



46
2ej.
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**ESCUELA NACIONAL DE ESTUDIOS PROFESIONALES
"ZARAGOZA"**

**CONCEPTOS Y PROCEDIMIENTOS DE
VALIDACION DE PROCESOS DE MANUFACTURA,
QUE HAN SIDO EMPLEADOS EN VARIOS PAISES**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

P R E S E N T A :

MA. DE JESUS VALDES GUTIERREZ



**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

INDICE

INTRODUCCION.

I	FUNDAMENTO DEL TEMA.	1
II	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:	4
	PLANTEAMIENTO ECONOMICO.	4
	PLANTEAMIENTO EN CUANTO A LA CALIDAD.	5
III	OBJETIVO.	6
IV	HIPOTESIS.	7
V	METODOLOGIA	8
VI	RESUMEN DE LOS ASPECTOS MAS IMPORTANTES DE LATINOAMERICA.	
A.	MEXICO:	
1.1	PRACTICAS ADECUADAS DE MANUFACTURA.	10
1.2	CALIDAD.	10
1.3	SISTEMA DE GARANTIA DE CALIDAD.	10
1.4	AUDITORIA.	11
1.5	CONTROL.	12
	1.5.1 CONTROL DE CALIDAD.	12
	1.5.2 CONTROL ESTADISTICO.	12
	1.5.3 CONTROL TOTAL DE LA CALIDAD	13
1.6	CERTIFICACION.	13
1.7	CALIBRACION.	14
1.8	CALIFICACION.	14
1.9	VALIDACION.	15
	1.9.1 VALIDACION RETROSPECTIVA.	16
	1.9.2 VALIDACION PROSPECTIVA.	17
	1.9.3 VALIDACION CONCURRENTE.	18
	1.9.4 REVALIDACION.	18
1.10	CASO MAS DESFAVORABLE.	19
1.11	PROGRAMA DE VALIDACION.	19
	1.11.1 PROTOCOLO DE VALIDACION.	20
	1.11.2 PROCESO GENERAL DE VALIDACION.	20
1.12	DOCUMENTACION DE LA VALIDACION.	22
1.13	PROCESO DE VALIDACION PARA LAS FORMAS FARMACEUTICAS SOLIDAS.	24
	1.13.1 CONSIDERACIONES SOBRE LAS CARACTERISTICAS DE PRODUCTOS SOLIDOS.	24
	1.13.2 PROCEDIMIENTO GENERAL PARA PRUEBA DE EQUIPO DE MEZCLADO.	25
	1.13.3 CARACTERISTICAS PARA PRODUCTOS LIQUIDOS A DETERMINAR DURANTE LA ETAPA DE VALIDACION	31
	1.13.4 OBJETIVOS DE EQUIPO DE MEZCLADO PARA PRODUCTOS SEMISOLIDOS.	32

2. ESTADOS UNIDOS DE AMERICA:

2.1	CALIDAD.	34
2.2	CONTROL DE CALIDAD.	34
2.3	SISTEMA DE GARANTIA DE CALIDAD.	34
2.4	AUDITORIA.	36
2.5	CALIBRACION.	37
2.6	CALIFICACION.	37
2.7	VALIDACION.	38
	2.7.1 VALIDACION RETROSPECTIVA	38
	2.7.2 VALIDACION PROSPECTIVA	38
	2.7.3 VALIDACION CONCURRENTE	38
	2.7.4 REVALIDACION.	39
2.8	CASO MAS DESFAVORABLE (PEOR CASO).	39
2.9	PROGRAMA DE VALIDACION.	39
2.10	PROTOCOLO DE VALIDACION.	40
2.11	PROCESO DE VALIDACION.	40
2.12	DOCUMENTACION.	41
2.13	PROCESOS DE VALIDACION PARA FORMAS FARMACEUTICAS.	41
	2.13.1 ETAPAS INTERNAS DE UN PROCESO DE VALIDACION PARA FORMAS FARMACEUTICAS SOLIDAS.	41
	2.13.2 TABLETAS O CAPSULAS.	45
	2.13.3 VALIDACION DEL MEZCLADO DE SOLIDOS	47
	2.13.4 CARACTERISTICAS DE FORMAS FARMACEUTICAS TOPICAS.	47

3. GUATEMALA:

3.1	CALIDAD.	49
3.1	REQUISITOS DE CALIDAD	49
3.2	CONTROL DE CALIDAD.	50
3.2	SISTEMA DE GARANTIA DE CALIDAD.	51
3.3	CALIFICACION.	52
3.4	VALIDACION.	54
	3.4.1 VALIDACION RETROSPECTIVA.	55
	3.4.2 VALIDACION PROSPECTIVA.	55
	3.4.3 VALIDACION CONCURRENTE.	55
3.5	VALIDACION DE PROCESOS DE FORMAS FARMACEUTICAS SOLIDAS.	56
	3.5.5 TABLETAS.	56
3.6	VALIDACION DE PROCESOS EN LA OPERACION DE SEMISOLIDOS.	57

4. URUGUAY

4.1	FABRICACION.	58
4.2	PRODUCCION.	58
4.3	PRACTICAS ADECUADAS DE MANUFACTURA.	58
4.4	CONTROL DE CALIDAD.	58
4.5	GARANTIA DE CALIDAD.	58

VII	RESUMEN DE LOS ASPECTOS MAS IMPORTANTES DE EUROPA.	
1.1	BUENOS PROCEDIMIENTOS DE FABRICACION	60
1.2	CONTROL.	60
1.2.1	CONTROL DE CALIDAD.	60
1.3	ASEGURAMIENTO DE LA CALIDAD.	61
1.4	CALIBRACION.	62
1.5	CALIFICACION.	62
1.6	VALIDACION.	63
1.6.1	VALIDACION RETROSPECTIVA.	64
1.6.2	VALIDACION PROSPECTIVA.	64
1.7	PROTOCOLO DE VALIDACION.	64
1.8	DOCUMENTACION.	66
1.9	PROCESO DE VALIDACION PARA FORMAS FARMACEUTICAS.	67
1.9.1	TABLETAS.	67
1.9.2	CREMAS Y UNGÜENTOS.	68
VIII	CONCLUSIONES.	69
IX	BIBLIOGRAFIA.	

INDICE DE DIAGRAMAS

DIAGRAMA		PAGINA
1	VALIDACION RETROSPECTIVA.	17
2	VALIDACION PROSPECTIVA (SECUENCIA TIPICA).	18
3	VALIDACION DE PROCESOS.	21
4a y 4b	DESCRIBE QUE ES EL PROCESO.	24
5	VALIDACION PARA UNA PRUEBA DE EQUIPO DE MEZCLADO.	27
6	VALIDACION GENERAL DE TANQUES Y MARMITAS PARA EL PROCESO DE VALIDACION DE SEMISOLIDOS.	33
7	SISTEMA DE ASEGURAMIENTO DE CALIDAD.	36
8	ORGANIZACION DEL DEPARTAMENTO DE CONTROL DE CALIDAD.	50
9	FUNCIONES DEL DEPARTAMENTO DE CONTROL DE GARANTIA DE CALIDAD.	52
10	GRANULACION EN HUMEDO.	56
11	CALIFICACION.	63
12	VALIDACION PROSPECTIVA.	64

INDICE DE TABLAS

TABLA		PAGINA
1	CALIFICACION (GUIA DE DOCUMENTACION).	15
2	SISTEMA DE DOCUMENTACION.	23
3	MEZCLADO.	26
4	GRANULACION HUMEDA.	28
5	MOLIENDA DE INGREDIENTES.	28
6	MOLIENDA DE GRANULADO HUMEDO.	29
7	SECADO.	29
8	COMPRESION.	30
9	ENCAPSULADO.	30
10	RECUBRIMIENTO.	31
11	PROCEDIMIENTO ESTANDAR DE OPERACION PARA LA LIMPIEZA DEL DEPARTAMENTO DE ACONDICIONAMIENTO.	42
12	ESPECIFICACIONES DE LA MATERIA PRIMA.	43
13	CARACTERISTICAS PRIMARIAS Y OBLIGACIONES DENTRO DE UN PROCESO DE TABLETEADO.	46
14	VARIABLES IMPORTANTES Y PARAMETROS DE ANALISIS PARA UN PROCESO DE COMPRESION DE TABLETAS, POR VIA HUMEDA.	47
15	PROCESOS CRITICOS.	56
16	PROCESOS CRITICOS.	57
17	PROTOCOLO DE VALIDACION.	66
18	CONCEPTOS MANEJADOS POR CADA UNO DE LOS PAISES.	72

INTRODUCCION

La validación al parecer se ha vuelto la palabra más frecuentemente usada, por involucrarse en la producción farmacéutica. Esta es una parte esencial de las Prácticas Adecuadas de Manufactura (PAM) y su aplicación es actualmente requerida por las autoridades de salud en el registro de productos.

La calidad de los productos farmacéuticos debe cumplir con los requisitos de seguridad, eficacia y equivalencia. Muchas formas farmacéuticas no pueden ser garantizadas individualmente, ya que el control las destruiría. En este caso, cada forma posee una probabilidad de calidad que puede ser incrementada a un nivel máximo aplicando las PAM a las operaciones productivas.

Varias definiciones fueron dadas a las indicaciones de validación en el cual el campo está aun en evolución:

El Comité de Redacción de Guías Generales de Validación definen a la validación como el " método científico, que proporciona la evidencia documentada para demostrar la confiabilidad, reproducibilidad y efectividad de cualquier instrumento de medición de variables ".¹¹

La FIP (Federación Internacional Farmacéutica) define el proceso de validación como " la evaluación de procesos productivos por medios sistemáticos, el cual sea confiable y repetible ".²⁵

La FDA (Food and Drug Administration) define el proceso de validación como un " programa documentado que provee un alto grado de seguridad de que un proceso específico producirá consistentemente un producto, dentro de sus especificaciones y atributos de calidad pre-determinadas ".¹³

Estas definiciones indican que la validación es un procedimiento burocrático, ya que los medios sistemáticos son primeramente procesos de observación, recolección de documentos y verificación de que los valores de las variables de control del procesos permanecen en los límites predescritos para un producto óptimo. Prácticamente, esto es una certificación de que las instrucciones de producción fueron seguidas estrictamente. Por lo tanto, una validación de procesos, así, considerada es llevada a cabo por el fabricante e involucra muchos riesgos, debido a las deficiencias con respecto a las instrucciones de fabricación. En esta situación, la validación de procesos juega el papel de certificar que fueron aplicados las PAM. La validación debe basarse en el conocimiento científico, en el cual, sea capaz de dar la verdadera garantía de la calidad del producto.

Es evidente que existen varias dificultades para la aplicación de la validación para todos los procedimientos de manufactura, debido a que todas las formas farmacéuticas poseen variables de control bien definidas, sensibles y críticas. Sin embargo, es cierto que la evolución en la Tecnología Farmacéutica de cada uno de los países que aquí, presentan, nos servirá de apoyo para la elaboración de una

tecnología sencilla aplicada a los procesos de manufactura, empleados en un laboratorio y así poder vencer estos obstáculos, particularmente, si se acompañan de un esfuerzo del productor para ejercer una aplicación práctica del conocimiento obtenido.

I FUNDAMENTACION DEL TEMA

ANTECEDENTES HISTORICOS.

Los problemas de calidad en el mercado deben ser resueltos con relativa facilidad para que el usuario, los productos y el fabricante esten simultáneamente presentes. Con el desarrollo del comercio los pequeños distribuidores proliferaron, apareciendo intermediarios entre el fabricante y el usuario y las mercancías empezaron a moverse de una ciudad a otra. Entonces surgió la necesidad de especificaciones, muestras, garantías y otros medios para proveer el equivalente al contacto, frente a frente, entre consumidor y fabricante. Estas necesidades fueron cubiertas en las diferentes sociedades mediante diversas formas de organización y son de particular interés en el establecimiento de estándares de calidad.³⁵

Las crecientes necesidades de las sociedades crearon sistemas complejos de producción. El diseño, construcción, prueba, operación y mantenimiento de tales sistemas presenta nuevos problemas en aspecto de calidad (precisión, confiabilidad, variabilidad, etc.). Dado que los sistemas de gran complejidad fueron básicamente desarrollados durante el siglo XX, la solución para los problemas de calidad que con ellos surgieron, no es de ninguna manera completa.³⁵

En diversos intentos de mejorar la calidad y economía de los procesos las décadas pasadas han visto emerger varios movimientos:

1. Control Estadístico de Calidad. - Aparece en 1924 con la creación de cartas de control. Este movimiento enfatiza la aplicación de métodos estadísticos a los problemas de manufactura.
2. Control Total de la Calidad. - Este movimiento surgió en los cincuenta propone que el programa de control de calidad debe de ser apropiado en alcance e incluir el control de nuevos diseños, de materiales recibidos, de productos y estudios especiales de proceso, así como una serie de medidas diseñadas para prevenir o eliminar errores en todos los estadios de la producción.
3. Confiabilidad. - Movimiento desarrollado a mediados de los cincuenta, señala el énfasis que debe hacerse del problema de la calidad en la fase de diseño del producto.
4. Efectividad de Producto. - Este movimiento que apareció en los sesenta, está asociado con productos complejos e indica que la confiabilidad del producto debe ser suplementada por atributos como mantenimiento de uso, productibilidad, prueba de usuario, costo, etc.
5. Cero defectos. - Movimiento emergido en los sesenta enfatiza los aspectos motivacionales hacia la calidad en la fase de manufactura.

De tal, forma, el desarrollo de la farmacia como industria fue, naturalmente, paralela a la comercialización de otras actividades humanas, así como el avance de lo artesanal a la producción masiva. Sin embargo, debido a la responsabilidad moral y civil de sus productos, ha sido una industria severamente legislada en lo que a seguridad y eficacia de sus procesos se refiere.

Los primeros esfuerzos fueron los catálogos de medicamentos o

hierbas que proveían descripciones y formas de uso; estos catálogos ayudaban a los médicos a reconocer y usar tales sustancias, aunque las consecuencias de dichas aplicaciones no estaban sancionadas por ningún acta o ley. Más tarde aparecieron las Farmacopeas Nacionales, primeros órganos en el control de los medicamentos con fuerza de ley, siendo una de las primeras la Farmacopea Británica editada en 1864. Desde entonces se han ampliado y reforzado los controles legales que exigen que se cumplan estándares de pureza y potencia de medicamentos y que prevenga su adulteración y contaminación.

En 1906 el Acta de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos indicaba que tanto en los productos como en la obtención de las materias primas deberían tomarse las medidas necesarias para prevenir adulteraciones. En 1938 el Acta de Alimentos, Fármacos y Cosméticos de los EUA, se exigía la certeza de la seguridad de los medicamentos producidos.³⁵

En 1985, la Academia Nacional de Ciencias Farmacéuticas, la Asociación Farmacéutica Mexicana, el Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos de México, Producción Químico-Farmacéutica y la Cámara Nacional de la Industria Farmacéutica, formaron una Comisión Interinstitucional, avocando el estudio de los Procedimientos de las Prácticas Adecuadas de Manufactura Farmacéutica directamente aplicados a la situación industrial prevalente en México.³⁶

En la última década han surgido exigencias crecientes en la fabricación y control de medicamentos.

Así, mediante el empleo de técnicas matemáticas con una sólida base teórica se pueden optimizar el diseño de nuevos medicamentos, la producción en masa y el control de los procesos productivos, utilizando el método científico y no el método artesanal, que hasta hace poco se había caracterizado como la forma más usual de trabajo en el campo de la tecnología farmacéutica.³⁶

Aunado a esto, el progreso de la tecnología ha provocado la invención de instrumentos y aparatos cada día más eficientes y precisos, que han sustituido a la maquinaria voluminosa generalmente de operación manual cuyo funcionamiento y manejo requería de un alto grado de supervisión.

El diseño de un medicamento se realiza, empleando principios exactos y el método científico, asegurando así la interconstrucción racional de todas sus propiedades. Este diseño, debe abarcar desde la selección de las materias primas, materiales de empaque y métodos productivos, así como las técnicas de control de materiales, producto y proceso, siendo, esto de gran importancia, ya que, muestra directamente el objetivo básico del todo el trabajo que se va a efectuar.³⁶

Además es imperativo que un producto pueda ser reproducido lo más exactamente posible, lote tras lote, por lo que será imprescindible operar y controlar cada equipo de tal forma que efectúe de manera óptima y predecible el trabajo para el cual fue destinado. Por ello, la validez de un proceso de manufactura deberá comprobarse originalmente y verificarse de manera continua. El proceso podrá ser el ini-

cilamente concebido o sufrir una alteración significativa del mismo y en todo caso deberá dar como resultado un medicamento acorde a las especificaciones prescritas.³⁶

Aunque el término validación, es relativamente nuevo, la literatura farmacéutica contiene ejemplos de los cuales el objetivo central es la demostración de la validez de diversos métodos de producción, de control y análisis. Las reglamentaciones concernientes a las Prácticas Adecuadas de Manufactura de varios países contienen numerosos casos, donde, aunque no por nombre se hace patente el requerimiento de validar toda técnica y operación. En muchos casos, estas reglamentaciones especifican que aún las medidas tomadas para corregir desviaciones en un proceso deben ser validadas y su efectividad debe ser evaluada, además se hace hincapié invariablemente, en la necesidad de calibrar todo equipo y mantener documentos escritos actualizados "modus operandi" de cada técnica involucrada directa o indirectamente en la producción y control de los medicamentos. Considerándose actualmente fuera de control todo aquel proceso que no esté validado, incluso la Administración de Fármacos y Alimentos (FDA) de Estados Unidos, exige que todo reproceso esté provisto por un procedimiento de operación aprobado y que este procedimiento haya sido previamente retado y validado.^{13, 36}

II PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA, ECONOMICO

El progreso de la tecnología ha provocado la invención de instrumentos y aparatos cada día más eficientes y precisos, que han sustituido a la maquinaria voluminosa, generalmente de operación manual cuyo funcionamiento y manejo no requería alto grado de supervisión.

Este progreso científico y tecnológico ha provocado frecuentemente cambios en los procesos productivos, con miras a optimizar parámetros como costos y rendimientos. Los resultados de la optimización pueden originar un método de fabricación más cercano a las condiciones ideales propuestas, usando diferentes parámetros de operación, o bien, aparatos e instrumentos más modernos que ayuden a lograr las metas deseadas con menor esfuerzo y gasto y en lo posible obtener los resultados deseados al sustituir una materia prima por otra, o bien a un proveedor por otro.

La validación, junto con los controles de calidad en proceso y los análisis finales, constituyen un pilar angular importante de medidas para asegurar la calidad en la producción de productos farmacéuticos.

Aunque la calidad, como un máximo de cualquier producción farmacéutica, no puede someterse al cálculo de rendimiento, no significa que las consideraciones económicas puedan ignorarse. Por el contrario aun con respecto a la seguridad, la operación económica es lo primero, esencialmente.

Aplicar esto a la validación dentro de una compañía farmacéutica implica que no sólo la validación de un producto o el proceso de producción en una planta debe planearse racionalmente, sino también de coordinarse las actividades de las numerosas plantas dentro de la compañía, con el objeto de mantener los costos dentro de ciertos límites mientras se esté aún completando un elevado estándar de calidad.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA, EN CUANTO A LA CALIDAD

El papel de aseguramiento (o garantía) de calidad en un programa moderno de control de calidad debe dirigir la mayor parte de su esfuerzo a la prevención, no al análisis "post mortem" como generalmente sucede con el control de calidad clásico. Debe dedicar sus recursos a la prevención y resolución de problema de calidad más que enfatizar la inspección de productos y crear controles finales, aunque desde luego lo ideal es el sano balance entre ambas actividades. La imagen tradicional de control de calidad debe cambiar. Este cambio no significa el reemplazar las funciones básicas de análisis de productos, inspección de procesos y reporte de resultados, sino el extender su alcance para incluir la prevención de problemas y la toma de decisiones en proceso.

El programa moderno de garantía de calidad incluye un esfuerzo total de prevención que refleje el estar comprometido con las buenas prácticas de manufactura y el aseguramiento de calidad de los medicamentos.

Tales propósitos condujeron a la introducción de los controles en proceso que son ahora una parte integrante de la producción. Estos controles ayudan a monitorear el proceso y aseguran que los pasos de producción se lleven a cabo apropiadamente de tal modo que pueda esperarse un producto final de impecable calidad, conforme con las especificaciones. La combinación de los controles durante el proceso y de los análisis del producto terminado, proporcionan una seguridad considerablemente mayor de los productos farmacéuticos, que únicamente el análisis del producto terminado.

No obstante, la mayor parte de los controles intensivos en proceso no indican cuán estrictamente deben observarse las condiciones especificadas del proceso. Siendo así, la validación del proceso de producción, es esencialmente útil para este propósito, cuya meta es bajar las tolerancias razonables para varios parámetros del proceso, que pueden reproducirse con certeza y así garantizar una calidad constante del producto.

Actualmente en cada uno de los países, está siendo incluido el término de validación, así, como ejemplos de cual es su objetivo principal, para la demostración de diversos métodos de fabricación, de control y análisis; para la obtención de una validación adecuada.

III OBJETIVO

Recopilar y analizar algunos conceptos y procedimientos sobre la validación aplicados a procesos de manufactura (estéril - no estéril) que son empleados en diversos países, así como mostrar una metodología sencilla, que esté en consonancia con la tecnología con que cuenta un laboratorio farmacéutico.

IV HIPOTESIS

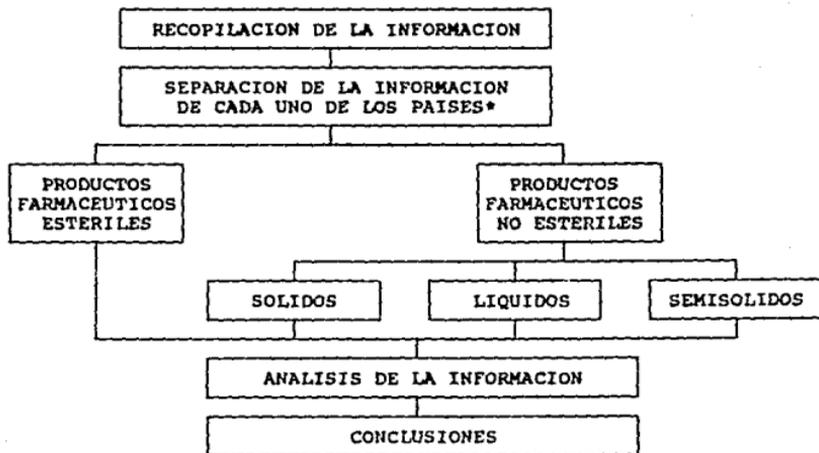
En virtud de la complejidad de los productos farmacéuticos actuales, la prueba de producto terminado por sí sola generalmente no es suficiente para asegurar la calidad, del producto por varias razones. En algunos casos para demostrar que el proceso de manufactura fue correcto es necesario pruebas destructivas y en otros casos el análisis del producto final no revela todas las variaciones que pudieran presentarse en el producto que pudiera tener impacto en la seguridad y efectividad.

Es por eso, que el uso de la validación de procesos, es un elemento clave para asegurarnos que estas metas de aseguramiento de calidad se cumplan.

Con base a lo anterior, se establece que a través del diseño cuidadoso y el análisis de la literatura recopilada sobre la validación, que se obtuvo de los diferentes países, aquí mencionados, permitirá su aplicación a los procesos de manufactura para establecer controles adecuados y lograr un alto grado de confianza, en el sentido de que todas las unidades producidas de lotes sucesivos sean aceptables.

Además, la validación exitosa de un proceso, permitirá reducir las pruebas intensivas del producto durante el proceso o término de este; así como mantener los costos dentro de ciertos límites mientras se esté complementando un elevado estándar de calidad.

V METODOLOGIA



*LATINOAMERICA

México;
Estados Unidos de América
Guatemala
Uruguay

*EUROPA

VI RESUMEN DE LOS ASPECTOS MAS IMPORTANTES DE LATINOAMERICA.

1. MEXICO.

1.1 **PRACTICAS ADECUADAS DE MANUFACTURA. (PAM).** Conjunto de normas y actividades relacionadas entre sí destinadas a garantizar que los productos elaborados tengan y mantengan la identidad, pureza, concentración, potencia e inocuidad requerida para su uso. Sin embargo, aún teniendo una vigilancia estricta de las PAM es necesario que cada lote fabricado sea verificado por el departamento de control de calidad, antes de que sea finalmente distribuido. Los requerimientos para validación de proceso están directamente o implícitamente definidos en varias secciones de la regulación de las PAM.¹⁵

1.2 **CALIDAD.** Es el conjunto de atributos ó características que satisfacen los requerimientos propios, que determinan la aceptabilidad de un producto.¹⁵

1.3 **SISTEMA DE GARANTIA DE CALIDAD.** Es un conjunto de actividades para detectar que los procedimientos adecuados de manufactura se estén llevando a cabo en la forma correcta, de acuerdo a los requisitos y especificaciones de calidad establecidos. Es continuo y comienza cuando se recibe la materia prima en la planta, siguiendo a lo largo de cada paso, de cada proceso hasta que se embarca el lote.¹⁵

El papel de garantía de calidad, dirige la mayor parte de sus esfuerzos a la prevención y resolución de problemas de calidad más, que enfatizar la inspección de productos y crear controles finales.³⁵

Las herramientas básicas para que el equipo de garantía de calidad pueda dar soporte a los esfuerzos de validación son³⁵:

- Diagrama de flujo.
- Cartas de evolución de Calidad.
- Diagrama de Ishikawa.
- Histogramas y Cartas de Control.
- Análisis de Pareto.
- Procedimiento Estándar de Operación.
- Estudios y Capacidad de Proceso.

1.4 AUDITORIA. Es el examen y verificación del desempeño de procesos y sistemas, en comparación con un estándar. La cual se basa en la revisión de la estática (documentación, datos, resultados) y la dinámica (implementación) de cada proceso o sistema.

Recordando que la validación es la demostración de que el sistema es capaz de producir consistentemente productos de calidad lote a lote. Es por ésto que el auditor debe verificar la orientación general del sistema, de su compromiso y coherencia con los objetivos de calidad. Los sistemas que deben identificarse para el propósito de la auditoria final del proceso completo de validación puede dividirse en dos clases:

- a) Sistemas que tienen efecto directo en la calidad del producto:
 1. Personal
 2. Etiquetado.
 3. Materias Primas.
 4. Laboratorio Analítico.
 5. Sistemas de suministro de aire y agua.
 6. Control de récords.
 7. Control de fórmulas.
 8. Requerimientos regulatorios.
 9. Estabilidad.

- b) Sistemas que tienen efecto indirecto en la calidad del producto:
 1. Adquisiciones.
 2. Diseño de empaque.
 3. Calibración y mantenimiento de instrumentos.
 4. Desarrollo de métodos analíticos.
 5. Control de Costos de Calidad.
 6. Ingeniería Industrial.
 7. Departamento Médico.
 8. Departamento Legal.

La auditoria debe cubrir todos los sistemas que intervienen en la calidad final del producto, su efectividad, formas de evaluación y retos, siendo estos:

- Sistema de fórmulas maestras y expedientes de lotes.
- Sistemas de formulación (pesado, mezclado, filtración, etc).
- Sistema de llenado y dosificado.
- Sistema de empaque y etiquetado.
- Sistema de agua (cruda, desionizada, destilada, agua para inyección).
- Sistema de calentamiento, ventilación y acondicionamiento de aire.
- Sistema de drenaje.
 - Drenaje de equipos.
 - Drenaje en suelos y tarjas.
 - Efluente de proceso.
- Sistema de vacío.
- Sistema de control ambiental.
- Adecuación del equipo de manufactura y sistema de soporte.

1.5 CONTROL. Es mantener un proceso dentro de límites pre-establecidos que permitan que el resultado obtenido corresponda a las metas fijadas durante su planeación.

TIPOS DE CONTROLES.-

- a) Control de Nuevo Diseño. Se refiere al establecimiento y especificaciones de la calidad deseable de costo, calidad de realización y que tiene por objeto detectar posibles errores durante el desarrollo de un nuevo producto.
- b) Control y recepción de materiales. Se refiere a la recepción y almacenamiento de materias primas y material de empaque.
- c) Control del Producto. Se refiere a toda la serie de controles que se llevan a cabo desde el inicio de la fabricación y pueden seguir hasta que salga de la planta farmacéutica.
- d) Controles Especiales:
 - Controles de Narcóticos (desde recepción hasta venta final)
 - Antibióticos (secuencia, trámites para que salga al mercado)
 - Control cuando hay quejas del producto (justificable)

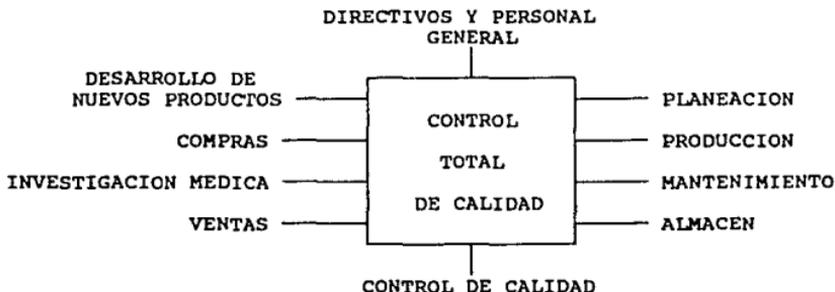
1.5.1 CONTROL DE CALIDAD. Es toda actividad desarrollada por cualquier persona o elemento organizacional, que ha sido designado por la Compañía para cumplir con las responsabilidades relativas al Departamento de Control de Calidad. Es una sección dentro de una Organización, encargada de muestreo, análisis, aprobación o rechazo de materias primas, materiales de empaque, producto terminado.

1.5.2 CONTROL ESTADISTICO. Este movimiento enfatiza la aplicación de métodos estadísticos a los problemas de manufactura. Una vez obtenido y recolectado los resultados, deberán ser evaluados estadísticamente.

INTERPRETACION DE RESULTADOS

<u>METODO ESTADISTICO</u>	<u>USO MAS FRECUENTE</u>
CARTAS DE CONTROL	<ul style="list-style-type: none"> * CAUSAS DE VARIACION Y CORRECCION * ESTABLECIMIENTO DE LIMITES * RESULTADOS HISTORICOS
ANALISIS DE REGRESION	* RELACION ENTRE CAUSAS Y EFECTO
ANALISIS DE VARIANZA	* COMPARACION ENTRE LOTES
LIMITE DE TOLERANCIA (HISTOGRAMAS)	<ul style="list-style-type: none"> * CUMPLIMIENTO HISTORICO DE ESPECIFICACIONES * AJUSTE DE ESPECIFICACIONES

1.5.3 CONTROL TOTAL DE LA CALIDAD. Propone que el programa de control de calidad debe ser holístico en alcance e incluir el control de nuevos diseños, de materiales recibidos, de producto y estudios especiales de proceso, así como una serie de medidas diseñadas para prevenir o eliminar errores en todos los estadios de la producción.



1.6 CERTIFICACION. Método científico que empleando técnicas de ingeniería permite demostrar que un equipo o instalación física cumple satisfactoriamente los requisitos mínimos establecidos por el fabricante, con el objeto de garantizar reproducibilidad y efectividad de la operación del equipo o instalación física de referencia.¹⁶

Un programa de certificación no debe incluir únicamente aquellos re-

quisitos específicos asociados con un proceso o equipo en particular, sino con todos los sistemas y controles, incluyendo la auditoría, que asegurarán la continuidad de la calidad del producto.³⁵

1.7 **CALIBRACION.** Es la verificación de la exactitud funcional de un instrumento por comparación con un estándar de referencia, para confirmar, detectar, correlacionar, reportar o eliminar mediante un ajuste de cualquier variación en la exactitud del instrumento. El instrumento calibrado no debe ser, desde luego, de menor precisión que el instrumento o estándar de referencia.

Componentes de un programa de calibración³⁵:

- Decisión de inclusión.
- Selección del instrumento.
- Instalación del instrumento.
- Estándares primarios y secundarios.
- Calibración de instrumentos.
- Entrenamiento.
- Documentación.
- Planeación a largo plazo.
- Control del programa, que incluye:
 - + políticas y procedimientos,
 - + agenda e intervalos entre calibraciones,
 - + medición de desempeño,
 - + agencia externa de calibración,
 - + auditoría,
 - + acciones correctivas a respuestas fuera de tolerancia.

1.8 **CALIFICACION.** Evaluación de las cualidades o características de personal, materiales, equipos y sistemas con referencia a exigencias previamente establecidas y demostración de que funcionan para el propósito a que se destina. La calificación de un sistema de apoyo crítico de planta tiene tres fases³⁹, (ver tabla N°1):

Calificación de instalaciones.- Son aquellas pruebas que nos permiten establecer que el equipo de proceso y los sistemas auxiliares son capaces de operar consistentemente dentro los límites y tolerancias establecidas.

Calificación de desempeño de proceso.- Son aquellas pruebas que nos proporcionan la confianza de que el proceso es efectivo y reproducible.

Calificación de desempeño de producto.- Aquella que establece la confianza a través de pruebas apropiadas de que el producto producido mediante un proceso específico cumple con todos los atributos de calidad, funcionalidad y seguridad.

EQUIPO.- DEFINICION: TIPO, MARCA, MODELO, SERIE, HISTORIAL, LOCALIZACION, CAPACIDAD DEL MOTOR, MATERIAL DE FABRICACION.
 DIMENSIONES: CAPACIDAD MAXIMA Y MINIMA EN VOLUMEN.
 ACCESORIOS: DEFINICION, HISTORIAL, MATERIAL DE FABRICACION.
 CARACTERISTICAS GENERALES DE FUNCIONAMIENTO (EJ. DIRECCION DE ROTACION)
 VERIFICACION DE FUNCIONAMIENTO DE ACUERDO A DISEÑO Y RECOMENDACION DEL FABRICANTE (VELOCIDAD, PRESION, TEMPERATURA) - CRITERIO DE ACEPTACION (RETO SI ES POSIBLE)
 CALIBRACION DE SISTEMAS DE MEDICION-CRITERIO DE ACEPTACION, PROCEDIMIENTO POR EQUIPO (FRECUENCIA).
 PROCEDIMIENTO DE LIMPIEZA - CRITERIO DE ACEPTACION (RETO SI ES POSIBLE) PROCEDIMIENTO DE OPERACION.

INSTALACIONES.- UBICACION, HISTORIAL
 CONDICIONES DE TEMPERATURA Y HUMEDAD AMBIENTAL (REGISTROS), CRITERIO DE ACEPTACION
 SERVICIOS: AGUA, AIRE, EXTRACCION (PROCEDIMIENTOS DE USO Y VERIFICACION), CRITERIO DE ACEPTACION (RETO SI ES POSIBLE)
 ESPACIO, AISLAMIENTO, FLUJO Y DIRECCION DE AIRE, FLUJO DE MATERIALES, FLUJO DE PERSONAL
 CONTROL MICROBIOLOGICO AMBIENTAL
 METODO DE COLECCION DE DATOS

MATERIALES.- METODOS DE MUESTREO
 ESPECIFICACIONES DE CONTROL - CRITERIO DE ACEPTACION -EVALUACION (MUESTREO EXHAUSTIVO)
 CALIDAD DEL AGUA
 CARACTERIZACION FISICA
 CONTROL MICROBIOLOGICO
 FUNCIONALIDAD
 PROCEDIMIENTOS DE MAKEJO, ALMACENAMIENTO Y SURTIDO (RECIPIENTES, INTEGRIDAD, SELLADO, ETC.)
 DIFERENTES LOTES MISMO PROVEEDOR
 PROVEEDOR, HISTORIAL, GRADO
 POTENCIA DE INGREDIENTES ACTIVOS

PERSONAL.- ENTRENAMIENTO - ETENDIMIENTO - EVALUACION
 PROCEDIMIENTOS DE COMPORTAMIENTO
 HISTORIAL

PRODUCTO.- ATRIBUTOS Y ESPECIFICACIONES - CRITERIO DE ACEPTACION (RETO SI ES POSIBLE)
 TAMAÑO DE LOTE
 METODOS DE MUESTREO
 METODO DE FABRICACION ESCALA PRODUCCION
 SISTEMA DE ALMACENAMIENTO A GRANUL (METODO Y TIEMPO)
 PROCEDIMIENTO DE LLENADO

CERTIFICACION (DOCUMENTADA)

* RESUMEN DE REQUISITOS CUMPLIDOS, ANALIZADOS Y VERIFICADOS —————> AUTORIZACION (INGENIERIA, DESARROLLO, CONTROL Y GARANTIA DE CALIDAD, PRODUCCION

Tabla N° 1. CALIFICACION (GUIA DE DOCUMENTACION).

1.9 VALIDACION. Es una acción deliberada y sistemática para confirmar y verificar que todos los sistemas y subsistemas hacen lo que tienen que hacer, es decir, producir consistentemente productos de

calidad lote a lote.

Al hablar de validación se debe tener cuidado, ya que en ocasiones aparece como término asociado y utilizado indistintamente con el de certificación.

La validación de procesos es una herramienta básica de la planeación que incluye esencialmente una determinación de las variables críticas del proceso y del rango de aceptabilidad de éstas, seguidas del control continuo de las mismas. Así como el documentar de que el trabajo fué bien hecho.

Es a través del diseño cuidadoso y de la validación, tanto del proceso como de los controles de proceso que un fabricante puede establecer un alto grado de confianza de que todas las unidades producidas de lotes sucesivos serán aceptables.

Actualmente lo que está involucrado en la validación de procesos y las PAM son:

- Requisitos relacionados con el equipo, Manufactura en el Proceso, Empacado y Manejo de Fármacos.
- Diseño de equipo y Localización.
- Construcción del equipo.
- Limpieza y mantenimiento del equipo.
- Equipo mecánico automático y electrónico.
- Filtros.

La validación de un proceso requiere la calificación de cada uno de sus elementos más importantes. La importancia relativa de un elemento puede variar de un proceso a otro. Algunos de los componentes comúnmente considerados en un estudio de validación de proceso son³⁵:

- Procedimientos analíticos.
- Calibración de instrumentos.
- Sistemas de apoyo críticos.
- Calificación del operario.
- Materias Primas y Materiales de Empaque.
- Equipo.
- Instalaciones.
- Etapas de fabricación.
- Diseño del Producto.

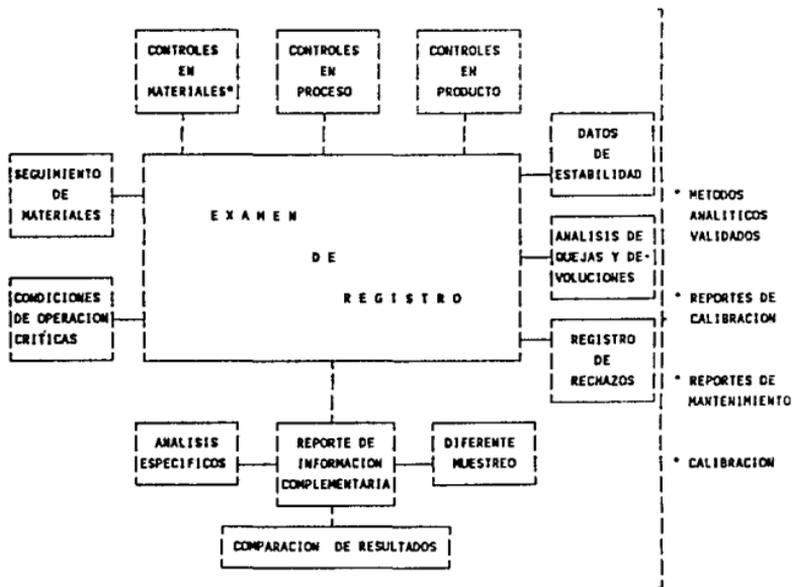
1.9.1 VALIDACION RETROSPECTIVA. Evidencia documentada basada en los datos de producción, análisis y control de calidad de un producto ya en distribución y que está siendo fabricado con efectividad. (No se aplica a equipos).

La validación retrospectiva puede ser usada en aquellos casos cuando el proceso ha sido usado, sin cambios, por un período de tiempo, y existe datos acumulados, los suficientes y adecuados, disponible para evaluar la efectividad del proceso. Los resultados analíticos específicos pueden ser estadísticamente evaluados para establecer la variabilidad y validez del proceso.

Como ejemplo de procesos que pueden ser validados retrospectivamente en forma exitosa se pueden mencionar las operaciones de mezclado, secado, molienda, tableteado, encapsulación y ciertas operaciones de llenado.

Al igual que con la validación prospectiva es importante que la precisión de la instrumentación de control de proceso sea conocida y

que existan registros disponibles los cuales muestren que los parámetros del proceso permanecieron iguales durante el periodo de tiempo en el cual se recolectaron los datos que fueron evaluados. La validación retrospectiva debe de estar comparada con un protocolo que defina los datos que deben ser recolectados y evaluados, el tratamiento estadístico a ser usado, los resultados esperados y el criterio de aceptación. Ver diagrama N° 1.



* SELECCION DE AQUELLOS QUE PUEDEN AFECTAR LAS CARACTERISTICAS FUNCIONALES.

Diagrama N° 1. VALIDACION RETROSPECTIVA.

1.9.2 VALIDACION PROSPECTIVA. Evidencia documentada realizada antes de que el producto salga al mercado, que demuestre que las operaciones se encuentran bajo control (aplicable a nuevos productos, reformulaciones o cambio de equipos del proceso).

Con la validación Prospectiva es importante que la precisión de la instrumentación de Control de Proceso sea conocida y que existan registros disponibles, los cuales demuestren que los parámetros de proceso permanecieron constante durante el periodo de tiempo, en el cual se recolectaron los datos que fueron evaluados. Ver diagrama N° 2.

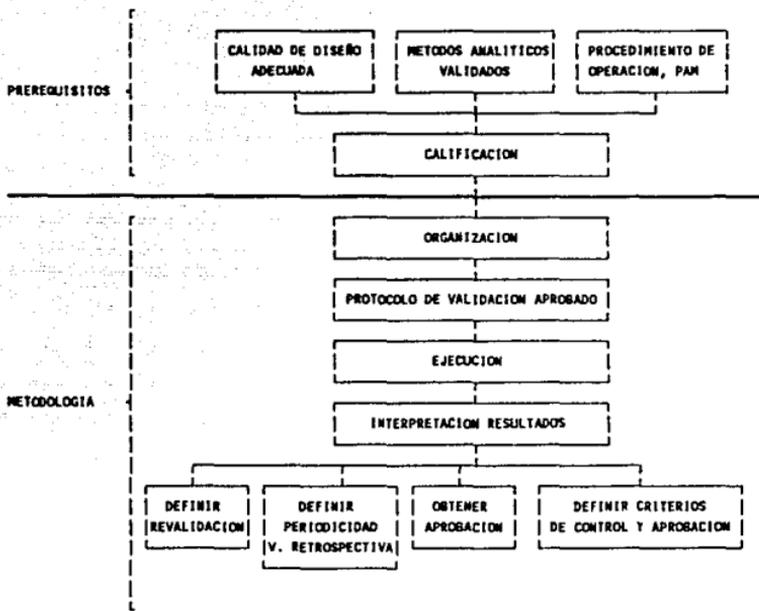


Diagrama N° 2. VALIDACION PROSPECTIVA. SECUENCIA TIPICA.

El protocolo de validación para un estudio de validación prospectiva debe de incluir los criterios de aceptación (límites) para cada atributo que afecte a la calidad del producto o a la efectividad del proceso.

1.9.3 VALIDACION CONCURRENTE. Es un tipo de validación Prospectiva que se aplica exclusivamente a productos y procesos que se realizan esporádicamente, los que puede decirse que están bajo control con el análisis de muestras representativas de distintas etapas del producto cada vez que se fabrique un lote.

1.9.4 REVALIDACION. Es la repetición del proceso de validación o de una porción específica de está, es decir, la revalidación no va a implicar que se deba hacer todo el trabajo de validación, ya que esta depende de la magnitud de los cambios en el proceso, aplicando criterios respecto si es necesario revalidar todo el proceso o simplemente esa porción que puede ser un parámetro crítico que afecte

al producto final, entonces la revalidación se puede llevar a cabo de acuerdo a las condiciones de la planta, en base a los criterios y programas de revalidación que se llevan a cabo en algunas empresas o simplemente para mantener bajo control estos procesos, siendo esto, ya por procedimiento.

Una manera de detectar estos cambios es por medio de el control estadístico del proceso.

CAMBIOS QUE AMERITAN REVALIDACION

1. Siempre que los resultados de control de calidad pongan en evidencia la necesidad de revalidar (resultados frecuentes en proceso con variación mayor a 2 desviaciones estandar (s)).
2. Cambio de proveedor de materia prima crítica.
3. Cambio de equipo o modificación significativa del equipo original.
4. Nuevo equipo y/o instalaciones.
5. Nuevas condiciones de operación.
6. Cambios en atributos o especificaciones del producto.
7. Cambios de formulación.

1.10 CASO MAS DESFAVORABLE. Conjunto de condiciones y circunstancias cercanas a los límites de proceso inferior y superior, incluyendo aquellas dentro de los procedimientos estándar de operación que poseen una gran oportunidad de falla de un producto cuando se comparan a las situaciones ideales. Tales condiciones no necesariamente indican una falla de proceso o de producto.

1.11 PROGRAMA DE VALIDACION. Implica el poner mayor énfasis en lo que hacemos y en mantener una documentación de tales actividades. Adicionalmente provee los medios para una permanente auditoria de calidad durante la etapa de comercialización del producto para asegurar el cumplimiento de sus especificaciones.

Un programa de validación debe:

- 1.- Llevar a cabo reuniones con los departamentos involucrados para establecer los requisitos.
- 2.- Establecer los lineamientos generales, así como los métodos especiales para el desarrollo y posterior escalación del proceso, con lo que se elaborarán hojas preliminares de validación.
- 3.- Certificar el equipo existente, evaluando su programa de calibración basados en los criterios del departamento de Desarrollo.
- 4.- Valorar los comentarios en las hojas preliminares y emitir hojas definitivas, con la metodología a seguir.
- 5.- Establecer un programa formal y elaborar los manuales de:
 - a) La documentación empleada,
 - b) Los métodos de manufactura, acondicionamiento y almacenaje,
 - c) Los métodos de operación del equipo,
 - d) Los métodos de muestreo, y ,
 - e) Los métodos de cálculo.

Distribuyendolas a las personas claves de la compañía para su estudio.

1.11.1 El desarrollo de un PROTOCOLO DE VALIDACION constituye el primer paso en cualquier proceso de validación. La importancia de este primer paso es absoluta. Si no sabemos por donde vamos, no podemos saber cuando hemos llegado. Es absolutamente esencial el establecer por adelantado el programa, definiendo que es lo que se va hacer, como se van a manejar los datos y cuales son los resultados esperados.

El protocolo de validación es un documento que describe lo que se intenta lograr con el proceso; de que manera será utilizado un equipo para ese proceso; el diseño y la construcción para el funcionamiento adecuado del equipo y proceso, y así, como los criterios de aceptación que deben de cumplirse.

1.11.2 PROCESO GENERAL DE VALIDACION. Un proceso de validación incluye los siguientes puntos:

- Definir los parámetros del producto.
- Identificar los parámetros indicadores: aquellos que sean claves.
- Diseñar el (los) paso (s) de proceso que sea (n) crítico (s) a fin de controlar los parámetros claves del producto.
- Diseñar los límites de operación y las especificaciones de producto en proceso.
- Diseñar y llevar a cabo experimentos que controlen el (los) proceso (s) crítico (s).
- Definir procedimientos de manufactura tentativos y complementar la documentación de producción.
- Revisar los procedimientos y documentación de fabricación. Esto deberá hacerse tanto por Control de Calidad como por Manufactura y Desarrollo, que en este caso, emitirán la aprobación respectiva.
- Proceder a la elaboración de lotes pilotos estrictamente controlados y supervisados, lo que llevará a una redefinición de parámetros y/o especificaciones del proceso, en caso de ser necesario.

Los pasos a seguir en un proceso de validación para un producto o proceso serán entonces:

- Fijar las características deseables del producto.
- Fijar cuáles serán los criterios de aceptación y rechazo.
- Seleccionar los procesos y equipos, haciendo una clasificación de ellos.
- Fijar procedimientos de manufactura que generen un control satisfactorio.
- Mantener activamente un sistema de garantía de calidad que requiera de un proceso de revalidación oportuno.
- Establecer los métodos de pruebas y análisis a ser empleados.

Una vez que esta información haya sido recopilada, evaluada y com-

pletada, sólo será necesario controlar y supervisar el proceso para certificar que el producto se elabora de la misma manera y bajo las mismas condiciones de operación previamente establecidas.

El proceso de validación se hará generalmente en los primeros 3 lotes de fabricación del producto y después se continuará bajo criterios estadísticos.

Es de gran importancia seguir los pasos principales para el buen desarrollo de un programa de validación, los cuales se enlistan a continuación:

- Obtener datos preliminares para determinar el rango numérico de cada parámetro.
- Fijar límites para los datos preliminares para cada parámetro dado.
- Definir que tan bien se ajustan los límites a las capacidades de la maquinaria cuando el proceso está bajo control.
- Certificar el equipo empleado al obtener los datos preliminares de control del proceso.

Una vez realizado lo anterior, se procederá a la prueba real del producto a fin de poder asegurar que el proceso arrojará, en forma sistemática y reproducible, producto de buena calidad. Pero antes de las pruebas se deberán elegir los métodos a emplear, los cuales deberán incluir métodos de operación del equipo, métodos de muestreo y métodos de cálculo según el criterio seleccionado previamente para evaluar su funcionamiento. Concluido esto, se diseñará un formato para la presentación de resultados. Ver diagrama N° 3.

No podemos decir que la validación ha terminado si no se han obtenido conclusiones y se han hecho recomendaciones a partir del análisis de los resultados. Estas recomendaciones serán hechas para cada característica analizada y pueden incluir nuevos límites de operación o especificaciones diferentes o adicionales en los productos o en los materiales.³²

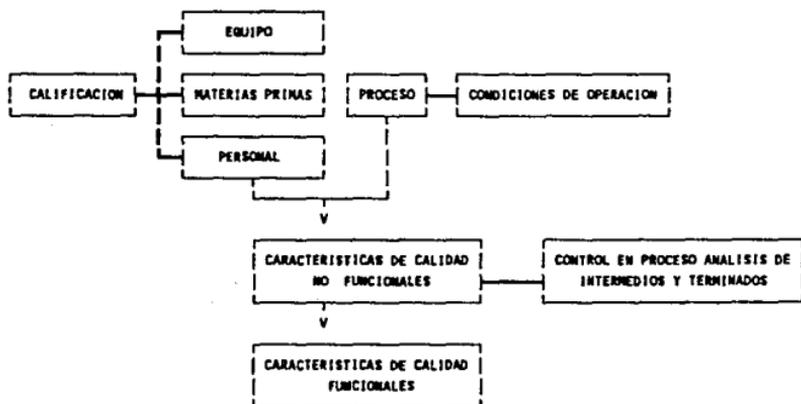


Diagrama N° 3. VALIDACION DE PROCESOS.

1.12 DOCUMENTACION DE LA VALIDACION. Nos permite demostrar si el equipo, proceso o sistema ha sido de hecho validado. Ver tabla N° 2. La documentación de la validación debe incluir el protocolo de validación, todos y cada uno de los procedimientos de operación estándar, y especificaciones, los resultados obtenidos y recolectados durante la validación, resumen de datos resultantes de o usados para la evaluación estadística, todos los resultados de las evaluaciones realizadas por control de calidad, ingeniería, manufactura, mantenimiento y desarrollo del proceso y finalmente, una revisión y certificación firmada por cada uno de los departamentos y/o personal responsable de que todos los criterios de aceptación se han cumplido y la validación es completa. Ver diagrama N° 4a y 4b.

La documentación de validación es un registro completo de la validación, el cual de ser necesario, puede ser usado para reproducir la validación original en el futuro y determinar si han sucedido algunos cambios con el tiempo. También puede ser usado como prueba de que un proceso, sistema o equipo ha sido validado y es apropiado para su uso. Puede establecer y probar efectividad y así como ser usado como base para programas de revalidación a intervalos periódicos.

La documentación deberá incluir evidencia de:

- Calidad de materiales
- Desempeño y confiabilidad de equipo y sistemas
- Características del Área o edificio
- Competencia del personal

Para cualquier documento:

- A) Que finalidad tiene;
- B) Que información debe contener para lograr su finalidad;
- C) Quienes participan en su elaboración;
- D) Quienes lo aplican;
- E) A quienes servirá el contenido de esa información;
- F) Con que otros documentos esta interconectado.

Los documentos deben:

- + Estar donde se les necesita;
- + Usarse por quien los requiere;
- + Usarse sin modificaciones no autorizadas;
- + Llenarse veraz y oportunamente.

Requisitos generales de un documento:

1. Escritura clara;
2. Vocabulario sencillo;
3. Definición del tipo, naturaleza, proposito y uso del documento;
4. Secuencia logica;
5. Espacios adecuados (cuando deba completarse);
6. Transcripción por personal competente y autorizado, firmado y fechado;
7. Revisado por otra persona competente y autorizado, firmado y fechado;
8. Emitido vía un sistema de copiado que evite cualquier posibilidad de error en la transcripción;

9. Debe ser modificado o congelado por persona competente y autorizada. La modificación es válida hasta que se incorpore al documento en su versión oficial.

Requisitos generales para el uso de un documento:

- + No es modificable más que por el mecanismo oficial autorizado;
- + No puede llenarse a lápiz;
- + No puede enmendarse;
- + Puede corregirse un dato anotado erróneamente tachándolo con una raya y escribiendo al lado el dato correcto, con la fecha e identificación de quien corrigió;
- + Debe llenarse veraz y oportunamente.

NECESIDAD A SATISFACER	¿ QUIEN ?
GENERACION	
REVISION/AUTORIZACION	¿ COMO ?
EMISION	
DISTRIBUCION	¿ CUANDO ?
ACTIVACION	
APLICACION	¿ DONDE ?
VALIDACION	
REVISION	¿ PARA QUE ?
MODIFICACION	
OBSOLESCENCIA	¿ POR QUE ?
ARCHIVO	

Tabla N° 2. SISTEMA DE DOCUMENTACION.

Organización:

1. Desarrollo de formulaciones y procesos
2. Desarrollo analítico
3. Asistencia técnica
4. Biofarmacia
5. Planeación y evaluación

Documentos maestros:

- + Son preparados antes de la producción;
- + Define los requisitos;
- + Establece las especificaciones.

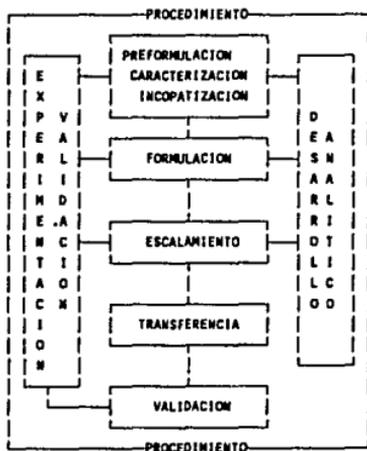
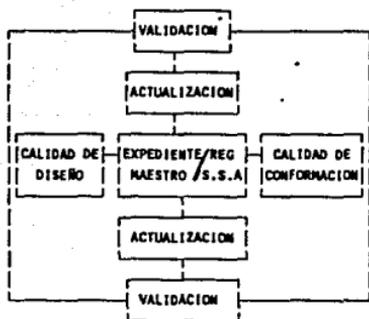


Diagrama N° 4a. y N° 4b. DESCRIBEN QUE ES EL PRODUCTO.

1.13 PROCESO DE VALIDACION PARA LAS FORMAS FARMACEUTICAS SOLIDAS. Las pruebas farmacéuticas rutinarias no constituyen un proceso de validación, pues no es suficiente con decir que todos los lotes de ciertos productos sistemáticamente han reunido las especificaciones, ya sean de farmacopea o internas de la compañía. Cada producto tiene su propia idiosincracia, por lo tanto, requiere de pruebas especiales.

Las pruebas requeridas para las formas farmacéuticas sólidas de un proceso de validación son:

- Contenido de humedad como granulado "seco".
- Uniformidad de contenido de la etapa de mezclado y como forma dosificada final (implica un muestreo en el mezclado en varios puntos y en el lote final)
- Dureza durante la compresión.
- Desintegración y prueba de disolución en los casos pertinentes.
- Friabilidad de la tabletas.
- Variación de peso (muestreo a lo largo del lote).
- Distribución de tamaño de partícula.

1.13.1 CONSIDERACIONES SOBRE LAS CARACTERISTICAS DE PRODUCTOS SOLIDOS. Para efectuar la validación de productos sólidos será esencial conocer datos acerca de el (los) principio (s) activo (s) y excipientes tales como: proveedor, tipo de material (cristalino o amor-

fo), identidad, pureza, potencia, propiedad de aglomeración, higroscopía y humectabilidad. Será importante determinar propiedades de mezclas y granulados para comprensión o para llenado de cápsulas como son: la compresibilidad (cuando se requiera), densidad aparente, densidad específica, características de flujo, distribución de tamaño de partícula, ángulo de reposo, contenido de humedad, potencia y uniformidad del contenido de humedad, potencia y uniformidad del contenido de la mezcla. Asimismo, deberá conocerse la clase y calidad del material de empaque seleccionado para el producto. Finalmente, en el caso de grageas, será necesario conocer la friabilidad de los núcleos. Ver diagrama N° 5 y las tablas N° 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10.

1.13.2 PROCEDIMIENTO GENERAL PARA PRUEBA DE EQUIPO DE MEZCLADO.

Para llevar a cabo la prueba del equipo de mezclado, se sugiere el siguiente procedimiento:

- | | |
|---------------------------|--|
| Mezcladores intermitentes | <ul style="list-style-type: none"> - Arrancar el mezclador, añadir los ingredientes de acuerdo a la formulación y detener el equipo a intervalos predeterminados para la toma de muestras. - Registrar las condiciones de operación mientras se procede a vaciar el mezclador. - Determinar el tiempo de vaciado así como la cantidad de producto que permanece adherido al equipo. - Proceder a analizar las muestras tomadas para conocer las características del producto. - Tabular y/o graficar los resultados procediéndose inmediatamente a su interpretación. |
| Mezcladores continuos | <ul style="list-style-type: none"> - Arrancar el mezclador, así como las corrientes de producto mezclado. Finalmente se analizarán las características del producto obtenidas en cada muestra y se tabularán e interpretarán los resultados. |

En la tabla N° 3, se muestran las condiciones de operación y controles en el proceso, durante la operación de mezclado. En el diagrama N° 5, se indica un procedimiento para validar una prueba de equipo de mezclado.

CONDICIONES DE OPERACION	CONTROLES EN EL PROCESO
TIPO DE MEZCLADOR	ASPECTO
METODO DE CARGA	COLOR, OLOR
CARGA OPTIMA (%)	IDENTIFICACION
VELOCIDAD DE MEZCLADO	RENDIMIENTO PARCIAL
TIEMPO OPTIMO DE MEZCLADO	UNIFORMIDAD DE MEZCLA
INCORPORACION DE LACAS	TAMAÑO DE PARTICULA
DESCARGAS	DENSIDAD APARENTE
EMPAQUE Y ALMACENAMIENTO	VELOCIDAD DE FLUJO (ANGULO DE REPOSO)
	% DE HUMEDAD

Tabla N° 3. MEZCLADO.

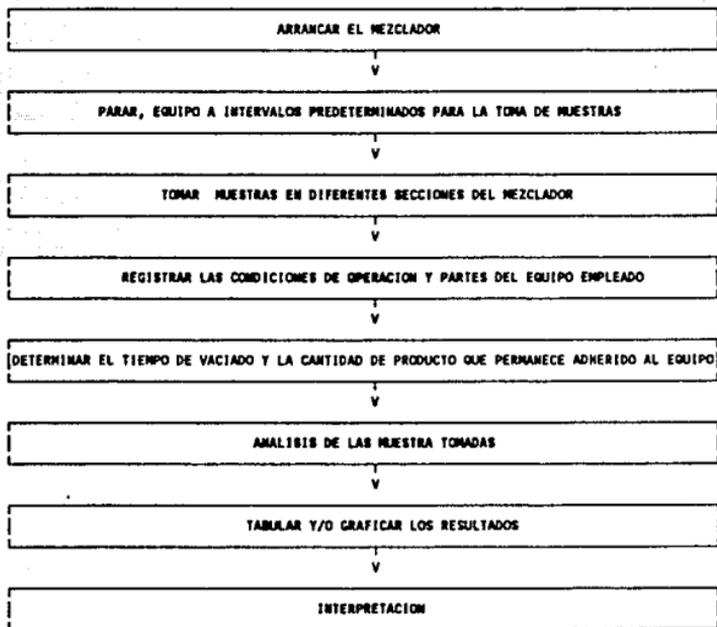


Diagrama N° 5. VALIDACION PARA UNA PRUEBA DE EQUIPO DE MEZCLADO.

CONDICIONES DE OPERACION	CONTROLES EN EL PROCESO
TIPO DE GRANULADOR	ASPECTO PRODUCTO-SOLUCION
METODO DE CARGA	PUNTO FINAL
CARGA OPTIMA	VOLUMEN DEL AGLUTINANTE
VELOCIDAD Y TIEMPO DE MEZCLADO	TEMPERATURA DEL AGLUTINANTE
VELOCIDAD Y TIEMPO DE GRANULACION	CONTENIDO DE FARMACO
DESCARGAS	VELOCIDAD DE FLUJO
MOLIENDA HUMEDA	TIEMPO DE SOLUBILIDAD
	SOLUCION AGLUTINANTE
	TAMANO DE PARTICULA
	DENSIDAD APARENTE
	% DE HUMEDAD
	REACCION DE IDENTIDAD

Tabla N° 4. GRANULACION HUMEDA.

CONDICIONES DE OPERACION	CONTROLES EN PROCESO	ANALISIS DE INTERMEDIO
TIPO DE MOLINO Y ACCESORIOS	ASPECTO	MORFOLOGIA, GRADO DE AGLOMERACION
SECUENCIA DE CARGA	TEMPERATURA DEL PRODUCTO	TAMANO DE PARTICULA
VELOCIDAD DE CARGA	RENDIMIENTO PARCIAL	DENSIDAD APARENTE
APERTURA DE MALLA		CONTENIDO DE FARMACO (ESPECIFICO)
VELOCIDAD DE MOLIENDA		

Tabla N° 5. MOLIENDA DE INGREDIENTES.

CONDICIONES DE OPERACION	CONTROLES EN PROCESO	ANALISIS DE INTERMEDIO
TIPO DE MOLINO Y ACCESORIOS	ASPECTO	MORFOLOGIA Y AGLOMERACION
VELOCIDAD DE CARGA	RENDIMIENTO PARCIAL	TAMAÑO DE PARTICULA
APERTURA DE MALLA		DENSIDAD APARENTE
VELOCIDAD DE MOLIENDA		DESINTEGRACION - GRANULOS
		VELOCIDAD DE FLUJO (ANGULO DE REPOSO)

Tabla N° 6. MOLIENDA GRANULADO SECO.

CONDICIONES DE OPERACION	CONTROLES EN PROCESO	ANALISIS DE INTERMEDIO
TIPO DE SECADOR	ASPECTO (VARIOS TIEMPOS)	% DE HUMEDAD (UNIFORMIDAD)
CARGA OPTIMA (ESPESOR LECHO)	RENDIMIENTO PARCIAL	TAMAÑO DE PARTICULA
TEMPERATURA DE ENTRADA Y SALIDA		DENSIDAD APARENTE
VELOCIDAD DE FLUJO DEL AIRE		CONTENIDO DE FARMACO (ESPECIFICO)
TIEMPO DE SECADO		

Tabla N° 7. SECADO.

CONDICIONES DE OPERACION	CONTROLES EN PROCESO	ANALISIS DE INTERMEDIO
TIPO DE TABLETEADORA	ASPECTO POLVO (COLOR)	UNIFORMIDAD DE MEZCLA
VELOCIDAD DE ALIMENTADOR	FLUJO TOLVA	(TOLVA-ALIMENTADOR)
VELOCIDAD DE COMPRESION	ASPECTO TABLETAS (COLOR)	FRIABILIDAD
FUERZA DE COMPRESION Y PRECOMPRESION	DUREZA Y VARIACION	DESINTEGRACION
FUERZA DE EYECCION	PESO Y VARIACION	% DE HUMEDAD
METODO DE CARGA	RENDIMIENTO PARCIAL	CONTENIDO DE FARMACO
NIVEL DE CARGA	PUNTOS CRITICOS (INICIO-FINAL)	
AJUSTE PESO-ESPESOR	FRIABILIDAD	
TRITURADO Y PRECOMPRESION (% MEZCLA)	ESPESOR	
EMPAQUE Y ALMACENAMIENTO		

Tabla N° 8. COMPRESION.

CONDICIONES DE OPERACION	CONTROLES EN PROCESO	ANALISIS DE INTERMEDIO
TIPO DE LLENADORA	ASPECTO POLVO	UNIFORMIDAD DE MEZCLA (TOLVA-ALIMENTADOR)
VELOCIDAD DE LLENADO	FLUJO TOLVA	% DE HUMEDAD
METODO DE CARGA	DESINTEGRACION	CONTENIDO DE FARMACO
NIVEL DE CARGA	PESO Y VARIACION	
AJUSTE PESO	VOLUMEN DE LLENADO	
TIEMPO DE ENCAPSULADO	RENDIMIENTO PARCIAL	
EMPAQUE Y ALMACENAJE		

Tabla N° 9. ENCAPSULADO.

CONDICIONES DE OPERACION	CONTROLES EN PROCESO	ANALISIS DE INTERMEDIO
TIPO DE EQUIPO	UNIFORMIDAD RECURRIMIENTO	INTEGRIDAD RECURRIMIENTO
METODO DE APLICACION	PESO Y VARIACION	ASPECTO
VELOCIDAD DE ROTACION (BAFLES)	DUREZA Y VARIACION	DESINTEGRACION
CARGA OPTIMA	ASPECTO SOLUCION	FIABILIDAD
DISTANCIA PISTOLAS	ASPECTO PRODUCTO	% DE HUMEDAD
VELOCIDAD ASPERSION	RENDIMIENTO PARCIAL	
TEMPERATURA SECADO		SOLUCION: - pH - VISCOSIDAD
TEMPERATURA SOLUCION		
TIEMPO DE SECADO		

Tabla N° 10. RECURRIMIENTO.

MEDICIONES DE CONDICIONES DE OPERACION

1. Pesos - balanzas y básculas calibradas
2. Velocidad de Flujo
 - A. Kg - básculas
 - B. Min - cronómetros
 - B. Bombas de precisión ($\pm 1\%$)
 - C. Tiempo para llenar un recipiente calibrado
3. Presión - Manómetro calibrado
4. Velocidad de rotación - Cuenta física, tacómetro
5. Temperatura ambiental - Registradores calibrados
7. Tiempo - Cronómetro
8. Poder - Resistencia - Wattmetro

1.13.3 CARACTERISTICAS PARA PRODUCTOS LIQUIDOS A DETERMINAR DURANTE LA ETAPA DE VALIDACION. Cuando se proceda a la validación de productos líquidos se deberán determinar características del producto como las que a continuación se enumeran: velocidad, densidad relativa, índice de refracción, absorción de la luz, conductividad eléctrica, composición química, velocidad de sedimentación (cuando se requiera), formación de espuma y propiedades de flujo.

En el caso del equipo, será necesario determinar lo siguiente:

1. Tamaño, forma y geometría del tanque
2. Método de adición de componentes, ya sean líquidos o sólidos.

3. Nivel ocupado en el tanque durante la agitación.
4. Dimensiones y tipo de agitador empleado, así como su posición, velocidad y dirección de rotación.
5. Número, forma y velocidad real de las espas, así como otros detalles de motor.

1.13.4 OBJETIVOS DE VALIDACION DE EQUIPO DE MEZCLADO PARA PRODUCTOS SEMISOLIDOS. El procedimiento general consiste primeramente, en definir las condiciones normales de operación tales como la velocidad de rotación del agitador, duración del mezclado y temperatura del proceso. Acto seguido se fijará, la forma de controlar los parámetros antes mencionados y se determinará que tipo de variaciones son las más probables. En el caso de mezcladores continuos se deberán tomar en consideración además a los alimentadores, ya que cambios en el flujo de entrada afectarán el funcionamiento del equipo. Finalmente se procede a la aplicación de los parámetros de operación requeridos para obtener las propiedades físicas y de uniformidad del producto, haciendo las modificaciones necesarias para lograrlo. Debe hacerse notar que será necesario conocer las características de los componentes empleados como son: proveedor, análisis, densidad, propiedades reológicas o de flujo tales como consistencia y viscosidad, tensión interfacial y limitantes originadas por la temperatura y presión.

A continuación, se describe un ejemplo para realizar la validación de un proceso de fabricación de semisólidos, indicando la secuencia necesaria para obtener una visión estadística y válida, como una primera etapa en el proceso. Ver diagrama N° 6, 22, 32, 36 y 39.

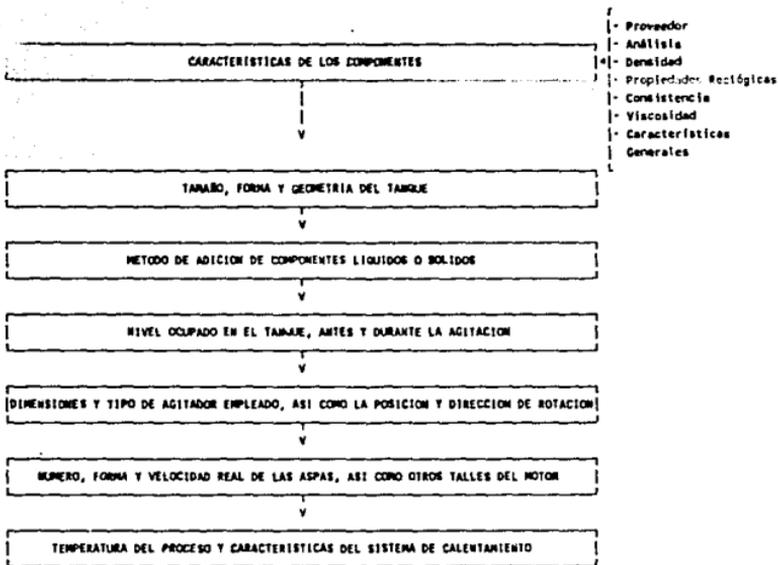


Diagrama N° 6. VALIDACION GENERAL DE TANQUES Y PARRILLAS PARA EL PROCESO DE VALIDACION DE SEMISOLIDOS.

2. ESTADOS UNIDOS DE AMERICA.

2.1 CALIDAD. Para la FDA calidad significa seguridad y eficacia. Por tanto, todo proceso y operación de fabricación requiere estar realizada en forma tal que paso tras paso, se aplique calidad, al producto mientras este va siendo elaborado, de principio a fin de la operación.

2.2 CONTROL DE CALIDAD. Es el proceso regulatorio por medio del cual se mide la calidad de funcionamiento comparando con estándares, que permitan encontrar diferencias.

2.3 SISTEMA DE GARANTIA DE CALIDAD. Es la actividad de proporcionar las evidencias o pruebas necesarias para establecer seguridad, en la calidad de un producto elaborado. Ver diagrama N°7. Los principales puntos de aseguramiento de calidad que deben ser seguidos por un producto fabricado, son:

1. Seguridad y eficacia debe ser llevada a cabo en la elaboración de un producto.
2. La calidad no puede ser inspeccionada o analizada en un producto ya elaborado, es decir, las deficiencias del diseño de un producto o proceso (y control) de manufactura no puede ser corregida por inspección y análisis.
3. El origen de las variaciones en la operación de manufactura pueden ser debido a los materiales, equipo y destreza del personal en los procedimientos. Estas variaciones pueden ocurrir en:
 - a) Materiales (materias primas y componentes del empaque)
 - a.1 Diferentes proveedores de materiales;
 - a.2 Diferentes proveedores en un lote;
 - b) Equipo y destreza
 - b.1 Diferentes máquinas o que no sea la adecuada para el proceso que se esta realizando;
 - b.2 Diferencias entre las máquinas;
 - b.3 Descontinuidad;
 - b.4 Prevención inadecuada de mantenimiento;
 - b.5 Inadecuadas condiciones de trabajo;

- c) Procedimientos (de manufactura y control)
 - c.1 No claros o ni específicos;
 - c.2 Inadecuados;
 - c.3 Negligencias en las fallas;
 - c.4 Diferencia de plantas
 - d) Personal
 - d.1 Insuficiencia de conocimientos y preparación;
 - d.2 Falta de interés;
 - d.3 Falsedad en los resultados, por descuido, fatiga;
 - d.4 Falta de comunicación y cooperación.
4. Cada etapa del proceso de manufactura debe ser controlada y vigilada, tal que satisfaga con todos los criterios de calidad establecida.
5. El análisis de resultados de un lote debe ser expresado con datos específicos (numérica si es posible); para determinar si es ó no aprobado.

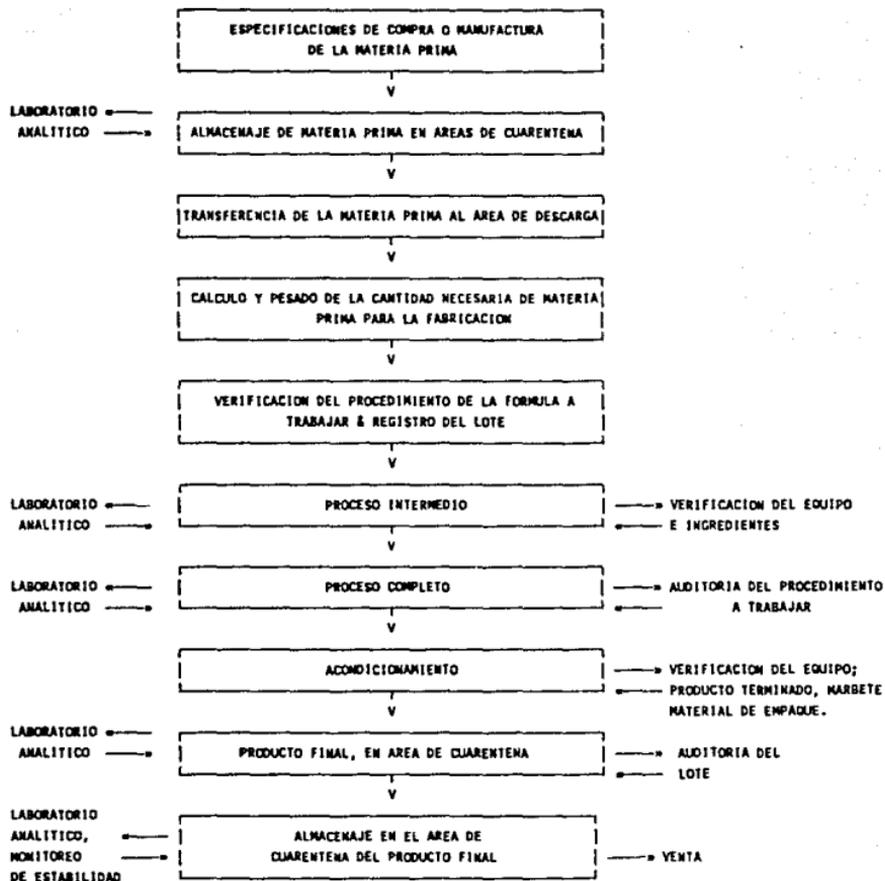


Diagrama N° 7. SISTEMA DE ASEGURAMIENTO DE CALIDAD.

2.4 AUDITORIA. De acuerdo a las Buenas Prácticas de Manufactura debe estar adecuadamente documentado a través de todas las etapas de operación. Se debe registrar la historia de cada operación, incluyendo los materiales usados al inicio, equipo usado, personal involucrado en la producción y el control hasta completar el acondi-

cionamiento.

Las áreas que deben ser evaluadas incluyen:

- Materias primas, excipientes y materiales de empaque. Fórmula maestra y procedimiento;
- Producción del lote;
- Operación de acondicionamiento (empaque y etiquetado);
- Pruebas de Control en el proceso y en producto terminado;
- Identificación y fecha correcta para cada operación en los espacios adecuados;
- La cantidad de materiales usados se deben comparar con la cantidad producida, tomando en cuenta las mermas.

Antes de liberar el producto para distribución, Aseguramiento de Calidad debe evaluar los registros del lote, las pruebas y controles en proceso y en producto terminado, para determinar si se encuentran dentro de las especificaciones establecidas.

2.5 CALIBRACION. Es el análisis y control del equipo. Antes de calificar y durante la validación, todo equipo e instrumento debe ser calibrado y documentado.

2.6 CALIFICACION. Es el documentar científicamente y por medio del uso de técnicas de ingeniería, que el equipo y los sistemas designados, pueden operar consistentemente dentro de los límites establecidos.

La calificación de un sistema tiene tres fases:

Calificación de instalaciones.- Seguridad establecida en la que el equipo del proceso y los sistemas auxiliares son capaces de operar consistentemente dentro de los límites y tolerancias establecidas. Antes del proceso, el equipo es seleccionado, evaluado y probado, para verificar que es capaz de operar satisfactoriamente dentro de los límites de operación que se requieran durante el proceso. Esta fase incluye también la calibración, mantenimiento, requisitos de ajuste y control; identificación del equipo crítico, que pueda afectar al proceso.

Calificación del desempeño de proceso.- Seguridad que es establecida en el proceso para verificar si es efectivo y reproducible. Cada proceso debe ser definido y descrito con especificaciones claras, que sean entendidas por los obreros cuando éstos lo requieran. Además deben ser considerados aquellos cambios o casos desfavorables que puedan afectar la calidad del producto.

Calificación de desempeño de producto.- Seguridad que se establece en forma continua, por medio de pruebas apropiadas, tal que el producto final producido por un proceso específico, satisface con todos los requisitos de funcionalidad y seguridad.

Esta fase debe ser considerada como una pre-producción activamente segura.

2.7 VALIDACION. Es un programa documentado que provee un alto grado de seguridad en un proceso específico, con el deseo de que se produzca consistentemente un producto, que reúna las especificaciones pre-determinadas de calidad. Así como el establecimiento de documentación para evidenciar que un proceso o sistema producirá consistentemente un producto, que cumpla con sus especificaciones y atributos de calidad pre-determinados.

Esquemas o Perfiles de Validación.

1. Elegir los atributos deseados del producto,
2. Determinación de las especificaciones de esos atributos,
3. Selección apropiada del proceso y equipo,
4. Seguimiento y análisis del proceso, equipo y personal, durante la operación,
5. Evaluación de los procedimientos de análisis, si estos son precisos y seguros.

Clasificación de la Validación

- Validación de la investigación
- Validación de métodos analíticos
- Validación de esterilización
- Validación de procesos asépticos
- Validación de procesos
- Validación de formas farmacéuticas sólidas
- Validación de procesos y productos
- Validación del software
- Validación de sistemas computarizados.

La FDA elaboró una guía de validación para ser utilizada, debido a:

1. La carencia de definición de términos,
2. Mala aplicación de muchos términos claves,
3. El fracaso, de una adecuada diferenciación entre la validación de estériles y no estériles, y
4. Una exageración en la validación prospectiva.

2.7.1 VALIDACION RETROSPECTIVA. Es el establecimiento de evidencias documentadas que un proceso debe realizar, basado en una revisión y análisis de su información histórica.

2.7.2 VALIDACION PROSPECTIVA. Es el establecimiento de evidencias documentadas que un proceso debe realizar, basado en una pre-planificación del protocolo de Validación.

Este tipo de Validación se lleva a cabo antes de ser distribuido cualquier producto nuevo o productos elaborados bajo procesos que se les ha hecho algún cambio, que provoque alteraciones en las características de los mismos, tal como la uniformidad e identidad.

2.7.3 VALIDACION CONCURRENTE: Es el establecimiento de evidencias

documentadas de lo que un proceso hace y pretende hacer, basado en información generada durante el desarrollo real del propio proceso. El concepto de validación concurrente es más difícil de entender, tal vez porque aparentemente contradice algunos principios de validación.

La validación concurrente es empleada para cuando un proceso puede ser probado que ha estado en una situación de control, por aplicación de métodos validados, las pruebas de muestras representativas, toman puntos estratégicos a lo largo del proceso. En otras palabras, es comprobar en un proceso, lo que se está haciendo y lo que se pretende hacer mientras, es realizado.

2.7.4 REVALIDACION. Repetición de la validación del proceso o una porción específica de éste.

Esto debería ser evaluado por el sistema de aseguramiento de calidad en lugar de existir una revalidación. Siempre que halla cambios en el empaque, formulaciones, equipo y procesos; los cuales provocarían cambios en la efectividad o característica de un producto, será necesario revalidar. Además cuando existan cambios de proveedores de materias primas, la fabricación debe ser controlada adecuadamente, pero lo más indicado es una revalidación del proceso.

Una vía para detectar la clase de cambios que se han hecho en un proceso y poder iniciar una revalidación, es el empleo de pruebas y métodos de análisis, que permitan medir las características en las cuales puede variar. Con tales pruebas y métodos se obtienen resultados específicos, que permitan ir más allá de una simple aceptación o rechazo, de este modo la detección de la variación de un producto o proceso específico, permite determinar cuando se requiera si un producto o proceso esta fuera de control.

El alcance de la revalidación dependerá de la naturaleza del cambio y como ha afectado las diferentes etapas de la producción, que previamente habían sido validados.

2.8 CASO MAS DESFAVORABLE (PEOR CASO).- Una serie de condiciones que abarcan límites y circunstancias inferiores y superiores de los procedimientos de operación estándar, las cuales ofrecen un riesgo de falla en el proceso o en el producto mayor, que con las condiciones ideales. Tales condiciones, no incluyen necesariamente fallas en el proceso o producto.

2.9 PROGRAMA DE VALIDACION. Es la recolección que comprende las actividades y relaciones específicas, para validar un proceso.

Un programa de validación debe ser cumplido en la fase de desarrollo de un producto y antes de que el producto este disponible en el mercado.

Un programa de validación de manufactura puede tener una profundidad y extensión de acuerdo a lo que se desee hacer. Esto puede variar por el personal de manufactura, la tecnología, equipo (sofisticado o rudimentario), sistema y filosofía en la dirección de la empresa.

2.10 PROTOCOLO. Plan experimental prospectivo, que mientras se realice lo planeado, se van obteniendo evidencias que son documentadas y que indican que el sistema ha sido validado. El protocolo nos describe las condiciones de como llevar a cabo la validación, las pruebas y controles, características del producto y equipo para la producción, límites de aceptación establecidos para saber si son o no aceptados los resultados obtenidos del análisis.

2.11 PROCESO DE VALIDACION. Establecimiento de evidencias documentadas de que ha hecho y que se esta haciendo en un proceso. Puede ser conveniente describirlo en tres fases secuenciales: una prevalidación, una fase de calificación, el mismo proceso de validación y una fase de posvalidación que es conocida como mantenimiento de la validación. Teniendo cuidado de que cada una de estas etapas sean documentadas.

Las Fases del proceso de validación de un proceso de manufactura son:

- * Identificación total del sistema;
- * Definición total del sistema;
- * Dividir el sistema interno, adecuadamente en etapas o módulos bien definidos;
- * Identificación de cada módulo de lo que se pretenda hacer;

La etapas subsecuentes o posteriores, incluyen lo siguiente:

- * Identificación de todos lo parámetros críticos de un proceso;
- * Definir los límites de operación, con el propósito de que cada parámetro crítico quede dentro de cada módulo;
- * Realizar documentos, como evidencias de los límites de aceptación dentro de cada módulo;
- * Demostrar que todas las funciones de un proceso son seguras cuando son enlazados todos los módulos.

El comprobar la aceptabilidad de los rangos de operación de los parámetros establecidos en un proceso, estableceran el uso de un producto final, que reúne todas condiciones y límites previamente establecidos.

Fase de mantenimiento de la validación. Sirve para conservar el estado legal de un proceso, esta medida puede ser tomada cuando se desea hacer cambios significativos en el proceso y ser reorganizado rápidamente cuando sea necesario. Tales cambios pueden ser aplicados a equipos, procedimientos de operaciones estándar, instrucciones de fabricación, condiciones del medio ambiente, o algun otro aspecto de los sistemas del proceso que afecte el control establecido, por tanto a la propia validación. Esta fase es responsable de cada cambio, permitiendo así llevar a cabo una buena revalidación; por eso es necesario tener todo documentado.

2.12 DOCUMENTACION. Es importante que un programa de validación sea documentado y que se mantenga en forma adecuada. La aprobación y salida de un proceso, usado rutinariamente en la fabricación, debe basarse en una revisión de toda la documentación de validación incluyendo todos los datos de calificación de equipo, el desempeño del proceso y pruebas de material de empaque que aseguren la compatibilidad con el producto.

Durante la producción rutinaria es importante registrar adecuada y detalladamente el proceso (ejem. tiempo, temperatura, uso del equipo, etc.) así como algún cambio que se halla hecho.

2.13 PROCESOS DE VALIDACION PARA FORMAS FARMACEUTICAS. Para asegurar la uniformidad de un lote y la integridad de un producto farmacéutico, se establecen procedimientos escritos que describan los controles a seguir, así como pruebas del proceso intermedio. Los controles de los procedimientos serán establecidos por monitoreo total de la producción y de la validación del funcionamiento de los procesos de manufactura que pueden ser los responsables de causar variaciones en las características de los materiales del proceso intermedio y de la forma farmacéutica.

Es por eso la necesidad de un programa de aseguramiento de calidad, su objetivo primordial es el de proporcionar seguridad en la calidad de fabricación y del control del proceso. El establecer seguridad desde el inicio de un proceso es importante, y no en el producto final; ya que un análisis exhaustivo de un producto final no sustituye a aquellos controles del proceso intermedio, así como a la propia validación.

2.13.1 ETAPAS INTERNAS DE UN PROCESO DE VALIDACION PARA FORMAS FARMACEUTICAS SOLIDAS.

- I. Verificar que la operación básica de manufactura sea operativa y calificada. Teniéndose en cuenta que los sistemas y los procedimientos sean seguros y cumplan con lo que marca las Buenas Prácticas de Manufactura (GMP). Un sistema estándar (SOP_S) es comunmente empleado para la seguridad de este requisito, cubriendo las áreas como la recepción de materiales, limpieza, destreza en la fabricación, mantenimiento, calibración de equipo, y personal. Un ejemplo de las ideas de SOP_S es la tabla N° 11, la cual indica los requisitos a seguir en un procedimiento estándar de operación de limpieza del departamento de acondicionamiento.

Título: Procedimiento de limpieza del departamento de acondicionamiento.	Dato de aprobación: Página de .
<u>Parámetros:</u>	
1. Limpieza de piso en la mañana y al final del día, o cuando sea necesario, con un detergente adecuado. Cambiar las soluciones limpiadoras cada dos veces. El piso debe ser limpiado cuando el departamento este desocupado.	
2. Sanitización de pisos por lo menos una vez al día, con un desinfectante adecuado.	
3. Dejar totalmente desocupados los contenedores, al final de la jornada.	
4. Lavar los contenedores con un solvente adecuado, no solamente con agua.	
5. Todos los vertedores deben ser limpiados inmediatamente de arriba.	
6. Todos los desperdicios deben ser depositados en recipientes de desecho colocados en lugares adecuados.	
<u>Generalmente:</u>	
1. Lavar las puertas de entrada y ventanas con un detergente apropiado.	
2. Lavar las válvulas con un detergente apropiado.	
3. Limpiar los azulejos en vacaciones.	

Tabla N° 11. PROCEDIMIENTO ESTÁNDAR DE OPERACIÓN PARA LA LIMPIEZA DEL DEPARTAMENTO DE ACONDICIONAMIENTO.

- II. Establecer las características típicas que describan a un producto, cada característica estará dada de acuerdo a las pruebas y especificaciones establecidas. De esta manera el resultado de las pruebas nos indicaran si el lote ha sido bien diseñado. Algunas características típicas de un producto son las siguientes:
1. Físicas: forma, color, apariencia, dureza, pH, análisis térmico, gravedad específica.
 2. Química: uniformidad de contenido, potencia y pureza de los principios activos y excipientes.
 3. Microbiología: límites de esterilidad.
 4. Funcionamiento: tiempo de solución, usado para establecer la biodisponibilidad.
- III. Establecer especificaciones de las materias primas, de los componentes, de los materiales de empaque, productos intermedios y productos finales. Estas especificaciones son límites de variación aceptados para un producto, estas especificaciones estarán basadas de acuerdo a las características o pruebas del produc-

to, así como lo diseñado. Permitiendo el rechazo o aceptación de un lote, considerando todos aquellos cambios que pudiesen ocurrir en un proceso normal de manufactura. Un ejemplo de estas especificaciones, que permitan asegurar la obtención de un lote de productos que sean uniformes y reproducibles, se muestra a continuación en la tabla N° 12.

Material: Nombre de la Materia Prima.		Dato de aprobación: Página de .
PRUEBAS	ESPECIFICACIONES	MÉTODOS DE ANÁLISIS (Indicar de que información se lleve a cabo la prueba; ejem. USP, etc
Descripción:		
Identificación:		
Rango de fusión:		
pH:		
Determinación de agua I ó II:		
Residuo de ignición:		
Número de malla:		
Pruebas características de la materia prima:		
Cuenta total de microorganismos aerobios:		
Cuenta de hongos y levaduras:		
E. Coli.		
Recipientes autorizados: cubetes aceptados, tambores de fibra con tapa de polietileno.		
Fecha de caducidad aprobada:		
Proveedores aprobados:		
Referencia: (indicar nombre y página de la referencia).		
Emitida por:		Aprobada por:

Tabla N° 12. ESPECIFICACION DE LA MATERIA PRIMA.

- IV. Establecer un procedimiento escrito que contenga las exigencias y controles del proceso de manufactura. En este punto el equipo y proceso debe ser planeado de manera tal, que sean herramientas que reunan todas las especificaciones consistentemente. El equipo debe de haber sido instalado y calificado satisfactoriamente, reuniendo todos los requisitos de operación, tales

como la velocidad de operación, temperatura y presión. Un protocolo de validación debe tener escrito una lista que contenga los parámetros establecidos, algunos ejemplos de estos parámetros se enlistan a continuación:

1.0 EQUIPO

- 1.1 Procedimiento de sanitización
- 1.2 Agentes limpiadores
- 1.3 Control y variación de temperatura
- 1.4 Control y variación de la presión
- 1.5 Control y variación de la velocidad

2.0 CONDICIONES Y PERSONAL

- 2.1 Temperatura del aire
- 2.2 Humedad
- 2.3 Presión del aire
- 2.4 Calidad del aire
- 2.5 Diferencia de personal

3.0 CALIBRACION

- 3.1 Escalas y Balanzas
- 3.2 Indicadores de presión
- 3.3 Termómetros
- 3.4 Velocidad de movimiento (por ejemplo: mezcladores, transportadores)
- 3.5 Potenciómetros

4.0 COMPONENTES

- 4.1 Calidad del agua
- 4.2 Diferentes proveedores
- 4.3 Diferentes lotes de algunos proveedores
- 4.4 Variaciones entre los lotes
- 4.5 Lavado de contenedores, secado y esterilización
- 4.6 Lavado al final, secado y esterilización
- 4.7 Contenedores/cerrado hermético

5.0 PROCESO DE MANUFACTURA A GRANEL

- 5.1 Area de Pesada
- 5.2 Temperatura
- 5.3 Presión
- 5.4 Tiempo de mezclado
- 5.5 Velocidad de mezclado
- 5.6 pH
- 5.7 Limitaciones de tiempo
- 5.8 Control microbiológico
- 5.9 Condiciones de Almacenaje de producto granel

6.0 LLENADO Y EMPACADO

- 6.1 Temperatura del producto
- 6.2 Velocidad de la línea
- 6.3 Cantidad en el llenado
- 6.4 Limitaciones de tiempo
- 6.5 Control microbiano

7.0 ESTERILIZACION

- 7.1 Biocarga
- 7.2 Cámara de carga

8.0 LIOFILIZACION

- 8.1 Características del producto antes de congelar
- 8.2 Análisis térmico
- 8.3 Características del producto después de deshielar
- 8.4 Contenedor Apropiado
- 8.5 Uniformidad de la temperatura en las charolas de la cámara
- 8.6 Capacidad del condensador del refrigerador y enfriamiento
- 8.7 Capacidad de reducción de las bombas de vacío
- 8.8 Capacidad del mecanismo interno de sellado
- 8.9 Temperatura del anáquel y producto
- 8.10 Cambios de presión
- 8.11 Ciclo del producto, temperatura del producto, temperatura del anáquel y cambios de presión con respecto al tiempo
- 8.12 Esterilización
- 8.13 Regulación de presiones

- V. Todo proceso permanece controlado, para que cuando sea necesario revalidar pueden ser evaluados algunos cambios que se hallan hecho en la validación del proceso. La fase del proceso de manufactura debe contener las especificaciones de los productos, fórmula maestra y procedimientos, especificaciones de materias primas y excipientes, equipo y manejo.
- VI. Cubre todo lo anteriormente mencionado y se exige que sea registrado o documentado lo cumplido de acuerdo con todos los puntos de validación y manufactura. Es necesario registrar apropiadamente lo realizado para saber si cumple con lo marcado por las Buenas Prácticas de Manufactura y lograr así con los objetivos de validación.

2.13.2 TABLETAS O CAPSULAS.

El control en el proceso de sus procedimientos, requiere que sean apropiados y llevados a cabo, (ver tabla N° 13), tal como:

1. Variación de peso en tabletas ó cápsulas;
2. Tiempo de desintegración;
3. Mezclado adecuado, que asegure una uniformidad y homogeneidad;
4. Tiempo y velocidad de disolución;
5. Claridad, integridad o pH.

Para procedimientos convencionales de productos finales, las pruebas abarcan tres etapas básicas:

1. Establecimiento de especificaciones y características de cada función;
2. Análisis del producto final, por medio de métodos analíticos

- validados, dentro de las especificaciones establecidas;
3. Selección de los procedimientos y procesos, que aseguren que un producto satisface las especificaciones requeridas;
 4. Calibración y mantenimiento del equipo para los procesos;
 5. Calificación y validación de los procesos y equipo;
 6. Auditoría y monitoreo;
 7. Recalificación o revalidación.

CARACTERISTICAS	OBLIGACIONES
Uniformidad de dosis (Variación de peso o uniformidad de contenido).	Límites de acuerdo a la literatura.
Dureza y Friabilidad	Límites de aceptación (no menos de 4 Kg de dureza).
Desintegración ó disolución	Punto final de 30 a 60 minutos.

Tabla N° 13. CARACTERISTICAS PRIMARIAS Y OBLIGACIONES DENTRO DE UN PROCESO DE TABLETEADO.

CONTROLES DURANTE EL PROCESO:

- En formas farmacéuticas que utilizan la granulación húmeda; la uniformidad ó pérdida de humedad en el secado, representa una especificación significativa. La pérdida y particularmente la uniformidad de la humedad a lo largo de la granulación, puede provocar efectos en la disolución de los lotes. Ver tabla N° 14.
- También es necesario contar con las especificaciones de dureza, para poder concluir con evidencias de los problemas que se tienen en la prueba de disolución. La falta de control en la dureza de una tableta y el proceso de granulación contribuyen a la alteración de un producto.

CONTROLES DEL PRODUCTO FINAL:

- Con la elaboración de un historial de los datos recopilados en las pruebas anteriormente indicadas y los datos de las pruebas de producto final son de gran utilidad.
- Debe ser considerada la prueba de disolución como una medida de la calidad de un producto final y no solo la prueba de desintegración.
- Es importante que el protocolo de validación de las tabletas incluya la velocidad y temperatura de mezclado, así como la dureza.

RESUMEN Y DISCUSION DE RESULTADOS:

Los elementos seguidos después de un programa de validación son el resumen y la discusión de resultados. Si el primero de los cinco elementos listados a continuación, son controlados cuando se evalúa un producto anualmente, puede ser suficiente para la documentación de la validación:

- Materia prima;

- Reproducibilidad de los procesos de manufactura;
- Calificación del equipo;
- Pruebas de control en el proceso intermedio;
- Pruebas en el producto final y
- Resumen y revisión de datos.

CARACTERISTICAS	OBLIGACIONES
Variables del proceso	Parámetros de análisis.
Tiempo de granulación	Visualización final de la granulación o lecturas con un instrumento eléctrico.
Tiempo de secado	Contenido de humedad.
Velocidad de flujo (Durante la molienda del del polvo ya seco)	Análisis del tamaño de partícula.
Tiempo de mezclado (Durante la elaboración del lote)	Visualización del punto final del mezclado o análisis de la muestra.
Fuerza de compresión (Durante el tableteado)	Dureza.

Tabla N° 14. VARIABLES IMPORTANTES Y PARAMETROS DE ANALISIS PARA UN PROCESO DE COMPRESION DE TABLETAS, POR VIA HUMEDA.

2.13.3 VALIDACION DEL MEZCLADO DE SOLIDOS. Con respecto a a los productos no estériles, es necesario, tener una mezcla adecuada, con el fin de asegurar una uniformidad y homogeneidad. Este requisito es de gran importancia en la fabricación de cápsulas y tabletas. La obtención de datos de la validación del mezclado o de los mezcladores y el uso de técnicas estadísticas, nos permitirán hacer un análisis estadístico, así como en procesos de ingeniería que son empleados durante un proceso a escala piloto.

Finalmente el contar con estudios reportados en la literatura servirán de guía, que nos permitan llevar a cabo una validación experimental en el mezclado. El curso del mezclado debe ser seguido por la análisis de muestras representativas, después de cada mezclado a diferentes revoluciones.

El equipo empleado en el proceso de mezclado debe ser calificado. En los mezcladores de baja energía, el establecer la velocidad o rpm, puede ser suficiente; en los mezcladores de alta energía, debe ser necesario conocer la temperatura del mezclador, particularmente si es azúcar o alguna otra sustancia sensitiva al calor.

2.13.4 CARACTERISTICAS DE FORMAS FARMACEUTICAS TOPICAS. La selección del proceso de validación de un producto tópico consiste:

- a) En cuanto a las especificaciones de tamaño de partícula para el uso de esteroides para la producción de topicos. Se debe tomar en cuenta si la sustancia farmacéutica es soluble o

insoluble en el vehículo, para evitar problemas en el proceso de validación.

- b) Registro de los estudios de estabilidad, microbiológicos y de la potencia.
- c) Seguridad en los procedimientos de limpieza del equipo ha utilizar. Es particularmente importante considerar aquellas sustancias farmacéuticas insolubles, que son difíciles de eliminar los residuos en el equipo utilizado, provocando contaminaciones cuando se utiliza de nuevo ese equipo para otras sustancias farmacéutica.

3. G U A T E M A L A

3.1 CALIDAD. Es el conjunto de atributos que determinan la aceptabilidad de un producto.

Para la FDA (Food & Drug Administration) calidad significa seguridad y eficacia. Por tanto, todo proceso y operación de fabricación requiere estar realizada en forma tal que le incorporen al producto aquellas características que lo hagan seguro en su uso, a la vez que sea capaz de ejercer la acción terapéutica que se le atribuye.

La calidad se incorpora al producto mientras este va siendo elaborado paso tras paso, de principio a fin de la operación. Son los operadores frente a la línea de procesamiento las personas responsables de impartirle al producto los requisitos de calidad establecidos. Un buen operador es, a la vez elaborador, un inspector de calidad.

La gran reputación de los productos de la compañía depende, en alta medida de la aplicación de calidad de sus empleados. El crecimiento de las operaciones de la planta farmacéutica cuenta entre sus elementos de primer orden, con el desarrollo de su gente en este concepto.

3.2 Requisitos de Calidad.

Para cada producto farmacéutico establece los atributos o requisitos de calidad según su clase, tipo, aplicación, manejo y uso, etc. De esto se originan las "Especificaciones de Calidad", las cuales tienen que incorporarse a cada lote del producto.

Los principales requisitos de calidad con que debe cumplir todo producto son:

- | | | |
|--------------|---|--|
| 1. Identidad | { | Componentes integros
Producto integro
Presentación física perfecta |
| 2. Pureza | { | Componentes integros
Manufactura y procesamiento adecuado
Presentación física perfecta |

3. Eficacia

Completo en todas sus partes
 Tamaño y forma exacta
 Peso o volumen exacto
 Homogeneidad
 Estabilidad
 Biodisponibilidad

4. Seguridad

Producto completo en todas sus partes
 Dosis exacta
 Peso o volumen exacto
 Libre de contaminantes
 Homogeneidad
 Pureza microbiana
 Estabilidad
 Rotulación correcta

3.1.2 CONTROL DE CALIDAD. Es el departamento operacional en la planta responsabilizada de las anteriores funciones. Su trabajo incluye la fase de evaluación química, física y microbiológica de muestras de los componentes y del producto (CONTROL DE CALIDAD) y la fase de auditoría de los procesos de manufactura, aprobación o rechazo de materiales, productos, líneas de operación, procesos; evaluación y cotejo de registros, especificaciones, etc., (ASEGURAMIENTO DE LA CALIDAD). Ver diagrama N° 8.



Diagrama N° 8. ORGANIZACION DEL DEPARTAMENTO DE CONTROL DE CALIDAD.

Existe, además, en la organización de la planta un departamento de SERVICIOS TECNICOS cuyas actividades tienen un contacto directo con la calidad del producto. Estas incluyen el área de procedimientos escritos, validación de procesos, manejo de problemas de producción y auditoría interna.

3.2 SISTEMA DE GARANTIA DE CALIDAD. Es un conjunto de actividades para detectar que los procedimientos de manufactura se estén llevando a cabo en la forma correcta a fin de que el producto vaya cumpliendo con todos los requisitos y especificaciones de calidad establecidas.

El mismo es continuo y comienza cuando se recibe la materia prima en la planta; siguiendo a lo largo de cada paso, de cada proceso hasta que se embarca el lote.

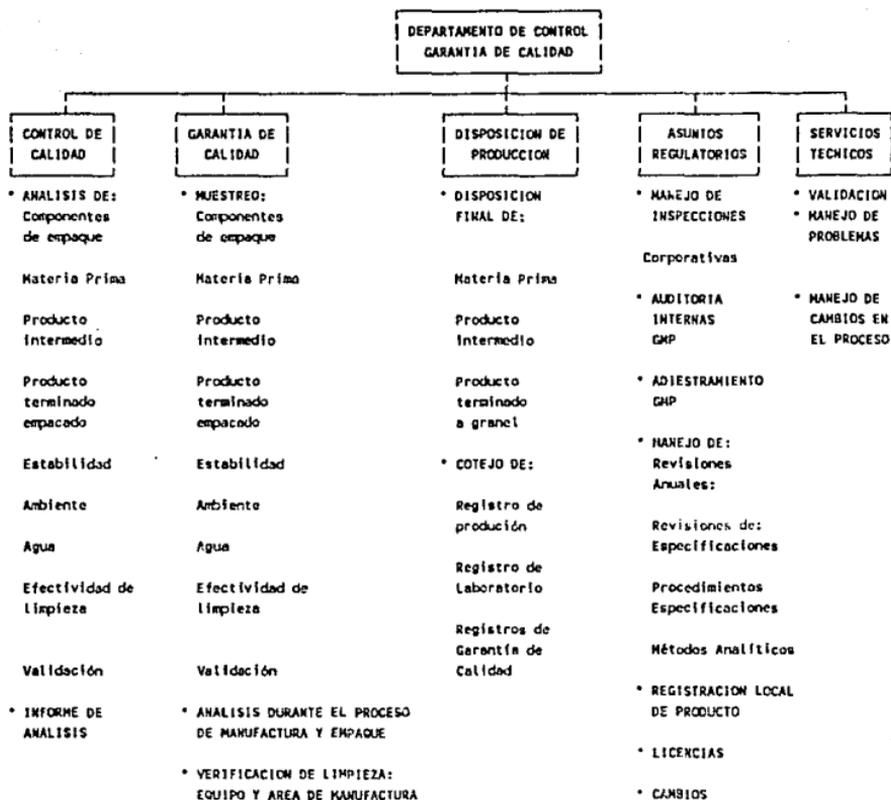


Diagrama N° 9. FUNCIONES DEL DEPARTAMENTO DE CONTROL DE GARANTIA DE CALIDAD.

3.3 CALIFICACION. Consideración del proceso o recurso individualmente.

Calificación de Recursos Operacionales:

A. Facilidades Fisicas.-

1. Area:

- * Pisos;
- * Paredes;

- * Techo;
- * Tamaño;
- * Construcción;
- * Diseño;
- * Iluminación.

2. Utilidades:

- * Sistema de aire comprimido;
- * Sistema de colección de polvo;
- * Sistema de agua potable;
- * Sistema de agua purificada;
- * Sistema de instalación eléctrica;
- * Sistema de disposición de desperdicio;
- * Sistema de control de plagas;
- * Sistema de extracción.

3. Aplicación:

- Area de compresión de tabletas;
 - ** Protocolo;
 - ** Informe de calificación de área;
 - ** Certificación;

- * Sistema de aire comprimido:
 - ** Protocolo;
 - ** Calificación del instrumento;
 - ** Calificación de operación;
 - ** Certificación.

4. Propósito:

- * Establecer procedimientos para:
 - ** Calibración de equipo auxiliares de sistemas;
 - ** Programa de mantenimiento preventivo;
 - ** Evaluación de ambiente;
 - ** Control de operación de sistemas;
 - ** Programa de limpieza;
 - ** Establecer un listado de agentes sanitizantes.

B. Personal:

1. Organización de la unidad operacional:

- * Cuantos operadores;
- * Nivel de responsabilidad;
 - ** Educación;
 - ** Experiencia;
 - ** Responsabilidades;

2. Descripción de trabajo.

3. Reclutamiento.

4. Adiestramiento inicial y documentación.

5. Responsabilidades:

- * Uso de vestimenta y equipo de seguridad requerido:
 - ** Uniforme;
 - ** Guantes;

- Mascarilla;
 - Cubre-barba/cabello;
 - Zapatos de seguridad;
 - Protectores de ojos/oídos.
- Hábitos de higiene y trabajo:
 - Higiene personal;
 - Buena salud;
 - Exámen médico;
 - Lavado de manos;
 - Area restringida.

6. Certificación de adiestramiento.
7. Evaluación de ejecución y retroalimentación periódica.
8. Adiestramiento continuo.

C. Materiales:

1. Guías generales para la certificación:
 - Identificación de materiales y su confiabilidad;
 - Inspección física de facilidades, operaciones y procedimientos de producción;
 - Evaluación de muestras de un mínimo de tres lotes del material;
 - Evaluación exhaustiva del material o habilidad para cumplir especificaciones;
 - Certificación .
2. Aplicación.

D. Equipo y Máquinaria:

1. Instalación:
 - Determinar que el equipo y sistemas auxiliares operan consistentemente dentro de los límites y tolerancias establecidas por el manufacturero.
 - Equipo cumple con especificaciones establecidas en la orden de compra.
2. Operación:
 - Determinar que el equipo opera satisfactoriamente dentro de los límites requeridos por el proceso;
 - Calibración;
 - Mantenimiento preventivo;
 - Ajustes;
 - Identificación de características críticas.

3.4 VALIDACION. Es el medio de acumular todas las evidencias

que justifiquen en forma firme y completa la eficacia de un proceso, es decir, es comprobar que los procedimientos, equipo, materiales, recursos físicos y recursos humanos hayan sido diseñadas y/o escogidos apropiadamente y que mantienen inalterado el grado de calidad de lote a lote y de unidad a unidad.

Esta evidencia se obtiene en 2 posibles formas:

1. Por medio de estudios científicamente realizados en los procesos de manufactura.
2. De la experiencia y datos acumulados a lo largo del tiempo en que se ha estado fabricando un producto.

Los resultados obtenidos son analizados a fin de establecer las condiciones y la forma apropiada de llevar a cabo la manufactura de ese producto en particular. Esto puede representar la modificación del proceso existente o el diseño de uno completamente nuevo.

El concepto validación aplica principalmente a las siguientes 5 áreas del proceso de manufactura:

- Los procedimientos de manufactura y control de calidad.
- La maquinaria y equipo
- Los recursos y ambiente físico de manufactura
- Materia Prima
- Los recursos humanos

La validación separa de cada área lo que es necesario, para ir fijando los parámetros que conduzcan a la obtención de una calidad uniforme lote tras lote.

3.4.1 VALIDACION RETROSPECTIVA. Establecimiento de documentación para evidenciar que un proceso o sistema hace lo que pretende hacer basado en la recopilación y análisis de información o datos acumulados, en forma suficiente y adecuada.

3.4.2 VALIDACION PROSPECTIVA. Establecimiento de documentación para evidenciar que un proceso o sistema hace lo que pretende hacer basado en el análisis de datos recopilados al desarrollar un plan experimental o protocolo de validación.

3.4.3 VALIDACION CONCURRENTE. Establecimiento de documentación para evidenciar que un proceso o sistema hace lo que pretende hacer basado en información o datos generados durante el desarrollo actual del proceso mismo.

3.5 VALIDACION DE PROCESOS DE FORMAS FARMACEUTICAS SOLIDAS

3.5.1 TABLETAS

En la tabla N° 15 y diagrama N° 10, se indican los procesos críticos que deben ser considerados para la validación del proceso de tableteo.

Operación	Factor crítico	Parámetro a medir
Mezclado en seco	Velocidad de mezclado, rpm Tamaño de carga Orden de adición	Uniformidad de contenido
Granulación	Tamaño de carga Cantidad de agente granulador Flujo de adición del solvente rpm Tiempo de granulación	Densidad Rendimiento
Secado	Tamaño de carga Temperatura Flujo de aire Tiempo de secado Tiempo de enfriamiento	Densidad Contenido de humedad Rendimiento

Tabla N° 15. PROCESOS CRITICOS.

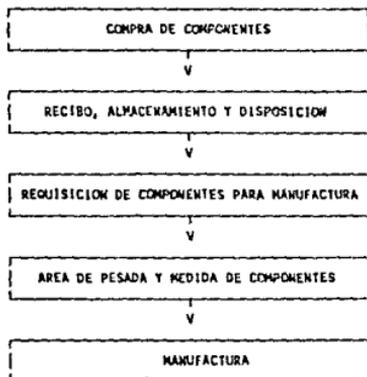


Diagrama N° 10. GRANULACION EN HUMEDO.

3.6 VALIDACION DE PROCESOS EN LA OPERACION DE SEMISOLIDOS

En la tabla N° 16, se indican los procesos críticos que deben ser considerados para la validación del proceso de operación de semi-sólidos.

<u>Operación</u>	<u>Factor crítico</u>	<u>Parámetro a medir</u>
Mezclado de la fase oleosa	Tiempo Temperatura	Viscosidad
Combinación de fases	Agitación Temperatura Tiempo	Viscosidad Uniformidad de contenido pH
Homogenización	Dispersión	Tamaño de partícula Viscosidad Uniformidad de contenido

Tabla N° 16. PROCESOS CRITICOS.

4. URUGUAY.

4.1 FABRICACION.- Todas las operaciones, generalmente mecánicas, que intervienen para producir en gran cantidad, medicamentos; tratamiento de materias primas, composición de la mezcla, forma farmacéutica, envasado, unidades de venta y etiquetado.

4.2 PRODUCCION.- Conjunto de productos de la fabricación industrial. El producto puede identificarse con el fabricante, pero éste puede producir para otro, quien en el caso es el dueño del producto.

4.3 PRACTICAS DE BUENA MANUFACTURA.- Normas mínimas establecidas para todos los procesos de fabricación y Control de Calidad, con objeto de asegurar la Calidad uniforme y satisfactoria dentro de los límites internacionales aceptados para cada tipo de producto y determinados mediante el instructivo correspondiente.

4.4 CONTROL DE CALIDAD.- Son los procedimientos destinados a comprobar que el producto ha sido realizado utilizando las prácticas correctas de elaboración y que ajusta a las normas que establezcan la reglamentación respectiva con la finalidad de asegurar su eficacia y adecuada inocuidad durante el plazo de validez establecido en su presentación.

4.5 GARANTIA DE CALIDAD.- Es un sistema planeado de actividades cuyo propósito es asegurar que el programa de Control de Calidad es actualmente efectiva.

VII. RESUMEN DE LOS ASPECTOS MAS IMPORTANTES DE EUROPA.

1. EUROPA.

1.1 BUENOS PROCEDIMIENTOS DE FABRICACION (BPF). Son aquella parte del Aseguramiento de la Calidad que asegura que los productos son fabricados y controlados consistentemente conforme a los estándares de calidad requeridos en la Autorización de Venta. Los estándares, además ser fijos deben servir al fabricante como una base para la elaboración de métodos, los cuales son adaptados a las necesidades individuales.

1.2 CONTROL. Es la verificación de la conformidad con criterios pre-establecidos, seguidos por la evaluación.

1.2.1 CONTROL DE CALIDAD. Es la parte de los Buenos Procedimiento de Fabricación interesada en el muestreo; especificar; organizar; documentar; y liberar procedimientos que aseguren que se lleva a cabo las pruebas necesarias, para que los materiales y productos autorizados no sean liberados para la venta o suministro, hasta que su calidad haya sido juzgada como satisfactoria. Los requisitos básicos del Control de Calidad son aquellos en los cuales:

1. Exista equipo adecuado, personal capacitado y entrenado y procedimientos aprobados para el muestreo; inspección y prueba de las materias primas; materiales de empaque; productos intermedios, graneles y productos terminados; y cuando sea necesario para el monitoreo de las condiciones ambientales.
2. Se tomen muestras de materias primas, materiales de empaque, productos intermedios, graneles y productos terminados con métodos aprobados por la persona responsable del área de Control de Calidad.
3. Se validen los métodos de prueba.
4. Se lleven a cabo registros, manualmente o por medio de máquinas, los cuales demuestren que efectivamente se practicaron los muestreos, inspecciones y pruebas necesarias. Cualquier desviación debiera ser registrada plenamente e investigada.
5. Los productos terminados que contienen los ingredientes activos deberán estar de acuerdo con la composición cualitativa y cuan-

titativa de la Autorización de Venta y de pureza requerida; y que estos estén contenidos en los envases adecuados y etiquetados correctamente.

6. Se tenga protocolos de los métodos de inspección y examen de las materias primas, productos intermedios, graneles y productos terminados y estar avalados formalmente por el responsable de Control de Calidad. Incluyendo una revisión y evaluación de la documentación significativa de su fabricación y un juicio técnico y científico sobre desviaciones sobre los procedimientos específicos.
7. Ningún lote de producto se liberará para su venta o suministro antes de que la persona calificada certifique que se encuentra de acuerdo con los requisitos de la Autorización de Venta.
8. Guardar suficientes muestras de retención de las materias primas y los productos terminados, que permitan exámenes futuros cuando esto sea necesario. El producto será retenido en su envase final, a menos que se fabriquen presentaciones excesivamente grandes.

1.3 ASEGURAMIENTO DE LA CALIDAD. Es un concepto de amplio alcance, el cual identifica y está en relación con todos aquellos asuntos que influyen individual o colectivamente la calidad prescrita de un producto.

El establecimiento y operación de un sistema de Aseguramiento de Calidad requiere de la participación y el compromiso del personal de diferentes departamentos y a todos los niveles dentro la compañía y de los proveedores de la compañía.

Un sistema apropiado de Aseguramiento de Calidad para la fabricación y control de productos farmacéuticos, garantiza que:

1. Los medicamentos se diseñen y desarrollen de tal manera que se toma en cuenta los requisitos de BPF;
2. Los procesos de fabricación y control están especificados claramente y se han adaptado a las BPF;
3. Las responsabilidades directivas están claramente especificadas;
4. Se han tomado medidas para la fabricación, suministro y utilización de las materias primas y materiales de empaque adecuados;
5. Se han llevado a cabo todos los controles pertinentes en los productos intermedios y se han efectuado pruebas de control en proceso y validación;
6. El producto terminado ha sido procesado correctamente y controlado de acuerdo a los procedimientos establecidos;
7. Los medicamentos no se venden o surten antes de que la persona calificada haya certificado que cada lote de fabricación ha sido producido y controlado de acuerdo con los requisitos de Autoriza-

ción de Venta y cualquier otra ley respecto a la fabricación de medicamentos;

8. Existan medidas satisfactorias para asegurar que los medicamentos se almacenan, distribuyen y manejan adecuadamente de tal manera que la calidad se mantenga a lo largo de todo el tiempo de vida del producto (diseñada);
9. Exista un procedimiento de autoinspección y/o auditoría de calidad, que compruebe regularmente la efectividad y aplicabilidad del sistema de Aseguramiento de la Calidad.

1.4 **CALIBRACION.** Es el análisis y control de equipo. Antes de calificada y durante la validación, todo equipo y instrumento debe estar calibrado y documentado.

1.5 **CALIFICACION.** Es la evaluación y registro del funcionamiento del equipo, para probar que estos operan consistentemente, dentro de los límites establecidos. Ver diagrama N° 11.
La calificación de un sistema tiene tres fases:

Calificación de las instalaciones.- Seguridad establecida en la que el equipo del proceso y los sistemas auxiliares son capaces de operar consistentemente dentro de los límites y tolerancias establecidos.

Calificación del desempeño de proceso.- Seguridad establecida en el proceso para verificar si es efectivo y reproducible.

Calificación de desempeño de producto.- Seguridad que se establece en forma continua, por medio de pruebas apropiadas, tal que el producto final producido por un proceso específico, satisface con todos los requisitos de funcionalidad y seguridad.

Esta fase debe ser considerada como una pre-producción activamente segura.

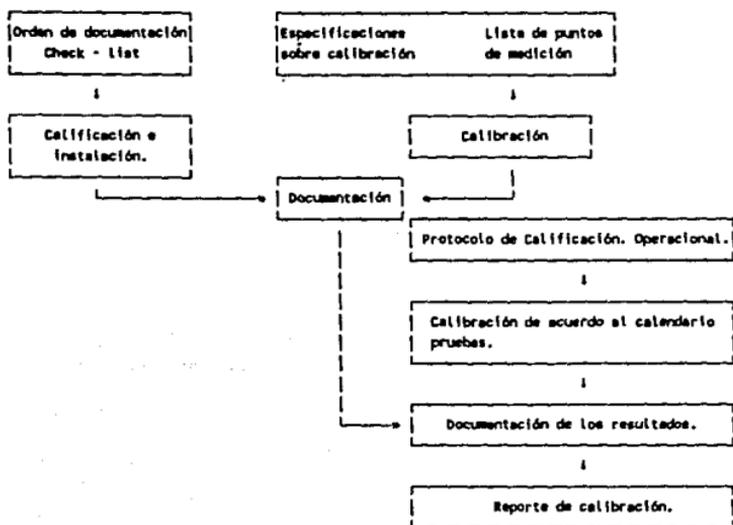


Diagrama N° 11. CALIFICACION.

1.6 VALIDACION. Es la obtención y documentación de evidencias, para demostrar que un método puede ser lo suficientemente confiable que permita obtener los resultados esperados, bajo cualquier condición dentro los límites establecidos.

La actividades de validación cuenta con la revisión de parámetros técnicos y físicos cuando los dispositivos de medición son calibrados.

La validación comienza desde la planeación de una planta, una nueva máquina o equipo o con el desarrollo de un nuevo producto o en el cambio de un producto.

Los requisitos para la validación de un proceo deben ser los siguientes:

1. El personal que realiza el trabajo de validación debe tener experiencia.
2. El equipo o planta no puede ser solo inspeccionada/calificada, si, las especificaciones del equipo estan incompletas o no existen.

La validación es un elemento del sistema de Aseguramiento de Calidad, el cual garantiza para un medicamento dado:

- La confiabilidad y reproducibilidad de los principales procesos descritos en el archivo del medicamento.
- El logro de la calidad estipulada.

1.6.1 VALIDACION RETROSPECTIVA. Es el establecimiento de evidencias documentadas que un proceso debe realizar, basado en una revisión y análisis de su información histórica.

1.6.2 VALIDACION PROSPECTIVA. Es el establecimiento de evidencias documentadas que un proceso debe realizar, basado en una pre-planificación del protocolo de Validación. Ver diagrama N° 12.

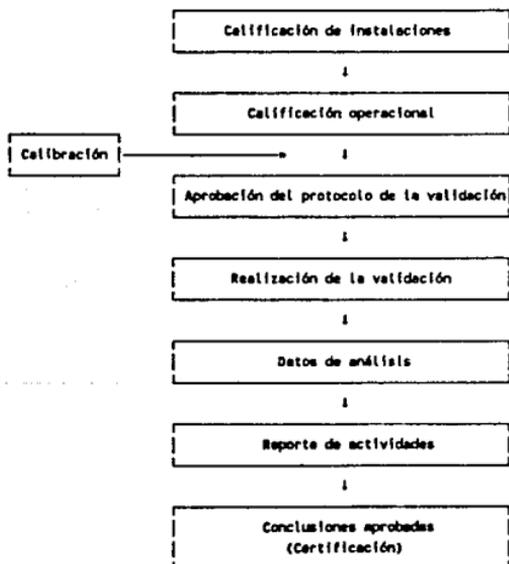


Diagrama N° 12. VALIDACION PROSPECTIVA.

1.7 PROTOCOLO DE VALIDACION. Los protocolos de calificación y validación son numerados sistemáticamente y cada uno consiste en título de la página, datos listados, lista de puntos para ser probados

al mismo tiempo con los métodos de prueba, frecuencia y valores especificados o límites de tolerancia, más los apendices; tales como las formas de reporte y esquemas.

Protocolo de validación:

1. Protocolo de validación:
 - Título de la página,
 - Responsables
 - Descripción
 - Fecha
 - Aprobación
2. Plan de acción
 - Fechas
 - Ejecución
3. Puntos de prueba
 - Límites especificados
 - Métodos de prueba
4. Apendices
5. Alteraciones

El protocolo de validación comprende una lista de los puntos a ser aprobados. Estos deben ser seleccionados específicamente para el equipo o para el producto y el proceso involucrado tomándose en cuenta particularmente los parámetros críticos del proceso. La lista recopilada debe ser lo más completa posible y la selección de los métodos de prueba correctos, con una pequeña desviación estándar, puede determinarse el éxito o las fallas del procedimiento de validación. Ver diagrama N° 17.

TITULO DE LA PAGINA:		
COMPANIA:	SISTEMA N°:	EDITADO POR:
DEPTO:	PAGINA:	VALIDADO POR:
EDIFICIO/CUARTO N°		
TIPO DE VALIDACION:		RAZONES DE VALIDACION:
<input type="checkbox"/> PROSPECTIVA <input type="checkbox"/> RETROSPECTIVA		<input type="checkbox"/> NUEVOS PROCESOS/EQUIPO <input type="checkbox"/> MODIFICACION DE PROCESO MODIFICACION O REPARACION DE EQUIPO
DESCRIPCION DEL EQUIPO/PROCESO		
EQUIPO DE VALIDACION: <input type="checkbox"/> PRODUCCION		
<input type="checkbox"/> TECNOLOGIA FARMACEUTICA <input type="checkbox"/> CONTROL DE CALIDAD <input type="checkbox"/> INGENIERIA		
PARA DISTRIBUCION A:		
EQUIPO DE VALIDACION:		
DEPARTAMENTO LOS CUALES LLEVAM A CABO LAS PRUEBAS		
SECCION QMP		
APENDICES:		
LISTA DE PUNTOS DE MEDICION		
FORMAS DE REPORTE		
ESQUEMAS		
FIRMAS:		

Tabla N° 17. PROTOCOLO DE VALIDACION.

1.8 DOCUMENTACION. Los documentos constituyen una parte esencial del sistema de aseguramiento de calidad. Ello reduce el riesgo de errores inherentes en toda comunicación hablada y debe ser tal forma que pueda ser determinada la historia de cada lote del medicamento. Los documentos estan clasificados en instrucciones escritas y registros.

Las instrucciones escritas para producción y control incluyen:

- Procedimientos generales requeridos para una planta de producción como son: procedimientos de muestreo para manufactura y empaque, procedimientos de control general, procedimientos de limpieza, secado, procedimientos computarizados, etc.
- Instrucciones derivadas del archivo del medicamento como son: especificaciones del producto terminado, instrucciones de manufactura de un producto y métodos de control para materias primas, ma-

teriales de empaque y para productos.

Los registros que recolectan toda la información concerniente al progreso de la producción y control: los registros del lote es la colección de documentos, siempre disponible y la cual constituye la historia de la manufactura y empaque, control y destino final de cada lote (distribución, reproceso y destrucción).

1.9 PROCESOS DE VALIDACION PARA FORMAS FARMACEUTICAS. Todos los procesos de manufactura, incluyendo el equipo tiene que ser validado, las prioridades deben ser establecidas. Así como regla, los procesos de manufactura para productos que han sido fabricados por algún tiempo pueden ser validados retrospectivamente, mientras que los nuevos productos deben ser validados prospectivamente.

Validación de la Fase de Desarrollo:

1. Determinación de:

- Perfil del producto;
- Especificaciones de los materiales;
- Métodos de pruebas para materia prima y producto;
- Proceso de manufactura;
- Pasos críticos.

2. Proceso de manufactura:

- Protocolo de validación (prospectiva);
- Resultados de validación (equipo, estabilidad, pruebas de identidad, pruebas de calidad;
- Reporte de validación.

3. Escalamiento:

- Equipo;
- Procesos

4. Proceso de Manufactura en Producción:

- Validación en base a los resultados de la fase de desarrollo;
- Protocolo de validación (prospectiva);
- Datos de validación:
 - Calibración, dispositivo de medición;
 - Calificación de (premisas y) equipo;
 - Resultados de pruebas de identidad;
 - Resultados de Pruebas de Calidad;
 - Reporte de validación.

1.9.1 TABLETAS

Estas formas farmacéuticas tienen principalmente el problema de contaminación cruzada por emisión de polvos, la mejor solución es la prevención con el uso de sistemas cerrados de manufactura y transferencia ó por el uso de equipo especial para capturar el polvo y su fuente. También; dos productos diferentes no deben ser manufacturados al mismo tiempo y en la misma área.

**Manufactura de tabletas por granulación/Validación de proceso.
Requisitos básicos:**

1. Calificación de instalaciones, equipo, calibración de los dispositivos de medición;
2. Calificación operacional del granulado;
3. Granuldo:
 - Humedad;
 - Peso por volumen;
 - Rendimiento teórico y real, obtenido;
4. Contenedor:
 - Revoluciones por minuto;
 - Tiempo de mezclado.
5. Presión de las tabletas:
 - Presión;
 - Número de tabletas;
6. Tabletass:
 - Peso de las tabletas;
 - Grosor;
 - Friabilidad;
 - Dureza;
 - Desintegración;
 - Porcentaje teórico y real obtenido;
 - Pruebas de calidad de acuerdo a las especificaciones incluyendo pureza microbiana.
7. Limpieza de equipo.

1.9.2 CREMAS Y UNGÜENTOS.

Para estas formas farmacéuticas, el riesgo principal es la contaminación microbiana que puede ser llevada en el agua utilizada y por la limpieza insuficiente de vasos y sistemas de transferencia, tuberías, bombas de circulación, etc.

VIII CONCLUSIONES

La reglamentación concerniente a Prácticas Adecuadas de Manufactura de existentes en los países, contienen numerosos casos, donde, aunque no por su nombre se hace presente el requerimiento de validar toda técnica y operación. Cada país maneja términos y conceptos propios, pero en sí, su objetivo principal es el de demostrar la validez de diversos métodos de producción, de control y análisis.

Comparando a cada una de ellas podemos encontrar que conforme a sus necesidades van en aumento y su deseo de obtener productos de calidad, sus exigencias son mayores, en cada uno de los controles de calidad y procesos de manufactura. Ver tabla N° 18. Así, como, actualización constante de sus Prácticas Adecuadas de Manufactura, las cuales nos piden "garantizar que los productos elaborados tengan y mantengan la identidad, pureza, concentración, potencia, e inocuidad requerida para su uso".

De este modo, las pruebas Farmacopeicas no constituyen un proceso de validación, pues no es suficiente con decir, que todos los lotes de cientos de productos, sistemáticamente, han reunido las especificaciones, ya sea de Farmacopea o internas de la compañía.

Así, la validación es conocer, también como se pueda la calidad de todas y cada una de las unidades producidas. Es calidad la que se elabora en cada segmento del ciclo de producción, no es calidad aquella que se analiza, inspecciona o se segrega.

El grado de medición aceptado debe de estar en acorde con los procedimientos de Manufactura y de los de Aseguramiento de Calidad, de tal forma que estos sean seguidos, por igual en todas las etapas de fabricación.

Para asegurar la uniformidad de un lote y la integridad de un producto farmacéutico, los procedimientos establecidos deben describir los controles y pruebas que deben ser llevadas a cabo.

Tales controles en los procedimientos, estarían establecidos por monitoreo de la producción para validar el funcionamiento de esos procesos de manufactura, los cuales pueden ser responsables de causar variación en las características de los materiales del proceso intermedio y del producto farmacéutico terminado.

El establecer seguridad en la calidad debe ser necesario desde el inicio del proceso y no en el producto final. Por ello el uso de la validación en un proceso nos permite obtener y documentar las evidencias necesarias que brinden seguridad de que el proceso esta bajo estas consideraciones y/o hace lo que tiene que hacer. Estando está implicado como un requisito que se desprende de la Ley General de Salud, de su reglamento y de las Prácticas Adecuadas de Manufactura vigentes para Productos Farmacéuticos y equipos Medicos y por lo tanto se aplica a la Fabricación de Medicamentos, Productos Biológi-

cos y Equipos Médicos.

El empleo de la validación de los procesos es un elemento clave para asegurarnos que los principios básicos de aseguramiento de calidad se cumplan.

Es a través del diseño cuidadoso y de la validación, tanto del proceso como de los controles de proceso que un fabricante puede establecer un alto grado de confianza de que serán aceptables todas las unidades producidas de lotes consecutivos. La validación satisfactoria de un proceso puede reducir la dependencia de pruebas intensivas del producto en proceso o terminado.

La validación debe comenzar en la etapa de desarrollo cuando se tiene a la calidad de las materias primas y condiciones de proceso.

Cuando se establecen las condiciones de procedimiento, debe tomarse la desviación suficiente para regular el proceso. El proceso de fabricación debe desarrollarse, de tal forma que los parámetros, puedan yacer dentro las tolerancias razonables, controlables y reproducibles. En la determinación de tolerancias para los parámetros, condiciones en producción y control se deben tomar en cuenta en la etapa de desarrollo de modo tal, que los resultados obtenidos de la validación durante el desarrollo puedan recolectarse en los estadios subsecuentes de producción y de control de calidad.

El alcance de la validación requerida en producción y en control de calidad dependerá también de si el proceso se está aplicando en una escala de producción por primera vez o si la experiencia en otras plantas de producción puede utilizarse en analogía.

No es suficiente producir instrucciones de operación y especificaciones de operación y pruebas. Se debe dar apoyo para familiarizarse con un nuevo equipo o con un nuevo proceso. Esto no solo se aplica, solamente en apoyo a producción, sino también al personal de mantenimiento y control de calidad.

En cuanto a las limitaciones de la validación, no existen limitaciones inherentes al concepto de validación, en relación a su capacidad de garantizar la calidad y reducir costos, pero en la práctica la validación no debe considerarse como un cura-todo. Algunas de las limitaciones prácticas son el personal, costos, tecnología inadecuada, etc.

El personal es el activo más grande de una Compañía, es la causa de muchos problemas con el proceso. Un proceso validado para funcionar adecuadamente requiere que el personal siga los procedimientos, haga su trabajo concientemente y sin errores, no modifique el sistema, etc. Las deficiencias del personal no se limitan a los operarios sino que además pueden existir deficiencias de los supervisores y jefes que son aún más significativas.

Un operador poco puede hacer si sus jefes no lo proveen de las herramientas adecuadas para hacer su trabajo y controlar su proceso; que incluye equipo, instalaciones, sistemas y procedimientos adecua-

dos.

Esto nos lleva a considerar los costos del proceso de validación. La dirección debe asignar recursos a un programa de validación, aun cuando los recursos sean limitados debe existir el compromiso de la aplicación de un programa de validación. Se puede gastar más dinero en instalaciones, equipo, desarrollo de sistemas, controles de proceso y estudios de validación. Un 100 % de garantía de calidad es imposible.

Un alto grado de seguridad es todo lo que puede esperarse prácticamente de la validación. Sin embargo, esto, es un acto de equilibrio entre costo y beneficio. La calidad estandard tiene que examinarse en relación al uso del producto y a lo que el consumidor espera y requiere del producto mismo. Las especificaciones tienen que ser desafiadas a la vista de esto, así como el proceso de fabricación.

Aunque siempre habrá algún riesgo en la calidad del producto y los costos en la elaboración de un medicamento sean alto, la validación cooperará en la reducción de esos costos y proveerá una alta garantía de calidad.

CONCEPTOS NAMEDADOS POR CADA LIBRO DE LOS PAISES

MEXICO	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	GUATEMALA	URUGUAY	EUROPA
<p>*PRACTICAS ADECUADAS DE MANUFACTURA. *CALIDAD. *SISTEMA DE GARANTIA DE CALIDAD. *AUDITORIA. *CONTROL. *CONTROL DE CALIDAD. *CONTROL ESTADISTICO. *CONTROL TOTAL DE LA CALIDAD. *CERTIFICACION. *CALIBRACION. *CALIFICACION. *VALIDACION. *VALIDACION RETROSPECTIVA. *VALIDACION PROSPECTIVA. *VALIDACION CONCURRENTE. *REVALIDACION. *CASO MAS DESFAVORABLE. *PROGRAMA DE VALIDACION. *PROTOCOLO DE VALIDACION. *PROCESO GENERAL DE VALIDACION. *DOCUMENTACION DE LA VALIDACION. *PROCESO DE VALIDACION PARA LAS FORMAS FARMACEUTICAS SOLIDAS. *CONSIDERACIONES SOBRE LAS CARACTERISTICAS DE PRODUCTOS SOLIDOS. *PROCEDIMIENTO GENERAL PARA PRUEBA DE EQUIPO DE MEZCLADO. *CARACTERISTICAS PARA PRODUCTOS LIQUIDOS A DETERMINAR DURANTE LA ETAPA DE VALIDACION. *OBJETIVOS DE EQUIPO DE MEZCLADO PARA PRODUCTOS SEMISOLIDOS.</p>	<p>*CALIDAD. *CONTROL DE CALIDAD. *SISTEMA DE GARANTIA DE CALIDAD. *AUDITORIA. *CALIBRACION. *CALIFICACION. *VALIDACION. *VALIDACION RETROSPECTIVA. *VALIDACION PROSPECTIVA. *VALIDACION CONCURRENTE. *REVALIDACION. *CASO MAS DESFAVORABLE (PEOR CASO). *PROGRAMA DE VALIDACION. *PROTOCOLO DE VALIDACION. *PROCESO DE VALIDACION. *DOCUMENTACION. *PROCESOS DE VALIDACION PARA FORMAS FARMACEUTICAS. *ETAPAS INTERNAS DE UN PROCESO DE VALIDACION PARA FORMAS FARMACEUTICAS SOLIDAS. *TABLETAS O CAPSULAS. *VALIDACION DEL MEZCLADO DE SOLIDOS. *CARACTERISTICAS DE FORMAS FARMACEUTICAS TOPICAS.</p>	<p>*CALIDAD. *REQUISITOS DE CALIDAD. *CONTROL DE CALIDAD. *SISTEMA DE GARANTIA DE CALIDAD. *CALIFICACION. *VALIDACION. *VALIDACION RETROSPECTIVA. *VALIDACION PROSPECTIVA. *VALIDACION CONCURRENTE. *VALIDACION DE PROCESOS DE FORMAS FARMACEUTICAS SOLIDAS. *TABLETAS. *VALIDACION DE PROCESOS EN LA OPERACION DE SEMISOLIDOS.</p>	<p>*FABRICACION. *PRODUCCION. *PRACTICAS ADECUADAS DE MANUFACTURA *CONTROL DE CALIDAD. *GARANTIA DE CALIDAD.</p>	<p>*BUENOS PROCEDIMIENTOS DE FABRICACION *CONTROL. *CONTROL DE CALIDAD. *ASEGUARAMIENTO DE LA CALIDAD. *CALIBRACION. *CALIFICACION. *VALIDACION. *VALIDACION RETROSPECTIVA. *VALIDACION PROSPECTIVA. *PROTOCOLO DE VALIDACION. *DOCUMENTACION. *PROCESO DE VALIDACION PARA FORMAS FARMACEUTICAS SOLIDAS. *TABLETAS. *CREMAS Y UNGUENTOS.</p>

TABLA N° 18.

IX BIBLIOGRAFIA

1. Alperin George. Validation Considerations in Pharmaceutical Process and Plant Design, Pharm. Eng., 15-19, 1984.
2. Avallone Henry L. Validation of solid Oral and topical Dosage forms. Pharm. Engineering, 5/1/14-18, 1985,
3. Battaglino Giuseppe. Reglas de los Buenos Procedimientos de Fabricación (B.P.F.) en Europa. Revis. Mex. de Cien. Farm. 19/2/11-18, 1988.
4. Berry R. Ira. Practical Process Validation of Pharmaceutical Products, Drug & Cosm. Inf. 139/3/36, 40, 42, 44 y 46, 1986.
5. Berry R. Ira. Process Validation: Practical Applications to Pharmaceutical Products. Drug Development and Industrial Pharmacy, 14/2&3/377-389 (1988).
6. Berry I.R. Process Validation for Soft Gelatin Capsules. Drug & Cosm. IND. 26, 1984.
7. Bolton, S. Process Validation of Hard Gelatin Capsules. Drug Cosmetic, 135/2/42-50, 1984.
8. Buenas Prácticas de Manufactura de Medicamentos de la República Oriental del Uruguay, Ministerio de Salud Pública, noviembre 13, 1989.
9. Byers Ted. Validation ... Burden or Benefit ?, Feature Validation, Pharm. Tech., 43-44, 82 y 86, 1982.
10. Chapman K.G. The PAR Approach to Process Validation, Pharm. Tech., p-22-25 y p-29-35, 1984.
11. Colombo Paolo. Validation of Tablet Formulation. Drug Development and Industrial Pharmacy, 15/6&7/1047-1058 (1989).
12. Comité de Redacción de Guías Generales de Validación, México, D.F., 1990.
13. Covarrubias Parra Adalberto. Mesa Redonda de las Buenas Prácticas de Manufactura, noviembre 4, México, D.F., 1985.
14. Fry Edmund M. Process Validation: The FDA's Viewpoint, Feature. FDA on Validation, 46-48. Food and Drug Administration, Rockville, M.P., 1985.
15. Guideline on General Principles of Process Validation. Center for Drugs and Biologics and Center for Devices and Radiological Health, FDA. Rockville Md. may, 1987.

16. Guías de Prácticas Adecuadas de Manufactura Farmacéutica. Edición N° 2, México, D.F., 1986.
17. Guías de Prácticas Adecuadas de Manufactura Farmacéutica. Edición N° 3, México, D.F., 1989.
18. Good Laboratory Practices in Governmental Drug Control Laboratories, World Health Organization, 1988.
19. Hanna A. Samir. Quality Assurance Drug Development and Industrial Pharmacy, 15/6&7/869-894 (1989).
20. Le Hir Alain. Good Pharmaceutical Manufacturing Practices. Drug Development and Industrial Pharmacy, 15(6&8)/853-868 (1989).
21. Lewis A., Simpkin G.T. Recilly A.O & R.D. Validation of a New Solid Dose Manufacturing Plant, Manuf. Chem., 58/6/31-35 (1987).
22. Lingnau J. Optimization and Validation of Manufacturing Process. Drug Development and Industrial Pharmacy, 15/6&7/1029-1046 (1989).
23. Marrero Edna. Curso de Tecnología Farmacéutica y Validación, Abril 1988. (Guatemala).
24. Memorias del Primer Foro de Normas de la Industria Farmoquímica. Validación de Farmoquímicos del 21 y 22 de septiembre, México, D.F., 1989.
25. NAPM Seminar Weighs Validation Needs, Feature Validation, 66 y 111-112
26. Nash R. Process Validation: Solid Dosage Forms. Pharm. Tech. 3/3/105, 1979.
27. Nash R. A Validation Experimental in Solids Blending 5/4/28-32, 1988.
28. Naumann. Validation. Drug Made in Germany, 27/172-176, 1985.
29. Normes de base relatives aux règles de bonne pratique applicables à la fabrication des produits pharmaceutiques, June, 1983.
30. PMA'S Validation Advisory Committee. Process Validation Concepts for Drug Products, Pharm. Tech., 2/9/78-82, 1985.
31. Process Validation in Drug Manufacture. FDA Alerts Generic Drug Makers. Feature Validation, 44, 46, 111, 113
32. Reisch R.G. and Chapman K.G. Process Validation - Industry's Viewpoint. Pharm. Tech. Conference, 92-101, 1984.

33. Roman García Fernando D. Validación de procesos para productos farmacéuticos no estériles. (revisión y guía general). Revista mexicana de ciencias farmacéuticas. 18/3/2-12, septiembre 1987.
34. Sallan E. Validation of the Content Uniformity Testing of USP XXI (1985) for Tablets Containing Potent Drugs. Drug Development and Industrial Pharmacy, 15/5&689-709, 1988.
35. Taller de Documentación impartido por la Asociación Farmacéutica Mexicana, septiembre de 1989.
36. Validación de Procesos (Sistemas Críticos en la Planta Farmacéutica); Introducción. [Esta información fué proporcionada por la Dra. Carmen Giral].
37. Validación de Procesos Farmacéuticos. Editor Benito David Couriel. Asociación Farmacéutica Mexicana, A.C. y Centro Mexicano de Desarrollo e Investigación Farmacéutica, A.C. México, D.F., 1982.
38. Validation. FDA Pressure for GMP "Proof" Mounts as Agency Budget Cuts Continue, Feature Validation, p-44, 46 y 106, 1983.
39. Vyas A., Alvan G.E. Validation of manufacturing process for a pharmaceutical topical ointment. Phar. Tech. Conference 317-327 (1984).
40. Zepeda Carreón Jaime. Curso de Validación de Procesos Farmacéuticos No Estériles, México, D.F. 1985.