

00524
107



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE QUIMICA

**CALIFACION DE AREA PARA LA
FABRICACION DE TABLETAS**

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA
P R E S E N T A :
KARINA ITZUMI MEDINA HERNANDEZ



MEXICO, D. F.



**EXAMENES PROFESIONALES
FACULTAD DE QUIMICA**

2003

1



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

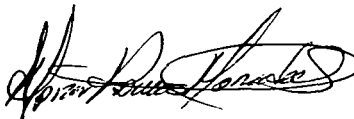
JURADO ASIGNADO

Presidente
Vocal
Secretario
1er. Suplente
2do. Suplente

M en C. Norma Trinidad González Monzón
M en C. María del Socorro Alpizar Ramos
Dr. Samuel Enoch Estrada Soto
Q.F.B. Raúl Lugo Villegas
Q.F.B. Ivan Alejandro Franco Morales

Sitio donde se desarrolló el tema:

**Laboratorio de Tecnología Farmacéutica. Departamento de Farmacia,
Facultad de Química, UNAM.**



Asesor del tema:

M. en C. María del Socorro Alpizar Ramos



Sustentante

Karina Itzumi Medina Hernández

A MIS PADRES CON MUCHO CARIÑO
QUE ME HAN BRINDADO SU APOYO Y
COMPRESIÓN EN EL TRANCURSO
DE MI FORMACION PROFESIONAL,
SIN DEJAR QUE TROPIECE.

A MIS HERMANOS POR LA PERMANENTE AYUDA
QUE ME OFRECIERON
EN EL TRANCURSO DE MI CARRERA.

A FRANCISCO JAVIER ARIAS GONZALEZ
POR SU VALIOSO APOYO, ÁNIMO Y AMOR
QUE ME HA DADO.

A MIS AMIGOS QUE ESTUVIERON CONMIGO
EN EL TRANCURSO DE LA CARRERA.

A LA PROFESORA ALPIZAR RAMOS
Y AL LABORATORIO DE TECNOLOGIA
FARMACEUTICA DE LA FACULTAD DE
QUIMICA QUE HICIERON POSIBLE LA
REALIZACION DE ESTE TRABAJO.

TITULO: CALIFICACION DE AREA PARA LA FABRICACION DE TABLETAS

PAGINA

I. Objetivos

II. Introducción

III. Laboratorio de Tecnología Farmacéutica	3
3.1 Ubicación del Laboratorio de Tecnología farmacéutica	4
3.2 Función de cada cubículo del Laboratorio de Tecnología Farmacéutica	6
3.2.1 Aula	6
3.2.2 Cubículo de control de Calidad	6
3.2.3 Cubículos de Pesada	7
3.2.4 Cubículo para Almacén	8
3.2.5 Almacén General	9
3.2.6 Cubículo para procesos de secado	9
3.2.7 Cubículo para oficina	10
3.2.8 Cubículos de procesos	10
3.2.9 Cuarto de lavado	12
3.2.10 Laboratorio de Investigación	12
3.2.11 Area aséptica de inyectables	13
3.2.12 Diagrama de los cubículos del laboratorio de tecnología Farmacéutica	14
IV. Proceso de fabricación de tabletas	16
4.1 Generalidades	17
4.1.1 Clasificación de las tabletas	17
4.1.2 Componentes de las tabletas	19
4.1.3 Proceso de fabricación de las tabletas	20
4.1.4 Equipo utilizado en la elaboración de tabletas	22
4.2 Area de tableteado en la Industria farmacéutica	24
4.3 Consideraciones del diseño de un área de tableteado	26
V. Validación	34
5.1 Generalidades	35
5.1.1 Etapas de la validación	37
5.1.2 Protocolo de validación	37
5.1.3 Reporte de validación	38
5.1.4 Organización de la validación	39
5.1.5 Certificación de la validación	39
5.1.6 Auditoria	40

4

5.1.7 Control de Proceso	40
5.2 Tipos de validación	41
5.2.1 Validación analítica	41
5.2.2 Validación del sistema de computo	41
5.2.3 Validación de procesos	42
5.2.3.1 Validación prospectiva	42
5.2.3.2 Validación concurrente	47
5.2.3.3 Validación retrospectiva	47
5.2.3.4 Revalidación	48
5.2.3.4.1 Revalidación en caso de cambios	48
5.2.3.4.2 Periodo de revalidación	50
5.3 Etapas del proceso de calificación de un área	51
5.4 Parámetros de monitoreo	51
VI. Calificación de un cubículo del Laboratorio de Tecnología Farmacéutica	53
6.1 Propuesta de protocolo para la calificación de un área de tableteado	54
6.2 Calificación del cubículo 4 del Laboratorio de Tecnología Farmacéutica	57
6.3 Análisis de riesgo	65
6.4 Monitoreo ambiental	69
6.4.1 Calidad microbiológica del aire	69
6.4.2 Contenido Microbiano del aire	70
6.4.3 Control de los microorganismos del aire interior	70
6.4.4 Control de Parámetros de un Proceso Ambiental	71
6.4.5 Monitoreo ambiental del cubículo 4	72
6.4.6 PNO "Preparación de medios de cultivo"	73
6.4.7 PNO "Monitoreo ambiental de un área para fabricar tabletas"	77
VII. Conclusiones	82
VIII. Bibliografía	

I. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

- ◆ Establecer la metodología a seguir al calificar el diseño y construcción del cubículo 4 del Laboratorio de Tecnología Farmacéutica empleada en la fabricación de tabletas.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- ◆ Desarrollar un listado de verificación acorde a los requerimientos de la NOM-059-SSA1-1993 BPF's para la calificación del área de fabricación de tabletas.

II. INTRODUCCION

Como consecuencia del constante cambio tecnológico la industria farmacéutica requiere de profesionales con experiencia y conocimientos actualizados en cada uno de los diferentes departamentos que componen una compañía farmacéutica. En esta tesis se presenta una propuesta para llevar a cabo la calificación de una área para fabricar tabletas que ofrece el laboratorio de Tecnología Farmacéutica, las instalaciones de dicho laboratorio asemejan un laboratorio de la industria farmacéutica por lo que en éste se realizan prácticas que ayudan al alumno a tener conocimiento de cómo se trabaja en la industria.

La calificación de un área es la evaluación de las características de los elementos que la componen, los cuales si se mantienen bajo control se va a obtener un producto de calidad que cumpla con normas oficiales y del fabricante.

La calificación de las instalaciones es uno de los requisitos para llevar a cabo la validación de un proceso.

La validación de un proceso involucra calificar previamente las instalaciones, equipos y personal, así como materias primas, proceso de manufactura y sistemas críticos.

En la fabricación de un producto es muy importante mantener la calidad, la seguridad y la eficacia, pero para lograr esto con éxito, se necesita conocer perfectamente cada una de las etapas de un proceso y mantener bajo control las variables que puedan afectar el producto, es por esto que se ha tenido que recurrir a la validación de procesos que nos aporta la información suficiente que certifica que un producto cumple con las especificaciones de efectividad, seguridad y confiabilidad.

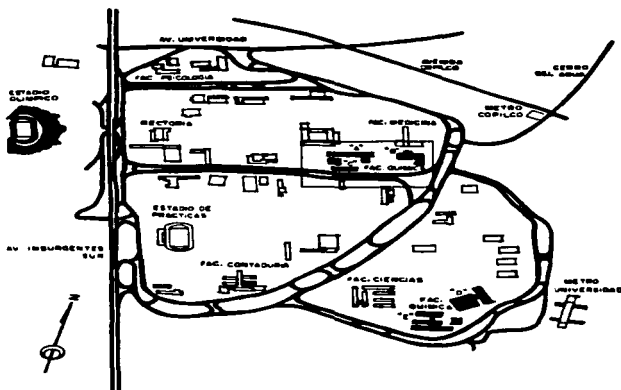
III. LABORATORIO DE TECNOLOGIA FARMACEUTICA

3.1 Ubicación del Laboratorio de Tecnología Farmacéutica

El laboratorio de Tecnología Farmacéutica se localiza al lado sur del edificio "A" de la Facultad de Química, cuenta con una construcción de 346 m² de los cuales 25.50 m corresponden a la pared poniente, 15.25 m a la pared sur, 20.65 m y 4.85 m a la pared oriente y 9.10 m y 6.15 m a la pared norte.

Plano No.1

Ubicación del Laboratorio de Tecnología Farmacéutica, dentro del edificio "A" de la Facultad de Química.



La construcción la constituyen muros de tabique rojo y block vidriado pegados con arena y cemento, soportados por columnas, piso de concreto recubierto de pintura epóxica, techo formado por plafones armados con canales y colgantes, formando

una cama para recibir el plafón de tablaroca; los plafones tienen un acabado de pintura epóxica.

El laboratorio se compone de 11 cubículos, la separación entre un cubículo y otro es por cancelles formados por perfiles de aluminio de 5 cm y por tableros de aluminio de 90 cm de altura y de ahí al techo son de vidrio.

Las instalaciones del laboratorio fueron diseñadas y construidas para soportar las condiciones naturales y las originadas por las actividades realizadas en el laboratorio. Cuenta con espacio suficiente para la operación, mantenimiento de equipo y tránsito de personas.

La ventilación es mediante sistemas de extracción e inyección de aire los cuales han sido colocados de manera independiente en cada uno de los cubículos. Esta se colocó para proteger al personal de los polvos, humos, gases y vapores de sustancias químicas que son producidos durante los diferentes procesos que se llevan a cabo durante la realización de las prácticas que desarrollan los alumnos.

La iluminación en el laboratorio se obtiene en forma natural a través de ventanales y de manera artificial mediante lámparas de luz blanca.

Se cuenta con un sistema de documentación limitado (algunos PNO'S de operación y limpieza).

Todos los cubículos del laboratorio cuenta con servicio de energía eléctrica, los contactos y apagadores ubicados en cada uno de los cubículos se encuentran identificados con el voltaje con el cual se debe trabajar, además se cuenta con conexiones con línea a tierra.

Del mismo modo cada cubículo cuenta con servicios de agua potable y drenaje. El drenaje es de material resistente a la acción de los reactivos.

Todos los fluidos como son gas, agua potable y vacío son conducidos a través de tuberías y regulados a través de llaves.

3.2 Función de cada cubículo del Laboratorio de Tecnología Farmacéutica.

3.2.1 Aula

En esta aula se da la explicación teórica de las sesiones experimentales que se realizan en dicho laboratorio sobre las diferentes asignaturas que son impartidas en esta. Su cupo es de 36 alumnos.

Se forma de 4 muros, en la pared oriente se localiza la puerta de acceso, cuenta con ventanales ubicados en la pared poniente a través de los cuales se logra iluminación de forma natural, lámparas de luz blanca, dos contactos para corriente eléctrica ubicados en la pared norte y de sistemas de extracción e inyección de aire. Además está acondicionado con 36 pupitres, escritorio y silla para el profesor, pizarrón y pantalla para proyecciones, además de un extintor tipo B, el cual contiene CO₂.

3.2.2 Cubículo de Control de Calidad

En este Cubículo se llevan a cabo determinaciones analíticas básicas como dureza, viscosidad, tiempo de desintegración, humedad, pH, porcentaje de disolución, friabilidad y velocidad de flujo de productos terminados y en proceso de fabricación.

Se ubica a un lado del aula de enseñanza, su superficie abarca 4.00 m x 4.95 m, el acceso a dicho cubículo es por una puerta de 1.50 m de altura que se encuentra en el lado oriente, está formado además por dos cancelos que

constituyen las paredes sur y oriente, y de dos muros que se encuentran en las paredes norte y poniente.

Cuenta con 6 lámparas de luz blanca, un ventanal en el lado poniente, contactos eléctricos de 110 y 120 v y de sistemas de extracción e inyección de aire. Además dispone de una mesa tipo laboratorio de 4.10 x 0.77 m con cubierta de formica color negro sobre triplay de madera de pino de 9 mm de espesor, soportada por dos gabinetes de lamina CR calibre No. 18 de 46 cm de ancho por 62.5 cm de profundidad y 73.5 cm de altura y dos paralelos del mismo material de 3.8 cm de ancho, ambos de color beige, los gabinetes están compuestos por un cajón y un anaquel de la puerta abatible; uniendo cada gabinete y paralelo, hay un descansapie de tubular de 38 mm de diámetro; la mesa tiene los servicios de aire comprimido, una salida de gas en la cual se conectan mangueras de latex, agua corriente y sobre esta mesa se encuentran además todos los equipos necesarios para realizar las determinaciones de control de calidad correspondientes.

3.2.3 Cubículos de Pesada

El laboratorio cuenta con tres cubículos de pesadas, en estos se lleva acabo el pesado de las materias primas requeridas en las sesiones experimentales de las diferentes asignaturas que se imparten en dicho laboratorio.

Cada cubículo cuenta con lámparas de luz blanca y contactos de corriente eléctrica, 2 mesas de concreto armado, acabado pulido y nivelado, de balanzas analíticas, granatarias y digitales. Las mesas se encuentran pintadas con pintura epóxica de color gris, sostenidas por dos muros de tabique de 14 cm aplanado y acabado con pintura epóxica de término fino. En la unión de los muros y la mesa hay una junta de neopreno de 1 cm de espesor que sirve como amortiguador

Las dimensiones con las que cuenta cada cubículo son:

- Cubículo de pesadas I.- tiene una superficie de 2.46 x 2.46 m, esta acondicionado por dos cancelas que forman las paredes sur y poniente, de dos muros en las paredes norte y oriente y la puerta de acceso se encuentra en la pared poniente.
- Cubículo de pesadas II.- tiene una superficie de 2.46 x 2.47 m, esta acondicionado por tres cancelas que forman las paredes norte, sur y poniente, y la puerta de acceso se encuentra en la pared poniente.
- Cubículo de pesadas III.- tiene una superficie de 2.44 x 2.47 m, esta acondicionado por tres cancelas que forman las paredes norte, sur y oriente y tiene acceso a través de una puerta con orientación contraria a los otros dos cubículos, es decir, del lado oriente.

3.2.4 Cubículo para Almacén

En este cubículo se almacenan materiales y equipos que se utilizan durante el desarrollo de las diferentes prácticas que se realizan.

El cubículo para almacén, mide 3.6 x 4.00 m , sus paredes norte y oriente las forman dos cancelas, las paredes sur y poniente dos muros; el acceso es a través de una puerta doble de 1.43 m que se ubica en la pared oriente. Este cubículo tiene una salida emergencia con una puerta de 1.70 m. se encuentra acondicionado con lámparas de luz blanca, ventanales, contactos para corriente eléctrica trifásica, por una mesa que se encuentra en el lado sur con dimensiones de 3.70x 0.77 m con una cubierta de formaica negra y soportada por 3 gabinetes; esta mesa tiene las mismas características y servicios que la mesa que se encuentra en el cubículo de Control.

3.2.5 Almacén General

En este cubículo se almacenan las materias primas, material de vidrio y otros materiales que son requeridos en la realización de las prácticas, además cuenta este almacén con un área de cuarentena.

Las dimensiones de este almacén general son de 7.45 x 2.44 m, se forma por un muro en la pared poniente y de tres cancelos que forman las paredes norte, sur y oriente, en este último (oriente) se ubica la puerta de acceso. Esta acondicionado con lámparas de luz blanca, contactos de corriente eléctrica monofásica, tablero eléctrico para el control general de la planta y el sistema extractor de polvos, y tres anaqueles.

3.2.6 Cubículo para procesos de secado

En este cubículo se llevan a cabo procesos de secado de materias primas que se utilizan en las prácticas.

Las dimensiones de este cubículo son de 3.69 x 3.64 m, se forma por dos muros uno en la pared oriente y otro en la pared sur y de dos cancelos que forman las paredes norte, y poniente. Cuenta con una mesa que tiene las mismas características que la mesa que se encuentra en el cubículo de Control de Calidad. La mesa está sostenida por dos gabinetes y un paral, unidos por un tubo descansapie, tiene un contacto doble de corriente monofásica en la pared sur en la mesa, 4 interruptores termomagnéticos en gabinetes se superponen, dos en la pared oriente y dos en la pared sur, estos contactos son independientes del control central. El cubículo está equipado con un sistema extractor de polvos y está iluminado por 4 lámparas de luz blanca, y cuenta con una rejilla de desagüe.

El cubículo tiene una estufa, dos computadoras y una impresora ya que también funciona como área de atención a los alumnos.

3.2.7 Cubículo para Oficina

En el cubículo para oficina se llevan acabo labores administrativas, se coordina y verifica que se lleven acabo las actividades que se realizan en el laboratorio de Tecnología Farmacéutica.

El cubículo mide 3.35 x 2.75 m, consta de tres cancelas que forman las paredes norte, sur y poniente, en este último (poniente) se encuentra la puerta de acceso. Cuenta con un muro en la pared oriente, en la cual se encuentra un contacto de doble corriente monofásica y un contacto de corriente trifásica, además cuenta con un equipo extractor de polvos en el techo de este cubículo y de dos lámparas de luz blanca. Esta acondicionado con escritorio, sillas y un pequeño estante para guardar libros y documentos.

3.2.8 Cubículos de Procesos

Se cuenta con siete cubículos de Proceso, en estos se desarrollan las sesiones experimentales de los diferentes procesos contemplados dentro de las asignaturas que se imparten en el laboratorio de Tecnología Farmacéutica, como son: Tecnología Farmacéutica I, Tecnología Farmacéutica II, Tecnología Farmacéutica III, Desarrollo Farmacéutico, además de los proyectos que se realizan para servicio social y tesis de licenciatura y posgrado.

Cada cubículo tiene diferentes dimensiones las cuales son:

- Cubículo de Proceso 1. Mide 2.40 x 4.00 m; sus paredes norte, sur y oriente las forman tres cancelas, la puerta de acceso se encuentra en la pared oriente, la pared poniente es un muro con un ventanal. En la pared poniente tiene una mesa de 2.10 x 0.77 m colocada sobre dos gabinetes unidos por dos descansapies tubular. La mesa tiene las mismas características y servicios que la mesa que se encuentra en el cubículo de control. Además el cubículo cuenta

con un contacto trifásico en el cancel norte y la iluminación se da por un ventanal y por dos lámparas de luz blanca.

- Cubículo de Proceso 2. Mide 2.53 x 4.00 m; sus paredes norte, sur y oriente las forman tres cancelos, la puerta de acceso se encuentra en la pared oriente, la pared poniente es un muro con un ventanal. Tiene una mesa con las mismas características que la mesa del cubículo I. Además el cubículo cuenta con un contacto trifásico en el cancel sur y la iluminación se da por un ventanal y por dos lámparas de luz blanca.

- Cubículo de Proceso 3. Mide 3.70 x 3.65 m; sus paredes norte, sur y oriente las forman tres cancelos, la puerta de acceso se encuentra en la pared oriente, la pared poniente es un muro con un ventanal. Tiene una mesa con las mismas características que la mesa del cubículo I. Además el cubículo cuenta con un contacto trifásico en el cancel sur y la iluminación se da por un ventanal y por dos lámparas de luz blanca.

- Cubículo de Proceso 4. Mide 3.41 x 3.64 m; sus paredes norte, oriente y poniente las forman tres cancelos, la puerta de acceso, la cual es doble se encuentra en la pared norte, y hay muro en la pared sur. Tiene una mesa con las mismas características que la mesa del cubículo de Control. El cubículo cuenta con un contacto trifásico ubicado en la esquina noreste, así como un sistema extractor de polvos y la iluminación este a cargo de cuatro lámparas de luz blanca.

- Cubículo de Proceso 5. Mide 3.26 x 2.25 m; sus paredes norte, sur y poniente las forman tres cancelos, la puerta de acceso se encuentra en la pared poniente, y tiene además un muro. Esta equipado con una mesa con las mismas características que la mesa del cubículo de secado, con un contacto trifásico ubicado en la esquina suroeste y un sistema extractor de polvos y la iluminación este a cargo de dos lámparas de luz blanca.

- **Cubículo de Proceso 6.** Mide 2.43 x 2.25 m; sus paredes norte, sur y poniente las forman tres cancelas, la puerta de acceso se encuentra en la pared poniente y hay muro en la pared oriente. Cuenta con una mesa con características similares a la del cubículo de proceso 1. Tiene además un sistema extractor de polvos y la iluminación este a cargo de una lámpara de luz blanca.
- **Cubículo de Proceso 7.** Mide 2.46 x 2.25 m; sus paredes norte, sur y poniente las forman tres cancelas, la puerta de acceso se encuentra en la pared poniente, y hay muro en la misma. Tiene una mesa con las mismas características que la mesa del cubículo de Proceso 1 además de un sistema extractor de polvos y la iluminación este a cargo de una lámpara de luz blanca.

3.2.9 Cuarto de lavado

El cuarto tiene 3 tarjas para lavado, en estas se lava el material y accesorios utilizados durante las prácticas.

Esta formado por tres cancelas ubicados en las paredes norte, sur y poniente y por un muro en la pared oriente, además cuenta con un sistema extractor de polvos y la iluminación es por lámparas de luz blanca.

3.2.10 Laboratorio de investigación

El Cubículo mide 2.60 x 4.00 m de superficie sus paredes norte y oriente las forman dos cancelas y las paredes sur y poniente dos muros; el acceso es a través de una puerta de cancel de aluminio que se ubica en la pared oriente. Este cubículo tiene una salida emergencia con una puerta de 1.70 m. se encuentra acondicionado con lámparas de luz blanca, ventanales en la pared poniente, contactos para corriente eléctrica trifásica, por una mesa que se encuentra en el

lado sur con dimensiones de 3.70x 0.77 m con una cubierta de formaica negra y soportada por 3 gabinetes; esta mesa tiene las mismas características y servicios que la mesa que se encuentra en el cubículo de Control de calidad.

3.2.11 Área aséptica de inyectables

Esta área se compone de cancelos de aluminio y un muro en la pared central y la iluminación es por lámparas de luz blanca.

El cubículo está formado por:

- a) Área de preparación de soluciones. Esta área cuenta con 2 tarjas dobles de acero inoxidable, soportado por dos gavetas de metal, además cuenta con un sistema de extracción de polvos.
En esta área se preparan las soluciones que se utilizan durante la elaboración de inyectables.

- b) Vestidor. Se compone por cancelos de aluminio y tabla roca recubierta. En este cuarto se lleva acabo la técnica de vestido para el acceso al área aséptica. En el cuarto se encuentra el material requerido para poder entrar al área aséptica, como es:
 - Uniforme estéril completo en buen estado
 - Guantes de cirujano estériles
 - Aspersor manual con sanitizante para manos

- c) Área aséptica. Esta formada por dos muros y dos cancelos. Cuenta con un gabinete de metal con cubierta de acero inoxidable, flujo laminar horizontal, horno para esterilizar, una mesa tipo laboratorio con cubierta de acero inoxidable soportada por dos gabinetes de metal, además cuneta con bancos.

Esta área también cuenta con un tanque de aire, una máquina dosificadora y una máquina selladora de ampollitas.

Es en esta área donde se lleva a cabo el proceso de dosificado de inyectables, por lo que esta área debe cumplir con los requerimientos sanitarios involucrados en su manufactura.

3.2.12 Diagrama de los cubículos del laboratorio de Tecnología Farmacéutica

AE: Aula de Enseñanza

CC: Cubículo de Control de calidad

CP: Cubículo de Pesadas (1,2,3)

CA: Cubículo para Almacén

AG: Almacén General

PS: Cubículo para Procesos de Secado

CO: Cubículo para Oficina

CPr: Cubículo de Procesos (1, 2, 3, 4, 5, 6,7)

CL: Cuarto de Lavado

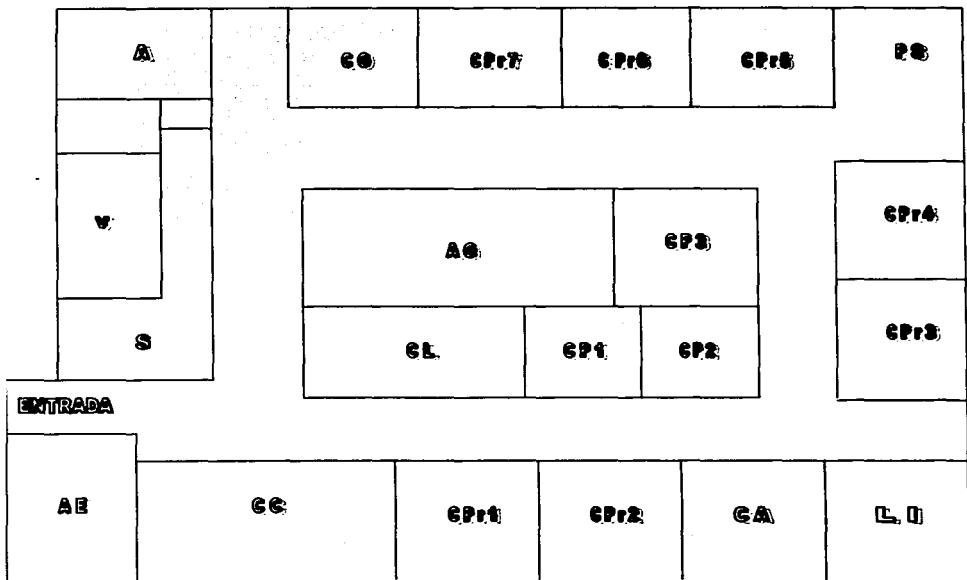
LA: Laboratorio de Investigación

AI: Área de Inyectables

S: Preparación de Soluciones

V: Vestidor

A: Área aséptica



IV. PROCESO DE FABRICACION DE TABLETAS

4.1. Generalidades

Las tabletas son formas farmacéuticas sólidas de dosificación única que contienen principios activos y excipientes, y se preparan por compresión o moldeo.

La mayoría de las veces las tabletas son discoidales, pero también pueden ser redondas, ovaladas, oblongas, cilíndricas y triangulares. Su peso y tamaño varía según la cantidad de principio activo que contienen y la forma de administración. Las superficies inferior y superior pueden ser planos, redondas, cóncavas o convexas en diferentes grados.

Las tabletas se caracterizan considerando las especificaciones de apariencia, dureza, tiempo de desintegración, dimensiones, uniformidad de peso, disolución y friabilidad; estas especificaciones aseguran al fabricante que las tabletas no varían de un lote a otro.

Las tabletas se han convertido en la forma farmacéutica mas popular por las ventajas que ofrece al fabricante y al paciente.

4.1.1 Clasificación de las tabletas

De acuerdo al proceso de manufactura las tabletas pueden ser de dos tipos:

- comprimidas
- moldeadas

❖ Las tabletas comprimidas se fabrican por compresión y contienen una serie de excipientes, para formular una tableta de este tipo se debe considerar:

- dosis o cantidad de principio activo
- estabilidad del principio activo
- solubilidad del principio activo

- densidad real del principio activo
- compresibilidad del principio activo
- biodisponibilidad del principio activo
- selección de excipientes
- método de granulación
- caracterización de la granulación
- capacidad, dimensiones y tipo de tableteadora por emplear
- condiciones ambientales
- estabilidad final del producto

Dentro de las tabletas fabricadas por compresión se encuentran:

- Tabletas recubiertas por azúcar, polímeros o entéricas; esta cubierta permite dosificar fármacos de sabor u olor objetable, protege aquellos que son susceptibles a la oxidación, regula la liberación del fármaco y permiten usarse en fármacos que son inactivos o destruidos en el estómago o que irritan la mucosa.
- Tabletas para administración oral, se depositan en la boca para ser deglutidas o trituradas.
- Tabletas para disolverse, son utilizadas en la preparación de soluciones o para impartirles determinadas características a las soluciones, se deben rotular para indicar que no son ingeribles.
- Tabletas efervescentes, estas contienen además del fármaco bicarbonato de sodio y un ácido orgánico como tartárico o cítrico, estos excipientes en presencia de agua reaccionan liberando dióxido de carbono, que actúa como desintegrador y produce efervescencia.

- **Tabletas vaginales**, se depositan en la vagina y por lo general contienen lactosa como diluyente, como no se administra por vía oral debe estar rotulado para indicar su forma correcta de empleo.
- **Tabletas bucales y sublinguales**, las primeras se disuelven lentamente en la cavidad bucal, mientras que las segundas lo hacen rápidamente.
 - ◊ **Las tabletas moldeadas** se preparan empleando ingredientes solubles para que la tableta se desintegre rápidamente, los excipientes que más se emplean son la lactosa, dextrosa, manitol y mezclas de ellos.

4.1.2 Componentes de las tabletas

Las tabletas además del fármaco contienen una cantidad de materiales inertes conocidos como aditivos o excipientes, estos materiales se dividen en dos grupos:

1. Excipientes que imparten características de procesamiento y compresión a la formulación satisfactoriamente, como los diluyentes, aglutinantes, deslizantes y lubricantes.
2. Excipientes que ayudan a brindar características físicas deseadas a las tabletas, en este grupo se encuentran los desintegrantes, colorantes, agentes saborizantes y edulcorantes y en el caso de las tabletas de liberación controlada los polímeros o ceras u otros materiales que retardan la disolución.

Excipientes

- **Diluyentes**: se utilizan para ajustar el peso de las tabletas y de esta forma se consigue una masa adecuada para comprimir.

- **Aglutinantes**: son materiales que tienen la capacidad de ligar partículas de polvo formando gránulos cohesivos, produciendo con esto tabletas con buena dureza y baja friabilidad.
- **Deslizantes**: se utilizan para facilitar el flujo gránulo-gránulo, permitiendo que el polvo fluya de la tolva a la matriz.
- **Lubricantes**: reducen la fricción generada en la etapa de compresión entre las partículas.
- **Desintegrantes**: permiten la desintegración o disgregación de la tableta en el agua o en el jugo gástrico acelerando la liberación del fármaco de la tableta.
- **Colorantes**: se emplean con el propósito de eliminar los colores desagradables, para identificar la variedad de productos y para mejorar la apariencia de las tabletas.
- **Saborizantes y edulcorantes**: son líquidos aceitosos que se incorporan en las soluciones aglutinantes o en seco.

4.1.3 Proceso de fabricación de las tabletas

Existen cuatro procesos para fabricar tabletas, granulación vía húmeda, granulación vía seca, compresión directa para fabricar tabletas comprimidas y el proceso de moldeo.

- **Granulación vía húmeda**: es el proceso más utilizado en la industria ya que los polvos se transforman en gránulos permitiendo con esto que haya una mayor cohesividad y flujo, propiedades que facilitan la compresión. La desventaja que presenta este proceso es que involucra muchas etapas y materiales, pero

la ventaja radica en que permite la manipulación de sustancias que no son adecuadas para compresión directa.

Las etapas que involucra este proceso son: pesado de fármacos y excipientes, tamizado en seco, mezclado, preparación de solución aglutinante, adición de solución aglutinante, tamizado de la masa húmeda, secado del granulado, tamizado del granulado seco, lubricación y compresión.

- **Granulación vía seca:** este proceso es utilizado cuando los fármacos poseen suficientes características de compresibilidad, así como cuando son sensibles a la humedad o incapaces de soportar temperaturas elevadas durante el secado, o bien cuando los componentes de la tableta poseen propiedades inherentes, aglutinantes o cohesivas. Las ventajas que presenta son que requiere pocas etapas, personal, equipo y espacio, además de que no requiere soluciones aglutinantes; sus desventajas son que se requiere usar una presión de granulación demasiado alta lo que afecta el tiempo de desintegración.

Las etapas que se llevan a cabo son: surtido de materias primas, tamizado, mezclado, precompresión, molienda, tamizado y compresión.

- **Compresión directa:** este proceso consiste en compactar las tabletas de manera directa, utilizando el material en polvo sin modificarle su naturaleza física, por lo que los materiales utilizados deben poseer propiedades de fluidez, compresibilidad elevada, altamente compactables, y gran adhesividad. Presenta las ventajas de eliminar etapas de fabricación, tiempo y equipo, suprime calor y humedad aumentando con esto la estabilidad física y química del fármaco; las desventajas son que se utilizan materiales costosos y poca disponibilidad comercial.

El proceso involucra: surtido de materias primas, tamizado, mezclado y compresión.

- **Proceso de moldeado:** este proceso requiere de ingredientes solubles, un claro ejemplo de estas tabletas son las sublinguales de nitroglicerina.

El proceso involucra el surtido de materias primas, pesado de las mismas, mezclado del principio activo, diluyentes y desintegrantes, humectación de la mezcla de polvos con una solución de etanol-agua y moldeado de las tabletas.

4.1.4 Equipo utilizado en la elaboración de tabletas.

La operación de dos punzones de acero dentro de una cavidad con matriz de acero es la que permite la compresión de las tabletas. La tableta se forma por la presión que ejercen estos punzones sobre la granulación dentro de la cavidad matriz.

Las tabletas adquieren el tamaño y la forma de los punzones y de la matriz utilizada, así de esta forma la curvatura de las caras de los punzones define la forma de las tabletas, los diámetros que son tomados como estándares son: 4.5 mm, 5.5 mm, 6.2 mm, 7.1 mm, 7.9 mm, 8.7 mm, 11.1 mm, 12.7 mm, 14.2 mm, 15.8 mm, 17.4 mm 19 mm. Para las tabletas ranuradas se emplean punzones con crestas en sus caras y del mismo modo las tabletas talladas o resaltadas con símbolos o iniciales necesitan punzones con caras resaltadas o talladas con los diseños correspondientes.

Al igual que al producto terminado se le realiza un control de calidad también se debe tener un programa de control de calidad para los punzones y las matrices, este programa es llamado herramientado, dicho programa permite producir tabletas físicamente perfectas.

Es muy importante cuidar los punzones y matrices, por lo que se deben pulir y mantener libres de herrumbre e imperfecciones y en el caso de que se este

trabajando con materiales que piquen o erosionen las matrices, estas deben revestirse con cromo, evitar que los punzones caigan sobre superficies duras ya que se pueden astillar sus bordes. Al quitar los punzones de la máquina deben lavarse con agua tibia jabonosa y secarse con un paño limpio. Tanto las matrices como los punzones se cubren con grasa o aceite para protegerlas de la atmósfera y se guardan en cajas o tubos de papel.

Las máquinas que mas frecuentemente se usan son:

- máquinas de punzón simple: son las más simples en la elaboración de tabletas ya que solo posee un punzón para realizar la compresión. Aunque la mayoría de los modelos son eléctricos hay varios que son manuales. Se compone de una zapata de alimentación que contiene la granulación y esta es colocada sobre la cavidad de la matriz, la que luego se llena y permite que los punzones lleven acabo la compresión del granulado para formar la tableta.
- máquinas rotativas: estas máquinas se utilizan cuando la producción es a gran escala. Dispone de un cabezal que contiene un juego de punzones y matrices que giran en forma continua, mientras la granulación se desliza de la tolva a través de un bastidor de alimentación y llega a las matrices que están colocadas sobre una placa de acero que gira debajo.
- máquinas rotativas de alta velocidad: estas máquinas son capaces de producir la compresión de las tabletas a altas velocidades de producción, esto se logra aumentando la cantidad de estaciones, es decir, de juegos de punzones y matrices en cada revolución del cabezal de la máquina; en algunos puntos se instala compresión doble.
- máquinas rotativas para elaborar tabletas con capas múltiples: estas máquinas tienen la capacidad de producir tabletas de capas múltiples, lo que da como ventaja que si hay fármacos que no son compatibles estos pueden integrarse en una sola tableta separándolos por una capa de material inerte. Este método

facilita la formulación de medicaciones de liberación retardada y ofrece una variedad de posibilidades de combinaciones de color.

4.2. Área de tableteo en la Industria Farmacéutica.

Corresponde a la Secretaría de Salud establecer los requisitos que se deben cumplir en el transcurso de un proceso de fabricación de medicamentos para garantizar con esto la calidad de los productos y de esta manera conservar el bienestar y desarrollo social de la comunidad.

Calidad se define según la NOM-059-SSA1-1993 "Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos" como el cumplimiento de especificaciones establecidas para garantizar la aptitud de uso.

Toda industria farmacéutica para obtener productos de calidad debe seguir las Buenas Prácticas de Fabricación que establecen y requieren del control del personal, equipo, instalaciones, documentación, materiales, así como de todas las etapas del proceso de fabricación.

La NOM-059-SSA1-1993 "Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos" establece que Buenas Prácticas de Fabricación son el conjunto de lineamientos y actividades relacionadas entre sí, destinadas a garantizar que los productos farmacéuticos elaborados tengan y mantengan la identidad, pureza, concentración, potencia e inocuidad requeridas para su uso.

Un área de tableteo debe estar localizada, diseñada, construida y conservada de acuerdo a los procesos de fabricación que se realizan en ella, debe favorecer un flujo de materiales y personal que no ponga en riesgo la calidad de los

productos y procesos, y de esta forma garantizar la seguridad y eficiencia además de evitar contaminación.

Las dimensiones que debe tener el área de tableado están en función de la capacidad de producción y del número de productos que se fabrican.

Toda área debe contar con un encargado, en este caso el encargado del área de tableado tiene como función, sin perjuicio de las obligaciones y responsabilidades que correspondan al responsable sanitario, conforme a la Ley General de Salud y al Reglamento de Insumos para la Salud:

- **Que los productos se fabriquen dentro de especificaciones, de acuerdo con las Buenas Prácticas de Fabricación, procedimientos normalizados de operación y documentos autorizados.**
- **Que las áreas, equipos y sistemas críticos cumplan con lo indicado en la NOM-059-SSA1-1993.**
- **Que se lleven acabo estudios de validación de los procesos de fabricación y de los sistemas involucrados.**

Así mismo el personal que se encuentra en esta área debe estar consciente de que no debe portar objetos que puedan afectar la calidad de los productos o se ponga en riesgo la salud del propio trabajador.

Además deben tener conocimiento de que no pueden tener conductas que pongan en riesgo la calidad sanitaria de los medicamentos, tales como fumar, mascar, comer o beber.

4.3 Consideraciones del diseño de un área de tableteo

1. Diseño y construcción.

- a) El diseño y construcción de esta área debe ser adecuado para efectuar el proceso de tableteo, asimismo debe facilitar su limpieza y mantenimiento, así como conservar las condiciones apropiadas para evitar cualquier contaminación.
- b) El tamaño debe ser de acuerdo a la capacidad de producción y a la variedad de productos que se fabriquen.
- c) Esta área debe contar con el espacio suficiente y funcional para facilitar el flujo de materiales y el acceso debe ser restringido al personal no autorizado.
- d) Se debe contar con un plano arquitectónico actualizado del área donde se indique la distribución de los diferentes equipos así como el plano de los sistemas críticos.

La NOM-059-SSA1-1993 "Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria química farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos" define Sistemas Críticos como aquellos que tienen impacto directo en los procesos o productos.

Los sistemas críticos son:

- HVAC: calefacción, ventilación y aire acondicionado
- Agua: purificada y potable
- Aire comprimido
- Sistema de drenaje

e) Esta área de tableado debe estar separada de las siguientes áreas:

- almacenes
- unidad de calidad
- servicios al personal
- otras áreas de producción donde se trabaje con principios activos de alto riesgo o peligrosos

Tal separación se hace con el fin de evitar posibles contaminaciones, es decir, de la presencia de entidades físicas, químicas o biológicas indeseables. O bien ocasionar una contaminación cruzada con entidades provenientes de otros procesos de fabricación.

f) El diseño del área debe evitar la acumulación de polvo y el crecimiento de microorganismos, por lo que las superficies interiores de las áreas de producción deben contar con acabados sanitarios y además estos deben resistir los agentes químicos que se utilizan. Estos acabados sanitarios son curvas sanitarias en uniones de muros, pisos y techos hechos a base de falso plafon de material durock.

Los acabados en muros y plafond son a base de resinas y pintura epóxica y el piso es en forma de mortero con cubierta de pintura epóxica.

La NOM-059-SSA1-1993 "Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos" define:

- Acabado Sanitario como la terminación que se le da a las superficies interiores de las áreas con la finalidad de evitar la acumulación de partículas viables y no viables y facilitar su limpieza.
- Partículas viables como cualquier partícula que bajo condiciones ambientales apropiadas puede reproducirse.

- g) Los materiales utilizados en paredes, techos, puertas deben minimizar la acumulación de contaminantes potenciales y facilitar la limpieza, por lo que deben ser lisas y no porosas de modo que sobre de estas se debe aplicar un sellador y luego una resina plástica flexible, para evitar la aparición de grietas y la absorción de contaminantes y facilitar el proceso de limpieza.**
- h) De este modo las especificaciones de construcción marcan que la superficie sea lisa, de soldadura sanitaria, uniones tipo clamp y no presentar codos o piernas muertas.**

2. Tuberías y cañería

- a) Todas las tuberías se deben identificar, en base al código de colores que marca la NOM-028-STPS-1994 "para servicios generales".**
- b) Todos los drenajes del área deben ser del tamaño adecuado y estar contruidos de tal forma que se impida el regreso de gases o líquidos. Si el drenaje se encuentra conectado a una coladera o alcantarilla, este debe tener una trampa o algún dispositivo que evite la contaminación.**

3. Iluminación y ventilación

- a) El área debe estar iluminada y ventilada en forma efectiva.**
- b) Las instalaciones de servicios como aire comprimido, agua, ductos de ventilación y líneas de energía eléctrica deben encontrarse ocultas o fuera del área. Del mismo modo su ubicación y diseño debe ser tal que permita su mantenimiento.**

- c) El área debe estar iluminada, ventilada y contar con control de aire, polvo, temperatura y humedad, además de indicadores de presión diferencial, la cual debe estar balanceada de tal forma que evite la contaminación.
- d) El diseño de los sistemas de extracción de aire y ventilación debe ser de tal forma que no se permita el ingreso de contaminantes externos.
- e) La construcción y diseño de las lámparas debe ser a modo de que eviten la acumulación de polvo y permitan su limpieza, además deben contar con cubierta protectora lisa. Por lo que se recomienda que se encuentren empotradas a los techos, evitando bordes, los cuales se pueden sellar con silicona.
- f) El sistema de aire se encuentra controlado por ventiladores/extractores, prefiltros mecánicos y químicos, filtros absolutos, monitores de temperatura, humedad, presión estática, etc. Además de tableros y alarmas.
- g) La localización y mantenimiento de los filtros de aire afecta la calidad del aire que va al ambiente. La calidad se mide a través del tamaño de partícula por metro cúbico.
- h) Es muy importante seleccionar el filtro adecuado al proceso que se va a realizar, los filtros que más se usan son:
- AHU. Filtros de panel, para sitios no clasificados
 - AUH. Bolsas filtro, para sitios clase 300000
 - HEPA. Para sitios de clase 10000 o inferiores
- i) Los ductos de entrada de aire deben estar colocados cerca del cielo raso y las salidas de aire cerca del piso para permitir recirculación del aire del cuarto.

j) Debido a que en esta área se generan polvos se debe contar con sistemas de recolección y procedimientos para la disposición final de polvos colectados

4. Condiciones ambientales.

a) Se debe tomar en cuenta las condiciones con las cuales se trabajan como son temperatura, vibraciones, humedad, ruido y polvo para evitar que perjudiquen al operador o al producto directa o indirectamente.

b) En esta área las condiciones que se deben mantener son:

- Temperatura 18 - 22 °C
- Humedad un máximo de 60%
- Presión negativa con respecto a los pasillos
- Debe haber retorno de aire, la cantidad de aire depende de las dimensiones del cuarto

5. Limpieza.

a) El área se mantendrá ordenada y limpia de acuerdo a programas de limpieza específicos.

b) Para prevenir la contaminación del área se debe contar con PNO' S relacionados con la limpieza, el mantenimiento y el control de fauna nociva, así como de la disposición de desperdicios y basura.

c) Se debe contar con procedimientos de limpieza de cada uno de los equipos empleados en dicha área.

d) Cualquier equipo, instalación, etc, utilizado en la manufactura de un producto farmacéutico, debe mantenerse en una condición limpia. La basura y desperdicios se dispondrán de ellos en forma oportuna.

6. Materiales utilizados en las operaciones.

- a) Los materiales que se utilizan en las operaciones deben ser de acero inoxidable, vidrio y plástico.
- b) El acero inoxidable se recomienda para sistemas de agua que consten de generadores de vapor, tubería, tanques de almacenamiento, tanques de manufactura y equipos de limpieza.
- c) Los instrumentos, muebles y equipos son de acero inoxidable 304 y si alguno de estos está en contacto con el producto el acero inoxidable debe tener terminación de 3/6 L.
- d) No se debe usar madera en ningún mueble, bancos, etc, ya que esta se pudre y genera humedad y da abrigo para que se reproduzcan microorganismos.

7. Lavado del equipo.

- a) El agua para el lavado del equipo en la fase final, debe ser como mínimo agua potable.
- b) Se deben tener facilidades de lavado adecuadas, que incluyan agua fría y caliente; detergente o jabón y secadores de aire y toallas desechables.

8. Mantenimiento.

- a) Se debe mantener en buen estado cualquier equipo usado en la manufactura de un producto farmacéutico.

9. Clasificación de áreas.

Las áreas deben mantenerse con el grado de limpieza que corresponda a su clasificación, recibiendo aire que haya pasado a través de los filtros con el grado de eficiencia establecido en el diseño y construcción.

De acuerdo a la clasificación de áreas la cantidad de partículas por metro cúbico que están permitidas para un área de tableado es de 100 000 ya que pertenece a la clase E, esto se establece en base al grado de riesgo de la operación que se este realizando.

La clasificación de las áreas es la siguiente:

- **Clase A**
 - Están permitidas máximo 100 partículas de 0.5μ por m^3
 - Filtración terminal HEPA
 - Flujo de aire unidireccional, vertical u horizontal y presión constante
 - Aplica a áreas asépticas o áreas bajo campanas de flujo laminar

- **Clase B**
 - Están permitidas máximo 100 partículas de 0.5μ por m^3
 - Se requiere filtración terminal HEPA

- **Clase C**
 - Están permitidas 10 000 partículas de 0.5μ por m^3 y 70 partículas de 50μ por m^3
 - Se requiere filtración terminal HEPA
 - El flujo de aire puede ser unidireccional o multidireccional

- **Clase D**

- Están permitidas 100 000 partículas de 0.5 μ por m^3 y 700 partículas de 50 μ por m^3
- No se requiere filtración terminal HEPA
- La dirección del flujo de aire puede ser unidireccional o multidireccional

- **Clase E**

- Están permitidas 100 000 partículas de 0.5 μ por m^3 y 70 partículas de 50 μ por m^3
- No se requiere filtración terminal HEPA
- Se verifica la dirección del flujo de aire por ser áreas de operaciones unitarias no asépticas

V. VALIDACION

5.1 Generalidades

La aplicación de la validación se extiende a todo tipo de procesos, ya que genera conocimiento del proceso así como seguridad sobre lo que se está haciendo. Para llevarla a cabo se cuenta con diferentes referencias bibliográficas en donde se indican los protocolos a seguir elaborados por la FDA, la Unión Europea y otros organismos internacionales. Estos documentos se han ido perfeccionando con el tiempo a través del desarrollo tecnológico que va en aumento.

El proceso de validación comienza cuando se identifican las fuentes de variabilidad de un proceso.

Existen muchas definiciones para la validación, según la FDA (Food and Drug Administration) la validación es:

“El establecimiento de evidencia documentada la cual provee un alto grado de aseguramiento de que un proceso específico podrá producir productos en forma consistente de acuerdo a especificaciones y atributos de calidad predeterminados.”

De acuerdo a la Secretaría de Salud la validación es:

“El establecimiento de evidencia documentada, la cual provee cual es el proceso consistente. ”

Factores considerados en la validación

- a) Proveedores
- b) Servicios
- c) Instalaciones
- d) Procesos

- e) Equipos
- f) Métodos analíticos
- g) Instrumentos
- h) Documentación
- i) Personal
- j) Auditorías

De esta forma la validación permite conocer mejor los procesos mediante la detección de etapas críticas, disminuir el riesgo de desviaciones, disminuir el riesgo de no cumplir con estándares regulatorios y tener menor frecuencia de muestreo durante el control en proceso.

Ventajas de la validación

- Reduce costos. Se ha visto que un proceso validado es más eficiente ya que produce menos reprocesos, rechazos, mermas, re-análisis y re-inspecciones. Esto se logra gracias a que se tiene un proceso consistente, reproducible, confiable y de esta forma se tiene la ventaja comercial del producto asegurando su confiabilidad consiguiendo beneficios comerciales tangibles. Se debe tomar en cuenta el costo en tiempo y dinero, pensando siempre en la calidad del medicamento.
- Aseguramiento de la calidad. La validación es una extensión del concepto de garantía de calidad ya que es un estricto control del proceso necesario para asegurar la calidad del producto; de lo contrario sería imposible controlar un proceso sin conocer a fondo las posibilidades del mismo.
- Cumplimiento de normas legales. Para realizar una validación se deben seguir las normas de las Buenas Prácticas de Fabricación, lo que implica el cumplimiento de lo establecido por las autoridades sanitarias.

Limitaciones de la validación

Las limitaciones básicamente de la validación son la gran inversión monetaria, la disponibilidad de instalaciones, equipo, tecnología inadecuada y la concientización del personal.

5.1.1 Etapas de la validación

1. **Calificación de diseño**: Etapa en la cual se definen las especificaciones que debe cumplir una instalación, operación o equipo para obtener un producto final con las características establecidas por el cliente.
2. **Calificación de instalación**: Etapa en la que se compara la situación real de la instalación o equipo con lo definido como condición óptima en la calificación de diseño y lo indicado por el fabricante.
3. **Calificación de operación**: Etapa en la que se evalúan los elementos de operación de un sistema o equipo si funcionan de manera satisfactoria. De este modo se pueden definir en esta etapa los intervalos óptimos para el desarrollo de cualquier operación.
4. **Calificación de funcionamiento o desempeño**: Etapa en la que se evalúa el funcionamiento global del proceso para determinar su capacidad, estabilidad y reproducibilidad bajo condiciones que ya fueron controladas.

5.1.2 Protocolo de validación

El protocolo de validación es un documento que describe las actividades que se van a realizar en la validación, así como los criterios de aceptación para la aprobación de un proceso de manufactura.

Los elementos que componen un protocolo de validación son:

- **Objetivo**
- **Antecedentes**
- **Pre-requisitos (anexos de calificación de equipos)**
- **Frecuencia y condiciones de revalidación**
- **Responsables y aprobaciones**
- **Procedimiento detallado de fabricación (diagrama de flujo)**
- **Control de condiciones de operaciones críticas, retándolas cuando sea posible bajo un diseño experimental adecuado**
- **Descripción de pruebas selectivas de insumos, producto en proceso, producto terminado, especificaciones y valores esperados**
- **Indicación de métodos de muestreo, inspección y análisis en cada etapa**
- **Criterios de aceptación**
- **Gráficas de control para proceso**
- **Formato de reporte**
- **Bibliografía**
- **Anexos**

5.1.3 Reporte de validación

El reporte de validación es un documento que incluye los registros resultados y la evaluación de un programa de validación.

Este reporte se compone de:

- **Una copia de los resultados colectados**
- **Análisis de dichos resultados**
- **Gráficas de resultados**
- **Conclusiones y recomendaciones**

5.1.4 Organización de la validación

Un proyecto de validación necesita del apoyo de varios departamentos de la compañía por lo que su organización depende de la formación técnica del personal y de las áreas involucradas. Dichos departamentos generalmente son:

- a) Dirección General
- b) Producción
- c) Control de Calidad
- d) Validación
- e) Ingeniería y mantenimiento
- f) Desarrollo
- g) Documentación
- h) Compras
- i) Planeación

Cabe mencionar que cada uno de los departamentos antes mencionados tiene una responsabilidad con respecto a la validación por lo que pueden indicar la estrategia que sea mas conveniente con respecto a las prioridades y secuencia de trabajo.

5.1.5 Certificación de la validación

La certificación representa la aceptación por escrito de que los componentes del proyecto de validación han sido cumplidos, dicha certificación debe estar firmada por el nivel gerencial pertinente.

El objetivo de la certificación en un proceso de fabricación es asegurar que se obtuvo un producto aceptable en forma continua, es decir, el proceso cumple satisfactoriamente con los requerimientos mínimos establecidos por las normas

oficiales y del fabricante, con lo que se esta garantizando la reproducibilidad y efectividad de la operación.

La certificación debe incluir:

- Los requerimientos específicos asociados con un proceso o equipo en particular, así como los de todos los sistemas y controles
- La auditoría que asegura la continuidad de la calidad del producto

5.1.6 Auditoría

Una auditoria tiene un papel muy importante ya que una vez que un proceso fue validado permite dar seguimiento al proceso y realizar las correcciones pertinentes antes de que el proceso exceda las especificaciones y se presente alguna desviación, por lo que se debe establecer un programa de auditoría.

5.1.7 Control de Proceso

Se tiene un control del proceso para mantener dicho proceso bajo control y de este modo evitar que se excedan las especificaciones establecidas.

Se dice que un proceso se tiene controlado cuando se puede predecir el rango en que varían las características del producto.

En la industria farmacéutica para controlar un proceso se utilizan los resultados que se generan de herramientas estadísticas como son la media aritmética, el rango y la desviación estándar.

5.2 Tipos de validación

Los tipos de validación son: validación analítica, validación del sistema de cómputo y validación de procesos.

5.2.1 Validación analítica

La validación analítica demuestra que los métodos analíticos proporcionan resultados que permiten evaluar la calidad de los medicamentos conforme a especificaciones.

En esta validación se obtienen datos que demuestran que la exactitud, precisión, sensibilidad, especificidad y reproducibilidad del método de prueba se encuentran bajo las actuales condiciones de uso, es decir, bajo control.

5.2.2 Validación del sistema de cómputo

Por varios años la industria farmacéutica a utilizado las computadoras para controlar varios aspectos de las formulaciones, del proceso de manufactura y pruebas en los productos farmacéuticos. Debido a lo antes mencionado se vio la necesidad de incrementar la sofisticación, su capacidad y velocidad, por lo que es imprescindible que los sistemas estén instalados adecuadamente, se les de mantenimiento y además validados para asegurar la calidad de los productos.

En la validación se incluyen documentos que especifican la designación del sistema, instalación del sistema y calificación operacional.

Por lo tanto el objetivo de esta validación es demostrar que los sistemas computarizados el software (programa) y el hardware (equipo) operan dentro de especificaciones en forma continua.

5.2.3 Validación de procesos

La validación de procesos consiste en establecer la evidencia documentada que proporciona seguridad de que el proceso específico será capaz de producir consistentemente un producto con especificaciones y atributos de calidad.

Existen 4 diferentes tipos de validación de procesos de manufactura en la industria farmacéutica: prospectiva, concurrente, retrospectiva y la revalidación, que se definen de la siguiente manera:

1. Validación prospectiva: es el establecimiento de evidencia documentada de un proceso, se realiza basada en un protocolo pre-planeado.
2. Validación concurrente: es el establecimiento de evidencia documentada de un proceso, se realiza basada en información generada durante la actual implementación del proceso.
3. Validación retrospectiva: es el establecimiento de evidencia documentada de un proceso, se realiza basada en la revisión y análisis de información histórica.
4. Revalidación: se realiza cuando se efectúa algún cambio en el proceso de manufactura.

Las definiciones anteriores indican que se pueden aplicar para validar un proceso de manufactura dependiendo del tiempo y la manera con que es colectada la información.

5.2.3.1 Validación Prospectiva

Una validación prospectiva para un proceso de manufactura se aplica usualmente cuando:

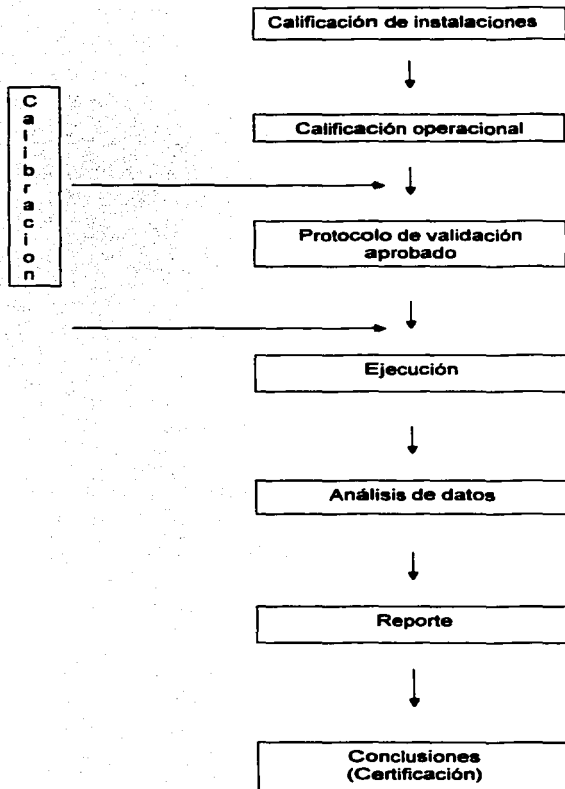
- No hay datos históricos disponibles o suficientes y cuando no son adecuadas las pruebas realizadas a un proceso o producto terminado.

- Se usan nuevos equipos o componentes.
- En nuevos productos, en reformulaciones en productos ya existentes o cambios significativos a está y en cambios en el proceso de manufactura.
- Se logra controlar un proceso ya existente que no había sido controlado.
- Para procesos estériles.

La validación consiste en establecer mediante un protocolo experimental la evidencia documentada de que un proceso determinado, produce productos con la calidad establecida en el diseño. De esta manera se realiza basándose en un protocolo de validación planeado.

En esta validación el número de lotes necesarios para considerar un proceso validado son tres lotes consecutivos a escala de producción para demostrar la consistencia y confiabilidad en los resultados.

Programa organizado y planeado para llevar acabo la validación prospectiva.



Para llevar a cabo la validación prospectiva antes es necesario cumplir con unos pre-requisitos:

1. **Calibración:** con este método científico se demuestra la precisión, reproducibilidad y exactitud de un instrumento de medición.
2. **Calificación operacional de sistemas:** es una verificación documentada donde se estipula que los sistemas (agua, vapor, gases) o subsistemas realizan la función para la cual fueron diseñados, esto operándolo dentro de rangos ya especificados.
3. **Calificación de instalaciones:** permite obtener pruebas que establecen que un equipo en proceso así como los sistemas auxiliares son capaces de operar consistentemente dentro de límites y tolerancias ya establecidas.
4. **Calificación de desempeño del proceso:** se obtienen pruebas que demuestran la confianza de que un proceso es efectivo y reproducible.
5. **Calificación de desempeño del producto:** a través de pruebas se establece la confianza de que el producto terminado se ha producido mediante un proceso específico que cumple con los atributos de calidad, funcionalidad y seguridad.
6. **Calificación de personal:** se cuenta con evidencia documentada de que una persona es capaz de desempeñar una actividad adecuadamente y cumple con las Buenas Prácticas de Fabricación.
7. **Calificación de equipo:** se establece evidencia documentado del funcionamiento de algún equipo en condiciones normales de operación y del cumplimiento de especificaciones que marca el proveedor.

Al mismo tiempo también se debe de contar con proveedores calificados de las materias primas y excipientes, así como de métodos analíticos validados y de procedimientos estándares de operación necesarios.

Una vez que se cumplieron los pre-requisitos se procede a elaborar el protocolo de validación para que lo apruebe el comité.

El protocolo se compone de:

- Nombre
- Producto
- Objetivo
- Número de lotes a validar
- Frecuencia y condiciones
- Pre-requisitos (procedimientos aprobados)
- Especificaciones del producto, diagrama del proceso de manufactura y formulación
- Equipo utilizado
- Descripción de pruebas selectivas del producto en proceso y producto terminado
- Responsable y aprobaciones
- Certificación de validación

El protocolo que se elabore de contar con atributos como:

- estar por escrito previo a la validación y debidamente autorizado
- definir los objetivos de la validación
- especificar como llevar a cabo los objetivos
- estar bien organizado
- fácilmente entendible
- ser específico
- ser un documento interdisciplinario

5.2.3.2 Validación Concurrente

Este tipo de validación se aplica cuando:

- se modifica una etapa del proceso
- se cambia de proveedor de un ingrediente inactivo
- el producto no se produce con frecuencia
- se realizan cambios en la formulación del recubrimiento
- se introduce una nueva materia prima

En esta validación se cuenta con evidencia documentada de que un proceso hace lo que tiene el propósito de hacer, basado en la información durante la actual implementación del proceso.

De este modo se aplica a productos o que se fabrican esporádicamente, por lo que los lotes son pocos o distantes y basta con solo analizar muestras representativas de las diferentes etapas del proceso para demostrar la confiabilidad del proceso y poder decidir si el proceso se encuentra bajo control; esto sucede cada vez que se inicia un lote.

5.2.3.3 Validación Retrospectiva

La validación retrospectiva se aplica a situaciones en las que un producto se elabora sin proceso de documentación validado además de ser procesos cuyo producto ya se encuentra en el mercado, ya que se basa en el registro acumulado de datos históricos de varios lotes.

De este modo en esta validación se cuenta con evidencia documentada generada de los datos históricos acumulados de producción, análisis y control de que un producto ya en distribución esta siendo fabricado con la calidad establecida.

Por lo tanto el objetivo de la validación retrospectiva es demostrar que un proceso de manufactura se ha realizado satisfactoria y consistentemente durante el transcurso del tiempo y si no tiene cambios el proceso, el producto conservará la misma calidad en el futuro.

Para que se lleve acabo se requiere de un proceso muy estable, que la fabricación del producto sea frecuente contar con información de un mínimo de 10 lotes consecutivos del producto para realizar la validación.

5.2.3.4 Revalidación

La revalidación se aplica a procesos que ya han sido validados y se les ha efectuado una modificación.

La revalidación se puede clasificar en dos categorías:

- Revalidación en caso de cambios, se aplica después de que ha habido un cambio y de esta manera se observa el comportamiento de la calidad del producto.
- Periodo de revalidación, se establece un programa de revalidación.

5.2.3.4.1 Revalidación en caso de cambios

Se aplica una revalidación cuando se realizó un cambio que puede afectar la calidad de un producto, tales cambios pueden ser de materias primas, material de empaque, en el proceso de manufactura, en el equipo, las áreas de fabricación o en los sistemas críticos.

Cada solicitud de cambio debe ser revisada y autorizada por el grupo de validación que consiste en representantes responsables de cada uno de los departamentos de dirección general, producción, control de calidad, validación, ingeniería y mantenimiento, desarrollo, documentación, compras y planeación.

Este grupo considera si el cambio es significativo para una revalidación y sobre este alcance.

Esta revalidación requiere la realización de las mismas pruebas y actividades que se usan durante la validación original, incluyendo los subprocesos y equipos afectados. Algunos cambios típicos que requieren revalidación son:

- Cambio de materia prima. Cambios en propiedades físicas semejantes a densidad, viscosidad, tamaño de partícula y distribución; en una materia prima quizá afecten sus propiedades mecánicas de el material y tenga consecuencias que afecten el proceso o la calidad del producto.
- Cambio en el material de empaque. Este puede ser cambiar material de vidrio por uno de plástico, lo que puede requerir cambios en el procedimiento de empaque, ya que se puede afectar el producto.
- Cambios en el proceso. Pueden ser cambios en el tiempo de mezclado, temperatura de secado, etc, que pueden afectar subsecuentes etapas del proceso y la calidad del producto.
- Cambio de equipo. Los cambios en el equipo incluyen instrumentos de medición que podrían afectar el proceso y el producto; la reparación y mantenimiento pueden afectar el proceso al realizar el cambio de partes de un equipo.
- Cambios en las áreas de producción y en los sistemas críticos. El rearreglo de las áreas de producción y en los sistemas críticos puede dar como resultado cambios en el proceso. La reparación y mantenimiento de los sistemas críticos tales como ventilación, pueden ocasionar cambios en las condiciones ambientales y esto tiene como consecuencia que sea necesario realizar una revalidación o recalificación principalmente en procesos estériles.

- **Cambios inesperados.** Tales cambios se pueden observar durante la propia inspección, en una auditoría, o durante el curso del proceso o análisis.

5.2.3.4.2 Período de revalidación

La revalidación periódica se realiza mediante una revisión de datos históricos que se generan durante las pruebas que se le realizan al proceso y al producto terminado en las validaciones anteriores y con esto verificar que se tiene bajo control el proceso. Durante esta revisión de datos históricos, algunos de estos datos pueden ser evaluados.

Algunos procesos tales como los de esterilización necesitan pruebas adicionales del proceso para complementar los datos históricos.

Además de la revisión histórica, se debe checar:

- La ocurrencia de cambios en la fórmula maestra y métodos, tamaño de lotes, etc. Si ocurrieron cambios se tiene que valorar el impacto que este tuvo en el producto.
- Revisar si las calibraciones se realizan de acuerdo a un programa establecido
- Verificar si el mantenimiento se hace de acuerdo a un programa establecido
- Checar si se encuentran actualizados los procedimientos normales de operación
- Verificar que si se sigan adecuadamente los procedimientos normales de operación
- Revisar si los programas de higiene y limpieza se cumplen

5.3 Etapas del proceso de calificación de un área

- 1) **Diseño**: esta primera fase considera las instalaciones, los productos que serán manufacturados, las BPF'S, los requerimientos de eficiencia, los costos, los diseños de los sistemas críticos, el flujo de material y personal, los materiales de construcción que deben ser empleados en las superficies del área para facilitar la limpieza de la misma, que el equipo se encuentre exhibido, se verifica que todo este documentado. Así como también se diseñan diagramas y se establecen especificaciones escritas.
- 2) **Construcción**: esta fase requiere de una supervisión cuidadosa para asegurar que se siguen todas las especificaciones del diseño. Verificar la construcción permite encontrar todos los requerimientos que ya se han establecido. Esta fase comienza con la construcción y finaliza con la instalación y calificación del equipo y sistemas críticos.
- 3) **Verificación**: en esta fase ya se tiene todo documentado, las especificaciones de diseño y diagramas de ingeniería pueden ser modificadas si es necesario.
- 4) **Mantenimiento actual (monitoreo)**: se establecen sistemas de mantenimiento preventivos, de sanitización y limpieza, así como procedimientos de monitoreo del medio ambiente apropiados.

5.4 Parámetros de monitoreo

Antes de realizar un protocolo de validación del área para fabricar tabletas se deben conocer los parámetros de monitoreo, dichos parámetros son aquellas condiciones que pueden afectar los productos.

De este modo se deben definir las condiciones y criterios de aceptación bajo los cuales serán evaluados.

Estos parámetros son:

- **Parámetros físicos:**
 - **cambios de aire por hora (gasto y dirección de flujo)**
 - **presión diferencial**
 - **temperatura y humedad relativa**
 - **clase de aire**
 - **monitoreo de filtros (integridad de los filtros y velocidad)**

- **Parámetros microbiológicos:**
 - **calidad microbiológica del aire y superficies**

**VI. CALIFICACION DE UN CUBICULO DEL LABORATORIO DE TECNOLOGIA
FARMACEUTICA**

6.1 Propuesta de protocolo para la calificación del área de fabricación de tabletas

- I. Tipo de área: descripción detallada del área de fabricación.
- II. Objetivo: Verificar si las instalaciones y sistemas de control ambiental operan de manera eficiente manteniendo dentro de especificaciones los parámetros previamente establecidos.
- III. Alcance: se indica a que área se aplica.
- IV. Especificaciones: se especifican los materiales de construcción y acabados del área.
 - 1) Número de área
 - 2) Función
 - 3) Dimensiones: altura, largo y ancho
 - 4) Anexar diagrama de localización
 - 5) Materiales de construcción
 - 5.1 Piso: debe ser de material impermeable, liso, lavable, no desprender polvo, soportar grandes pesos, resistente a solventes, ácidos o alcalis y la pintura debe ser anticorrosiva con acabado epóxico. La unión entre el piso y la pared debe tener un acabado sanitario.
 - 5.2 Techo/plafón: debe ser una superficie lisa, compacta, y la pintura debe ser clara y anticorrosiva. La unión del techo y la pared debe ser en forma de media caña.
 - 5.3 Paredes: deben ser de material impermeable, lisas, no desprender polvo, facilidad de lavado, no presentar grietas, resistir solventes, ácidos o alcalis. La pintura debe ser clara y anticorrosiva. Las uniones con el piso deben ser redondeadas con un mínimo de bordes y salientes.

5.4 Puertas y ventanas: deben ser lisas, de fácil limpieza, sin contramarcos, sin molduras. En el caso de las ventanas deben ser de cierre absoluto, el espesor del vidrio debe garantizar su resistencia, y en el caso de estar pintadas, la pintura debe ser clara y anticorrosiva.

5.5 Terminados, lámparas: deben estar diseñadas y construidas de forma tal que se evite la acumulación de polvo y sean fáciles de limpiar, contar con cubierta protectora lisa. Deben estar empotradas a los techos, evitando bordes, los cuales se pueden sellar con silicón

6) Servicios

6.1 Energía eléctrica: el suministro debe ser suficiente para el buen funcionamiento de los equipos, con líneas de tierra para seguridad del personal y protección de los equipos, la instalación eléctrica debe estar oculta, los contactos, lámparas y apagadores deben ser a prueba de explosión por la acumulación de gases inflamables.

6.2 Iluminación (intensidad en luxes): la intensidad de la luz debe ser homogénea en toda la superficie del área y sin sombras.

7) El diseño y construcción del área es adecuado para llevar a cabo el proceso de tableteado.

_____ Si _____ No

8) El tamaño del área facilita el flujo de materiales y personal.

_____ Si _____ No

9) El área cuenta con:

- | | |
|----------------------------------------|----------------------------|
| - Extracción e inyección de aire _____ | - Aire comprimido _____ |
| - Agua purificada y potable _____ | - Sistema de drenaje _____ |

10) El área se encuentra separada de almacenes, unidad de calidad, servicios al personal y de otras áreas de producción con principios activos de alto riesgo.

_____ Si _____ No

11) Cuenta el área con un sistema de recolección y procedimientos para la disposición final de polvos colectados.

_____ Si _____ No

V. Evaluación de la calidad del aire

1. Parámetros microbiológicos

- Calidad microbiológica del aire

VI. Análisis de resultados

VII. Conclusiones

9.2 Protocolo para la calificación del cubículo 4 del Laboratorio de Tecnología Farmacéutica.

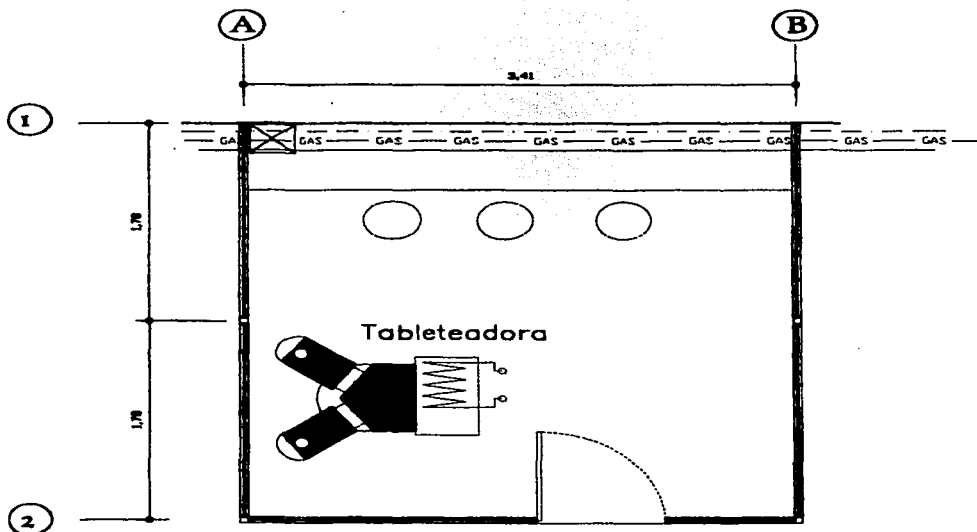
- I. Tipo de área: Fabricación de tabletas
Cubículo: 4 TF

- II. Objetivo: Determinar si el área donde se lleva acabo la fabricación de tabletas cumple con las especificaciones que contribuyen a asegurar la calidad de las tabletas fabricadas.

- III. Alcance: Cubículo 4 del laboratorio de Tecnología Farmacéutica.

- IV. Calificación
 1. Area: cubículo # 4
 2. Dimensiones: - altura: 2m 39 cm
- largo: 3m 41 cm
- ancho: 3m 64 cm

 3. Función: área para llevar acabo la fabricación de tabletas
 4. Diagrama de diseño



SIMBOLOGIA

- — — — — Tubería hidraulica
- GAS — — — Tubería de gas
- — — — — Tubería de aire
- ☒ Registro de aire, agua y gas

DIAGRAMA DEL CUBICULO 4

5. Calificación del área:

- 1. Piso: No cumple. La pintura a pesar de ser epóxica no resiste la limpieza, es evidente la falta de mantenimiento.**
- 2. Paredes: No cumplen. Hay dos tipos de pared una de concreto que no presenta terminado liso, sino un terminado poroso y se encuentra cubierta con pintura vinilica de color gris, sobre esta pared se encuentra la instalación del registrador del aire y agua, pero este no se encuentra empotrado a la pared; así como la tubería del gas, agua y aire comprimido también sobresalen sobre esta pared. Las otras paredes son cancelos de aluminio, estas no tienen un terminado liso ya que sobresale la instalación del aluminio y el marco de los ventanales.**
- 3. Techo/plafones: son de tablarroca, tanto el techo como los plafones tienen un acabado liso y se encuentran cubiertos por pintura de color blanco no epóxica.**
- 4. Unión pared / techo: No cumple. El techo solo presenta un acabado sanitario en su unión con la pared de concreto y no con las paredes de cancel.**
- 5. Unión piso / pared: Presenta un acabado sanitario sin embargo este presenta un acabado poroso.**
- 6. Ventanas son de cristal de vidrio transparente y liso, el marco de estas sobresale por lo que no cumple con las especificaciones.**
- 7. Puertas No cumple ya que en su construcción sobresale la instalación del aluminio.**

8. Lámparas: No cumplen. Su diseño y construcción permite la acumulación de polvo debido a que no se encuentran empotradas al techo y su cubierta no es lisa.

9. Limpieza: No se cuenta con un programa formal de limpieza y sanitización del área.

10. Mantenimiento: No se cuenta con un programa de mantenimiento preventivo y correctivo.

- El diseño y construcción del área es adecuado para llevar a cabo el proceso de tableado.

_____Si ___x___No

- El tamaño del área facilita el flujo de materiales y personal.

_____Si ___x___No

- El área cuenta con:

- Extracción e inyección de aire _no funciona_ - Aire comprimido ___si___

- Agua purificada y potable _solo potable_____ - Sistema de drenaje ___si___

- El área se encuentra separada de almacenes, unidad de calidad, servicios al personal y de otras áreas de producción con principios activos de alto riesgo.

_____Si ___x___No

- Cuenta el área con un sistema de recolección y procedimientos para la disposición final de polvos colectados.

_____Si ___x___No

OBSERVACIONES.

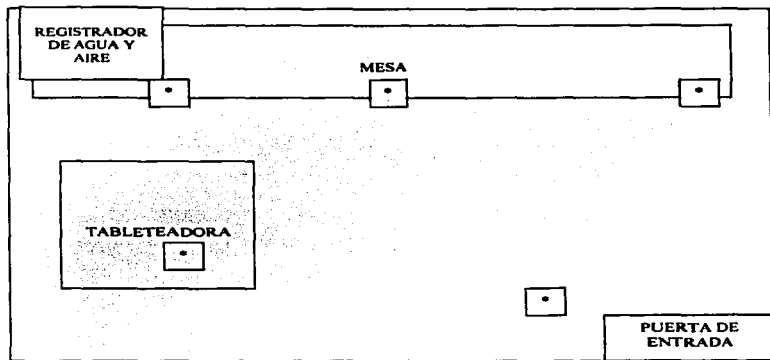
- 1) Se observa que todas las instalaciones de drenaje, electricidad y servicios no se encuentran ocultas ya que sobresale su instalación; además en el caso de la tubería, esta no está debidamente identificada, además de que no cumple con el código de colores que establece la NOM-028-STPS-1994 "para servicios generales".
- 2) En el caso del sistema de agua potable, éste trabaja a presión constante.
- 3) Los contactos, lámparas y apagadores no son a prueba de explosión. La corriente eléctrica es monofásica y trifásica y el voltaje es de 110 y 120.
- 4) Todos los muebles que se encuentran dentro del cuarto son de madera: bancos, mesa, la tarima sobre la que se encuentran las máquinas tableteadora, lo que propicia contaminación.

No se cuenta con evidencia o registros de la operación del sistema de panificación de aire.

Como parte de la calificación del área se vio en la necesidad de evaluar la calidad del aire, empleando solo los parámetros microbiológicos, para esto se llevó a cabo un monitoreo ambiental en condiciones estáticas en el área mediante la exposición de cajas petri, las cuales contenían medio de cultivo TSA (agar soya tripticasina) para el crecimiento de bacterias y SDA (agar dextrosa saboraud) para hongos.

Cabe mencionar que para que tengan una mayor validez nuestros resultados posteriormente se debería llevar a cabo un monitoreo ambiental en condiciones dinámicas y hacer una comparación entre las dos condiciones.

Plano del área monitoreada que representa los puntos de muestreo.



• Puntos de muestreo utilizando medio de cultivo TSA y SDA.

Resultados del monitoreo ambiental.

Monitoreo ambiental con medio TSA

Especificaciones: No mas de 20 UFC / m³

Día	1	2	3
no. Caja			
1	7	15	1
2	12	1	6
3	10	2	5
4	8	3	1
5	29	8	6

Monitoreo ambiental con medio saboraud

Especificación: No mas de 10 UFC/ m³

Día	1	2	3
no. Caja			
1	1	1	0
2	2	0	0
3	0	0	0
4	0	0	0
5	1	1	0

V. Análisis de resultados

Al finalizar la evaluación del cubículo 4 del laboratorio de Tecnología Farmacéutica se establece lo siguiente:

- Se carece de un programa de mantenimiento y limpieza de acuerdo al área, el cual queda evidenciado por el deterioro del área.
- La construcción y diseño de área no cumplen con los acabados sanitarios, con las superficies lisas; en el caso de ventanas y puertas su instalación sobresale lo que permite la acumulación de polvo.
- Se observa que las lámparas sobre el techo no se encuentran empotradas al mismo, las instalaciones de drenaje, electricidad, el registrador de agua y aire, la tubería no se encuentran ocultas, además de que en el caso de la tubería no cumple con las especificaciones establecidas en la NOM-028-STPS-1994 "para servicios generales".
- No se controla la presión a la cual trabaja el sistema de agua, lo que propicia que dentro de la tubería se almacenen y reproduzcan microorganismos.
- Se observan diversos utensilios de madera, los cuales pueden causar contaminación al área.
- No se controla la temperatura, presión y humedad, esto puede afectar el producto que se está trabajando.
- El tamaño del área es muy limitado ya que no caben más de cinco personas.

VI. Conclusiones

De acuerdo a las formas farmacéuticas que se elaboran en esta área y con las especificaciones establecidas, se puede concluir que el área cuenta con lo mínimo necesario para llevar a cabo la fabricación de tabletas. Es necesario que el diseño y construcción del área cumpla con las especificaciones ya establecidas y se cuente con un programa de mantenimiento y limpieza para el área, ya que con esto se mejorarían las instalaciones ya existentes y por tanto se podría asegurar la calidad de los productos que en ellas se fabrica

6.3 Análisis de riesgo

Para realizar este análisis se va a utilizar el diagrama de causa y efecto, también llamado diagrama de Ishikawa.

El diagrama se representa por una línea horizontal, la cual representa el efecto propiciado por las causas, estas se representan como ramas sobre la línea horizontal, que a su vez se ramifican.

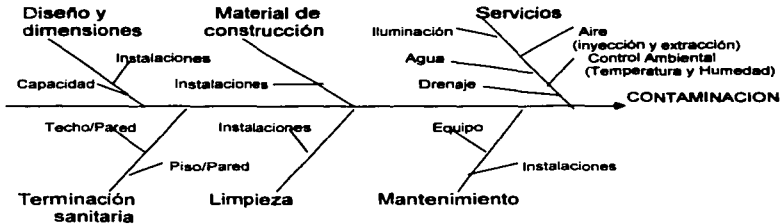
Se deben reunir los posibles factores causales de dispersión de las características de calidad de tal forma que todas las relaciones se perciban con claridad. Este diagrama representa la relación entre el efecto y las causas que lo propician. En el diagrama se trazan las causas que afectan un proceso y con estas es más fácil detectar el problema.

Existen tres modelos para construir diagramas de causa y efecto:

1. Modelo de análisis de dispersiones.- con este modelo se pueden organizar y vincular los factores que causan las dispersiones y de esta forma poder rectificarlas.
2. Modelo de clasificación según el proceso de producción.- con este modelo la parte principal del diagrama sigue el proceso de producción y a esta se le van incorporando las causas que pueden influir en la calidad de cada etapa del proceso.
3. Modelo de enumeración de las causas.- en este modelo se realiza una lista de todas las posibles causas que se organizan de acuerdo a la calidad del producto. Cada una de las causas se relaciona con un efecto y de esta forma se puede construir un diagrama de causa y efecto.

De esta forma un diagrama de causa y efecto ayuda a tener mas claro las diversas causas que tienen un impacto sobre la calidad de un producto, además de vincularlas entre sí y con esto poder resolver problemas que se presentan en un proceso de producción.

**Diagrama de causa y efecto para la calificación del área de tableado del
Laboratorio de Tecnología Farmacéutica**



- 1) **Diseño y dimensiones:** la capacidad del área permite el flujo de material y personal; pero el diseño no es el adecuado ya que permite la acumulación de polvo, debido a que no se encuentran ocultas las tuberías, drenaje, la caja de registro de aire y agua, no cuenta con todos los acabados sanitarios, en las paredes de cancel sobresale la instalación, así como también el área se encuentra cerca de almacenes y oficinas.
- 2) **Material de construcción:** los materiales utilizados en paredes, techos, puertas no minimizan la acumulación de contaminantes debido a que sus acabados no son lisos y en algunos casos porosos, además de que no resisten la limpieza.
- 3) **Servicios:** no se cuenta con el control de temperatura, humedad, presión diferencial, el sistema de agua potable trabaja a presión constante; el equipo de inyección y extracción de aire no funciona,
- 4) **Terminación sanitaria:** dicha terminación permite la acumulación de polvo ya que esta no presenta un acabado liso sino poroso, además de que no en todas las uniones techo/pared y pared/piso se cuenta con este acabado sanitario.
- 5) **Limpieza:** no se lleva acabo un programa de limpieza en las instalaciones.

6) Mantenimiento: no se realiza ningún mantenimiento tanto a equipos como a las instalaciones, lo que tiene como consecuencia el deterioro de las instalaciones y equipos.

ANALISIS DE RIESGO	FALLA	CAUSA	ACCIONES
1) Diseño y dimensiones. No aprobación del área, instalaciones no adecuadas para la fabricación de tabletas.	No apearse a los requerimientos de construcción y diseño establecidos por las Buenas Prácticas de Fabricación.	El inmueble es antiguo y no se planeo adecuadamente.	Apearse a las especificaciones de construcción y diseño establecidas por las Buenas Prácticas de Fabricación.
2) Material de construcción. No aprobado.	No apearse a los requerimientos establecidos por las Buenas Prácticas de Fabricación.	El inmueble no se planeo adecuadamente y no se utilizaron los materiales establecidos.	Apearse a las especificaciones establecidas por las Buenas Prácticas de Fabricación.
3) Servicios. Requerimientos de operación no adecuados.	Ventilación no adecuada.	Falta de mantenimiento al equipo de extracción e inyección de aire.	Que las autoridades correspondientes se apeguen a los requerimientos del equipo.
4) Terminado sanitario. No aprobación.	No apearse a los requerimientos establecidos por las Buenas Prácticas de Fabricación.	El inmueble no se planeo adecuadamente.	Apearse a las especificaciones establecidas por las Buenas Prácticas de Fabricación.
5) Limpieza.No aprobación del área.	Limpieza y sanitización incorrecta del área.	No existen procedimientos de limpieza adecuados para el área.	Desarrollar los procedimientos de limpieza y sanitización adecuados al área.
6) Instalaciones Deterioradas.	No se lleva acabo el mantenimiento de instalaciones, equipo y servicios.	No existen programas de mantenimiento.	Desarrollar los programas correspondientes.

Del análisis de riesgo que se llevó a cabo se concluye que para cambiar la situación del cubículo 4 del Laboratorio de Tecnología Farmacéutica se deben desarrollar programas y procedimientos de limpieza y mantenimiento del área, y posteriormente dar fiel seguimiento a los mismos.

También se sugiere que se le de mantenimiento y se desarrolle un procedimiento de uso para el sistema de ventilación que existe en el cubículo,

Así como también se lleven a cabo las modificaciones al diseño y construcción del cubículo, apegándose a lo establecido en las Buenas Prácticas de Fabricación.

6.4 Monitoreo ambiental

6.4.1 Calidad microbiológica del aire

La carga microbiana del aire es transitoria y variable. Los microorganismos no pueden desarrollarse en el aire, pero este es un portador de materia particulada, polvo y gotas, las cuales pueden estar cargados de los mismos. El tipo y número de microorganismos que se encuentran en el aire están determinados por las fuentes de contaminación del ambiente.

Los microorganismos contenidos en el aire son transportados en las partículas de polvo, en las gotas que quedan suspendidas brevemente, en el núcleo de las mismas, que se forman cuando se evaporan, de esta forma son llevados a diferentes distancias; en el trayecto algunos mueren, otros sobreviven, pero su destino final depende de un sistema complejo que incluye condiciones atmosféricas como humedad, luz solar, temperatura; el tamaño de la partícula transportadora y el grado de susceptibilidad o resistencia de cada especie en particular al nuevo ambiente, o a su capacidad para formar quistes y esporas resistentes.

Los microorganismos transmitidos por el aire constituyen un peligro de contaminación en laboratorios, en el hogar o en las industrias que manufacturan productos estériles así como de aquellas donde los productos dependen del desarrollo y metabolismo de algunos microorganismos.

Existen diferentes técnicas para el análisis microbiológico del aire entre ellas se encuentran las técnicas de sedimentación en placa, del cedazo y ranura, filtros de membrana y dispositivos de trampa líquida.

6.4.2 Contenido microbiano del aire

- **Aire interior: (aire de las habitaciones)**

El grado de contaminación microbiana del aire en las habitaciones esta influenciado por factores como tiempo de ventilación, hacinamiento, así como por la naturaleza y grado de actividad de los individuos que ocupan las habitaciones.

Las personas se consideran la principal fuente de contaminación de una habitación ya que a través de la nariz y la boca, al estornudar, toser y al hablar, expulsan microorganismos en pequeñas gotas que dependiendo de su tamaño es donde se conservan, las grandes se sedimentan rápidamente sobre las superficies y las pequeñas permanecen en el aire; de este modo en los periodos de actividad en las habitaciones las gotas son transportadas por el aire.

- **Aire exterior: (atmósfera)**

La superficie de la tierra y el mar es la principal fuente de contaminación de microorganismos en la atmósfera ya que el viento levanta polvo del suelo y las partículas de este transportan microorganismos.

Además de los microorganismos que se originan en la superficie de la tierra y mar, también se encuentran los originados por procesos industriales, agrícolas y municipales que producen aerosoles de microorganismos.

6.4.3 Control de los microorganismos del aire interior

Los métodos que se utilizan para controlar la carga microbiana en una habitación dependen de las actividades que se realizan en dicha habitación.

En el caso de un cuarto que no se encuentra estéril como lo es el área de tableado el contenido microbiano se debe mantener a tan bajo nivel que las infecciones por microorganismos transmitidos por el aire sean prácticamente imposibles, para lograr esto, deben tomarse medidas que reduzcan el número de microorganismos en el aire.

Para reducir o eliminar los microorganismos que se encuentran suspendidos en el aire se recurre a técnicas físicas o agentes químicos.

6.4.4 Control de parámetros de un proceso ambiental.

Los parámetros que se incluyen en un proceso ambiental son: velocidad del flujo de aire, patrón de flujo de aire, temperatura, humedad relativa, nivel de partículas, presión diferencial entre el cuarto, flujo de material, flujo de personal.

Estos parámetros se evalúan durante el proceso de validación de una área, en el cual se definen los límites de aceptación.

El sitio de muestreo ambiental varía dependiendo del cuarto y del proceso de manufactura que se lleve a cabo en dicho cuarto. Un monitoreo ambiental ayuda a identificar los problemas de contaminación que se asocian a equipos, materiales y personal.

La frecuencia de los monitoreos ambientales se definen mediante un programa de ensayo el cual toma en consideración el trabajo que ahí se realiza y la clase de área a la cual pertenece

Cuando se establece la situación del sitio de muestreo ambiental, la frecuencia de muestreo y los niveles de acción y alerta se puede saber el alcance de producto en contacto o expuesto por cada elemento del aire manufacturado.

Las áreas que más se monitorean son las que se dificulta su limpieza y sanitización.

Todos los datos que se generan durante los monitoreos ambientales son analizados para determinar si un área opera debidamente, es decir, para ver si existe contaminación que pueda afectar el producto que ahí se fabrica, si son necesarios mas muestreos, así como detectar si alguno de los parámetros microbiológicos esta fallando.

§.4.5 Monitoreo ambiental del cubículo 4

El monitoreo ambiental del cubículo 4 se realizó tomando encuesta los puntos críticos del área, se utilizaron dos medios de cultivo TSA para el crecimiento de bacterias y saboraud para hongos; los medios se prepararon de acuerdo al PNO "Preparación de medios de cultivo".

El monitoreo ambiental se realizó de acuerdo al PNO "Monitoreo de un área para la fabricación de sólidos".

El monitoreo se llevo acabo por tres días consecutivos en el cubículo de procesos número 4, los punto muestreados se especifican en el diagrama que se encuentra en el anexo 1 del PNO Monitoreo ambiental de un área para la fabricación de sólidos.

Tecnología Farmacéutica

Preparación de medios de cultivo		PNO: Monitoreo ambiental									
		PNO: TFII-001	En vigor: Julio,2002								
Escrita por:	Revisada por:	Aprobada por:	Próxima revisión:								
QFB Karina M.	M. C. Alpizar R.	M. C. Alpizar R.	Julio, 2003								
Página 1 de 4											
<p>1. Objetivo: Describir la metodología a seguir durante la preparación y evaluación de medios de cultivo de acuerdo a las características particulares de cada uno de ellos</p>											
<p>1. Alcance: Personal del laboratorio de Microbiología de la Facultad de Química, UNAM.</p>											
<p>2. Equipo:</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%;">- Balanza analítica</td> <td style="width: 50%;">- Autoclave</td> </tr> <tr> <td>- Espátula de cromo - níquel acanalada</td> <td>- Incubadora</td> </tr> <tr> <td>- Cajas petri desechables</td> <td>- potenciómetro</td> </tr> <tr> <td>- Matraz de vidrio erlenmeyer de 1L</td> <td>- Parrilla</td> </tr> </table>				- Balanza analítica	- Autoclave	- Espátula de cromo - níquel acanalada	- Incubadora	- Cajas petri desechables	- potenciómetro	- Matraz de vidrio erlenmeyer de 1L	- Parrilla
- Balanza analítica	- Autoclave										
- Espátula de cromo - níquel acanalada	- Incubadora										
- Cajas petri desechables	- potenciómetro										
- Matraz de vidrio erlenmeyer de 1L	- Parrilla										
<p>4. Seguridad: El personal involucrado deberá:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Portar bata blanca limpia en buen estado, cerrada, cofia y cubrebocas. 											

Tecnología Farmacéutica

Preparación de medios de cultivo		PNO: Monitoreo ambiental	
		PNO: TFII-001	En vigor: Julio, 2002
Escrita por:	Revisada por:	Aprobada por:	Próxima revisión:
QFB Karina M.	M. C. Alpizar R.	M. C. Alpizar R.	Julio, 2003

Página 2 de 4

- Durante la preparación de los medios de cultivo observar cuidadosamente las instrucciones de seguridad de los mismos y las indicaciones del profesor que actúe como supervisor.
- Limpiar y sanitizar el área de trabajo al comienzo y término de las actividades.
- Conservar las placas con medios de cultivo sin utilizar cerradas e invertidas a una temperatura de 2 a 8°C, protegidas de la luz.

5. Preparación de los medios de cultivo:

- 5.1 Mantener los medios de cultivo deshidratados a una temperatura de 15 a 25°C, una humedad relativa no mayor al 60% y protegidos de la luz.
- 5.2 Seguir las instrucciones de reconstitución de los medios indicadas en la etiqueta que proporciona el proveedor.
- 5.3 Para la reconstitución de los medios emplear agua destilada o purificada, en los volúmenes indicados en la etiqueta.
- 5.4 Pesar la cantidad necesaria del medio y adicionarlo al matraz y adicionar el volumen total de agua para solubilizarlo. Enseguida agitar, calentar a ebullición y adicionar nutrientes complementarios si es el caso. Medir el pH a 25°C y ajustar si es necesario con

Tecnología Farmacéutica

Preparación de medios de cultivo		PNO: Monitoreo ambiental	
		PNO: TFII-001	En vigor: Julio, 2002
Escrita por:	Revisada por:	Aprobada por:	Próxima revisión:
QFB Karina M.	M. C. Alpizar R.	M. C. Alpizar R.	Julio, 2003
Página 3 de 4			
<p>5.5 soluciones de hidróxido de sodio y ácido clorhídrico 1N según sea el caso. El valor de pH del medio de cultivo se especifica en las indicaciones del proveedor.</p> <p>5.6 Enseguida esterilizar el medio de cultivo a 121°C por 15 minutos.</p> <p>5.7 Finalizada la esterilización, distribuir el medio de cultivo en cajas petri de plástico desechables o de vidrio en volúmenes de 20 mL aproximadamente, manteniendo el medio de cultivo a una temperatura de 45 a 50°C, dejando solidificar finalmente.</p> <p>5.8 Una vez solidificados los medios, etiquetar cada placa de acuerdo al lote correspondiente y con la fecha de caducidad.</p> <p>5.9 Almacenar los medios de cultivo ya preparados y etiquetados a una temperatura de 2 a 8 °C y protegidos de la luz.</p>			
6. <u>Control de calidad</u>			
6.1 Prueba de esterilidad			
<p>6.1.1 Para realizar la prueba tomar de todos los lotes de medios de cultivo preparados una muestra equivalente al 5%, no menos de 3 placas del total del medio de cultivo.</p>			
75			

Tecnología Farmacéutica

Preparación de medios de cultivo		PNO: Monitoreo ambiental	
		PNO: TFII-001	En vigor: Julio, 2002
Escrita por:	Revisada por:	Aprobada por:	Próxima revisión:
QFB Karina M.	M. C. Alpizar R.	M. C. Alpizar R.	Julio, 2003
Página 4 de 4			
<p>6.1.2 Incubar la muestra representativa de 30 a 35 °C durante 48 horas. Finalizado el tiempo de incubación determinar si los medios cumplieron con la prueba de esterilidad o en su defecto si hubo crecimiento de UFC se procederá a desechar los medios preparados que pertenezcan al lote donde hubo algún crecimiento ya que esto estaría indicando que se encuentran contaminados los medios.</p> <p>6.1.3 Realizar la prueba a medios de cultivo que se almacenan estériles para su uso posterior.</p> <p>Nota: Registrar el número de cajas petri que se llenaron de medio de cultivo, anotando su número de lote y caducidad, así como el resultado de la prueba de esterilidad en la bitácora correspondiente.</p> <p>Bibliografía</p> <ul style="list-style-type: none"> - Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, Séptima edición, tomo I, pag 312, México, SSA, 2000. 			
76			

Tecnología Farmacéutica

Monitoreo ambiental de una área para fabricar sólidos.		PNO: Monitoreo ambiental	
		PNO: TFI-002	En vigor: Julio, 2002
Escrita por:	Revisada por:	Aprobada por:	Próxima revisión:
QFB Karina M.	M. C. Alpizar R.	M. C. Alpizar R.	Julio, 2003

Página 1 de 5

1. **Objetivo:**
 Describir la metodología a seguir durante el monitoreo ambiental en un área para fabricar sólidos.

2. **Alcance:**
 Personal del laboratorio de Tecnología Farmacéutica de la Facultad de Química, UNAM.

3. **Equipo:**

- Cajas petri estéril con medio de cultivo TSA
- Cajas petri estéril con medio de cultivo SDA
- Aspersor con etanol al 70%
- Contenedor para transportar las placas con medio de cultivo
- Marcador
- Gasas estériles

4. **Seguridad:**

- El personal involucrado en el monitoreo ambiental deberá portar bata blanca limpia, en buen estado y cerrada; cofia, cubrebocas y guantes de cirujano.

77

Tecnología Farmacéutica

Monitoreo ambiental de una área para fabricar sólidos.		PNO: Monitoreo ambiental	
		PNO: TFII-002	En vigor: Julio,2002
Escrita por:	Revisada por:	Aprobada por:	Próxima revisión:
QFB Karina M.	M. C. Alpizar R.	M. C. Alpizar R.	Julio, 2003

Página 2 de 5

- No portar ningún tipo de maquillaje o joyería.
- Durante el desarrollo de las actividades se debe seguir las instrucciones de seguridad de las áreas según corresponda y las indicaciones del profesor que funja como supervisor.
- Se deben mantener cerradas las placas a utilizar en el monitoreo antes y después de ser expuestas.
- Asegurarse de que los medios hayan sido llenados a una temperatura no mayor de 48°C para evitar la formación de agua de condensación y la contaminación de los mismos.

5. Procedimiento para llevar acabo el monitoreo ambiental con placas de sedimentación.

5.1 El personal del Laboratorio de Microbiología de la Facultad de Química, será responsable de preparar las placas con medio de cultivo TSA (Agar de Soya Tripticaseina) y SDA (Agar Dextrosa Sabraud) de acuerdo al PNO TFII-001 " Preparación de medios de cultivo"

5.2 El monitoreo se realiza tomando en cuenta el diagrama del anexo 1.

Tecnología Farmacéutica

Monitoreo ambiental de una área para fabricar sólidos.		PNO: Monitoreo ambiental	
		PNO: TFII-002	En vigor: Julio, 2002
Escrita por:	Revisada por:	Aprobada por:	Próxima revisión:
QFB Karina M.	M. C. Alpizar R.	M. C. Alpizar R.	Julio, 2003

Página 3 de 5

5.3 Colocar las placas con medio de cultivo TSA y SDA a exposición por 30 minutos en los sitios indicados en el diagrama del anexo 1.

5.4 Al término de los 30 minutos cerrar las placas y sanitizar el sitio donde se colocó la placa con etanol al 70%.

5.5 Identificar las placas especificando el sitio en el cual se expuso, fecha de exposición, así como el nombre de la persona que realizó el monitoreo.

5.6 Incubar las placas con medio de cultivo TSA a una temperatura de 30 a 35°C por 48 horas. Pasado el tiempo leer los resultados de unidades formadoras de colonias (UFC). Posteriormente proseguir la incubación de las placas por 3 días más, al término del tiempo nuevamente determinar las UFC por placa.

5.7 En el caso de las placas con medio de cultivo SDA incubar estas a una temperatura de 20 a 25 °C por 48 horas terminado el tiempo determinar las unidades formadoras de colonias (UFC); posteriormente proseguir la incubación de las placas por 3 días más, al término del tiempo nuevamente determinar las UFC por placa.

5.8 Los límites para estas áreas son: para TSA no mas de 20 UFC / m² y para SDA no mas de 10 UFC / m².

79

Tecnología Farmacéutica

Monitoreo ambiental de una área para fabricar sólidos.		PNO: Monitoreo ambiental	
		PNO: TFII-002	En vigor: Julio.2002
Escrita por: QFB Karina M.	Revisada por: M. C. Alpizar R.	Aprobada por: M. C. Alpizar R.	Próxima revisión: Julio, 2003
Página 4 de 5			
<p>Nota: Registrar en la bitacora correspondiente los resultados obtenidos en el monitoreo ambiental, anotando el área monitoreada y el número de unidades formadoras de colonias por metro cúbico, así como el medio de cultivo que se utilizó para realizar el monitoreo.</p>			
<p>Bibliografía</p> <p>- Microbiology in Pharmaceutical Manufacturing, Richard Prince, Davishorwood Onternational Publishing, USA, 2001.</p>			

Tecnología Farmacéutica

Monitoreo ambiental de una área para fabricar sólidos.		PNO: Monitoreo ambiental	
		PNO: TFII-002	En vigor: Julio,2002
Escrita por:	Revisada por:	Aprobada por:	Próxima revisión:
QFB Karina M.	M. C. Alpizar R.	M. C. Alpizar R.	Julio, 2003

Página 5 de 5

ANEXO 1

Área de fabricación de tabletas.
Cubículo 4 del Laboratorios de Tecnología Farmacéutica de la Facultad de Química.

El diagrama muestra un espacio rectangular con los siguientes elementos:

- REGISTRADOR DE AGUA Y AIRE:** Ubicado en la esquina superior izquierda.
- MESA:** Ubicada en la parte superior central.
- TABLETEADORA:** Ubicada en la parte inferior izquierda.
- PUERTA DE ENTRADA:** Ubicada en la esquina inferior derecha.

Seis puntos de muestreo están marcados con un pequeño cuadrado que contiene un punto, distribuidos en: uno en la línea superior del registrador, uno en la línea superior de la mesa, uno en la línea superior de la tableteadora, uno en la línea superior de la puerta de entrada, uno en la línea inferior de la tableteadora y uno en el espacio abierto inferior derecho.

• Puntos de muestreo utilizando medio de cultivo TSA y SDA.

81

VII. CONCLUSIONES

En razón de los resultados obtenidos vimos que en términos generales el área de tableteado (cubículo 4 del Laboratorio de Tecnología Farmacéutica), no cumple con los requerimientos ya establecidos por las Buenas Prácticas de Fabricación.

Con respecto a los objetivos planteados al principio de este trabajo, si se cumplieron ya que si se elaboró un protocolo que permitió llevar a cabo la calificación del cubículo 4, así como también se desarrollo un listado de requerimientos establecidos por la NOM-059-SSA1-1993 BPF'S para un área de tableteado.

A través del desarrollo de este trabajo se pudo observar que es de gran importancia para la Facultad de Química contar con instalaciones donde los alumnos puedan realizar sesiones experimentales que les ayuden a tener una visión mas cercana de lo que prevalece en la Industria farmacéutica, por lo tanto una de nuestras fortalezas es contar con las instalaciones del Laboratorio de Tecnología Farmacéutica, sin embargo se puede convertir en una debilidad al no contar con programas y procedimientos de limpieza y mantenimiento que favorezcan su conservación.

BIBLIOGRAFIA

- 1. PHARMACEUTICAL DESAGE FORMS.
PARENTERAL MEDICATIONS VOL.3, 2ª Edición**
Herbert A. Lieberman and León Lachmon, Marcel Dekker
Editada por Kenneth E. Avis
New York, 1993.
- 2. STATISTICAL DESIGN AND ANALYSIS IN PHARMACEUTICAL SCIENCE.
VALIDATION, PROCESS CONTROLS AND STABILITY.**
Marcel Dekker
Editada por Shein-Chung Chow, Jen Pei Liu
New York, 1995.
- 3. VALIDATION OF ASEPTIC PHARMACEUTICAL PROCESSES.**
Frederick J. Carleton, James P. Agallow, Marcel Dekker.
New York, 1986.
- 4. MICROBIOLOGY IN PHARMACEUTICAL MANUFACTURING.**
Editor Richard Prince
PDA Bethesda MD
U.S.A., 2001.
- 5. MICROBIOOGIA**
4ª. Edición, 2ª. Español
Michael J. Pelczar, Roger D. Reid
ECS. Chan
Editorial Mc. Graw Hill
México. 1982.
- 6. GUIDE TO QUALITY CONTROL**
Dr. Kaoru Ishikawa
Asian Productivity Organization Quality Resources
New York, 1998.
- 7. REMINGTON. FARMACIA**
Tomo II, 19ª. Edición
Alfonso R. Gennaro
Editorial Médica Panamericana
Argentina, 1998.

8. **FARMACOPEA DE LOS ESTADOS UNIDOS MEXICANOS**
7ª. Edición, Tomo I
Secretaría de Salud
México, 2000.

9. **NORMA OFICIAL MEXICANA.**
NOM-059-SSA1-1993
Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria
química farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos.
Secretaría de Salud.
Diario Oficial de la Federación.
México, 31 de julio de 1998.

10. **NORMA OFICIAL MEXICANA.**
NOM-164-SSA1-1998
Buenas prácticas de fabricación para fármacos.
Secretaría de Salud.
Diario Oficial de la Federación.
México, 13 de noviembre de 2000.

11. **TESIS. CALIFICACION DE INSTALACIONES, EQUIPO, PERSONAL Y**
PROCEDIMIENTOS UTILIZADOS EN EL AREA DE GRAGEADO.
Pizarra Rodríguez, Laura.
México. Zaragoza, 1993.

12. **TESIS. DESARROLLO DE UN MANUAL DE SEGURIDAD Y BUENAS**
PRACTICAS EN EL LABORATORIO DE TECNOLOGIA FARMACEUTICA.
Vega Ramírez, María del Consuelo
México. Facultad de Química, 1998.

13. **TESIS. ANALISIS COMPARATIVO DE LOS RESULTADOS DE UNA**
VALIDACION AMBIENTAL EN UNA AREA ASEPTICA EN CONDICIONES
ESTATICAS CONTRA DINAMICAS.
Pardavé Mejía, Adriana E.
México. Facultad de Química, 1994.

14. **GUIDELINE FOR CLEAN ROOM CHARACTERISATION DRAFT**
24 August 2001.
15. **GOOD MANUFACTURING PRACTICES FOR PHARMACEUTICAL PRODUCTS.**
Annex: guidelines on the Validation of Manufacturing Processes
World Health Organization, Geneva, 1992.
16. **TABLETAS**
Apuntes elaborados por: Profa. I. Séller Wurtz y Profa. María del Socorro
Alpizar Ramos.
Facultad de Química.
17. **MEMORIAS DE VALIDACION**
Elaboradas por: Rodríguez Valero Gloria Karina y Castillo Ramirez Rafael.
Facultad de Química.
18. **MANUAL DE TECNOLOGIA FARMACEUTICA II.**
Facultad de Química.