



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE QUÍMICA**

**VALIDACIÓN DE PROCESOS Y DESARROLLO DE PROYECTOS**

**INFORME DE LA PRÁCTICA PROFESIONAL**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE**

**QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA**

**PRESENTA**

**LORENA SOTO MIRANDA**



**CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX 2022**



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:**           **Profesor: RODRÍGUEZ JUAN MANUEL**  
**VOCAL:**                   **Profesor: CAMPOS GONZALEZ TANIA**  
**SECRETARIO:**           **Profesor: NORIEGA NAVARRO ROXANA**  
                                  **ISELA**  
**1er. SUPLENTE:**       **Profesor: VELA DÍAZ JORGE ANTONIO**  
**2° SUPLENTE:**         **Profesor: LEYVA GOMÉZ GERARDO**

**SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:**

**BECTON DICKINSON DE MÉXICO S.A DE C.V**

**ASESOR DEL TEMA:**

**NORIEGA NAVARRO ROXANA ISELA**

**SUSTENTANTE:**

**SOTO MIRANDA LORENA**

## ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN .....	6
2. OBJETIVO GENERAL.....	10
2.1 OBJETIVOS PARTICULARES .....	10
3. VALIDACIÓN.....	11
3.1. ENTRADAS DE LA VALIDACIÓN .....	13
3.1.1. CALIFICACIÓN DE DISEÑO .....	14
3.1.2. CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN.....	16
3.1.3. CALIFICACIÓN DE OPERACIÓN .....	18
3.1.4. CALIFICACIÓN DE DESEMPEÑO.....	19
4. PLAN MAESTRO DE VALIDACIÓN .....	22
4.1. PROTOCOLO DE VALIDACIÓN .....	23
4.1.1. OBJETIVO DEL PROTOCOLO DE VALIDACIÓN.....	25
4.1.2. ALCANCE DEL PROTOCOLO DE VALIDACIÓN.....	25
4.1.3. RESPONSABILIDADES DEL PERSONAL INVOLUCRADO EN EL PROTOCOLO DE VALIDACIÓN .....	26
4.1.4 PRERREQUISITOS EN EL PROTOCOLO DE VALIDACIÓN .....	28
4.1.5. ESTRATEGIA DE LA VALIDACIÓN .....	28
4.1.6. RESULTADOS DE LA VALIDACIÓN .....	29
4.1.7. REPORTE FINAL DEL PROTOCOLO DE VALIDACIÓN.....	29
5. ENTRENAMIENTO DE PERSONAL .....	30
5.1. MEDICIÓN DE LA EFECTIVIDAD .....	35
6. IMPLEMENTACIÓN DEL SISTEMA DE CALIDAD .....	43
7. DESARROLLO DE PROYECTOS.....	48
8. RELACIÓN DEL PLAN DE ESTUDIOS DE LA CARRERA DE QFB CON LA VALIDACIÓN DE PROCESOS.....	54

9. CONCLUSIONES .....	56
10. REFERENCIAS .....	58

## **LISTA DE ABREVIATURAS**

**AQL** Acceptable Quality Level (Nivel de calidad aceptable)

**BD** Becton Dickinson

**DQ** Design Qualification (Calificación de diseño)

**FAT** Factory Acceptance Test (Prueba de aceptación en fabrica)

**FDA** Food and Drug Administration (Administración de medicamentos y alimentos)

**FMEA** Failure Mode and Effects Analysis (Análisis de modos de fallas y efectos)

**GMP's** Good Manufactures Practices (Buenas prácticas de manufactura)

**IPC** In Process Control (Control en proceso)

**IQ** Installation Qualification (Calificación de instalación)

**OQ** Operational Qualification (Calificación de operación)

**PQ** Performance Qualification (Calificación de desempeño)

**QC** Quality Control (Control de calidad)

**QFB** Química Farmacéutica Biológica

**QN** Quality Notification (Notificación de calidad)

**SAT** Site Acceptance Test (Prueba de aceptación en sitio)

**SCF** Sterile Clean and Ready to Fill (Estéril, limpio y listo para llenar)

**TMP** Transfer Master Plan (Plan maestro de transferencia)

## 1. INTRODUCCIÓN

Becton Dickinson (BD) es una empresa internacional de tecnología médica, dedicada al mundo de la salud, la cual cuenta con tres segmentos de negocio (BD Medical, BD Diagnósticos y BD Biociencias)<sup>1</sup>, enfocados principalmente a facilitar el diagnóstico de enfermedades y la administración de medicamentos.

BD Medical es el segmento de negocio donde se ha desarrollado la práctica profesional, encargado de mejorar la administración de medicamentos, "enfocado en proporcionar soluciones innovadoras para reducir la expansión de infecciones, potenciar el tratamiento de la diabetes y progresar en el suministro de fármacos."<sup>2</sup>

BD cuenta con diversas plantas, tanto en el exterior como en México, el trabajo se desarrolló en Cuautitlán Izcalli, que "emplea a más de 2,000 asociados. Los principales productos que se fabrican son las jeringas Plastipak, las de vidrio pre-rellenables, BD Hypak SCF™ y productos de diagnóstico que se utilizan en la industria farmacéutica para recopilar, transportar muestras y detectar una amplia gama de enfermedades infecciosas. La planta de Cuautitlán Izcalli suministra productos a diversos países en todo el mundo, llegando a regiones como América Latina, Europa, Asia-Pacífico y los EE.UU (BD México)"<sup>3</sup>.

BD cuenta con un área llamada **Ingeniería de Calidad** encargada principalmente de las validaciones de procesos. Debido a que la empresa está ampliamente comprometida con la mejora continua de los procesos e innovación de productos que permitan mejorar la calidad de vida de las personas, también se desarrollan actividades relacionadas con la transferencia de nueva tecnología, métodos y con ello el desarrollo e implementación del sistema de calidad correspondiente.

El **Técnico de Calidad de Proyectos** está involucrado en cada una de las etapas para concluir cada proyecto asignado, por ello es necesario tener en cuenta el desarrollo y flujo del proyecto para lograr cumplir con el objetivo.

Entre los requerimientos del puesto, se encuentran la creación y/o revisión de protocolos de validación, calificación de equipos, validación de métodos, ejecución de la validación, inspección del producto y ejecución de pruebas funcionales y dimensionales de acuerdo con el plan de muestreo de los protocolos de validación.

En el negocio BD Medical, la fabricación de jeringas de vidrio se divide en distintos procesos, que van desde la formación de la jeringa, partiendo de una varilla de vidrio, hasta el proceso de esterilización, donde la jeringa está lista para su distribución. CF (Clean and ready to Fill) es el proceso justo antes de la esterilización, donde la jeringa de vidrio, que puede ser con o sin cánula, se lava, se seca, se siliconiza y se le coloca un tapón si no tiene cánula o funda si cuenta con ella, para posteriormente ser inspeccionada y empacada. En este punto, las jeringas están listas para la última etapa del proceso: la esterilización, conocido como SCF por sus siglas en inglés (Sterile, Clean and ready to Fill).

La etapa antes de la esterilización se lleva a cabo bajo condiciones controladas, en cuartos limpios donde se monitorea el porcentaje de humedad, temperatura, partículas no viables y viables, siendo un proceso crítico en la fabricación de la jeringa, después de la esterilización, la liberación del producto se realiza mediante pruebas microbiológicas y fisicoquímicas. Esta etapa es la última oportunidad para monitorear características críticas del producto y detectar no conformidades relacionadas con defectos visuales, dimensionales y funcionales.

En cada una de las etapas de fabricación se tienen controles de inspección en proceso, que sirven para asegurar que el proceso se



encuentra bajo control, los cuales son supervisados principalmente por los operadores e inspectores. Además de los controles que se realizan durante la fabricación también se cuentan con controles finales, los cuales se utilizan para liberar los lotes bajo la responsabilidad de calidad planta, donde el muestreo es aleatorio a lo largo de la manufactura del lote. Este control final incluye pruebas funcionales, dimensionales y visuales del producto, las cuales se basan en el control estadístico de proceso.

Es importante considerar que existe una variación en los resultados debido a causas inherentes del proceso. Siempre y cuando no existan otras variaciones que generen resultados que no sean aceptables se considera que el proceso se encuentra bajo control.

Si las pruebas son cuantitativas, deben de cumplir con un valor mínimo de Ppk, promedios y/o desviación estándar. Las pruebas cualitativas deberán de cumplir ciertas características físicas de acuerdo con las especificaciones del producto.

Al comparar los resultados obtenidos contra las especificaciones es posible evaluar si el proceso de manufactura de un lote se encuentra bajo control. Los resultados no satisfactorios se traducen en un proceso no controlado donde se presentaron variables atípicas como errores del operador, fallas de equipos, variaciones ambientales.

Al desarrollar e implementar el sistema de calidad, el entrenamiento de personal se vuelve parte de las responsabilidades del puesto. El departamento de "**Ingeniería de Calidad**" es responsable de transferir el sistema de calidad al área que da soporte a la fabricación de rutina (calidad, producción, manufactura, documentación y disposición de lotes). Es importante señalar que al ser una empresa internacional es necesario estandarizar los procesos en todas las plantas, por ello el sistema de calidad se rige por procedimientos mundiales, además de las normas que se aplican en cada país. Durante la vida de un proyecto, el

seguimiento de las actividades es con funciones mundiales para asegurar que, sin importar el país de origen, el producto se ha fabricado con los mismos estándares de calidad, brindando seguridad y confianza al usuario final.

Un aspecto importante de las validaciones es que ofrecen nuevos retos, exigiendo al puesto de **Técnico de Calidad de Proyectos** desarrollar y poner en práctica múltiples habilidades enfocadas a la toma de decisiones y a la resolución de problemas, siempre alineados al sistema de calidad, al cumplimiento regulatorio y teniendo presente los valores de la empresa para entregar productos de calidad que no pongan en riesgo al cliente final.

## **2. OBJETIVO GENERAL**

- Aplicar los estándares regulatorios y establecidos por Becton Dickinson en las validaciones de procesos y transferencias de producto desempeñando el puesto de Técnico de Calidad de Proyectos, asegurando que se encuentren alineados a las prácticas locales y requerimientos de cliente.

### **2.1 OBJETIVOS PARTICULARES**

- Ejecutar las etapas que forman parte de la validación de procesos.
- Enfatizar la importancia de cada una de las etapas de la validación de procesos y la relación entre ellas.
- Capacitar al personal involucrado en las validaciones de procesos y/o en la transferencia de nuevos productos.
- Implementar el sistema de calidad de nuevos productos en la planta.
- Evaluar los resultados de las pruebas que forman parte del protocolo de validación
- Detallar las actividades de la vida profesional que se desempeñan bajo el puesto de Técnico de Calidad de Proyectos en la empresa Becton Dickinson.
- Demostrar que los conocimientos adquiridos durante la carrera de QFQ se han integrado a la vida profesional.

### 3. VALIDACIÓN

BD, al ser una empresa de fabricación de dispositivos médicos, debe alinearse principalmente a la norma oficial mexicana NOM-241-SSA1-2012: buenas prácticas para establecimientos dedicados a la fabricación de dispositivos médicos.

De acuerdo con la NOM 241-SSA1-2012 "todas las instalaciones, equipos, sistemas críticos que impacten en la calidad del dispositivo médico, deben estar calificados y los procesos de producción, métodos de limpieza y analíticos deben validarse."<sup>4</sup> De acuerdo a la FDA (Food and Drug Administration), la validación se define como "contar con evidencia documental, que provee de un alto grado de seguridad de que un proceso específico, produce consistentemente un producto de acuerdo a especificaciones predeterminadas y atributos de calidad"<sup>5</sup>.

Sí se quiere garantizar la calidad, la validación de los procesos es parte fundamental del sistema de calidad, esto se traduce en garantía y con ello en confianza al cliente de que está adquiriendo un producto adecuado para su uso y que su fabricación cumple con los estándares establecidos.

La validación tiene varios objetivos y ventajas, no sólo se centra en el cumplimiento regulatorio, sino que también garantiza la calidad del producto, ya que si un proceso está adecuadamente validado hay reducción de rechazos, re-trabajos, reclamaciones, lo cual se traduce en pérdidas monetarias. De acuerdo con lo indicado en el libro *Validation of Pharmaceutical Processes*<sup>6</sup> los principales beneficios de la validación son:

- Mayor rendimiento.
- Reducción en rechazos y re-trabajos.
- Reducción en costos de utilidad.
- Evitar gastos del capital.
- Menos quejas sobre fallas relacionadas con el proceso.

- Pruebas reducidas en fallas relacionadas con el proceso.
- Investigaciones más rápidas y precisas sobre las desviaciones del proceso.
- Arranque más rápido y confiable de nuevos equipos.
- Un escalamiento del trabajo de desarrollo más fácil.
- Mantenimiento más fácil de los equipos.
- Mejora de la conciencia de los empleados sobre los procesos.
- Automatización más rápida.

Como se mencionó con anterioridad, una validación es de gran utilidad y trae consigo muchos beneficios, siempre y cuando se haga de manera correcta, ya que depende de la estrategia de validación; si es lo suficientemente robusta se crea ese nivel de confianza que se pretende lograr cuando se valida un proceso.

De acuerdo con la guía que emite la FDA, "Process Validation: General Principles and Practices"<sup>7</sup> es importante considerar algunos factores enfocados a una validación efectiva y garantizar que se cumpla el objetivo. Por ejemplo, la información básica del producto y/o proceso, ya que sí se conocen bien las características, será mucho más fácil de entender y ser conscientes de los posibles factores que pueden variar en el proceso.

Las posibles causas que generan una validación incluyen un cambio en el proceso ya existente que pueda afectar al producto, instalaciones nuevas que requieran de la validación de servicios, calificación de áreas y la introducción de un nuevo producto para su manufactura.

La transferencia de nuevos productos es un claro ejemplo de que es necesario conocer a detalle las características y los factores que pudieran afectarlo, ya que al tratarse de algo nuevo, los retos serán mayores y los re-trabajos aumentarán si desde un principio no se establecen dichas

características, las cuales serán una guía que nos llevará a una validación exitosa.

Se debe planear una estrategia de validación, donde es importante tener en cuenta las especificaciones y características que debe de cumplir el producto, y así elegir la que más convenga. También es importante considerar las fuentes de variación y el impacto que tendrían en la calidad; se debe de contar con un plan que ayude a mitigarlas, garantizando su calidad.

Sí se establece con claridad el alcance y el objetivo de la validación desde un inicio, se reflejará en el éxito de la validación. Por ello es importante que cuando se inicie el desarrollo de la validación se haga la siguiente pregunta: ¿Cuál es el objetivo y el alcance de la validación?

### **3.1. ENTRADAS DE LA VALIDACIÓN**

“Las instalaciones, equipos y sistemas críticos que impacten en la calidad del dispositivo médico, deben estar **calificados** y los procesos de producción, métodos de limpieza y analíticos deben **validarse**.”<sup>8</sup>, por lo tanto en la validación de procesos existen actividades previas que deben considerarse como lo son: calificación de áreas, equipos, sistemas críticos, entrenamiento del personal, entre otros.

Es importante señalar que calificación y validación no son sinónimos y no se pueden usar indiscriminadamente; lo cierto es que, ambos tienen un fin común: deben de ser reproducibles y deben de estar documentados adecuadamente.

La calificación es la “Acción de probar y documentar que los equipos o sistemas auxiliares están instalados correctamente, funcionan adecuadamente y conducen realmente a los resultados esperados. La calificación es parte de la validación, pero los pasos de calificación

individuales por sí solos no constituyen la validación del proceso”9. Así que antes de comenzar con las actividades de la validación de procesos, es necesaria la calificación de los equipos, para que las áreas estén completas.

De acuerdo con la NOM 241-SSA1-2012 la calificación se clasifica en cuatro etapas fundamentales:<sup>10</sup>

### **3.1.1. CALIFICACIÓN DE DISEÑO**

Esta etapa de diseño es de gran importancia, ya que es el primer acercamiento a la validación de proceso, donde se establecen las ventanas de operación.

El objetivo de esta etapa es encontrar la relación entre las características del producto y las variables del proceso con la finalidad de determinar el impacto en el proceso y/o la calidad del producto. Es importante documentarlas adecuadamente ya que servirán de soporte para otras etapas de validación.

Es necesario establecer una ventana de operación, la cual consiste en un rango de los parámetros de operación del equipo (humedad, presión, temperatura, etc.) en el cual el equipo puede operar sin comprometer la calidad del equipo y esta etapa servirá para definirla, la cual se retará en la etapa de calificación de operación.

La etapa de diseño debe ser lo suficientemente robusta, que permita obtener información vital, donde se dan a conocer las variables que podrían afectar al proceso de fabricación y por lo tanto al producto. Si esta etapa de validación es robusta, y además está documentada adecuadamente, las etapas posteriores serán más sencillas ya que si se conocen bien las características del producto, las variables del proceso y como es qué impactan en el producto, se tendrá la capacidad de

reaccionar ante los problemas que se presenten durante la ejecución de las otras etapas. Además, con esta información se puede desarrollar un plan de reacción que permita definir las acciones a seguir en caso de una no conformidad.

Si la información reunida durante esta etapa no fue lo suficientemente robusta, o no estuvo adecuadamente documentada, seguramente implicará que se tengan que realizar pruebas como parte de la investigación que ayuden a sustentar una teoría para encontrar una causa raíz y con ello un plan de acción. Es de gran soporte contar con esta información y recurrir a ella con la finalidad de encontrar una solución a un problema detectado, sin la necesidad de repetir pruebas que debieron de haberse realizado en esta etapa.

Una de las principales responsabilidades del puesto de Técnico de Calidad de Proyectos es dar soporte a la ejecución de las actividades en la calificación de diseño, llevando a cabo la revisión de protocolos, verificando que el plan de inspección cubra todos los defectos que se deben de monitorear en el proceso, además de corroborar que los PNO's a los que se hacen referencia sean los correctos, que las pruebas solicitadas correspondan al tipo de producto a monitorear, también se realiza la inspección visual y pruebas funcionales. Así, los resultados obtenidos en esta etapa sirven de guía en las etapas posteriores.

En un proyecto cuyo objetivo fue implementar una nueva línea de producción que reemplaza la inspección visual de un inspector por sistemas de visión los cuales son capaces de detectar y rechazar defectivos, se realizaron los estudios necesarios para definir el rango de operación de los diferentes equipos que conforman la línea, en los cuales son capaces de trabajar sin que presenten un riesgo para la calidad del producto, incluso del equipo. Por ejemplo, para la habilitación de una selladora como parte de la línea, se requirió encontrar la ventana de



operación; es decir, el rango de valores de temperatura, presión y tiempo, con los cuales puede trabajar la selladora sin comprometer la calidad del producto. En esta etapa se retaron las combinaciones, generando una cantidad de piezas específica donde se trataron de abarcar los valores máximos y mínimos, y se obtuvo la información de cómo afecta la calidad del producto mediante las pruebas realizadas al producto en cada una de las combinaciones.

En la revisión de estos protocolos de validación de la nueva línea, el deber del Técnico de Calidad de Proyectos es verificar que se incluyeran las combinaciones necesarias para obtener información que ayudarán a definir el rango de operación en el cual debe de trabajar el equipo, asegurar que se incluyera un plan de inspección visual y ejecutar pruebas funcionales para determinar el impacto a la calidad del producto. Con base en los resultados, se dio una retroalimentación al área de manufactura la cual consistió en informar en que combinaciones no se encontraron problemas de calidad y en cual rango se presentaron problemas con las especificaciones del producto, donde se observaron defectos visuales y/o funcionales. La información ayudó a establecer la ventana de operación de la selladora y los parámetros que deben de ser monitoreados en la fabricación de rutina con la finalidad de tener el proceso controlado, evitando no conformidades.

### **3.1.2. CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN**

El objetivo principal de esta etapa es demostrar y documentar que al instalar un equipo cuenta con todos los servicios necesarios para trabajar adecuadamente de acuerdo con las especificaciones del proveedor.

De acuerdo con la NOM 241-SSA1-2012, "la calificación de la instalación debe realizarse en instalaciones, sistemas críticos, y equipo nuevo o modificado que tenga impacto sobre la calidad del dispositivo médico"<sup>11</sup>.

En esta etapa se deben de reunir los certificados de materiales de construcción como evidencia de que los equipos o las instalaciones se han fabricado con las especificaciones necesarias. La criticidad de estas especificaciones está directamente relacionada al impacto que tenga con el producto y también se tiene que contar con la evidencia de la calibración de los instrumentos o equipos involucrados en esta etapa. Es una etapa que se podría considerar sencilla, pero no se debe restar importancia a los detalles, ya que cada etapa aporta las evidencias necesarias para llegar a la validación de un proceso exitoso.

En esta etapa la responsabilidad como Técnico de Calidad de Proyectos involucra la revisión de los protocolos y la ejecución de los mismos que depende de la criticidad del equipo y la complejidad del protocolo. En el área de SCF cuando se instalan máquinas nuevas se debe tener especial cuidado ya que los materiales con los que se construyen deben de estar aprobados por la FDA y deberán de contar con los certificados necesarios que lo acrediten.

Debido a que el área es controlada, el proveedor encargado de fabricar las máquinas debe cumplir con los requerimientos de usuario, en este documento es necesario establecer que el equipo será ingresado en un área controlada y que el material que esté en contacto con el producto debe ser parte de los materiales permitidos, que no desprenda partículas y que las partes que tengan contacto con el producto no le generen daño.

Además, es necesario verificar que los manuales de operación, diagramas eléctricos y neumáticos se encuentren disponibles. BD cuenta

con un área de metrología, que es la entidad que se encarga de verificar si los certificados de calibración emitidos por el proveedor cubren con la información necesaria para acreditar la calibración, de lo contrario toman como base los certificados del equipo para realizar la calibración y emitir el certificado.

Tomando el ejemplo de la nueva línea de producción, antes de ejecutar el protocolo se debe de contar con los prerrequisitos necesarios para comenzar con la etapa de instalación, como la calificación del área, contar con el certificado de calibración vigente de todos los instrumentos de medición y el certificado de todos los materiales.

El protocolo debe contar en todos los casos con pruebas que ayuden a evidenciar que todos los componentes de la línea se han instalado adecuadamente, la evidencia de soporte pueden ser fotografías de la instalación de los componentes, que deben de incluirse en el protocolo.

### **3.1.3. CALIFICACIÓN DE OPERACIÓN**

El objetivo principal de esta etapa es retar las ventanas de operación del proceso. Durante el desarrollo de ésta se deben de reunir las evidencias de los resultados de las corridas en los límites de operación.

De acuerdo con la NOM 241-SSA1-2012, en esta etapa se deben de ejecutar "pruebas que incluyan una condición o un conjunto de condiciones que abarquen límites de operación superiores e inferiores o las condiciones del "peor escenario""<sup>12</sup>.

Esta etapa usa la información reunida en la etapa de desarrollo, donde se concluye bajo que parámetros de operación se puede manufacturar el producto sin comprometer la calidad y donde también se obtiene información sobre el impacto en la calidad del producto que tienen las variaciones de parámetros de operación del proceso. En esta etapa se

confirma la ventana de operación en la cual se trabajará en la producción de rutina, ventana en la cual el riesgo de tener un problema de calidad es mínimo.

Durante esta etapa como Técnico de Calidad de Proyectos, además de revisar el protocolo, se encuentra presente en la fabricación de las piezas, con la finalidad de verificar que se fabriquen en los parámetros que dicta el protocolo y se hace el muestreo de validación para posteriormente realizar pruebas dimensionales, visuales y funcionales.

#### **3.1.4. CALIFICACIÓN DE DESEMPEÑO**

Es la etapa final de la validación, donde el proceso se corre en condiciones normales de operación, de tal manera que si se realizó un buen trabajo en las etapas anteriores no tendrá problemas. Si en las etapas anteriores se conoce el comportamiento del proceso en diferentes condiciones, es posible atribuir una causa raíz por si algo llegará a salir mal; es decir, se cuenta con un plan de acción para no conformidades.

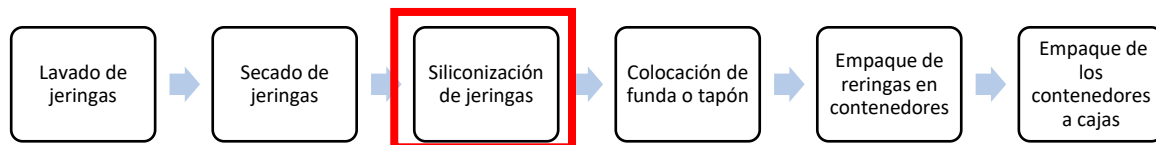
En la transferencia de nuevos productos, la etapa de calificación de desempeño se vuelve la más crítica ya que es donde se reta por primera vez el proceso de manufactura, el sistema de calidad y se observa cómo se desarrolla el proceso.

Para esta etapa es necesario manufacturar tres lotes consecutivos de validación, los cuales deben de tener las características de un lote comercial normal, sin olvidar que también deben de tener un muestreo adicional de validación para lograr sustentar los resultados de la misma.

Estos tres lotes comerciales cuentan con los controles de rutina más los muestreos y pruebas como parte de la validación. El muestreo de validación siempre es más robusto que el de rutina, con tamaños de muestra más grandes y especificaciones más estrictas, lo cual tiene

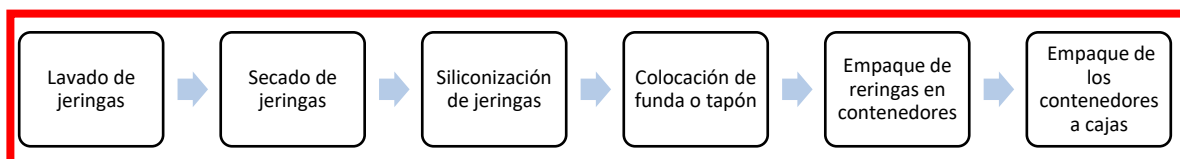
sentido ya que la etapa de validación es una etapa que sirve para retar el proceso y así asegurar que cuando sean lotes de rutina se encuentren bajo control, asegurando que el proceso es robusto y los resultados son reproducibles, disminuyendo el riesgo de rechazos en la producción normal. Sin embargo, deben de cumplir con los criterios de aceptación tanto para los controles de rutina como para los controles de validación, ya que no se debe perder de vista que son lotes de uso comercial y deben de seguir el flujo que los lotes de rutina.

Dependerá de que se está validando, pero muchas veces el muestreo de validación está enfocado solo a una parte del proceso, y no al proceso completo. En el escenario 1, donde la validación se enfoca solo a una parte del proceso, como se muestra en el **diagrama 1**, se incluye un sistema de visión que permite detectar si la jeringa contiene silicón o no, el alcance de la validación solo se enfoca a la etapa de siliconización de las jeringas y las pruebas que se realizan se enfocada a demostrar la efectividad del sistema de visión.



**Diagrama 1.** Validación enfocada a una sola etapa del proceso.

En el escenario 2, donde la línea de producción es nueva, el proceso a validar es el proceso completo como se muestra en el **diagrama 2**, en este caso se realizan las pruebas e inspecciones necesarias para retar a cada una de las etapas del proceso.



**Diagrama 2.** Validación del proceso completo.

Como se aprecia en los diagramas, es importante establecer el alcance de la validación para que ésta no se comprometa. En algunas validaciones se ha encontrado con algunos defectos o algo anormal en el producto que puede estar fuera del alcance de la validación. En estos casos, se debe decidir con el equipo multidisciplinario, que se encuentra involucrado en la validación, si afecta la validación o no, ya que algunas veces la causa raíz resultan de procesos aislados de la validación.

En las validaciones de proceso es frecuente que se lleguen a detectar algunos problemas que vienen de otros procesos que están fuera del alcance de la validación, en estos casos se abre una desviación o se realiza una QN por sus siglas en inglés Quality Notification para que se dé el seguimiento con el proceso adecuado y se evalúe el impacto sobre la calidad del producto.

Las actividades como Técnico de Calidad de Proyectos son: participación en validaciones donde, para mitigar el riesgo se hacen controles especiales antes de la validación. Por ejemplo, en las pruebas que se hicieron durante el FAT (Factory Acceptance Test) para la implementación de una nueva línea con sistemas de visión, al ser una máquina nueva, se necesitó saber si causaría daños al producto; por lo tanto, en las corridas de calidad se pre-inspeccionó el material con la finalidad de atribuir una causa si se encontraban defectos como estrelladuras, rayaduras, marcas o suciedad en alguna parte del proceso de la nueva máquina.

Estos controles adicionales quedaron establecidos en la estrategia de validación del protocolo y se contó con la evidencia de los resultados de los estudios realizados durante la ejecución.

El alcance y la descripción del proceso de validación son apartados que no se deben perder de vista y es importante colocarlos a detalle, ya que cuando se presentan problemas en las validaciones ayudan a sustentar los resultados y las decisiones que se toman durante la ejecución.

#### **4. PLAN MAESTRO DE VALIDACIÓN**

En este documento se concentra toda la planificación de un programa de validación. Este plan es la guía en la validación ya que contiene la estrategia a seguir y las características críticas que se deben cuidar durante la ejecución, así como los planes de muestreo y las especificaciones.

El plan de validación es de gran utilidad cuando se valida un proceso en múltiples líneas de producción, donde las líneas son idénticas. Por ejemplo, si se quiere validar el proceso de secado en 20 líneas de producción, en el plan maestro de validación se describe con detalle la etapa del proceso, la tecnología que se utiliza en cada sistema y equipo, se establece la estrategia de validación para todas las líneas en las cuales se quiere validar el proceso; es decir, se define que se va a calificar, los criterios de aceptación de las pruebas y/o inspecciones para cada línea de producción.

Una vez que se estableció la secuencia de actividades en el plan maestro de validación, se genera un protocolo de validación para cada línea, la cual contendrá toda la información reunida específica de cada línea, por ejemplo certificados de calibración de los equipos e instrumentos utilizados en la operación de la misma, toma de parámetros utilizados para cada equipo y sistema, los resultados que se

obtuvieron en cada una de las actividades descritas en el plan maestro de validación.

En BD, los Ingenieros de Validación junto con los Ingenieros de Calidad de Proyectos son los encargados de crear los planes de validación, alineados con los planes mundiales y normas aplicables. Como Técnico de Calidad de Proyectos, sólo se participa en la revisión antes de la oficialización del documento. Se debe revisar que los planes de muestreo cubran los requerimientos necesarios para el estudio, que los **AQL's** por sus siglas en inglés, Acceptance Quality Level, de los defectos involucrados estén correctos y que los procedimientos a los cuales se hace referencia en el protocolo estén actualizados.

#### **4.1. PROTOCOLO DE VALIDACIÓN**

Ya que validación es sinónimo de contar con evidencias documentales, se necesita de una herramienta que nos permita plasmar todo lo relacionado con la validación, un documento que concentre toda la información de nuestro proceso de validación. En el protocolo de validación se describe la estrategia y la justificación del por qué se está eligiendo esa forma de validación, el protocolo contiene las evidencias suficientes para soportar la validación del proceso.

El documento debe ser claro, siempre pensando que los protocolos de validación son documentos auditables, por lo tanto, el documento debe ser entendible por cualquier persona que lo consulte y sobre todo la información debe estar disponible para consulta.

En los procesos de validación es común tener no conformidades y desviaciones al protocolo o al sistema de calidad, lo cual no es grave ya que muchas veces se trata de procesos que son nuevos para la compañía y muchas veces se desconocen o se omiten riesgos en el proceso que justamente se presentan en las etapas de validación.



No hay que olvidar que en una validación se pretende retar el proceso con las condiciones de por caso y si durante la validación del proceso se encuentran no conformidades, se debe encontrar la causa raíz y el plan de acción a seguir para cada no conformidad.

Lo grave es documentar de forma inadecuada las no conformidades y/o que las desviaciones no se hayan cerrado con la información suficiente para sustentar que la causa raíz es la correcta y que el plan de reacción fue lo suficientemente robusto para poder mitigar el riesgo en los procesos posteriores.

Durante el desarrollo de la experiencia profesional, como Técnico de calidad de proyectos, se participó en procesos de validación, donde se han presentado no conformidades en la transferencia de nueva tecnología. Por ejemplo, en la implementación de una nueva línea de producción donde el sistema de inspección, realizado por un inspector, se reemplazó por sistemas de visión, se presentaron no conformidades, sobre todo en la etapa FAT (Factory Acceptance Test).

Las pruebas de aceptación en fábrica (FAT) tienen como objetivo retar el diseño, funcionalidad y calidad en las instalaciones del proveedor. En esta etapa, se encontraron no conformidades y cada una de ellas detonó una investigación con la finalidad de encontrar una causa raíz, brindando información importante para el proveedor, ya que había algunos detalles que se corrigieron para evitar un impacto en el proceso; de estas investigaciones también se reunió información vital que se usó en las siguientes etapas de la validación.

El protocolo de validación debe contar con toda la información necesaria que sirva de guía para llevar a cabo el proceso de validación. Pero, ¿qué es lo que mínimo con lo que debe contar el protocolo? A continuación se enlistan los apartados con los que debe contar y una breve descripción.

#### **4.1.1. OBJETIVO DEL PROTOCOLO DE VALIDACIÓN**

Debe de contener cuáles sistemas y procesos quedan dentro y fuera de la validación; es necesario conocer la frontera de inicio y el término del proceso a validar.

En el ejemplo de la nueva línea, el objetivo fue “implementar una nueva línea de producción con sistemas de visión que permita remplazar la inspección visual de un operador”.

#### **4.1.2. ALCANCE DEL PROTOCOLO DE VALIDACIÓN**

En este apartado es importante describir todas las actividades que se van a incluir en el protocolo de validación, siempre orientado al objetivo de la misma.

En el protocolo de calificación de desempeño para la nueva línea, el alcance fue fabricar un lote comercial de un producto en específico, se describieron todos los códigos de materiales que se utilizarían para la manufactura de las piezas, también se especificaron los parámetros de operación en los cuales debían de operar los equipos.

Se describieron las pruebas que se ejecutarían durante la fabricación de las piezas y aquellas que formaban parte del control final del producto, se enlistaron los procedimientos normalizados de operación y registros se debían de utilizar.

En caso de encontrar una no conformidad derivada de los procesos previos, se abre una investigación, la cual se apoya en un análisis modo efecto-falla, en donde se declara para cada etapa del proceso los posibles efectos que pueden causar distintos tipos de fallas. Esta es una herramienta fundamental en las investigaciones que ayudan a encontrar la causa raíz y un plan de acción.

Por ejemplo, si se detectan defectos que sobrepasen los criterios de aceptación derivados de materia prima, se genera el aviso de calidad y la investigación deberá de soportar la hipótesis de que los defectos no son generados en el proceso a validar. En este caso, se hace una evaluación del impacto en la calidad del producto y se toman acciones que mitiguen el riesgo de que el producto final presente problemas de calidad que pongan en riesgo el cliente final.

#### **4.1.3. RESPONSABILIDADES DEL PERSONAL INVOLUCRADO EN EL PROTOCOLO DE VALIDACIÓN**

En este punto es muy importante asignar responsabilidades a las áreas involucradas en el proceso de validación. Se debe contemplar las responsabilidades teniendo en cuenta todo el proceso y contemplando los dos escenarios, uno donde la validación sea satisfactoria y otro donde los resultados sean no satisfactorios, ya que debe quedar claro quién será el encargado de iniciar con la investigación y entregar las evidencias que sustenten que se encontró la causa raíz.

En el ejemplo de la nueva línea, se definieron las responsabilidades específicas para cada área de la siguiente manera:

##### **➤ Producción:**

- El supervisor de producción se encargó de la revisión documental producida durante la manufactura de los tres lotes.
- El supervisor de producción se encargó de organizar las tripulaciones para cubrir los turnos que se programaron para manufacturar los tres lotes de validación.
- El operador se aseguró de que la máquina operaba bajo los parámetros establecidos de operación.
- El operador realizó la toma de muestras establecidas en el protocolo.

- El empacador siguió los procedimientos vigentes para el empaque del producto.

➤ **Manufactura:**

- Dio soporte técnico en caso de alguna falla mecánica.

➤ **Calidad:**

- Realizó la inspección visual y pruebas funcionales para establecer un dictamen final.
- Notificó cualquier no conformidad encontrada.
- Levantó los avisos de calidad en caso de no conformidades para dar seguimiento.

➤ **Disposición de lotes:**

- Revisó el archivo de lote siguiendo los procedimientos vigentes.
- Notificó al área involucrada las no conformidades encontradas durante la revisión documental.

➤ **Ingeniería de Calidad:**

- Generó el plan de muestreo de validación.
- Aseguró que las muestras de validación fueran entregadas al área de Ingeniería de Calidad.

- Realizó la inspección visual y ejecutó las pruebas funcionales, siguiendo los criterios de aceptación establecidos en el protocolo.
- Notificó cualquier no conformidad encontrada durante la inspección visual y ejecución de pruebas.
- Abrió y dio seguimiento a las desviaciones derivadas de no conformidades.

#### **4.1.4. PRERREQUISITOS EN EL PROTOCOLO DE VALIDACIÓN**

Es necesario describir cuáles serán los documentos con los que se deben contar previo a iniciar la validación: equipos calificados, certificados de calibración de equipos e instrumentos involucrados en la validación, evidencia de que el personal involucrado está calificado, áreas calificadas, validación de métodos o incluso reportes de etapas de validación si es que aplica.

Este punto puede ser más extenso y específico de acuerdo con las políticas de la empresa donde se lleva a cabo la validación.

#### **4.1.5. ESTRATEGIA DE LA VALIDACIÓN**

Es parte fundamental del proceso de validación, en este punto se establecen los detalles de la validación. Por ejemplo, el tamaño de la muestra, los criterios de aceptación, si son necesarios controles adicionales, etc.

En el ejemplo de la nueva línea, se definió el flujo de las muestras de validación, ya que el producto requirió una inspección especial después de la esterilización. Se estableció que las muestras que formaban parte del muestreo de validación deberían de ser esterilizadas antes de realizar la inspección, pruebas funcionales y dimensionales.

#### **4.1.6. RESULTADOS DE LA VALIDACIÓN**

En este apartado los resultados de pruebas funcionales, visuales y dimensionales de acuerdo con el tamaño de la muestra establecido, los cuales van orientados a comprobar que las corridas cumplen con los criterios de aceptación establecidos en la estrategia de validación.

Si durante la validación se obtienen no conformidades se debe de realizar una investigación, la cual debe ser documentada adecuadamente, enfocada a encontrar la causa raíz, de esta forma habrán actividades derivadas de la investigación por cubrir, con la finalidad de evitar la ocurrencia en las siguientes ejecuciones o en los lotes de rutina.

Si hay una no conformidad, el equipo multidisciplinario revisa el reporte de las investigaciones, con la finalidad de mitigar el riesgo en la calidad del producto encontrando la causa raíz. Todas las desviaciones que se generen a lo largo de la validación se deben cerrar adecuadamente.

#### **4.1.7. REPORTE FINAL DEL PROTOCOLO DE VALIDACIÓN**

En este apartado se coloca el dictamen final de la validación teniendo en cuenta los resultados que se hayan generado. Se podrá hacer referencia a los resultados de las pruebas, inspecciones o resultados estadísticos si es que los hay para sustentar las conclusiones.

El reporte final es el documento que resume lo que se realizó en la validación, los resultados encontrados y la conclusión de la validación del proceso. Es la evidencia necesaria para avalar que el proceso queda

validado. El reporte debe contar con las firmas de los representantes de las áreas involucradas que avalan los resultados contenidos en el reporte.

## **5. ENTRENAMIENTO DE PERSONAL**

Como bien se explica en el libro de tecnología farmacéutica<sup>13</sup>, se debe contar con personal suficiente y con la calificación adecuada. Cada trabajador ha de tener conocimiento de sus responsabilidades y funciones.

En todas las etapas de validación es necesario contar con personal capacitado para ser parte de la ejecución, por lo tanto, la capacitación del personal es importante ya que con ella se garantiza que el personal involucrado cuenta con los conocimientos suficientes para cumplir con sus tareas, lo que incluye la correcta utilización de los equipos.

En el desarrollo de las actividades profesionales, el entrenamiento de personal ha representado todo un reto, ya que la capacitación va dirigida a un equipo multidisciplinario que participará en la ejecución de las actividades que forman parte de la validación.

A continuación se presentan tres posibles escenarios en el entrenamiento del personal:

**Escenario 1.** El proceso a validar es nuevo para la planta.

En el caso hipotético en el cual se va a realizar la transferencia de un nuevo producto, resulta ser el escenario más complicado ya que implica procedimientos, pruebas e inspecciones nuevas.

En una compañía ya establecida, donde el sistema de calidad ya se encuentra desarrollado, es mucho más fácil, ya que se cuentan con prácticas locales que deben de seguirse, pero siendo procesos nuevos, es

seguro que se presentarán nuevos problemas que no se habían presentado anteriormente y que no estaban contemplados.

Por esta razón es muy importante que en la parte de desarrollo del producto, se realicen las pruebas y estudios necesarios para conocer el comportamiento del producto, los factores que pueden afectarlo y cómo repercuten en el proceso y en la calidad del mismo.

La importancia de esta información es que si ocurre una no conformidad, se tendrá la información necesaria para crear planes de reacción los cuales nos ayudarán a corregir el proceso y evitar comprometer la calidad del producto.

Si el trabajador cuenta con experiencia en el proceso, el entrenamiento es muy satisfactorio, ya que se presentaran preguntas relacionas con casos hipotéticos que ayudaran a generar una idea de si en el sistema de calidad que se encuentra en proceso de implementación, se han contemplado dichos escenarios o no, se evidenciará si se tiene brechas que se deban de corregir.

En el proceso de entrenamiento se contempla la capacitación de los planes de reacción, es decir, el personal deberá de conocer el procedimiento a seguir si se llega a presentar una no conformidad.

Al implementar el sistema de calidad de los productos nuevos, se capacitó al personal de producción, manufactura y calidad, siendo uno de los mayores retos en la actividad profesional. Este escenario se presentó en la transferencia de un producto nuevo para la planta de Cuautitlán Izcalli, el cual requirió de pruebas nuevas, además de los controles en procesos adicionales que se tuvieron que realizar con la finalidad de cubrir los requerimientos de cliente.

Durante las capacitaciones para dicho producto, se presentaron muchas dudas, se expusieron casos hipotéticos de no conformidades y se



cuestionó el plan de reacción el cual debían de seguir, cuestionamientos que se tomaron en cuenta para comprobar si se cubrían todos los posibles casos en los planes de reacción. La criticidad del producto fue tal, que el área de calidad de proyectos durante los lotes de validación estuvo dando soporte las 24 horas para resolver todas las dudas del proceso.

Esta transferencia, sirvió de ejemplo para las siguientes transferencias y se invirtió más tiempo en las capacitaciones para que fueran efectivas y el soporte del área ya no fuera tan necesario, comprobando que todos los trabajadores tenían claros sus roles y responsabilidades.

**Escenario 2.** El proceso a validar es un proceso ya validado en otras líneas de producción.

En este escenario el proceso ya se encuentra validado en otras líneas de producción, pero en ocasiones, debido al aumento de demanda, es necesario extender las líneas donde se pueda manufacturar el producto.

Éste parece ser el más sencillo; sin embargo, no hay que perder de vista que la mayoría del personal no estará familiarizado con las características del producto, si se omite esta posibilidad quizás los tiempos establecidos para el proyecto requieran de más tiempo de lo planeado y se deba de invertir más tiempo en la capacitación del personal. Por ello hay que tener en cuenta que el personal de producción a veces está asignado a una sola línea de producción y está familiarizado con sólo los productos que son manufacturados en su línea de producción. Pero, ¿por qué podría ser un proceso complicado? porque algunos productos tienen especificaciones más estrictas que otros y los procesos de manufactura se vuelven más complicados. Si la capacitación que se dará incluye este tipo de productos más estrictos y con controles nuevos en la

planta, es de suma importancia contemplarlo para planificar los tiempos de la capacitación.

En las capacitaciones que se imparten bajo este escenario, son más sencillas ya que el personal conoce el proceso base y solo se hace énfasis en las pruebas, inspecciones nuevas que se deben realizar en el proceso.

### **Escenario 3.** Mantenimiento del estado validado.

En este escenario, se requieren de pruebas de validación para mantener el estado validado. Generalmente este tipo de capacitaciones son más cortas, ya que el personal operativo apoyará en la ejecución de las pruebas de validación, como operar la máquina, toma de muestras o inspecciones especiales como parte de las pruebas que dicta el protocolo, es necesario que se explique al personal las actividades que se llevarán a cabo y cuáles serán sus responsabilidades en la validación ya que algunas actividades serán distintas de lo que hacen día a día.

Sin importar el escenario al cual se enfrente, es fundamental que durante el proceso de capacitación del personal es que al impartir la capacitación se adopte en rol del experto en el proceso, se debe preparar el tema como tal y cubrir todas las dudas que puedan surgir en la capacitación.

La clave de una capacitación exitosa es transferir confianza a la audiencia y el principal objetivo es que la audiencia tiene que percibir al entrenador como experto del tema. Por lo que es importante preparar el material de capacitación y de evaluación contemplando el tipo de audiencia; es decir, considerar que tipo de personas se capacitaran. Por ejemplo, se debe saber a qué área pertenecen o si están familiarizados con el proceso del cual se tratará la capacitación. Así como el nivel de educación, ya que con base en ello es que se deberá preparar el material para que sea entendible para la audiencia, esto permite definir el tipo de

capacitación que se desea impartir y el tipo de evaluación que conviene aplicar.

Es un hecho que debe haber una medida de efectividad de la capacitación, y por ello es importante aplicar evaluaciones que permitan medir si la capacitación fue efectiva o no y si es necesario reforzar algún tema impartido. Además, no se debe perder de vista que es mejor que las dudas aparezcan durante el proceso de capacitación y no en el proceso donde el impacto pueda ser mayor.

Las evaluaciones, además de servir para medir la efectividad de la capacitación impartida, también ayudan a cubrir otro punto clave que es contar con la evidencia de que el personal está capacitado.

Al ser las capacitaciones parte importante de las actividades de Técnico de Calidad de Proyectos, se obtuvo la certificación para entrenar al personal. En esta certificación, se proporcionaron las herramientas para tratar con diferentes tipos de público, ya que es necesario estar preparado y contar con las herramientas necesarias para controlar cualquier situación que se presente durante las capacitaciones.

Por ejemplo, en las eficiencias de lavado del producto el personal solo apoya con la operación del equipo y el empaque, ya que el reto lo realiza el personal del área de Ingeniería de Calidad con ayuda de un Técnico de Producción. Al inicio del reto se explica al personal involucrado la finalidad del reto y se coordinan las actividades de cada persona, en este caso, las inspecciones del producto se realizó por el personal de calidad de proyectos.

## **5.1. MEDICIÓN DE LA EFECTIVIDAD**

La medición de la efectividad es vital en el entrenamiento del personal, ya que permite medir si las capacitaciones impartidas fueron efectivas y asegurar que el personal está calificado para realizar una actividad. Una ventaja es que a través de esta medición se concluye si es necesaria una retroalimentación con la finalidad de cubrir los temas que no están claros. Además, es necesario contar con la evidencia documental de que el personal que se encuentra realizando una actividad recibió el entrenamiento necesario antes de ejecutarla.

Por ejemplo, si el entrenamiento es sobre la ejecución de una prueba en un equipo, se deberá de realizar una evaluación práctica y teórica. Para evaluar la parte teórica, se puede aplicar exámenes de preguntas abiertas, de opción múltiple, unión de columnas o un mix de ellas como se muestra a continuación:

## Ejemplos de formatos de evaluación teórica:

Número de empleado:		Fecha:	
Nombre del empleado:			
Nombre del procedimiento a evaluar:	Medición de longitud total de jeringas		
<p><b>Instrucciones:</b> Seleccione el inciso que corresponda a la respuesta correcta.</p> <p><b>1.-</b> ¿Qué calibrador se debe de utilizar para medir la longitud de las jeringas?</p> <p>a) Calibrador para medición de longitud total</p> <p>b) Calibrador pasa no pasa</p> <p>c) Calibrador universal</p> <p><b>2.-</b> ¿Qué es lo que se debe de verificar antes de utilizar el calibrador?</p> <p>a) Que el calibrador se encuentre en buen estado</p> <p>b) Que la calibración del calibrador se encuentre vigente</p> <p>c) Todas las anteriores</p> <p><b>3.-</b> ¿Qué se debe hacer en caso de obtener un resultado fuera de especificación?</p> <p>a) Reportar el calibrador con metrología para verificación</p> <p>b) Utilizar el patrón para verificar el ajuste del calibrador</p> <p>c) Cambiar de calibrador</p>			
Nombre, firma y fecha del evaluado		Nombre, firma y fecha del evaluador	
<b>NOTA: Se considera un resultado satisfactorio el 80% de reactivos correctos.</b>		Resultado en porcentaje.	

Formato 1

Número de empleado:		Fecha:	
Nombre del empleado:			
Nombre del procedimiento a evaluar:	Medición de longitud total de jeringas		
<p><b>Instrucciones:</b> Lea con cuidado las preguntas antes de contestar.</p> <p><b>1.-</b> Ordene los pasos de acuerdo con la secuencia cronológica en la que debe de ser ejecutada la prueba, colocando el número correspondiente en el paréntesis.</p> <p>( ) Colocar la jeringa a medir en la base correctamente</p> <p>( ) Ajustar el calibrador con el patrón de acuerdo al producto a medir</p> <p>( ) Verificar la fecha de calibración del indicador digital</p> <p>( ) Verificar que el herramental se encuentre en buen estado</p> <p>( ) Verificar que el indicador digital toque correctamente la funda de la jeringa</p> <p>( ) Anotar el resultado en el registro correspondiente.</p> <p><b>2.-</b> ¿Describa que es lo que debe de hacer si un resultado se encuentra fuera de la especificación del producto?</p>			
Nombre, firma y fecha del evaluado		Nombre, firma y fecha del evaluador	
<b>NOTA: Se considera un resultado satisfactorio el 80% de reactivos correctos.</b>		Resultado en porcentaje.	

Formato 2

Número de empleado:		Fecha:	
Nombre del empleado:			
Nombre del procedimiento a evaluar:	Medición de longitud total de jeringas		
<p><b>Instrucciones:</b> Lea con cuidado las preguntas y describa con sus palabras lo que le piden en cada pregunta.</p> <p>1.- Describa los pasos a seguir para medir la longitud de las jeringas.</p> <p>2.- ¿Cuáles son los cuidados que se deben de tener en cada medición?</p> <p>3.- Describa que es lo que se debe de hacer si un resultado de una medición se encuentra fuera de especificación de producto.?</p>			
Nombre, firma y fecha del evaluado		Nombre, firma y fecha del evaluador	
<b>NOTA: Se considera un resultado satisfactorio el 80% de reactivos correctos.</b>		Resultado en porcentaje.	

Formato 3

En cuanto a la evaluación práctica se puede utilizar un check list donde se van colocando los pasos claves que el personal debe de realizar con la finalidad de garantizar que el evaluado realice todos los pasos necesarios para ejecutar la prueba, como se muestra a continuación:



## Ejemplos de formatos para evaluación práctica:

Número de empleado:		Fecha:	
Nombre del empleado:			
Nombre del procedimiento a evaluar:	Medición de longitud total de jeringas		
<b>Instrucciones:</b> Seleccione con una X la casilla "Realizado" si el evaluado realiza la actividad, en caso de que la actividad no se realicé, marcar con una X la casilla "No realizado".			
Actividad a realizar:	Realizado	No realizado	
Verificación de la vigencia de calibración del calibrador a utilizar.			
Ajuste del calibrador, de acuerdo al producto a medir.			
Colocación de la jeringa en la base.			
Verificación de la correcta posición de la jeringa en la base del indicador.			
Medición de longitud de las jeringas.			
Registro de los resultados en el formato adecuado, siguiendo las buenas prácticas de documentación.			
Nombre, firma y fecha del evaluado		Nombre, firma y fecha del evaluador	
<b>NOTA: Se considera un resultado satisfactorio el 80% de reactivos correctos</b>	Resultado en porcentaje.		

Formato 4

Número de empleado:		Fecha:																																																																	
Nombre del empleado:																																																																			
Nombre del procedimiento a evaluar:	Prueba de fuga																																																																		
<b>Instrucciones:</b> Coloque una <b>C</b> en la celda "Dictamen" si después de realizar la prueba la jeringa no presentó fuga y <b>NC</b> si la jeringa presentó fuga al ejecutar la prueba.																																																																			
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Número de jeringa</th> <th>Dictamen</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>1</td><td></td></tr> <tr><td>2</td><td></td></tr> <tr><td>3</td><td></td></tr> <tr><td>4</td><td></td></tr> <tr><td>5</td><td></td></tr> <tr><td>6</td><td></td></tr> <tr><td>7</td><td></td></tr> <tr><td>8</td><td></td></tr> <tr><td>9</td><td></td></tr> <tr><td>10</td><td></td></tr> <tr><td>11</td><td></td></tr> <tr><td>12</td><td></td></tr> <tr><td>13</td><td></td></tr> <tr><td>14</td><td></td></tr> <tr><td>15</td><td></td></tr> </tbody> </table>		Número de jeringa	Dictamen	1		2		3		4		5		6		7		8		9		10		11		12		13		14		15		<table border="1"> <thead> <tr> <th>Número de jeringa</th> <th>Dictamen</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>16</td><td></td></tr> <tr><td>17</td><td></td></tr> <tr><td>18</td><td></td></tr> <tr><td>19</td><td></td></tr> <tr><td>20</td><td></td></tr> <tr><td>21</td><td></td></tr> <tr><td>22</td><td></td></tr> <tr><td>23</td><td></td></tr> <tr><td>24</td><td></td></tr> <tr><td>25</td><td></td></tr> <tr><td>26</td><td></td></tr> <tr><td>27</td><td></td></tr> <tr><td>28</td><td></td></tr> <tr><td>29</td><td></td></tr> <tr><td>30</td><td></td></tr> </tbody> </table>		Número de jeringa	Dictamen	16		17		18		19		20		21		22		23		24		25		26		27		28		29		30	
Número de jeringa	Dictamen																																																																		
1																																																																			
2																																																																			
3																																																																			
4																																																																			
5																																																																			
6																																																																			
7																																																																			
8																																																																			
9																																																																			
10																																																																			
11																																																																			
12																																																																			
13																																																																			
14																																																																			
15																																																																			
Número de jeringa	Dictamen																																																																		
16																																																																			
17																																																																			
18																																																																			
19																																																																			
20																																																																			
21																																																																			
22																																																																			
23																																																																			
24																																																																			
25																																																																			
26																																																																			
27																																																																			
28																																																																			
29																																																																			
30																																																																			
Nombre, firma y fecha del evaluado		Nombre, firma y fecha del evaluador																																																																	
<b>NOTA:</b> Los resultados deberán de compararse con el acomodo registrado en el kit de evaluación. Se considera un resultado satisfactorio el 80% de reactivos correctos.		Resultado en porcentaje.																																																																	

Formato 5

Tener un porcentaje de aceptación para medir la efectividad de la capacitación, permite evaluar si es necesario dar una retroalimentación para reforzar conceptos, aclarar dudas y asegurar que la capacitación sea efectiva.

Si se obtiene un resultado no satisfactorio, se deberá de aplicar un segundo examen para evaluar si después de esta retroalimentación ya es apto para realizar la actividad. Lo correcto es cambiar las preguntas para evaluar que el aprendizaje fue efectivo y disminuir el riesgo de que se ejecute una actividad sin tener el conocimiento necesario para poder ejecutarla.

## **6. IMPLEMENTACIÓN DEL SISTEMA DE CALIDAD**

En el proceso de validación es necesario desarrollar e implementar el sistema de calidad del producto. Cuando se hacen transferencias de productos nuevos, esta actividad representa un reto mayor.

Previo a las transferencias se hace una evaluación de todo lo que se requiere para poder completar la transferencia. Por ejemplo en la transferencia de un producto, centrándose solo al área de calidad, se deben de contemplar todas las pruebas que son necesarias para evaluar si el producto cumple con las especificaciones, si se cuenta con los métodos se debe de evaluar si son necesarias las adaptaciones de los registros.

Todo lo encontrado en la evaluación previa debe de quedar plasmado en el TMP (Transfer Master Plan), donde se coloca a detalle que es lo que se necesita para realizar la transferencia, los responsables y las fechas compromisos para llevar a cabo la transferencia.

Partiendo de un programa de calidad ya desarrollado para otros productos e implementados en la compañía, esta actividad se vuelve más sencilla, puesto que existe un sistema base con procedimientos a seguir que servirán de guía si algo llega a salir mal en el proceso. El resumen de las actividades se visualiza en el diagrama 1.

Sin embargo, para un producto nuevo, se tienen que adaptar los procedimientos normalizados de operación, con las características que exige el producto, quizás con pruebas nuevas que se deben realizar durante la manufactura del lote o como parte de la liberación de la rutina de calidad.

Durante el desarrollo o las adaptaciones de procedimientos normalizados de operación, es importante considerar escenarios donde

existan no conformidades; por lo tanto, estos procedimientos deben contener planes de reacción. Es de vital importancia considerar estos escenarios ya que si en la fabricación de un lote se presenta una no conformidad, se tendrá un plan al cuál recurrir, lo cual implicará un menor impacto en el tiempo en que la máquina este parada por el evento no conforme.

Siempre hay que recordar que existe una curva de aprendizaje y en los primeros lotes de producción, incluyendo los de validación, se tendrán muchas dudas que pondrán a prueba el sistema de calidad. En los momentos de incertidumbre, donde se tenga que recurrir a poner en marcha el plan de reacción, es importante definir roles y responsabilidades, ya que al ser un proceso nuevo habrá muchas dudas acerca de estar siguiendo el flujo correcto. Estos roles y responsabilidades deben estar escritos en los procedimientos, lo cual será de gran ayuda para reaccionar rápido y así el impacto sea menor.

Una de las principales funciones del Técnico de calidad de proyectos es dar seguimiento a la implementación del sistema de calidad, lo cual incluye generar planes de reacción, establecer las responsabilidades de cada área ya que si ocurre una no conformidad durante los lotes de validación, se podrán consultar directamente sobre qué hacer, pero si los eventos se presentan en lotes de rutina, los planes de reacción y las responsabilidades quedaran establecidas en los procedimientos que formen parte del sistema de calidad, los cuales se podrán consultar sin que haya una figura para resolver las dudas.

La implementación del sistema de calidad, implica crear y/o adaptar los documentos donde se especifican las características del producto a evaluar, los criterios de aceptación, tamaños de muestra, registros de la inspección o pruebas funcionales, así como capacitar al personal que está involucrado con el uso de los documentos.

Por ejemplo, en el proyecto de una línea nueva donde el sistema de inspección que es realizado en otras líneas por inspectores, se sustituyó por sistemas de visión. Al ser un proceso nuevo, toda la documentación que forma parte del sistema de calidad implementado para otras líneas de producción no pudo ser replicado aunque se fuera a producir el mismo producto, debido a que al tener nueva tecnología se necesitaban monitorear diferentes parámetros, En es te caso, se tuvo que crear y / o adaptar a documentación pensando en el diseño de la nueva línea.

Al sustituir la inspección del 100% de producto durante la fabricación por sistemas de visión, se hicieron más robustos los monitoreos donde no se tenían sistemas de inspección o de visión, para asegurar que la calidad de esta nueva línea fuera al menos la misma que las otras.

En el siguiente diagrama se muestra de manera general, los aspectos a considerar cuando se va a implementar el sistema de calidad para la transferencia de nuevos productos, es una guía que permite visualizar las actividades que se deben de realizar enfocado al sistema de calidad.

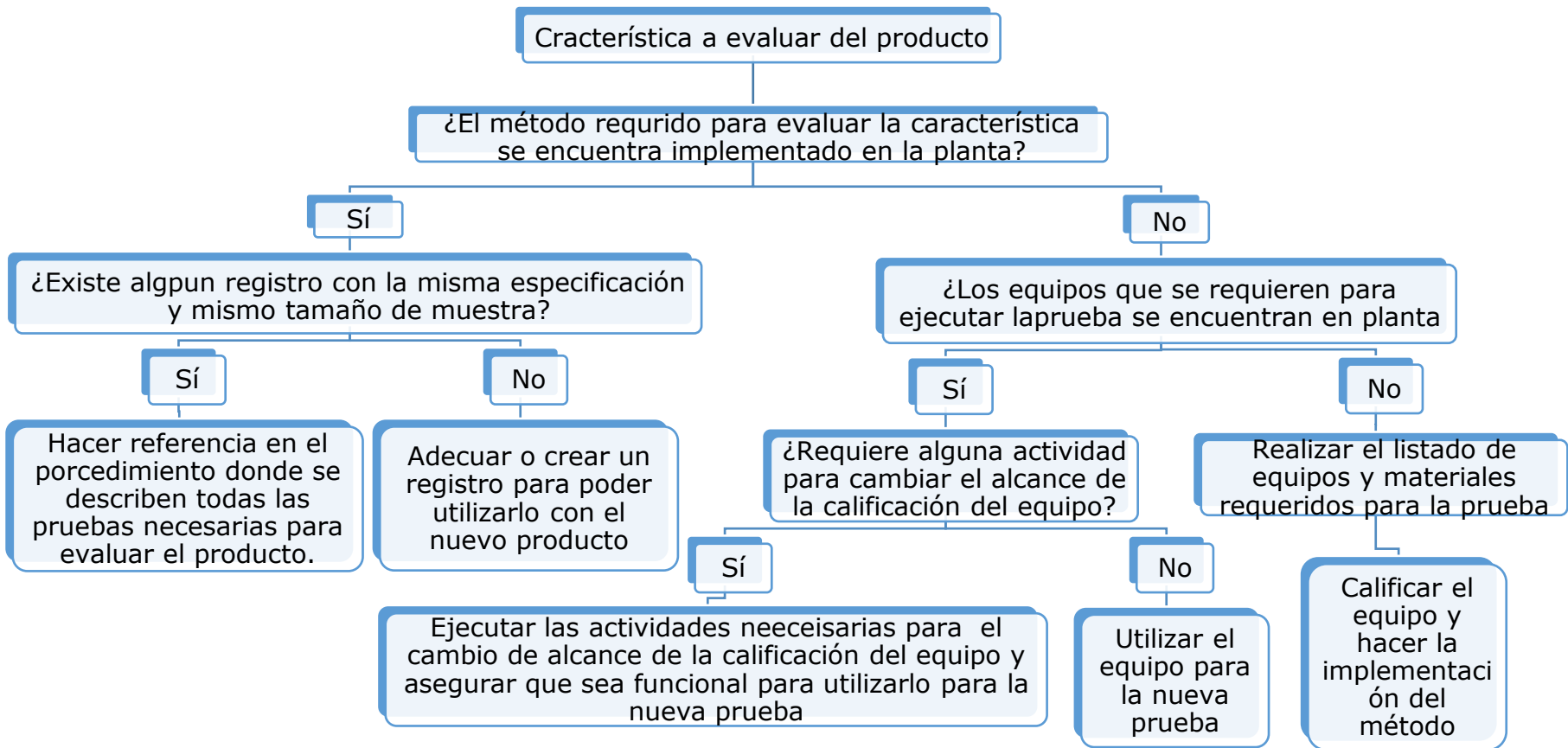


Diagrama 1. Diagrama de decisión para implementación de sistema de calidad

## **7. DESARROLLO DE PROYECTOS**

Durante el desarrollo de las actividades profesionales, se ha tenido la oportunidad de colaborar en diferentes proyectos, como validaciones de rutina, transferencias de nuevos productos, métodos o nueva tecnología y en la alineación al sistema de calidad global. La mayoría de los retrasos o conflictos que intervienen o ponen un mayor reto en el cumplimiento del proyecto tienen un común denominador, no hubo una buena administración del proyecto.

Uno de los errores más graves y más comunes es no incluir a todas las áreas involucradas desde el inicio y así tener una visión más amplia sobre los posibles riesgos en cada actividad clave para poder concluir el proyecto. Es importante reconocer y entender que para que un proyecto se lleve a cabo debe contar con un equipo multidisciplinario que ayudará con la experiencia en su ámbito para mitigar los riesgos. Además de contar con este equipo, es importante contar siempre con la buena comunicación a todo el equipo ya que todas hay algunas actividades de diferentes áreas que se harán simultáneamente y pueden afectar y comprometer el objetivo si no se comunica oportunamente para poder actuar y resolver el problema con el que se enfrente.

Los desafíos, a los cuales el Técnico de Calidad de Proyectos se ha enfrentado, en su gran mayoría se atribuyen a la pérdida de información, desorganización del proyecto, falta de seguimiento, falta de responsabilidades definidas, lo cual se traduce en retrasos, re-trabajos y se pone en riesgo el cumplimiento del proyecto. La mayoría de estos



problemas, son posibles de disminuir casi en su totalidad si se conoce el flujo de un proyecto.

El éxito de un proyecto está altamente arraigado a la planeación y organización, ya que si se hace de manera adecuada se evitarán re-trabajos y se cumplirán con los tiempos y con el presupuesto inicial.

La administración de proyectos es "la práctica y teoría requeridas para cumplir los objetivos y alcanzar las metas de los proyectos, visualizados por los administradores de proyectos con el propósito de generar los resultados". Durante el desarrollo del proyecto se requiere de una administración efectiva del proyecto que permita cumplir con la meta. Además, involucra a un equipo multidisciplinario que participa en conjunto para concluir satisfactoriamente el proyecto.

Durante el desarrollo del proyecto se enfrentan a distintas situaciones que forzarán a redefinir algunos aspectos, cambios que permitan cumplir con el objetivo. El objetivo siempre será concluir el proyecto con éxito, es por ello que la matriz de flexibilidad permitirá evaluar las alternativas para cumplirlo.

Como se muestra en la siguiente tabla, para llegar a concluir un proyecto hay tres aspectos que se pueden cambiar: el alcance, los recursos y la fecha compromiso.

	MAS FLEXIBLE	MODERADAMENTE FLEXIBLE	MENOS FLEXIBLE
TIEMPO	X		
ALCANCE	X		
RECURSO	X		

**Tabla 1.** Matriz de flexibilidad de un proyecto.

Esta matriz es importante tenerla presente ya que si llega a presentar alguna situación que ponga en riesgo el cumplimiento de la meta, se deben de evaluar las alternativas contemplando el impacto en el proyecto.

La matriz de flexibilidad nos ayudará a ajustar la ruta del proyecto si se presentan dificultades. Por ejemplo, si se presentan no conformidades durante las ejecuciones de las actividades, nos llevará ejecutar ciertas actividades que no estaban contempladas al inicio del proyecto y forzarán a evaluar la si es posible cambiar la fecha del proyecto, el alcance o los recursos. Generalmente el alcance del proyecto es lo menos flexible de cambiar, las fechas compromiso para el término del proyecto son moderadamente flexibles o incluso menos flexibles ya que las fechas están ligadas con fechas compromiso para el cliente. Lo que resulta más flexible son los recursos, lo que permite que se realicen las actividades extras en tiempo extra, acortando los tiempos de las actividades y de esta forma la fecha compromiso no se vea afectada.

Durante la ejecución de la etapa FAT de una máquina encargada de transportar el producto del cuarto limpio al área de se observó que los casos de prueba no eran claros y no eran factibles realizarlos por el diseño de la máquina. En la primera ejecución se había planteado retar un peor caso, donde el producto era empacado en doble bolsa; sin embargo, por el diseño de la máquina la bolsa simple era el peor caso.

Se detectaron muchas áreas de oportunidad para el protocolo, ya que no era lo suficientemente robusto para retar a la máquina con el proveedor y así tener la evidencia necesaria para poder exigir las mejoras que se necesitaban.

Después de evaluar las no conformidades encontradas, y examinar la matriz de flexibilidad del proyecto que se muestra en la tabla 2, se decidió dar el protocolo como no conforme y realizar una segunda revisión al protocolo, mientras que el proveedor hacía todas las mejoras en la máquina. En este punto, se contaba con la retroalimentación del proveedor y se tenía más claridad de como trabajaba la máquina, facilitando la redacción de los casos de prueba.

	MAS FLEXIBLE	MODERADAMENTE FLEXIBLE	MENOS FLEXIBLE
TIEMPO	X		
ALCANCE			X
RECURSO		X	

**Tabla 2.** Matriz de flexibilidad del proyecto de una transportadora de producto

El líder de proyecto es el encargado de evaluar la matriz de flexibilidad y de esta manera evaluar qué es lo que se debe de ajustar para poder cumplir con el objetivo, en el ejemplo anterior, el alcance era el menos flexible ya que se necesitaba que la maquina fuera capaz de transportar producto empacado en doble y simple bolsa.

Ya que los recursos eran moderadamente flexibles y el tiempo era el más flexible, se decidió que redefinir la fecha compromiso con la finalidad de no comprometer la calidad del producto.

En la segunda revisión del protocolo, se solicitó la colaboración del equipo de trabajo que participó en la ejecución del FAT para recibir la retroalimentación de cada área, incluso la del proveedor y así asegurar que se contaban con todos los casos de prueba para poder retar la máquina, incluyendo casos de prueba más robustos para garantizar que no se comprometiera la calidad del producto.

También es importante conocer los roles del personal para tener claro a quién recurrir y evitar pérdida de información. Al ser BD una empresa transnacional es importante conocer los roles, ya que se trabaja a la par con otras plantas y cada una tiene un líder de proyecto, si la información no lleva el flujo necesario y la información se pierde, claramente repercutirá en el cumplir con el objetivo.

Durante el desarrollo del proyecto se debe de dar un seguimiento, desde la presentación del proyecto donde se defina la mejor estrategia a seguir para que sea eficaz. Por lo que existen juntas donde se actualiza el avance por área y se exponen los riesgos y desafíos que se presentan en el camino para visualizar el impacto en el proyecto.

Es importante que los miembros del equipo multidisciplinario conozcan el objetivo, alcance, y aclarar prioridades, por lo que es necesario definir roles y responsabilidades. De esta manera se garantiza que todos los involucrados se enfoquen hacia el mismo sentido

teniendo en cuenta la importancia del proyecto y como se debe reaccionar ante las situaciones que se presenten durante la ejecución.

Los procesos de validación son proyectos en los cuales están involucradas distintas áreas que deben trabajar en conjunto. Por muy sencilla que parezca la validación no se debe perder de vista que se deben cuidar los detalles antes vistos que ayudaran al éxito del proyecto y sobretodo hacerlo de una manera eficaz. En las transferencias de proyecto, es de suma importancia conocer el flujo, ya que de esto dependerá el éxito del mismo.

Por ejemplo, cuando se transfiriere un producto nuevo es importante conocer cuáles son los tiempos y responsables para cada una de las actividades, ya que de lo contrario se corre el riesgo de no cumplir con los tiempos comprometidos.

En los proyectos se trabaja con un equipo multidisciplinario, donde cada uno de los participantes debe de conocer el rol que desempeña en el proyecto, de esta manera será fácil identificar con quien se deben de escalar los problemas o dificultades encontradas en el desarrollo del mismo.

En los proyectos donde se ha estado involucrado, la etapa de SCF depende de actividades del proceso anterior, las cuales deben ser claras y se deben compartir con todo el equipo ya que será más fácil identificar riesgos para el proyecto, como atrasos que tendrán un impacto en la cadena de actividades a seguir.

Por ello, es muy importante la comunicación de los avances del proyecto ya que si se encuentra algún riesgo, se analizarán los posibles escenarios para resolverlo y cumplir en tiempo con el proyecto.

## **8. RELACIÓN DEL PLAN DE ESTUDIOS DE LA CARRERA DE QFB CON LA VALIDACIÓN DE PROCESOS**

Durante la carrera de QFB (Química Farmacéutica Biológica) principalmente en las materias del paquete de farmacia, se menciona la importancia de la validación de procesos, pero no es hasta la materia de Tecnología Farmacéutica I donde se aborda en el temario a más profundidad el tema.

Justo en las primeras unidades del temario de Tecnología farmacéutica I se describen las etapas de la validación y los requerimientos de cada una de ellas, señalando de manera puntual que se debe de tener cuidado con las evidencias que se van a generar en cada una de las etapas

También se describe la finalidad del protocolo de validación, los apartados mínimos con los cuales debe de contar y en que consiste cada uno de los mismos, siendo de gran ayuda en el desarrollo de la vida profesional ya que te da un panorama de que esperar en los protocolos de validación. Es importante trabajar con un equipo multidisciplinario para tener un mayor enriquecimiento en la elaboración de los protocolos, donde se plantea la estrategia de cada etapa, ya que es mejor tener la retroalimentación antes de la ejecución para evitar desviaciones y no conformidades.

Durante la carrera de QFB, no hay materia que prepare al alumno específicamente al entrenamiento del personal; sin embargo, cada una de ellas prepara alumno indirectamente para poder hacerlo. Cada que se prepara un tema para exponerlo frente a un grupo de alumnos, se está preparando al alumno para cuando se tenga que enfrentar a un público en la vida profesional.

En las materias de los últimos semestres, las materias integrales, se asignan temas y los profesores exigen que el tipo de exposiciones sea dinámico, visualizando que se debe de exigir más al alumno que está próximo a enfrentarse a la vida profesional.

## 9. CONCLUSIONES

Durante las validaciones ejecutadas en la empresa Becton Dickinson, se cumplieron con las regulaciones aplicables y con las políticas de la empresa, asegurando la fiabilidad y producibilidad de los procesos.

En cada estudio de validación, se cumplieron con los planes de muestreo y actividades establecidas en el protocolo, manteniendo a todo el equipo en constante comunicación con la finalidad de cumplir con las fechas compromiso y no afectar la continuidad del negocio.

En cada capacitación impartida se aplicaron las evaluaciones necesarias para corroborar que el entrenamiento fue eficaz, de lo contrario se siguieron las actividades necesarias para formar personal capacitado.

Las herramientas otorgadas en la carrera de QBF impartida en la Facultad de Química de la UNAM son fuertes ya que cada una exige dedicación y compromiso; pilares fundamentales al desarrollar una vida profesional en una empresa. Los valores y conocimientos adquiridos durante la carrera se verán reflejado en cada actividad asignada.

Si bien el área de desarrollo de la vida profesional ha sido en el área de validaciones, todas las materias han sido fundamentales para la formación de un profesional ya que te preparan para ser organizado, comprometido, autodidacta y responsable.

En los laboratorios impartidos en la carrera de QFB, se siguen con protocolos que sirven de guía para poder llevar a cabo la práctica, pero para poder llevar la práctica a cabo se tiene que preparar desde antes, se tiene que conocer el flujo del proceso, los instrumentos, equipos e



insumos que se necesitan, así como las características que deben de tener, los cuidados que se deben de tener en cada paso del proceso, las variables que pueden afectar el proceso y en qué forma lo afectarían.

En la vida profesional se extrapolan estas actividades, ya que es necesario convertirte en un experto, teniendo todos los conocimientos necesarios para poder tomar decisiones acertadas.

Durante las materias se trabaja con equipos, que deben de servir de apoyo para tomar las mejores decisiones en conjunto; en la vida profesional es necesario entender que se necesita apoyo de otras áreas y se debe de tener claro cuando solicitar de su apoyo para que en conjunto se puedan tomar las mejores decisiones.

La carrera de QFB prepara alumnos capaces de pensar el porqué de las cosas y cuestionarse, anticiparse a los problemas y sobre todo aprender a buscar soluciones manteniendo los valores que son inculcados desde el inicio de la carrera.

## 10. REFERENCIAS

---

- <sup>1</sup> <https://legacy.bd.com/mexico/aboutus.asp> (Acerca de BD)
- <sup>2</sup> <https://legacy.bd.com/mexico/historia.asp> (BD México)
- <sup>3</sup> <https://legacy.bd.com/mexico/historia.asp> (Historia de BD, Cuautitlán)
- <sup>4</sup> NOM-241-SSA1-2012, Buenas prácticas para establecimientos dedicados a la fabricación de dispositivos médicos. Apartado 15, SSA México, 2012
- <sup>5</sup> FDA, Process Validation: General Principles and Practices, Guidance for Industry, USA JANUARY 2011
- <sup>6</sup> James Agalloco, Federick J. Carleton (2007). *Validation of pharmaceutical processes*, USA, Informa, pag. 03.
- <sup>7</sup> FDA, Process Validation: General Principles and Practices, Guidance for Industry, USA JANUARY 2011
- <sup>8</sup> NOM-241-SSA1-2012, Buenas prácticas para establecimientos dedicados a la fabricación de dispositivos médicos. Apartado 15.1, SSA México, 2012
- <sup>9</sup> INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE , Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients, ICH Q7, 2000, pág. 47.
- <sup>10</sup> NOM-241-SSA1-2012, Buenas prácticas para establecimientos dedicados a la fabricación de dispositivos médicos. Apartado 15.4 SSA México, 2012
- <sup>11</sup> "NOM-241-SSA1-2012, Buenas prácticas para establecimientos dedicados a la fabricación de dispositivos médicos. Apartado 15.4.4 SSA México, 2012
- <sup>12</sup> "NOM-241-SSA1-2012, Buenas prácticas para establecimientos dedicados a la fabricación de dispositivos médicos. Apartado 15.4.6 SSA México, 2012
- <sup>13</sup> José Luis Vila Jato (2001) *Tecnología farmacéutica, formas farmacéuticas*, Madrid, Editorial Síntesis, Pág. 521, 522