

22  
2ej.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO

ESCUELA NACIONAL DE ESTUDIOS PROFESIONALES  
" ZARAGOZA "

CONCEPTOS FUNDAMENTALES Y  
ASPECTOS GENERALES A DESCRIBIR  
EN UN MANUAL DE VALIDACION DE  
LOS PROCESOS FARMACEUTICOS

T E S I S  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
QUIMICO FARMACEUTICO BILOGO  
P R E S E N T A :  
ROSA MARIA GOMEZ VAZQUEZ



MEXICO, D. F.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

1992



Universidad Nacional  
Autónoma de México



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

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

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

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

# CONTENIDO

INTRODUCCION. ....	1
A.- FUNDAMENTACION DEL TEMA .....	3
I. ANTECEDENTES HISTORICOS .....	3
II. DOCUMENTACION .....	5
III. RAZONES PARA VALIDAR .....	8
IV. VALIDACION DE PROCESO .....	10
1.- CALIFICACION	
2.- VALIDACION PROSPECTIVA DE PROCESO	
3.- VALIDACION PROSPECTIVA NORMAL	
A) REQUISITOS PARA EFECTUARLA	
B) FRECUENCIA	
C) METODOLOGIA	
4.- VALIDACION CONCURRENTE	
5.- REVALIDACION	
6.- VALIDACION RETROSPECTIVA	
A) DIFICULTADES EN UNA VALIDACION	
RETROSPECTIVA	
B) GUIA PARA LA VALIDACION RETROSPECTIVA DE	
PROCESO	
C) INFORMACION A EVALUAR	
D) INTERPRETACION DE RESULTADOS	
E) REPORTE DE INVESTIGACION COMPLEMENTARIO	
V. DISEÑO EXPERIMENTAL .....	30
VI. CONTROL DEL PROCESO .....	34
B.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	44
C.- HIPOTESIS .....	45
D.- OBJETIVOS .....	46
E.- MATERIAL, EQUIPO Y DOCUMENTOS DE REFERENCIA. ....	47
F.-RESULTADOS .....	49
a.- PROGRAMA DE VALIDACION DE PROCESO .....	49
b.- PROCESO GENERAL DE VALIDACION .....	54
c.- ESQUEMA GENERAL DE VALIDACION .....	58
d.- PROTOCOLO DE VALIDACION .....	64
e.- MODELO DE VALIDACION DE UN PROCESO DE FORMAS	
FARMACEUTICAS NO ESTERILES .....	69

<b>d.- MODELO DE VALIDACION DE UN PROCESO DE FORMAS</b>	
<b>FARMACEUTICAS ESTERILES .....</b>	<b>77</b>
<b>G.- DISCUSION DE RESULTADOS .....</b>	<b>107</b>
<b>H.- CONCLUSIONES .....</b>	<b>109</b>
<b>I.- BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>110</b>
<b>ANEXO I .....</b>	<b>117</b>
<b>ANEXO II .....</b>	<b>125</b>

## INTRODUCCION

La validación de procesos ha adquirido una gran importancia en los últimos años bien por razones regulatorias y/o económicas, no descartando, la garantía de calidad, lo cual puede tener una gran trascendencia dentro del ámbito farmacéutico, para la seguridad del medicamento.

En México se ha hecho énfasis a la validación pero no se tiene muy claro como se lleva a cabo; existe una gran cantidad de bibliografía pero, no se presenta con una secuencia lógica las etapas que se siguen para llevarla a cabo. En este trabajo se describe de forma general todos los conocimientos básicos y necesarios para poder iniciar una validación como lo son los diferentes tipos de Validación los pasos a seguir para la Calificación, y ¿como se inicia un Programa de Validación?. La utilidad de tener un esquema general del proceso involucra el conocimiento total del mismo, ya que es lo principal en la elaboración de un Protocolo.

En este trabajo se presenta un Modelo de la Validación de un Proceso Farmacéutico ("Llenado Aséptico de Polvos") en el cual se muestran las etapas a seguir; desde el conocimiento de todo el proceso, sus variables a controlar y como evaluarlas, hasta preparar un experimento en el cual podremos determinar las condiciones óptimas de ajuste del mismo. Posteriormente se procede a preparar el protocolo de cada una las operaciones unitarias involucradas, para así, poder validar dicho proceso; en este caso se presentan dos; el proceso de lavado de frasco y el llenado de polvo. En el caso del lavado de frasco solo se logró calificar la máquina lavadora, como se aprecia en el análisis de los resultados, así como en el reporte de calificación, en el cual se encontraron los ajustes óptimos de la máquina faltando la corrida confirmatoria para dejar terminado este protocolo, y completarla validación del proceso.

Considerando que se requiere de mucho tiempo, tenacidad y empeño para la validación de un proceso, no hay que dejar de tomar en cuenta, que toda Industria Farmacéutica debe validar sus procesos de fabricación, ya que a mediano plazo generará como consecuencia una mayor seguridad, mayor calidad de sus productos y un menor costo.

Por lo tanto la finalidad de este estudio es provocar la inquietud en los fabricantes de productos farmacéuticos de que todos sus procesos los mantengan siempre bajo control.

Es decir ("VALIDADOS").

Claro sin dejar de tomar en cuenta que es un estudio científico interesante, y que requiere mucho tiempo. Es importante hacer hincapié de que cada proceso es diferente, es decir único, el cual tiene sus propios problemas y su particularidad. Por lo que se requerirá que cada uno sea analizado y validado, considerando las condiciones de trabajo de cada uno de los procesos.

# A.- FUNDAMENTACION DEL TEMA

## I.- ANTECEDENTES

El avance tecnológico y la necesidad de tener medicamentos más seguros y eficaces al alcance de toda la sociedad, han influido de manera importante en la Industria Farmacéutica, por lo que ésta, ha puesto mayor énfasis en el mejoramiento y control de sus sistemas y/o procesos de producción. La Ley General de Salud, define como proceso de producción al conjunto de actividades relativas a la elaboración, fabricación, manipulación, acondicionamiento, mezcla, envase, almacenamiento y preparación de los medicamentos.

Una consecuencia de la tendencia actual, en la fabricación de medicamentos, ha sido la necesidad de implantar un control integral del proceso de fabricación de medicamentos, para asegurar una alta calidad de los productos, la cual es necesaria para devolver y/o preservar la salud de los consumidores. Lo anterior implica certificar que las etapas del proceso de fabricación cumplan con las normas establecidas, además, se garantiza que los resultados obtenidos en el control de calidad de una muestra tomada al azar, sean representativos de todo el lote de producto. Desde este punto de vista, las operaciones mal controladas no deben ser permitidas en la elaboración de dichos productos.

De acuerdo con las disposiciones legales vigentes en nuestro país, todo poseedor de una autorización de manufactura de productos farmacéuticos debe controlar que éstos sean fabricados adecuadamente, y además cumplir con las especificaciones del producto, para que su administración no ponga en riesgo la salud del consumidor. Para lograr esto, debe existir un sistema de Aseguramiento de calidad comprensible, útil, ampliamente documentado y con un control efectivo del proceso. Ya que de lo contrario, un control deficiente del proceso o seguridad inadecuada en la fabricación, traerá como consecuencia medicamentos con efectos indeseables para la salud.

Un rubro con una importancia relevante del sistema de Aseguramiento de Calidad es la validación que puede definirse como la evidencia documentada del procedimiento, por medio del cual se establece, a través del método científico, la precisión, la exactitud, confiabilidad y efectividad de cualquier operación realizada en el equipo o en el proceso, para asegurar que éstos se encuentren bajo control. La validación debe contemplarse en cualquier programa de garantía de calidad para obtener un desarrollo eficiente y evitar reprocesos, rechazos y pérdidas en la producción.

Por lo anterior la validación del proceso de fabricación, está claramente implícito dentro de las Buenas Prácticas de Manufactura, y ha adquirido gran importancia, en varios países, entre ellos México, en la actualidad se encuentra legislado de tal forma que es un requisito legal del proceso de fabricación de medicamentos.

Entre las principales disposiciones, establecidas por la Ley General de Salud (19), podemos mencionar las fracciones referidas en el artículo 7º capítulo II, de dicha ley, que reglamentan lo relacionado con las fábricas y laboratorios de materias primas y/o medicamentos; así mismo las fracciones del artículo 1127 que reglamenta en materia de control sanitario de actividades, de los establecimientos, productos y servicios. Estos reglamentos implican, que deben tomarse medidas para corregir las desviaciones que pudiera tener un proceso, las cuales deben ser validadas. Además, hacen hincapié, en la necesidad de calibrar todo el equipo, de poseer registros escritos y actualizados de control, de la forma de operar de cada técnica, involucrada directa o indirectamente en la producción de medicamentos.

Por otra parte las auditorías se han convertido en una parte importante de la actividad de aseguramiento de calidad, en la Industria Farmacéutica, debido a que resulta indispensable la evaluación de los procedimientos y el control del cumplimiento de los mismos. Estas a su vez dan la información necesaria para prevenir violaciones en los lineamientos regulatorios definidos en Buenas Prácticas de Manufactura, aplicables a instalaciones, equipo, personal, materia prima, materiales de empaque etc. Así como, también, nos ayudan a describir las deficiencias y asegurar que se les dará la atención adecuada, para corregirla inmediatamente. Por lo anterior se considera a las auditorías un requisito esencial, que antecede a la validación.

De acuerdo a los conceptos antes mencionados, y que son de gran importancia para la Industria Farmacéutica, actualmente existen guías de validación incompletas no integradas en un solo documento, de tal forma que surge la necesidad de realizar un Manual que contenga los principios de validación y los requisitos mínimos para llevarlos a cabo en cada etapa de fabricación de un producto farmacéutico.

## II.- DOCUMENTACION

La documentación nos permite el manejo de la información y es un instrumento de ayuda esencial en la investigación de la variabilidad de los procesos de fabricación de medicamentos, por lo que se considera indispensable mantener actualizados y ordenados todos los documentos existentes en un establecimiento farmacéutico.

Es importante que los documentos estén escritos en forma clara, empleando un vocabulario sencillo, en el que se indique el tipo, naturaleza, propósito o aplicación del documento. Su emisión será a través de un método de reproducción que evite cualquier posibilidad de error durante su transcripción; así como, que sea de fácil acceso y en un momento dado se tengan los documentos necesarios para resolver cualquier problema. (35)

Es esencial que se cuente con los documentos maestros del proceso de fabricación, así como los registros de manufactura y control de cada lote los cuales deberán conservarse por un lapso de cinco años, así como los documentos destinados a contener datos que deberán ser registrados durante el proceso de producción ya que es importante detallar las variables y operaciones unitarias del proceso, como tiempo, temperatura, equipos utilizados y los posibles cambios que hayan ocurrido, en el mismo. (26)

Es necesario que antes de planear una validación y de llevarla a cabo se revise la siguiente documentación: los procedimientos de operación estándar, las especificaciones que estén involucradas, los datos obtenidos durante el proceso, controles, y los manuales de los equipos, también es muy importante contar con todos los planos de las instalaciones en donde se realizará la validación del proceso, para conformar paquete de documentación de dicho programa.

La documentación de la validación debe incluir el protocolo de validación que es: el documento que describe lo que se intenta lograr con el proceso y de que manera, el equipo de proceso que debe ser utilizado, el diseño y la construcción del mismo, las pruebas requeridas para demostrar que el equipo y proceso funcionaran apropiadamente, así como los criterios de aceptación que deben cumplirse. Así como también se incluye todos y cada uno de los procedimientos de operación estándar y especificaciones, resultados obtenidos y/o recolectados durante la validación, resúmenes de los datos resultantes de las evaluaciones estadísticas, los resultados de evaluaciones realizadas por Control de Calidad, Ingeniería, Manufactura, mantenimiento y desarrollo de proceso y finalmente una revisión y certificación firmada por cada uno de los departamentos y/o individuos responsables de que todos los criterios de aceptación se han cumplido y la validación es completa.

La documentación de validación es un registro completo de la validación el cual de ser necesario puede ser utilizado para retroalimentar la validación original en el futuro y determinar si han sucedido algunos cambios con el tiempo.

El paquete de documentación de una validación incluye cinco partes básicas:

- 1) Resumen: contiene las conclusiones de los datos generados durante el curso de la validación.
- 2) Procedimientos Aprobados: contiene los documentos utilizados durante el proceso para una revisión y verificación de que fueron validados actualmente.
- 3) Protocolos de validación: describe la forma en la cual se lleva a cabo la validación.
- 4) Reporte de calificación: incluye datos y/o resultados que fueron obtenidos de las operaciones unitaria realizadas en la manufactura de los productos fabricados.
- 5) Reporte de validación: incluye la tabulación de los datos, gráficas y análisis de los lotes esto es, para soportar las conclusiones del resumen. También se puede incluir en el reporte la naturaleza química y física de las materias primas utilizadas en proceso, los documentos que acrediten la calibración de los instrumentos de laboratorio y la validación de los procedimientos analíticos.

Es importante mencionar que todo paquete de documentación de validación se le debe dar una revisión cuidadosa y mantenerse en condiciones adecuadas, ya que de esto depende la aprobación del proceso de fabricación de cualquier medicamento.

En conclusión, todo sistema de documentación incluyendo la validación se le debe realizar una auditoría, que permita visualizar consistencia y deficiencias, así como tener la oportunidad de corregir problemas y evitar fallas, con la finalidad de optimizar dicho sistema, se debe realizar la revisión una vez al año.

Una auditoría se realiza observando, escuchando, formulando preguntas directas y específicas, tomando notas, realizando un resumen de las mismas etc., y se evalúa por medio de defectos críticos,\* mayores\* y menores,\* finalmente se llevan a cabo juntas con los departamentos en los cuales existen problemas y se estructura un reporte escrito. (26)

**\*Defectos Críticos .-** usualmente producen efectos significativos sobre la dureza, identidad, seguridad y pureza del producto. Existe una alta probabilidad de obtener producto rechazado o de provocar un respuesta fisiológica adversa para el consumidor.

**\*Defectos Mayores.-** Pueden reducir la utilidad o venta del producto pero sin causar daño al consumidor.

**\*Defectos Menores.-** tienen una baja probabilidad de afectar la calidad o utilidad del producto. (38,39)

### III.- RAZONES PARA VALIDAR

Dado que los requerimientos para la validación de un proceso están directa o implícitamente definidos en las Buenas Prácticas de Manufactura se considera que, si se siguen estos lineamientos o bien normas legales y reglamentaciones oficiales, se podrá lograr una reducción de costos y una garantía de calidad, por estas razones la Industria Farmacéutica se ha preocupado por validar sus procesos. A continuación mencionamos el porque de cada uno.

A) Reducción de Costos.- Se entiende por proceso validado al que más eficiente, genera menos reprocesos, rechazos, pérdidas, y también cumple las disposiciones legales la principal razón para validar un proceso es: garantizar la calidad a un costo reducido.

Justificación: por ejemplo si se verifica que el equipo este operando dentro de los límites previamente establecidos, podemos estar seguros de que el mismo opera en la forma más eficiente, se reduce tiempo y constituye un ahorro indirecto en costos, ya que si un proceso se encuentra validado, no se requiere volver a realizar, nuevamente cada vez que exista algún cambio. Por otro lado el mantenimiento preventivo del equipo puede ser programado en lugar de que se deba aplicar un mantenimiento correctivo o espontaneo, ocasionando pérdidas de dinero y tiempo sin prevención. Esto traería como consecuencia costos iniciales asociado con la validación del proceso, tal vez de hasta 12-14% del costo total del proyecto. Por lo que se puede considerar una inversión, la cual en un periodo no muy largo llegaran ganancias ya que el proceso será más eficiente, habrá menos reprocesos, rechazos, pérdidas.

B) Garantía de Calidad.- Sin la validación implica que el proceso no esta bien entendido y no se encuentra bajo control, por lo cual no es posible confiar en la calidad de los productos fabricados. Las Buenas Prácticas de Manufactura y las validaciones de proceso son dos conceptos inseparables e importantes para obtener Garantía de Calidad.

Justificación : Esto conduce ha tener una mayor confianza en la calidad del producto, que a través del análisis de muestras de producto terminado resulta ya inadecuado detectar ciertos tipos de defectos en los productos. Desde el punto de vista de estadístico y por naturaleza sería imposible e impractico analizar cada unidad del producto para verificar el cumplimiento de todas las especificaciones, así como no es usual representar el control de calidad final de un lote de producción sobre la base de una muestra

al azar.

Por lo tanto para tener seguridad en la calidad del producto es esencial no sólo complementar los controles en proceso, sino tener validado previamente el proceso de producción.

C) Normas Legales y Reglamentaciones Oficiales .- De acuerdo con las disposiciones legales vigentes en nuestro país, todo poseedor de una autorización de manufactura de productos farmacéuticos debe controlar que éstos sean fabricados adecuadamente, y además, cumplir con las especificaciones del producto, para que su administración no ponga en riesgo la salud del consumidor. (34,9)

Debido a que la validación del proceso de fabricación de medicamentos está claramente implícito dentro de las Buenas Prácticas de Manufactura ha adquirido gran importancia, en varios países, entre ellos México en la actualidad se encuentra legislado de tal forma que es un requisito del proceso de fabricación de medicamentos.

Justificación : Para asegurar la eficacia y eficiencia de un medicamento, así como para homogenizar los criterios de evaluación y control, la Ley General de Salud ha establecido las siguientes disposiciones entre las que podemos mencionar están las fracciones referidas en el artículo 7o capítulo II, de dicha ley, en las que reglamentan lo relacionado con las fábricas y laboratorios de materias primas y/o medicamentos; así mismo las fracciones del artículo 1127 que reglamenta en materia de control sanitario las actividades de establecimientos, productos y servicios. (11)

# DEFINICION ESTRUCTURADA DE :

## IV.- VALIDACION DE PROCESO

"Validación es el estudio científico de un proceso que se debe realizar bajo un programa el cual estará basado en las guías de Buenas Prácticas de Manufactura y deberá documentarse. Este estudio nos permitirá determinar las variables del mismo, marcar límites de aceptación para estas y establecer los controles de proceso adecuados. Esto será proporcionar un alto grado de seguridad al proceso es decir, confiabilidad sin fallas; lo cual dará como resultado un producto que se encuentre conforme a las especificaciones validas, para probar que el procedimiento de control de calidad aplicado genera valores genuinos que permiten una evaluación precisa de la calidad del producto, es decir contemplar todos los atributos de calidad del mismo; así como optimizar el proceso esto es, conseguir la máxima eficiencia manteniendo la calidad. (1,2,3,4,7,11,14,21)

## CALIFICACION

La validación incluye principalmente una determinación de las variables críticas del proceso y del rango aceptable de éstas, seguidas del control continuo de las mismas; esto es la calificación implica la evaluación de las cualidades o características basadas en estudios o pruebas a personal, materiales, equipo, instalaciones, sistemas críticos con referencia a exigencias establecidas previamente que tienen la propiedad indispensable para obtener una calidad determinada del producto así como, la demostración de que funciona para el propósito que se destinan.

Calificación del equipo. Fué definido como: estudios existentes para establecer la confianza de que el equipo del proceso es capaz de operar en forma consistente, dentro de los límites de tolerancia establecidos. Generalmente no es usual confiar en los diagramas del fabricante del equipo o en la experiencia de la producción de diferentes productos.

Con respecto a la calificación de instalaciones se marca la importancia de establecer la reproducibilidad de un proceso. Podría así mismo, ser evidente que se lleven a cabo pruebas y comparaciones múltiples. Es necesario que las pruebas y comparaciones sean repetidas en número suficiente para asegurar resultados confiables .

Ejemplo: DISEÑO

CALIFICACION DE :

AREA	CARACTERISTICAS MEDIBLES A EVALUAR.	EJEMPLOS
Instalaciones servicios	vs. Diseño y condiciones reales de trabajo si es posible extremas.	Temperatura, Aire, Humedad ambiental, ca- lidad de aire, agua etc.
Equipo	vs. Diseño y condiciones reales de trabajo, si es posible extremas.	Capacidad, con- trol y varia- ción de tempe- ratura, presión veloc. etc
Personal	Método predeterminado de evaluación.	Conocimiento experiencia actitud y tem- peramento.
Materiales	Límites de aceptación oficiales y/o de diseño en fundamentales.	Integridad en sellado, densi- dad, granulome- tría.
Métodos	Condiciones reales de trabajo, si es posible extremas.	Limpieza y es- terilidad tra- tamiento de desecho operación. (21)

**Estudio de Calificación.**

Tiene como finalidad establecer la capacidad de proceso a corto plazo relacionando que funcione el proceso bajo condiciones óptimas.

Otro objetivo es identificar las variables del proceso (tales como temperatura, tiempo de ciclo), y determinar su efecto en el proceso. Las condiciones óptimas del proceso pueden utilizarse como punto de referencia contra el cual se prueban los efectos de los cambios del proceso.

Además el estudio de calificación puede ser usado para encontrar aquellos niveles en las variables de entrada que optimizan la salida del proceso o disminuyen su variabilidad. Por ejemplo existe cierto rango de temperatura que maximiza el rendimiento o un tiempo en el ciclo que minimice la variabilidad en las características de pieza a pieza. Se puede correr el estudio en máquinas nuevas, se puede correr en una máquina o proceso ya existente para determinar si con ellos se pueden fabricar nuevos productos, puede ayudar a determinar como se desempeña un proceso interno, sin embargo no todos los estudios de calificación cubrirán estos objetivos.

Algunos estudios serán sencillos y sin complicaciones; otros serán más complejos y los resultados influirán en las decisiones que se tomen posteriormente.

En cualquier caso un estudio de calificación requiere más de un simple análisis de muestra de 25 a 50 partes. Graficar un histograma de 50 partes, calcular el promedio de la muestra, su desviación estándar y proyectar la capacidad de proceso en base a estos datos estadísticos, probablemente sea inadecuado. Un factor importante a considerar aquí es si las 50 partes son de hecho provenientes de una distribución normal de una sola causa común. Si no, los cálculos tradicionales de capacidad pueden ser no válidos.

La calificación de un proceso repetidamente, en el cual los resultados influyen en los experimentos posteriores. Esta no es de ninguna manera la única aproximación para calificar un proceso, y no todos los pasos se aplicarán a todos los procesos. Sin embargo la mayor parte de los procesos se beneficiarán de la aplicación de uno o más pasos.

## **Iniciación del Estudio de Calificación.**

<b>Pasos para la Calificación</b>	A) Identificación de características de Calidad
	B) Identificación de variables del proceso
	C) Identificación de parámetros de medición y control
	D) Realización del estudio

- 1.- Realización de las gráficas para analizar el comportamiento del proceso
- 2.- Corrida confirmatoria
- 3.- Cálculos de Índices de Capacidad de proceso.

### **A) El primer paso para realizar cualquier estudio.**

Es identificar las características de calidad que nos interesan como: altura, peso ó diámetro y posteriormente deberán hacerse gráficas separadas de éstas características ya que no todas ellas se comportan de la misma manera.

### **B) Identificación de variable de proceso.**

Quizá el paso más importante en un estudio de calificación es la identificación de las variables, en esta etapa una forma efectiva para identificar cada una de las variables es emplear un diagrama de Ishikawa fig (1) (causa-efecto) con las causas principales marcadas como las categorías mayores a manera de entradas al Proceso: Por ejemplo: Hombre, Material, Máquina, Método, Medición .



Posteriormente pueden clasificarse en uno de cuatro grupos: ¿Puede medirse esta variable bajo condiciones normales de operación con el equipo de medición existente? ¿Puede controlarse esta variable bajo condiciones normales de operación y con el equipo existente? Cuadro (1)

		Se puede medir	
		Si	No
Se	Si		
Puede	No		
Controlar			

Cuadro 1. Clasificación de las variables en cualquiera de los cuatro grupos.

Esto puede significar mantener la temperatura a un cierto nivel, usar material de solo un lote, designar a un solo operador o especificar el equipo de medición que deberá usarse. Esto no implica que estas variables puedan ser controladas para siempre. Si implica que la variabilidad a corto plazo debida a los efectos de estas entradas pueda ser minimizado, no permitiendo que cambien durante el estudio.

Cuando se hace la pregunta ¿Puede medirse esta variable? el interés está en medir el valor exacto de la variable. Es si los controles de la máquina permiten un tiempo de ciclo de 2.5 seg, ahí hay un medio para controlar el tiempo del ciclo que es independiente de los controles de la misma.

### C) Identificación de los parámetros de medición.

Una vez que las variables han sido clasificadas en los cuatro grupos la decisión es cómo medirlas y controlarlas ? para el estudio se considera los niveles de control ( esto es algunas veces un valor cuantitativo, como el tiempo del ciclo y algunas veces cualitativo, como un solo lote) la frecuencia de las mediciones, de la variable.

Todas deben ser medidas al principio y al final del estudio. Las expectativas sobre su proporción de cambio influirán sobre el hecho de que si las mediciones deberán tomarse más frecuentemente. Las

variables que en este momento no puedan medirse, ni controlarse, deberán descartarse.

Quizá eventualmente se deba tomar en cuenta, pero no antes de estudio, el proceso requerirá algún mantenimiento de rutina. El proceso debe realizarse en óptimas condiciones,, para no tener que suspenderlo solo para apretar alguna parte alguna parte o cambiar algún fusible.

Todos los controles deben estar ajustados a su nivel las partes limpias, los engranes aceitados etc. y sobre todo, el equipo de medición debe estar calibrado.

#### **D) Realización del Estudio de Calificación.**

1.- Realización de las graficas para analizar el comportamiento del proceso. El día del estudio se debe empezar por preparar una gráfica de corrida, la cual contiene de 25 a 50 partes producidas y graficadas en el orden de producción. Los puntos se grafican en orden consecutivo justo como una gráfica de control y se analiza para detectar si hay patrones en los puntos mostrados. Los patrones más frecuentes en las gráficas de corridas son agrupamientos, amontonamientos, tendencias etc. Fig (2)

La presencia de tales patrones significa una de dos cosas:

Primero, el sistema de causa comun puede no ser normal, si el sistema esta muy sesgado, deberán usarse técnicas distintas a aquellas que requieren normalidad subyacente.

Segunda, los patrones se pueden presentar porque el sistema decausa común no ha sido aislado. Puede aislarse y analizarse por separado. Para poder continuar se requiere tener un sistema de una sola causa común distribuida normalmente.

Cualquier desviación que aparezca en la gráfica de corrida puede correlacionarse con el comportamiento de alguna de las variables medidas. Si existe alguna relación se requerirán controles más estrictos sobre estas variables.

Aunque la gráfica de corrida no muestre ningún patrón , conviene muy realizar un histograma de las mediciones individuales para verificar aproximaciones a la normalidad. Un histograma puede poner de manifiesto sesgos o bimodalidad. Fig.(3)

La aproximación a la normalidad es importante si se va a emplear cálculos estándares de capacidad . Estos cálculos suponen normalidad. Si el proceso tiene más de una moda, alguna causa indeseable de variación está aún presente.

2.- Corrida confirmatoria. Una vez establecida la aproximación a la normalidad de la variabilidad de parte a parte por medio de

la gráfica de corrida y el histograma, puede hacerse una gráfica de control de media y rango acorto plazo. Esta gráfica deberá ser hecha en el mismo día en que se hace la gráfica de corrida, para evitar la inclusión de variables extrañas no identificadas. En este estudio se graficarán por lo menos de 20 a 25 muestras en períodos de dos a cuatro horas, y estas muestras se graficarán en orden de producción. Deberán notarse en detalle cualquier suceso fuera de lo normal, así como cambios al proceso. Esto incluye cambios en operadores, lotes de materiales, ajustes a los controles de la máquina, técnicas de medición etc. por supuesto no deberá hacerse ningún cambio a menos que sea necesario para mantener el proceso.

Después de que las muestras sean medidas y registradas y los límites de control calculados y dibujados en las gráficas, se examina ésta para detectar posibles condiciones fuera de control. Si el proceso no esta bajo control, no podrá calcularse, ni siquiera la capacidad a corto plazo. Los cálculos de los índices de capacidad requieren un sistema de causa común que tenga una distribución aproximadamente normal.

La distribución puede estimarse graficando un histograma de las mediciones individuales empleadas para la gráfica de medias, rangos a corto plazo, la falta de normalidad puede ser indicativo de problemas serios, ya sea con las técnicas de muestreo o con el proceso. fig (4)

Si la gráfica esta fuera de control un histograma puede ayudarnos a identificar las causas especiales. Si la gráfica está en control el histograma aún puede indicar falta de normalidad.

El histograma puede resultar bimodal o multimodal, lo cual puede ser indicación de que por lo menos una variable no ha sido desglosada a un nivel inferior.

El histograma puede presentar un sesgo muy marcado lo cual significa que las técnicas analíticas estándares no son de ningún significado.

La capacidad de proceso no puede calcularse fácilmente con datos truncados.

3.- Cálculo de Índice de capacidad de proceso. Una vez que el proceso se comporta de forma normal puede calcularse el índice de capacidad. Los cálculos de capacidad pueden hacerse en algunas distribuciones no normales, pero los índices estándares de capacidad como  $CpK$ , requieren de una normalidad subyacente. La capacidad calculada a partir de un estudio de calificación no debe confundirse con la capacidad de proceso. Esta última sólo puede determinarse sobre un período de tiempo bastante mayor. La capacidad de la calificación ( algunas veces llamada "Potencial de Proceso") es una medida del comportamiento óptimo del proceso.

Muchas de las variables que se mantuvieron constantes durante el estudio cambiarán conforme el proceso opera a través del tiempo la variabilidad real del proceso será mayor ocasionando que el índice de capacidad a largo plazo sea mayor.

Si los resultados del estudio de calificación muestran que el proceso no es capaz, cierto porcentaje de parte estarán afuera de los límites de especificación. La producción deberá ser seleccionada, y deberán hacerse mejoras al proceso pues, de lo contrario, este seguirá generando partes fuera de especificaciones.

#### **Empleo de los Resultados del Estudio.**

Deberán evaluarse los efectos de algunas variables que fueron controladas durante el estudio; por ejemplo para probar el efecto de diferentes operadores, se rota a los operadores y continúe graficando los puntos en la misma gráfica. Si los nuevos puntos violan las reglas de control puede decirse que el nuevo operador tiene un efecto.

Este experimento puede repetirse con, varios operadores, operadores con niveles diferentes de entrenamiento, con partes de dos proveedores diferentes, con dos grados distintos de materia prima, con diferentes parámetros de operación, con diferentes datos etc. la hipótesis de "No efecto" no se rechaza mientras la gráfica siga en control. (44,45,46,47)

## **TIPOS DE VALIDACION**

- 1) Validación Prospectiva de Proceso**
- 2) Validación Prospectiva Normal**
  - a) Requisitos para efectuarla**
  - b) Frecuencia**
  - c) Metodología**
- 3) Validación Concurrente**
- 4) Revalidación**
- 5) Validación Retrospectiva**
  - a) Dificultades en una Validación Retrospectiva**
  - b) Guía para la Validación Retrospectiva de Proceso**
  - c) Información a Evaluar**
  - d) Interpretación de resultados**
  - e) Reporte de Investigación complementario**

## 1) Validación Prospectiva de Proceso

Es la evidencia documentada realizada antes de iniciar un proceso nuevo durante la manufactura rutinaria de un producto, el cual demuestre que las operaciones se encuentren bajo control (Aplicable a productos nuevos reformulaciones o cambios de equipo de proceso).

### Validación Prospectiva Normal

#### a) Requisitos para poder efectuarla

- 1.- Trabajo previo dentro de las Prácticas Adecuadas de Manufactura.
- 2.- Programa de calificación de sistemas continuos
- 3.- Programa de calibración y mantenimiento de equipo continuo (historial registrado)
- 4.- Información suficiente y confiable de registros de producción y de controles en proceso
- 5.- Resultados analíticos dentro de especificaciones y uniformes en número suficiente de lotes (mínimo 3)
- 6.- Uso del mismo proceso, equipo y materiales (mismo proveedor en los críticos) durante un periodo de más de un año.
- 7.- Conservar muestras de retención y resultados de estabilidad en el mercado.
- 8.- Métodos analíticos exactos reproducibles y específicos (validados).
- 9.- Tener un sistema que asegura la revalidación periódica

#### b). Frecuencia

Cuantos lotes será necesario validar para asegurar la reproducibilidad del proceso y que se encuentra bajo control, se recomienda trabajar en productos de alto volumen de 2 a 6 en las mismas condiciones de operación ( normalmente 3) productos de pequeño volumen (1 a 2 lotes por año) todos y cada uno de los lotes.

### **c) Metodología**

- 1.- Demostrar que el proceso adoptado es el mejor para el producto específico.**
- 2.- Seleccionar pruebas selectivas en especial en las etapas de operación críticas para la calidad del producto.**
- 3.- Establecer límites de operación, límites de control y límites de alerta para las condiciones de operación (rango numérico).**
- 4.- Indicar los problemas que pueden ocurrir si se trabaja bajo condiciones de operación fuera de los límites de alerta.**
- 5.- Determinar las pruebas selectivas que se harán en lotes subsecuentes para controlar el proceso y estar en condiciones de revalidación periódicamente. (21)**

### **3) Validación Concurrente**

Validación del proceso concurrente, puede estar dentro de apropiadas circunstancias, se usa para establecer que un proceso tiene que hacer o esta haciendo que este propósito se lleve a cabo lote a lote. Estas aproximaciones son particularmente útiles en situaciones excepcionales tales como una escala mayor inicial, retrabajo de graneles o lotes de manufactura de los fármacos únicos y en operaciones antiguas de procesos continuos.

### **4) Revalidación**

Revalidación es la repetición parcial o total de un programa de validación con arreglo al grado de las alteraciones introducidas en el procedimiento ya validado.

El elemento a ser tratado es el sistema para asegurar la revalidación oportuna. Por lo general la revalidación deberá ser necesaria:

- 1.- En caso de que los resultados de control de calidad pongan en evidenciala necesidad de revalidar (resultados frecuentes en proceso con variación mayor a 2 desviaciones estándar ("S")).**
- 2.- Cuando haya cambio de proveedor de materia prima crítica**
- 3.- Cuando haya Cambio de equipo o modificación significativa del equipo original.**
- 4.- Cuando sea nuevo equipo y/o instalaciones.**

- 5.- Cuando se modifiquen parámetros del proceso bien sean nuevas condiciones de operación
- 6.- En caso de modificaciones de la composición del procedimiento o del tamaño del lote, (formulación)
- 7.- En cambios en atributos o especificaciones del producto.
- 8.- Después de revisiones a fondo en maquinaria y aparatos. (mantenimiento).

También se menciona que aunque no haya cambios significativos en el proceso deberían ejecutarse revalidaciones de manera sistemática para regular variaciones imprevistas. (41,23,48)

### 5) Validación Retrospectiva

La validación retrospectiva puede ser aplicada para todo el ciclo completo del proceso, y cubre aquellas situaciones donde un producto esta listo para el mercado pero no tiene un programa documentado de validación de proceso. En tales casos puede ser posible usar datos acumulados a partir de datos de lotes previamente fabricados, así como datos de prueba para la valoración más profunda del proceso, los cuales deberán ser complementados incluyendo el análisis estadístico de datos específicos para determinar cuantitativamente la variabilidad esperada de los atributos del producto.

Por lo tanto la Validación Retrospectiva depende de registros históricos adecuados, incluyendo los parámetros específicos del proceso, equipo usado y cualquier cambio que haya ocurrido; pero se considera que en la mayoría de los casos los datos históricos no son realmente adecuados para utilizarse en una validación de proceso, Por lo que si los datos históricos son insuficientes, se recomienda se ejecute la calificación del equipo.

Tales estudios de calificación pueden proporcionar la garantía de calidad aceptable a lotes manufacturados previamente si las condiciones bajo las cuales fueron producidos están adecuadamente documentadas.

Así bien el hecho de tener productos que rutinariamente han cumplido con límites oficiales no contribuye a conformar que el proceso está validado.

a) Dificultades en una Validación Retrospectiva

AREA	CAUSAS MAS FRECUENTES DE ERROR
Equipo Instalaciones y Servicios	Envejecimiento, mantenimiento y condiciones de uso inadecuados, diferentes equipos o ajustes en mismo proceso.
Personal	Mal entronamiento, falta de interés, cooperación y comunicación, deshonestidad, fatiga, exceso de ingenio.
Calidad de Diseño	Obsoleta, inadecuada, información limitada.
Materiales	Variaciones de calidad, cambio de proveedores, mal desarrollo de proveedores, mal almacenamiento o surtido.
Procedimientos	Obsoletos, inespecificos, confusos.
Procesos	Maquila frecuente, variaciones de tamaño, improvisaciones, adaptaciones frecuentes, falta de limites y controles.

b) Guía para la Validación Retrospectiva de Proceso

- 1.- Preparar diagramas de flujo del proceso
- 2.- Seleccionar tamaño de muestra (número de lotes)

- a) Más de 100 lotes producidos -10%
- b) Menos de 100 lotes producidos -10 lotes
- c) Menos de 10 lotes producidos -todos

Seleccionar los lotes al azar (tablas de números aleatorios o de segmentos periódicos)

- 3.- Examinar los registros de producción de los lotes seleccionados para ver si se produjeron normalmente (si

alguno se desvía de lo normal, seleccionar otro al azar)

- 4.- Seleccionar los parámetros críticos para la calidad, efectiva o seguridad del producto.
- 5.- Determinar a través de pruebas específicas adicionales que aseguren la calidad del producto.
- 6.- Acumular y tabular los resultados de los parámetros críticos
- 7.- Graficar los resultados tabulados (gráficas de control, fig 6), una figura para cada parámetro.
- 8.- Adiciones, conclusiones u sugerencias a cada gráfica.
- 9.- Reportar el paquete de resultados junto con un resumen y conclusiones al proceso y el resto de información evaluada.
- 10.- Determinar la periodicidad de la revalidación.
- 11.- Obtener la aprobación de las áreas técnicas.

c) Información a Evaluar

- 1.- Resultados de prueba en proceso.
- 2.- Resultados de pruebas de producto.
- 3.- Registro de producción (condiciones de operación por lote)
- 4.- Reportes de investigaciones complementarias.
- 5.- Registro de quejas y devoluciones
- 6.- Reporte de rechazos
- 7.- Análisis de tendencias (variabilidad esperada, estadística)
- 8.- Evaluaciones de estabilidad
- 9.- Rendimientos parciales y totales.

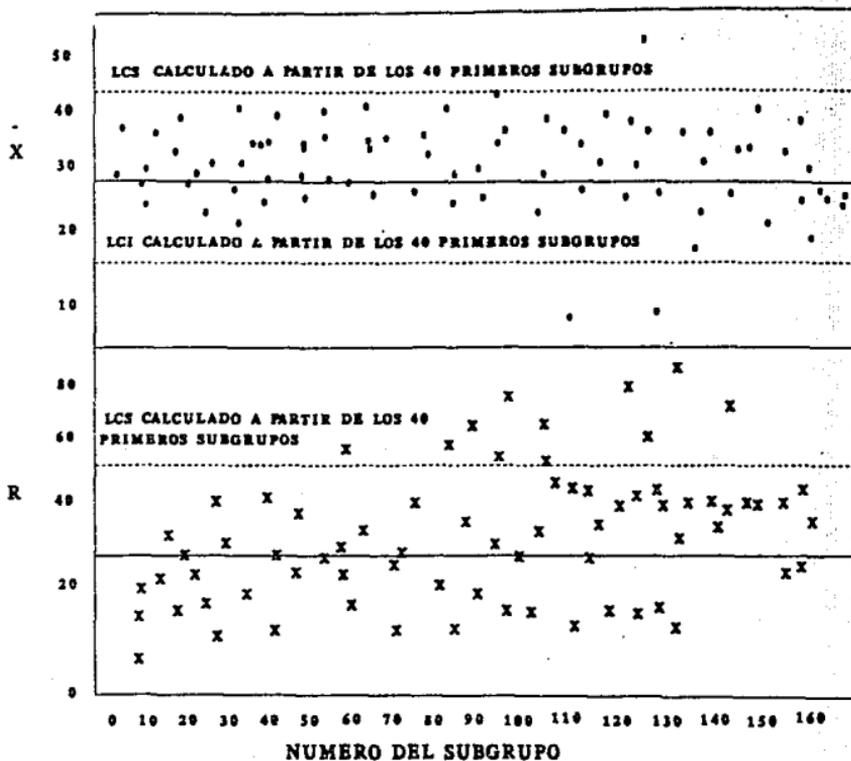
d) Interpretación de Resultados

Método Estadístico	Uso más frecuente
Cartas de control	-Causas de variación y corrección -Establecimiento de límites -Resultados históricos
Análisis de Regresión	-Relación entre causa y efecto
Análisis de varianza	-Comparación entre lotes
Límites de tolerancia (histogramas)	-Cumplimiento histórico de especificaciones. -Ajuste de especificaciones.

e) Reporte de Investigación Complementario.

- 1.- Diferentes métodos de muestreo y análisis de parámetros críticos (reto).
- 2.- Comparación de resultados con los obtenidos por muestreos tradicionales.
- 3.- Análisis específicos selectivos a muestras de retención.
- 4.- Calificación del equipo (si no se ha hecho previamente). (21).

**FIG. 2** GRAFICA DE CORRIDAS. LAS CUALES PRESENTAN AGRUPAMIENTOS, AMONTONAMIENTOS TENDENCIAS ETC.



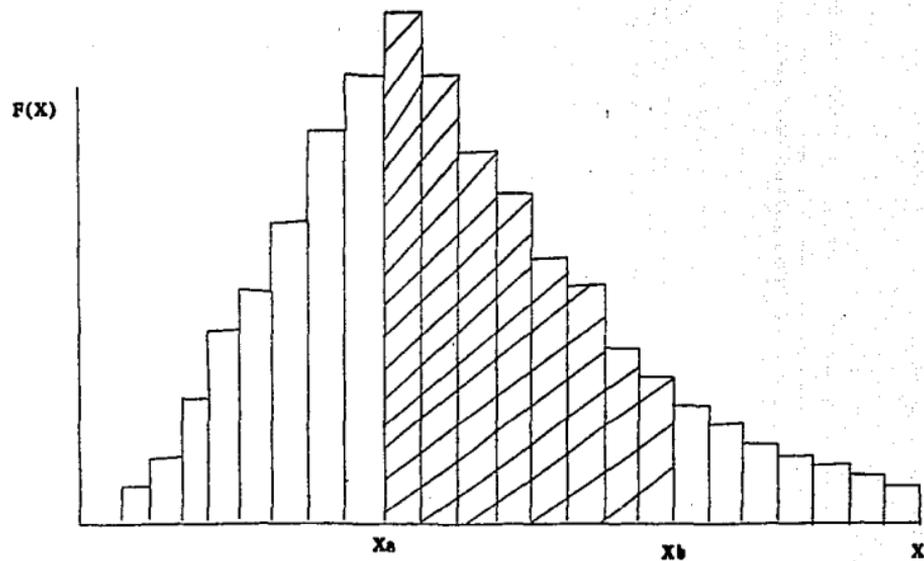


FIG 3 HISTOGRAMA PUEDE PRESENTAR SESGO O BIMODALIDAD

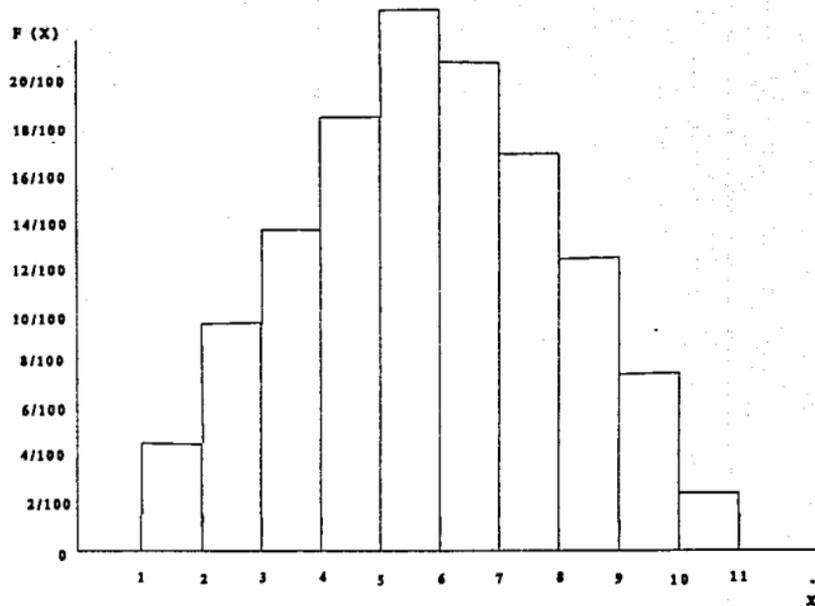


FIG. 4 HISTOGRAMA DE LAS MEDICIONES INDIVIDUALES EMPLEADAS PARA LA GRAFICA DE MEDIAS, RANGOS A CORTO PLAZO QUE PRESENTAN UN COMPORTAMIENTO NORMAL

## V.- DISEÑO EXPERIMENTAL

Establecer un diseño experimental significa planear el experimento, de tal forma que reúna la información pertinente al problema a resolver a través de la observación una serie de pasos para asegurar que el análisis objetivo de los resultados experimentales, conduzca a inducciones válidas.

Respecto al problema es necesario plantear una serie de preguntas para poder planear el experimento. Por ejemplo:

- 1) ¿ Cuáles agentes lubricantes son los que se van a seleccionar en el experimento?
- 2) ¿ Cuáles son las concentraciones del agente lubricante en el experimento ?
- 3) ¿ Qué concentración y tipo de agente lubricante y se va a seleccionar en el experimento?
- 4) ¿ Sobre qué y cómo se va a medir el tiempo de disolución?
- 5) ¿ Cuál es la formulación base de tabletas de metronidazol y cómo es el procedimiento de manufactura ?
- 6) ¿ Qué variables afectan al tiempo de disolución, cuales nos interesa estudiar?
- 7) ¿ Cuántas repeticiones de concentración y tipo de agente lubricante deben de realizarse?
- 8) ¿ Como se representa matemáticamente el experimento?
- 9) ¿ De qué forma se determina si existe efecto o no, de la concentración y tipo del agente lubricante en el tiempo de disolución de tabletas de metronidazol?
- 10) Si es que existe efecto ¿ Como se describe?
- 11) ¿ Cuáles son los recursos físicos, materiales y humanos que se necesitan para llevar a cabo el experimento?

La respuesta a cada pregunta permitirá el desarrollo de los conceptos básicos del diseño experimental.

En la dos primeras preguntas se indica que se va a evaluar dos variables sobre el tiempo de disolución de tabletas de metronidazol. A el tiempo de disolución se le denomina Variable de Respuesta, ya que es la variable que se va a medir en el experimento; mientras que la variable que va a ser controlada para determinar si afecta a la variable de respuesta, se le denomina factor. Por lo que un factor es el agente lubricante y otro factor es la concentración del agente lubricante. Además en dichas preguntas se plantea determinar cuales agentes lubricantes y cuales concentraciones se van a utilizar; a los distintos lubricantes y a las distintas concentraciones del agente lubricante se le denomina

niveles del factor . Cuando los niveles del factor son únicamente clasificaciones de un factor, el factor es cualitativo; cuando las clasificaciones son valores numéricos, el factor es cuantitativo. De lo anterior se establece que el factor agente lubricante es un factor cualitativo y el factor concentración del agente lubricante es un factor cuantitativo.

Spongamos que para el experimento se seleccionan como agente lubricantes al talco y al ácido bórico a concentraciones de 1% y 2%. Por lo tanto los niveles del factor agente lubricante son el talco y el ácido bórico, y los niveles del factor concentración del agente lubricante son el 1% y el 2% en éste caso ambos factores estan a 2 niveles.

Ejemplo: Fabricación de Tabletas de Metronidazol.

Variable de Respuesta : Tiempo de disolución

Factor : - Agente Lubricante

- Concentración del agente lubricante

Total 2 factores.

Niveles de Factor - Agente Lubricante

Talco 11

Ac. Bórico 12

Concentración

c1 = 1%

c2 = 2%

Total niveles 2 por cada factor.

AGENTE LUBRICANTE

CONCENTRACION	TALCO	AC. BORICO
1%	1	2
2%	3	4

2 NIVELES Y 2 FACTORES

4 TRATAMIENTOS.

En la siguiente pregunta se debe de indicar que conjunto particular de concentración de agente lubricante y agente lubricante; denominado tratamiento, se va a evaluar en el experimento. Un tratamiento es un conjunto particular de nivel(es) de factor(es) a evaluar experimentalmente. En el ejemplo se tiene un total de 4 tratamientos que son las combinaciones de los 2 niveles de los 2 factores bajo estudio. Para representar a los factores, se utilizan letras mayúsculas del alfabeto latino, mientras que para representar a los niveles del factor, se utilizan letras minúsculas latinas asociadas a la letra mayúscula pero con un subíndice el que indica el nivel respectivo del factor.

En la cuarta pregunta se refiere a la entidad sobre la cual se va a medir la variable de respuesta, así como a la forma de medir La unidad experimental es la entidad de experimentación a la cual se le aplica un solo tratamiento de manera independiente. En este ejemplo la unidad experimental es un lote de formulación base de tabletas de metronidazol y no la tableta, ya que entre tableta y tableta de un mismo lote al que se le ha asignado un tratamiento no hay independencia. La forma de medir la variable de respuesta depende de aspectos teóricos y prácticos, para este caso la variable de respuesta es el tiempo al cual se tiene el 50% del metronidazol (aspectos teóricos) mediante la técnica de la FNEUM. (aspectos prácticos).

La respuesta a la pregunta cinco, es la que va a fijar los factores asociados a la formulación base de tabletas de metronidazol (materia prima, equipo, velocidad de mezclado, etc) factores asociados al método de disolución (equipo, medio de disolución, temperatura de disolución, velocidad de agitación, etc.); entre otros, a los que se denominan factores comunes en el experimento, que de alguna manera fijan el comportamiento disolutivo del lote. Otras variables como la humedad de la tableta, dureza de la tableta, entre otros se asocian con factores no comunes que de alguna manera indican las discrepancias en el comportamiento disolutivo del lote para una formulación fija, las que son variables que nos interesa estudiar, pero que de alguna manera afectan al tiempo de disolución; lo cual tiene relación con la pregunta seis.

La pregunta siete, es la que trata sobre la asignación de los tratamientos a las unidades experimentales, que en si constituye la parte esencial del diseño experimental. Si las unidades experimentales son homogéneas en sus características lo más adecuado es asignar al azar las unidades experimentales los tratamientos con lo que se tiene un diseño completamente al azar.

Si las unidades experimentales son heterogéneas en algunas características que modifique su comportamiento disolutivo y si éstas se pueden agrupar en función de la característica (bloques), para posteriormente asignar el tratamiento a las unidades experimentales al azar dentro de cada bloque; lo más adecuado es utilizar un diseño en bloques completamente al azar.

Si las unidades experimentales presentan heterogeneidad en dos características, que también modifiquen el comportamiento disolutivo del lote y de alguna manera se deseen controlar en el experimento, el diseño permite ejercer control en esas características en cuadro latino; si existen tres características debe de utilizarse un diseño en cuadro grecolatino.

Los últimos tres diseños experimentales se utilizan para controlar factores de confusión, los cuales, si no son controlados y si se presenta efecto de los tratamientos; no se podrá determinar

si es debido al tratamiento o al factor de confusión debido a que es imposible separar en el análisis dichos efectos. Por lo tanto un buen diseño experimental debe contemplar el control adecuado de los factores de confusión, si es que existen en el experimento.

En la pregunta ocho es la que comunmente es enfatizada por el investigador y la que generalmente presenta mayor dificultad para poder contestar a priori, ya que las repeticiones ayudan a establecer al error experimental, el que permite medir el efecto de los tratamientos. Este se define como el fracaso de llegar a resultados idénticos con dos o más unidades experimentales sujetas a un mismo tratamiento el cual es fijado por los factores no comunes en el experimento. Para poder contestar a la pregunta ocho es necesario que el investigador tenga información sobre el error experimental (prueba piloto o bibliografía) así como la intensidad del efecto de los tratamientos bajo investigación a detectar.

Cuando se tengan igual número de unidades experimentales por tratamiento, se tiene un diseño balanceado, por el contrario, se tendrá un diseño desbalanceado. Cuando se investigan 2 ó más factores a dos o más niveles y se evalúan todos los tratamientos, se tiene el caso de un diseño completo, en caso contrario; es un diseño incompleto. Por lo tanto existen diseños completos balanceados, diseños incompletos balanceados, diseños incompletos desbalanceados.

La pregunta nueve en la cual se cuestiona la manera de medir el efecto del factor o factores, o de los tratamientos bajo investigación requiere el uso de modelos probabilísticos que expliquen el carácter aleatorio del fenómeno bajo estudio. La respuesta a la pregunta diez depende de los objetivos del investigador; si el investigador desea comparar ciertos lubricantes se tiene que utilizar el método de comparación de medias; mientras que si se desea efectuar ciertas suposiciones entre los efectos de los agentes lubricantes tendrá que utilizar contrastes; siempre y cuando  $H_0$  en el análisis de la varianza halla sido rechazada. (40,90)

## VI.- CONTROL DEL PROCESO

El aseguramiento de calidad está estrechamente relacionado al de productividad, ya que el fundamento del mismo está en hacer las cosas bien desde la primera vez, a un costo aceptable.

La filosofía de una producción económica de bienes debe basarse en la prevención de defectos, en lugar de detección. Esto requiere un sistema de control del proceso, el cual pueda implementarse con efectividad a través de técnicas estadísticas. Básicamente hay 2 tipos de variabilidad afectando o influyendo un proceso :

- Variabilidad inherente al proceso y que representa variaciones no identificadas pero permisibles por ser propias del proceso.
- Variabilidad asignada, que representa variaciones que es necesario eliminar porque afectan económicamente los resultados. Estas variaciones asignadas son las que se descubren mediante el control estadístico.

Las decisiones para modificar o ajustar un proceso deben basarse en los datos que se deriven de gráficas de control.

La interpretación de información estadística de las variables asignadas a través de técnicas como las gráficas de control pueden ayudar a distinguir entre las causas comunes y las causas especiales de los problemas.

- Las causas comunes, se atribuyen a fallas del sistema y sólo pueden corregirse con la participación de todos los niveles de la organización que forman el sistema. El sistema incluye todas las áreas de la empresa: ingeniería del producto, manufactura, compras mercadotecnia, calidad del producto, etc. Todo el personal debe comprometerse con la calidad de la compañía y participar conjuntamente en la solución de los problemas que se presenten.

- Las causas especiales se relacionan con cada proceso en particular y pueden ser resueltas por la gente del área involucrada (por ejemplo: supervisores, operarios, personal de mantenimiento, etc.) Sólo una parte de los problemas se debe a fallas locales. Los empleados deben recibir la información adecuada para resolver los problemas, incluyendo los costos que generan los defectos y el entrenamiento sobre las técnicas estadísticas.

Los conceptos: estándares de trabajo, metas y especificaciones, no pueden por si mismas mejorar la calidad. Únicamente la acción basada en la información estadística puede mejorar la calidad y productividad.

La buena calidad no significa lograr la calidad perfecta, pero si, implica alcanzar un nivel consistente y predecible a través del cual se cubran las necesidades del mercado.

### **Especificación Mínima Adecuada.**

La especificación de un producto no es -ni debe de ser- algo estático en el tiempo. sino una variable a controlar. A este principio se le denomina Especificación Mínima Adecuada (EMA). La especificación mínima adecuada se basa en satisfacer las necesidades y expectativas de nuestros clientes a través del establecimiento y mantenimiento de un ambiente , en el que se estimulen todas las áreas de la empresa para lograr mejoras constantes en la calidad y productividad de los productos y servicios que se ofrecen, mediante el conocimiento propio de los clientes.

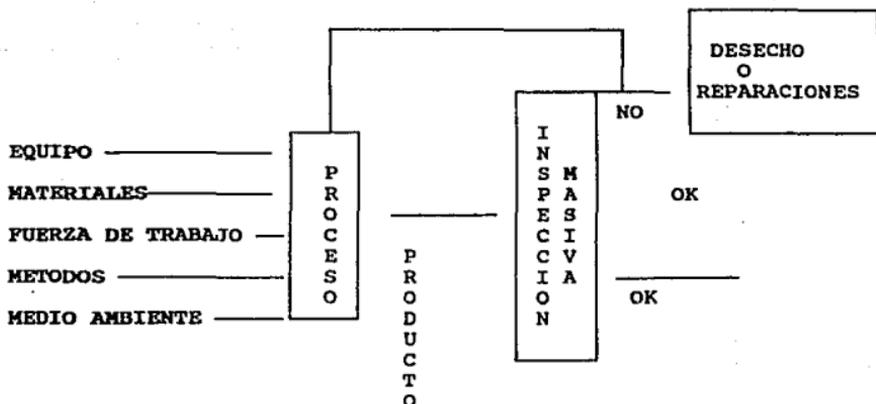
En la medida en que entendemos un poco más sobre nuestros sistemas de calidad y costos, admitimos que las especificaciones no siempre cubren las necesidades del cliente, especialmente cuando se considera que las expectativas de los mismos han cambiado y continúan cambiando y evolucionando. Por lo tanto, el enfoque actual no está centrado en las especificaciones, sino en las necesidades de los clientes y en los clientes en si mismos.

### **Prevención en lugar de detección**

De acuerdo a lo anterior, el término calidad ha evolucionado a un significado más amplio. Ahora significa estar adecuado al uso. Como podemos observar el enfoque a cambiado. Antes se centraba en alcanzar las especificaciones y actualmente el significado amplio se enfoca en el cliente, sus necesidades y expectativas. El enfoque hacia la calidad ha evolucionado, a través de los años, de la detección de defectos a su prevención. Detección de defectos podría ser ilustrado en el siguiente esquema

PROCESO DE DETECCION

AJUSTES AL PROCESO

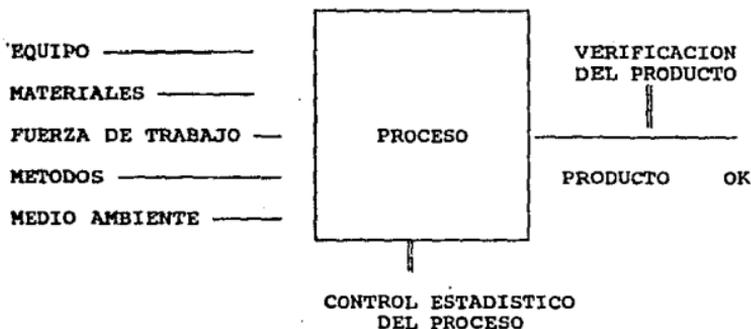


Este esquema puede representar un proceso de manufactura o un proceso administrativo. En cualquier caso lo que tenemos aquí, es una serie de elementos que influyen en el proceso, dándonos un cierto resultado del mismo, algún producto y una función de inspección que separa el producto bueno del malo. En base en lo que se encuentre en el proceso malo, podemos ajustar el proceso. Estos productos se retrabajan o se desechan.

Toma tantos recursos el hacer mal producto como el producir un producto bien hecho, e incluso en el caso del primero, necesitamos regresarnos para repararlo o desecharlo. En este enfoque la energía está concentrada en la inspección masiva, en revisar el producto terminal en lugar del proceso. Así cuando el producto ha estado saliendo mal, la reacción general que se ha tenido es incrementar la inspección masiva. La energía no se ha concentrado en el proceso, aún cuando ahí fue donde se elaboró el producto defectuoso.

La alternativa diferente que se propone es el enfoque de sistemas llamado prevención de defectos, que puede esquematizarse en el cuadro.

## PREVENCIÓN DE DEFECTOS



Aquí tenemos los mismos insumos (máquinas, materiales, fuerza de trabajo, métodos y medio ambiente) que en la detección de defectos. El enfoque de prevención de defectos significará reemplazar la inspección masiva que vimos antes, por lo que llamamos verificación del producto. El énfasis no está aquí en la inspección masiva, si no en el proceso en sí mismo.

El enfoque hacia la prevención reconoce que el resultado de un proceso no va a ser el mismo, producto tras producto. Esto significa que existe cierta variación asociada con ese resultado, que dependerá de los cambios que se presenten en el medio ambiente, el equipo, los materiales, los métodos de trabajo y la gente que participe en el proceso.

La herramienta con la que contamos para conocer cómo varía un proceso es el "Control Estadístico del Proceso" y a través de ella podemos observar y mejorar la variabilidad en el mismo.

Los métodos estadísticos nos permiten observar lo que ocurre en el proceso a través del tiempo. No tenemos que esperar un día, una semana o un mes para conocer los resultados del proceso que se está operando; es posible obtener esta información casi de manera instantánea.

### CONTROL DEL PROCESO.

Por proceso nos referimos a la combinación de gente, máquinas, equipo, materiales, métodos y medio ambiente, que trabajan juntos para producir un resultado. El desempeño total del proceso -la calidad del resultado y su eficiencia productiva- depende de la manera en que este proceso haya sido diseñado y de la forma en que

los estemos operando.

Las acciones que tomemos para mejorar el proceso están orientadas hacia el futuro, en el sentido de que prevendrán la recurrencia del problema. Estas acciones pueden consistir en cambios que se efectúen en las operaciones (por ejemplo: adiestrar al operario, cambiar los materiales, etc.), o en los elementos más básicos del proceso en sí (por ejemplo: el equipo, que puede necesitar reparación; o el diseño del proceso, que también puede ser susceptible de cambios). Sólo debemos efectuar un cambio a la vez y observar cuidadosamente los efectos para conocer con precisión si lo que hicimos fue o no la causa de nuestro problema.

Para utilizar efectivamente los datos que obtengamos al controlar un proceso, es importante comprender el concepto de variación.

No hay dos productos que sean exactamente iguales, debido a que cualquier proceso tiene muchas fuentes de variación. Las diferencias entre los productos pueden ser muy grandes o tan pequeñas que no pueden medirse, pero siempre están presentes. El diámetro de una flecha maquinada, por ejemplo, puede ser susceptible a una variación potencial de la máquina (claros, baleros muy usados); de la herramienta (fuerza promedio de uso); del material (diámetro dureza); del operador (alimentación de la parte, precisión del centrado); de mantenimiento (lubricación, reemplazo de partes usadas) y del medio ambiente (temperatura, uniformidad de la corriente suministrada).

Algunas fuentes de variación en el proceso causan diferencias en períodos de tiempo muy cortos; por ejemplo, los claros y la precisión del operario. Otras fuente de variación tienden a causar cambios en el producto sólo después de un largo período de tiempo; también puede presentarse un cambio gradual, como el desgaste de una herramienta o máquina, o paso a paso, por ejemplo al cambiar un procedimiento; pueden a su vez darse cambios irregulares, ambientales, tales como variaciones en la corriente eléctrica. Por lo tanto, el período de tiempo y las condiciones bajo las cuales sean hechas las mediciones afectarán la cantidad de la variación total que se presente.

Para dirigir cualquier proceso y reducir su variación, está última debe analizarse en función de las fuentes que la ocasionan. El primer paso para lograr esto, es hacer la distinción entre causas comunes y causas especiales de variación y el tipo de acciones que deben tomarse para cada caso, con el propósito de reducir dicha variación.

Las causas especiales de variación pueden ser detectadas a través de técnicas estadísticas. Estas causas no son comunes a todas las operaciones involucradas; por ejemplo, en una máquina particular puede haber un operario nuevo que se está adiestrando y que ocasiona cierta variación diferente a la de un operario ya entrenado o, si se tiene una herramienta sin afilar, está puede también ocasionar una variación mayor. El descubrimiento de una

causa especial de variación y su arreglo es, usualmente, responsabilidad de alguien que está directamente conectado con la operación. Entonces, la solución de una causa especial de variación requiere generalmente de una acción local.

La magnitud de las causas comunes de variación también pueden ser detectada a través de técnicas estadísticas, pero estas causas, por sí mismas, requieren de un análisis más detallado, que puede implicar el cambio de un proceso de manufactura o el de un proveedor que no está surtiéndonos el material que satisface las necesidades del cliente. Para corregir las causas comunes de variación se requiere, generalmente, de decisiones que deben tomar las personas que son responsables de proporcionar servicios al área productiva y de administrar el sistema; sin embargo, las personas directamente relacionadas con la operación son quienes, algunas veces, están en una mejor posición para identificar estas causas y comunicarlas a las personas que pueden corregirlas. Entonces, la solución de las causas comunes de variación requiere generalmente de acciones sobre el sistema.

### **Herramientas para el Control de Proceso.**

#### **Gráficas de Control.**

Las gráficas de control por variables y atributos son una herramienta poderosa que puede utilizarse cuando se dispone de mediciones de los resultados de un proceso.

Las variables son: promedio ( $\bar{X}$ ), rango (R), desviación estándar ( $S^2$ ) y mediana (M).

Los atributos son: defectiva o unidades defectuosas (np), % de defectivo (P), defectos/unidad (U) y defectos en la muestra (C).

Es importante conocer los diferentes tipos de gráficas, sus características y el proceso que se desea controlar; el gráfico de control nos informa cuándo hay que buscar un problema, pero no indica dónde ni cuál es la causa. Las variables más comunes en gráfica son el promedio ( $\bar{X}$ ) y el rango (R). (fig 1)

### GRAFICA DE CONTROL

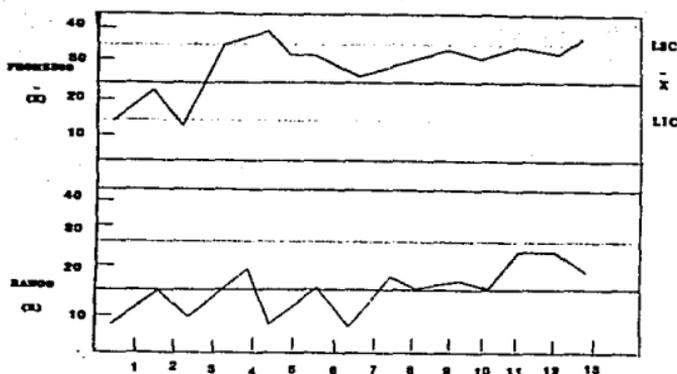


FIG. 1

DIAS

Podemos decir que un proceso está bajo control siempre que todos los puntos se encuentren dentro de los límites establecidos.

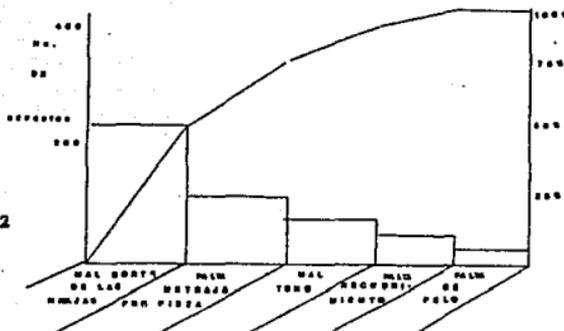
### Diagrama de Pareto.

No todos los problemas a los que nos enfrentamos tienen la misma importancia. Algunos son más relevantes que otros. Esto significa que no podemos resolver todos nuestros problemas al mismo tiempo; debemos asignar prioridades de tal forma que se resuelvan primero los más importantes.

En nuestro trabajo cotidiano se nos presentan una serie de problemas que requieren solución; si deseamos saber cuál es el más importante, podemos elaborar un diagrama de Pareto. ( FIG 2 )

DIAGRAMA DE PARETO

FIG 2

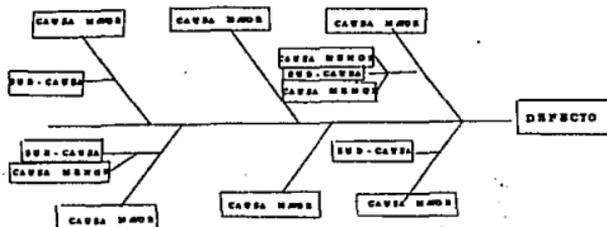


**Diagrama Causa-Efecto.**

El diagrama de Ishikawa es una de las técnicas de análisis de causa efecto para la solución de problemas, de ahí también que se le llame diagrama de causa y efecto. Por su forma recibe el nombre de espina de pescado o esqueleto de pescado, en el cual la espina dorsal o central es donde colocamos el problema, defecto o situación que queremos analizar y las espinas (o flechas) que la rodean, indican las causas y subcausas que contribuyen al defecto o problema. (FIG.3)

DIAGRAMA DE ISHIKAWA

FIG 3



## HABILIDAD DEL PROCESO

La habilidad del proceso está determinada por la variación total que se origina por las causas comunes. Es la variación mínima que puede ser alcanzada una vez que todas las causas especiales han sido eliminadas. La habilidad representa el rendimiento del proceso en sí mismo, una vez que se ha demostrado que el proceso está en control estadístico.

Los estudios de habilidad se usan para hacer predicciones del comportamiento de calidad, basándose en datos obtenidos de un pequeño número de muestras (normalmente de 30 a 60) las cuales se analizan estadísticamente.

Todos los tipos de gráficas de control tienen dos usos básicos:

a) Dan evidencia acerca de si un proceso ha estado operando bajo control estadístico y señalan la presencia de causas especiales de variación que deben ser corregidas en cuanto se presentan.

b) Permiten mantener el estado de control estadístico ya que pueden tomarse decisiones con base en el comportamiento del proceso a lo largo del tiempo, tales como :

- Disminuir los productos que necesiten retrabajarse o desecharse (mejoras en el costo por unidad producida).

- Incrementar la cantidad total de productos aceptables través del proceso (mejoras efectivas en la habilidad).

Las gráficas de control proporcionan un lenguaje común de comunicación acerca del comportamiento de un proceso entre los diferentes turnos que operen un proceso, entre la línea de producción, y las actividades de soporte, y entre las diferentes estaciones en el mismo.

Las gráficas de control, al distinguir entre las causas especiales y las causas comunes de variación, dan una buena indicación de cuándo algún problema debe ser corregido localmente y cuándo se requiere de una acción en la que deben participar todos los niveles de la organización.

Los estudios de habilidad pueden ser efectuados varias veces durante la vida de un proceso. Antes de recibir un nuevo equipo se debe efectuar un análisis en las instalaciones del proveedor. Esta es la oportunidad para resolver a tiempo cualquier problema encontrado.

Después de que el equipo ha sido aceptado e instalado, debe efectuarse otro estudio de habilidad para darle la aceptación final para su uso en producción. También cuando la producción empiece, un estudio de habilidad de proceso nos dirá que tan consistente es la combinación equipo-herramienta-material-obrero para cumplir especificaciones bajo condiciones de producción.

## COSTOS DE CALIDAD

Los costos involucrados en un sistema de aseguramiento de calidad proporcionan valiosa información sobre las áreas que hay que mejorar por sus repercusiones económicas en los resultados de la empresa.

Un sistema de costos de calidad puede establecerse como un sistema evolutivo que avanza por tres etapas fundamentales:

- Costo de prevención
- Costo de verificación
- Costo de falla

Comúnmente los costos de falla se dividen en internos y externos, diferenciándose entre las fallas localizadas antes que el producto llegue al cliente y las que él encuentre.

Por lo general los costos de falla suelen ser siempre los más elevados; deberían ser los de prevención para evitar la repetición de lo que se hizo mal la primera vez.

A continuación se listan los renglones de costos que se consideran en cada una de las tres etapas:

### Costos de Prevención

- Sistema de verificación del diseño.
- Investigación del proveedor. Auditorías.
- Control del proceso. Auditorías.
- Planeación de calidad (revisión de proyectos).
- Análisis de tendencias.
- Ingeniería de calidad.
- Especificaciones de diseño y pruebas de planos.
- Calibración
- Sistemas de mejoramiento continuo de calidad.
- Grupos de calidad
- Capacitación

### Costos de Verificación

- Recursos de inspección
- Inspección y pruebas en el proceso.
- Fallas de inspección y prueba.
- Mantenimiento preventivo (verificación de equipo).
- Costo de inventario.

### Costos de Falla

- Pérdidas/reducción de producción. Material obsoleto.
- Costos de reproceso.
- Acción correctiva.
- Tiempos gastados en problemas administrativos e ingenieriles.
- Cambios de ordenes.
- Costos de servicios en campo.
- Costo de garantía.
- Costo de reemplazo.
- Pagos al mercado (quejas).

## B.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

De los estudios que se han realizado en diferentes laboratorios de la Industria Farmacéutica, se ha comprobado que varios de ellos no llevan a cabo las normas establecidas por las Buenas Prácticas de Manufactura (6,8), avaladas por la FEUM V Edición, lo cual se ve reflejado en el hecho de que las Instituciones de Salud ha rechazado un porcentaje significativo de productos farmacéuticos que no cumplieran con las especificaciones de calidad requerida (8). Estas fallas en la producción, también han traído como consecuencia, ordenes de suspensión en el uso de los medicamentos defectuosos o de mala calidad, multas o medidas correctivas por parte de las autoridades correspondientes a los fabricantes, sean o no proveedores de las Instituciones del Sector Salud (8,9). Por los motivos anteriores, las autoridades correspondientes al sector salud, han establecido en los laboratorios farmacéuticos, como Norma Legal, la Validación del Proceso de Fabricación de Medicamentos (7,2).

Debido a lo antes mencionado, es importante que la Industria Farmacéutica tenga un documento general que indique los principios y requisitos mínimos de validación del proceso utilizado en la elaboración de medicamentos, con el fin de obtener resultados satisfactorios, es decir, que la producción se encuentre bajo control, que sea reproducible, efectiva y que garantice la calidad del producto.

Finalmente, es importante mencionar que la implantación adecuada de un programa de validación en aquellos laboratorios que aun no lo tienen, traerá como beneficio menos reprocesos, pocos rechazos, y evitará pérdidas del producto, reduciendo así el costo total de la producción.

## **C.- HIPOTESIS**

Si la Industria Farmacéutica aplicará la metodología de validación disponible en un Manual General, en el cual se describan los principios, técnicas, requisitos mínimos y secuencia lógica de las etapas para la validación de procesos, existiría un control adecuado de la producción y se disminuirían los errores en el proceso trayendo como consecuencia medicamentos de alta calidad, bajo precio y seguridad al consumidor.

## **D.- OBJETIVOS**

### **GENERAL**

-Elaborar un Manual general para establecer los principios de validación de los procesos utilizados en los Laboratorios Farmacéuticos; para la fabricación de las principales formas farmacéuticas, señalando y describiendo la secuencia lógica de las etapas y los requisitos mínimos para realizarla.

### **ESPECIFICO**

- Establecer los principios de validación señalando la secuencia lógica de las etapas y los requisitos mínimos cubrir en la elaboración de un protocolo de calificación de equipo, personal, instalaciones, así como el proceso general de validación. Utilizado en un proceso de fabricación de llenadoaséptico.

- Elaborar protocolos de validación donde se calificará el equipo del proceso de llenado aséptico, (maquina lavadora de frasco, máquina llenadora de polvo aséptico). Diseñando y analizando un experimento para determinar el comportamiento del equipo y establecer los parámetros adecuados a los cuales el equipo debe funcionar.

- Realizar la validación del equipo del proceso de llenado aséptico (máquina lavadora, máquina llenadora), con los valores obtenidos como ajuste óptimo de la máquina, para así poder mantener dichos procesos dentro de control estadístico.

## **E.- MATERIAL EQUIPO Y DOCUMENTACION**

### **EQUIPO**

Para la Validación de la Máquina Lavadora de frasco

- Máquina lavadora de frasco Marca H. Strunk + CO.  
De Regulacion de Aire.
- Manómetro Dewit 0 - 6 kgf/cm<sup>2</sup> y de 0 - 80 Psi. Calibrados  
De Regulación de agua potable
- Manómetro Metron 0 - 100 lb/pulg<sup>2</sup> subdivisión 2.0 lb/pulg<sup>2</sup>,  
0 - 7 kg/cm<sup>2</sup> subdivisión 0.1 kg/cm<sup>2</sup>.
- Espectrofotómetro
- Jeringa dosificadora de 5 ml.

### **MATERIAL**

- Frasco de vidrio de 10 y 25 ml.
- Charolas de acero inoxidable de 40 cm. \* 20 cm

### **REACTIVOS**

- Petrolato USP
- Azul de bromofenol G.R.
- Agua destilada

### **DOCUMENTOS DE REFERENCIA**

- Manuales de servicio para la máquina lavadora.
- Procedimientos para efectuar cambios de filtros de agua y aire en  
las lavadoras de frasco ampula.
- Procedimiento para muestreo y análisis de agua potable, destilada  
y desmineralizada.

### **EQUIPO**

Para la Validación de la Máquina Llenadora de Polvo Aséptico

- Máquina llenadora de polvo Marca Zanasi, Zeta 300
- Manómetros calibrados
- Balanza analítica Marca Sartorius digital 220 g. calibrada
- Computadora PC 2 monocromática para el control estadístico de la  
variable variación de peso

## **MATERIAL**

- Frasco de vidrio de 10 y 25 ml.
- Materia prima en polvo a dosificar
- Tapón de hule
- Mesa especial para balanza analítica (40cm \* 60cm, largo 120cm.)
- Cubierta de acrílico con acero inoxidable para la balanza analítica (30 cm \* 30cm \* 50 cm.)

## **DOCUMENTOS DE REFERENCIA**

- Procedimiento de ajuste y operación de la máquina llenadora.
- Procedimiento de armado y desarmado de la máquina llenadora.
- Manual de instrucción de la máquina llenadora proporcionado por el proveedor
- Especificación
- Determinación de la variación de peso promedio en polvos dosificados en frasco ampula.

## F.- RESULTADOS

### A.- PROGRAMA DE VALIDACION

Un programa de validación implica poner mayor énfasis en lo que hacemos así como proveer los medios para una permanente auditoría de calidad y por tanto asegurar el cumplimiento de sus especificaciones.

Es importante la forma como se inicia un programa de validación a continuación se sugiere como podría ser efectuado:

A) Inicialmente se deberá llevar a cabo reuniones con los departamentos involucrados a modo de establecer sus requerimientos.

B) Se deberán establecer los lineamientos generales, así como los métodos especiales el desarrollo y posterior escalamiento del proceso.

C) Al mismo tiempo, el departamento de garantía de la calidad recopilará y evaluará los datos existentes del producto.

D) Se efectuará la certificación del equipo existente evaluando su programa de calibración basados en los criterios que previamente fueron proporcionados por el departamento de desarrollo.

E) Los comentarios a las hojas preliminares se valorarán y se emitirán las hojas definitivas con la metodología a seguir.

F) Finalmente se establecerá el programa formal y se elaborarán los manuales correspondientes que serán distribuidos a personas clave dentro de la compañía para su estudio. (41,25)

La validación se enfoca hacia las operaciones unitaria, procesos y productos o ambos.

La validación de las operaciones unitarias y de los procesos de manufactura implica necesariamente una superposición de programas conducentes al mismo objetivo, ambos programas son complementarios; la diferencia entre uno y otro radica en el objeto de evaluación en el cual se pone el énfasis, y en la oportunidad y frecuencia del programa la información que dan ambos permite el conocimiento global de la calidad real de los productos.

El programa de validación de operaciones unitarias y procesos contiene normalmente algunos elementos propios del programa de validación de productos y viceversa. Para cada proceso/producto se

debe decidir qué ?, cómo ? y cuánto ? de cada programa se implementará para lograr el objetivo de la validación en función de los recursos técnicos y humanos disponibles.

En la validación de operaciones unitarias y procesos se pone énfasis en las variables o factores críticos de las operaciones unitarias, que influyen directamente las características de calidad del producto.

Este programa permite:

- 1) Identificar cualitativamente los factores críticos de las operaciones unitarias.
- 2) Establecer la relación cuali-cuantitativa entre los factores críticos de la operación unitaria y las características de calidad del producto resultante de la operación.
- 3) Asignar a los factores críticos valores susceptibles de ser medidos durante la ejecución de la operación y límites de variación (tolerancias) aceptables.

Las conclusiones de este programa conducen a un plan de seguimiento y control de los factores críticos de las operaciones unitarias y de los procesos mientras el producto se fabrica y además brinda un alto grado de seguridad en relación a la calidad del producto resultante.

Este programa conduce también directa y rápidamente a efectuar mejoras en los equipos, operaciones y procesos que resultan en un aumento de la productividad y en una calidad mayor, más uniforme y reproducible. (41,25)

Este programa se aplica principalmente en la etapa de desarrollo del nuevo producto, durante el cual se establecen las características del diseño y se definen los factores críticos de las operaciones que entran en el proceso de manufactura.

Posteriormente el programa se repite con intervalos no menores de un año o después de la introducción de cambios de equipo secuencia de operaciones, reparaciones mayores de los equipos, materias primas etc.

En un programa de validación de producto, el énfasis se pone en la evaluación de las características de calidad del mismo que son creadas durante la manufactura y que guardan estrecha relación con los factores críticos de las operaciones unitarias y de los procesos.

Seguir un programa de validación de los procesos y el control de los mismos tiene un sentido netamente preventivo, mientras que un programa de validación asegura la producción efectiva y sostenida de productos de calidad satisfactoria a lo largo del tiempo e

indirectamente asegura la constancia y aceptabilidad de los procesos de manufactura.

Los elementos esenciales a considerar del programa de validación de productos son:

- 1.- Plan de muestreo y método para toma de muestra, validados.
- 2.- Métodos de análisis exactos y precisos, validados y confiables.
- 3.- Interpretación estadística de los datos recopilados.

Este programa requiere también establecer la relación entre las características de calidad del producto y los factores críticos de las operaciones unitaria para hacer inferencia sobre la aceptabilidad de éstos.

El programa de validación de productos se realiza evaluando retrospectivamente o acompañando, la producción de rutina.

Requiere inicialmente un muestreo y un número de análisis intenso para obtener suficiente información como para poder construir las gráficas y calcular los límites de variación estadísticos.

Cuando se aplica este programa a la validación de productos establecidos se recurre a la información en archivo de lotes fabricados, siempre y cuando se pueda asegurar que no se introdujeron cambios evidentes en la fórmula, materias primas y proceso.

La secuencia de actividades en el programa de validación son las siguientes:

- 1.- Reunir los documentos que contienen la información básica sobre el proceso y el producto:
  - Lista de materias primas
  - Lista de equipo
  - Precauciones y normas de seguridad
  - Método de manufactura
  - Diagrama de flujo
  - Especificaciones del producto
  - Método de análisis

**-Plan de muestreo**

2.- Verificar y efectuar si es necesario, la certificación de los equipos que incluye la certificación de la instalación y la certificación de la operación.

3.- Identificar los factores críticos de las operaciones unitarias y del proceso y las características de calidad del producto relacionadas con las que se van a evaluar.

4.- Diseñar el protocolo de validación específico para cada producto incluyendo las formas para el registro de datos. Este procedimiento debe detallar claramente los factores críticos de las operaciones así como las características de calidad que se deben medir, plan de muestreo, métodos para efectuar las mediciones.

5.- Programar y ejecutar la validación.

6.- Obtener datos que fijen el rango numérico de cada parámetro  
Ejemplo: dureza de una tableta, friabilidad, desintegración y disolución.

7.- Establecer límites basados en el tratamiento estadístico de los datos obtenidos con el objeto de tener un grado de confianza de 95% de que no afectará otros parámetros (límite superior e inferior de control/liberación).

8.- Determinar que también los límites indican que el proceso se encuentra bajo control. Retar el sistema obteniendo producto en los límites extremos y garantizando que todas las especificaciones del producto se cumplen.

9.- Certificar que el equipo empleado al obtener estos datos y controlando el proceso, se obtenga un funcionamiento dentro de límites de RPM, temperatura, consumo de energía etc. al variar el tamaño de carga del producto.

Una vez completada la validación de cada operación unitaria y del proceso de manufactura de cada lote de cada producto, se hará un informe con las conclusiones el cual llevará en anexo los formularios en donde se registran los datos de las observaciones, el cual será archivado, en forma permanente, en el departamento designado responsable: junto con el manual técnico del producto y carpeta de validación en orden alfabético por producto, quedando en garantía de calidad.

El propósito de un programa de validación es que ésta provee la evidencia documentada de que el proceso está hecho o es hecho y o puede hacer que lo propuesto se haga seguramente y repetidamente. Este puede ser convenientemente descrito en las siguientes fases secuenciales:

A) Prevalidación

- B) Fase de calificación
- C) Validación del proceso mismo
- D) La fase de postvalidación conocida como mantenimiento de la validación. Cada una de estas operaciones debe ser cuidadosamente documentada.

**A) Fase Prevalidación**

En esta fase de prevalidación todos los instrumentos críticos y utensilios de control son calibrados.

**B) Fase de Calificación**

Calificación de instalación se realiza para verificar que los aspectos claves de la instalación se apeguen a las intenciones de diseño.

Calificación Operacional ocasionalmente se refiere a como se lleva cabo la calificación, se realiza para verificar que cada subsistema o unidad está realizada como se diseño.

**C) Fase de validación del proceso.**

Posterior al ejercicio de la prevalidación, las etapas iniciales en la validación del proceso de manufactura son las siguientes:

- a) Identificar que el sistema total propuesto se lleve a cabo.
- b) Definir el sistema total
- c) Separar al sistema adecuadamente en las etapas definidas o módulos.
- d) Identificar que cada módulo propuesto se realice.

Dentro de esto se incluyen lo siguiente:

- a) Identificar todos los parámetros críticos del proceso.
- b) Definir rangos operacionales intentados para cada uno de los parámetros críticos dentro de cada módulo.
- c) Desarrollar documentos prueba que los rangos de operación dentro de cada módulo sean aceptables.
- d) Demostrar que las funciones de todo el proceso seguramente cuando todos los módulos esten vinculados. (41,25)

## B.- PROCESO GENERAL DE VALIDACION

Dentro de la Industria Farmacéutica, una de las etapas de mayor importancia en la fabricación de medicamentos, es el proceso de validación, ya que con él se determinarán las variables por controlar con el objeto de garantizar la fabricación consistente del producto.

El concepto de validación es sin duda uno de los mayores cambios en las Buenas Prácticas Manufactura, implica poner a prueba un proceso con el objeto de determinar sus parámetros óptimos de operación y metodología de control, para así reproducir eficazmente lote tras lote de un producto farmacéutico acorde a las especificaciones de calidad establecidas.

El primer paso en la validación de un proceso farmacéutico es elaborar un protocolo ¿ de que se realizará y como se llevarán a cabo todas las variables del proceso que deberán ser monitoreadas, procurando no variar más de una variable del proceso al mismo tiempo. (La elaboración de un protocolo se describe en los resultados)

El segundo paso en un proceso de validación, es establecer la variación de los parámetros del proceso para un determinado lote.

El tercer paso es sugerir previamente si las especificaciones del producto terminado, son o no adecuadas para garantizar la calidad del mismo. En caso contrario el proceso y el control de fabricación deberán ser modificados para generar controles y pruebas de proceso adecuados al producto, así como sus especificaciones.

Cuando se realiza la validación del Proceso de Fabricación de Formas Farmacéuticas.

La Primera etapa es: verificar de que las operaciones básicas de fabricación estén en operación y calificadas. ( Deberán existir sistemas y procedimientos para garantizar el cumplimiento de las Buenas Prácticas de manufactura, un Sistema de Procedimientos de Operación Estandar los cuales son usados comunmente para satisfacer este registro, cubriendo áreas tales como recepción de materias primas, limpieza, almacén, mantenimiento, calibración de equipo y personal.)

La Segunda etapa es : el establecimiento de características medibles para describir un producto. Cada característica establecida generará una prueba y una especificación de forma que indique si el lote analizado se esta produciendo adecuadamente.

La Tercera etapa en la validación es: establecer las especificaciones para las materias primas componentes de empaque, producto terminado y en proceso.

La Cuarta etapa en la validación es establecer un procedimiento de fabricación escrito y desafiar todas las variables críticas del proceso.

La Quinta etapa en la validación es: Cuando el proceso permanece bajo control.

La necesidad de una revalidación aparece cuando se realice cualquier cambio significativo en el proceso que ha sido validado.

La Sexta etapa cubre todo lo arriba mencionado y demanda la supervisión y control de registros o documentación de todas las etapas de validación y del subsecuente proceso de fabricación. (2).

La Normatividad de los Procesos que son validados, genera reglamentos y Normas que se consideran fundamentales en la realización de las mismas. Estas son:

- Se debe realizar dentro de los límites necesarios, todas las vertientes farmacéuticas, es decir en el desarrollo, en la fabricación y en los controles.
- El alcance necesario de la validación es el resultado del estudio de los riesgos imaginables respecto a su probabilidad y alcance, debiéndose aceptar a cambio riesgos residuales.
- La validación debe realizarse con costos favorables
- La validación debe realizarse y documentarse según un método uniforme. Sólo esta uniformidad en el proceso permite asegurar la transmisión de los resultados obtenidos a partir del desarrollo a la producción y desde uno a otro centro de producción.
- La validación debe estar a cargo de los especialistas en los campos correspondientes.
- En la validación durante el desarrollo deben tenerse en cuenta en lo posible los intereses de la producción y control.
- Los defectos de manipulación no constituyen la validación, por lo que deben detectarse y evitarse a través de otras medidas tales como: controles en proceso o bien prescripciones de trabajo entre otras.
- Deben establecerse prioridades en la validación de preparados para los que ya se dispone de experiencias de producción.
- Mientras puedan mantenerse constantes los factores influyentes resulta impropio la validación estableciendo los límites de tolerancia para estos factores. La constancia de los factores debe asegurarse con aparatos calibrados.
- Los resultados de la validación deben recogerse a nivel central y ponerse a disposición de todos los centros interesados. (23)

**El Proceso General de Validación incluye los siguientes puntos:**

- a) Definir e identificar los parámetros del proceso que sean claves.**
- b) Determinar el (los) paso (s) del proceso que sea(n) crítico(s) a fin de controlar los parámetros clave del producto.**
- c) Diseñar los límites de operación y las especificaciones del producto en proceso.**
- d) Diseñar y llevar a cabo experimentos que controlen el (los) paso(s) crítico(s).**
- e) Definir procedimientos de manufactura tentativos y complementar documentación de producción.**
- f) Revisar los procedimientos y documentación de fabricación. Esto deberá hacerse tanto por control de calidad como por manufactura y desarrollo, que en su caso emitirán la aprobación respectiva.**
- g) Proceder a la elaboración de lotes piloto estrictamente controlados y supervisados, lo que llevará a una redefinición de parámetros y las especificaciones del proceso en caso de ser necesario.**

**En consecuencia los pasos a seguir en un proceso de validación para un producto o proceso serán entonces:**

- 1.- Fijar las características deseables del producto**
- 2.- Fijar cuales son los criterios de aceptación y rechazo.**
- 3.- Seleccionar los procesos y equipos haciendo una clasificación de ellos.**
- 4.- Fijar procedimientos de manufactura que generen un control satisfactorio.**
- 5.- Mantener activamente un sistema de garantía de calidad que requiera de un proceso de revalidación oportuno.**
- 6.- Establecer los métodos de prueba y análisis a ser empleados.**

**Una vez que esta información haya sido recopilada, evaluada y completada en los casos necesarios, solo será necesario controlar y supervisar el proceso para certificar que el producto se elaboró de la misma forma y bajo las condiciones de operación previamente establecidas.**

**La validación debería llevarse a cabo por medio de los expertos en**

cada área quienes tienen la experiencia necesaria en sus campos de trabajo. Esto es absolutamente esencial por dos razones. Ante todo, solamente especialistas probadamente experimentados pueden afirmar la probabilidad y el impacto de un riesgo y deciden si el riesgo es tolerable o no.

En segunda instancia si la validación se desarrolla por medio de gente especial que solo está relacionada con la validación hay un peligro: que la validación desarrolle su propia dinámica y Transferencia de Validación.

Los documentos para transferencia de validación deberían consistir además en lo que sigue:

- 1.- Análisis de los riesgos para validación mostrando la investigación de las áreas críticas, riesgos posibles y causas concebibles.
- 2.- Las medidas de validación a tomarse como un resultado del análisis de riesgo y el plan simple, resultante del juicio de cobertura total.
- 3.- El protocolo de los resultados de los juicios efectuados de acuerdo con el plan total (o la cobertura total).
- 4.- La evaluación de los resultados y conclusiones en la forma de valores específicos y tolerancias permisibles para el proceso validado. (11)

La validación que se lleva a cabo y se documenta de la misma forma en diversas plantas debe ser lo más sencillo que se pueda para que las otras plantas comprendan los datos de validación de un mismo proceso.

## C.- ESQUEMA GENERAL DE VALIDACION

1.- Se debe poseer el conocimiento de todo el proceso que se va a validar a través de :

- a) La observación visual del proceso, así como el conocimiento físico de los equipos e instalaciones.
- b) La elaboración de diagramas de flujo, para distinguir las operaciones unitarias más importantes que participan en el proceso.
- c) El estudio de los manuales de instrucción de los equipos involucrados en las operaciones unitarias más importantes.

2.- En base a lo anterior elegir las variables de control, medibles que afecten el proceso, (como: la variación de peso, que es una especificación estrictamente controlada). Para realizar lo anterior nos podemos ayudar de los diagramas EPS (Entrada-Proceso-Salida), así como de los diagramas de Ishikawa, o bien del diagrama de ¿ es, no es ? ¿ se puede medir ? ¿ se puede controlar?. (ver el capítulo IV)

3.- Con éstas variables de control, se realizan evaluaciones o estudios estadísticos, para observar realmente si afectan el control del proceso, así como para poder determinar los rangos en los cuales serán controladas.

La forma de evaluar el experimento en caso de no exista una variable de respuesta específica (ejem. cuando a los frascos se les adicionó petrolato con un colorante, en el proceso de lavado de los mismos con el objeto de evaluar si se lavan o no y también como medir está variable .

4.- Preparar el protocolo de la forma señalada en los resultados.

5.- Determinar los rangos y las especificaciones proceder a diseñar un experimento, (ver capítulo V ) para la evaluación de las variables.

6.- Proceder a realizar reuniones con el personal involucrado en la validación, para informarles de lo que se está realizando y de lo que se va a realizar y solicitar su cooperación, que es la parte más importante y crítica en el desarrollo de una Validación. El Personal Involucrado en Generalmente en una Validación de Proceso, es:

- Gerencia de Producción
- Jefe del Area de Producción
- Gerencia del Departamento de Mantenimiento
- Jefe del departamento de producción
- Jefe del departamento de servicios
- Departamento de Ingeniería de la Calidad
- Departamento de Investigación y desarrollo
- Departamento de Control de Calidad
- Departamento de Aseguramiento de la Calidad
- Departamento de Ingeniería
- Planeación
- Proyectos
- Compras
- Dirección de planta

7.- Revisar las máquinas por el departamento de mantenimiento para que éstas se encuentren funcionando de acuerdo al diseño, y en base al manual de operación o en las mejores condiciones posibles.

(La maquinaria o equipo involucrado deberá contar con un programa de mantenimiento preventivo. Este programa será responsabilidad del departamento de mantenimiento.)

8.- Solicitar al departamento de Servicios; la colocación de alguna tubería, algún aparato, o algún servicio como agua, luz, presión, vacío, etc. De tal forma que se tenga en las mejores condiciones posibles, para que no interfieran variables extrañas durante el desarrollo del experimento.

9.- Calibrar los instrumentos de medición como Manómetros, balanzas analíticas, termómetros etc. Los cuales se requieran para controlar todas las variables medibles, del proceso, de tal forma que no exista posibilidad de error.

Se procede a correr el experimento en base el diseño del mismo.

10.- realizar el análisis de la variable de respuesta ( ejemplo grado de limpieza, en base a los datos obtenidos de las absorbancias con respecto a la media y a la desviación estandar de los mismos.)

11.- Realizar las gráficas de los resultados con respecto a la media y a la desviación estándar, cuando son altamente significativos estadísticamente de esta forma se analiza la interacción entre las variables de control del equipo, y cuáles son las variables que nos pueden traer problemas durante el control de la operación.

12.- Hasta aquí se obtiene el reporte del protocolo de Calificación.

13.- Posterior a las conclusiones se realizará una corrida confirmatoria con los valores obtenidos como ajuste óptimo en el protocolo de calificación.

(Corrida conformatoria, durante cinco turnos consecutivos se realizarán las pruebas que se llevaron a cabo durante el diseño del experimento en las mismas condiciones.)

14.- Analizar los datos por medio de un gráfico de control (histograma) y obtener el criterio para evaluar el proceso es decir si éste se está comportando de acuerdo a los ajustes óptimos. El paquete de validación inicial deberá incluir los siguientes documentos:

- Diseño del experimento para determinar relaciones entre variables de control vs. variables de respuesta e interacciones entre variables de control.
- Datos obtenidos del experimento.
- Estudio de calificación y datos obtenidos.
- Análisis de los datos (incluyendo gráficas).
- Reporte del cierre de protocolo (descrito en los resultados)

Los paquetes de revalidación, contendrán toda la información requerida en el protocolo de validación, así como los análisis y gráficas.

Los resultados de la validación serán convertidos en procedimientos estándar de operación, en los cuales se describirá el funcionamiento de la maquinaria y los ajustes óptimos para cada parámetro encontrado en los experimentos realizados.

Los paquetes que contienen la información tanto de las validaciones iniciales como de las revalidaciones, se mantendrán permanentemente en el archivo del centro de documentación, de manera ordenada y en una secuencia lógica a fin de que la información que se desee consultar éste siempre disponible.

#### **Modelo de Validación del Proceso de Lavado de Frasco.**

1.- Lo primero fue el conocimiento total del equipo detalladamente como son sus piezas, manejo, limpieza, mantenimiento, y funcionamiento en general.

2.- Se procede a identificar las variables de control, así como las de respuesta.

En caso de las variables de control solamente se requiere que se puedan medir exactamente con un instrumento de medición previamente calibrado.

En el caso de presión de agua potable, de agua desmineralizada la presión de aire, y la velocidad del carrusel se pueden medir y controlar con los manómetros instalados y el controlador de velocidad.

En el caso de las variables de respuesta se requirió, evaluar el grado de limpieza el cual no se encontraba la manera como se iba a medir se tuvieron que realizar una serie de experimentos para encontrar la forma como medirlo y se encontro que en este caso en particular y único se iba a aplicar una suspensión de petrolato

líquido con un colorante, azul de bromofenol, la cual se impregnó en las paredes y luego se llevó a cabo el experimento es decir se sometió a lavado en base a las condiciones dadas en el diseño del experimento, después de lavados se les adicionó agua destilada y se desprendió el residuo de colorante que aún había quedado en las paredes dando una coloración al espectrofotómetro obteniéndose absorbancias como resultados.

Esta manera de buscar como evaluar las variables de respuesta o bien la variables de control en este caso si son críticas dentro del proceso; es único y exclusivo para cada validación en particular, tiene su propio camino y problemática, así como la directriz para resolver los problemas que se presenten en este.

Enseguida se da aviso al departamento de mantenimiento y de servicios para que lleven a cabo la revisión y mantenimiento de la máquina para que está se encuentre en las mejores condiciones óptimas posibles, en caso del departamento de servicios se requirió la colocación de unos reguladores de presión de agua potable y aire, para con esto poder controlar más exactamente estas variables, lo cual se llevó su debido tiempo, factor muy importante ya que no debe haber variables que nos afecten el experimento.

Con todo esto se procede a la realización del protocolo de validación, se diseña un experimento y se corre este experimento del cual se obtendrán resultados los cuales se analizarán estadísticamente.

Teniendo las condiciones de ajuste óptimo se procede a realizar la corrida confirmatoria en la cual se obtendrán los resultados a los cuales la máquina o equipo debe operar es decir se encuentre siempre bajo un control estadístico.

Sin dejar de considerar como primera instancia que cada vez que hay un cambio dentro del proceso por ejemplo: el cambio de alguna pieza que controle en este caso nuestras variables de control, así como también si se cambia algún instrumento de medición manómetro, termómetro etc. el cual no se encuentre calibrado, o bien una descompostura etc. se de volver a realizar la corrida confirmatoria (Revalidación), para asegurarnos de que el proceso está trabajando como se dice que lo hace.

Se debe hacer hincapié de que no se valida porque los procesos esten dando problemas, si no se debe validar todos los procesos de fabricación para mantenerlos siempre bajo control es decir evitar que se presenten esos problemas, como por ejemplo en el caso del proceso de lavado de frasco se calificó y se validó no porque diera problemas sino para mantener el proceso bajo condiciones de control.

Dada esta situación se tiene la idea que validar los procesos farmacéuticos es muy costoso pero a la larga nos hace ahorrar en el sentido de que habrá menos rechazos por lo tanto menos pérdidas, viene siendo lo contrario porque esto es para perdurar la calidad de los productos; -mayor calidad - menos costo.

## **Modelo de Validación de Proceso de Llenado Aséptico de Antibióticos**

En este caso se siguió el procedimiento que a continuación se menciona:

1.- Conocimiento total del equipo en forma detallada como son sus piezas, manejo, limpieza, mantenimiento y funcionamiento en general.

2.- Identificación de las variables de control, así como las variables de respuesta.

En el caso de las variables de control se requirió la realización de una serie de estudios en conjunto con un análisis estadístico para evaluarlos y tomar una decisión sobre si se consideran como críticas al proceso, por ejemplo se evaluó el tamaño del frasco (altura) realizando la medición a 100 frascos de los cuales se observó que no existía una gran variabilidad, entre ellas y se utilizó para considerar la altura del disco dosificador respecto a la boca del frasco, otras de las variables que se evaluaron si era crítica o no fue la densidad aparente del polvo antibiótico y la humedad, las cuales no fueron consideradas como críticas y se descartaron, esos fueron los estudios realizados para determinar dichas variables de control. Las cuales son únicos y exclusivos para este proceso de llenado.

3.- Se da aviso al departamento de mantenimiento y servicios para que la máquina se encuentre en las mejores condiciones óptimas posibles.

4.- Se procede a preparar el protocolo de validación en el cual se incluye el diseño del experimento, del cual se obtendrán los resultados que se analizarán estadísticamente.

Dado que para el proceso de llenado aséptico de antibiótico en particular se requería un método de control estadístico del proceso para controlar la variación de peso de la máquina llenadora para lo cual se necesita una serie de pasos como mandar llamar a los proveedores para cotizar el equipo necesario como era una computadora PC2, una balanza analítica, una cubiertade acrílico para la balanza ya que se va a colocar dentro del área donde hay polvo, el que se dosifica, y su respectiva mesa especial de marmol para la balanza, esto es muy tardado se lleva mucho tiempo porque se comenzo desde diseñar la cubierta de la balanza, ( hacer esugema con medidas etc), así como también se pidió autorización al departamento de proyectos es decir va a ser el que nos va a decir si existe presupuesto para la adquisición del dicho equipo, si hay presupuesto se procede a la autorización de la dirección general de planta y ese es todo el tramite administrativo.

Enseguida se procedio a llamar a los proveedores a los cuales se les va a comprar estos equipos y todavía el tiempo que ellos tarden en surtir la solicitud de compra, todo esto como se observa para validar un proceso de fabricación farmacéutico se necesita tiempo, mucha tenacidad y paciencia para poder sobrepasar todos los obstaculos que se nos puedan presentar.

Hacemos un mayor énfasis que cada proceso es diferente y tenemos el caso de la operación de lavado, comparada con la operación de llenado, cada uno específico y especial en cuanto a su problemática. Pero eso si se los aseguro que a la larga es mejor porque se obtienen muchos beneficios y un menor costo claro no lo voy a negar a largo plazo pero es preferible y vale la pena.

## D.- PROTOCOLO DE VALIDACION

El desarrollo de un protocolo de validación constituye; el primer paso en cualquier proceso de validación. No se puede validar sobre la marcha, es absolutamente esencial establecer por adelantado el programa; definiendo que es lo que se va a hacer, como se van a manejar los datos y cuales son los resultados esperados.

Por lo que un Protocolo de validación es un documento que describe lo que se intenta lograr con el proceso y de qué manera, así como el equipo que se utilizará, el diseño y la construcción de ese equipo, las pruebas requeridas para demostrar que el equipo y proceso funcionaron apropiadamente así como los criterios de aceptación que deben cumplirse (34).

Dentro de un protocolo el objetivo, el propósito y las características pertinentes de diseño del proceso o del equipo; el procedimiento real a seguirse durante la validación, una descripción completa de cualquier prueba requerida y los resultados esperados o criterios de aceptación, deben de estar incluidos. El protocolo es simplemente el diseño experimental para aprobar la hipótesis.

Los protocolos se desarrollan en una base multidisciplinaria de tópicos de tal manera que representen diferentes perspectivas, expectativas y temores, todos enfocados a la realización del objetivo final, el cual es operar dentro de un estado de control. Las disciplinas involucradas son Ingeniería, Manufactura y Control de Calidad, y en forma adicional mantenimiento, Investigación y Desarrollo, Servicios Técnicos y otras disciplinas claves pueden también participar y contribuir al estudio, también es deseable involucrar al departamento de compras y ciertamente al de procesamiento de datos.

La Validación No debe ser iniciada fuera de un protocolo aprobado, este puede ser recopilado como parte final del programa de validación.

### Procedimiento General para la Elaboración de Protocolos

A) Los protocolos de prueba deberán contener al menos las siguientes secciones:

1.- Carátula: con los siguientes datos:

- a) Tipo de protocolo ( Evaluación, de Desarrollo y/o Validación.)
- b) Título: Deberá describir de una manera clara, sintética y

objetiva el contenido principal del protocolo.

c) Código: Este será asignado por el centro de documentación.

d) Fecha de elaboración

e) Nombre del director del estudio

f) Fecha estimada de terminación

g) Nombre de la persona que lo elaboró

h) Contenido: se señalarán en orden numérico todas las secciones del protocolo.

i) Aprobaciones (En esta sección se pondrán los nombres y puestos de las personas que deben firmar la aprobación del mismo entre ellas el Director de planta, Gerentes y jefes de todas las áreas involucradas y los supervisores de todas las áreas afectadas por las responsabilidades asignadas en el protocolo.

2.- Objetivo: Deberá describir de una manera clara y libre de ambigüedades, cual es el propósito de escribir el documento. Deberá usarse el número necesario de palabras teniendo en cuenta que entre menos sean, mejor se captará el sentido, siempre y cuando las palabras que contengan sean las que deban estar.

3.- Antecedentes: Deberán describirse cuales son los antecedentes de la situación que lleva a la necesidad de preparar tal protocolo. En el caso de validación de maquinaria nueva, ésta sección se denominará "Fundamentos de Operación", y en ella se describirán cuáles son los fundamentos en que esta basado el proceso que dicha maquina desarrolla, tanto teóricos como prácticos.

4.- Materiales: Deberán enlistarse los materiales o instrumentos que se utilizarán en los estudios. (manómetros, termómetros, el equipo a validar como sería la maquina lavadora, la maquina llenadora de frasco etc,).

5.- Documentos de referencia: Aquí se detallará la lista con todos los documentos que se apliquen al protocolo o que de alguna manera estén relacionados con él, como son procedimientos estándares de operación, especificaciones, estándares de aseguramiento de la calidad etc.

6.- Procedimiento: Esta sección contendrá la información general y descriptiva del método de evaluación a seguir. Deberá contener toda la información importante para el diseño de la prueba, muestreo y experimento a efectuarse.

7.- Criterios de aceptación: Se definirá en está sección todos aquellos criterios que los resultados deberán reunir para poder ser considerados como aceptables.

8.- **Responsabilidades** : Aquí se describirán los nombres de los responsables de llevar a cabo cada una de las partes del procedimiento.

9.- **Documentos afectados**: En esta sección se enlistan aquellos documentos que se verán afectados con cambios; en el caso de que los resultados obtenidos no fueran los esperados; así como los documentos que se necesitan generar como nuevos.

10.- **Anexos**: Esta sección contendrá todos aquellos formatos de reporte de datos que sean necesarios para la recopilación de datos. El diseño y uso de ellos es importante a fin de evitar que una vez que se han concluido las pruebas se detecte falta de información. Los anexos pueden también ser diagramas explicativos.

11.- **Tabla de tiempos**: Deberá anexarse una tabla de tiempos que describa todas las actividades a realizar y el tiempo estimado que llevará cada una de ellas. Esta tabla, de preferencia debe presentarse con gráficas de Gantt.

#### **B) Manejo de los Protocolos.**

1.- Una vez capturado el protocolo, se presentará al Centro Electrónico de Documentación (CDE), en donde se le asignará un código y se registrará el título y las palabras claves, así como su autor y director.

2.- El CDE se encargará de circular el documento para la obtención de firmas de aprobación de todas las personas que deban aprobarlo.

3.- Si durante la aprobación del documento se presentan sugerencias de modificaciones el CDE canalizará el protocolo al autor, para que sea revisado y/o considerado.

4.- Una vez firmado por todos los involucrados, el CDE preparará las copias que sean necesarias para que se inicien las pruebas, y mantendrá el original en archivo.

5.- Una vez concluido el protocolo, el director del estudio será el responsable de recopilar toda la documentación revisar que esté completa y correcta, en base a ella, se emitirá el reporte final del protocolo.

#### **Reporte Final de Protocolo.**

Este reporte deberá constar de las siguientes secciones:

a) **Carátula**: Deberá contener, al menos, las siguientes secciones:

-**Título**: Mencionando que es el reporte de cierre del protocolo en cuestión.

**-Resultado Final:** Aprobado o rechazado.

**-Firmas de Aprobación :** Deberán estar, además de la firma del director del estudio, las firmas de los Gerentes y Directores que aprobarón el protocolo.

b) **Objetivo:** Definiendo cual fué el objetivo del protocolo y si este se cumplió o no con las evaluaciones hechas, independientemente de los resultados obtenidos.

c) **Procedimiento:** Descripción de todo el proceso de evaluación, especialmente indicando aquellas situaciones en las que no se haya podido cumplir el plan original al pie de la letra, con todas las explicaciones pertinentes.

d) **Análisis de datos:** En esta sección se describirá el método empleado para hacer el análisis de los datos y los resultados obtenidos, así como gráficas de los mismos, etc.

e) **Conclusiones:** En esta sección se documentará cuales son las conclusiones obtenidas de todos los resultados. También se harán todas las recomendaciones que se consideren necesarias.

f) **Datos crudos:** Se anexarán al final del reporte todos los originales con los datos, así como gráficas del proceso y toda otra documentación que se haya generado durante el proceso.

Estos documentos deberán ser originales, a menos que estos deban, por mandato de algún organismo regulatorio, mantenerse en otro sitio.

g) **Solicitudes de documentos nuevos o cambios a documentos existentes:** En esta sección se anexarán las requisiciones de cambio a documentos existentes junto con una copia fotostática identificada como borrador del documento con las modificaciones pertinentes y/o las requisiciones de cambio para dar de alta un documento nuevo con el manuscrito del mismo.

6.- Una vez completado el reporte de cierre de protocolo, el Director del estudio recopilará las firmas de aprobación y entregará el reporte final completo al Supervisor de Documentación.

7.- El supervisor de documentación verificará que las firmas del reporte sean las necesarias, y procederá a tramitar los cambios solicitados.

8.- Una vez completados los requisitos, el Centro de Documentación procederá a archivar el reporte en el expediente correspondiente al protocolo.

9.- Toda la documentación de protocolos se guardará de manera

permanente. No se destruirá periódicamente, ni se guardará en archivo muerto. Siempre deberá estar disponible.

Existen ciertas medidas importantes y comunes a todas las validaciones que deben ser consideradas antes de seguir lo especificado en un protocolo las cuales son:

Primero.- La compañía debe asegurar que el equipo, instalaciones y personal estén calificados.

Segundo.- Todas las pruebas a equipo e instrumentos usados en el estudio deben ser calibrados y certificados.

Tercero.- Reproducibilidad de los desafíos o experimentos.

Un Modelo de Protocolo para cada Proceso específico debe ser desarrollado.

Por lo que aquí se presentan diferentes protocolos de validación para el Proceso de Llenado Aséptico de Polvos. En específico del proceso de lavado de frasco y del proceso de llenado de polvos.

## MODELO DE VALIDACION DE PROCESOS FARMACEUTICOS NO ESTERILES

### "SOLIDOS"

#### Procedimiento de Sólidos

El proceso de sólidos sigue una serie de operaciones unitarias en la manufactura reducción de tamaño (molienda) de agentes activos o ingredientes los cuales comunmente deben encontrarse dentro de las especificaciones de materias primas antes de la manufactura farmacéutica, las operaciones unitarias se presentan a continuación.

Operaciones unitarias de Formas Farmacéuticas Sólidas ( tabletas y cápsulas) .

#### Tabletas

- 1.- Mezclado de polvo.
- 2.- Granulación o aglomeración
- 3.- Secado
- 4.- Molienda o reducción del tamaño del gránulo
- 5.- Mezclado con desintegrantes y lubricantes.
- 6.- Compresión
- 7.- Recubierta

#### Cápsulas

- 1.- Mezclado de polvo
- 2.- Granulación (opcional)
- 3.- Secado (opcional)
- 4.- Molienda (opcional)
- 5.- Mezclado de polvo (opcional)
- 6.- Encapsulación

En el mezclado de polvos para compresión directa en tabletas comunmente se eliminan las etapas 2,3,4 y 5.

En el proceso de Validación para formas sólidas se deben de considerar los diferentes tipos de equipo empleado y el manejo de las variables claves del proceso para cada tipo de máquina.

El análisis de variables se presenta en la siguiente tabla para el proceso de sólidos.

Equipo	Variable del proceso Mayor	Parámetros de Prueba
Mezclador	Tiempo de mezclado, hoja RPM, distribución de partícula.	Análisis de mezclado
Granulador	Tiempo de mezclado, lamina RPM, velocidad de adición del solvente y cantidad.	tamaño de partícula análisis, wattmetro ohmetro.
Secador	Temperatura, tiempo, flujo de aire, contenido de humedad.	termistor, medidor de flujo, valor de humedad.
Molienda	Tamaño tamiz, hoja RPM velocidad de alimentación.	Análisis del tamaño de partícula.
Presión tableta	Velocidad de presión, fuerza de compresión, volumen de llenado.	Dureza, peso, desintegración tiempo tiempo de disolución (opcional)
Encapapsuladores	Velocidad de la maquina volumen llenado.	Peso, tiempo de desintegración, tiempo de disolución (opcional).
Recubrimiento	Temperatura, tiempo - flujo de aire, contenido de humedad.	termistor, medidor de flujo, valor de humedad, peso apariencia.

Ya establecida la validación del proceso y aceptada por el departamento de producción el proceso no puede ser repetido hasta que por ejemplo se requiera cambiar una pieza al equipo, o se realice un cambio significativo al procedimiento de manufactura, naturalmente cambios en la formulación también requieren de una revalidación.

Actividades para la Prevalidación de proceso de formas sólidas dosificadas.

Expertos dentro de la industria tienen la precaución de que sea aplicado lo más rapido posible el proceso de validación debido a las siguientes razones:

- 1.- Todavía no hay suficiente información respecto a los aspectos científicos e ingeniería de los procesos farmacéuticos sólidos.
- 2.- Variables del proceso tales como tamaño de partícula y forma, contenido de humedad (efecto de la humedad relativa) número de ingredientes por fórmula, variedad de equipo empleado para cada operación unitaria y diferentes requerimientos del tamaño del lote

son también numerosos y la posibilidad de interacción los hace difíciles para medir.

3.- Debido a que un gran número de compañías hacen productos sólidos, con variaciones en materias primas y una gran variedad de opciones de proceso y equipos son lo que hacen al proceso extremadamente difícil para su estandarización.

4.- El proceso de sólidos es fijo y depende de la habilidad del operador, sin embargo significativos avances tienen que ser hechos en la tecnología para automáticamente secar en lecho fluidizado y granulación, película de recubrimiento y modernas operaciones a presión.

Actualmente la función aseguramiento de calidad es una rutina, parte integral virtualmente de todas las compañías dentro de la industria. La prueba de biodisponibilidad y disolución del fármaco es casi rutinaria para muchos productos. Sin embargo muchos directores de control de calidad mantienen fijo que la calidad puede ser diseñada, más bien que probada dentro del producto. Si esto es verdad un método de asegurar que la calidad sea diseñada dentro de un producto puede ser la implementación de la Validación del Proceso. (51)

Elementos Claves a Validar para una forma farmacéutica sólida.

- 1.- Materias primas
- 2.- Reproducibilidad
- 3.- Calificación de equipo
- 4.- Pruebas en Control del proceso
- 5.- Pruebas de producto final
- 6.- Revisión de datos y resumen

#### 1.- Materias primas

Con respecto a las materias primas, es necesario conocer la calidad física, y tamaño de partícula de las materias primas que tienen que ver o que están relacionadas con la disponibilidad y efecto clínico de un producto.

Las características físicas de las materias primas pueden variar entre la fabricación de las sustancias farmacéuticas y en ocasiones, tienden a variar de lote a lote de algún fabricante. En resumen para permitir una disolución, variación en tamaño de partícula o densidad del lote, se tiene que tener un efecto en la uniformidad de la fabricación de las formas dosificadas por compresión directa o encapsulación directa. Para la fabricación de formas dosificadas en la síntesis del fármaco no está el problema. Si no el origen de donde se compra el fármaco es decir el proveedor, para lo cual se requiere de llevar a cabo una evaluación de los proveedores. (validación de proveedores ref. 61,62,63,64,65)

#### 2.- Reproducibilidad

Los próximos elementos incluyen la reproducibilidad de los procedimientos de manufactura. No se pueden emplear los resultados de la prueba del producto final y exigir que un proceso este validado si la etapas de éste son diversas.

Durante las inspecciones de las etapas de manufactura se ha observado que en el mezclado no existe una estandarización del proceso a menos que todos los mezcladores hayan sido calificados y el proceso de mezclado validado de tal forma que exista disponibilidad para el proceso.

Con respecto a la falta de "reproducibilidad" en el tamizado de materias primas lo importante está en relación a la gran cantidad de los excipientes. Así como también puede existir una gran dispersión de las materias primas, las cuales pueden tener un efecto significativo en la uniformidad de contenido y/o la disolución del producto final.

#### Calificación de equipo.

Las deficiencias asociadas con una dirección específica en la calificación del equipo si éste cumple para lo que fue hecho. Es suficiente establecer algunas variables importantes, por ejemplo en mezcladores la velocidad o rpm., así como también temperatura del mezclado, en especial si los constituyentes de la formulación son sensibles al calor.

Con la llegada de nuevos equipos de manufactura y cambios en proceso se tienen que tomar decisiones con respecto a la disponibilidad, obviamente esto no se puede hacer con datos históricos.

#### 4.- Pruebas de control en proceso.

El próximo elemento crítico en proceso y que conviene discutir las pruebas de control en proceso de lote a lote para las formas dosificadas fabricadas por el proceso de granulación húmeda, de tal forma que el nivel de humedad la pérdida por secado puede representar una especificación significativa. Se menciona que la dureza de la tableta está asociada con el fracaso de la disolución.

#### 5.- Pruebas al producto final

El siguiente elemento crítico incluye pruebas al producto final. Para productos con historial pequeño de datos adicionales, las pruebas al producto final pueden ser garantizadas. Esto puede corresponder a la prueba de disolución así como a la de uniformidad de contenido.

#### 6.- Revisión de datos y resumen

El último elemento en un programa de validación es la revisión de los datos y la elaboración del resumen. La revisión del historial de los datos de prueba, no son un nuevo concepto y el procedimiento para conducir a una revisión anual del producto.

La revisión de datos históricos puede incluir todas las especificaciones críticas incluyendo potencia, uniformidad de contenido, disolución y pureza.

Se considera que la validación de algunos productos es incompleta, ya que las características físicas del fármaco no están incluidas dentro de la validación.

Se reconoce que un lote puede fallar en cuanto a

especificaciones por falta de control en el proceso, y éste se puede considerar como validado.

En la validación del proceso de sólidos se consideran 6 pasos que nos aseguran por diseño y desafío que el proceso y el producto están disponibles.

El término diseño se refiere al desarrollo y la fase de la escala piloto. Las nuevas pruebas en proceso y control de procedimiento son como sigue:

- 1) Calibración y mantenimiento del proceso y equipo
- 2) Validación o calificación del proceso y equipo
- 3) Desafío auditoría, monitoreo o muestreo de etapas claves en el proceso.

Para algunos sistemas o procedimientos el método puede ser condensado a estas etapas.

- 1) Calibración y mantenimiento
- 2) Calificar o validar
- 3) Reto y auditoría y finalmente
- 4) Recalificar o revalidar

Etapas para el proceso de validación de formas sólidas dosificadas.

- 1.- Calibración : que el equipo sea propiamente calibrado como un parámetro clave.
- 2.- Validación : El proceso haga que esto este diseñado para hacerse basado sobre un antecedente o bien un programa piloto.
- 3.- Auditoría prueba que el equipo y proceso se encuentren en líneas de especificaciones.
- 4.- Revalidación : algún cambio en equipo o proceso requiere que las primeras 3 etapas sean repetidas.

Ya establecida la validación del proceso y aceptada por el departamento de producción el proceso no puede ser repetido hasta que por ejemplo se requiera cambiar una pieza al equipo, o se realice un cambio significativo al procedimiento de manufactura, naturalmente cambios en la formulación también requieren de una revalidación.

**Procedimiento General para Prueba de equipo de mezclado.**

Para la Validación del Equipo de mezclado, se sugiere el siguiente método:

En el caso de mezcladores intermitentes , se deberá arrancar el mezclador, se añadirán los ingredientes de acuerdo a la formulación y se parará el equipo a intervalos predeterminados para la toma de muestras.

Se registrarán las condiciones de operación mientras se procede a vaciar el mezclado.

Se determina el tiempo de vaciado así como la cantidad de producto que permanece adherido al equipo.  
Se procede a analizar las muestras tomadas para conocer las características del producto.  
Se tabularán y/o graficarán los resultados procediéndose inmediatamente a su interpretación.

#### **Ejemplo de Validación de Tabletas** **Objetivo**

Obtener una visión histórica, estadística y válida de un proceso específico de manufactura, como una primera etapa en un proceso de validación.

#### **Definiciones:**

**Proceso de manufactura.** Cada paso en la elaboración del producto.  
**Parámetro clave:** Características específicas de un producto que determinan su calidad, pureza o potencia, o que puede reflejar la variabilidad de un proceso de manufactura.

#### **Procedimiento:**

- 1) Elaborar un diagrama de flujo del proceso.
- 2) Seleccionar una muestra de lotes producidos en un lapso de dos años.
  - a) Si más de 100 lotes se produjeron, usar el 10 por ciento como tamaño de muestra.
  - b) Si menos de 100 lotes fueron producidos usar 10 lotes como muestra.
  - c) Si fueron menos de 10 lotes, utilizar todos los lotes.
- 3) Dividir el número de lotes producidos en varios rangos. El número de rangos deben igualar el tamaño de la muestra.
- 4) Usar un generador de números aleatorios para obtener una muestra de cada rango.
- 5) Examinar los registros de los lotes seleccionados en forma normal.
  - a) Si el registro muestra una desviación, descartar ese lote y seleccionar otro del mismo rango.
- 6) Determinar los parámetros clave para ese producto en particular.
- 7) Recopilar los datos y tabularlos.
- 8) Revisar los datos para exactitud de la tabulación.
- 9) Graficar los datos.
  - a) Usar una gráfica separada para cada parámetro
  - b) Usar los límites superiores e inferiores como escala de la gráfica.
  - c) Analizar los resultados en forma estadística.
- 10) Recopilar los resultados y presentarlos de la siguiente manera:
  - a) Carátula
  - b) Tabla de contenido
  - c) Procedimiento
  - d) Diagrama de flujo del proceso
  - e) Resultados obtenidos
- 11) Etiquetar la documentación y archivarla en la biblioteca de

manufactura, anotando:

- a) Nombre del producto
- b) Departamento
- c) Proceso de Validación
- d) Fecha.

En la Bibliografía del Manual de Validación de Boehringer Ingelheim se enlistan variables a controlar durante la validación de formas sólidas dosificadas. así como también en el Artículo de Validación de Procesos no esteriles (sólidos) de Benito David Couriel.

# DIAGRAMA DE FLUJO DE SOLIDOS



## MODELO DE VALIDACION DE PROCESOS FARMACEUTICOS ESTERILES

### " PROCESO DE LLENADO DE POLVOS"

Dada las condiciones de estos procesos es necesario validarlos porque:

- 1.- Se debe certificar que las operaciones cumplen su objetivo.
- 2.- Se requiere garantizar niveles estadísticos satisfactorios de ausencia de micro-organismos.
- 3.- Se debe asegurar los niveles requeridos de calidad:
  - Exactitud de formulación
  - Exactitud de dosificación
  - Atoxicidad
  - Apirogenicidad
- 4) Mayor conocimiento, dominio y control del proceso.
- 5) Optimización de la operaciones
- 6) Reducción de costos (incremento de rendimientos, reducción de fallas, corrección de problemas del proceso en base a los datos del estudio de validación)

#### Control Ambiental de Areas Estériles

Las condiciones ambientales dentro de la planta farmacéutica están determinadas por los requisitos de protección para el producto o el proceso que se lleva a cabo en el área, así como las condiciones más adecuadas para los operadores.

#### Programa de Control Ambiental para Areas Asépticas.

I. Calidad Microbiológica del Area	Ambiente Superficies
II. Evaluación de Filtros HEPA	Velocidad Integridad Prueba de reto con DOP Patrones de flujo
III. Evaluación de Sanitización	Placas Rodac Contaminación cruzada Auditores de Sanitización
IV. Pruebas de llenado	
V. Humedad y Temperatura	
I. Calidad Microbiológica del Area	

1.- Ambiente	Exposición de placas de exposición.	Diaria o por turno despues de sanitización. Por rutinas especificas o de algún especial interés.
	Muestreo de Aire	
2.- Superficies	Placas de Contacto (Rodac)	Evaluación de sanitizaciones

La exposición de cajas de petri con medios de cultivo en las áreas de producción permite evaluar la contaminación microbiana del aire de dichas areas. Esta evaluación constituye un control en proceso, que permite la detección de cualquier mal funcionamiento de los filtros HEPA y cualquier desviación de las Buenas Prácticas de Manufactura.

Para la producción aséptica de productos estériles son indispensables cuartos de flujo laminar y/o estaciones de aire puro filtrado a través de filtros HEPA.

La eficacia de las operaciones de limpieza y sanitización deben ser evaluadas continuamente.

Varias técnicas para evaluar dichas operaciones, se han desarrollado con respecto a la forma de la superficie que se va a examinar y la naturaleza de la información requerida. Pero todas tienen por objetivo asegurar que las instalaciones y el equipo estén adecuadamente limpios, y así, reducir la posibilidad de contaminación.

#### Auditorías de Sanitización

- Verificar contra la técnica establecida, los procedimientos seguidos durante la limpieza y sanitización.
- Tomar muestras de agua, jabón y sanitizante.
- Realizar el análisis de sanitizante por medio del método de "dilución de Uso"
- Frecuencia 2 veces por año.
- Límites:

Límites establecidos para la evaluación de limpieza en áreas asépticas.

#### Contaminación Cruzada (Antibióticos)

- Contaminación cruzada, es un indicador de la eficiencia de los sistemas de limpieza y del adecuado diseño de las áreas de producción.

El procedimiento para su detección en superficies es el siguiente:

- Preparación de material libre de antibiótico para su muestreo y análisis.
- Muestreo de la superficie, por medio del método de raspado.

- Hacer el análisis del antibiótico residual. Mediante el método de cilindro - placa.
- Frecuencia 2 veces al año.

El llenado aséptico de un fármaco es un proceso que presenta numerosas oportunidades de contaminación del producto final. Es por esto que la evaluación del ambiente y de las técnicas involucradas en la manufactura y llenado de estos productos son críticos para minimizar la posibilidad de contaminación.

En las pruebas de llenado se evalúa todo el equipo, procedimiento y ambiente asociados con el proceso de un producto estéril, las pruebas se llevan a cabo correctamente,

- 1.- Filtración estéril
- 2.- Esterilización de recipientes
- 3.- Esterilización del equipo de proceso
- 4.- Condiciones ambientales del área de llenado.
- 5.- Buenas Prácticas de Manufactura.

#### **Humedad y temperatura**

- Medición de la temperatura de bulbo húmedo y seco mediante el psicómetro.
- Lectura de la humedad en la capa psicométrica
- Lectura directa de humedad y temperatura mediante el higrómetro.
- Frecuencia:  
2 veces por semana.

El proceso de llenado es una de las operaciones más exitantes en la Industria Farmacéutica. Teniendo en cuenta los exigentes requerimientos demandados para el uso final del material a ser procesado. Todos los esfuerzos deben de ser empleados para sistematizar el proceso aséptico para producir estándares validados, reproducibles de la esterilidad del producto.

Se deberán realizar aquellos aseguramientos de confianza de esterilidad del producto sobre cada paso en los procesos asepticos que estan siendo validados para conocer los niveles de aseguramiento de la esterilidad. Los pasos de éste proceso incluyen:

- Contenedor / integridad de cerrado
- Esterilización del contenedor
- Esterilización del cerrado
- Esterilización del producto farmacéutico
- Esterilización del principio activo y del equipo que contiene y esta en contacto
- Llenado aséptico
- Sellado aséptico

El nivel de seguridad de esterilidad alcanzado en una función acumulativa de todos los pasos del proceso involucrados en la manufactura del producto.

En adición a las operaciones del proceso, los factores ambientales

En adición a las operaciones del proceso, los factores ambientales deben de ser validados para soportar demostrablemente el proceso aséptico. Esos factores ambientales incluyen, pero no limitan a :

- Parámetros de facilidad de diseño y operación
- Presiones diferenciales de cuartos
- Frecuencia de cambio de aire del cuarto
- Niveles de humedad y temperatura
- Eficacia de los filtros HEPA.

No puede ser exagerado el impacto de la participación humana en el proceso aséptico, y debe darse cuenta de que los niveles de esterilidad exigidos están sujetos a variables fortuitas del factor humano. El personal debe de ser entrenado para minimizar las variaciones en el sistema. Deben de ser preparados programas 0. específicos de entrenamiento relacionados con:

- Higiene personal
- Técnicas de vestido
- Técnicas manipulativas
- Seguridad
- Procedimiento de limpieza

El procesamiento aséptico es una de las operaciones que más se le exige en la Industria Farmacéutica, requiere de validación para asegurar la calidad del producto consistentemente de lote a lote. Para el llenado aséptico, la principal consideración que interesa de la calidad del producto es acerca de la seguridad de esterilidad para el producto farmacéutico y la habilidad de producir consistentemente ese nivel de seguridad de esterilidad.

- Algunos pasos básicos para la validación del sistema son:
- Diseño apropiado de las instalaciones y sistemas.
  - Desafío al sistema (probar aquellos métodos y sistemas "in situ").
  - Monitoreo del sistema (registrar los efectos del desafío)
  - Evaluación del sistema (evaluación de los datos para determinar si el sistema " in situ " puede realmente cumplir con los estándares establecidos) (niveles de confianza).

Quando se valida el sistema, es necesario que se esté de acuerdo sobre el criterio de aceptabilidad de la validación antes de llevar a cabo los desafíos.

Los criterios para la aceptabilidad de la validación pueden ser derivados de muchas fuentes; éstas fuentes incluyen, pero no son limitantes a:

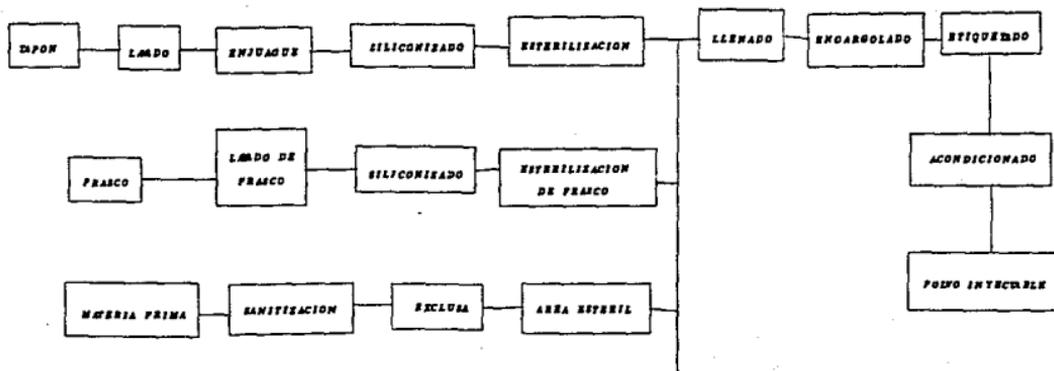
- Estándares publicados ( p. ejem. especificaciones de la NASA, WHO, GUIAS de la FDA, USP).
- Datos acumulados previamente en el sitio.

Debido a la gran importancia del proceso de llenado de polvos se presenta un modelo de validación del mismo, del cual presentó su diagrama de flujo del proceso así como también, el protocolo de validación del proceso de llenado y a su vez se muestra el

protocolo de la lavadora de frasco del que solo se logro calificar la máquina lavadora del cual se presentan resultados y un reporte de ese protocolo, así como la máquina llenadora de polvos solo se dejo preparado el protocolo de validación ya que todo proceso de validación se lleva su tiempo y no fue posible llevarlo a cabo.  
(68,69,70,71,72,73,74,75,76,77,78,79,80,81,82,83)

## DIAGRAMA DE FLUJO DE LLENADO DE POLVO ESTERIL

82



PROCOLO DE VALIDACION

TITULO: VALIDACION DEL PROCESO DE LLENADO DE ANTIBIOTICOS.

PROCOLO No. 10-10-01

PALABRAS CLAVE: VALIDACION, LLENADO, ANTIBIOTICOS

FECHA DE ELABORACION : 19 DE JUNIO DE 1990.

DIRECTOR DEL ESTUDIO : MARIA ELENA PEREZ HERNANDEZ.

FECHA ESTIMADA DE TERMINACION: 30 DE OCTUBRE DE 1990

CONTENIDO:                   1.0 OBJETIVO  
                              2.0 ANTECEDENTES  
                              3.0 MATERIALES  
                              4.0 DOCUMENTOS DE REFERENCIA  
                              5.0 PROCEDIMIENTO  
                              6.0 CRITERIOS DE EVALUACION  
                              7.0 RESPONSABILIDADES  
                              8.0 DOCUMENTACION

PREPARADO POR : M. RODRIGUEZ / MARIA ELENA PEREZ HERNANDEZ

APROBACIONES:

-----PUESTO: DIRECTOR DE PLANTA  
J.L. MARQUEZ

-----PUESTO: GERENCIA DE PRODUCCION  
E. M. DURAN

-----PUESTO: GCIA. INGENIERIA DE CALIDAD  
M. RODRIGUEZ

-----PUESTO: J. DE PROD. ANTIBIOTICOS  
C.J. RAMIREZ

-----PUESTO: GCIA. DE CONTROL DE CALIDAD  
H. FLORES

-----PUESTO: J. DE CONTROL DE CALIDAD  
M. JUAREZ

-----PUESTO: J. INVES. Y DESARROLLO  
A: BONILLA

-----PUESTO: JEFE DE METROLOGIA  
F. MONTES

## 1.0 OBJETIVO:

VALIDAR EL PROCESO DE LLENADO DE ANTIBIOTICOS.

## 2.0 ANTECEDENTES:

LA FINALIDAD DE LA VALIDACION DEL PROCESO DE LLENADO DE ANTIBIOTICOS ES GARANTIZAR QUE CADA UNA DE LAS OPERACIONES DEL PROCESO CUMPLAN SU FUNCION SATISFACTORIAMENTE Y POR TANTO EL PROCESO DE LLENADO SEA ESTABLE Y CAPAZ.

## 3.0 MATERIALES:

LOS ESPECIFICADOS PARA CADA PROTOCOLO INDIVIDUAL.

## 4.0 DOCUMENTOS DE REFERENCIA.

SUBPROTOCOLOS PARA CADA MAQUINA.

## 5.0 PROCEDIMIENTO.

5.1 UNA VEZ COMPLETADAS LAS PRUEBAS Y EL ANALISIS DE RESULTADOS DE CADA PROTOCOLO MENCIONADO EN LA SECCION 7.0 LOS RESPONSABLES PREPARARAN UN PAQUETE COMPLETO DE DOCUMENTACION DEL PROTOCOLO, EL CUAL DEBE CUBRIR TODOS LOS REQUISITOS DE CADA PROTOCOLO INDIVIDUAL, QUE DEBERAN SER, POR LO MENOS, LOS SIGUIENTES:

- COPIA DE TODOS LOS DOCUMENTOS DE REFERENCIA.
- COPIA DE TODOS LOS MANUALES DE SERVICIO, REPARACION Y OPERACION DE CADA MAQUINA.
- PLANOS ACTUALIZADOS DE INSTALACIONES, SERVICIOS Y MAQUINARIA QUE APLIQUE.
- DESCRIPCION DE LAS PRUEBAS REALIZADAS.
- DATOS CRUDOS OBTENIDOS.
- ANALISIS DE DATOS DESCRIBIENDO METODOS E INCLUYENDO GRAFICAS EN DONDE APLIQUE.
- RESULTADOS Y CONCLUSIONES.
- REPORTE FINAL DE CADA PROTOCOLO.

5.2 ESTA INFORMACION COMPLETA, SERA ENTREGADA POR EL RESPONSABLE DE CADA PROTOCOLO AL DIRECTOR DEL ESTUDIO QUIEN SERA RESPONSABLE DE REVISARLA Y CONFIRMAR QUE ESTE COMPLETA.

5.3 UNA VEZ REUNIDA TODA LA INFORMACION DE CADA PROTOCOLO, SI TODOS ELLOS CUMPLEN SATISFACTORIAMENTE SUS CRITERIOS INDIVIDUALES DE EVALUACION, SE PREPARARA EL REPORTE FINAL DE CIERRE DEL PRESENTE PROTOCOLO Y UNA VEZ CONCLUIDO SE ARCHIVARA EN EL CENTRO DE DOCUMENTACION ELECTRONICA Y SE DISTRIBUIRA SOLAMENTE UNA COPIA DEL REPORTE FINAL A TODOS LOS INVOLUCRADOS.

5.4 EN CASO DE QUE ALGUN PROTOCOLO INDIVIDUAL NO CUMPLA CON SUS CRITERIOS DE EVALUACION, SERA NECESARIO REVISAR LA INFORMACION OBTENIDA Y CON BASE EN ELLA DETERMINAR QUE PRUEBAS ADICIONALES SE

REQUERIRAN PARA LLEGAR AL PROCESO VALIDADO.

#### 6.0 CRITERIOS DE EVALUACION.

SI CADA UNA DE LAS OPERACIONES DEL PROCESO CUMPLE CON LOS CRITERIOS DE EVALUACION DENTRO DEL RESPECTIVO SUBPROTOCOLO, SE CONSIDERA QUE EL PROCESO ESTA VALIDADO.

#### 7.0 RESPONSABILIDADES.

OPERACION DEL PROCESO	SUB-PROTOCOLO	RESPONSABLE
LAVADO DE FRASCO	10-10-06-A	R.M. GOMEZ
ESTERILIZACION DE FRASCO	10-10-06-B	F. MONTES
PROCESADORA DE TAPON	10-10-06-C	M.E. PEREZ
LLENADO DE FRASCO	10-10-06-D	R.M. GOMEZ
ENGARGOLADO	10-10-06-E	M.E. PEREZ
ETIQUETADO	10-10-06-F	M.E. PEREZ
SIST. DE FILTRACION DE AIRE	10-10-06-G	F. MONTES
VALIDACION DE LOS PROCESOS		
DE SANITIZACION	10-10-06-H	H. FLORES
LLENADO DE MEDIO DE CULTIVO	10-10-06-I	M. RODRIGUEZ
REPORTE FINAL		M.E. PEREZ

CADA UNO DE LOS RESPONSABLES DE CADA SUB-PROTOCOLO COORDINARA LAS ACTIVIDADES COMPRENDIDAS EN EL MISMO.

#### 8.0 DOCUMENTACION.

LA EMISION DEL REPORTE FINAL ES RESPONSABILIDAD DEL DIRECTOR DEL ESTUDIO LOS CAMBIOS A DOCUMENTOS SE TRAMITARAN DE ACUERDO A LAS INSTRUCCIONES SEÑALADAS EN EL MANUAL DEL SISTEMA DE DOCUMENTACION.

PROTOCOLO DE VALIDACION

TITULO: VALIDACION DE LA MAQUINA LLENADORA DE ANTIBIOTICOS.

PROTOCOLO NO. 10-10-06D

PALABRAS CLAVE: VALIDACION, LLENADORA, ANTIBIOTICOS, MAQUINA.

FECHA DE ELABORACION: 29 DE JUNIO DE 1990.

DIRECTOR DEL ESTUDIO: ROSA MARIA GOMEZ VAZQUEZ.

FECHA ESTIMADA DE TERMINACION: 30 DE OCTUBRE DE 1990.

CONTENIDO:

- 1.0 OBJETIVO
- 2.0 ANTECEDENTES
- 3.0 MATERIALES
- 4.0 DOCUMENTOS DE REFERENCIA
- 5.0 PROCEDIMIENTO
- 6.0 CRITERIOS DE EVALUACION
- 7.0 RESPONSABILIDADES
- 8.0 DOCUMENTACION

PREPARADO POR: C. HUESCA / R. M. GOMEZ VAZQUEZ

APROBACIONES:

-----PUESTO: DIRECTOR DE PLANTA  
J.L. MARQUEZ

-----PUESTO: GERENCIA DE PRODUCCION  
E. M. DURAN

-----PUESTO: GCIA. INGENIERIA DE CALIDAD  
M. RODRIGUEZ

-----PUESTO: JEFE DEL AREA DE ANTIBIOTICO  
C.J. RAMIREZ

-----PUESTO: GCIA. DE MANTENIMIENTO  
D. MANRIQUEZ

-----PUESTO: JEFE DE MANTENIMIENTO  
M.A. PEREZ

-----PUESTO: JEFE DE INVES. Y DESARROLLO  
A. BONILLA

-----PUESTO: JEFE DE METROLOGIA  
F. MONTES

-----PUESTO: GCIA. DE CONTROL DE CALIDAD  
H. FLORES

## 1.0 OBJETIVO:

VALIDAR LAS MAQUINAS LLENADORAS DEL AREA DE ANTIBIOTICOS PARA DAR UN ALTO GRADO DE SEGURIDAD DE QUE EL PROCESO PROPORCIONARA EN FORMA CONSISTENTE UN PRODUCTO QUE CUMPLA CON LAS ESPECIFICACIONES Y ATRIBUTOS DE CALIDAD PREVIAMENTE ESTABLECIDOS.

## 2.0 ANTECEDENTES:

EL PRESENTE ESTUDIO TIENE LA FINALIDAD DE ENCONTRAR LAS CONDICIONES PARA EL AJUSTE OPTIMO DE LA MAQUINA. ADEMÁS SE TENDRÁ EN CUENTA LA CORRECCION DE LOS SIGUIENTES PUNTOS: AJUSTE DE LA MAQUINA, DISMINUIR LA CANTIDAD DE POLVO EN LA CINTA TRANSPORTADORA, DESCONTROL DEL TAPONADO, ASÍ COMO EL MANTENIMIENTO PREVENTIVO Y LA LIMPIEZA ADECUADOS YA QUE TODO ESTO AFECTA AL FUNCIONAMIENTO Y AJUSTE ADECUADO DE LA MAQUINA. PARA LO CUAL SE RECOMIENDA APOYARSE EN EL MANUAL DE FUNCIONAMIENTO DE LA MAQUINA LLENADORA.

## 3.0 MATERIALES.

3.1 BALANZA ANALITICA CALIBRADA

3.2 MAQUINAS LLENADORAS DEL AREA DE ANTIBIOTICOS

3.3 MANOMETROS CALIBRADOS

3.4 VERNIER

3.5 FRASCOS

3.6 ANTIBIOTICO EN POLVO

## 4.0 DOCUMENTOS DE REFERENCIA

4.1 03-85-40 PROCEDIMIENTO DE AJUSTE Y OPERACION DE LA LLENADORA ZANASI ZETA 300.

4.2 03-85-41 PROCEDIMIENTO DE ARMADO Y DESARMADO DE LA MAQUINA ZANASI ZETA 300.

4.3 MANUAL DE INSTRUCCIONES MD 300  
NUOVA ZANASI IMAGROUP

4.4 97-70-10 DETERMINACION DE LA VARIACION DE PESO PROMEDIO EN POLVOS DOSIFICADOS EN FRASCO AMPULA.

## 5.0 PROCEDIMIENTO.

5.1 EL PERSONAL DE MANTENIMIENTO REVISARA LA MAQUINA AJUSTANDO Y/O CAMBIANDO TODAS AQUELLAS PARTES QUE SEAN NECESARIAS A FIN DE ASEGURAR QUE ESTA SE ENCUENTRE FUNCIONANDO DE ACUERDO A DISEÑO EN BASE AL MANUAL DE OPERACION.

5.2 SE PROCEDE A PREPARAR UN DISEÑO DEL EXPERIMENTO TOMANDO EN CONSIDERACION LAS SIGUIENTES VARIABLES DE CONTROL Y DE RESPUESTA:

### 5.2.1 VARIABLES DE CONTROL

- REGULACION DE LA PRESION DE LA EXPULSION DEL POLVO Y LIMPIEZA DE LAS RANURAS

- CONTROL DEL PESO DEL POLVO DE ACUERDO A LA DOSIFICACION

- POSICION CORRECTA DEL DISCO DOSIFICADOR CON RELACION A LA BOCA DEL FRASCO.

### 5.2.2 VARIABLES DE RESPUESTA

- PESO DEL POLVO LLENADO

- CANTIDAD DE POLVO DERRAMADO

- FRASCO SIN TAPON
- FRASCO SIN POLVO

SE REALIZARA ENTONCES EL EXPERIMENTO Y SE ANALIZARAN LOS DATOS

5.3 UNA VEZ OBTENIDAS LAS CONCLUSIONES, SE REALIZARA UNA CORRIDA CONFIRMATORIA CON LOS VALORES OBTENIDOS COMO AJUSTE OPTIMO DE LA SIGUIENTE MANERA:

5.3.1 SE EVALUARA POR MEDIO DE LA PRUEBA DE VARIACION DE PESO UN TOTAL DE 50 FRASCOS MUESTREADOS A INTERVALOS DE 30 MIN. DURANTE UN TURNO.

ESTE SE EFECTUARA Y SE MANTENDRA CONSTANTEMENTE, ES DECIR SE TENDRA UN CONTROL ESTADISTICO DEL PROCESO DE MANERA PERMANENTE. CON UN PROGRAMA COMPUTARIZADO EL CUAL NO REGISTRE EL PESO Y NOS DE UNA GRAFICA DEL COMPORTAMIENTO DEL PROCESO LO CUAL NOS INDIQUE EN QUE MOMENTO EXISTE UNA VARIACION Y POR TANTO CORREGIRLA. ESTO ES A FIN DE SIEMPRE MANTENER EL PROCESO BAJO CONTROL.

5.3.2 SE GRAFICARAN LOS RESULTADOS DEL PESO INDIVIDUAL VS TIEMPO EN ORDEN DE PRODUCCION, DE POR LO MENOS 50 FRASCOS. SI ESTA GRAFICA NO MUESTRA NINGUN COMPORTAMIENTO EXTRAÑO QUE DEMUESTRE LA PRESENCIA DE CAUSAS ESPECIALES DE VARIACION (ES DECIR TENDENCIAS, AGRUPAMIENTOS ETC.) SE CONTINUA CON LAS SIGUIENTES ETAPAS. EN CASO CONTRARIO, SE CORREGIRAN LAS CAUSAS RAIZ DE ESTA VARIACION Y ENTONCES PODRA PROCEDERSE.

SI SE OBSERVA QUE EL HISTOGRAMA Y/O GRAFICA DE CORRIDA TIENE UN COMPORTAMIENTO FUERA DE LO ESPERADO, ES DECIR NO TIENE UNA DISTRIBUCION NORMAL DEBEN IDENTIFICARSE LAS CAUSAS ESPECIALES DE ESTE COMPORTAMIENTO Y CORREGIRSE ANTES PROCEDER PREPARANDOSE ENTONCES EL MISMO DIA Y MISMO TURNO A FIN DE EVITAR LA INCLUSION DE VARIABLES EXTRAÑAS NO IDENTIFICADAS.

5.3.3 AL MISMO TIEMPO SE PREPARARA UN HISTOGRAMA DE FRECUENCIA CON LOS MISMOS VALORES PARA DETERMINAR SI LA POBLACION ES UN SISTEMA NORMALMENTE DISTRIBUIDO.

5.3.4 SI ESTA INDICA NORMALIDAD SE PROCEDE A ESTABLECER UN GRAFICO DE CONTROL A CORTO PLAZO DE  $\bar{X}$  Y  $R$  QUE PROPORCIONE POR LO MENOS 50 MUESTRAS.

5.3.5 SI EL GRAFICO DE CONTROL NO MOSTRO NINGUN PROBLEMA SE PROCEDE A DETERMINAR LOS VALORES  $C_p$ ,  $C_{pk}$  Y  $C_{pi}$  DEL PROCESO. (CAPITULO IV).

## 6.0 CRITERIOS DE EVALUACION

6.1 SI DESPUES DEL ANALISIS ESTADISTICO Y EL CALCULO DEL  $C_p$ ,  $C_{pk}$  Y  $C_{pi}$  ESTE ES MAYOR DE 1.5 SE CONSIDERA QUE EL PROCESO ES ALTAMENTE CAPAZ.

6.2 SI POR EL CONTRARIO EL  $C_p$  Y  $C_{pk}$  SON MENORES QUE 1.5 ENTONCES EL PROCESO NO ES CAPAZ Y DEBERAN DETERMINARSE LAS ACCIONES A TOMAR PARA ARREGLARLO.

## 7.0 RESPONSABILIDADES

7.1 REVISION Y MANTENIMIENTO DE LA MAQUINA.

M.A. PEREZ.

7.2 DISEÑO DEL EXPERIMENTO

R.M. GOMEZ VAZQUEZ.

7.3 AJUSTE DE LA MAQUINA A DIFERENTES CONDICIONES SEGUN EL DISEÑO DEL EXPERIMENTO.

OPERADORES DEL AREA DE LLENADO DE ANTIBIOTICOS.

7.4 TOMA DE MUESTRAS CADA 30 MIN

R.M. GOMEZ VAZQUEZ.

7.5 ANALISIS DE RESULTADOS (HACER GRAFICAS, HISTOGRAMAS ETC.)

R.M.GOMEZ VAZQUEZ

7.6 EMISION DEL REPORTE FINAL.

R.M. GOMEZ VAZQUEZ.

7.7 ANALISIS DEL POLVO

P. GONZALEZ

7.8 CALIBRACION DE INSTRUMENTOS

G. LOPEZ

8.0 DOCUMENTACION

TODA LA INFORMACION GENERADA SE EMITIRA EN LE REPORTE FINAL DEL PRESENTE PROTOCOLO LO CUAL ES RESPONSABILIDAD DEL DIRECTOR DEL PROYECTO R.M. GOMEZ VAZQUEZ.

PROTOCOLO DE VALIDACION

TITULO: VALIDACION DE LA MAQUINA LAVADORA DE FRASCO VIAL DEL AREA DE ANTIBIOTICOS.

PROTOCOLO NO. 10-10-06A

PALABRAS CLAVE: VALIDACION, MAQUINA LAVADORA, ANTIBIOTICOS.

FECHA DE ELABORACION: 29 DE JUNIO DE 1990.

DIRECTOR DEL ESTUDIO: ROSA MARIA GOMEZ VAZQUEZ.

FECHA ESTIMADA DE TERMINACION.

CONTENIDO:                   1.0 OBJETIVO  
                              2.0 ANTECEDENTES  
                              3.0 MATERIALES  
                              4.0 DOCUMENTOS DE REFERENCIA  
                              5.0 PROCEDIMIENTO  
                              6.0 CRITERIOS DE EVALUACION  
                              7.0 RESPONSABILIDADES  
                              8.0 DOCUMENTACION

PREPARADO POR : C. HUESCA / R. M. GOMEZ VAZQUEZ

APROBACIONES :

-----PUESTO: DIRECTOR DE PLANTA  
J.L. MARQUEZ

-----PUESTO: GERENCIA DE PRODUCCION  
E.M. DURAN

-----PUESTO: GCIA. DE ING. DE CALIDAD  
M. RODRIGUEZ

-----PUESTO: JEFE DEL AREA DE ANTIB.  
C.J. RAMIREZ

-----PUESTO: GCIA. DE INGENIERIA  
D. MANRIQUEZ

-----PUESTO: JEFE DE MANTENIMIENTO  
M.A. PEREZ

-----PUESTO: JEFE DE INV. Y DESARROLLO  
A. BONILLA

-----PUESTO: JEFE DE METROLOGIA  
F. MONTES

-----PUESTO: GCIA. DE CONTROL DE CALIDAD  
H. FLORES

## 1.0 OBJETIVO:

VALIDAR LA MAQUINA LAVADORA DE FRASCO VIAL PARA DAR UN ALTO GRADO DE SEGURIDAD DE QUE EL PROCESO PROPORCIONARA EN FORMA CONSISTENTE UN PRODUCTO QUE CUMPLA CON LAS ESPECIFICACIONES Y ATRIBUTOS DE CALIDAD PREVIAMENTE ESTABLECIDOS.

## 2.0 ANTECEDENTES

EL PRESENTE ESTUDIO TIENE LA FINALIDAD DE ENCONTRAR LAS CONDICIONES PARA EL AJUSTE OPTIMO DE LA MAQUINA.

ADEMAS SE TENDRA EN CUENTA LA CORRECCION DE LOS SIGUIENTES PROBLEMAS:

QUE HAYA UNA SECUENCIA DE LAVADO AGUA-AIRE, LAS TUBERIAS DE INYECCION SE ENCUENTREN DESTAPADAS, EL FUNCIONAMIENTO ADECUADO DE LOS FILTROS DE AGUA Y AIRE, ASI COMO UNA LUBRICACION, LIMPIEZA Y MANTENIMIENTO PREVENTIVO ADECUADOS, YA QUE TODO ESTO INFLUYE PARA EL FUNCIONAMIENTO Y AJUSTE ADECUADO DE LA MAQUINA.

PARA ESTO NOS PODEMOS AUXILIAR CON EL MANUAL DE FUNCIONAMIENTO DE LA MAQUINA LAVADORA.

## 3.0 MATERIALES

3.1 4 MAQUINA LAVADORA H. STRUNK + CO DEL AREA DE ANTIBIOTICOS

3.2 MANOMETROS CALIBRADOS

3.3 100 FRASCOS DE 10 Y 25 ML.

## 4.0 DOCUMENTOS DE REFERENCIA

4.1 06-82-01 PROCEDIMIENTO PARA EFECTUAR CAMBIOS DE FILTROS PARA AGUA Y AIRE EN LAS LAVADORAS DE FRASCO AMPULA.

4.2 03-82-10 PROCEDIMIENTO PARA MUESTREO Y ANALISIS DE AGUA POTABLE, DESTILADA Y DESMINERALIZADA.

4.3 INSTRUCCIONES DE SERVICIO PARA LA MAQUINA TIPO RWD.  
INSTRUCCIONES DE SERVICIO DE RNR B01 Y RNR A01

## 5.0 PROCEDIMIENTO

5.1 EL PERSONAL DE MANTENIMIENTO REVISARA LA MAQUINA AJUSTANDO Y/O CAMBIANDO TODAS AQUELLAS PARTES QUE SEAN NECESARIAS A FIN DE ASEGURAR QUE ESTA SE ENCUENTRE FUNCIONANDO DE ACUERDO A DISEÑO EN BASE AL MANUAL DE OPERACION.

5.2 SE PROCEDE A PREPARAR UN DISEÑO DE EXPERIMENTO Y TOMANDO EN CONSIDERACION LAS SIGUIENTES VARIABLES DE CONTROL Y DE RESPUESTA:

### 5.2.1 VARIABLES DE CONTROL

- CONTROL DE LA PRESION DEL AIRE
- CONTROL DE LA PRESION DEL AGUA POTABLE
- CONTROL DE LA PRESION DEL AGUA DESMINERALIZADA
- CONTROL DE LA VELOCIDAD DEL CARRUSEL DE LOS FRASCOS DE 10 Y 25 ML.

### 5.2.2 VARIABLES DE RESPUESTA

- DETERMINACION DEL GRADO DE LIMPIEZA POR MEDIO DE LA ADICION A CADA FRASCO DE 0.5 ML. DE UNA SUSPENSION DE AZUL DE BROMOFENOL EN PETROLATO PREVIAMENTE PREPARADOS ( DOS DIAS ANTES ), Y EVALUARLOS ESPECTROFOTOMETRICAMENTE.
- NUMERO DE FRASCOS DAÑADOS POR LA LAVADORA

5.3 UNA VEZ OBTENIDAS LAS CONCLUSIONES SE REALIZARA UNA CORRIDA CONFIRMATORIA CON LOS VALORES OBTENIDOS COMO AJUSTE OPTIMO DE LA SIGUIENTE MANERA:

5.3.1 SE EVALUARA POR MEDIO DE UN GRAFICO DE CONTROL DE P O PN.

5.3.2 SE GRAFICARAN LOS RESULTADOS DE P VS EL NUMERO DE SUBGRUPOS O BIEN DE PN VS EL NUMERO DE SUBGRUPOS.

SIESTA GRAFICA PRESENTA ALGUNA VARIACION, SE PROCEDE A IDENTIFICAR LA CAUSA QUE LO OCACIONO Y REGRESAMOS NUEVAMENTE AL AJUSTE DE LA MAQUINA (VARIABLES DE CONTROL).

SI ESTA GRAFICA NO PRESENTA NINGUNA VARIACION ESTO INDICA QUE LA MAQUINA SE ESTA COMPORTANDO DE ACUERDO A LOS AJUSTES OPTIMOS LO CUAL NOS INDICA QUE EL PROCESO ESTA DENTRO DE CONTROL ESTADISTICO.

6.0 CRITERIOS DE EVALUACION SE OBSERVARA EL COMPORTAMIENTO DEL PROCESO A TRAVES DE LOS GRAFICOS DE CONTROL DURANTE CINCO TURNOS CONSECUTIVOS DE OPERACION. SI NO SE PRESENTA NINGUN COMPORTAMIENTO ANORMAL DEL PROCESO, LA VALIDACION SE CONSIDERA ACEPTABLE EN CASO CONTRARIO SERA NECESARIO CORREGIR LAS CAUSAS ESPECIALES DE VARIACION Y EMPEZAR A CONTAR DE NUEVO LOS CINCO TURNOS CONSECUTIVOS.

SI DESPUES DEL ANALISIS ESTADISTICO SE OBSERVA QUE NO EXISTE VARIACION DENTRO DE LA GRAFICA DE CONTROL SE DICE QUE LA MAQUINA ESTA TENIENDO UN COMPORTAMIENTO ADECUADO LO CUAL INDICA QUE EL PROCESO ESTA BAJO CONTROL ESTADISTICO.

#### 7.0 RESPONSABILIDADES

##### 7.1 REVISION Y MANTENIMIENTO DE LA MAQUINA

M.A. PEREZ

##### 7.2 DISEÑO DEL EXPERIMENTO

R.M. GOMEZ VAZQUEZ

##### 7.3 AJUSTE DE LA MAQUINA A DIFERENTES CONDICIONES SEGUN EL DISEÑO DEL EXPERIMENTO OPERADORES DE LA MAQUINA LAVADORA DEL AREA DE ANTIBIOTICOS

##### 7.4 SUPERVISION DEL EXPERIMENTO Y TOMA DE MUESTRAS

R.M. GOMEZ VAZQUEZ

##### 7.5 ANALISIS ESPECTROFOTOMETRICO DE LAS MUESTRAS.

M. GONZALEZ

##### 7.6 CALIBRACION DEL EQUIPO

G. HERNANDEZ

##### 7.7 ANALISIS DE LOS RESULTADOS (HACER GRAFICAS)

R.M. GOMEZ VAZQUEZ

##### 7.8 TIEMPO DE PRUEBA

C. J. RAMIREZ

##### 7.9 EMISION DEL REPORTE FINAL

R.M. GOMEZ VAZQUEZ

#### 8.0 DOCUMENTACION

TODA LA INFORMACION GENERADA SE EMITIRA EN REPORTE FINAL DEL PRESENTE PROTOCOLO LO QUE ES RESPONSABILIDAD DE DIRECTOR DEL PROYECTO R.M. GOMEZ VAZQUEZ.

HOJA DE DATOS VALIDACION LAVADO DE FRASCOS PROTOCOLO 10-10-06							
VARIABLE GRADO DE LIMPIEZA			FECHA:		HOJA 1		
MUESTRA	EXP.1	EXP.2	EXP.3	EXP.4	EXP.5	EXP.6	EXP.7
1	2.197	3.004	1.965	2.246	0.137	0.003	0.817
2	0.584	1.975	2.415	3.587	0.121	0.004	1.935
3	2.248	2.518	2.774	3.470	0.026	0.003	1.893
4	2.282	2.106	1.907	1.443	0.108	0.006	1.334
5	2.750	2.423	1.675	1.924	0.0040	0.021	1.139
6	2.003	2.074	2.272	3.292	0.104	0.700	1.817
7	3.403	2.224	2.405	3.317	0.137	1.583	1.959
8	1.989	1.560	3.119	3.398	0.089	0.652	2.704
9	1.398	2.662	2.099	3.519	0.078	1.517	2.475
10	2.426	1.791	1.302	3.336	0.009	0.934	1.696
11	0.211	1.917	2.261	2.855	0.002	1.403	2.247
12	1.947	2.817	2.603	2.190	0.004	0.694	1.867
13	0.954	2.931	2.705	3.436	0.0040	1.552	1.888
14	0.292	2.252	1.853	2.039	0.028	1.991	2.659
15	1.568	0.017	3.179	2.208	0.007	2.873	2.578
PROMEDIO	1.750	2.151	2.302	2.817	0.057	0.957	1.934
DEV. STD	0.915	0.726	0.523	0.725	0.0542	0.902	0.549
ABSORBANCIAS A UNA LONGITUD DE ONDA DE 592 NM.							

<b>HOJA DE DATOS VALIDACION DE LAVADO DE FRASCO</b>				
<b>VARIABLE: GRADO DE LIMPIEZA</b>			<b>HOJA 2</b>	
<b>MUESTRA</b>	<b>EXP. 8</b>	<b>EXP. 9</b>	<b>EXP. 10</b>	<b>EXP. 11</b>
1	0.857	0.116	0.015	0.003
2	0.269	0.017	0.013	0.004
3	2.002	0.013	0.010	0.003
4	0.219	0.184	0.012	0.008
5	0.875	1.128	0.011	0.004
6	1.432	1.071	0.0170	0.003
7	0.654	1.174	2.846	0.001
8	0.927	0.845	2.401	0.002
9	0.748	0.711	2.427	0.002
10	1.258	1.885	1.867	0.003
11	1.506	1.064	3.152	0.002
12	1.177	1.083	2.227	0.002
13	1.618	1.025	2.233	0.011
14	1.720	1.286	2.942	0.007
15	1.982	1.126	3.039	0.348
<b>PROMEDIO</b>	1.149	0.850	1.547	0.026
<b>DESV. STD.</b>	0.563	0.540	1.338	0.088
<b>ABSORBANCIAS A UNA LONGITUD DE ONDA DE 592NM.</b>				

REPORTE DE PROTOCOLO 10-10-06A

TITULO: VALIDACION DE LA MAQUINA LAVADORA DE FRASCO VIAL DEL AREA DE ANTIBIOTICOS.

PROTOCOLO: 10-10-06A

PALABRAS CLAVE: VALIDACION, MAQUINA LAVADORA, ANTIBIOTICO.

FECHA DE ELABORACION : 30 DE OCTUBRE DE 1990

DIRECTOR DEL ESTUDIO: ROSA MARIA GOMEZ VAZQUEZ

CONTENIDO: 1.0 RESULTADOS ANALITICOS  
2.0 ANALISIS DE DATOS  
3.0 ANALISIS DE GRAFICAS  
4.0 COMENTARIOS Y CONCLUSIONES

---

RECOMENDACION: DADO LOS RESULTADOS OBTENIDOS PODEMOS CONSIDERAR QUE LA MAQUINA OPERE A LAS CONDICIONES QUE TRABAJA NORMALMENTE ES DECIR A 6.5-7 VELOCIDAD DEL CARRUSEL, PRESION DE AGUA POTABLE 3.0 PSI., PRESION DEL AGUA DESMINERALIZADA 1.5 PSI., PRESION DE AIRE 0.5 PSI. ASI COMO SI SE PRESENTARAN PROBLEMAS DE UN MUY MAL ESTADO DE LOS FRASCOS EN CUANTO A SUCIEDAD SE DEBE BAJAR AL MINIMO LA VELOCIDAD DEL CARRUSEL Y AUMENTAR AL MAXIMO LA PRESION DE AGUA POTABLE. LA PRESION DE AIRE Y LA PRESION DEL AGUA DESMINERALIZADA QUE OPERE EN LAS MISMAS CONDICIONES QUE OPERAN NORMALMENTE.

---

APROBACIONES:

-----PUESTO: DIRECTOR DE PLANTA  
J.L. MARQUEZ

-----PUESTO: GERENCIA DE PRODUCCION  
E. M. DURAN

-----PUESTO: GCIA. DE ING. CALIDAD  
M. RODRIGUEZ

-----PUESTO: JEFE DEL AREA DE ANTIB.  
C. J. RAMIREZ

-----PUESTO: GCIA. DE INGENIERIA  
D. MANRIQUEZ

-----PUESTO: JEFE DE MANTENIMIENTO  
M.A. PEREZ

-----PUESTO: JEFE DE METROLOGIA  
F. MONTES

## 1.0 RESULTADOS ANALITICOS

SE REALIZARON LAS CORRIDAS EN BASE AL DISEÑO DEL EXPERIMENTO CON LOS 165 FRASCO PREPARADOS PREVIAMENTE CON UNA SUSPENSIÓN DE AZUL DE BROMOFENOL EN PETROLATO (0.2g AZUL DE BROMOFENOL EN 20 ml DE PETROLATO) Y DISPERSADA ESTA HOMOGENEAMENTE, OBTENIDAS ESTAS MUESTRAS SE PROCEDIO A LA PREPARACION DE ESTAS CON AGUA DESTILADA 20 ml. CADA FRASCO, PARA SU POSTERIOR EVALUACION DE LA VARIABLE GRADO DE LIMPIEZA POR MEDIO DE LA LECTURA DE ABSORBANCIA EN EL ESPECTROFOTOMETRO VISIBLE A 592 NM, DE LAS 15 FRASCOS DE CADA CORRIDAD.

RECOLECTADOS ESTOS DATOS SE PROCEDE A SACAR SU MEDIA Y DESVIACION ESTANDAR DE CADA CORRIDA.

## 2.0 ANALISIS DE DATOS

ANALIZANDO LA TABLA DE ANALISIS DE VARIANZA PARA LA VARIABLE GRADO DE LIMPIEZA CON RESPECTO A LA MEDIA PODEMOS OBSERVAR QUE LOS CONTROLES DELA PRESION DE AGUA POTABLE, VELOCIDAD DE CARRUSEL SONALTAMENTE SIGNIFICATIVO ESTADISTICAMENTE.Y CON RESPECTO A LA MEDIA LAS DEMAS VARIABLES Y LAS INTERACCIONES ENTRE ESTASNO SON SIGNIFICATIVAS ESTADISTICAMENTE, LO CUAL INDICA QUE ESTAS DOS VARIABLES, VELOCIDAD DEL CARRUSEL Y CONTROL DE LA PRESION DEL AGUA POTABLE, ESTAN AFECTANDO NUESTRO PROCESO DE LAVADO DE FRASCO.

IGUALMENTE ANALIZANDO LA TABLA DE ANALISIS DE VARIANZA DE LA VARIABLE GRADO DE LIMPIEZA CON RESPECTO A LA DESVIACION ESTANDAR SE OBSERVA NUEVAMENTE QUE LA INTERACCION DEL CONTROL DE LA PRESION DE AGUA POTABLE Y LA VELOCIDAD DEL CARRUSEL AMBAS SON ALTAMENTE SIGNIFICATIVAS ESTADISTICAMENTE, ASI COMO TAMBIEN CONTROL DE LAPRESION DE AGUA POTABLE Y LA VELOCIDAD DEL CARRUSEL POR SI SOLAS SON ALTAMENTE SIGNIFICATIVAS ESTADISTICAMENTE.

## 3.0 ANALISIS DE GRAFICAS

ANALIZANDO LAS GRAFICAS DE LA MEDIA OBSERVAMOS DENTRO DE LAS INTERACCIONES QUE PARA UNA SITUACION COMO LA QUE SE HIZO DE SOMETER LOS FRASCOS A ESTAS CONDICIONES SE LLEVA A UNA SITUACION REAL EL QUE SI LOS FRASCOS PRESENTARAN GRAN SUCIEDAD SE DEBE BAJAR AL MINIMO LA VELOCIDAD DEL CARRUSEL.

ANALIZANDO LAS GRAFICAS DE LA DESVIACION ESTANDAR TAMBIEN CON RESPECTO A LA DESVIACION ESTANDAR SE OBSERVA LA MISMA SITUACION LO QUE SE TRATA ES DE QUE LA DESVIACION ESTANDAR SEA LO MAS PEQUEÑA POSIBLE , TRATANDOSE DEL CASO DE LA INTERACCION DEL CONTROL DE LA PRESION DEL AGUA POTABLE CON LA VELOCIDAD DEL CARRUSEL, OBSERVAMOS QUE LA VELOCIDAD DEL CARRUSEL DEBERIA SER 1

Y LA PRESION DEL AGUA POTABLE 3 PSI, SI LAS CONDICIONES DEL FRASCO SON EXAGERADAS EN SUCIEDAD.

#### 4.0 COMENTARIOS Y CONCLUSIONES

COMO PODEMOS OBSERVAR LA VELOCIDAD DEL CARRUSEL ASI COMO LA PRESION DEL AGUA POTABLE SON DOS VARIABLES IMPORTANTES Y SIGNIFICATIVAS PARA ESTE ESTUDIO.

LA VELOCIDAD DEL CARRUSEL CON RESPECTO AL GRADO DE LIMPIEZA SE PUEDE MANTENER EN LAS CONDICIONES NORMALES DE OPERACION 6.5-7 YA QUE TOMANDO EN CONSIDERACION QUE LOS FRASCO NO ESTAN TAN SUCIOS ESA VELOCIDAD ES LA QUE SE PUEDE CONSIDERAR ADECUADA PARA FINES DE LIMPIEZA Y RAPIDEZEN LA PRODUCCION; PERO EN ALGUN CASO DADODE QUE LOS FRASCO VINIERAN CON UN EXCESO DE GRASA O SUCIEDADES NECESARIO BAJAR DICHA VELOCIDAD A SU MINIMO VALOR.

CON RESPECTO AL AGUA POTABLE SE DEBE USAR ESTA A LAS CONDICIONES DE OPERACION DE 3.0 PSI. LA PRESION DEL AGUA DESMINERALIZADA Y LAPRESION DEL AIRE SE DEBERAN TRABAJAR A LAS CONDICIONES NORMALES DE OPERACION.

**DISEÑO EXPERIMENTAL**

EXPERIMENTOS EN LA MAQUINA LAVADORA. PARA CADA EXPERIMENTO SE MENCIONAN ABAJO LAS CONDICIONES. SE PONE A FUNCIONAR LA MAQUINA HASTA QUE SE ESTABILICE . SE TOMA CADA MUESTRA Y SE HACEN LAS MEDIDAS REQUERIDAS.

PRECAUCION: LAS CORRIDAS DEBEN SER EN ORDEN ESPECIFICADO. SI SE CONSIDERA UN ORDEN ALTERNATIVO, CONSULTAR A UN ESTADISTICO ANTES DE CORRER EL EXPERIMENTO.

NOMBRE VARIABLE	UNIDADES DE MED.	EXPER. 1	EXPER. 2
CON. PRES. AIRE	KG/CM2	2.0000	2.0000
CON. PRES. DE AGUA POT.	KG/CM2	0.2000	3.0000
VEL. DEL CARRUSEL	N/A	10.0000	10.0000

NOMBRE VARIABLE	UNIDADES DE MED.	EXPER. 3	EXPER. 4
CON. PRES. AIRE	KG/CM2	0.2000	2.0000
CON. PRES. DE AGUA POT.	KG/CM2	3.0000	0.2000
VEL. DEL CARRUSEL	N/A	10.0000	10.0000

NOMBRE VARIABLE	UNIDADES DE MED.	EXPER. 5	EXPER. 6
CON. PRES. AIRE	KG/CM2	0.2000	2.0000
CON. PRES. DE AGUA POT.	KG/CM2	3.0000	0.2000
VEL. DEL CARRUSEL	N/A	1.0000	1.0000

NOMBRE VARIABLE	UNIDADES DE MED.	EXPER. 7	EXPER. 8
CON. PRES. AIRE	KG/CM2	2.0000	2.0000
CON. PRES. DE AGUA POT.	KG/CM2	0.2000	3.0000
VEL. DEL CARRUSEL	N/A	10.0000	10.0000

NOMBRE VARIABLE	UNIDADES DE MED.	EXPER. 9	EXPER. 10
CON. PRES. AIRE	KG/CM2	0.2000	2.0000
CON. PRES. DE AGUA POT.	KG/CM2	3.0000	0.2000
VEL. DEL CARRUSEL	N/A	10.0000	10.0000

NOMBRE VARIABLE	UNIDADES DE MED.	EXPER. 11
CON. PRES. AIRE	KG/CM2	0.2000
CON. PRES. DE AGUA POT.	KG/CM2	3.0000
VEL. DEL CARRUSEL	N/A	1.0000

MUESTRA Y MEDICIONES PARA LAS CORRIDAS

PARA HACER LAS CORRIDAS, TOMAR EL NUMERO DE MUESTRAS DADO EN LA PARTE DE ABAJO Y HACER LA MEDICION.

NOMBRE DE LA VARIABLE	TIPO	TAMAÑO DE MUESTRA	METODO DE MEDICION	UNIDADES DE MEDIDA
GRADO DE LIMPIEZA	C	10	ESPECTROFOTOMETRO VISIBLE.	ABS
NUMERO DE FRASCOS & LAVADOS	A	250	INSPECCION VISUAL	N/A

TOTAL DE MUESTRAS POR CORRIDA = 260

NOTA: MUCHAS MUESTRAS REQUIEREN DE VARIAS VARIABLES QUE PUEDEN SER MEDIDAS EN ALGUNAS MUESTRAS.

**INFORMACION DEL DISEÑO**

**(1) DISEÑO DE INFORMACION GENERAL**

NUMERO DE EXPERIMENTOS = 11  
 RESOLUCION = 4  
 TIPO DE DISEÑO = JA  
 ORDEN Y MATRIZ DE DISEÑO = 6  
 NUMERO DE PUNTOS CALCULADOS = 5

**(2) DISEÑO DE SECCION DE INFORMACION**

ESPECIFICACION ALFA = 0.1000  
 ESPECIFICACION BETA = 0.0500  
 NUMERO DE PUNTOS CALCULADOS = 5.0000

**(3) VARIABLE RESPONSABLE DE LA INFORMACION**

**(A) EFECTOS DETECTABLES DE LA INFORMACION**

NOMBRE DE LA VARIABLE	EFEECTO DETECTABLE ACTUAL MEDIO	DESVIACION ESTANDAR DE LA CORRIDA	DESVIACION ESTANDAR DE LA CORRIDA	UNIDADES DE MEDICION
GRADO DE LIMPIEZA	4.0301	0.0000	0.0000	ABS

**NOTA :** EFECTO DETECTABLE EN EL TIEMPO DE DESVIACION STANDAR NO ES LA UNIDAD ORIGINAL DE MEDIDA. VER MANUAL PARA EXPLICACION.

**(B) EFECTOS DETECTABLES PARA LAS CORRIDAS DE DESVIACION ESTANDAR:**

NOMBRE DE LA VARIABLE	EFEECTO DETECTABLE (EN % DE INCRE.)
GRADO DE LIMPIEZA	126.8936

(C) EFECTO DETECTABLE EN POR CIENTO EFECTIVO

NOMBRE DE LA VARIABLE	EFECTO DETECTABLE ACTUAL (% DE INCREMENTO)	PORCIENTO DE PROMEDIO EFECTIVO
# DE FRASCOS LAVADOS	94.6340	10.0000

(4) INFORMACION DE LA VARIABLE DE CONTROL

NOMBRE DE LA VARIABLE	VALOR MINIMO	VALOR MAXIMO	UNIDADES DE MEDIDA
CON. PRESION DEL AIRE	0.2000	2.0000	KG/CM2
CON. PRESION DE AGUA POT.	0.2000	3.0000	KG7CM2
VEL. DEL CARRUSEL	1.0000	10.0000	N/A

ANALISIS PARA EL GRADO DE LIMPIEZA "MEDIA"

TABLA DE EFECTOS PARA DATOS NO TRANSFORMADOS.

NOTA: TODOS LOS EFECTOS ESTAN EN ABSORVANCIA

ORIGEN	EFEECTO DE	SIG.	DET. EFECTOS
MEDIA CON. PRES. " DE AGUA POT. VEL. DEL CARRUSEL	1.5067	**	1.0989
CON. PRES. DE AIRE	0.4792	NS	2.1978
CON. PRES. DE AGUA POT.	0.7238	NS	2.1978
VEL. DEL CARRUSEL	0.9373	NS	1.9658
CON. PRES. AIRE " CON. PRES. DE AGUA POT. CON PRES. DE AGUA POT. " VEL. DEL CARRUSEL	0.1919	NS	2.1978
CON. PRES. AIRE 2 VEL. DEL CARRUSEL CON. PRES. DE AGUA POT. 2 VEL. DEL CARRUSEL	0.597	NS	1.9658

NOTA: + = NIVEL DE SIGNIFICANCIA NO PUEDE SER CALCULADO  
 NS = NO ES ESTADISTICAMENTE SIGNIFICATIVO  
 \* = ESTADISTICAMENTE SIGNIFICATIVO  
 \*\* = ALTAMENTE SIGNIFICATIVO ESTADISTICAMENTE  
 \*\*\* = MUY ALTAMENTE SIGNIFICATIVO ESTADISTICAMENTE

NOTA EN LA SIGNIFICANCIA DE LOS RESULTADOS

LAS VARIABLES TIENEN VERDADERAMENTE EFECTOS GRANDES O IGUALES A SUS EFECTOS DETECTABLES PUEDEN TENER UN GRADO DE SIGNIFICANCIA CON UN ERROR DE RAZON BETA = 0.05000

LAS VARIABLES QUE NO AFECTAN PUEDEN INCORRECTAMENTE TENER UN GRADO DE SIGNIFICANCIA CON UN ERROR DE RAZON ALFA = 0.10000 MIENTRAS QUE LAS VARIABLES QUE ESTAN AFECTANDO VERDADERAMENTE SON MAYORES QUE CERO PERO MENORES QUE SUS EFECTOS DETECTABLE PUEDEN ALGUNAS VECES PRESENTAR SIGNIFICANCIA Y ALGUNAS VECES NO SER SIGNIFICANTES.

ANALISIS PARA GRADO DE LIMPIEZA DESVIACION ESTANDAR

TABLA DE EFECTOS PARA LA TRANSFORMACION DE LOG-CUADRADO NOTA: TODOS LOS EFECTOS ESTAN EN TERMINOS DE INCREMENTO O PORCENTAJE

ORIGEN	EFEECTO DE	SIG.	DET. EFECTOS
MEDIA CON. PRES. " DE AGUA POT. VEL. DEL CARRUSEL	46.3419	*	63.1621
CON. PRES. DE AIRE	2.8984	NS	166.2188
CON. PRES. DE AGUA POT.	347.268	**	166.2188
VEL. DEL CARRUSEL	226.2472	**	140.074
CON. PRES. AIRE "	190.4213	**	166.2188
CON. PRES. DE AGUA POT. CON PRES. DE AGUA POT. " VEL. DEL CARRUSEL			
CON. PRES. AIRE 2 VEL. DEL CARRUSEL	134.8695	**	140.074
CON. PRES. DE AGUA POT. 2 VEL. DEL CARRUSEL			

NOTA: + = NIVEL DE SIGNIFICANCIA NO PUEDE SER CALCULADO  
 NS = NO ES ESTADISTICAMENTE SIGNIFICATIVO  
 \* = ESTADISTICAMENTE SIGNIFICATIVO  
 \*\* = ALTAMENTE SIGNIFICATIVO ESTADISTICAMENTE  
 \*\*\* = MUY ALTAMENTE SIGNIFICATIVO ESTADISTICAMENTE

NOTA EN LA SIGNIFICANCIA DE LOS RESULTADOS

LAS VARIABLES TIENEN VERDADERAMENTE EFECTOS GRANDES O IGUALES A SUS EFECTOS DETECTABLES PUEDEN TENER UN GRADO DE SIGNIFICANCIA CON UN ERROR DE RAZON BETA = 0.05000

LAS VARIABLES QUE NO AFECTAN PUEDEN INCORRECTAMENTE TENER UN GRADO DE SIGNIFICANCIA CON UN ERROR DE RAZON ALFA = 0.10000 MIENTRAS QUE LAS VARIABLES QUE ESTAN AFECTANDO VERDADERAMENTE SON MAYORES QUE CERO PERO MENORES QUE SUS EFECTOS DETECTABLE PUEDEN ALGUNAS VECES PRESENTAR SIGNIFICANCIA Y ALGUNAS VECES NO SER SIGNIFICANTES.

**ANALISIS PARA EL GRADO DE LIMPIEZA DESVIACION ESTANDAR**

**ANALISIS DE VARIACION PARA LA TRANSFORMACION DE LOG-CUADRADO  
NOTA: LOS VALORES ESTAN TRANSFORMADOS A UNIDADES**

**REPETICION DE LA DESVIACION ESTANDAR = 0.6146**

**CON UN 90 % DE CONFIANZA LA REPETICION DE LA DESVIACION ESTANDAR SE  
ENCUENTRA ENTRE:**

**LIMITE SUPERIOR = 1.2841**

**LIMITE INFERIOR = 0.4131**

**NUMERO DE PUNTOS USADOS PAR LA ESTIMACION DE LA DESVIACION ESTANDAR  
= 5**

**LA REPETICION DE LA DESVIACION ESTANDAR PUEDE SER USADA PARA PROBAR  
LOS EFECTOS.**

**ANALISIS PARA EL NUMERO DE FRASCOS DAÑADOS**

**CONSULTA A UN ESTADISTICO.**

**UNA VARIABLE DE RESPUESTA POR ATRIBUTOS TRANSFORMADA NO PUEDE SER ANALIZADA CON UN DISEÑO DE JHONS. POR LO QUE NO SE PUEDE LLEVAR A CABO EL ANALISIS.**

## G.- DISCUSION DE RESULTADOS

La Validación es un proceso largo y continuo que lleva mucho tiempo dedicación, pero es un gran ahorro porque se tienen menos reprocesos, rechazos y una mayor calidad en los productos. Por esta razón sería recomendable que existiera un departamento dentro de una planta farmacéutica el cual se dedicara única y exclusivamente a realizar este trabajo, es decir a validar todos los procesos, no descartando que los demás departamentos no deban participar, pero si es necesario que exista un Departamento de Ingeniería de Calidad.

Dadas las circunstancias presentadas, la Validación es una necesidad, además de una obligación en todo establecimiento farmacéutico. (19)

Debido a que todos los procesos de fabricación de todas las formas farmacéuticas son diferentes, y únicos, [Tienen su propia problemática y camino para la solución es necesario que se esté consciente de ésto] Es indispensable aplicar, lo que se presenta en este estudio para todos y cada uno de los procesos de fabricación de las diferentes formas farmacéuticas, [ya que se tiene que considerar que no son transferibles puesto que son estudios y evaluaciones diferentes con una secuencia de etapas ordenadas a seguir de forma general, pero con una problemática diferente, según el caso que se presente.

También para que un proceso de validación sea un éxito, lo principal que debe existir es consciencia y responsabilidad por parte de toda la empresa; principalmente de los departamentos involucrados, (Control de Calidad, Investigación y Desarrollo, Producción, Mantenimiento, Servicios, Compras, e Ingeniería de Calidad etc.) porque existiendo ésto habrá cooperación y todo será más fácil, rápido, claro y eficiente; es decir será un trabajo en Equipo.

Como ya se mencionó el proceso de validación consta de una secuencia lógica en las etapas, las cuales deben seguir un orden si no es así, para llegar a la meta trazada que es: "mantener el proceso bajo control."

Un elemento primordial dentro de una validación es el protocolo, el cual es el documento esencial para desarrollarla por lo que es de vital importancia, saber como se elabora y las partes de las que consta.

Un aspecto muy importante, es que debemos auxiliarnos de las herramientas estadísticas suficientes y necesarias para calificar

y en sí validar un equipo, una instalación etc, es necesario diseñar un experimento y analizarlo por ejemplo con un análisis de varianza al mismo tiempo graficar con respecto a la media y a la desviación estándar y así mismo observar si existen interacciones entre las diferentes variables de control para decir que encontramos las condiciones óptimas a las cuales el equipo, instalación, etc. pueden funcionar, y de aquí validar el proceso. Con los valores obtenidos (como: ajuste óptimo de la máquina, haciendo una corrida confirmatoria se evalúa si se está comportando normalmente para mantener siempre el proceso bajo control estadístico.)

## I.- CONCLUSIONES

El trabajo cumplió con los objetivos propuestos ya que fue posible generar un manual general de validación con la secuencia lógica de las etapas, de tal forma que lleve paso a paso al interesado en validar un proceso de fabricación de cualquier producto farmacéutico. Pero claro tomando en consideración que cada uno tiene su propia problemática por lo que es importante mencionar que cada proceso de validación es único, por lo que el Manual debe ajustarse a las necesidades de cada uno.

Este manual se considera de gran utilidad para tener un control adecuado de la producción, trayendo como consecuencia medicamentos de alta calidad a bajo precio y seguridad al consumidor.

## J.- BIBLIOGRAFIA

- 1) Chapman K. G. A Suggested Validation Lexicon, Pharmaceutical Technology, August 51-57 (1983).
- 2) Berry I. R. Practical Process Validation of Pharmaceutical Products. Feature 39-46. (1986).
- 3) Fry M. E. General Principles of Process Validation Pharmaceutical Engineering, may-june, 33-36 (1984)
- 4) PMA's Validation Advisory Committee Process Validation concepts for Drug products, Pharmaceutical Technology, September 78-81 (1985)
- 5) Putteman P. Process Validation of non-sterile product forms. Revista Mexicana de Ciencias Farmaceuticas. 18-21, (1990).
- 6) Cemeli P.J. La Validacion : Una Filosofia y un Sistema. C.I.F. 4 (2a ep.), 220-226 (1985).
- 7) Alperin G. Validation Considerations in Pharmaceutical Processes and Plant Design. Pharmaceutical Engineering. May-June 15-20 (1984)
- 8) Battaglino G. Reglas de los Buenos Procedimientos de Fabricacion (B.P.F.) en Europa. Revista Mexicana de Ciencias Farmaceuticas. Vol 19-2 julio, 11-18 (1988).
- 9) Kieffer R. G. Por que Validar? SAFyBI. Vol 25 No. 67, 2091-2098 (1985).
- 10) Estes G. K. and Luttrell H.G. An Approach to Process Validation in a Multiproduct Pharmaceutical Plant. Pharmaceutical Tech nology. April, 74-84 (1983).
- 11) Nauman Th. Boehringer Ingelheim Zentrale GmbH, FL. Pharmazeutische Produktion, Postfach 200, 6507 Ingleheim am Rhein Republica Federal de Alemania. Validacion "Un concepto para la Validacion Economica. 1-12 (1980-1983).
- 12) Gutierrez G. Control de Calidad de Medicamentos. Salud Pública de México. Julio-Agosto. 353-354 (1985).
- 13) Lieberman Litmanowitz M. Estado Actual de la Industria Farmacéutica en México : Avances y Problemas. Mayo-Junio, Salud Pública de México. 249-254. (1987).

- 14) Byers T. E. Consultant Validation- A Systematic Approach to Quality Assurance. Pharmaceutical Technology Conference. Alexandria Virginia. 270-278.
- 15) Diario Oficial de la Federación Organo de Gobierno Constitucional de los Estados Unidos Mexicanos. México D.F., Lunes 18 de Enero de 1988. Título Vigésimo Primero, Insumos Medicos Estupefacientes y Sustancias Psicotropicas. Capítulo I. Insumos Medicos.
- 16) Guideline on General Principles of Process Validation. May 1987. Center for Drugs and Bilogics and Center for Devices and Radiological Health Food and Drug Administration. 1-25.
- 17) Dr. Lieberman M. Norma Técnica que establece las guías generales de Validación. . Unidad Administrativa responsable de la elaboración de la Norma técnica: Dirección General de Control de Insumos para la Salud. Subsecretaria de Regulación Sanitaria y Desarrollo. Dirección de Regulación Sanitaria de Establecimiento. Pag. 1-14.
- 18) Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Control Sanitario de Actividades, Establecimientos, Productos y Servicios. Artículos. 11, 12, 14, 1127,1129, 1130, 1131, y 1141.
- 19) Ley General de Salud. Artículos 3ª fracción XXII, 14, 194, 195, 196, 214 fracción I.
- 20) Reglamento Interior de la Secretaría Artículo 14 fracción I.
- 21) Roman G. Fernando D. Validación de Procesos para Productos Farmacéuticos no esteriles (Revisión y Guia general). Centro de Tecnología Farmacéutica-Searle de México S.A. de C.V. México D.F. Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas Vol. 18 No.3 Asociación Farmacéutica Mexicana.
- 22) Chapman G. K. Only cGMPs are cGMPs. Pharmaceutical Engineering
- 23) Dórr R., Franz H., Jacob D. Boehringer Ingelheim. Manual de Validación. Mayo de 1983.
- 24) Avances de los Trabajos del Comite de Elaboración de Guías Oficiales de Validación. Elaborada por el Comite de Validación 1987.

- 25) Parenteral Drug Association: technical Report No. 1-2-3-4-5-6.
- Pharmaceutical Manufacturin Association: Proceedings of the PMA seminars Programs on Validation.
  - Food & DRUG Administration : Fed. Register Marzo 29, 1983, y Guías Generales tentativas Validación . Ejemplo de una política de validación en una Empresa Fabricante.
- 26) Curso de Documentación Impartido por: I.Q. Felipe de la Sancha. Dirección General de Control de Insumos para la Salud. S.S.A. Por parte de la Asociación Farmacéutica Mexicana. En Febrero de 1990.
- 27) Hansen B. L. Teoría y práctica de Control de Calidad Editorial Hispano Europea 1983.
- 28) International Drugs GMPs. Interpharm Press inc 1983.
- 29) Guía para efectuar Prácticas Correctas de Manufactura en la Industria Farmacéutica Mexicana. 1983.
- 30) Code Federal Regulations. Title 21 part 211 vs. 1983 FDA
- 31) Standar for: Manufacture Control and Distribution of Drugs Canadian Gvernment Specifications Board 1975.
- 32) Guía para efectuar Prácticas Correctas de Manufactura en la Industria Farmacéutica. Q.F.B Ma. de Lourdes Castrejón V. Academia Nacional de Ciencias Farmacéuticas. Asociación Farmacéutica Mexicana, México D. F. 1983. 15-17.
- 33) GMP. Institute Copyright Estados Unidos de Norteamerica 1980.
- 34) Curso de Validación de Proceso Impartido en la Asociación Farmacéutica Mexicana. Por el I.B. P.D. Castañeda. Dra. Yoloxochitl Bustamante. en 1987.
- 35) Comisión Interinstitucional de Prácticas Adecuadas de Manufactura para la Industria Farmacéutica A.C. Guías de Prácticas Adecuadas de Manufactura Farmacéutica 3a. Edición Avalada por la Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 1989.
- 36) Macián R.S. Estudio del Diseño de Nuevas Plantas Farmacéuticas : Aplicación de las Normas Correctas de Fabricación (GMP). C.I.F. 6 (2ª ép), 1987, p 102-113.
- 37) Feigenbaum A. V. Control Total de la Calidad, Ingeniería y Administración. México 1963. Editorial, C.E.C.S.A

- 38) Stoker R.J. Kieffer R.G. and Nally I.D. A Different Approach to the Quality Audit. Pharmaceutical Technology October, 84-85 (1988).
- 39) Cardener R. Y. GMP Compliance Auditing. Pharmaceutical Technology. September. Vol. 8 No. 9. 114-116. (1984).
- 40) Diseño de Experimento " Manual de Diseño de Experimentos " Curso impartido en el 9º Semestre de la Carrera de Q.F.B. de la E.N.E.P. " Zaragoza". año de 1986. Q.F.B. Alejandro Alcantara. y Q.F.B. Ramón Rodríguez
- 41) Lotus B. T., Nash R. A. Pharmaceutical Process Validation. Marcel Dekker. New York 1984, 1-149, 203-267.
- 42) Carleton F. J., Agalloco J. P. Validation of Aseptic Pharmaceutical Processes. Marcel Dekker, New York 1986, 1-91.
- 43) Giral B. J., Gonzalez P. S., Caamaño P. G. Estrategia Tecnológica Industrial. 2ª edición, Copyright José Giral B. México D. F., 1988. 95 - 109.
- 44) Dr. K. Ishikawa Guía de Control de Calidad. Asian Productivity Organization.
- 45) Juran y Gryna. Quality Planning and analysis. Mc Graw-Hill Book Co. 2a. Edición.
- 46) Juran J.M. Handbook of Quality Control. Mc. Graw Hill Book Co. 3a Edición.
- 47) Propst L. Annabeth. The Process Qualification Study. Quality Progress. Junio 1987.
- 48) Couriel B.D. y Jimenez R. "Validación de Procesos Farmacéuticos". Asociación Farmacéutica Mexicana. México (1982).
- 49) H.L. Avallone. Validation of Solid Oral and Topical Dosage Forms. Pharmaceutical Engineering, Jan.-Feb. 14-18 (1985)
- 50) R. A.Nash Ph.D. A Validation Experiment in Solids Blending. Pharmaceutical Engineering Vol 5, Núm 4, Agosto 28- 32 (1985).
- 51) R. A. Nash Process Validation for Solid Dosage Forms. 20th Annual Pharmacy Congress, St. Johns University, Jamaica, New York. March 1977.
- 52) Validación de Materias Primas Curso impartido en la A.F.M. en Abril de 1987.

- 53) Berry I.R. Process Validation of raw materials. Pharmaceutical Technology, February 1981.
- 54) Vaiden R. Inspection Test Help "Fingen Print" Raw Materials. Pharmaceutical Engineering, Sep/Oct 1988, vol. 8, No. 5, p 41-44.
- 55) Chambliss W. G. The characterization of raw materials. Pharmaceutical technology, June 1984, p 83-86.
- 56) Avallone H. L. Drug Substance Manufacture and Control. Pharmaceutical engineering, March/April 1989, col. 9, No. 2, p 37-57.
- 57) Bremmer R.E. Establishing an Effective Calibration Program. MDGDI. May 1982. p 39-42, 86.
- 58) Dennis P. Kochansky. Calibration. Copyright 1985. Course Leader, Philip DeSantis. Course Speakers, Dennis Kochansky.
- 59) Bremmer R.E. Calibration and Certification. Calibration and Consulting Services, Inc. Des Plaines, Illinois. p 47-90. Validation of Aseptic Pharmaceutical Processes Edited by F.J. Carleton, J.P. Agalloco. Marcel Dekker Inc. New. York Basel.
- 60) Rudolph J.S. Validaton of Solid Dosage Forms. Stuart Pharmaceutical, Wilmington Delaware. Pharmaceutical Process Validation. Loftus B.T., Nash R.A. Marcel Dekker. New York anc. Basel.
- 61) Guerra J. CGMPs in the Chemistry Laboratory. Pharmaceutical technology, Nov. 1986. p 38,40,42.
- 62) Mead W. J. Proper Maintenance: a Key to Product Quality. Pharmaceutical Technology. October 1985. p 42-46.
- 63) Pastealnick L. A. Warner-Lambert Morris Plains, Analitical Methods Validation. p 251-266 New Jersey. Pharmaceutical Process Validation. Loftus B.T., Nash R.A., Marcel Dekker inc. New York anc. Basel.
- 64) Estadística Aplicada a la Validación de Métodos Analíticos. Material Mecanografiado del Curso de Estadística, Impartido en Laboratorios Aplicaciones Farmacéuticas S.A.de C.V. Por: Alejandro Alcantara, y Juan Francisco Sanchez.
- 65) Lord A.G. BPCs and cGMPs, Pharmaceutical Enginnering. May/Jun 1988, vol 8, No. 3. p 30-35.

- 66) Kelley G. A. FDA Guidelines for the Inspection of Bulk Pharmaceutical Technology, October 1985, p 32-34.
- 67) Proveedores Guía de Validación. Está Guía es producto del trabajo del comité de elaboración de Guías Oficiales de Validación de la Dirección General de Control de Insumos para la Salud S.S.A.
- 68) Avallone H.L. Regulatory Aspects of Sterile Powders for Injection. Pharmaceutical Engineering. March/April 1988. vol 8. No. 2, p 50-54.
- 69) Morton D.K. Container/closure Integrity of Parenteral Vials. Journal of Parenteral Science & Technology. vol 41, No. 5. Sep/Oct 1987. p 148-158.
- 70) Validación de Llenado Aséptico para Productos Medicinales en Solución. Monografía Técnica No. 2. Parenteral Drugs Association P.D.A. Traducción: Organización Bristol-Myers. Coordinación: M. Jimenez. Elaboración: J. Hernandez.
- 71) Validación en Procesos Esteriles. Curso Impartido en Asociación Farmacéutica Mexicana Por: J.M. Cardenas en el Año de 1987.
- 72) Control Ambiental de Areas Esteriles. Curso Impartido en la Asociación Farmacéutica Mexicana. en 1987.
- 73) Baird R. Validation of Dry Heat tunnel an Ovens. Pharmaceutical Engeeniering. March-April 1988. vol 8 No.2 Pag 31.
- 74) Federal Standard Clean Room and Work Station Requeriments, Controlles enviroment. Fed.- Std. 209 c October 27-1987. Superseding Fed-std 209 b April 24 1973.
- 75) McBride R. J. Tutorial No. 1 The Fo Concept. Parenteral Society 1985.
- 76) Brian D. Reeks. Tutorial No. 2 The Validation of steam Sterilisers. Parenteral Society 1985.
- 77) Diamond J. A. and M. Wrightson Tutorial No. 3 Understanding Clean Rooms. Parenteral Society 1985.
- 78) D.I.R. Begg and I.K. Sykes Inspection of Pharmaceutical Plant Manufacturing Parenterals. Basado en el artículo entregado en el 46 Congreso Internacional de Ciencias Farmacéuticas en Helsinki 1-5 de Septiembre de 1986.

- 79) Mc Quillen F. D. Design and testing of Pharmaceutical sterile rooms. Pharmaceutical technology. Noviembre de 1981.
- 80) Lee J. Y. GMP Compliance for the Lyophilization of Parenterals Part I, II. Oct. y Nov. de 1988.
- 81) Monografía Técnica No. 1 Validación de los Ciclos de Esterilización por Vapor. Monografía Técnica No. 2 Validación del llenado Aséptico de Productos Farmacéuticos en Solución. Monografía técnica No. 3 Validación de procedimientos de Calor Seco Utilizados para Esterilización y Despirogenización. Monografía Técnica No.4 Conceptos para la Validación de un Sistema de agua para Inyección. Sol Motola Ph. D. Presidente Comité de Investigación.
- 82) Areas Asépticas Hornos y Autoclaves. Guía de Validación. Esta guía es producto del trabajo del comité de elaboración de guías oficiales de validación de la Dirección General de Control de Insumos para la Salud para la S.S.A.
- 83) Medios de Cultivo. Guía de Validación. Esta guía es producto del trabajo del comité de elaboración de Guías Oficiales de Validación de la Dirección general de Control de Insumos para la Salud, S.S.A.
- 84) Rowe H:R: Statistical Analysis: Roadmap for Management Action. Quality Progress. February 1985, Management. p 23-26.
- 85) Traver R.W. Locating the Key Variable(s). Quality Progress. February 1984. Management. p 30-35.
- 86) Anello C. and Fairweather W.R. Statistical Principles in the Regulatory Process. Pharmaceutical Technology, Nov. 1981. p 90-97.
- 87) Lee M.L., Taylor M. and Kantrowitz J. Statistical Evaluation of Quality Control Test.
- 88) Grant E. I. Leavenworth R.S. Control Estadístico de Calidad. México 1977. Editorial C.E.C.S.A. P-48,63,85,86,101,107,108.

## ANEXO I

### DEFINICIONES

#### Proceso de Manufactura

Es conjunto de operaciones unitarias que se ejecutan en una secuencia preestablecida y que partiendo de las materias primas dá como resultado una forma farmacéutica definida dosificada, a granel.

#### Función Calidad

Es la colección completa de actividades de las cuales la Industrias logra o tiene la aptitud para usarlas, no siendo materiales donde estas actividades se llevan a cabo.

#### Control de calidad

Es el proceso regulatorio a través del cual la Industria mide la calidad actual que se lleva a cabo, comparado esto con los standares, y actuar si existe alguna diferencia.

#### Aseguramiento de Calidad

Es la actividad que nos proporciona todo lo referente, o bien la necesidad de una evidencia para establecer confianza de que la función calidad ha sido llevada a cabo adecuadamente.

#### Proceso de Esterilización

Es el tratamiento de un proceso en el cual la probabilidad de que algunos microorganismos sobrevivan es menor que  $10^{-6}$  o uno en un millón.

#### Control del lote

Dentro de la validación el uso de los procesos de muestreo y métodos de prueba, nos proporciona unos resultados probados del proceso los cuales tienen que funcionar para el proposito que fueron hechos, para lotes específicos afectados, asumir que los parámetros de control tienen que ser adecuadamente acatados.

#### Parámetros de Control

Son variables que operan, a las cuales pueden ser asignados valores que son usados como niveles de control.

### Variables operacionales

Son todos los factores, incluyendo parámetros de control los cuales pueden afectar potencialmente al estado de control del proceso lo cual es conveniente para uso del producto final.

### Estado de Control

Es una condición en la cual todas las variables operacionales que pueden afectar el funcionamiento permanecen dentro de sus rangos establecidos, así como tener una seguridad de que el sistema o proceso se llevará a cabo consistentemente.

### Desarrollo de Proceso

Es el establecimiento de la evidencia de que todos los parámetros de control del proceso y todos los rangos de los parámetros de control sean validados y optimizados.

### Rango Parámetros de Control

Son los rangos o valores que dan un control de parámetros los cuales están entre estos dos límites externo o niveles de control.

### Margen de fracaso

Al valor del parámetro de control que se excede del resultado promedio desfavorable sobre el estado de control y/o conveniente para el uso del producto.

### Peor de los casos

Es el valor más alto, o el más bajo de un parámetro de control dado.

### Rango Promedio Aceptable

Son todos los valores de un parámetro de control dado que caigan entre los valores probados altos y bajos. Condiciones del peor de los casos.

### Situación más Desfavorable

Es un conjunto de condiciones y circunstancias cercanas a los límites de proceso inferior y superior, incluyendo aquellas dentro de los procedimientos estándares de operación, que poseen una gran oportunidad de falla de producto cuando se comparan a las situaciones ideales. Tales condiciones no inducen necesariamente una falla de proceso o de producto.

## Calificación

### Equipo Calificado

Es un equipo certificado, además comprobadamente idóneo y que reúne los requisitos para la realización de la operación unitaria particular y específica que se requiere.

### 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 de los límites y tolerancias establecidas. Así como la verificación de la documentación de todos los aspectos claves de la instalación y confirmar la intención del diseño así como que las recomendaciones del fabricante sean apropiadamente consideradas.

### Calificación Operacional

Es la verificación del documento que el sistema o subsistema llevan a cabo a lo largo de todos los rangos operacionales anteriores.

### Calificación de Desempeño del proceso

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

### Calificación de desempeño del producto

Es aquella que establece la confianza a través de pruebas apropiadas de que el producto terminado que ha sido producido mediante un proceso especificado cumple todos los atributos de calidad, funcionalidad y seguridad.

### Proceso Estable

Es todo aquel proceso que se comporta de manera predecible y constante, es decir, que solo contiene causas comunes de variación. Los programas de mantenimiento preventivo son esenciales para la obtención de un proceso estable.

### Proceso Capaz

Es aquel proceso cuyas causas de variación son solamente las causas comunes, del cual se han eliminado las causas especiales de variación y cuyo producto cumple con amplio margen de seguridad en las especificaciones que le aplican.

### Causas Comunes de Variación

Son aquellas causas de la variación de los procesos que no

pueden ser identificadas individualmente y que afectan a todas las unidades producidas en un proceso dado, por igual, aunque en distinta magnitud, formando un sistema común distribuido de manera aleatoria.

#### Causas Especiales de Variación

Son aquellas causas de la variación de los procesos que pueden ser claramente identificadas y, si se toman las acciones correctas, eliminarlas, a fin de reducir la variabilidad de los procesos.

#### Sistema de Causas Comunes

Es aquella población de producto (lote o granel) que se produjo bajo un proceso estable y capaz, es decir, que durante su manufactura, cada unidad de producto tuvo la misma probabilidad de tener cualquiera de los valores obtenidos por cualquiera otra de las unidades de ese grupo.

#### Estudio de Capacidad de Proceso

Es un estudio en el cual se determina, mediante el empleo de índices específicos, la posibilidad que el proceso tiene que cumplir los límites de especificación que aplican a sus productos. Este es un estudio de variabilidad a largo plazo, en el cual se ve la variabilidad real del proceso en cuestión.

#### Estudio de Potencial de Proceso

Es el análisis de la posibilidad que un proceso puede tener, si se encuentra en óptimas condiciones de funcionamiento, para cumplir las especificaciones que apliquen a su producto.

#### Estudio de Calificación de Proceso

Es el análisis del comportamiento de las variables de control del proceso con respecto al comportamiento de las variables de respuesta, con la finalidad de poder fijarlas en sus valores óptimos afin de obtener un proceso estable y capaz. La documentación es lo que constituye la validación de un proceso.

#### Proceso Robusto

Es aquel proceso que, en algún grado determinado es insensible al ruido.

#### Ruido

Son los factores que causan que una característica funcional de un proceso se desvie de su valor objetivo.

### Exactitud

Grado de apego en la determinación de un instrumento de medición a la magnitud real de la variable medida.

### Precisión

Grado de repetibilidad de un instrumento de medición

### Validación

#### Prevalidación

Se entiende por prevalidación la generación de toda la evidencia documental necesaria para demostrar que un proceso es capaz de cumplir los límites de especificación que aplicarán a el cuando la maquinaria en cuestión aún se encuentra con el proveedor. Esta evidencia se usa, generalmente para tomar la decisión de si se adquiere o no.

#### Validación

Es el método científico, que proporciona la evidencia documental para demostrar la confiabilidad, reproducibilidad y efectividad de cualquier operación o proceso. ( el proceso se encuentra bajo control).

#### Validación de Operaciones Unitarias y Procesos de Manufactura.

Conjunto de estudios para comprobar en forma amplia y completa y con bases científicas la efectividad y capacidad de las operaciones unitarias y procesos para producir en forma continua y sostenida productos consistentemente uniformes dentro de un lote, entre lotes, que satisfacen las especificaciones, sus tolerancias y con productividad óptima.

#### Validación del Producto

Conjunto de estudios para comprobar en forma amplia, completa y con bases científicas, la manufactura de productos consistentemente uniformes dentro de lotes, entre lotes y que poseen las características del diseño descritas en las especificaciones dentro de las tolerancias aceptadas.

#### Validación Retrospectiva

Es la evidencia documentada basada en los datos acumulados de producción, análisis y control de que un producto ya en distribución esta siendo fabricado con efectividad (la validación retrospectiva no se puede aplicar a equipos de proceso). Exactitud.- es el término que permite conocer la confiabilidad y efectividad de una medición realizada de acuerdo a una metodología específica (la exactitud se corrige con la calibración)

Precisión.- es el término que permite conocer la confiabilidad y efectividad de una medición realizada de acuerdo al instrumento

utilizado y sus características inherentes.

#### Validación Prospectiva

Es la 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 cambios de equipos de proceso).

#### Validación de Proceso Concurrente

Establece evidencia documentada que un proceso se esta haciendo para el propósito que se hizo basado sobre la información generada durante y actualmente de la implementación del proceso.

#### Revalidación

Repetición de la validación de proceso o una porción específica de esta.

#### Protocolo de Validación

Es el documento maestro de validación de proceso que explica en que consistirán las pruebas a efectuarse y toda la información generada a un solo paquete de documentación. Para toda validación sea prospectiva o retrospectiva.

#### Protocolo para la Validación de Operaciones Unitarias y Procesos

Es el procedimiento específico para la validación del proceso de manufactura de cada producto que describe cada operación unitaria en el orden secuencial en que se ejecuta, identifica los factores críticos de las operaciones, las características de calidad del producto, el plan de muestreo, las mediciones que deben efectuarse, métodos, técnicas etc. incluyendo las formas para el registro de los datos etc. Debe acompañarse de los formularios referentes a la certificación de los equipos (instalación y operación) así como de las conclusiones el informe final de la validación.

#### Protocolo para la Validación de Productos

Es el procedimiento específico para la validación de cada producto que describe el número de lotes a evaluarse; las características de calidad a medirse los métodos de medición, el muestreo la evaluación estadística de los datos etc. Incluye las formas para el registro de los datos y el informe final resultante de la validación con las recomendaciones, acciones seguimiento etc.

### Calibración

Demostración de que los resultados de los procedimientos de los utensilios de medida están dentro de límites especificados de estos productos, por un instrumento de referencia de un estándar sobre un apropiado rango de medida. Estos resultados del proceso son corregidos y pueden ser aplicadas si se requieren de una máxima de exactitud.

Así como también es el método científico que se usa para demostrar la precisión, reproducibilidad, exactitud de cualquier instrumento de medición de variables.

### Certificación

Es el método científico que empleando técnicas de ingeniería permita demostrar que un equipo o instalación física cumple satisfactoriamente los requerimientos mínimos establecidos por el fabricante, con objeto de garantizar la reproducibilidad y efectividad de la operación del equipo o instalación física de referencia. Documento testimonial por autoridades calificadas que un sistema de calificación, calibración, validación o revalidación, ha sido llevado a cabo apropiadamente y que los resultados son aceptables.

### Certificación de un Equipo

Comprobación y afirmación de la correcta instalación y de cada una de las características funcionales del equipo descritas en las especificaciones del mismo y en las condiciones que establece el fabricante. Comprende la certificación de la instalación y la certificación operativa que debe satisfacer también los requisitos de las Buenas Prácticas de Manufactura vigentes.

### Certificación de la Instalación de los Equipos

Comprende la comprobación y documentación de lo siguiente:

- 1.- Descripción del equipo
- 2.- Conexiones a las líneas de servicios
- 3.- Características del equipo
- 4.- Partes intercambiables accesorios
- 5.- Procedimiento para la limpieza e higiene (sanitización)
- 6.- Procedimiento para el mantenimiento preventivo
- 7.- Procedimiento para el manejo y diagrama de carga
- 8.- Diagrama de instalación (planos)

### Operación Unitaria o Proceso Validado

Es aquel que ha sido sometido a estudios de validación y ha demostrado su efectividad y capacidad para producir productos consistentemente uniformes dentro de un lote, entre lotes, que satisfacen las especificaciones y su tolerancia y con productividad óptima, cuando se ejecutan siguiendo las instrucciones escritas y los factores críticos de las operaciones (variables) se mantienen dentro de las tolerancias establecidas.

### Producto Validado

Es aquel en el cual se ha comprobado por medios científicos apropiados que es consistentemente uniforme dentro del lote y entre los lotes y que posee las características de diseño descritas en las especificaciones dentro de las tolerancias aceptadas.

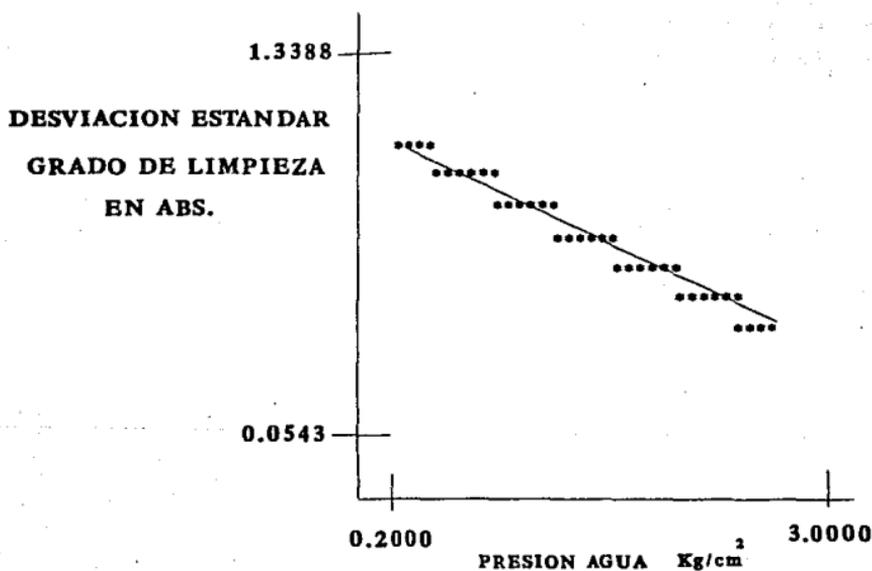
### Validación Control de Cambio

Un sistema formal de monitoreo por el cual representantes calificados de las disciplinas apropiadas revisadas propuestas o actuales cambios pueden afectar el estado de validación y causar acciones correctivas para ser tomadas, o que aseguren que el sistema retiene su estado de control de la validación.



## ANEXO II

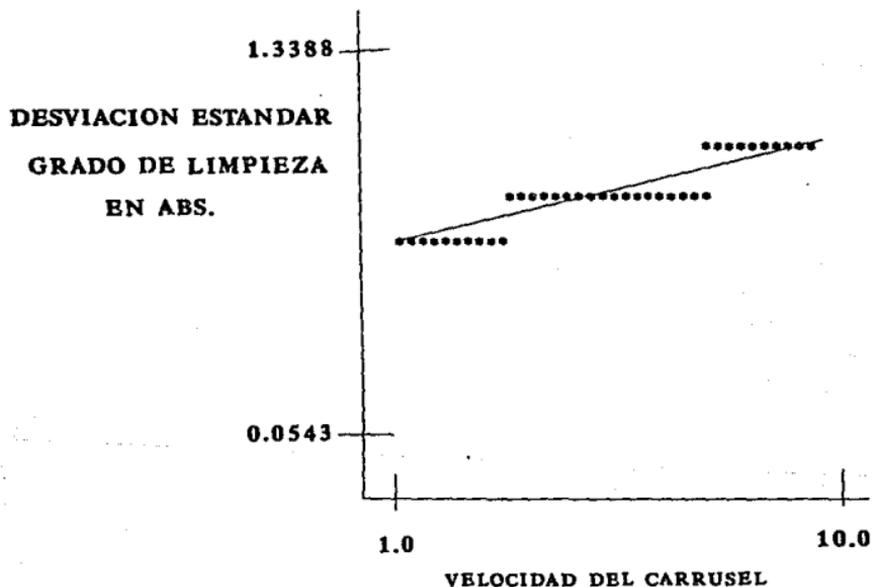
### GRAFICA DEL EFECTO DE LA MEDIA PARA: GRADO DE LIMPIEZA DESVIACION ESTANDAR



PRESION DE AGUA : ALTA

GRAFICA 1

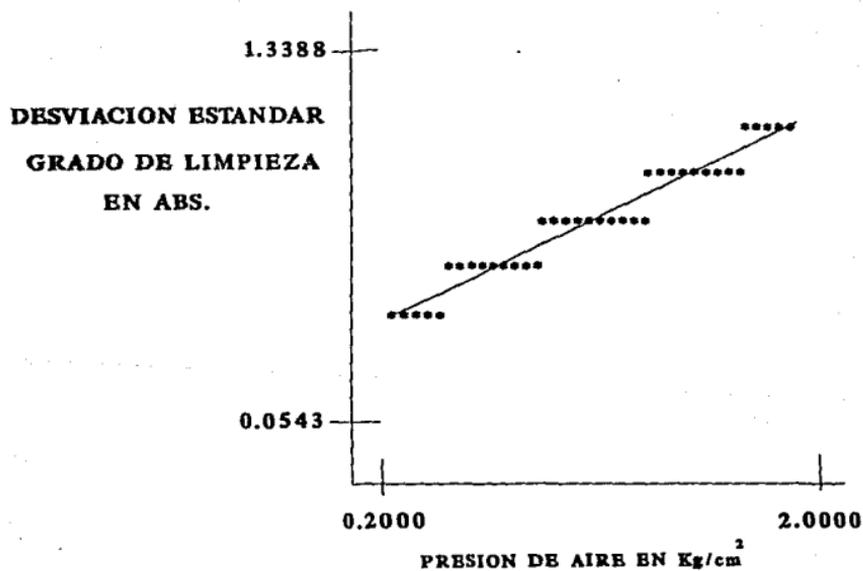
**GRAFICA DEL EFECTO DE LA MEDIA PARA:  
GRADO DE LIMPIEZA  
DESVIACION ESTANDAR**



**LA VELOCIDAD DEL CARRUSEL  
POR SI SOLA ES POCO SIGNIFICATIVA**

**GRAFICA 2**

**GRAFICA DEL EFECTO DE LA MEDIA PARA:  
GRADO DE LIMPIEZA  
DESVIACION ESTANDAR**

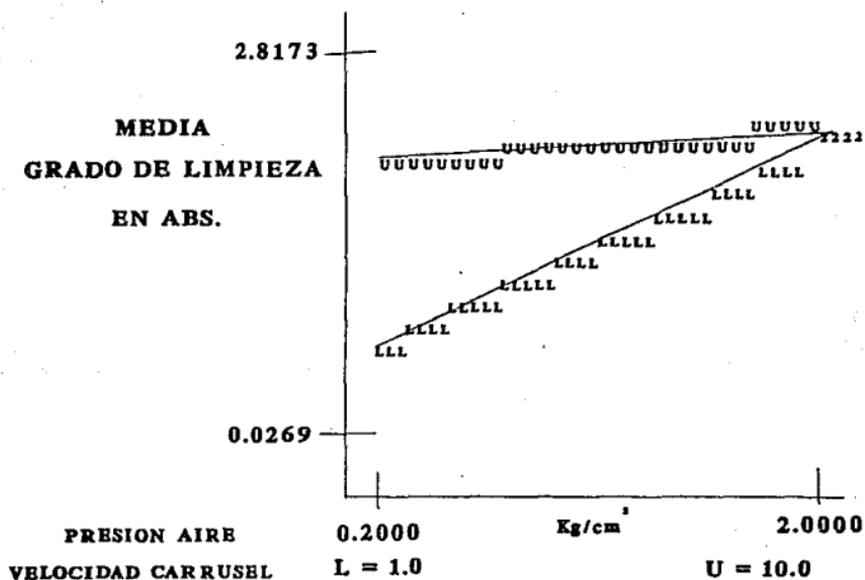


**POCO EFECTO DE LA PRESION DE AIRE**

**GRAFICA 3**



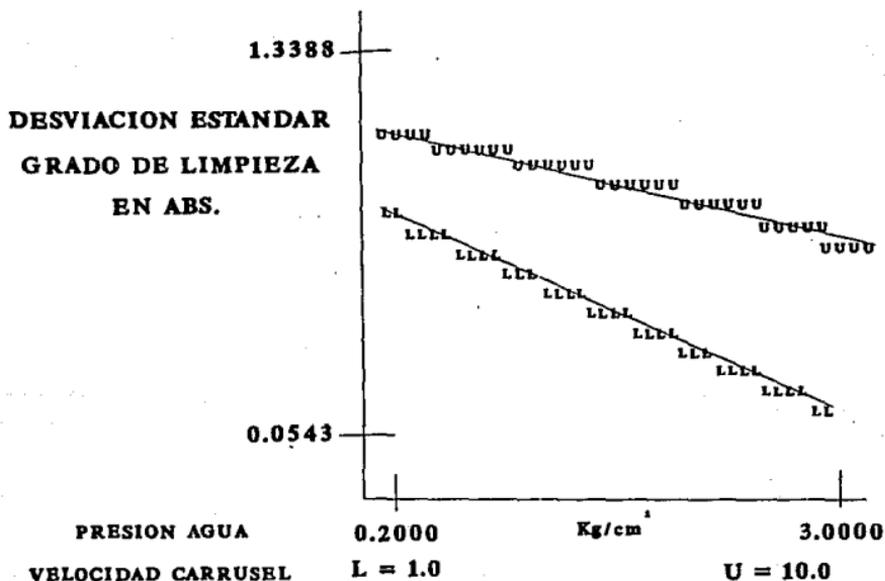
**GRAFICA DE INTERACCION PARA:  
GRADO DE LIMPIEZA  
MEDIA**



PRESION DE AIRE : BAJA  
VELOCIDAD DE CARRUSEL: BAJA

GRAFICA 5

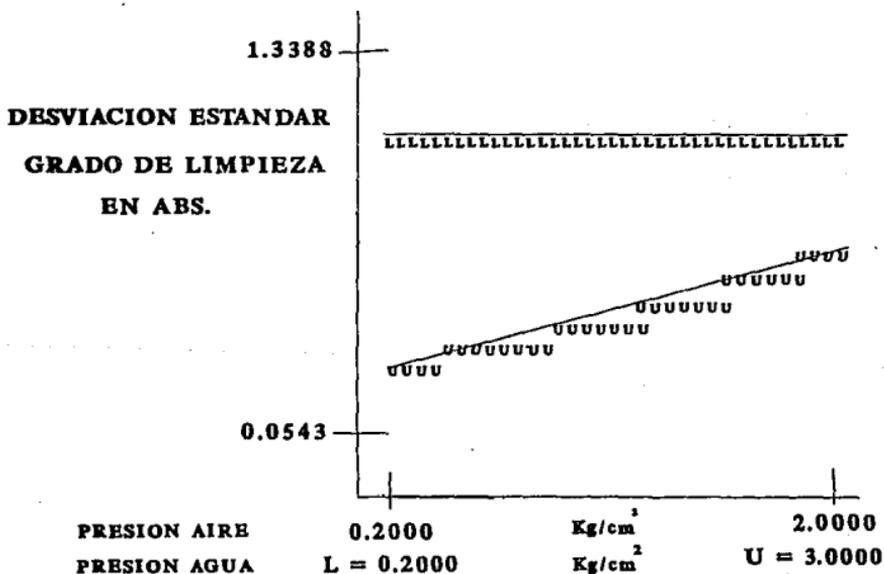
**GRAFICA DE INTERACCION PARA:  
GRADO DE LIMPIEZA  
DESVIACION ESTANDAR**



**PRESION DE AGUA: ALTA  
VELOCIDAD DE CARRUSEL: BAJA**

**GRAFICA 6**

**GRAFICA DE INTERACCION PARA:  
GRADO DE LIMPIEZA  
DESVIACION ESTANDAR**



**PRESION DE AIRE : BAJA  
PRESION DE AGUA : ALTA**

**GRAFICA 7**