



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA

**“Calificación del área de encapsulado y
encapsuladora marca BONAPACE de los
Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza”**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO**

PRESENTAN:

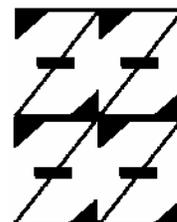
MÉNDEZ ROMERO SARAHI

OLIVARES ROSAS ARTURO

**DIRECTORA: QFB. CERVANTES MARTÍNEZ M^a DE LOURDES
ASESORA: QFB. SANDOVAL LÓPEZ M^a CIRENIA**

PROYECTO PAPIME PE-207406

MÉXICO, D.F., 2008





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

DEDICATORIAS

Gracias a mis padres Eva Rosas Mora y Leobardo Olivares Zacarías por estar conmigo en las buenas y en las malas durante mi carrera profesional no se como pagarles todo lo que me han dado, gracias por su apoyo para realizar la más grande de mis metas la cual constituye la herencia más valiosa que pudiera recibir. A mis hermanos Marilu y Leobardo, por su comprensión y consejos para seguir adelante en los momentos más difíciles, deseo de todo corazón que mi triunfo lo sientan como suyo.

A todos y a cada uno de mis amigos que de alguna manera me brindaron su apoyo durante mi carrera profesional, en especial a Sarahi Méndez Romero, por permitirme compartir este proyecto para concluir nuestra carrera profesional; a nuestra directora de tesis: QFB. M^a de Lourdes Cervantes Martinez, así también a nuestra asesora : QFB. M^a Cirenía Sandoval López, por su apoyo para la realización de este proyecto.

Comparto este triunfo con todas aquellas personas que no creyeron en mí por que me dieron fortaleza y terquedad para continuar a todos ellos, y los que me faltaron, mil gracias.

ARTURO OLIVARES ROSAS

DEDICATIONS:

This work is to:

*My parents, sisters and brother for their love and pieces of advice that have
made my live a happier one.*

GAMER and my relatives for enjoying each Sunday and day with me.

VALKIRIAS and friends for giving me their smiles, time and friendship.

*Ocelots for having taught me how to love my Faculty, shout a “GOYA” with
all my heart, love their colours (blue and gold) and wear them with pride.*

People who gave me an opportunity even when I never asked for it.

With all my love, thank you for being with me...

MERS

TABLA DE CONTENIDO

	Página
1 INTRODUCCIÓN.....	1
2 DISEÑO DE PLANTAS FARMACÉUTICAS.....	3
3 VALIDACIÓN.....	6
3.1 DOCUMENTACIÓN.....	6
3.2 ¿QUÉ SE DEBE VALIDAR?.....	11
3.3 MANTENIMIENTO DEL ESTADO VALIDADO.....	18
3.4 MÉTODOS ESTADÍSTICOS Y HERRAMIENTAS PARA VALIDACIÓN DE PROCESOS.....	21
4 CALIFICACIÓN.....	26
4.1 ETAPAS DE LA CALIFICACIÓN.....	26
4.2 CALIFICACIÓN DE EQUIPO.....	28
4.3 CALIFICACIÓN DE ÁREAS.....	31
5 CICLO DE VIDA.....	34
6 CÁPSULAS.....	35
6.1 TIPOS DE CÁPSULAS.....	35
7 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	42
8 OBJETIVOS.....	43
9 HIPÓTESIS.....	44
10 METODOLOGÍA.....	45
11 RESULTADOS.....	50
11.1 DOCUMENTOS RECOPIADOS.....	50
11.2 DOCUMENTOS GENERADOS.....	50
11.3 RESULTADOS DE LA CALIFICACIÓN	52
12 ANÁLISIS DE RESULTADOS.....	134
13 CONCLUSIONES.....	136
14 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	137
15 ANEXOS.....	139
15.1 ANEXO 1.....	139
15.2 ANEXO 2.....	148
15.3 ANEXO 3.....	157

1. INTRODUCCION

El concepto y práctica de validación farmacéutica se convirtió en ley en junio de 1963 con la publicación de las regulaciones de las Buenas Prácticas de Fabricación (GMP, por sus siglas en inglés). Antes de eso, no había requerimientos para validar los procesos de producción. La calidad del producto se garantizaba presumiblemente colectando y analizando las muestras de fármaco. A pesar de la ley, permanecían pocos focos de inspección para la validación del proceso. Sin embargo esto cambió cuando ocurrió una epidemia en Estados Unidos de septicemia a nivel nacional, causada por fluidos intravenosos contaminados (parenterales a gran volumen, PGVs).

Preocupados por los problemas en proceso en la industria de PGV, la FDA (Food and Drug Administration) emitió un proyecto de propuesta en febrero de 1974 que definía los requerimientos y las especificaciones para la manufactura y procesos de los PGVs. A esto lo siguió la publicación de un proyecto de sección para el *Código de Regulaciones Federales*, Parte 212, “Buenas Prácticas de Manufactura Vigentes en la Manufactura, Procesamiento, Acondicionado o Mantenimiento de Parenterales de Gran Volumen para Uso Humano” el 1° de junio de 1976. Esta fue la primera vez que la FDA emitía estándares bien definidos de proceso para productos farmacéuticos y aunque estos estándares se habían discutido antes con la industria, muchos fabricantes se opusieron a las limitaciones que se estaban aplicando en la manufactura de PGV y los obstáculos para la innovación. En consecuencia, los proyectos de regulaciones para PGV’s y parenterales de pequeño volumen fueron retirados por la agencia, sin embargo, muchos de los conceptos, particularmente la validación, se siguieron aplicando voluntariamente por la industria.

Las publicaciones de finales de los 70’s y principios de los 80’s, particularmente de la Asociación de Fármacos Parenterales (PDA), introdujeron el concepto de calificación y validación a la industria en gran medida. Las empresas empezaron a calificar y validar sus procesos de esterilización inicialmente, y después aplicaron estos principios de validación a otros sistemas. Con la Guía de Principios Generales de Validación de Procesos de 1987 de la FDA, el concepto se hizo obligatorio.

La validación es una parte esencial de las Buenas Prácticas de Fabricación (BPF); esto es, por consecuencia, un elemento del programa de Aseguramiento de Calidad asociado con un proceso o producto en particular.

En el desarrollo de la Validación de Procesos, una de las secuencias es la Calificación que se define como la acción de probar que cualquier equipo o proceso trabaja correcta y consistentemente y que además produce los resultados deseados. Antes de validar cualquier proceso debemos estar seguros que todo aquello que va a intervenir para su realización se encuentre debidamente calificado. Esta se divide en calificación de diseño (CD), instalación (CI), de operación (CO) y de desempeño (CE).

Al día de hoy prácticamente todas las regulaciones incluyen a la validación como aspecto obligatorio, en México el Proyecto de Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-059-SSA1-2004 “Buenas Prácticas de Fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos” da gran peso a este tema y mayor amplitud en su contenido en comparación con la NOM-059-SSA1-1993 que está vigente en estos días.

En la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza (FES Zaragoza), los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza son parte esencial en la formación profesional de Químicos Farmacéuticos Biólogos (QFB's) que de ella egresan, ya que cuentan dentro de sus instalaciones con una Planta Piloto donde los estudiantes fabrican distintas formas farmacéuticas llevando a cabo las BPF.

Estos laboratorios cuentan con licencia sanitaria ante la Secretaria de Salud (SSA) para la elaboración de productos odontológicos, por lo tanto, es importante mantenerse actualizado con la regulación nacional dentro de las posibilidades que brinda la universidad; recordando que los productos que aquí se fabrican sólo tienen como objetivo la docencia. Por ésta razón se llevará a cabo la validación de procesos en una primera etapa que comprende la calificación del área de encapsulado y de la encapsuladora marca BONAPACE.

La calificación tanto del área como del equipo formará parte de un acervo documental que servirá de apoyo al proceso enseñanza-aprendizaje de estos conceptos a los estudiantes de la carrera de QFB de la FES Zaragoza.

MARCO TEORICO

2. DISEÑO DE PLANTAS FARMACÉUTICAS⁽¹⁾

Cuando se diseña y se utiliza una planta farmacéutica, debe garantizarse la cobertura de las siguientes necesidades:

- Calidad aceptable del producto
 - ✓ Cada unidad de dosis debe contener los componentes correctos en la concentración adecuada y con las propiedades de liberación deseadas. La contaminación cruzada entre los productos y la contaminación química procedente de los operadores debe ser insignificante.
 - ✓ El diseño de la Planta debe proporcionar la máxima protección frente a la entrada de insectos y animales.
 - ✓ La contaminación microbiológica debe ser aceptable, tanto para proteger a los pacientes, como para garantizar una vida útil satisfactoria del producto.
 - ✓ El diseño de la Planta debe asegurar que las personas no autorizadas no podrán ingresar a las áreas de fabricación y almacenamiento.
 - ✓ Cada producto debe ser correctamente envasado y etiquetado para garantizar que el paciente tome la medicación adecuada y que ésta llegue en condiciones satisfactorias.

- Un ambiente de trabajo aceptable.
 - ✓ Es obligación de la compañía farmacéutica garantizar que el área de fabricación está diseñada y funciona de forma que la exposición del personal a los fármacos, disolventes, etc., se mantienen en un nivel aceptable. En algunos casos, ello se consigue controlando el flujo y la calidad del aire en el área.
 - ✓ Las condiciones de trabajo de los operarios que intervienen en el procesamiento deben ser cómodas siempre que sea posible, teniendo en cuenta cualquier requisito particular del producto.

- La eficiencia de la fabricación.
 - ✓ Los lugares de producción bien diseñados y localizados en las áreas de fabricación mejoran la eficiencia y reducen el costo de fabricación del producto. Hay que prestar una atención cuidadosa a todas las fases que intervienen en el proceso y la forma en que los materiales pasan de una fase a otra, optimizando la distribución del lugar de producción.

Para conseguir estos objetivos, se tienen que tomar en cuenta los siguientes aspectos:

- Condiciones ambientales. El control de la temperatura, de la humedad relativa y del contenido de partículas y carga microbiana es importante para el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación. Las condiciones específicas necesarias dependen del producto que se fabrica como se demuestra a continuación (Tabla 1).

Tabla 1. Zonas de fabricación farmacéutica. ⁽²⁾

Clase		A	B	C	D	E	F	G
Ejemplos de procesos		<ul style="list-style-type: none"> • Preparación y llenados asepticos. • Llenado de soluciones parenterales con esterilización terminal. • Pruebas de esterilidad • Muestreo, pesado y surtido de materias primas estériles. • Llenado de productos o componentes biológicos. 	<ul style="list-style-type: none"> • Entorno de clase A para productos que no llevan esterilización terminal. • Corredores asepticos. • Exclusas a cuartos de llenado. • Cuartos vestidores para áreas Clase A 	<ul style="list-style-type: none"> • Preparación de soluciones para filtración esterilizante y para esterilización terminal y componentes. • Entorno de clase A para productos que llevan esterilización terminal. 	<ul style="list-style-type: none"> • Almacenamiento de accesorios después del lavado pasillos a clase C. • Cuartos de acceso a las áreas de aisladores. • Preparación de componentes • Cuartos incubadores. 	<ul style="list-style-type: none"> • Preparación de formas Farmacéuticas No Estériles. • Envasado primario de formas orales. • Muestreo, pesado y surtido de materias primas no estériles. • Preparación y llenado de formas tópicas (rectales, vaginales) No Estériles. 	<ul style="list-style-type: none"> • Empaque Secundario. • Áreas técnicas dentro de Producción. 	<ul style="list-style-type: none"> • Almacén • Laboratorio de Control de Calidad
Partículas no viables/m³	Frecuencia de monitoreo	Cada seis meses	Cada seis meses	Cada seis meses	Cada seis meses	A definir ²	n.a.	n.a.
	Condiciones estáticas/ dinámicas¹	≤ 3 500 / ≤ 3 500	≤ 3 500 / ≤ 350 000	≤ 350 000 / ≤ 3 500 000	≤ 3 500 000 / A definir ²			
	>5 mm							
Partículas viables	UFC's	≤ 1 / m ³ y ≤ 1 / placa # y ≤ 1 / huella ##	≤ 10 / m ³ y ≤ 5 / placa # y ≤ 5 / huella ##	≤ 100 / m ³ y ≤ 50 / placa #	≤ 200 / m ³ ó ≤ 100 / placa #	≤ 200 / m ³ ó ≤ 100 / placa #	n.a.	n.a.
	Frecuencia de monitoreo	Diaria / turno	Diaria / turno	Semanalmente	Mensualmente	Mensualmente	n.a.	n.a.

Tabla 1. Zonas de fabricación farmacéutica (Continuación). (2)

Clase	A	B	C	D	E	F	G
Velocidad y cambios de aire	Flujo vertical laminar 0.3 m/s** Flujo laminar horizontal 0.45 m/s ± 20%	n.a. ≥20/h	n.a. ≥20/h	n.a. ≥10/h	n.a. ≥10/h	n.a. ≥10/h	n.a. ≥6/h
Retención de partículas > 5mm	Filtros terminales 99.997% eficiencia	Filtros terminales 99.997% eficiencia	Filtros terminales 99.997% eficiencia	95%	95% eficiencia	85% eficiencia	n.a.
Presión diferencial, flujo de aire	≥15 Pa con respecto a zonas no asépticas, aplicando un concepto de cascada	≥15 Pa con respecto a zonas no asépticas, aplicando un concepto de cascada	≥10 Pa	≥5 Pa	Presión negativa donde se generen polvos contaminantes de activos con respecto a los cuartos adyacentes	Presión negativa donde se generen partículas con respecto a los cuartos adyacentes	n.a. Presión negativa respecto a las áreas de producción y empaque primario; y presión negativa respecto al medio ambiente externo
Temperatura	18 a 25 °C	18 a 25 °C	18 a 25 °C	18 a 25 °C	18 a 25 °C	n.a.	n.a.
Humedad	30 a 65% HR	30 a 65% HR	30 a 65% HR	30 a 65% HR	30 a 65% HR	n.a.	n.a.
Vestimenta	Uniforme para área aséptica estéril, cofia, cubrebocas, cubrezapatos, guantes y goggles.	igual que zona A	Igual que en zona A/B, no es necesario utilizar goggles.	Uniforme de Planta limpio, cabello y barba/bigote cubierto.	Uniforme de Planta limpio, cabello y barba/bigote cubierto, cubrebocas y guantes.	Uniforme de Planta limpio, cabello cubierto.	Ropa de seguridad.

NOTAS:

1. El conteo de partículas puede ser realizado durante la operación, sin embargo, es recomendable realizarlo en condiciones estáticas de acuerdo a la clasificación establecida en ISO

2. El requisito y límite dependerá de la naturaleza de las operaciones que se realicen en ella.

* O menor cuando las características del producto lo requiera.

** O mayor cuando las características del producto, proceso o área lo requiera.

Placa de sedimentación, 90 mm/4 h o placa de contacto, 55 mm.

Huella de 5 dedos a placa de contacto.

n.a.: No aplica

UFC's: Unidades Formadoras de Colonias

- **Consideraciones arquitectónicas.** Las áreas de fabricación deben tener el tamaño, el diseño y la localización adecuados para facilitar las operaciones, la limpieza y el mantenimiento. Los puntos de luz, ventilación y cañerías deben estar situados de forma que se evite la creación de rincones que puedan almacenar polvo y que sean difíciles de limpiar. Las superficies internas (paredes, suelos y techos) deben ser lisas, sin grietas ni juntas abiertas, no deben desprender partículas y deben ser fáciles de limpiar y desinfectar. La luz debe permitir la lectura cómoda de los sistemas de control, los indicadores de los equipos, etc., durante el proceso de fabricación.

3. VALIDACIÓN

Se define a la validación como la evidencia documentada que demuestra que a través de un proceso específico se obtiene un producto que cumple consistentemente con las especificaciones de calidad establecidas.⁽²⁾

Objetivos de la validación:

- Confiabilidad en todos los factores que directa o indirectamente influyen en la calidad del producto.
- Seguridad, eliminando todo tipo de riesgo o confusión.
- Efectividad, basada en la reproducibilidad de los productos y controles.

Beneficios:

- Prevenir desviaciones.
- Optimizar el uso de equipos y personal en procesos críticos.
- Facilitar el planteamiento y control de la producción.
- Incremento en el conocimiento del proceso y del producto.
- Verificación de la capacidad del proceso.

3.1. DOCUMENTACIÓN

Todas las actividades de proceso dentro de una planta deben documentarse. El no documentar es equivalente a decir que la actividad no se hizo ya que no hay forma de comprobar qué fue realizado, por quién, cuándo y dónde se realizó.⁽³⁾

Entre las desventajas de una mala documentación están:⁽³⁾

- Retrasos en el lanzamiento de un producto.
- Incapacidad para comprobar actividades.
- Incumplimiento de las buenas prácticas.
- No hay historia que muestre la evolución y mejora del proceso.

Por otra parte las ventajas de una buena documentación en la validación son:⁽³⁾

- Comprobar con una perspectiva histórica escrita qué fue fabricado, llenado, empacado, cómo se hizo, y qué controles se tomaron.

- Minimizar los errores y las variables que pueden afectar el proceso.
- Proporcionar evidencia de que algo ha sucedido, cómo, cuándo y por quién.
- Historia escrita del producto, sus componentes, equipo y su proceso antes de la introducción del producto al mercado.
- Cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación.
- Asegurar la reproducibilidad.

El objetivo de la documentación es asegurar que existe evidencia para probar que el proceso o sistema trabaja como se desea, que es reproducible y que reúne las especificaciones establecidas y sus atributos de calidad. La documentación debe ser concisa, sin ambigüedad, detallada y completa. ⁽³⁾

Es esencial en el programa de validación documentar y que todos los documentos que se generen se mantengan en orden. Aprobar y liberar un proceso para su uso en la rutina de fabricación debe basarse en la revisión de toda la documentación de fabricación, incluyendo datos de calificación del equipo, calificación del desempeño del proceso y pruebas de compatibilidad producto/envase, para asegurar la reproducibilidad del proceso. ⁽³⁾

No hay una forma simple para determinar cuáles documentos se requieren para un proyecto específico. Algunos documentos comunes de validación de procesos son: ⁽³⁾

- Plan maestro de validación (PMV).
- Protocolos de calificación de la instalación, servicios y sistemas críticos.
- Protocolo de prueba del proceso y del sistema de cómputo.
- Procedimientos normalizados de operación.
- Informe de validación.
- Sistema de control de cambios.

Tanto el PMV como los protocolos y reportes se consideran documentación maestra, por lo cual se tendrán que conservar al menos 5 años cada uno. ⁽⁴⁾

3.1.1. PLAN MAESTRO DE VALIDACIÓN (PMV)

El PMV es un documento que especifica la información necesaria para la validación donde se definen detalles y escalas de tiempo para cada trabajo de validación a realizar. Las responsabilidades relacionadas con dicho plan deben ser establecidas dentro de éste. ⁽²⁾

En este documento cada empresa plasmará su filosofía y sentir hacia la validación, cuáles son sus objetivos y como pretende alcanzarlos. Se pueden encontrar diferentes tipos de PMV dependiendo de los objetivos establecidos: ⁽⁴⁾

- Integrado: considera en un solo documento el planteamiento y estrategia de todas las actividades involucradas con la validación.
- Por unidad de fabricación o producto: Considera en un documento solamente el planteamiento y estrategia de las actividades involucradas en la validación relacionada con cada unidad de fabricación o producto en particular.
- Por especialidad: Considera en un documento solamente el planteamiento y estrategia de las actividades involucradas en la validación relacionada con cada unidad de trabajo en particular.
- Por fases o etapas: Considera en un documento solamente el planteamiento y estrategia de las actividades involucradas con una fase en particular.
- Por planta o área: considera en un documento solamente el planteamiento y estrategia de las actividades involucradas en la validación relacionada con una planta o área en particular.

El PMV debe ser un documento conciso y claro que incluya al menos: ⁽²⁾

- Procesos de producción.
- Procesos de empaque primario.
- Equipo productivo y de acondicionamiento.
- Métodos analíticos.
- Programa o aplicaciones computacionales que impactan a la calidad del producto.
- Sistemas críticos.
- Proveedores.

Debe contener los datos de por lo menos lo siguiente: ⁽²⁾

- Política de validación.
- Estructura organizacional para las responsabilidades de validación.
- Resumen de las instalaciones, sistemas, equipo y procesos a validar.
- Formato a usarse para protocolos y reportes.
- Planeación y programación.
- Control de cambios.
- Referencia a documentos existentes.

El PMV debe indicar: ⁽²⁾

- Vigencia.
- Alcance.
- Objetivos.
- Mantenimiento del estado validado (Revalidación).

Para aquellos proyectos que requieran más entidades a calificar, puede ser necesaria la creación de PMV separados.

Cualquier cambio a las actividades definidas en el PMV estará documentado y justificado antes de su ejecución. Los cambios serán revisados por el Comité Técnico y aprobados por el Responsable Sanitario. ⁽⁴⁾

3.1.2. PROTOCOLO

Protocolo significa, dentro del contexto de la validación, un documento que da detalles de las partes críticas de un proceso de fabricación, los parámetros que se medirán, el intervalo permitido de variabilidad y la manera en que el sistema se probará. ⁽³⁾

El protocolo incluirá la información requerida para producir evidencia documentada de que el proceso reúne las especificaciones predeterminadas para considerarse validado. ⁽³⁾

Los beneficios de escribir un protocolo son: ⁽³⁾

- Proporciona una imagen completa del proyecto.
- Trabajo en equipo por la asignación de responsabilidades.
- Identifica criterios de aceptación.

El protocolo indica cómo se llevará a cabo la validación, es el primero en escribirse y no necesariamente es un documento extenso, será un documento claro y conciso que estará acorde con los lineamientos documentales de la empresa basados en el PNO (Procedimiento Normalizado de Operación) correspondiente. ^(3,4)

Cada entidad a evaluar tendrá que contar con un protocolo que incluirá como mínimo lo siguiente: ⁽⁴⁾

- Código de identificación del documento, donde sea posible identificar el número de versión.
- Alcance, depende de la entidad a evaluar.
- Objetivo de la evaluación.

- Responsabilidades para las actividades involucradas, específicas para cada miembro involucrado en el Comité técnico u operativo.
- Resumen de las características de las entidades a evaluar.
- Recursos a utilizar, materiales incluyendo instrumentos y muestras (si aplica).
- Diagramas de flujo.
- Criterios de aceptación.
- Control de cambios, en forma global y haciendo referencia al PNO correspondiente.
- Mantenimiento del estado validado, se plantean los distintos programas de apoyo y criterios generales de revalidación o recalificación según aplique.
- Referencia a documentos existentes: órdenes y procedimientos de producción y acondicionamiento, PNO's aplicables y programas de soporte, entre otros.
- Glosario.
- Referencias bibliográficas.
- Hoja de firmas de elaboración, revisión y aprobación, antes de su ejecución.
- Anexos.

El documento debe contener una lista completa de todas las referencias de documentos, así como un número de documentos para validaciones subsecuentes (referencias cruzadas). Debe firmarse previo a la aprobación de cualquier documentación de validación posterior. Una vez que el documento es aceptado por cada una de las partes, la validación puede empezar. ⁽³⁾

Una vez finalizada la prueba, este documento y los resultados sirven de base para documentar que la entidad funciona según lo previsto.

3.1.3. REPORTE

Se preparará un reporte que establezca la relación entre el protocolo de calificación y/o el de validación, que resumirá los resultados obtenidos, comentará las desviaciones observadas y extraerá las conclusiones pertinentes, incluidas las recomendaciones sobre cambios necesarios para corregir las deficiencias. Todo cambio en el plan tal como se ha definido en el protocolo deberá documentarse con la justificación correspondiente. ⁽⁵⁾

Una vez llevada a cabo una calificación satisfactoria, se efectuará una aprobación formal para la siguiente fase de la calificación y validación en forma de autorización por escrito. ⁽⁵⁾

Las partes que comprenden el reporte son:

- Resultados: se adjuntará la nueva fórmula o procedimientos si se han modificado durante la fase de validación. En cada una de las pruebas realizadas se adjuntarán los resultados obtenidos incluyendo hojas de control, gráficos, etc. ⁽⁶⁾

- No conformidades detectadas: incluyendo su investigación y conclusiones necesarias. ⁽⁶⁾
- Dictamen: en función de los resultados parciales se dará un dictamen final de la validación por parte del Responsable de Validación.
- Fecha de próxima revalidación o calificación. ⁽⁴⁾
- Certificación: cuando este dictamen es aprobado por todo el comité de validación firmándolo una vez revisado, el documento queda certificado, en caso de no considerarse aceptable se deberá repetir de nuevo hasta su aceptación final.
- Anexos. Gráficas o tablas de resultados, fotografías de ejecución de las pruebas, certificados de calibración de instrumentos utilizados, entre otros. ⁽⁴⁾

3.2. ¿QUÉ SE DEBE VALIDAR?

3.2.1. VALIDACIÓN DE PROVEEDORES ⁽⁴⁾

Cada empresa contará con lineamientos basados en lo indicado en el PMV donde se especifiquen sus criterios de aceptación para validar un proveedor.

Serán validados al menos los siguientes proveedores:

- Insumos: materias primas, reactivos, excipientes.
- Materiales de envase primario, secundario y terciario.
- Impresos.
- Materiales de vidrio.
- Equipos de producción, acondicionamiento y almacén.
- Instrumentos.
- Sistemas críticos.
- Maquiladores por contrato: tanto de fabricación como de análisis.
- Servicios de validación.
- Servicios de construcción.
- Servicios de calibración.
- Servicios de limpieza y mantenimiento.
- Servicios de estudios de intercambiabilidad.
- Servicios de almacén.
- Servicios de transporte.

Los proveedores deben entregar junto con los productos la información en original (certificados, reportes, dibujos, fotografías, planos, etc.) a la empresa. Dentro de los aspectos críticos que generalmente se evalúan de un proveedor están (algunos no aplican dependiendo del proveedor):

- Calidad
- Cantidad.
- Precio.
- Servicio.
- Asistencia técnica.
- Tiempos de entrega.
- Capacitación al comprador.

El proveedor tendrá que respetar las especificaciones de requerimientos de usuario y se basará en ellas para desarrollar sus especificaciones funcionales.

3.2.2. VALIDACIÓN DE LIMPIEZA

La validación de limpieza es la evidencia documentada de que un procedimiento de limpieza aprobado para las áreas y equipos usados en la fabricación de medicamentos reduce a un nivel aceptable los residuos (agente de limpieza y producto procesado); es utilizada en los diversos procesos de fabricación de la Industria Farmacéutica para prevenir la contaminación cruzada y la adulteración de los productos. ⁽²⁾

Generalmente solo es necesario validar aquellos procesos de limpieza de superficies en contacto con el producto. Los procesos de limpieza para productos y/o procesos que son muy similares no necesitan validarse en forma individual. Se considera aceptable seleccionar un rango representativo de productos y/o procesos similares y justificarlo identificando y seleccionando los atributos críticos a cuidar y que tienen en común estos productos y/o procesos. ⁽⁴⁾

Al igual que todos los estudios de validación, se contará con un protocolo, el cual incluirá al menos: ⁽⁴⁾

- Patrones actuales de uso del equipo, incluyendo el periodo de tiempo transcurrido entre la finalización de uso del equipo e inicio de la limpieza.
- Descripción del equipo a ser utilizado.
- Números de ciclo de limpieza a ser utilizados en forma consecutiva.

- Requerimientos de monitoreo de rutina.
- Procedimientos de limpieza a ser utilizados.
- Procedimiento de muestreo.
- Características de los agentes de limpieza.
- Cálculos de los límites residuales.

Se recomienda que los procesos de limpieza manuales se revaliden con más frecuencia que los procesos automatizados. ⁽⁴⁾

3.2.3. VALIDACIÓN DE MÉTODOS ANALÍTICOS ⁽⁴⁾

La validación de métodos analíticos es el proceso por el cual se demuestra, por estudios de laboratorio, que la capacidad del método satisface los requisitos para las aplicaciones analíticas deseadas, es decir, cumple con su propósito.

Deben ser validados de acuerdo a un protocolo aprobado, los métodos analíticos usados para:

- Evaluación de materias primas.
- Evaluación de producto a granel, en proceso, terminado y estabildades.
- Calificación de desempeño del proceso.

Los procedimientos analíticos más comunes incluyen pruebas de identificación, valoración de principio activo y productos farmacéuticos, pruebas cuantitativas para contenido y límites de impurezas. Otros procedimientos analíticos incluyen pruebas de disolución y pruebas de tamaño de partícula.

Los parámetros que deben ser considerados durante la validación de métodos analíticos incluyen:

- Especificidad
- Linealidad
- Exactitud
- Precisión
- Reproducibilidad
- Repetibilidad

- Limite de detección
- Limite de cuantificación
- Robustez
- Tolerancia

Su evaluación dependerá de la aplicación analítica y naturaleza del método. ⁽⁴⁾

3.2.4. VALIDACIÓN DE SISTEMAS COMPUTARIZADOS

Es la evidencia documentada de que tanto el sistema de cómputo (sistema de control) como del proceso (sistema controlado) cumple con el propósito para el cual fueron diseñados. La validación de sistemas computarizados es una medida tomada para asegurar que tanto el hardware como el software funcionan como se diseñaron y que el proceso está controlado o los datos son procesados como se desea. ⁽³⁾

Dentro de los sistemas a validar se tendrán que considerar a los sistemas independientes e integrados. ⁽⁴⁾

- Los sistemas independientes son aquellos que ayudan a controlar alguna otra entidad sin formar parte de ella.
- Los sistemas integrados son aquellos que forman parte de una entidad.

Considerando lo anterior, al menos serán validados los sistemas relacionados con: ⁽⁴⁾

- Transferencia de insumos y producto
- Disposición de insumos y producto
- Control del proceso
- Control analítico
- Control de sistemas críticos

Se considerarán adicionalmente aquellos sistemas de cómputo que de acuerdo a la estructura de la empresa tengan impacto en la calidad del producto. ⁽⁴⁾

Es necesario planear una estrategia de validación para estos sistemas, la cual se basará en tres aspectos generales:

- Clasificación del sistema
- Análisis de riesgo
- Evaluación del proveedor

Estos tres niveles consideran el nivel de complejidad, control y conocimiento sobre el sistema.

Como punto adicional, el Comité de Validación tendrá que apoyarse en el área de sistemas o Tecnología de la Información de su empresa para asegurar la participación de los expertos correspondientes.

3.2.5. VALIDACIÓN DE PROCESOS

Se define validación de procesos como la evidencia documentada de que el proceso, operado dentro de parámetros establecidos, puede rendir efectiva y reproduciblemente para producir un producto médico que satisfaga sus especificaciones determinadas y atributos de calidad. ⁽²⁾

3.2.5.1. VALIDACIÓN DE PROCESOS ASÉPTICOS⁽⁴⁾

Dado el tipo de productos que se ven involucrados en estos procesos, en muchas empresas se prefiere comenzar a validarlos con respecto a otros, dada la repercusión y mayor restricción en la regulación.

Los productos asépticos tienen dos formas de liberarse al mercado:

- Esterilización Terminal
- Llenado aséptico

Los inspectores sanitarios siempre buscarán la esterilización terminal como parte del proceso, ya que se considera más segura. Para aquellos componentes que son sensibles a la temperatura se tiene que llevar a cabo la validación a través de pruebas de llenado aséptico simulado.

Todos los procesos asépticos, ya sea por esterilización o por llenado aséptico, cuidarán lo siguiente:

- Ser identificados, controlados y monitoreados los parámetros críticos del proceso y los atributos críticos de la calidad del producto durante los estudios de validación.

- Que las instalaciones, sistemas y equipos a utilizar estén calificados, y los métodos analíticos y proveedores validados.
- Que el personal que participe en las actividades de validación estará capacitado y calificado según corresponda.
- Que cada proceso sea validado por cada condición específica de operación, tales como tamaño de lote, áreas, equipos y proveedores, principalmente.

3.2.5.2. VALIDACIÓN DE PROCESOS NO ASÉPTICOS ⁽⁴⁾

La validación de estos productos es más sencilla en el sentido de que no se requieren tantos controles, dadas las características de los productos involucrados.

La selección adecuada de los parámetros críticos en cada proceso es fundamental. Las actividades serán representativas, de preferencia en el tamaño comercial o como se realizan en forma rutinaria.

3.2.5.3. TIPOS DE VALIDACIÓN

3.2.5.3.1. VALIDACIÓN PROSPECTIVA

Es el estudio que se lleva a cabo para demostrar y establecer una evidencia documentada de que un proceso hace lo que está previsto antes de la distribución de un nuevo producto o cuando el producto fue fabricado bajo un proceso de producción modificado, donde dichas modificaciones son significativas o pueden afectar las características del producto.

Permite que la empresa disminuya su nivel de riesgo antes de liberar el producto dando como resultado un mayor entendimiento de procesos, menor número de no conformidades internas y de quejas principalmente. ⁽⁴⁾

La validación prospectiva incluirá, entre otras cosas, lo siguiente. ⁽⁷⁾

- Breve descripción del proceso
- Resumen de las fases críticas del proceso de fabricación que se van a investigar
- Listado de los equipos/instalaciones que se van a utilizar (incluido el equipo de medición/control/registro) junto con su estado de calibración
- Especificaciones del producto terminado para su aprobación
- Listado de métodos analíticos, según corresponda
- Propuesta de controles durante el proceso, junto con los criterios de aceptación

- Ensayos adicionales, junto con los criterios de aceptación y la validación analítica, según corresponda
- Plan de muestreo: dónde, cuándo, cómo y cuánto
- Métodos de registro y evaluación de los resultados
- Funciones y responsabilidades
- Calendario propuesto.

Mediante el proceso así definido (incluidos los componentes especificados) se podrá producir una serie de lotes del producto final en condiciones de rutina. En teoría, el número de repeticiones del proceso y de observaciones realizadas deberá bastar para que se pueda establecer el margen normal de variación y las tendencias para facilitar datos suficientes de cara a la evaluación. Generalmente se considera como validación aceptable para el proceso tres lotes/repeticiones consecutivas que cumplan los parámetros definitivos acordados.

Los lotes realizados para la validación del proceso serán del mismo tamaño que los lotes previstos a escala industrial.⁽⁵⁾

Todo el equipo, instalaciones y métodos analíticos a ser usados deberán estar completamente validados (CI Y CO). El personal que forma parte del equipo de validación debe ser apropiadamente calificado.⁽⁷⁾

3.2.5.3.2. VALIDACIÓN CONCURRENTE

En circunstancias excepcionales (cuando el producto es una dosis diferente de un producto previamente validado o cuando el proceso es bien conocido), puede ser necesario validar los procesos durante la producción de rutina. Los lotes fabricados bajo este enfoque podrán ser liberados individualmente si cumplen sus especificaciones.⁽²⁾

La validación concurrente está basada en los datos obtenidos durante la ejecución efectiva de un proceso que ya ha sido implementado en una planta de producción, en esta situación, los datos de validación se reúnen durante varios ciclos del proceso continuo y se evalúan para determinar si éste es validado.⁽⁸⁾

- La decisión de recurrir a la validación concurrente estará justificada, documentada y contará con la aprobación del personal autorizado.⁽⁵⁾
- Las exigencias de documentación para la validación concurrente son las mismas especificadas para la validación prospectiva.⁽⁵⁾
- Es esencial que las instalaciones y equipos a ser usados sean previamente calificados.

3.2.5.3.3. VALIDACIÓN RETROSPECTIVA

Realizada para un producto que ya existe y es vendido, y se basa en datos extensivamente acumulados sobre varios lotes y tiempo. La validación retrospectiva puede ser usada para productos viejos, los cuales no fueron validados por el fabricante en el tiempo en que fueron vendidos por primera vez y los cuales necesitan ser validados conforme a los requerimientos de las BPF.

La validación retrospectiva solamente es aceptable para procesos ya establecidos y será inadecuada cuando se hayan producido cambios recientes en la composición del producto, en los procedimientos de elaboración o en el equipo.

Los datos empleados para esta validación se extraerán, entre otras fuentes, de los archivos de elaboración y acondicionamiento de lotes, diagramas de control de proceso, cuadernos de mantenimiento, registros de cambios de personal, estudios de adecuación de proceso, datos sobre productos terminados, incluidas las fichas de tendencias, y resultados de los estudios de estabilidad.⁽⁵⁾

Los lotes seleccionados para la validación retrospectiva serán representativos de todos los lotes fabricados durante el periodo de revisión, incluidos los que no cumplan las especificaciones, y su número será suficiente para demostrar la regularidad del proceso. Quizá sea preciso efectuar ensayos adicionales en muestras conservadas para obtener la cantidad o el tipo de datos necesarios para validar el proceso retrospectivamente.⁽⁵⁾

A efectos de validación retrospectiva, generalmente se examinarán datos de entre 10 y 30 lotes consecutivos para evaluar la regularidad del proceso, pero en casos justificados se podrán examinar menos número de lotes.⁽⁵⁾

Este tipo de validación es la más débil al día de hoy. Muchas entidades sanitarias ya no la consideran válida dado su poco enfoque preventivo.⁽⁴⁾

3.3. MANTENIMIENTO DEL ESTADO VALIDADO⁽⁴⁾

3.3.1. PROGRAMAS DE APOYO O SOPORTE

El mantenimiento del estado validado se garantiza a través del cumplimiento de distintos programas de soporte, los cuales tendrán que estar establecidos con anterioridad a las actividades de validación, mantenerse y ejecutarse de acuerdo a lo programado.

Dentro de los programas de apoyo a cumplirse bajo el panorama regulativo están:

- Capacitación y Calificación de Personal.
- Manejo de No conformidades.
- Sistema de mantenimiento.
- Limpieza y sanitización.
- Sistema de calibración.
- Control de cambios.
- Sistema de auditorías técnicas.
- Monitoreo ambiental.
- Revisión anual de producto.

Cada uno de estos programas contará con un PNO y sus registros correspondientes que demuestren su cumplimiento. Ambas evidencias documentales serán requeridas en algún momento durante el desarrollo de las actividades de calificación y/o validación.

3.3.2. REVALIDACIÓN⁽⁴⁾

La validación forma parte de un ciclo de vida, y si la empresa o laboratorio aplica la validación tradicional (concurrente o prospectiva), será necesario que establezca los criterios para efectuar sus reevaluaciones.

En forma global, estos criterios se conocen como “periodos de revalidación” que implícitamente incluyen los periodos de “recalificación” cuando se hable de las entidades que se pueden calificar.

Para las recalificaciones y/o revalidaciones se generarán protocolos y se les dará el mismo tratamiento que una evaluación inicial.

Los criterios de revalidación se basan en dos aspectos:

- Por tiempos (o programados).
- Por cambios.

3.3.2.1. REVALIDACIÓN POR TIEMPOS⁽⁴⁾

Los criterios por tiempos son los que quedan establecidos en el Plan Maestro de Validación en forma global y en cada protocolo y reporte en forma específica. Son los que por su naturaleza podemos planear. Pocas son las regulaciones que marcan un límite de tiempo para efectuar las revalidaciones, ya que generalmente esto dependerá del cumplimiento de los programas de soporte.

Se recomienda que la vigencia de las calificaciones y las validaciones involucradas en procesos no asépticos no sea mayor de cinco años, al término de la cual se llevarán a cabo las reevaluaciones correspondientes.

Para el caso de las calificaciones y las validaciones involucradas en procesos asépticos se recomienda que la vigencia no sea mayor de dos años, al término de la cual se llevarán a cabo las reevaluaciones correspondientes.

3.3.2.2. REVALIDACIÓN POR CAMBIOS⁽⁴⁾

Cuando haya alguna modificación a los programas de soporte o a las condiciones bajo las cuales se ejecutó la calificación o la validación, se realizará el control de cambios correspondiente y dependiendo de la evaluación del mismo se decidirá si se lleva a cabo una recalificación o revalidación.

Muchos cambios que al día de hoy pueden afectar los resultados de calificación y/o validación previamente obtenidos, pueden requerir autorización de su entidad sanitaria antes de ejecutarse, lo cual tendrá que quedar establecido en el PNO de Control de Cambios.

Dentro de algunos cambios que pudieran afectar el mantenimiento del estado validado están:

- Cambios en las características de las materias primas (densidad, viscosidad, tamaño de partícula, entre otros).
- Cambio de fabricante de principio activo.
- Cambio en materiales de empaque (ejemplo, sustituir plástico por vidrio, tamaño o diseño del empaque).
- Cambios en el proceso (tiempos de calentamiento o mezclado, velocidad de agitación, orden de adición entre otros).
- Cambios de equipo (por otro igual, por otro del mismo diseño y fundamento, cambio de equipo semiautomático a automático, entre otros).

- Cambios de áreas (en el mismo nivel, en el mismo edificio, en otra planta, de diferente calidad de aire, de diferente diseño, entre otros).
- Cambios en tamaños de lote (mayores o menores).
- Cambios en la regulación.

Así como la obtención de productos con no conformidades en forma sucesiva, incluyendo resultados de estabilidad.

En caso de que se considere que el nivel de cambio afecta el mantenimiento del estado validado, se tendrá que decidir qué etapas de la calificación y/o validación se repetirán. Dependiendo de la naturaleza del cambio, no siempre será necesario ejecutar todas las actividades nuevamente.

Posterior a la ejecución de las actividades correspondientes, se dejará establecido el nuevo periodo de revalidación por tiempos.

3.4. MÉTODOS ESTADÍSTICOS Y HERRAMIENTAS PARA VALIDACIÓN DE PROCESOS

Hay muchos métodos y herramientas que se pueden usar en la validación de procesos: tablas de control (gráficos de control), estudios de capacidad y diseño de experimentos son solo algunos de los ejemplos. ⁽⁹⁾

- **Tablas de control** (gráficos de control) se usan para detectar cambios en el proceso, una muestra que consiste típicamente en cinco unidades consecutivas, se seleccionan de manera periódica. El promedio y rango de cada muestra se calcula y se dibuja. El dibujo de los promedios se usa para determinar si el promedio del proceso cambia. El dibujo de los rangos se usa para determinar si la variación del proceso cambia. Para ayudar a determinar si ha ocurrido un cambio, los límites de control se calculan y se agregan a los dibujos. Los límites de control representan el valor máximo que el promedio o el rango debe variar si el proceso cambia. Un punto por fuera de los límites de control indica que el proceso ha cambiado. Cuando se identifica un cambio por medio de la tabla de control, se debe hacer una investigación respecto a la causa del cambio. Las tablas de control ayudan a identificar variables claves que hacen que el proceso cambie y ayudan en la reducción de la variación. Las tablas de control también se usan como parte de un estudio de capacidad para demostrar que el proceso es estable o consistente. ⁽⁹⁾
- **Estudios de capacidad.** Los estudios de capacidad están diseñados para evaluar la habilidad de un proceso para que cumpla de manera consistente con otras especificaciones. Un estudio de capacidad se realiza seleccionando un pequeño número de unidades periódicamente en el tiempo. Cada periodo de tiempo se denomina subgrupo. Para cada subgrupo se calcula el promedio y el rango. Los promedios y los

rangos se dibujan en el tiempo usando una tabla de control para determinar si el proceso es estable o consistente en el tiempo. Si es así, las muestras se combinan para determinar si el proceso está adecuadamente centrado y si la variación es suficientemente pequeña. Esto se logra calculando los índices de capacidad. Los índices de capacidad que se usan con más frecuencia son Cp y Cpk. Si se obtienen valores aceptables, el proceso produce consistentemente productos que cumplen los límites de especificación. Los estudios de capacidad frecuentemente se usan hacia el final de la validación para demostrar que las salidas cumplen consistentemente con las especificaciones. Sin embargo, también se pueden usar para estudiar el comportamiento de las entradas para realizar un análisis de tolerancia.⁽⁹⁾

- **Experimento diseñado** (Diseño de experimentos o DOE). El término experimento diseñado es un término general que abarca experimentos de muestreo, estudios de superficie de respuesta, y análisis de variación. El diseño de experimentos es un enfoque sistemático para modificar las variables controlables de entrada en el proceso y analizar los efectos de estas variables del proceso sobre la salida. Los experimentos diseñados también son útiles para descubrir qué conjuntos de variables del proceso influyen en la salida y en qué niveles deberán mantenerse éstas variables para optimizar el desempeño del proceso. Por tanto, el diseño de experimentos es útil en problemas de manufactura y desarrollo más generales que la simple estimación de la capacidad del proceso.^(9,10)

3.4.1. CAPACIDAD DE PROCESO

La fase final de la validación requiere demostrar que este plan de control funciona, es decir, que resulta en un proceso que puede cumplir de manera consistente con los requerimientos. Una herramienta clave es un **estudio de capacidad**.⁽⁹⁾

Se dice que un proceso está fuera de control o inestable cuando las variaciones son originadas por causas especiales y por lo tanto su comportamiento es totalmente impredecible.

El proceso está bajo control cuando las variaciones son originadas por causas comunes o inherentes al proceso, un proceso está bajo control porque los valores se encuentran dentro del límite de Especificación Inferior (LEI) y el Límite de Especificación Superior (LES).⁽¹⁰⁾

La capacidad de proceso, es la determinación de si dicho proceso es capaz de satisfacer las especificaciones que generalmente se establecen con el cliente, dada la variación natural.

La capacidad simple o potencial del proceso (Cp), relaciona la diferencia entre los límites de especificación permitidos (LES-LEI), con la diferencia algebraica de tres veces la desviación estándar a la izquierda y a la derecha de la media, lo que resulta en 6σ (seis sigma).⁽¹⁰⁾

Esto es:

$$C_p = \frac{LES - LEI}{6\sigma}$$

Donde:

LES = Límite de especificación superior

LEI = Límite de especificación inferior

σ = Desviación estimada de la muestra

El numerador indica el ancho de las especificaciones; el denominador mide el ancho del proceso. Con la hipótesis de normalidad, el denominador es un intervalo de valores que explica el 99.73% de las observaciones en un proceso centrado que funcionan en condiciones estables, cuya variabilidad solo se deben a causas comunes (figura 1).⁽¹⁰⁾

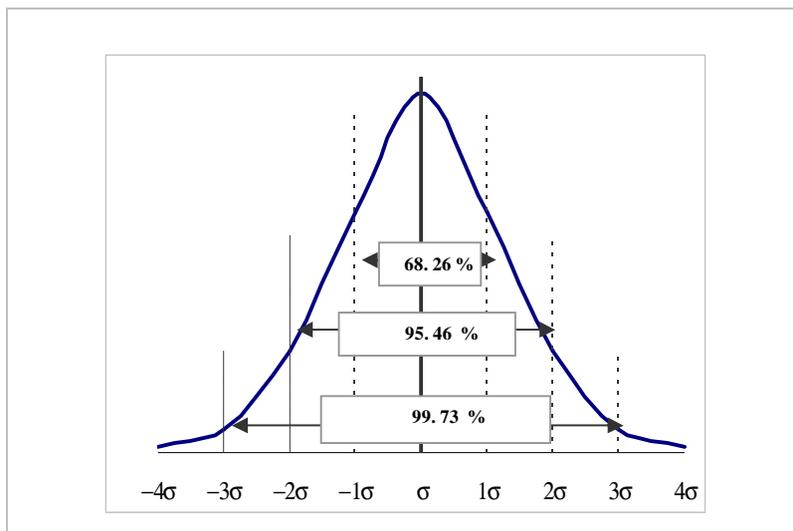


Figura 1. En éste gráfico se indica el % de la población que estará dentro de especificación dependiendo de si se trabaja con ± 1 , 2 ó 3σ alrededor de la media, suponiendo una distribución normal.⁽¹¹⁾

Generalmente se hace el supuesto de que el proceso tiene una distribución normal, está bajo control estadístico y en el caso de especificaciones bilaterales la media del proceso está centrada entre los límites superior e inferior especificados.⁽¹⁰⁾

Para iniciar el estudio potencial se deben tener las siguientes condiciones:⁽¹²⁾

1. Definir el tamaño de la muestra representativa del proceso (50 datos mínimo)
2. Proceso estable
3. Máquina optimizada
4. Mismos materiales de una sola corrida
5. Seleccionar un operario o grupo de operarios entrenados y experimentados
6. Instrumentos de medición en buenas condiciones

7. No ajustar el proceso durante el estudio

El Cp puede asumir varios valores (tabla 2), si Cp>1 el proceso es capaz y si Cp<1 el proceso no es capaz, es decir, cumple o no cumple con las especificaciones.

Tabla 2. Interpretación del valor calculado de Cp. ⁽¹²⁾

Valor de Cp	Interpretación
Cp>1.33	Más que adecuado
1 < Cp < 1.33	Adecuado para lo cual fue diseñado. Requiere control estrecho si se acerca al valor 1.
Cp < 1	No es adecuado para cumplir con el diseño inicial.

La capacidad del proceso Cp no toma en consideración donde se localiza la media del proceso respecto de las especificaciones, el Cp simplemente mide la extensión de las especificaciones en comparación con la dispersión seis sigma del proceso. Por lo tanto, Cp no indica que tanto se centra o acerca el promedio del proceso al valor deseado, por lo que se tiene el Cpk, definido como la capacidad del proceso que está dada por: ⁽¹⁰⁾

$$Cpk = \frac{\Delta}{3\sigma}$$

Donde:

Δ = Valor mínimo resultante de [LES- \bar{X}]
 ó [\bar{X} -LEI]

\bar{X} = Promedio de los datos de la muestra

σ = Desviación estimada de la muestra

El valor del Cpk se relaciona con la probabilidad de que las unidades de un producto estén fuera de especificaciones, cuanto mas grande sea su valor, más bajo es el número de unidades, o porcentaje, que estarán fuera de especificación, suponiendo una distribución normal (Tabla 3).⁽¹³⁾

Tabla 3. Cantidades de unidades que estarán fuera de especificación para un valor de Cpk dado y suponiendo una distribución normal. ⁽¹³⁾

Valor de Cpk	Unidades fuera de especificación	
	Miles de millones	Porcentaje
0.50	70 000 000	7
1.00	1 300 000	0.13
1.33	30 000	0.003
1.67	1000	0.0001
2.00	1	0.0000001

Los valores de Cpk aceptables generalmente van de 1.0 a 2.0 para las características de calidad de productos farmacéuticos. Los valores de $Cpk < 1.0$ son económicamente inaceptables, incluso para una característica aparentemente no riesgosa. Los valores de $Cpk > 2.0$ son deseables pero a menudo innecesarios. Además, el incremento en los costos por ir más allá de 2.0 aumenta rápidamente a medida que se van alcanzando las fronteras técnicas y económicas. Para la mayoría de los productos farmacéuticos, la verdadera Cpk para potencia debe establecerse en 1.33. Para lograr un valor de Cpk consistente durante la producción de rutina, un Cpk que se acerque a 2.0 debe obtenerse durante la etapa de validación.⁽¹³⁾

3.4.1.1. Cp vs. Cpk

En general si $Cp = Cpk$ el proceso está centrado en el punto medio de las especificaciones, y cuando $Cpk < Cp$, el proceso está descentrado (figura 2). La magnitud del Cpk respecto de Cp es una medida directa de qué tan apartado del centro está operando el proceso. Por tanto, es común decir que Cp mide la capacidad potencial del proceso, mientras Cpk mide la capacidad real.⁽¹⁰⁾

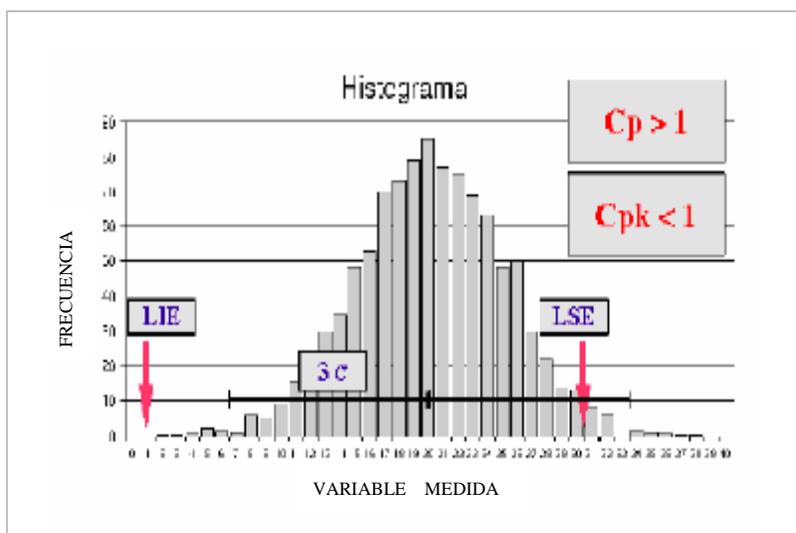


Figura 2. En el gráfico podemos observar que una buena parte del producto está por encima del Límite Superior de Especificación (LES). Aún así resulta $Cp > 1$, indicando erróneamente que el proceso tiene capacidad suficiente. En este caso se debe usar el segundo coeficiente que muestra claramente que el proceso no tiene capacidad suficiente ($Cpk < 1$), tal como se puede observar en el gráfico.⁽¹⁴⁾

Pueden presentarse los siguientes casos como resultado de un estudio del proceso:⁽¹⁴⁾

- Proceso capaz y dentro de especificación: $Cp \geq 1.33$ y $Cpk \geq 1.33$
- Proceso capaz, pero descentrado: $Cp \geq 1.33$ y $Cpk < 1.33$
- Proceso no capaz: $Cp < 1.33$

4. CALIFICACIÓN

La calificación es la acción de evaluar y documentar que las cualidades o características de los sistemas, equipos e instalaciones funcionan correctamente y que se obtienen los resultados esperados.

La calificación forma parte (en la etapa inicial) de la validación de procesos, pero las etapas de la calificación por sí solas no constituyen el proceso de validación.

El concepto de calificación solo aplica para evaluaciones hechas a instalaciones (áreas), equipos y sistemas, y puede aplicar a tres tipos de entidades: ⁽⁴⁾

- Entidad nueva: a la adquirida o construida por un proveedor, sin haber sido usada.
- Entidad modificada: a la que se tiene instalada o construida en las empresas y que ha sufrido cambios antes y/o después de su uso.
- Entidad heredada. A la recién adquirida de un proveedor, de segunda mano, o bien, a la que ya lleva tiempo instalada o construida en la empresa y que nunca ha sido calificada.

4.1. ETAPAS DE LA CALIFICACIÓN

4.1.1. CALIFICACIÓN DE DISEÑO (CD)

Es la evidencia documentada de que el diseño propuesto de las instalaciones, sistemas y equipo es conveniente para el propósito proyectado.²

La mayoría de las empresas no genera protocolos específicos para la CD, generalmente se incluyen como parte de la calificación de instalación de las entidades evaluadas.

4.1.2. CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN (CI)

Es la evidencia documentada de que las instalaciones, sistemas y equipo, instalados o modificados, cumplen con el diseño aprobado y con las recomendaciones del fabricante.

La CI incluye, pero no se limita, a lo siguiente: ⁽²⁾

- Construcción o modificación de áreas.
- Instalación del equipo, tubería, servicios e instrumentación revisados contra los planos y especificaciones vigentes de ingeniería.

- Recopilación y cotejo de las instrucciones de operación, trabajo y de los requerimientos de mantenimiento del proveedor.
- Requerimientos de calibración.
- Verificación de los materiales de construcción.

El cumplimiento de los requisitos de instalación con lo descrito en el Proyecto de Norma Oficial Mexicana (PROY-NOM-059-2004) debe demostrarse y documentarse.⁽²⁾

Para la calificación de las instalaciones, equipos y servicios en uso debe existir evidencia disponible que apoye y verifique los parámetros y límites de operación de las variables críticas del equipo operativo. Adicionalmente, deben documentarse los procedimientos de calibración, limpieza, mantenimiento preventivo, de operación y los procedimientos y registros de capacitación del personal.

4.1.3. CALIFICACIÓN DE OPERACIÓN (CO)

La calificación operacional provee evidencia documentada de que las instalaciones, sistemas o equipos operan de acuerdo con los límites de operación especificados por el fabricante. Esta evaluación debe realizarse basada en pruebas reales y no únicamente en las especificaciones del fabricante. La calificación operacional debe seguir a la calificación de la instalación.

La CO incluye, pero no se limita, a lo siguiente:⁽²⁾

- Pruebas que han sido desarrolladas a partir del conocimiento de los procesos, sistemas y equipos para demostrar que el equipo cumple con las especificaciones de diseño.
- Pruebas que incluyen una condición o un conjunto de condiciones que abarcan límites de operación superiores e inferiores o las condiciones del “peor caso”.

La terminación de una calificación operacional satisfactoria debe permitir la finalización de los procedimientos de calibración, operación y limpieza, la capacitación del operador y los requerimientos de mantenimiento preventivo. Debe permitir una “liberación” formal de las instalaciones, sistemas y equipo.⁽²⁾

4.1.4. CALIFICACIÓN DE DESEMPEÑO O EJECUCIÓN (CE)

Es la verificación documentada de que el equipo ó sistemas operativos funcionen consistentemente y se tenga la reproducibilidad del proceso de fabricación dentro de las especificaciones y parámetros definidos por periodos prolongados. Así también provee evidencia documentada de las instalaciones, sistemas o equipos, y todos estos componentes

pueden funcionar adecuadamente de acuerdo con las especificaciones bajo las condiciones de operación de rutina.

La CE debe seguir a la terminación satisfactoria de la calificación de la instalación y la calificación operacional. Cuando se justifique podrá realizarse simultáneamente con la CO, debe incluir pruebas que han sido desarrolladas para demostrar que el equipo se desempeña de acuerdo a los parámetros y especificaciones de los procesos y productos específicos. ⁽²⁾

La CE debe incluir, más no limitarse, a lo siguiente: ⁽²⁾

- Pruebas, materiales utilizados en la producción, sustitutos calificados o productos simulados, que hayan sido desarrollados a partir del conocimiento del proceso y las instalaciones, sistema o equipos.
- Pruebas que incluyan una condición o conjunto de condiciones que abarquen límites de operación superiores e inferiores o las condiciones del “peor caso”.

4.2. CALIFICACIÓN DE EQUIPO ⁽¹⁵⁾

La calificación de Equipo consiste en establecer evidencia documentada de que un equipo funciona de acuerdo a las intenciones de diseño. El proceso de Calificación de equipo consiste de tres partes:

4.2.1. CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN DEL EQUIPO

Se considera una práctica adecuada comenzar el proceso de Calificación de Instalación con una etapa de precalificación del equipo en las instalaciones del fabricante. Este esfuerzo proveerá la oportunidad de arreglar posibles discrepancias respecto al funcionamiento del equipo antes y después de que llegue a la planta.

El proceso de Calificación de Equipos debe incluir los esfuerzos conjuntos del fabricante del equipo, un representante del departamento que adquiere el equipo y el responsable del proyecto de Calificación del mismo.

Cada uno de estos grupos contribuirá en las áreas que sean de su dominio. El vendedor deberá incluir además, representantes de cada uno de los grupos que tomaron parte en la fabricación del equipo, para proveer asistencia en caso de que existan dudas por parte del comprador.

Una vez concluida la precalificación, el equipo es trasladado a la planta para su instalación. Ya instalado el equipo, debe comenzarse una Calificación de Instalación extensiva.

La precalificación y la Calificación de Instalación deben realizarse de acuerdo con pruebas preestablecidas en un protocolo debidamente aprobado. El protocolo debe indicar detalles de las pruebas que van a realizarse, variables a medir y datos que deberán ser registrados. La Calificación de Instalación debe incluir la identificación del equipo, una descripción del mismo, documentación, requisitos de instalación, adecuabilidad de los edificios, servicios, exactitud y calibración de los instrumentos, dispositivos de seguridad, materiales de construcción y lubricantes.

- **IDENTIFICACIÓN DEL EQUIPO.** Se registran: números de identificación, modelo, número de serie y localización del equipo.
- **DESCRIPCIÓN DEL EQUIPO.** Debe realizarse una descripción del equipo que incluya: las especificaciones del fabricante, materiales de construcción de las partes en contacto directo con el producto, sistemas de seguridad, lista de refacciones y lubricantes, así como la instrumentación del equipo.
- **DOCUMENTACIÓN.** Se incluyen referencias a los manuales de operación, dibujos y Procedimientos Normalizados de Operación (PNO's), Limpieza y Mantenimiento del equipo, órdenes de compra, bitácoras de uso mantenimiento, limpieza y sanitización.
- **SERVICIOS.** Debe documentarse que cada uno de los servicios es provisto en la cantidad y calidad necesaria para el buen funcionamiento del equipo. En esta categoría están comprendidos: electricidad, aire iluminación, drenaje, vapor, vacío, etc.
- **CALIBRACIONES.** Todo los instrumentos de medición involucrados en la operación, control y monitoreo del equipo, como sensores, manómetros, calibradores, balanzas, etc., deberán ser calibrados; debe incluirse información acerca del tipo de instrumento, fabricante, modelo, propósito del instrumento y localización.

Una vez concluida la CI debe elaborarse un reporte. El reporte de la Calificación de Instalación deberá estar disponible para futuras evaluaciones por parte de las agencias reguladoras. Este documento puede elaborarse siguiendo cualquiera de dos enfoques principales: El primer acercamiento consiste en considerar a la CI como una actividad independiente; de esta forma, el protocolo y reporte de CI son documentos independientes, que serán referidos por otras partes del documento de validación. Este acercamiento ofrece la ventaja de que la CI no está sujeta a ningún producto o validación de proceso específico. El segundo enfoque comprende la elaboración de un documento de validación completo, que incluye a la CI como parte de este documento.

Este enfoque, sin embargo, implica que la CI deberá ser repetida para cada reporte de validación.

4.2.2. CALIFICACIÓN DE OPERACIÓN DEL EQUIPO

La Calificación Operacional del equipo deberá realizarse siguiendo pruebas preestablecidas en un protocolo debidamente aprobado por Aseguramiento de Calidad, que incluye los detalles de las pruebas que van a realizarse al equipo, los formatos de reporte para registrar los datos generados durante el desarrollo de las pruebas y la justificación para cada una de éstas.

La Calificación Operacional deberá incluir la identificación y descripción del equipo, calibraciones y operación del equipo.

- **IDENTIFICACIÓN DEL EQUIPO.** Se registran números de identificación, modelo, número de serie y localización del equipo.
- **DESCRIPCION DEL EQUIPO.** Debe realizarse una descripción del equipo que incluya las especificaciones del fabricante, sistemas de seguridad e instrumentación del equipo. Debe además incluir una descripción detallada de la forma en que se usará el equipo para procesar el producto.
- **CALIBRACIONES.** Deberá registrarse la documentación relativa a la calibración de los instrumentos utilizados en el control y operación del equipo, así como los periodos de recalibración de los mismos.
- **OPERACIÓN DEL EQUIPO.** Debe retarse el rango mecánico del equipo, además de las operaciones básicas que usará el operador. Además, se evalúa la operación del equipo sin la influencia de materia. Muchas de las pruebas realizadas, comprenden el uso de placebos y para ciertos equipos, como tableteadoras y llenadoras de parenterales, este uso es esencial, por lo que deberán diseñarse planes de muestreo adecuados para evaluar el proceso del placebo.

Una vez concluida la Calificación de Operación, deberá elaborarse un reporte. Los protocolos y reportes de Calificación Operacional, generalmente son documentos independientes y son referencia para muchos procesos de manufactura y reportes de Validación de Procesos.

4.2.3. CALIFICACIÓN DE DESEMPEÑO DEL EQUIPO

La calificación de Desempeño evalúa la efectividad y reproducibilidad del proceso de manufactura. Esta actividad era llamada anteriormente Validación, sin embargo, el empleo del término Calificación de Desempeño para describir esta fase de prueba, ha cobrado auge, pues se elimina la confusión acerca de en qué consiste un programa de Validación.

- La Calificación de Desempeño debe mostrar que el equipo se desempeña de manera confiable bajo las condiciones de operación de rutina. Deberán realizarse pruebas al proceso, incluyendo condiciones del peor caso.

La Calificación de Desempeño debe considerar los siguientes aspectos:

- Instalaciones, servicios y equipos que van a utilizarse.
- Las variables de producto que puedan afectar la calidad del mismo.
- Rango de condiciones a evaluar para cada variable. Este intervalo debe extenderse más allá del rango operacional anticipado para el proceso (peor caso).
- Planes de muestreo, que deben incluir localización, tamaño, número y frecuencia de toma de muestra.
- Pruebas a realizar y la metodología que va a utilizarse.
- Número de veces que deberá realizarse el proceso.
- Criterios de aceptación.
- Detalles de quién debe revisar los datos y en dónde serán conservados para futura referencia.

Al iniciar un programa de Calificación de Equipo, es necesario establecer prioridades, ya que, debido a limitaciones en los recursos, no siempre es posible calificar la totalidad de los equipos de producción de una compañía en una sola etapa. Una estrategia común, consiste en comenzar con los equipos involucrados en la fabricación de los productos más redituables.

4.3. CALIFICACIÓN DE ÁREAS⁽⁴⁾

Se define como área al cuarto o conjuntos de cuartos y espacios diseñados y construidos bajo especificaciones definidas

4.3.1. CALIFICACIÓN DE DISEÑO DE ÁREAS⁽⁴⁾

Dentro de los criterios de aceptación utilizados para la CD de una nueva instalación o remodelación están:

- El diseño debe cumplir con las Buenas Prácticas de Fabricación e Ingeniería con base a las regulaciones sobre las cuales se retó el diseño.
- El diseño debe cumplir con los criterios de ejecución planeados (con base a las especificaciones de requerimientos de usuario y especificaciones funcionales).
- El diseño debe considerar los materiales de construcción de acuerdo al cumplimiento regulativo.

4.3.2. CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN DE ÁREAS⁽⁴⁾

La CI incluirá de forma enunciativa más no limitativa, una verificación documental y física de los siguientes aspectos para el caso de áreas:

- Descripción del área a evaluar.
- Dimensiones.
- Servicios.
- Sistemas.
- Instrumentos.
- Accesorios, tales como puertas, ventanas, contactos eléctricos, entre otros.
- Clasificación por tipo de área.
- Acabados y materiales de construcción.

4.3.3. CALIFICACIÓN DE OPERACIÓN DE ÁREAS⁽⁴⁾

La CO incluirá, pero no se limitará a lo siguiente:

- Verificación del funcionamiento de los servicios y sistemas indicados en la CI de acuerdo a las especificaciones de operación correspondientes.

4.3.4. CALIFICACIÓN DE DESEMPEÑO DE ÁREAS⁽⁴⁾

La CE debe cumplir con las especificaciones de requerimientos del usuario e incluirá, pero no se limitará, lo siguiente:

- Velocidad de aire a nivel difusor o filtro HEPA.
- Conteo de partículas a nivel de áreas y difusor o filtro HEPA
- Temperatura del área.
- Humedad Relativa del área.
- Presión diferencial entre las áreas
- Cálculo del número de cambios de aire por hora.
- Biocarga ambiental.
- Nivel de iluminación.

Los valores para cada una de las pruebas anteriores estarán definidos por la regulación correspondiente y con base también al tipo de área y actividad que dentro de ellas se efectuó.

Las pruebas se deberán realizar en condiciones estáticas y condiciones dinámicas, y en ambas cumplirá con especificaciones.

Las condiciones de operación del área se definen como estáticas cuando el cuarto está arquitectónicamente terminado con los equipos instalados y en operación cumpliendo sin personal operativo presente; y como dinámicas cuando el cuarto está en operación normal de rutina con el número de personas especificado.

5. CICLO DE VIDA⁽⁴⁾

Las actividades relacionadas en la validación, se consideran bajo el concepto de un ciclo de vida. Este enfoque considera las siguientes etapas:

- Detección de necesidades
- Definición de especificaciones.
- Elaboración de protocolos.
- Revisión y aprobación de protocolos.
- Ejecución de actividades.
- Colección de información.
- Reporte de resultados.
- Revisión y aprobación del reporte.
- Control de cambios.
- Revalidación y reinicio del ciclo.

Para las entidades propias a calificar (equipos, sistemas y áreas) también se aplica el concepto de ciclo de vida, el cual esta compuesto de:

- Planeación.
- Desarrollo de especificaciones (de usuario y funcionales).
- Diseño y desarrollo (instalaciones y construcción).
- Pruebas (actividades de CI, CO Y CE).
- Uso y mantenimiento.
- Retiro.
- Establecimiento de la nueva entidad y reinicio del nuevo ciclo.

Como se observa, el trabajo de validación es una actividad continua que debe ir acorde a todas las necesidades de crecimiento de las empresas, los cambios normativos y las variantes propias a la naturaleza de los procesos y eficiencia de equipos.

6. CÁPSULAS

Son formas farmacéuticas en las que el fármaco está incluido en un contenedor o cubierta soluble de gelatina.⁽¹⁶⁾

Ventajas

- Permiten administrar en una sola forma farmacéutica uno o más fármacos en la dosis exacta deseada.
- Posología inequívoca, versátil y razonablemente exacta
- La composición de la formulación contenida dentro es sencilla: requieren relativamente pocos excipientes.
- Son cómodas de ingerir, ya que en contacto con la saliva se tornan resbaladizas y de fácil deglución.
- Por ingerirse los medicamentos con su recipiente, protegen al fármaco de principio a fin, ya que lo pone a cubierto de la oxidación, acceso de polvo, etc., excepto de la humedad.
- No son frágiles y pueden hacerse herméticos.
- Por su forma, tamaño y color, son de fácil identificación.
- Son insípidas y permiten, por tanto, enmascarar características organolépticas desagradables del principio activo.
- Protegen al fármaco de agentes externos como el polvo, el aire o la luz (pero no de la humedad).

Desventajas

- No pueden fraccionarse.
- Requieren condiciones de conservación especiales en cuanto a humedad y temperatura.

6.1. TIPOS DE CÁPSULAS

6.1.1. CÁPSULAS DE GELATINA DURA (TAMBIÉN DENOMINADAS CÁPSULAS DE LLENADO EN SECO, CLS)⁽¹⁷⁾

Las cápsulas de gelatina dura contienen entre el 12 y el 16% de agua, aunque este porcentaje puede variar según las condiciones de almacenamiento. Cuando la humedad es baja, las cápsulas se vuelven quebradizas; por el contrario, si se almacenan con humedad excesiva, las cápsulas se tornan flácidas y pierden su forma. El almacenamiento en áreas de alta temperatura también puede afectar la calidad de las cápsulas de gelatina dura. Además, las

cápsulas de gelatina no protegen a los materiales higroscópicos del vapor de agua atmosférico, ya que la humedad puede difundir a través de su pared.

Las cápsulas duras están formadas por dos piezas tubulares de diámetro distinto que se introducen la una en la otra, la de menor diámetro es el cuerpo, y la otra, la tapa. En la preparación de fórmulas magistrales, las dos piezas se separan, el cuerpo se llena con el polvo y luego se vuelve a colocar la tapa.

6.1.1.1. TAMAÑO.

En el mercado están disponibles cápsulas duras vacías (tabla 4), cuyos tamaños varían del más grande, 000, al más pequeño, 5. ⁽¹⁸⁾

- La capacidad aproximada para las cápsulas del 000 a 5 oscila entre 6000 y 30 mg, aunque puede variar según las diferentes densidades de los materiales de la droga en polvo.
- El tamaño 00 (doble cero) corresponde a la cápsula más grande para uso oral en los seres humanos. En el caso de algunos pacientes, incluso las cápsulas doble cero resultan demasiado grandes para deglutirlas.
- En ocasiones las cápsulas de tamaño 000 (triple cero) se utilizan para encapsular medicamentos de uso rectal o vaginal, y se les emplea entonces como supositorio.

Tabla 4. Capacidad de las cápsulas (mg) basado en el tamaño de estas y densidad del polvo. ⁽¹⁷⁾

Densidad del polvo (g/mL)	Volumen de la cápsula (mL)						
	0,95	0,68	0,5	0,37	0,3	0,21	0,13
	Tamaño de la cápsula						
	00	0	1	2	3	4	5
0	285	204	150	111	90	63	39
0,4	380	272	200	148	120	84	52
0,5	475	340	250	185	150	105	65
0,6	570	408	300	222	180	126	78
0,7	665	476	350	259	210	147	91
0,8	760	544	400	296	240	168	104
0,9	855	612	500	370	300	210	130
1	950	680	55	370	300	210	130

6.1.1.2. FABRICACIÓN ⁽¹⁹⁾

La fabricación industrial de las cápsulas de gelatina dura comprende las etapas siguientes (figura 3):

1. Preparación de la solución concentrada de gelatina (30-40% en peso) en agua desmineralizada (60-70 °C).
2. Formación de las cápsulas por inmersión en la solución de gelatina, mantenida a temperatura constante (45-55 °C), de punzones de acero inoxidable. Sobre la superficie de los punzones, o moldes, se forma una película por gelificación.
3. Secado de la película en estufas de desecación.
4. Extracción y ensamblado de los cuerpos y las tapas secos.

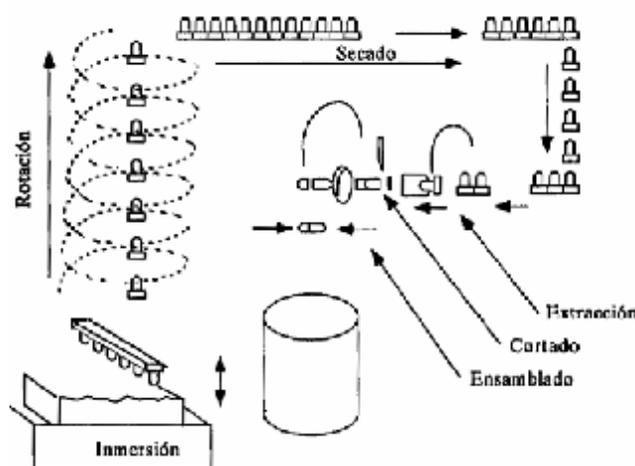


Figura 3. Esquema del proceso de fabricación.⁽¹⁹⁾

Para que no se separen fácilmente el cuerpo y la tapa de las cápsulas se han ideado diversos sistemas de cierre, como:

- Sellado con una gota de gelatina o colocación de un precinto en la zona de contacto entre cuerpo y tapa.
- Sistemas de autobloqueo, como Snap-Fix, Coni-Snap o Star-Lock, consistentes en la formación de hendiduras y protuberancias complementarias en el cuerpo y la tapa de la cápsula (figura.4).

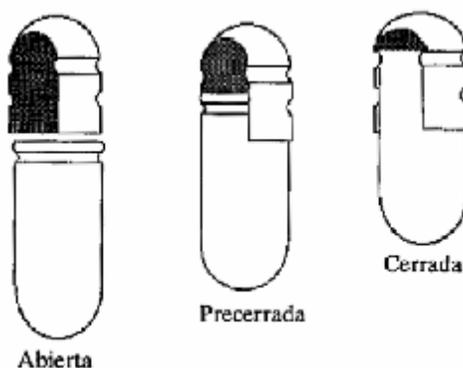


Figura 4. Sistemas de cierre de cápsulas.⁽¹⁴⁾

6.1.1.3. LLENADO DE CÁPSULAS^(1, 20)

Método de llenado

Todas las máquinas y dispositivos, sean automáticos o de operación manual, tienen la siguiente secuencia de eventos (figura 5):

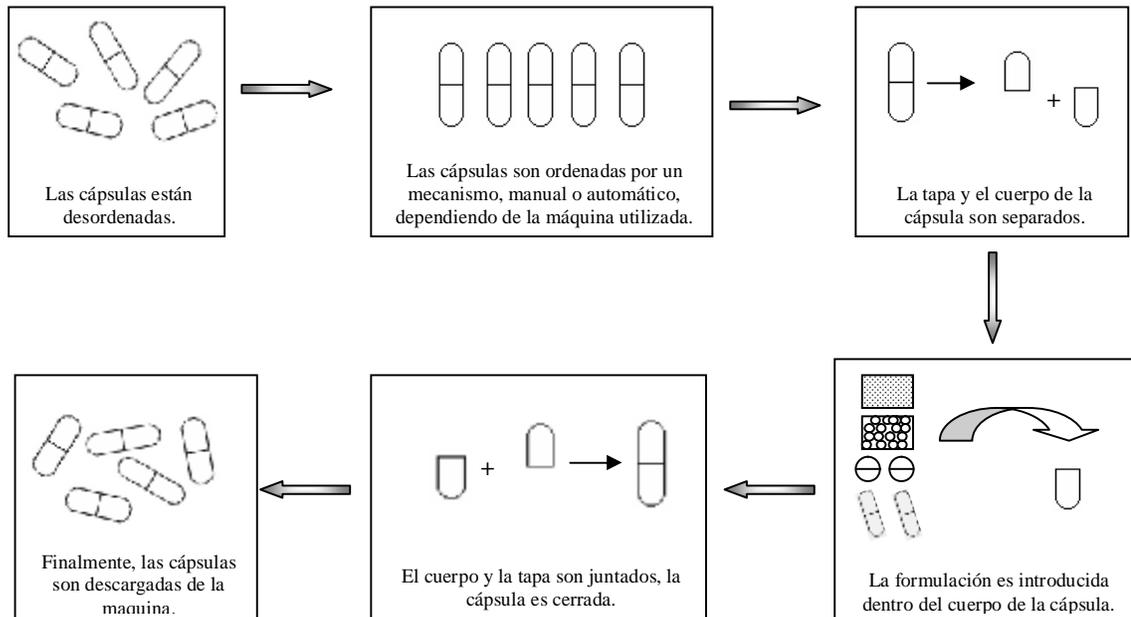


Figura 5. Principio de llenado de cápsulas de gelatina dura.⁽²⁰⁾

La máquina llenadora necesita, en primer lugar, orientarlas de modo que todas se sitúen en la misma dirección. Para ello se vierten en una tolva desde donde descienden por unos tubos hasta una sección de rectificación. En ella las cápsulas se sitúan en hendiduras ajustadas. Pistones metálicos golpean en el centro y los cuerpos, al tener un diámetro menor, rotan en dirección contraria al impacto. A continuación las cápsulas deben atravesar unos cojinetes que atrapan las tapas de las cápsulas, debido a su mayor tamaño, separándolas de los cuerpos. Los cuerpos pasan entonces bajo el mecanismo de dosificación y se llenan de material. Las tapas se vuelven a colocar sobre los cuerpos y pistones metálicos empujan los cuerpos hacia arriba reuniendo de nuevo las dos porciones.

La mayoría de los equipos funcionan sobre el principio de llenado de la base de las cápsulas y de barrido del exceso. Por esta razón, el componente activo se mezcla con un volumen suficiente del diluyente que otorga la cantidad necesaria del fármaco en las cápsulas cuando se llena la base con la mezcla de polvo. El modo de funcionamiento de la máquina puede influir en el volumen de polvo que llena la base; por tal motivo, deben controlarse rutinariamente los pesos de las cápsulas una vez llenas.

La mayoría de las formulaciones que son introducidas dentro de cápsulas son una mezcla de polvo seco o gránulos, pellets y tabletas:

6.1.1.3.1. FORMULACIÓN EN POLVO⁽¹⁾

Llenado de cápsulas con polvo a pequeña escala

En ocasiones existe la necesidad de llenar pequeñas cantidades de cápsulas, de 50 a 10000, en farmacias hospitalarias o en la industria. El aparato clásico consiste en una serie de placas con orificios de diámetro igual al cuerpo o tapa de la cápsula. Estas placas pueden ser cambiadas de acuerdo a los diferentes tamaños de cápsulas a utilizar. Las cápsulas vacías son colocadas sobre la placa elegida y un mecanismo permite que estas se acomoden y sean colocadas dentro de los orificios provistos, el exceso de cápsulas que no serán utilizadas son retiradas.

El cuerpo y la tapa de cada cápsula son separadas, después el polvo se vierte sobre la superficie de la placa y se extiende con una espátula de modo que todos los cuerpos sean llenados homogéneamente. La uniformidad del llenado dependerá de la fluidez de polvo, si esta propiedad no es lo suficiente buena, quedarán espacios vacíos dentro del cuerpo de las cápsulas y por lo tanto causar una desviación en el contenido de polvo entre cápsula y cápsula; por lo tanto algunos equipos están provistos de un dispositivo que consiste en un conjunto de pines de igual diámetro al cuerpo de la cápsula, estos son colocados en el interior del cuerpo de la cápsula que contiene el polvo y es ejercida una presión sobre ellos, de esta manera, el aire atrapado es removido. Finalmente el cuerpo y la tapa se juntan para cerrar la cápsula mediante presión manual.

Llenado de cápsulas con polvo a escala industrial

Las máquinas para el llenado de cápsulas a escala industrial son de gran variedad de formas y tamaños, desde semiautomática hasta totalmente automáticas y pueden llenar de 5 000 a 15 000 cápsulas por hora.

Las máquinas automáticas pueden ser de acción continua, como una prensa de comprimidos rotatoria, intermitente, en cuyo caso la máquina deja de realizar una función y se vuelve a la posición inicial para repetir la operación sobre un nuevo lote de cápsulas.

Los sistemas de dosificación pueden dividirse en dos grupos:

- Dependientes: usan directamente el cuerpo de las cápsulas para medir la cantidad de polvo. La uniformidad de dosis de llenado solo podrá lograrse si la cápsula se llena completamente.
- Independiente: la cantidad de polvo se mide independientemente del cuerpo de la cápsula en un dispositivo especial de medición. La uniformidad en la dosis de

llenado no depende de que la cápsula se llene completamente. Con este sistema la cápsula puede llenarse parcialmente.

6.1.1.3.2. FORMULACIÓN EN GRÁNULOS⁽¹⁾

Las formulaciones preparadas para obtener patrones de liberación modificada suelen contener gránulos o pellets. Estas se llenan a escala industrial mediante máquinas adaptadas a usar polvo. Todas poseen un sistema de dosificación basado en una cámara con un volumen fácilmente ajustable. Los gránulos se comprimen invirtiendo el dosificador o aplicando succión al tubo dosificador. A diferencia de los polvos, cuyo tamaño es mucho menor, los gránulos no pueden llenar todo el espacio disponible en la cápsula debido a limitaciones de empacamiento. Este efecto es mucho mayor cuanto menor sea el tamaño de la cápsula y mayor el diámetro de la partícula.

6.1.1.3.3. COMPRIMIDOS O TABLETAS⁽¹⁾

Los comprimidos se colocan en una tolva y se dejan caer por tubos en cuyo extremo inferior existe un dispositivo que solo permite pasar un determinado número de unidades. Estos caen por gravedad dentro de los cuerpos de las cápsulas al pasar por debajo de la tolva. La mayoría de las máquinas poseen un sensor mecánico que se introduce en la cápsula para comprobar que contiene el número de comprimidos deseado. Los comprimidos que se introducen en las cápsulas son de tamaño adecuado para que puedan caer libremente dentro del cuerpo de éstas.

Todas las cápsulas, llenadas a mano o con máquina, necesitan limpieza. Las cantidades pequeñas pueden frotarse con un paño en forma individual. Cuando se trata de cantidades más grandes, se hacen rotar o agitar con cloruro de sodio cristalino. Luego se hacen rodar las cápsulas sobre una superficie cubierta por un paño.

6.1.2. CÁPSULAS DE GELATINA BLANDA ⁽²¹⁾

Las cápsulas blandas tienen cubiertas más gruesas que las de cubierta dura. Las cubiertas constan de una sola pieza y son de formas variadas.

La fabricación de las cápsulas, el llenado y el cierre se realizan normalmente en una sola operación (figura 6). Sin embargo, en caso de empleo extemporáneo, la cubierta puede ser prefabricada. El material de que se compone la cubierta puede contener un principio activo.

Los líquidos pueden encapsularse directamente; los sólidos generalmente se disuelven o se dispersan en un excipiente adecuado, para dar una disolución o suspensión de consistencia más o menos pastosa. Dependiendo de la naturaleza de los

materiales y de las superficies en contacto, puede producirse una migración parcial de los componentes del contenido hacia la cubierta y viceversa.

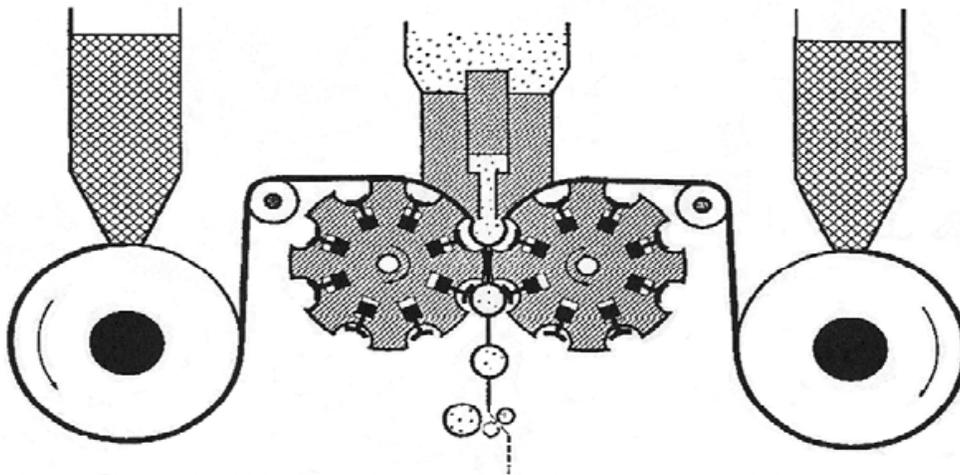


Figura 6. Método de matrices rotatorias, también llamado de rodillos, de rotación o de Scherer para la fabricación de cápsulas de gelatina blanda.⁽¹⁹⁾

7. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La enseñanza de la Tecnología Farmacéutica en los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza, de la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, se lleva a cabo mediante proyectos de docencia, que siguen la metodología de la investigación científica en su estructura, en este tenor es importante mencionar que dentro de su filosofía de trabajo, se tienen establecidas las Buenas Prácticas de Fabricación y de Laboratorio, por lo que esto nos lleva a desarrollar como una continuidad del cumplimiento de esta filosofía el Plan Maestro para la Validación de Procesos en las Formas Farmacéuticas sólidas.

Con base a lo anterior, éste trabajo tiene como objetivo evidenciar la reproducibilidad del proceso de encapsulación para asegurar que las características del producto relacionadas con esta etapa se mantienen constantes de lote a lote fabricado, al efectuar la calificación (como una etapa de la Validación de Procesos) del área de encapsulación de los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza y del equipo que se encuentra en la misma (encapsuladora marca BONAPACE).

La documentación e información que se genere será una contribución al conocimiento científico-tecnológico de los alumnos en temas selectos de Tecnología Farmacéutica de la carrera de Química Farmacéutico Biológica (QFB) y que son de suma importancia dentro de la Industria Farmacéutica que actualmente utiliza la Validación como herramienta para demostrar que a través de un proceso específico se obtiene un producto que cumple consistentemente con las especificaciones de calidad establecidas para el consumo humano.

8. OBJETIVOS

8.1. OBJETIVO GENERAL

Calificar la instalación, operación y desempeño del área de fabricación de cápsulas y la encapsuladora BONAPACE de los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza.

8.2. OBJETIVOS PARTICULARES

- Generar toda la documentación requerida para desarrollar la calificación del área y de la encapsuladora marca BONAPACE.
- Calificar el área de encapsulado y la encapsuladora marca BONAPACE.
- Informar al responsable de los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza, aquellas desviaciones sin solución de acuerdo al informe final de la calificación de área y equipo, quien tomará las acciones correctivas pertinentes.
- Contribuir al conocimiento de los alumnos de QFB acerca de Validación de Procesos.

9. HIPOTESIS

La realización de la calificación de instalación, operación y desempeño del área de encapsulado y de la encapsuladora marca BONAPACE garantizará el cumplimiento de los requerimientos técnicos y de funcionalidad de área y equipo para, de esta forma, asegurar el buen desempeño de los mismos durante el proceso.

10. METODOLOGÍA

Documentación existente:

- PNO para la elaboración de PNO's.
- PNO de Limpieza y Sanitización del Área de Encapsulado.
- PNO de Operación y Limpieza de la Encapsuladora.
- Planos arquitectónicos de la Planta Piloto.
- Manual de operación y mantenimiento de la encapsuladora marca BONAPACE.

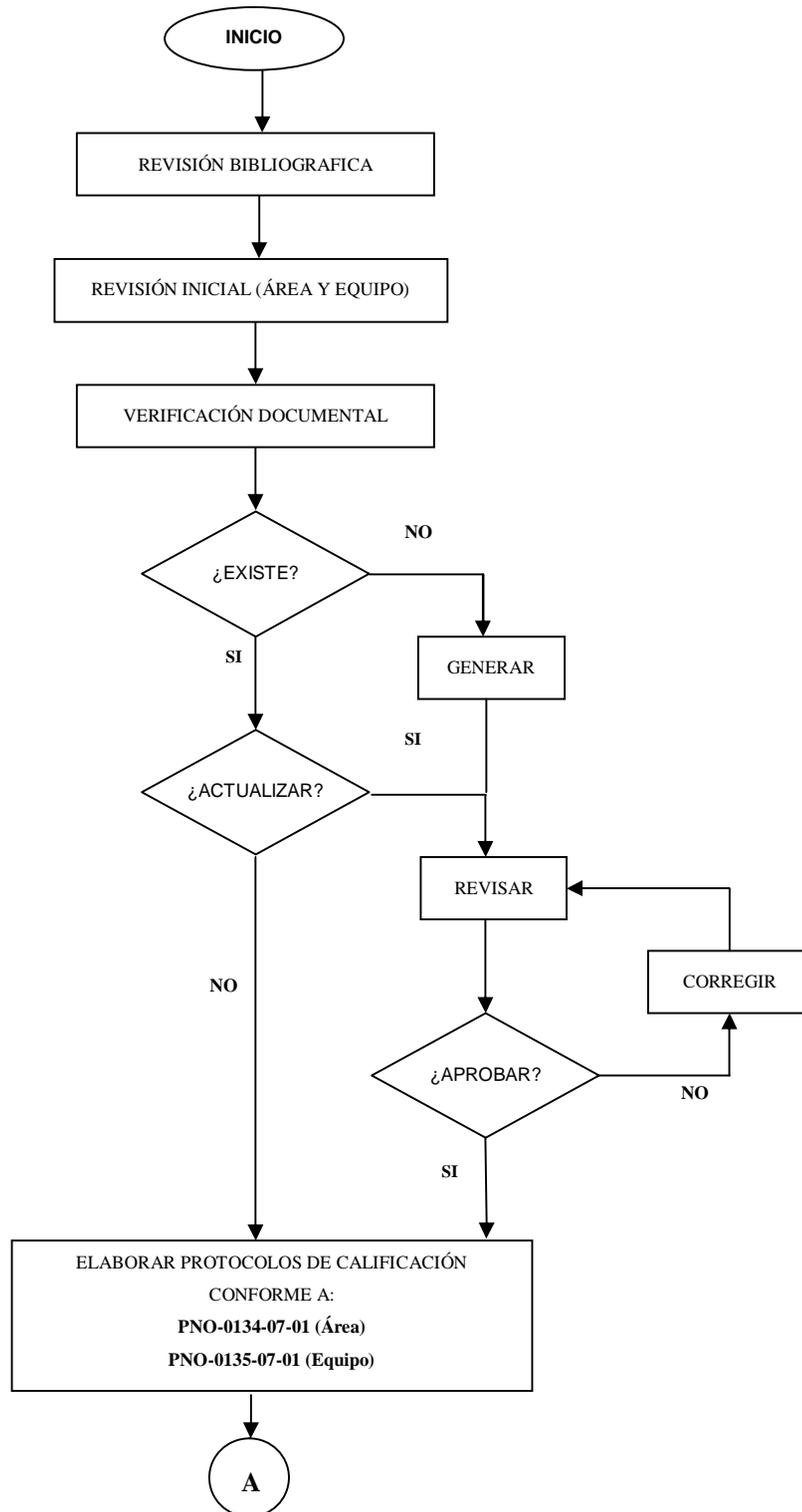
Equipo e instrumentos:

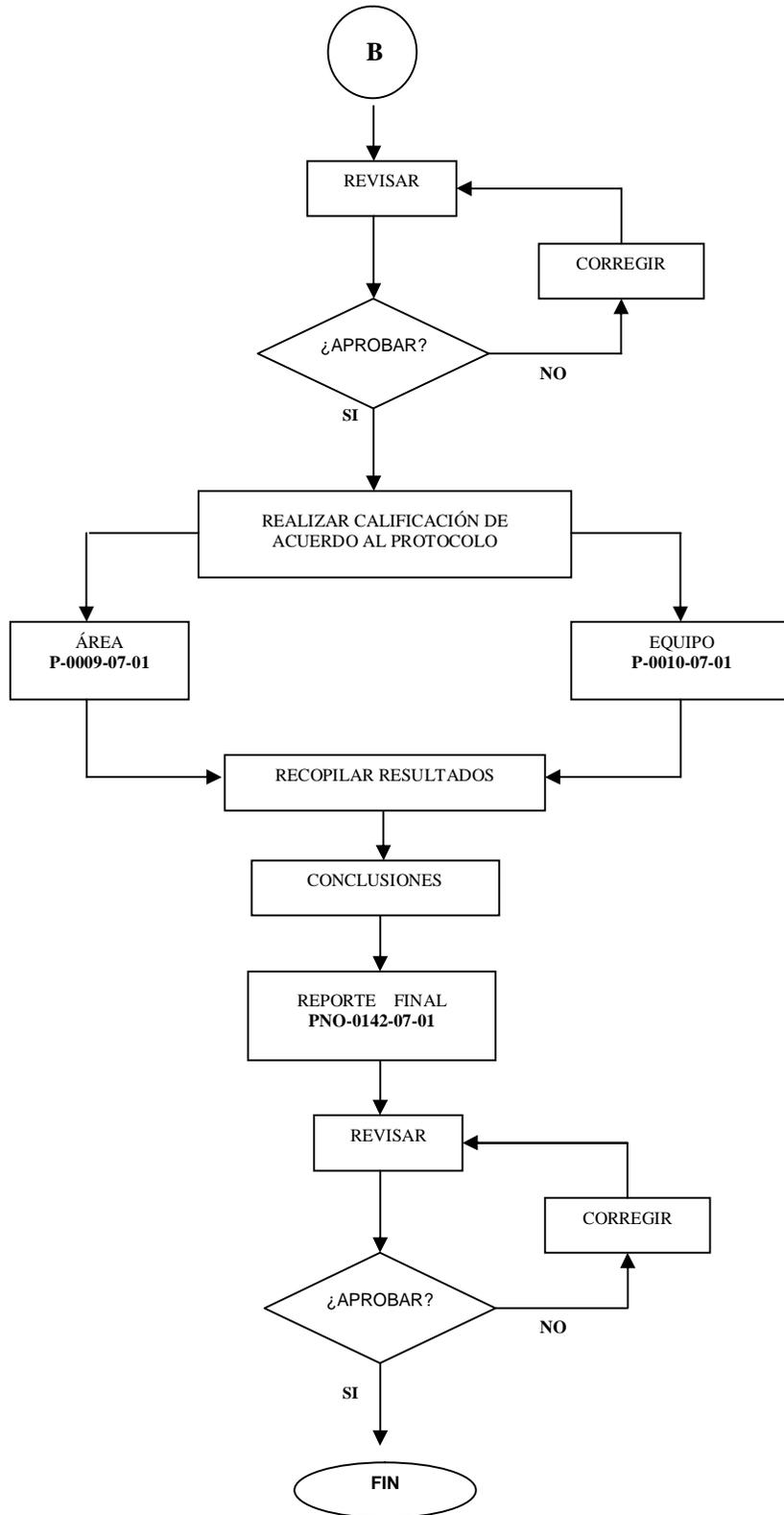
- Encapsuladora marca BONAPACE (Orientadora modelo A/B-4/S con número de inventario UNAM 206280 y Llenadora modelo B/B-3/S con número de inventario UNAM 206279) con capacidad para 150 cápsulas.
- Accesorios de la Encapsuladora marca BONAPACE.
- Balanza semianalítica (marca Ohaus, modelo GT2100 No. INV. UNAM 1234156)
- Balanza analítica (marca ADAM, modelo PW254 No. INV. UNAM 02241891).
- Anemómetro (marca Extrech-Instruments. Modelo 45118).
- Micromanómetro (marca Alnor, modelo AXD620 No. INV. UNAM 02245682).
- Flexómetro (marca Wilson, modelo 27-33).
- Multiméetro (UNI-T, modelo UT50B)
- Autoclave (sin marca, No. INV. UNAM 02241903).
- Incubadora (marca FELISA No. INV. UNAM 2131766).

Sustancias

- Agar soya tripticaseina (marca BD BIOXON, No. Lote 7124946).
- Agua destilada.
- Detergente (Bacte 24 mL/1000 mL agua)
- Sanitizante (Germi-Bact 1 parte en 100)
- Pharmatose DCL 11 USP (Proveedor Helm de México, No. Lote: 14031).
- Cápsulas de gelatina dura No. 0 (marca CAPSUGEL).
- Cápsulas de gelatina dura del No. 1 y No. 2 (sin marca).

MÉTODO
DIAGRAMA DE FLUJO:





DESCRIPCIÓN DEL MÉTODO:

- A. Realizar revisión bibliográfica.
- B. Evaluar las condiciones del área y equipo mediante una inspección visual.
- C. Recopilar la documentación relacionada al área (planos arquitectónicos, PNO de limpieza).
- D. Recopilar la documentación relacionada a la encapsuladora (manual del proveedor del equipo, PNO de Operación y Limpieza).
- E. Actualizar PNO's recopilados (verificar vigencia, contenido y redacción).
- F. Elaborar PNO de limpieza, desarmado y armado de la encapsuladora de acuerdo al *Procedimiento Normalizado para escribir, revisar y aprobar procedimientos PNO-0001-03-05*.
- G. Generar los PNO's para la elaboración de protocolos y reportes de calificación de acuerdo al *PNO-0001-03-05*.
- H. Revisar la documentación por asesores de tesis.
- I. Aprobar documentación por Responsable Sanitario de los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza.
- J. Elaborar protocolo para la calificación del área de acuerdo al *Procedimiento Normalizado de Operación para elaborar protocolos de calificación de áreas PNO-0134-07-01*.
- K. Elaborar protocolo para la calificación de equipo de acuerdo al *Procedimiento Normalizado de Operación para elaborar protocolos de calificación de equipo PNO-0135-07-01*.
- L. Revisar protocolos por los asesores.
- M. Aprobar protocolos por el Responsable Sanitario de los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza.
- N. Realizar la calificación de área de acuerdo al *protocolo para la calificación del área de encapsulado código P-0009-07-01*.
 - 1. Calificación de Instalación: verificar que el área cumpla con las especificaciones establecidas por el PROY-NORM-059-SSA1-2004 en el numeral 8. *Diseño y construcción de un establecimiento de la industria químico farmacéutica*.
 - 2. Calificación de Operación: verificar que todos los elementos del área funcionen correctamente.
 - 3. Calificación de Desempeño: verificar las condiciones ambientales, midiendo Temperatura, % de Humedad Relativa, Número de partículas totales, Cambios de Aire por Hora, Presiones Diferenciales y monitoreo microbiológico por placa, tanto en condiciones estáticas como dinámicas establecidas por el PROY-NORM-059-SSA1-2004 en el Apéndice A.
- O. Registrar los resultados obtenidos en el protocolo correspondiente.

- P. Elaborar el informe final de la calificación del área de acuerdo al *Procedimiento Normalizado de Operación para la elaboración de reportes de calificación PNO-0142-07-01*, analizar los resultados y hacer las conclusiones pertinentes.
- Q. Informar las desviaciones sin solución al responsable de los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza quien deberá tomar las acciones pertinentes.
- R. Realizar la calificación de la encapsuladora de acuerdo al *protocolo de calificación de la encapsuladora marca DOTT BONAPACE con número de código P-0010-07-01*.
 - 1. Calificación de Instalación: verificar que el equipo cumpla con las especificaciones del manual del proveedor para su instalación.
 - 2. Calificación de Operación: verificar que todos sus componentes funcionen correctamente a acuerdo al PNO para el manejo de la encapsuladora marca BONAPACE PNO-0085-07-03.
 - 3. Calificación de Desempeño: fabricar un lote de 600 cápsulas de Pharmatose DCL 11 para cada tamaño de cápsula evaluada (0, 1, 2), muestreando 10 unidades entre cada llenado de 150 cápsulas en cinco puntos diferentes definidos. Realizar la prueba de variación de masa y con los resultados obtenidos hacer un análisis estadístico utilizando Cp y CPk para cada punto muestreado por lote.
- S. Registrar los resultados obtenidos en el protocolo correspondiente.
- T. Elaborar el informe final de la calificación del área de acuerdo al *Procedimiento Normalizado de Operación para la elaboración de reportes de calificación PNO-0142-07-01*, analizar los resultados y hacer las conclusiones pertinentes.
- U. Informar las desviaciones sin solución al responsable de los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza quien deberá tomar las acciones pertinentes.
- V. Revisar los informes finales por los asesores.
- W. Corregir los informes de acuerdo a las observaciones realizadas por los asesores.
- X. Aprobar los informes finales por el Responsable Sanitario de los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza.
- Y. Realizar el análisis de resultados del proyecto.
- Z. Conclusiones finales del proyecto

11. RESULTADOS

11.1. DOCUMENTOS RECOPIRADOS

Nombre del documento	Código de identificación anterior	Código de identificación actual
Procedimiento Normalizado de Operación de limpieza general y parcial de áreas de fabricación de productos no estériles.	PNO-0118-04-01	PNO-0118-04-01*
Procedimiento Normalizado de Operación de la encapsuladora marca BONAPACE.	PNO-0085-01-02	PNO-0085-07-03
DOTT BONAPACE & C Pharmaceutical Machinery Division. Instruction manuals, semi-automatic capsule inserter (Mod.AB-4S) and capsule filling machine (Mod. BB-3S).	N/A	N/A

N/A: Este documento no posee código alguno de identificación.

*Este PNO si existía en el Laboratorio de Control de Calidad de los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza, sin embargo no había sido autorizado.

11.2. DOCUMENTOS GENERADOS

Nombre del documento	Código de identificación	Vigencia
Procedimiento Normalizado de Operación para elaborar protocolos de calificación de áreas (Ver anexo 1).	PNO-0134-07-01	abril del 2007-Abril 2009
Procedimiento Normalizado de Operación para la elaboración de protocolos de calificación de equipo (Ver anexo 2).	PNO-0135-07-01	abril del 2007-Abril 2009

11.2. DOCUMENTOS GENERADOS (CONTINUACIÓN)

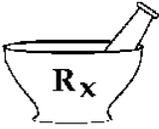
Nombre del documento	Código de identificación	Vigencia
Procedimiento Normalizado de Operación de limpieza, desarmado y armado de la encapsuladora BONAPACE.	PNO-0141-07-01	abril del 2007-Abril 2009
Procedimiento Normalizado de Operación para la elaboración de reportes de calificación (Ver anexo 3).	PNO-0142-07-01	Octubre del 2007- Octubre 2009
Protocolo de calificación del área de encapsulado.	P-009-07-01	N/A
Reporte de calificación del área de encapsulado.	P-009-07-01*	N/A
Protocolo de calificación de la encapsuladora marca DOTT BONAPACE.	P-0010-07-01	N/A
Reporte de calificación de la encapsuladora marca DOTT BONAPACE.	P-0010-07-01*	N/A

N/A: No aplica, ya que éste documento estará vigente hasta la recalificación del área o equipo.

* El código de identificación de este documento (reporte de calificación) es el mismo que su respectivo protocolo de calificación según lo establecido en el PNO-0142-07-01 (Procedimiento para la elaboración de reportes de calificación)

11.3. RESULTADOS DE LA CALIFICACIÓN

11.3.1. PROTOCOLO Y REPORTE DE CALIFICACIÓN DEL ÁREA DE ENCAPSULADO

	UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICO BIOLÓGICA AREA FARMACÉUTICA LABORATORIOS FARMACEUTICOS ZARAGOZA	
PROTOCOLO PARA LA CALIFICACIÓN DEL ÁREA DE ENCAPSULADO	Código: P-0009-07-01	Página 1 de 26
Área o módulo: FABRICACIÓN	Inicio de vigencia: Noviembre-2007	

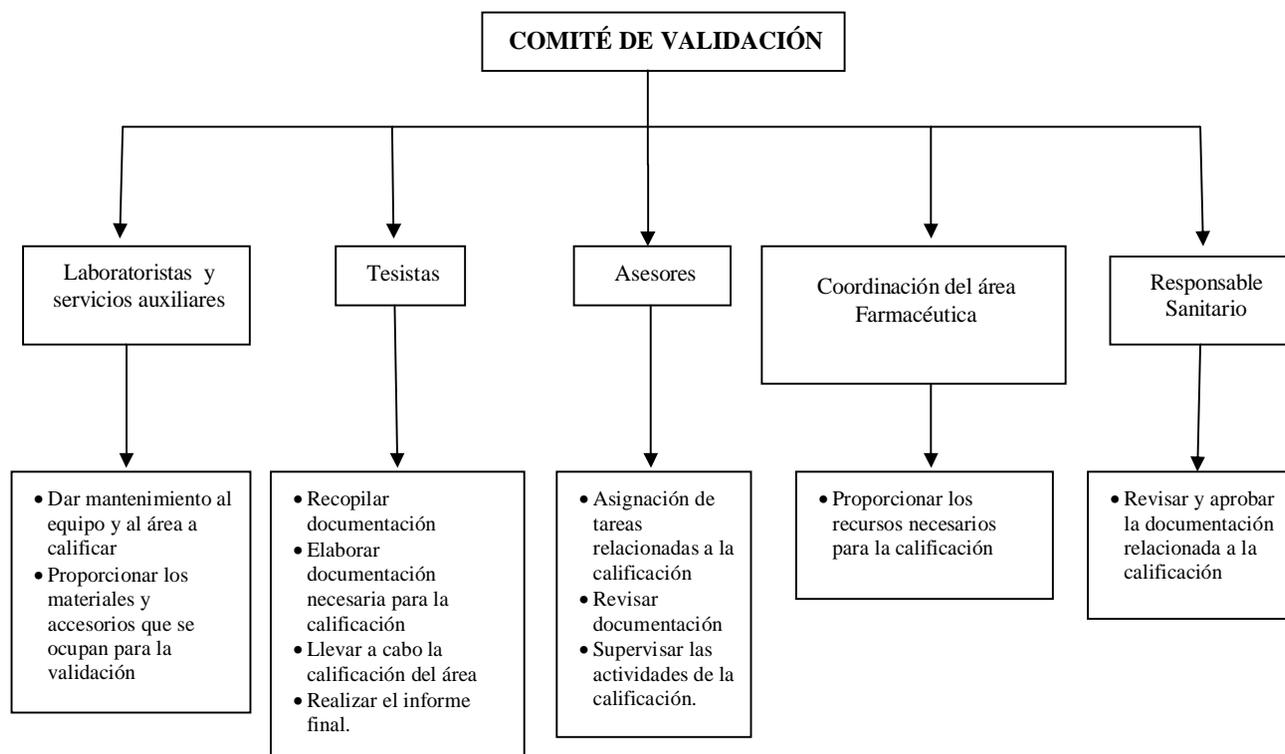
I. OBJETIVO.

Realizar una verificación documentada de las características físicas, funcionales y de desempeño para garantizar con un alto grado de certeza que el área de encapsulado con código **ET-LF-17** de los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza cumple con las especificaciones establecidas para su uso.

II. ALCANCE.

Este procedimiento aplica al área de encapsulado (ET-LF-17) de los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza.

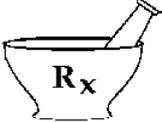
III. RESPONSABILIDADES



ELABORADO POR:
SARAHÍ MÉNDEZ ROMERO
FECHA: 15-Agosto-2007

REVISADO POR:
QFB. CIRENIA SANDOVAL LÓPEZ
QFB. M^a DE LOURDES CERVANTEZ M.
FECHA: 21-Septiembre-2007

APROBADO POR:
QFB. DOMITILA BURGOS JARA
RESPONSABLE SANITARIO
FECHA: Noviembre-2007

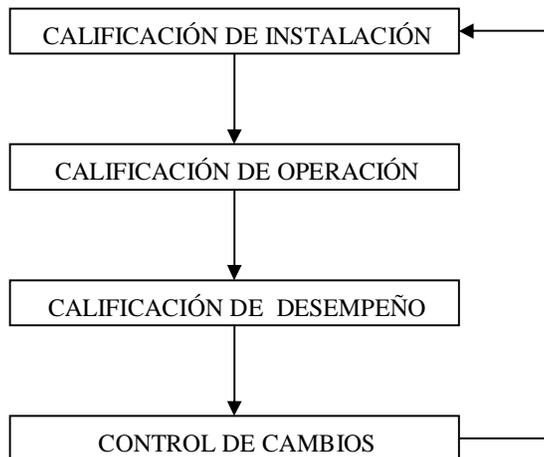
	UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICO BIOLÓGICA AREA FARMACÉUTICA LABORATORIOS FARMACEUTICOS ZARAGOZA	
PROTOCOLO PARA LA CALIFICACIÓN DEL ÁREA DE ENCAPSULADO	Código: P-0009-07-01	Página 2 de 26
Área o módulo: FABRICACIÓN	Inicio de vigencia: Noviembre-2007	

IV. CRITERIOS DE RECALIFICACIÓN

La calificación de Instalación y de Operación se mantendrá vigente a menos que el área sufra un cambio arquitectónico que afecte la calidad del producto.

La Calificación de desempeño se mantendrá vigente un año a partir de la finalización de la ejecución del protocolo de calificación; o cuando el área sufra un cambio arquitectónico que afecte la calidad del producto.

V. DIAGRAMA DE BLOQUES



VI. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDADES	TIEMPO (DIAS)													
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Calificación de Instalación	■	■												
Calificación de operación			■	■										
Calificación de Desempeño					■	■	■	■	■	■				
Informe final												■	■	■

ELABORADO POR: SARAHI MÉNDEZ ROMERO FECHA: 15-Agosto-2007	REVISADO POR: QFB. CIRENIA SANDOVAL LÓPEZ QFB. M ^a DE LOURDES CERVANTEZ M. FECHA: 21-Septiembre-2007	APROBADO POR: QFB. DOMITILA BURGOS JARA RESPONSABLE SANITARIO FECHA: Noviembre-2007
---	--	--

	UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICO BIOLÓGICA AREA FARMACÉUTICA LABORATORIOS FARMACEUTICOS ZARAGOZA	
PROTOCOLO PARA LA CALIFICACIÓN DEL ÁREA DE ENCAPSULADO	Código: P-0009-07-01	Página 3 de 26
Área o módulo: FABRICACIÓN	Inicio de vigencia: Noviembre-2007	

VII. ORGANIZACIÓN DEL DOCUMENTO

- **Sección 1 Información General**
- **Sección 2 Calificación de Instalación**
- **Sección 3 Calificación de Operación**
- **Sección 4 Calificación de Desempeño**
- **Sección 5 Reporte de calificación**
- **Sección 6 Anexos**

SECCIÓN 1

INFORMACIÓN GENERAL

DESCRIPCIÓN DEL ÁREA

Ubicada en el área de sólidos de la Planta Piloto de los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza: Es un cuarto delimitado físicamente de otros cuartos adjuntos, de dimensiones de 236 x 214.2 x 227 cm de largo, ancho y alto, respectivamente, que hacen un volumen total de 11.475 m³. Clasificada como “Clase E” de acuerdo al Proyecto de Norma Oficial Mexicana de “Buenas Prácticas de Fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos” (PROY-NOM-059-SSA1-2004) por el tipo de proceso que en ella se realiza (llenado de cápsulas de gelatina dura con formulaciones en polvo).

ELABORADO POR: SARAHI MÉNDEZ ROMERO FECHA: 15-Agosto-2007	REVISADO POR: QFB. CIRENIA SANDOVAL LÓPEZ QFB. M ^a DE LOURDES CERVANTEZ M. FECHA: 21-Septiembre-2007	APROBADO POR: QFB. DOMITILA BURGOS JARA RESPONSABLE SANITARIO FECHA: Noviembre-2007
---	--	--



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
 FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA
 CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICO BIOLÓGICA
 AREA FARMACÉUTICA
 LABORATORIOS FARMACEUTICOS ZARAGOZA



PROTOCOLO PARA LA CALIFICACIÓN DEL ÁREA DE ENCAPSULADO	Código: P-0009-07-01	Página 4 de 26
Área o módulo: FABRICACIÓN	Inicio de vigencia: Noviembre-2007	

SECCIÓN 2

CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN

OBJETIVO:

- Verificar que el área cumpla con las especificaciones de requerimientos de usuario y de diseño de acuerdo a la función para la que está destinada.

METODOLOGÍA

Realizar las siguientes pruebas llevando a cabo la metodología propuesta.

REQUERIMIENTO	CRITERIO DE ACEPTACIÓN	METODO DE PRUEBA	RESULTADO	DICTAMEN
Está identificada	ET-LFL17	Visual	<i>ET-LF-17 Área de encapsulado</i>	<i>Conforme</i>
Cuenta con PNO de limpieza de área.	Existente	Visual	<i>PNO-0118-04-01</i>	<i>Conforme</i>
Iluminación	Presente	Visual	<i>Presente</i>	<i>Conforme</i>
Contactos eléctricos	Presente	Visual	<i>Presente</i>	<i>Conforme</i>
Extracción de Aire	Presente	Visual	<i>Presente</i>	<i>Conforme</i>
Inyección de aire	Presente	Visual	<i>Presente</i>	<i>Conforme</i>
Puerta y ventana	El diseño impide que entre al área contaminación del exterior del cuarto	Visual	<i>La puerta abarca el alto del cuarto, dejando solo un espacio pequeño entre la puerta y el piso, no hay mas espacios entre la puerta-techo, puerta-pared o puerta- ventana; ésta ultima se encuentra unida a la pared, al techo y al marco de la puerta.</i>	<i>Conforme</i>

ELABORADO POR: SARAHÍ MÉNDEZ ROMERO FECHA: 15-Agosto-2007	REVISADO POR: QFB. CIRENIA SANDOVAL LÓPEZ QFB. M ^a DE LOURDES CERVANTEZ M. FECHA: 21-Septiembre-2007	APROBADO POR: QFB. DOMITILA BURGOS JARA RESPONSABLE SANITARIO FECHA: Noviembre-2007
---	--	--

	UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICO BIOLÓGICA AREA FARMACÉUTICA LABORATORIOS FARMACEUTICOS ZARAGOZA	
PROTOCOLO PARA LA CALIFICACIÓN DEL ÁREA DE ENCAPSULADO	Código: P-0009-07-01	Página 5 de 26
Área o módulo: FABRICACIÓN	Inicio de vigencia: Noviembre-2007	

REQUERIMIENTO	CRITERIO DE ACEPTACIÓN	METODO DE PRUEBA	RESULTADO	DICTAMEN
Paredes	Superficie lisa, sin grietas	Visual	<i>Superficie lisa, con grietas</i>	<i>No Conforme</i>
	Fácil de limpiar	Visual	<i>Fácil de limpiar</i>	<i>Conforme</i>
Techo	Superficie lisa, sin grietas	Visual	<i>Superficie lisa, con grietas</i>	<i>No Conforme</i>
	Fácil de limpiar	Visual	<i>Fácil de limpiar</i>	<i>Conforme</i>
Piso	Superficie lisa, sin grietas	Visual	<i>Superficie lisa, sin grietas</i>	<i>Conforme</i>
	Fácil de limpiar	Visual	<i>Fácil de limpiar</i>	<i>Conforme</i>
Mesa de trabajo	Superficie lisa, sin grietas	Visual	<i>Superficie lisa, con grietas</i>	<i>No Conforme</i>
	Fácil de limpiar	Visual	<i>Fácil de limpiar</i>	<i>Conforme</i>
Unión piso-pared	Acabado sanitario	Visual	CCA	<i>Conforme</i>
Unión pared-techo	Acabado sanitario	Visual	CCA	<i>Conforme</i>
Unión pared-ventana	Acabado sanitario	Visual	CCA	<i>Conforme</i>
Unión pared-puerta	Acabado sanitario	Visual	CCA	<i>Conforme</i>

CCA: Conforme a criterio de aceptación

ELABORADO POR: SARAHÍ MÉNDEZ ROMERO FECHA: 15-Agosto-2007	REVISADO POR: QFB. CIRENIA SANDOVAL LÓPEZ QFB. M ^a DE LOURDES CERVANTEZ M. FECHA: 21-Septiembre-2007	APROBADO POR: QFB. DOMITILA BURGOS JARA RESPONSABLE SANITARIO FECHA: Noviembre-2007
---	--	--



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
 FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA
 CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICO BIOLÓGICA
 AREA FARMACÉUTICA
 LABORATORIOS FARMACEUTICOS ZARAGOZA



PROTOCOLO PARA LA CALIFICACIÓN DEL ÁREA DE ENCAPSULADO	Código: P-0009-07-01	Página 6 de 26
Área o módulo: FABRICACIÓN	Inicio de vigencia: Noviembre-2007	

REQUERIMIENTO	CRITERIO DE ACEPTACIÓN	METODO DE PRUEBA	RESULTADO	DICTAMEN
Unión pared-pared	Acabado sanitario	Visual	CCA	Conforme
Unión techo-lámpara	Acabado sanitario	Visual	CCA	Conforme
Unión techo-puerta	Acabado sanitario	Visual	CCA	Conforme
Unión techo-rejilla de inyección de aire	Acabado sanitario	Visual	CCA	Conforme
Unión techo-rejilla de extracción de aire	Acabado sanitario	Visual	CCA	Conforme
<u>Lámpara 1</u> (Ubicada frente a la puerta de acceso al área)	Evita la acumulación de polvo	Visual	No hay acumulación de polvo en su superficie	Conforme
	Su limpieza es fácil	Visual	Fácil limpieza	Conforme
	Cubierta protectora lisa	Visual	Superficie de la cubierta lisa	Conforme
<u>Lámpara 2</u> (Ubicada a la derecha de la puerta de acceso al área)	Evita la acumulación de polvo	Visual	No hay acumulación de polvo en su superficie	Conforme
	Su limpieza es fácil	Visual	Fácil limpieza	Conforme
	Cubierta protectora lisa	Visual	Superficie de la cubierta lisa	Conforme

CCA: Conforme a criterio de aceptación

ELABORADO POR: SARAHÍ MÉNDEZ ROMERO FECHA: 15-Agosto-2007	REVISADO POR: QFB. CIRENIA SANDOVAL LÓPEZ QFB. M ^a DE LOURDES CERVANTEZ M. FECHA: 21-Septiembre-2007	APROBADO POR: QFB. DOMITILA BURGOS JARA RESPONSABLE SANITARIO FECHA: Noviembre-2007
---	--	--



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
 FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA
 CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICO BIOLÓGICA
 AREA FARMACÉUTICA
 LABORATORIOS FARMACEUTICOS ZARAGOZA



PROTOCOLO PARA LA CALIFICACIÓN DEL ÁREA DE ENCAPSULADO	Código: P-0009-07-01	Página 7 de 26
Área o módulo: FABRICACIÓN	Inicio de vigencia: Noviembre-2007	

REQUERIMIENTO	CRITERIO DE ACEPTACIÓN	METODO DE PRUEBA	RESULTADO	DICTAMEN
Rejilla de inyección de aire	Evita la acumulación de polvo	Visual	<i>No hay acumulación de polvo en su superficie</i>	<i>Conforme</i>
	Su limpieza es fácil	Visual	<i>Fácil limpieza</i>	<i>Conforme</i>
Rejilla de extracción de aire	Evita la acumulación de polvo	Visual	<i>Hay acumulación de polvo en su superficie</i>	<i>No Conforme</i>
	Su limpieza es fácil	Visual	<i>Fácil limpieza</i>	<i>Conforme</i>
Conexiones eléctricas	Son apropiadas de acuerdo a la clavija del equipo que se encuentra en el área	Visual	<i>Entrada trifásica</i>	<i>Conforme</i>
Puerta	Fabricada de materiales de fácil limpieza	Visual	<i>Vidrio con marco de aluminio, fácil de limpiar</i>	<i>Conforme</i>
Ventana	Fabricada de materiales de fácil limpieza	Visual	<i>Vidrio, fácil de limpiar</i>	<i>Conforme</i>

ELABORADO POR: SARAHÍ MÉNDEZ ROMERO FECHA: 15-Agosto-2007	REVISADO POR: QFB. CIRENIA SANDOVAL LÓPEZ QFB. M ^a DE LOURDES CERVANTEZ M. FECHA: 21-Septiembre-2007	APROBADO POR: QFB. DOMITILA BURGOS JARA RESPONSABLE SANITARIO FECHA: Noviembre-2007
---	--	--



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
 FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA
 CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICO BIOLÓGICA
 AREA FARMACÉUTICA
 LABORATORIOS FARMACEUTICOS ZARAGOZA



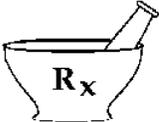
PROTOCOLO PARA LA CALIFICACIÓN DEL ÁREA DE ENCAPSULADO	Código: P-0009-07-01	Página 8 de 26
Área o módulo: FABRICACIÓN	Inicio de vigencia: Noviembre-2007	

Emplee el siguiente formato para las Desviaciones.

Descripción de la Desviación	1. Existen grietas en el acabado sanitario en la unión pared ventana, en la unión del techo con el marco de la segunda lámpara y en la superficie de la mesa. [PARED, TECHO, MESA DE TRABAJO. Requisito ubicado en la pág 5 de 26]	
	2. La rejilla de extracción de aire se encuentra ubicada sobre la mesa de trabajo, donde se encapsulan formulaciones en polvo, por lo cual las partículas más ligeras son atraídas hacia ésta provocándose la acumulación de polvo en su superficie. [REJILLA DE EXTRACCIÓN DE AIRE. Requisito ubicado en la pág 7 de 26]	
	3. 	
Dictamen sobre la Desviación.	Se resolvió satisfactoriamente. Ver solución abajo. [/] [/] [/] No se resolvió. Ver plan a seguir abajo. [1] [2] [/]	
Solución / Plan de acción	1. Informar del problema al responsable de la Planta Piloto de los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza, quien debe tomar las acciones correctivas pertinentes.	
	2. Establecer un programa de limpieza de la rejilla al término de cada sesión de trabajo. Informar del problema al responsable de la Planta Piloto, quien deberá tomar las acciones correctivas pertinente sobre el sistema de extracción de aire en esta área	
	3. 	
Certificación de la corrección/no corrección de la Desviación.	Realizado por: <u>Méndez Romero Sarahi</u> Revisado por: <u>QFB Cervantes Martínez M^a de Lourdes</u>	Fecha: <u>16/Noviembre/2007</u> Fecha: <u>16/Noviembre/2007</u>

N/A: No Aplica

ELABORADO POR: SARAHÍ MÉNDEZ ROMERO FECHA: 15-Agosto-2007	REVISADO POR: QFB. CIRENIA SANDOVAL LÓPEZ QFB. M ^a DE LOURDES CERVANTEZ M. FECHA: 21-Septiembre-2007	APROBADO POR: QFB. DOMITILA BURGOS JARA RESPONSABLE SANITARIO FECHA: Noviembre-2007
---	--	--

	UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICO BIOLÓGICA AREA FARMACÉUTICA LABORATORIOS FARMACEUTICOS ZARAGOZA	
PROTOCOLO PARA LA CALIFICACIÓN DEL ÁREA DE ENCAPSULADO	Código: P-0009-07-01	Página 9 de 26
Área o módulo: FABRICACIÓN	Inicio de vigencia: Noviembre-2007	

EVALUACIÓN FINAL

La siguiente información sólo debe llenarse si el área cumple con todos los requerimientos de la Calificación de la Instalación.

- © Todos los requerimientos de la Calificación de la Instalación han sido completados.

Pasa	Falla
ü	

- © El sistema debe estar en condiciones adecuadas para poder comenzar la Calificación de la Operación basándose en los datos de esta calificación.

Pasa	Falla
ü	

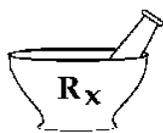
- © Cualquier desviación encontrada durante la calificación debe estar resuelta y documentada en la sección destinada a esta función en la página anterior.

Pasa	Falla
ü	

Firmas de Finalización de la Calificación de Instalación (CI)

ACTIVIDAD	NOMBRE	FIRMA	FECHA
Realizó	<i>Méndez Romero Sarahi</i>		<i>16/Noviembre/2007</i>
Realizó	<i>Olivares Rosas Arturo</i>		<i>16/Noviembre/2007</i>
Revisó	<i>QFB. Cervantes Martínez M^a de Lourdes</i>		<i>16/Noviembre/2007</i>
Revisó	<i>QFB. Sandoval López Cirenía</i>		<i>16/Noviembre/2007</i>

ELABORADO POR: SARAHI MÉNDEZ ROMERO FECHA: 15-Agosto-2007	REVISADO POR: QFB. CIRENIA SANDOVAL LÓPEZ QFB. M ^a DE LOURDES CERVANTEZ M. FECHA: 21-Septiembre-2007	APROBADO POR: QFB. DOMITILA BURGOS JARA RESPONSABLE SANITARIO FECHA: Noviembre-2007
---	--	--

	UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICO BIOLÓGICA AREA FARMACÉUTICA LABORATORIOS FARMACEUTICOS ZARAGOZA	
PROTOCOLO PARA LA CALIFICACIÓN DEL ÁREA DE ENCAPSULADO	Código: P-0009-07-01	Página 10 de 26
Área o módulo: FABRICACIÓN	Inicio de vigencia: Noviembre-2007	

SECCIÓN 3

CALIFICACIÓN DE OPERACIÓN

DOCUMENTOS REQUERIDOS

La siguiente etapa se debe haber concluido con éxito y estar debidamente documentada para poder realizar la Calificación de la Operación.

Etapa	Conforme	No Conforme
Calificación de Instalación (CI) del área de encapsulación de los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza completado exitosamente.	ü	

OBJETIVO:

- Verificar el funcionamiento de los servicios y sistemas indicados en la CI de acuerdo a las especificaciones de operación correspondiente.

INSTRUMENTO DE MEDICIÓN REQUERIDO

El siguiente instrumento es necesario para completar las pruebas de Calificación de Operación.

INSTRUMENTO	DESCRIPCIÓN	
MULTIMETRO	Fabricante	UNI-T
	Modelo	UT50B
	No. de inventario UNAM	S/N
	Certificado de calibración	S/C

S/N: Sin número
 S/C: Sin certificado

METODOLOGÍA

Realizar las pruebas descritas en la siguiente tabla:

ELABORADO POR: SARAHI MÉNDEZ ROMERO FECHA: 15-Agosto-2007	REVISADO POR: QFB. CIRENIA SANDOVAL LÓPEZ QFB. M ^a DE LOURDES CERVANTEZ M. FECHA: 21-Septiembre-2007	APROBADO POR: QFB. DOMITILA BURGOS JARA RESPONSABLE SANITARIO FECHA: Noviembre-2007
---	--	--



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
 FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA
 CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICO BIOLÓGICA
 AREA FARMACÉUTICA
 LABORATORIOS FARMACEUTICOS ZARAGOZA



PROTOCOLO PARA LA CALIFICACIÓN DEL ÁREA DE ENCAPSULADO	Código: P-0009-07-01	Página 11 de 26
Área o módulo: FABRICACIÓN	Inicio de vigencia: Noviembre-2007	

REQUERIMIENTO	CRITERIO DE ACEPTACIÓN	METODO DE PRUEBA	RESULTADO	DICTAMEN
Voltaje de contactos eléctricos	110-220 volts Según especificaciones de la encapsuladora marca BONAPACE	Mulltímetro	122 volts	Conforme
Encendido de lámparas	Al presionar el contacto de iluminación, las lámparas se encienden y el área está iluminada de forma adecuada	Visual	Funcional	Conforme
Apagado de lámparas	Al presionar el contacto de iluminación cuando las lámparas se encuentran encendidas, éstas se apagan.	Visual	Funcional	Conforme
Puerta	La puerta abre sin dificultad	Visual	Funcional	Conforme
	La puerta cierra sin dificultad	Visual	No cierra perfectamente	No Conforme
Inyección de aire	Funcional	Al colocar un papel debajo de la rejilla de inyección de aire, este debe moverse en dirección contraria a ella.	Funcional	Conforme
Extracción de aire	Funcional	Al colocar un papel debajo de la rejilla de extracción de aire, este debe moverse en dirección a ella.	Funcional	Conforme
Flujo de personal	Se puede desplazar fácilmente por el área	Visual	Existe espacio libre para desplazarse	Conforme
Entrada y salida de materiales, equipo y accesorios	La entrada y salida de materiales, equipo y accesorios son sin dificultad y no se maltrata el área.	Visual	CCA	Conforme

CCA: Conforme al criterio de aceptación

ELABORADO POR: SARAHÍ MÉNDEZ ROMERO FECHA: 15-Agosto-2007	REVISADO POR: QFB. CIRENIA SANDOVAL LÓPEZ QFB. M ^a DE LOURDES CERVANTEZ M. FECHA: 21-Septiembre-2007	APROBADO POR: QFB. DOMITILA BURGOS JARA RESPONSABLE SANITARIO FECHA: Noviembre-2007
---	--	--



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
 FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA
 CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICO BIOLÓGICA
 AREA FARMACÉUTICA
 LABORATORIOS FARMACEUTICOS ZARAGOZA



PROTOCOLO PARA LA CALIFICACIÓN DEL ÁREA DE ENCAPSULADO	Código: P-0009-07-01	Página 12 de 26
Área o módulo: FABRICACIÓN	Inicio de vigencia: Noviembre-2007	

Emplee el siguiente formato para las Desviaciones.

Descripción de la Desviación	1. La puerta no tiene un cierre adecuado, al encender el sistema de aire, ésta se abre. [PUERTA Requisito ubicado en la pág <u>11</u> de <u>26</u>]	
	2.	
	3.	
Dictamen sobre la Desviación.	Se resolvió satisfactoriamente. Ver solución abajo. [] [] [] No se resolvió. Ver plan a seguir abajo. [1] [] []	
Solución / Plan de acción	1. Informar del problema al responsable de la Planta Piloto de los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza, quien debe tomar las acciones correctivas pertinentes.	
	2.	
	3.	
Certificación de la corrección/no corrección de la Desviación.	Realizado por: <u>Méndez Romero Sarahi</u> Revisado por: <u>QFB Cervantes Martínez M^a de Lourdes</u>	Fecha: <u>23/Noviembre/2007</u> Fecha: <u>23/Noviembre/2007</u>

N/A: No aplica

ELABORADO POR: SARAHÍ MÉNDEZ ROMERO FECHA: 15-Agosto-2007	REVISADO POR: QFB. CIRENIA SANDOVAL LÓPEZ QFB. M ^a DE LOURDES CERVANTEZ M. FECHA: 21-Septiembre-2007	APROBADO POR: QFB. DOMITILA BURGOS JARA RESPONSABLE SANITARIO FECHA: Noviembre-2007
---	--	--

	UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICO BIOLÓGICA AREA FARMACÉUTICA LABORATORIOS FARMACEUTICOS ZARAGOZA	
PROTOCOLO PARA LA CALIFICACIÓN DEL ÁREA DE ENCAPSULADO	Código: P-0009-07-01	Página 13 de 26
Área o módulo: FABRICACIÓN	Inicio de vigencia: Noviembre-2007	

EVALUACIÓN FINAL

La siguiente información solo deberá llenarse si el área cumple con todos los requerimientos de la Calificación de Operación.

- © Toda el área debe permanecer en su condición normal de operación.

Pasa	Falla
ü	

- © Todos los requerimientos de la Calificación de la Operación han sido completados.

Pasa	Falla
ü	

- © El sistema debe estar en condiciones adecuadas para poder comenzar la Calificación del Desempeño basándose en los datos de esta calificación.

Pasa	Falla
ü	

- © Cualquier desviación encontrada durante la calificación debe estar resuelta y documentada en la sección destinada a esta función en la página anterior.

Pasa	Falla
ü	

Firmas de Finalización de la Calificación de Operación (CO)

ACTIVIDAD	NOMBRE	FIRMA	FECHA
Realizó	<i>Méndez Romero Sarahi</i>		23/Noviembre/2007
Realizó	<i>Olivares Rosas Arturo</i>		23/Noviembre/2007
Revisó	<i>QFB. Cervantes Martínez M^a de Lourdes</i>		23/Noviembre/2007
Revisó	<i>QFB. Sandoval López Cirenía</i>		23/Noviembre/2007

ELABORADO POR: SARAHÍ MÉNDEZ ROMERO FECHA: 15-Agosto-2007	REVISADO POR: QFB. CIRENIA SANDOVAL LÓPEZ QFB. M ^a DE LOURDES CERVANTEZ M. FECHA: 21-Septiembre-2007	APROBADO POR: QFB. DOMITILA BURGOS JARA RESPONSABLE SANITARIO FECHA: Noviembre-2007
---	--	--



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
 FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA
 CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICO BIOLÓGICA
 AREA FARMACÉUTICA
 LABORATORIOS FARMACEUTICOS ZARAGOZA



PROTOCOLO PARA LA CALIFICACIÓN DEL ÁREA DE ENCAPSULADO	Código: P-0009-07-01	Página 14 de 26
Área o módulo: FABRICACIÓN	Inicio de vigencia: Noviembre-2007	

SECCIÓN 4

CALIFICACIÓN DE DESEMPEÑO

DOCUMENTOS REQUERIDOS

Las siguientes etapas deben haberse concluido con éxito y estar debidamente documentadas para poder realizar la Calificación de Desempeño.

Etapas	Conforme	No Conforme
Calificación de Instalación (CI) y Calificación de Operación (CO) del área de encapsulación de los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza completado exitosamente.	ü	

OBJETIVO:

- Verificar el cumplimiento de requerimientos del usuario.

INSTRUMENTO DE MEDICIÓN REQUERIDO

Los siguientes instrumentos de medición son necesarios para completar las pruebas de Calificación de Desempeño.

INSTRUMENTO	DESCRIPCIÓN	
CONTADOR DE PARTÍCULAS	Marca	<i>LIGHTHOUSE</i>
	Modelo	<i>HANHELD 3016</i>
	No. de inventario UNAM	<i>02253860</i>
	Certificado de calibración	<i>VER ANEXO A</i>
INSTRUMENTO	DESCRIPCIÓN	
MINITERMO-ANEMOMETRO	Marca	<i>EXTRECH-INSTRUMENTS</i>
	Modelo	<i>45118</i>
	No. de inventario UNAM	<i>S/N</i>
	Certificado de calibración	<i>S/C</i>
INSTRUMENTO	DESCRIPCIÓN	
MICROMANOMETRO	Marca	<i>ALNOR</i>
	Modelo	<i>AXD620</i>
	No. de inventario UNAM	<i>02245682</i>
	Certificado de calibración	<i>VER ANEXO B</i>

S/N: Sin número
 S/C: Sin certificado

ELABORADO POR: SARAHÍ MÉNDEZ ROMERO FECHA: 15-Agosto-2007	REVISADO POR: QFB. CIRENIA SANDOVAL LÓPEZ QFB. M ^a DE LOURDES CERVANTEZ M. FECHA: 21-Septiembre-2007	APROBADO POR: QFB. DOMITILA BURGOS JARA RESPONSABLE SANITARIO FECHA: Noviembre-2007
---	--	--



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
 FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA
 CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICO BIOLÓGICA
 AREA FARMACÉUTICA
 LABORATORIOS FARMACEUTICOS ZARAGOZA



PROTOCOLO PARA LA CALIFICACIÓN DEL ÁREA DE ENCAPSULADO

Código: P-0009-07-01

Página 15 de 26

Área o módulo: FABRICACIÓN

Inicio de vigencia: Noviembre-2007

METODOLOGÍA:

Realizar las pruebas descritas en la siguiente tabla bajo condiciones estáticas y dinámicas.

CONDICIONES ESTÁTICAS						
REQUERIMIENTO	CRITERIO DE ACEPTACIÓN	METODO DE PRUEBA	RESULTADO			DICTAMEN
Partículas Viables	100 UFC/placa*	Colocar dos placas de agar Soya tripticaseína sobre la mesa de trabajo, expuestas al medio ambiente durante 4 horas. Repetir esta operación por duplicado.	Prueba	# placa	UFC/PLACA	<i>Conforme</i>
			1	1	29	
				2	32	
			2	1	35	
2	28					
Partículas no viables/m ³	100 000 /m ³ partículas de 0.5-5 µm	Realizar el conteo con un Contador de partículas de 0.05 m ³ por triplicado.**	# Muestra	#partículas/ 0.05 m ³	#partículas/ m ³	<i>No Conforme</i>
			1	4606729	91134580	
			2	4330578	86611560	
			3	4016083	80321660	
Temperatura	18-25 °C*	Con el sensor de Temperatura y Humedad del Contador de Partículas realizar las mediciones por triplicado.**	# Muestra	Temperatura (°C)		<i>Cumple</i>
			1	19.7		
			2	20.0		
			3	20.0		
Humedad relativa (%HR)	30-60%*	Con el sensor de Temperatura y Humedad del Contador de Partículas realizar las mediciones por triplicado.**	# Muestra	%HR		<i>Cumple</i>
			1	32.1		
			2	31.3		
			3	31.5		

UFC: Unidad Formadora de Colonias

** Certificado de calibración (ver anexo A)

*PROY-NOM-059-SSA1-2004, Apéndice A.

ELABORADO POR:
 SARAHI MÉNDEZ ROMERO
 FECHA: 15-Agosto-2007

REVISADO POR:
 QFB. CIRENIA SANDOVAL LÓPEZ
 QFB. M^a DE LOURDES CERVANTEZ M.
 FECHA: 21-Septiembre-2007

APROBADO POR:
 QFB. DOMITILA BURGOS JARA
 RESPONSABLE SANITARIO
 FECHA: Noviembre-2007



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
 FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA
 CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICO BIOLÓGICA
 AREA FARMACÉUTICA
 LABORATORIOS FARMACEUTICOS ZARAGOZA



PROTOCOLO PARA LA CALIFICACIÓN DEL ÁREA DE ENCAPSULADO

Código: P-0009-07-01

Página 16 de 26

Área o módulo: FABRICACIÓN

Inicio de vigencia: Noviembre-2007

CONDICIONES ESTÁTICAS

REQUERIMIENTO	CRITERIO DE ACEPTACIÓN	METODO DE PRUEBA	RESULTADO		DICTAMEN	
Presión diferencial	Presión negativa con respecto a los cuartos adyacentes*	Micromanómetro**	# Muestra	P° (in H ₂ O)	<i>Conforme</i>	
			1	-0.015		
			2	-0.015		
			3	-0.015		
Cambios de aire por hora	≥ 10/h*	<p>Con el anemómetro medir la velocidad de aire a unos 15 cm de distancia y de manera paralela a la rejilla de inyección de aire. Realizar la medición por triplicado. Calcular los cambios de aire por hora (CAH) con la siguiente formula:</p> <p>CAH= V*A*3600/Vol</p> <p>Donde: V= velocidad de aire(m/s) A= área de la media filtrante(0.033825 m²) 3600= factor de conversión de segundos a horas (h/s) Vol= Volumen del cuarto (11.475 m³)</p>	# Muestra	Medición m/s	<i>Conforme</i>	
			1	1.41	14.99/h	<i>Cumple</i>
			2	1.50	15.92/h	
			3	1.46	15.52/h	

*PROY-NOM-059-SSA1-2004, Apéndice A.

**Certificado de calibración (ver anexo B)

ELABORADO POR:
 SARAHI MÉNDEZ ROMERO
 FECHA: 15-Agosto-2007

REVISADO POR:
 QFB. CIRENIA SANDOVAL LÓPEZ
 QFB. M^a DE LOURDES CERVANTEZ M.
 FECHA: 21-Septiembre-2007

APROBADO POR:
 QFB. DOMITILA BURGOS JARA
 RESPONSABLE SANITARIO
 FECHA: Noviembre-2007



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
 FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA
 CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICO BIOLÓGICA
 AREA FARMACÉUTICA
 LABORATORIOS FARMACEUTICOS ZARAGOZA



PROTOCOLO PARA LA CALIFICACIÓN DEL ÁREA DE ENCAPSULADO

Código: P-0009-07-01

Página 17 de 26

Área o módulo: FABRICACIÓN

Inicio de vigencia: Noviembre-2007

CONDICIONES DINÁMICAS

REQUERIMIENTO	CRITERIO DE ACEPTACIÓN	METODO DE PRUEBA	RESULTADO			DICTAMEN
			Prueba	# placa	UFC/PLACA	
Partículas Viables	100 UFC/placa*	Colocar dos placas de agar Soya tripticaseína sobre la mesa de trabajo, expuestas al medio ambiente durante 4 horas. Repetir esta operación por duplicado.	1	1	46	<i>Conforme</i>
				2	40	
			2	1	58	
				2	49	
Partículas no viables/m ³	100 000 /m ³ partículas de 0.5-5 µm	Realizar el conteo con un Contador de partículas de 0.05 m ³ por triplicado.**	# Muestra	#partículas/ 0.05 m ³	#partículas/ m ³	<i>No Conforme</i>
			1	3857914	77158280	
			2	3820014	76400280	
			3	3837513	76750260	
Temperatura	18-25 °C*	Con el sensor de Temperatura y Humedad del Contador de Partículas realizar las mediciones por triplicado.**	# Muestra	Temperatura (°C)		<i>Cumple</i>
			1	20.8		
			2	20.5		
			3	20.8		
Humedad relativa (%HR)	30-60%*	Con el sensor de Temperatura y Humedad del Contador de Partículas realizar las mediciones por triplicado.**	# Muestra	%HR		<i>Cumple</i>
			1	31.0		
			2	31.0		
			3	31.3		

UFC: Unidad Formadora de Colonias

*PROY-NOM-059-SSA1-2004, Apéndice A.

** Certificado de calibración (ver anexo A)

ELABORADO POR:
 SARAHÍ MÉNDEZ ROMERO
 FECHA: 15-Agosto-2007

REVISADO POR:
 QFB. CIRENIA SANDOVAL LÓPEZ
 QFB. M^a DE LOURDES CERVANTEZ M.
 FECHA: 21-Septiembre-2007

APROBADO POR:
 QFB. DOMITILA BURGOS JARA
 RESPONSABLE SANITARIO
 FECHA: Noviembre-2007



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
 FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA
 CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICO BIOLÓGICA
 AREA FARMACÉUTICA
 LABORATORIOS FARMACEUTICOS ZARAGOZA



PROTOCOLO PARA LA CALIFICACIÓN DEL ÁREA DE ENCAPSULADO

Código: P-0009-07-01

Página 18 de 26

Área o módulo: FABRICACIÓN

Inicio de vigencia: Noviembre-2007

CONDICIONES DINÁMICAS

REQUERIMIENTO	CRITERIO DE ACEPTACIÓN	METODO DE PRUEBA	RESULTADO		DICTAMEN	
Presión diferencial	Presión negativa con respecto a los cuartos adyacentes*	Micromanómetro*	# Muestra	Pº (in H ₂ O)	<i>Conforme</i>	
			1	-0.015		
			2	-0.015		
			3	-0.014		
Cambios de aire por hora	≥ 10/h*	<p>Con el anemómetro medir la velocidad de aire a unos 15 cm de distancia y de manera paralela a la rejilla de inyección de aire. Realizar la medición por triplicado. Calcular los cambios de aire por hora (CAH) con la siguiente formula:</p> <p>CAH= V*A*3600/Vol</p> <p>Donde: V= velocidad de aire(m/s) A= área de la media filtrante(0.033825 m²) 3600= factor de conversión de segundos a horas (h/s) Vol= Volumen del cuarto (11.475 m³)</p>	# Muestra	Medición	<i>Conforme</i>	
			1	1.59	16.85	<i>Cumple</i>
			2	1.60	16.98	
			3	1.56	16.58	

*PROY-NOM-059-SSA1-2004, Apéndice A.

**Certificado de calibración (ver anexo B)

ELABORADO POR:
 SARAHI MÉNDEZ ROMERO
 FECHA: 15-Agosto-2007

REVISADO POR:
 QFB. CIRENIA SANDOVAL LÓPEZ
 QFB. Mª DE LOURDES CERVANTEZ M.
 FECHA: 21-Septiembre-2007

APROBADO POR:
 QFB. DOMITILA BURGOS JARA
 RESPONSABLE SANITARIO
 FECHA: Noviembre-2007

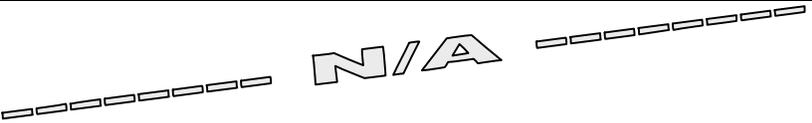


UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
 FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA
 CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICO BIOLÓGICA
 AREA FARMACÉUTICA
 LABORATORIOS FARMACEUTICOS ZARAGOZA



PROTOCOLO PARA LA CALIFICACIÓN DEL ÁREA DE ENCAPSULADO	Código: P-0009-07-01	Página 19 de 26
Área o módulo: FABRICACIÓN	Inicio de vigencia: Noviembre-2007	

Emplee el siguiente formato para las Desviaciones.

Descripción de la Desviación	1. El resultado del conteo de partículas excede los límites permitidos. [PARTÍCULAS NO VIABLES/m ³ . Requisito ubicado en la pág <u>15</u> de <u>26</u>]	
	2. El resultado del conteo de partículas excede los límites permitidos. [PARTÍCULAS NO VIABLES/m ³ . Requisito ubicado en la pág <u>17</u> de <u>26</u>]	
	3. 	
Dictamen sobre la Desviación.	Se resolvió satisfactoriamente. Ver solución abajo. [✓] [✓] [✓] No se resolvió. Ver plan a seguir abajo. [1] [2] [✓]	
Solución / Plan de acción	1. Informar del problema al responsable de la Planta Piloto de los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza, quien debe tomar las acciones correctivas pertinentes	
	2. Informar del problema al responsable de la Planta Piloto de los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza, quien debe tomar las acciones correctivas pertinentes	
	3. 	
Certificación de la corrección/no corrección de la Desviación.	Realizado por: <u>Méndez Romero Sarahi</u> Revisado por: <u>QFB Cervantes Martínez M^a de Lourdes</u>	Fecha: <u>22/Enero/2008</u> Fecha: <u>22/Enero/2008</u>

N/A: No aplica

ELABORADO POR: SARAHÍ MÉNDEZ ROMERO FECHA: 15-Agosto-2007	REVISADO POR: QFB. CIRENIA SANDOVAL LÓPEZ QFB. M ^a DE LOURDES CERVANTEZ M. FECHA: 21-Septiembre-2007	APROBADO POR: QFB. DOMITILA BURGOS JARA RESPONSABLE SANITARIO FECHA: Noviembre-2007
---	--	--

	UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICO BIOLÓGICA AREA FARMACÉUTICA LABORATORIOS FARMACEUTICOS ZARAGOZA	
PROTOCOLO PARA LA CALIFICACIÓN DEL ÁREA DE ENCAPSULADO	Código: P-0009-07-01	Página 20 de 26
Área o módulo: FABRICACIÓN	Inicio de vigencia: Noviembre-2007	

EVALUACIÓN FINAL

La siguiente información solo debe llenarse si el área cumple con todos los requerimientos de la Calificación de Desempeño.

- © Toda el área debe permanecer en su condición normal de operación.

Pasa	Falla
ü	

- © Todos los requerimientos de la Calificación de la Operación han sido completados.

Pasa	Falla
ü	

- © El sistema debe estar en condiciones adecuadas para poder comenzar la Calificación del Desempeño basándose en los datos de esta calificación.

Pasa	Falla
ü	

- © Cualquier desviación encontrada durante la calificación debe estar resuelta y documentada en la sección destinada a esta función en la página anterior.

Pasa	Falla
ü	

Firmas de Finalización de la Calificación de Desempeño (CE)

ACTIVIDAD	NOMBRE	FIRMA	FECHA
Realizó	<i>Méndez Romero Sarahi</i>		22/Enero/2008
Realizó	<i>Olivares Rosas Arturo</i>		22/Enero/2008
Revisó	<i>QFB. Cervantes Martínez Mª de Lourdes</i>		22/Enero/2008
Revisó	<i>QFB. Sandoval López Cirenía</i>		22/Enero/2008

ELABORADO POR: SARAHÍ MÉNDEZ ROMERO	REVISADO POR: QFB. CIRENIA SANDOVAL LÓPEZ QFB. Mª DE LOURDES CERVANTEZ M.	APROBADO POR: QFB. DOMITILA BURGOS JARA RESPONSABLE SANITARIO
FECHA: 15-Agosto-2007	FECHA: 21-Septiembre-2007	FECHA: Noviembre-2007



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
 FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA
 CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICO BIOLÓGICA
 AREA FARMACÉUTICA
 LABORATORIOS FARMACEUTICOS ZARAGOZA



REPORTE DE CALIFICACIÓN DEL ÁREA
 DE ENCAPSULADO

Código: P-0009-07-01

Página 21 de 26

Área o módulo: FABRICACIÓN

Inicio de vigencia: Noviembre-2007

SECCIÓN 5

REPORTE DE CALIFICACIÓN

Análisis de resultados:

Calificación de instalación

En el área existen servicios que no se utilizan en las operaciones que en ésta se realizan (encapsulado de polvos). Uno de estos servicios son líneas de aire ubicadas en la mesa de trabajo que pueden dificultar el manejo del equipo y accesorios de la encapsuladora; otro servicio que no se utiliza es la inyección de aire a través de un tubo localizado en la parte superior de la pared que está enfrente de la mesa, éste no tiene alguna función dentro del proceso que se realiza en el área, además permite la entrada de polvo a través de él y su acumulación entre la pared-techo-tubo, ya que no cuenta con acabado sanitario y su superficie no es lisa.

Se observó que el marco de la lámpara número 2 presenta oxidación en algunas partes que se puede solucionar utilizando pintura resistente a los agentes de limpieza y sanitización.

El área presenta daños arquitectónicos que son grietas en las superficies de la unión pared-ventana, en la unión del techo con el marco de la lámpara número dos y en la superficie de la mesa que pueden tener como consecuencia contaminación por microorganismos en el cuarto, ya que evita que se efectúe una limpieza y sanitización correcta.

Calificación de operación

Al no haber cierre adecuado en la puerta se permite la entrada de contaminación al área, este problema no se pudo corregir dado que el sistema de cierre no se encuentra en buen estado y no recibe un mantenimiento periódico.

Calificación de desempeño

En cuanto a la Calificación de Desempeño las pruebas de Temperatura, Humedad Relativa, Presión diferencial y Cambios de aire por hora están dentro de especificación independientemente de

ELABORADO POR:
 SARAHÍ MÉNDEZ ROMERO

FECHA: 15-Agosto-2007

REVISADO POR:
 QFB. CIRENIA SANDOVAL LÓPEZ
 QFB. M^a DE LOURDES CERVANTEZ M.
 FECHA: 21-Septiembre-2007

APROBADO POR:
 QFB. DOMITILA BURGOS JARA
 RESPONSABLE SANITARIO
 FECHA: Noviembre-2007



REPORTE DE CALIFICACIÓN DEL ÁREA DE ENCAPSULADO	Código: P-0009-07-01	Página 22 de 26
Área o módulo: FABRICACIÓN	Inicio de vigencia: Noviembre-2007	

Análisis de resultados:

que se encuentre en condiciones dinámicas o estáticas.

Aunque los resultados de la evaluación microbiológica también están dentro de especificaciones, tanto en condiciones estáticas y dinámicas, esto no refleja la condición real del área, ya que se realizó una limpieza general 24 horas antes (para que actuara el sanitizante utilizado) y el sistema de aire no se utilizó hasta el momento inicial del análisis. Anteriormente se realizó la prueba sin realizar alguna limpieza previa y las cajas petri de la evaluación resultaron con un alto crecimiento de microorganismos debido a la contaminación del área que impidieron el conteo de las UFC's (Resultados no reportados).

El número de partículas excede los límites permitidos según lo especificado en el PROY-NOM-059-SSA, además de que no es constante entre prueba y prueba como se puede observar comparando los resultados entre condiciones estáticas y condiciones dinámicas, también se esperaba que el número de partículas en éstas últimas condiciones fuera mayor.

Actualmente el sistema de aire de la Planta Piloto Farmacéutica no tiene un banco de filtros permitiendo que el aire entre íntegro del exterior de los laboratorios; por lo cual, no se puede hacer una deducción concisa acerca de otras variables que pudieran contribuir a la contaminación del área, atribuyendo por el momento este problema al funcionamiento del sistema.

Los problemas detectados requieren que sean invertidos recursos financieros para su solución, los cuales deben ser solicitados a la Universidad y dado que esto tiene como consecuencia que el tiempo invertido en este trabajo sea mayor por los trámites que deben ser realizados se decide concluir con cada etapa de la calificación aunque las desviaciones encontradas no sean resueltas por el momento; sin embargo la principal razón por la cual se toma esta decisión es que los productos que se fabrican en los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza tienen como finalidad la docencia y no el consumo humano.

Dado que no se pudieron corregir los problemas durante la calificación, solo se informa al Responsable de la Planta Farmacéutica para que tome las medidas correctivas pertinentes.

ELABORADO POR: SARAHÍ MÉNDEZ ROMERO FECHA: 15-Agosto-2007	REVISADO POR: QFB. CIRENIA SANDOVAL LÓPEZ QFB. M ^a DE LOURDES CERVANTEZ M. FECHA: 21-Septiembre-2007	APROBADO POR: QFB. DOMITILA BURGOS JARA RESPONSABLE SANITARIO FECHA: Noviembre-2007
---	--	--



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA
CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICO BIOLÓGICA
ÁREA FARMACÉUTICA
LABORATORIOS FARMACEUTICOS ZARAGOZA



REPORTE DE CALIFICACIÓN DEL ÁREA
DE ENCAPSULADO

Código: P-0009-07-01

Página 23 de 26

Área o módulo: FABRICACIÓN

Inicio de vigencia: Noviembre-2007

Conclusiones:

Pese a que el área no cumple al 100% con los requerimientos establecidos en el Proyecto de Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-059-SSA1-2004 “Buenas Prácticas de Fabricación para establecimientos de la industria química farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos”, cumple con su principal objetivo que es propiciar el proceso de enseñanza-aprendizaje en los alumnos de la carrera Química Farmacéutico Biológica en escenarios reales como los son los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza.

ELABORADO POR:
SARAHÍ MÉNDEZ ROMERO

FECHA: 15-Agosto-2007

REVISADO POR:
QFB. CIRENIA SANDOVAL LÓPEZ
QFB. M^a DE LOURDES CERVANTEZ M.
FECHA: 21-Septiembre-2007

APROBADO POR:
QFB. DOMITILA BURGOS JARA
RESPONSABLE SANITARIO
FECHA: Noviembre-2007



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
 FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA
 CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICO BIOLÓGICA
 AREA FARMACÉUTICA
 LABORATORIOS FARMACEUTICOS ZARAGOZA



REPORTE DE CALIFICACIÓN DEL ÁREA DE ENCAPSULADO	Código: P-0009-07-01	Página 24 de 26
Área o módulo: FABRICACIÓN	Inicio de vigencia: Noviembre-2007	

SECCIÓN 6

ANEXOS

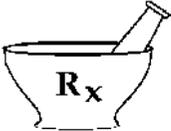
Título del anexo	Número del anexo
<i>Certificado de calibración del contador de partículas HANDHELD 3016</i>	A
<i>Certificado de calibración del micromanómetro ALNOR</i>	B
<i>Minitermoanemometro EXTRECH-INSTRUMENTS</i>	<i>Instrumento sin certificado, pero en buenas condiciones.</i>
<i>Multimetro UNI-T</i>	<i>Instrumento sin certificado, pero en buenas condiciones.</i>

N/A: No aplica

Firmas del Reporte de Calificación

ACTIVIDAD	NOMBRE	FIRMA	FECHA
Realizó	<i>Méndez Romero Sarahi</i>		<i>25/Enero/2008</i>
0Realizó	<i>Olivares Rosas Arturo</i>		<i>25/Enero/2008</i>
Aprobó	<i>QFB. Burgos Jara Domitila</i>		<i>25/Enero/2008</i>

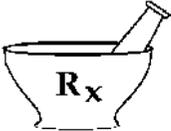
ELABORADO POR: SARAHÍ MÉNDEZ ROMERO FECHA: 15-Agosto-2007	REVISADO POR: QFB. CIRENIA SANDOVAL LÓPEZ QFB. M ^a DE LOURDES CERVANTEZ M. FECHA: 21-Septiembre-2007	APROBADO POR: QFB. DOMITILA BURGOS JARA RESPONSABLE SANITARIO FECHA: Noviembre-2007
---	--	--

	UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICO BIOLÓGICA AREA FARMACÉUTICA LABORATORIOS FARMACEUTICOS ZARAGOZA	
REPORTE DE CALIFICACIÓN DEL ÁREA DE ENCAPSULADO	Código: P-0009-07-01	Página 25 de 26
Área o módulo: FABRICACIÓN	Inicio de vigencia: Noviembre-2007	

GLOSARIO

- **Área**, al cuarto o conjunto de cuartos y espacios diseñados y construidos bajo especificaciones definidas. ⁽¹⁾
- **Área aséptica**, al área diseñada, construida y mantenida con el objeto de tener dentro de límites preestablecidos el número de partículas viables y no viables en superficies y medio ambiente. ⁽¹⁾
- **Acabado sanitario**: terminación que se le da a las superficies interiores de las áreas con la finalidad de evitar la acumulación de partículas viables y no viables, y para facilitar su limpieza. ⁽¹⁾
- **Calificación**: Evidencia documentada que proporciona un alto grado de certeza de que un equipo, área, o sistema producirá consistentemente un resultado dentro de especificaciones previamente establecidas. ⁽²⁾
- **Calificación de Instalación (CI)**: Verificación documentada de que las instalaciones, sistemas y equipos cumplen con las especificaciones de diseño y que están instalados en forma adecuada para su uso. ⁽²⁾
- **Calificación de Operación (CO)**: Verificación documentada de que las instalaciones sistemas y equipos funcionan en forma adecuada de acuerdo a los parámetros de operación con base en el diseño. ⁽²⁾
- **Calificación de Desempeño o Ejecución (CE)**: Verificación documentada de que las instalaciones, sistemas y equipos se desempeñan en forma adecuada a los parámetros específicos del proceso que serán utilizados. ⁽²⁾
- **Control de Cambios**: Conjunto de actividades documentadas que especifica los pasos para incorporar modificaciones previstas y que pueden impactar la calidad y desempeño. ⁽²⁾
- **Criterios de Aceptación**: Especificación del producto y el criterio de aceptar o rechazar con base en niveles de calidad de aceptación o rechazo, asociado a un plan de muestreo. ⁽¹⁾
- **Especificación**: A la descripción de un material, sustancia o producto, que incluye los parámetros de calidad, sus límites de aceptación y la referencia de los métodos a utilizar para su determinación. ⁽³⁾
- **Desviación**: Es la modificación resultado de variaciones accidentales, negligentes, aleatorias o planeadas en áreas, servicios, procesos o sistemas del procedimiento operativo en planta que implican la falta de cumplimiento de lo establecido en un documento oficial y que puede afectar la calidad del producto. ⁽³⁾

ELABORADO POR: SARAHÍ MÉNDEZ ROMERO FECHA: 15-Agosto-2007	REVISADO POR: QFB. CIRENIA SANDOVAL LÓPEZ QFB. M ^a DE LOURDES CERVANTEZ M. FECHA: 21-Septiembre-2007	APROBADO POR: QFB. DOMITILA BURGOS JARA RESPONSABLE SANITARIO FECHA: Noviembre-2007
---	--	--

	UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICO BIOLÓGICA AREA FARMACÉUTICA LABORATORIOS FARMACEUTICOS ZARAGOZA	
REPORTE DE CALIFICACIÓN DEL ÁREA DE ENCAPSULADO	Código: P-0009-07-01	Página 26 de 26
Área o módulo: FABRICACIÓN	Inicio de vigencia: Noviembre-2007	

- **Informe o Reporte de Calificación:** Documento en que se reúnen los registros, resultados y evaluación de un programa de calificación finalizado. Puede también contener propuestas de mejora de los procesos o el equipo. ⁽⁴⁾
- **Protocolo de Calificación o Validación:** Es la evidencia documentada que demuestra que a través de un proceso específico se obtiene un producto que cumple consistentemente con las especificaciones. ⁽⁵⁾
- **Recalificación:** procedimiento escrito aprobado utilizado para regresar a un estado validado o calificado de un proceso, equipo o sistema después de un trabajo de mantenimiento o cambios menores hechos a estos. ⁽⁶⁾

IX BIBLIOGRAFIA

1. Secretaria de Salud. Proyecto de Norma Oficial Mexicana, PROY-NOM-059-SSA1-2004, Buenas Prácticas de Fabricación para Establecimientos de la Industria Químico Farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos (modifica a la NOM-059-SSA1-1993, publicada el 31 de julio de 1998). Diario Oficial de la Federación, 2005.
2. Comisión Interinstitucional de Buenas Prácticas de Fabricación (Cipam). Buenas Practicas de Validación; Monografía Técnica No. 24, México, D.F, 2006.
3. Comisión Interinstitucional de Buenas Prácticas de Fabricación (Cipam). Manejo de No Conformidades; Monografía Técnica No. 20, México, D.F, 2004.
4. Díaz C, et al. Temas selectos de tecnología farmacéutica. Validación de procesos. México. Editorial Asociación Farmacéutica Mexicana A.C., 2003: 64
5. QFB Pérez D.O. (2000). Establecimiento de Sistemas de Documentación en la Industria Farmacéutica. Informacéutico; Universidad Simón Bolívar. México D, F.
6. Procedimiento Normalizado de Operación para la Elaboración de Protocolos de Calificación de Área **PNO-0134-07-01**
7. Procedimiento Normalizado de Operación para la Elaboración de Reportes de Calificación **PNO-0142-07-01**

ELABORADO POR: SARAHI MÉNDEZ ROMERO FECHA: 15-Agosto-2007	REVISADO POR: QFB. CIRENIA SANDOVAL LÓPEZ QFB. M ^a DE LOURDES CERVANTEZ M. FECHA: 21-Septiembre-2007	APROBADO POR: QFB. DOMITILA BURGOS JARA RESPONSABLE SANITARIO FECHA: Noviembre-2007
---	--	--



Manufacturer's
Calibration Certificate

REPORT OF CALIBRATION

Model : Handheld 3016
Sensor ID : 060302-019
Serial Number : 060302014
TRH Probe : 121277
Calibration date : August 30 2007

Calibration has been accomplished by size calibration as defined by ASTM F328-98 and Reapproved 2003. The accuracy of the standards and equipment in the calibration are traceable to the National Institute of Standards and Technology and unless otherwise noted, the accuracy ratios are equal to or greater than 4:1. A record of all work performed is maintained by Lighthouse Worldwide Solutions. All work performed is in accordance with Lighthouse Worldwide Solutions LWSC-101. Reproduction of this Certificate except in full is strictly forbidden without the written permission of Lighthouse Worldwide Solutions.

Calibration was under the following controlled conditions :

Flow rate : 0.100 CFM Temperature : 22.2 Deg ° C RH : 45.6 %

Threshold Voltages Settings

0.30 μm : 50.0 mV 0.50 μm : 361.0 mV 1.0 μm : 995 mV 3.0 μm : 2281 mV
 5.00 μm : 3804 mV 10.00 μm : 4240 mV

Calibration Spheres

Size : 0.300 Part No. : 3K-300 Lot No. 30639 Exp 31/03/08
 Size : 1.020 Part No. : 3K-1000 Lot No. 30605 Exp 30/04/08
 Size : 5.010 Part No. : DC-05 Lot No. 30746 Exp 31/10/09

Size : 0.499 Part No. : 3K-500 Lot No. 30657 Exp 31/03/08
 Size : 3.063 Part No. : 4K-03 Lot No. 30006 Exp 31/11/07
 Size : 9.50 Part No. : DC-10 Lot No. 30881 Exp 30/09/09

Calibration Procedure : GCELWSAPC05
 Oscilloscope ID : B020400
 MCA ID : 2497
 Flow Meter : 36082
 DMM ID : 22-816
 TRH REF. : 5480156

Station : LWS2.1 CFM
 Cal Due : June 20 2008
 Cal Due : December 12 2007
 Cal Due : July 30 2008
 Cal Due : July 17 2008
 Cal Due : October 30 2007

Temperature and RH Measurements

RH %

Std	UUT	% Diff
72.30	71.00	1.30
31.40	30.80	0.60

Temp ° F

Std.	UUT	° C
22.4	22.0	0.4

Signed: Deen Jee Title: Dee C. May

11.3.2. PROTOCOLO Y REPORTE DE CALIFICACIÓN DE LA ENCAPSULADORA

	UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICO BIOLÓGICA AREA FARMACÉUTICA LABORATORIOS FARMACEUTICOS ZARAGOZA	
PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE LA ENCAPSULADORA MARCA DOTT BONAPACE	Código: P-0010-07-01	Página 1 de 45
Área o módulo: FABRICACIÓN	Inicio de vigencia: Noviembre-2007	

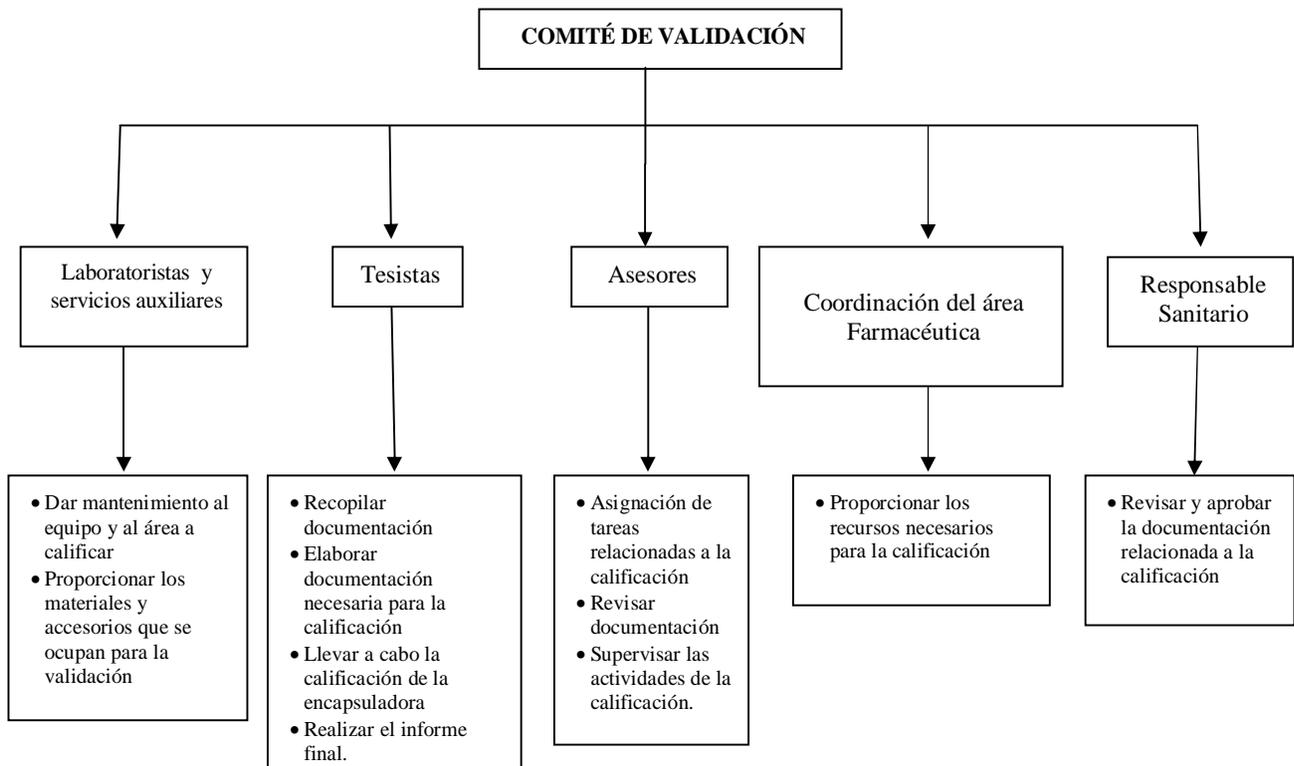
I. OBJETIVO

Realizar una verificación documentada de la CI, CO y CE de la encapsuladora marca DOTT BONAPACE & C (Orientadora modelo **A/B-4/S** con Número de inventario UNAM 206280 y llenadora modelo **B/B-3/S** con Número de Inventario UNAM 206279) ubicada en el área de encapsulado de los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza, para garantizar con un alto grado de certeza que realiza su función de llenado de cápsulas dentro de las especificaciones previamente definidas.

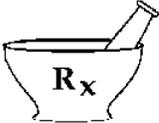
II. ALCANCE.

Este protocolo aplica a la encapsuladora marca DOTT BONAPACE & C: orientadora modelo **A/B-4/S** con Número de inventario UNAM 206280 y llenadora modelo **B/B-3/S** con Número de Inventario UNAM 206279

III. RESPONSABILIDADES



ELABORADO POR: ARTURO OLIVARES ROSAS FECHA: 15-Agosto-07	REVISADO POR: QFB CIRENIA SANDOVAL LÓPEZ QFB M ^a . De LOURDES CERVANTES M. FECHA: 21-Septiembre-2007	APROBADO POR: QFB. DOMITILA BURGOS JARA RESPONSABLE SANITARIO FECHA: Noviembre-2007
--	--	--

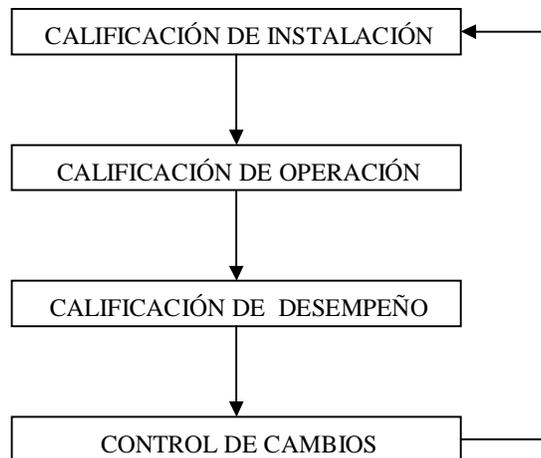
	UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICO BIOLÓGICA AREA FARMACÉUTICA LABORATORIOS FARMACEUTICOS ZARAGOZA	
PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE LA ENCAPSULADORA MARCA DOTT BONAPACE	Código: P-0010-07-01	Página 2 de 45
Área o módulo: FABRICACIÓN	Inicio de vigencia: Noviembre-2007	

IV. CRITERIOS DE RECALIFICACIÓN

La calificación de Instalación y de Operación se mantendrá vigente a menos que el área sufra un cambio arquitectónico que afecte la calidad del producto o el equipo sea reubicado.

La Calificación de desempeño se mantendrá vigente un año a partir de la finalización de la ejecución del protocolo de calificación; cuando el área sufra un cambio arquitectónico que afecte la calidad del producto o el equipo sea reubicado.

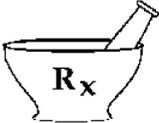
V. DIAGRAMA DE BLOQUES.



VI. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDADES	TIEMPO (DIAS)													
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Calificación de Instalación	■	■												
Calificación de operación			■	■										
Calificación de Desempeño					■	■	■	■	■	■	■			
Informe final												■	■	■

ELABORADO POR: ARTURO OLIVARES ROSAS FECHA: 15-Agosto-07	REVISADO POR: QFB CIRENIA SANDOVAL LÓPEZ QFB M ^a . De LOURDES CERVANTES M. FECHA: 21-Septiembre-2007	APROBADO POR: QFB. DOMITILA BURGOS JARA RESPONSABLE SANITARIO FECHA: Noviembre-2007
--	--	--

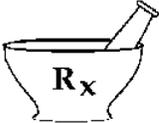
	UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICO BIOLÓGICA ÁREA FARMACÉUTICA LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ZARAGOZA	
PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE LA ENCAPSULADORA MARCA DOTT BONAPACE	Código: P-0010-07-01	Página 3 de 45
Área o módulo: FABRICACIÓN	Inicio de vigencia: Noviembre-2007	

VII. ORGANIZACIÓN DEL DOCUMENTO

Este documento está dividido en las secciones siguientes:

- **Sección 1 Información general.**
- **Sección 2 Calificación de Instalación.**
 - Ø Sección 2.1 Calificación de Instalación de la orientadora.
 - Ø Sección 2.2 Calificación de Instalación de la llenadora.
 - Ø Sección 2.3 Accesorios.
- **Sección 3 Calificación de Operación.**
 - Ø Sección 3.1 Verificación de operación de la Orientadora.
 - Ø Sección 3.2 Verificación de operación de la Llenadora.
 - Ø Sección 3.3 Verificación de operación de los componentes de la Llenadora.
- **Sección 4 Calificación del Desempeño.**
- **Sección 5 Reporte de calificación.**
- **Sección 6 Anexos.**

ELABORADO POR: ARTURO OLIVARES ROSAS FECHA: 15-Agosto-07	REVISADO POR: QFB CIRENIA SANDOVAL LÓPEZ QFB M ^a . De LOURDES CERVANTES M. FECHA: 21-Septiembre-2007	APROBADO POR: QFB. DOMITILA BURGOS JARA RESPONSABLE SANITARIO FECHA: Noviembre-2007
--	--	--

	UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICO BIOLÓGICA AREA FARMACÉUTICA LABORATORIOS FARMACEUTICOS ZARAGOZA	
PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE LA ENCAPSULADORA MARCA DOTT BONAPACE	Código: P-0010-07-01	Página 4 de 45
Área o módulo: FABRICACIÓN	Inicio de vigencia: Noviembre-2007	

SECCIÓN 1

INFORMACIÓN GENERAL

DESCRIPCIÓN DEL EQUIPO.

Encapsuladora (llenadora y orientadora) semi-automática marca DOTT BONAPACE & C diseñada con 150 cavidades para llevar a cabo una producción promedio de 3000 cápsulas/hora con dos operarios y 1,500 cápsulas/hora con un operario. La encapsuladora puede utilizar los tipos de cápsulas: Snap-Fit o Lock, Coni Snap y estándar. (Figura 1)

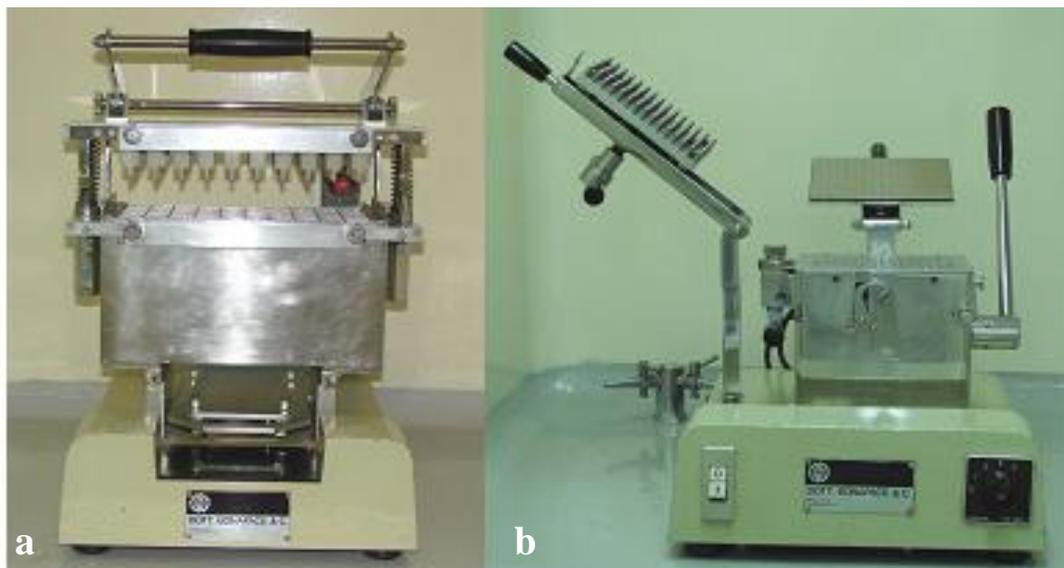


Figura 1. Vista general de la encapsuladora marca BONAPACE: orientadora (a) y llenadora (b).

ELABORADO POR: ARTURO OLIVARES ROSAS FECHA: 15-Agosto-07	REVISADO POR: QFB CIRENIA SANDOVAL LÓPEZ QFB M ^a . De LOURDES CERVANTES M. FECHA: 21-Septiembre-2007	APROBADO POR: QFB. DOMITILA BURGOS JARA RESPONSABLE SANITARIO FECHA: Noviembre-2007
--	--	--

	UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICO BIOLÓGICA AREA FARMACÉUTICA LABORATORIOS FARMACEUTICOS ZARAGOZA	
PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE LA ENCAPSULADORA MARCA DOTT BONAPACE	Código: P-0010-07-01	Página 5 de 45
Área o módulo: FABRICACIÓN	Inicio de vigencia: Noviembre-2007	

SECCIÓN 2

CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN

OBJETIVOS:

- Verificar que el equipo de encapsulado está instalado conforme a las especificaciones de diseño y cumple con los requerimientos.
- Reunir información técnica acerca de la instalación del equipo.
- Documentar y demostrar que la instalación cumple con la regulación vigente.
- Demostrar que la instalación cumpla con las pruebas descritas en el presente protocolo.
- Demostrar que cada uno de los accesorios del equipo de encapsulado esté instalado conforme a las especificaciones del manual del proveedor.

INSTRUMENTO DE MEDICIÓN REQUERIDO

Los siguientes instrumentos de medición son necesarios para completar las pruebas de Calificación de Instalación.

INSTRUMENTO	DESCRIPCIÓN	
CONTADOR DE PARTÍCULAS	Fabricante	<i>LIGHTHOUSE</i>
	Modelo	<i>HANDHELD 3016</i>
	No. de inventario UNAM	<i>02253860</i>
	Certificado de calibración	<i>VER ANEXO D</i>
INSTRUMENTO	DESCRIPCIÓN	
MULTIMETRO	Fabricante	<i>UNI-T</i>
	Modelo	<i>UT50B</i>
	No. de inventario UNAM	<i>S/N</i>
	Certificado de calibración	<i>S/C</i>
INSTRUMENTO	DESCRIPCIÓN	
FLEXOMETRO	Fabricante	<i>WILSON</i>
	Modelo	<i>27-33</i>
	No. de inventario UNAM	<i>S/N</i>
	Certificado de calibración	<i>S/C</i>

S/N: Sin número

S/C: Sin certificado

METODOLOGÍA

Realizar las siguientes pruebas llevando a cabo la metodología propuesta.

ELABORADO POR: ARTURO OLIVARES ROSAS FECHA: 15-Agosto-07	REVISADO POR: QFB CIRENIA SANDOVAL LÓPEZ QFB M ^a . De LOURDES CERVANTES M. FECHA: 21-Septiembre-2007	APROBADO POR: QFB. DOMITILA BURGOS JARA RESPONSABLE SANITARIO FECHA: Noviembre-2007
--	--	--



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
 FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA
 CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICO BIOLÓGICA
 AREA FARMACÉUTICA
 LABORATORIOS FARMACEUTICOS ZARAGOZA



PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE LA
 ENCAPSULADORA MARCA DOTT BONAPACE

Código: P-0010-07-01

Página 6 de 45

Área o módulo: FABRICACIÓN

Inicio de vigencia: Noviembre-2007

REQUERIMIENTOS

2.1 CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN DE LA ORIENTADORA

REQUERIMIENTO	CRITERIO DE ACEPTACIÓN	METODO DE PRUEBA	RESULTADO	DICTAMEN
Marca	DOTT BONAPACE & C	Visual	<i>DOTT BONAPACE & C</i>	<i>Conforme</i>
Modelo	A/B - 4/S	Visual	<i>A/B - 4/S</i>	<i>Conforme</i>
No. de serie	40577	Visual	<i>40577</i>	<i>Conforme</i>
No. de inventario	UNAM 206280	Visual	<i>UNAM 206280</i>	<i>Conforme</i>
Bitácora de uso	Presente	Visual	<i>Presente</i>	<i>Conforme</i>
Capacidad	150 cavidades para las correspondientes cápsulas	Visual	<i>10 columnas 15 filas de cavidades con un total de 150 cavidades.</i>	<i>Conforme</i>
Tipo de manejo	Semi-Automática	Visual	<i>Semi-Automática</i>	<i>Conforme</i>
Localización	Área de encapsulado código ET-LF-17	Visual	<i>Área de encapsulado código ET-LF-17</i>	<i>Conforme</i>
Alimentación	Manual	Visual/práctico	<i>Manual</i>	<i>Conforme</i>
Dimensiones	Ancho: 35 cm Largo: 50 cm Altura: 53 cm	Flexómetro	<i>Ancho: 35 cm Largo: 50 cm Altura: 53 cm</i>	<i>Conforme</i>
Nivelación	Los soportes de la base de la orientadora se encuentran nivelados	Visual	<i>El equipo no se desbalancea al operarlo</i>	<i>Conforme</i>
Alimentación eléctrica	N/A	N/A	<i>N/A</i>	<i>N/A</i>
Voltaje (volts)	N/A	N/A	<i>N/A</i>	<i>N/A</i>

N/A: no aplica

ELABORADO POR:

ARTURO OLIVARES ROSAS

FECHA: 15-Agosto-07

REVISADO POR:

QFB CIRENIA SANDOVAL LÓPEZ
 QFB M^a. De LOURDES CERVANTES M.

FECHA: 21-Septiembre-2007

APROBADO POR:

QFB. DOMITILA BURGOS JARA
 RESPONSABLE SANITARIO

FECHA: Noviembre-2007



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
 FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA
 CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICO BIOLÓGICA
 AREA FARMACÉUTICA
 LABORATORIOS FARMACEUTICOS ZARAGOZA



PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE LA
 ENCAPSULADORA MARCA DOTT BONAPACE

Código: P-0010-07-01

Página 7 de 45

Área o módulo: FABRICACIÓN

Inicio de vigencia: Noviembre-2007

REQUERIMIENTO	CRITERIO DE ACEPTACIÓN	METODO DE PRUEBA	RESULTADO	DICTAMEN	
Cable de conexión	N/A	N/A	N/A	N/A	
Orden de compra	N/A	N/A	N/A	N/A	
Lubricante	N/A	N/A	N/A	N/A	
Materiales de construcción	Acero inoxidable y componentes de plástico.	Visual	CCA	Conforme	
Color del equipo	Base metálica color beige y el cuerpo de la orientadora de acero inoxidable.	Visual	CCA	Conforme	
Características de identificación del equipo	Placa metálica con identificación del fabricante	Visual	CCA (localizada en la parte frontal del equipo).	Conforme	
Características de seguridad del equipo	N/A	N/A	N/A	N/A	
Componentes	• Peine impulsor	Se encuentra instalado	Visual	Instalado	Conforme
	• Cuerpo de la orientadora	Se encuentra instalado	Visual	Instalado	Conforme
	• Base de la orientadora	Se encuentra instalado	Visual	Instalado	Conforme
	• Palanca impulsora	Se encuentra instalado	Visual	Instalado	Conforme
	• Lugar de ensamblado de la tolva de cápsulas	Se encuentra instalado	Visual	Instalado	Conforme

N/A: no aplica

CCA: Conforme al criterio de aceptación.

ELABORADO POR:

ARTURO OLIVARES ROSAS

FECHA: 15-Agosto-07

REVISADO POR:

QFB CIRENIA SANDOVAL LÓPEZ
 QFB M^a. De LOURDES CERVANTES M.

FECHA: 21-Septiembre-2007

APROBADO POR:

QFB. DOMITILA BURGOS JARA
 RESPONSABLE SANITARIO

FECHA: Noviembre-2007



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
 FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA
 CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICO BIOLÓGICA
 AREA FARMACÉUTICA
 LABORATORIOS FARMACEUTICOS ZARAGOZA



PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE LA
 ENCAPSULADORA MARCA DOTT BONAPACE

Código: P-0010-07-01

Página 8 de 45

Área o módulo: FABRICACIÓN

Inicio de vigencia: Noviembre-2007

REQUERIMIENTO	CRITERIO DE ACEPTACIÓN	METODO DE PRUEBA	RESULTADO	DICTAMEN	
Componentes	• Lugar de ensamblado de la placa transportadora	Se encuentra instalado	Visual	<i>Instalado</i>	<i>Conforme</i>
	• Placa deslizante de carga	Se encuentra instalado	Visual	<i>Instalado</i>	<i>Conforme</i>
	• Tornillos sujetadores del peine impulsor	Se encuentra instalado	Visual	<i>Instalado</i>	<i>Conforme</i>
	• Tornillos de la palanca impulsora	Se encuentra instalado	Visual	<i>Instalado</i>	<i>Conforme</i>
	• Lengüetas del seguro impulsor	Se encuentra instalado	Visual	<i>Instalado</i>	<i>Conforme</i>
	• Barras dirigibles del armazón del peine impulsor	Se encuentra instalado	Visual	<i>Instalado</i>	<i>Conforme</i>
	• Resortes de las barras dirigibles	Se encuentra instalado	Visual	<i>Instalado</i>	<i>Conforme</i>

ELABORADO POR:

ARTURO OLIVARES ROSAS

FECHA: 15-Agosto-07

REVISADO POR:

QFB CIRENIA SANDOVAL LÓPEZ
 QFB M^a. De LOURDES CERVANTES M.

FECHA: 21-Septiembre-2007

APROBADO POR:

QFB. DOMITILA BURGOS JARA
 RESPONSABLE SANITARIO

FECHA: Noviembre-2007



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
 FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA
 CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICO BIOLÓGICA
 AREA FARMACÉUTICA
 LABORATORIOS FARMACEUTICOS ZARAGOZA



PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE LA
 ENCAPSULADORA MARCA DOTT BONAPACE

Código: P-0010-07-01

Página 9 de 45

Área o módulo: FABRICACIÓN

Inicio de vigencia: Noviembre-2007

2.2. CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN DE LA LLENADORA

REQUERIMIENTO	CRITERIO DE ACEPTACIÓN	METODO DE PRUEBA	RESULTADO	DICTAMEN
Marca	DOTT BONAPACE & C	Visual	<i>DOTT BONAPACE & C</i>	<i>Conforme</i>
Modelo	B/B - 3/S	Visual	<i>B/B - 3/S</i>	<i>Conforme</i>
No. de serie	30977	Visual	<i>30977</i>	<i>Conforme</i>
No. de inventario	UNAM 206279	Visual	<i>UNAM 206279</i>	<i>Conforme</i>
Bitácora de uso	Presente	Visual	<i>Presente</i>	<i>Conforme</i>
Capacidad	150 cavidades para las correspondientes cápsulas	Visual	<i>15 columnas X 10 filas de cavidades con un total de 150 cavidades.</i>	<i>Conforme</i>
Tipo de manejo	Semi-Automática	Visual	<i>Semi-Automática</i>	<i>Conforme</i>
Localización	Área de encapsulado código ET-LF-17	Visual	<i>Área de encapsulado código ET-LF-17.</i>	<i>Conforme</i>
Alimentación	Manual	Visual/práctico	<i>Manual.</i>	<i>Conforme</i>
Dimensiones	Ancho: 34.8 cm Largo: 49 cm Altura: 41 cm	Flexómetro	<i>Ancho: 34.8 cm Largo: 49 cm Altura: 41 cm</i>	<i>Conforme</i>
Nivelación	Los soportes de la base de la llenadora se encuentran nivelados.	Visual	<i>El equipo no se balancea al operarlo</i>	<i>Conforme</i>

ELABORADO POR:

ARTURO OLIVARES ROSAS

FECHA: 15-Agosto-07

REVISADO POR:

QFB CIRENIA SANDOVAL LÓPEZ
 QFB M^a. De LOURDES CERVANTES M.

FECHA: 21-Septiembre-2007

APROBADO POR:

QFB. DOMITILA BURGOS JARA
 RESPONSABLE SANITARIO

FECHA: Noviembre-2007



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
 FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA
 CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICO BIOLÓGICA
 AREA FARMACÉUTICA
 LABORATORIOS FARMACEUTICOS ZARAGOZA



PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE LA
 ENCAPSULADORA MARCA DOTT BONAPACE

Código: P-0010-07-01

Página 10 de 45

Área o módulo: FABRICACIÓN

Inicio de vigencia: Noviembre-2007

REQUERIMIENTO	CRITERIO DE ACEPTACIÓN	METODO DE PRUEBA	RESULTADO	DICTAMEN
Voltaje (volts)	110 - 220	Multímetro	120 volts	Conforme
Cable de conexión	Conexión trifásica que suministra el voltaje y la frecuencia requerida	Visual	Conexión trifásica	Conforme
Regulador de vibración	Presenta cuatro (1, 2, 3 y 4) niveles de vibración.	Visual	Los niveles de vibración están indicados por números marcados en el regulador	Conforme
Botón encendido/apagado del vibrador.	Presenta un círculo en la parte superior de color rojo que indica el apagado y una línea en la parte inferior de color negro indicando el encendido del vibrador.	Visual	CCA	Conforme
Orden de compra	N/A	N/A	N/A	N/A
Materiales de construcción	Acero inoxidable y componentes de plástico.	Visual	Acero inoxidable y componentes de plástico.	Conforme
Lubricante	N/A	N/A	N/A	N/A
Color del equipo	Base metálica de color beige y el cuerpo de la llenadora de acero inoxidable con acabado espejo.	Visual	CCA	Conforme

N/A: no aplica

CCA: Conforme al criterio de aceptación.

ELABORADO POR:

ARTURO OLIVARES ROSAS

FECHA: 15-Agosto-07

REVISADO POR:

QFB CIRENIA SANDOVAL LÓPEZ
 QFB M^a. De LOURDES CERVANTES M.

FECHA: 21-Septiembre-2007

APROBADO POR:

QFB. DOMITILA BURGOS JARA
 RESPONSABLE SANITARIO

FECHA: Noviembre-2007



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
 FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA
 CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICO BIOLÓGICA
 AREA FARMACÉUTICA
 LABORATORIOS FARMACEUTICOS ZARAGOZA



PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE LA
 ENCAPSULADORA MARCA DOTT BONAPACE

Código: P-0010-07-01

Página 11 de 45

Área o módulo: FABRICACIÓN

Inicio de vigencia: Noviembre-2007

REQUERIMIENTO	CRITERIO DE ACEPTACIÓN	METODO DE PRUEBA	RESULTADO	DICTAMEN	
Características de identificación del equipo	Placa metálica con identificación del fabricante	Visual	CCA (localizada en la parte frontal del equipo).	Conforme	
Características de seguridad del equipo	N/A	N/A	N/A	N/A	
Componentes	• Regulador de vibración	Se encuentra instalado	Visual	Instalado	Conforme
	• Botón de encendido/apagado del vibrador	Se encuentra instalado	Visual	Instalado	Conforme
	• Compactador de polvo	Se encuentra instalado	Visual	Instalado	Conforme
	• Seguro del compactador de polvo	Se encuentra instalado	Visual	Instalado	Conforme
	• Palanca de cierre de cápsulas	Se encuentra instalado	Visual	Instalado	Conforme
	• Charnela	Se encuentra instalado	Visual	Instalado	Conforme
	• Palanca de ajuste	Se encuentra instalado	Visual	Instalado	Conforme
	• Tornillo de ajuste	Se encuentra instalado	Visual	Instalado	Conforme
	• Prensa de cerrado	Se encuentra instalado	Visual	Instalado	Conforme
	• Seguro de la prensa de cerrado	Se encuentra instalado	Visual	Instalado	Conforme
• Juego de 5 placas correspondiente al tamaño de la cápsula	Se encuentra instalado	Visual	Instalado	Conforme	

N/A: no aplica

CCA: Conforme al criterio de aceptación.

ELABORADO POR:

ARTURO OLIVARES ROSAS

FECHA: 15-Agosto-07

REVISADO POR:

QFB CIRENIA SANDOVAL LÓPEZ
 QFB M^a. De LOURDES CERVANTES M.

FECHA: 21-Septiembre-2007

APROBADO POR:

QFB. DOMITILA BURGOS JARA
 RESPONSABLE SANITARIO

FECHA: Noviembre-2007



PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE LA
 ENCAPSULADORA MARCA DOTT BONAPACE

Código: P-0010-07-01

Página 12 de 45

Área o módulo: FABRICACIÓN

Inicio de vigencia: Noviembre-2007

2.3 ACCESORIOS

Localizar y marcar los accesorios existentes

ACCESORIO	CANTIDAD REQUERIDA	DICTAMEN
Tolva de cápsulas: tamaño de cápsula 0	1	Conforme
Placa transportadora: tamaño de cápsula 0	1	Conforme
Charolas de llenado: tamaño de cápsula 0	2	Conforme
Tolva de cápsulas: tamaño de cápsula 1	1	Conforme
Placa transportadora: tamaño de cápsula 1	1	Conforme
Charolas de llenado: tamaño de cápsula 1	2	Conforme
Tolva de cápsulas: tamaño de cápsula 2	1	Conforme
Placa transportadora: tamaño de cápsula 2	1	Conforme
Charolas de llenado: tamaño de cápsula 2	2	Conforme
Juego de placas No. 47- tamaño de cápsula 0	1 juego de 5 placas	Conforme
Juego de placas No. 64- tamaño de cápsula 1	1 juego de 5 placas	Conforme
Juego de placas No. 27- tamaño de cápsula 2	1 juego de 5 placas	Conforme
Tolva para polvos	1	Conforme
Espátulas de acrílico	2	Conforme

ELABORADO POR:

ARTURO OLIVARES ROSAS

FECHA: 15-Agosto-07

REVISADO POR:

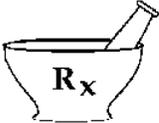
QFB CIRENIA SANDOVAL LÓPEZ
 QFB M^a. De LOURDES CERVANTES M.

FECHA: 21-Septiembre-2007

APROBADO POR:

QFB. DOMITILA BURGOS JARA
 RESPONSABLE SANITARIO

FECHA: Noviembre-2007

	UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICO BIOLÓGICA AREA FARMACÉUTICA LABORATORIOS FARMACEUTICOS ZARAGOZA	
PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE LA ENCAPSULADORA MARCA DOTT BONAPACE	Código: P-0010-07-01	Página 13 de 45
Área o módulo: FABRICACIÓN	Inicio de vigencia: Noviembre-2007	

La siguiente tabla provee detalles del ambiente de operación de la Encapsuladora (Llenadora y Orientadora).

REQUERIMIENTO	CRITERIOS DE ACEPTACIÓN	METODO DE PRUEBA	RESULTADO	DICTAMEN	
Temperatura (°C)	-10°C a 40°C	Sensor de Temperatura y Humedad del Contador de partículas	19.7°	<i>Conforme</i>	
Humedad Relativa (%)	Máx. 60 %HR	Sensor de Temperatura y Humedad del Contador de partículas	42.8 %	<i>Conforme</i>	
Sitio físico	Limpio, seco	Visual	<i>Limpio, seco</i>	<i>Conforme</i>	
Instalación de la mesa.	Mesa nivelada	Práctico (nivelador de gota)	<i>Mesa nivelada</i>	<i>Conforme</i>	
Limpieza	Llenadora	Fácil limpieza	Práctico	<i>Conforme</i>	<i>Cumple</i>
	Orientadora	Fácil limpieza	Práctico	<i>Conforme</i>	<i>Cumple</i>

:

ELABORADO POR: ARTURO OLIVARES ROSAS FECHA: 15-Agosto-07	REVISADO POR: QFB CIRENIA SANDOVAL LÓPEZ QFB M ^a . De LOURDES CERVANTES M. FECHA: 21-Septiembre-2007	APROBADO POR: QFB. DOMITILA BURGOS JARA RESPONSABLE SANITARIO FECHA: Noviembre-2007
--	--	--



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
 FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA
 CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICO BIOLÓGICA
 AREA FARMACÉUTICA
 LABORATORIOS FARMACEUTICOS ZARAGOZA



PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE LA
 ENCAPSULADORA MARCA DOTT BONAPACE

Código: P-0010-07-01

Página 14 de 45

Área o módulo: FABRICACIÓN

Inicio de vigencia: Noviembre-2007

Emplee el siguiente formato para las Desviaciones.

Descripción de la Desviación	1.	
	2.	N/A
	3.	
Dictamen sobre la Desviación.	Se resolvió satisfactoriamente. Ver solución abajo. <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> No se resolvió. Ver plan a seguir abajo. <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Solución / Plan de acción	1.	
	2.	N/A
	3.	
Certificación de la corrección/no corrección de la Desviación.	Realizado por: <u>Olivares Rosas Arturo</u> Revisado por: <u>Q.F.B. Cervantes Martinez M^a de Lourdes</u>	Fecha: <u>7/Diciembre/2007</u> Fecha: <u>7/Diciembre/2007</u>

N/A: No aplica

ELABORADO POR: ARTURO OLIVARES ROSAS FECHA: 15-Agosto-07	REVISADO POR: QFB CIRENIA SANDOVAL LÓPEZ QFB M ^a . De LOURDES CERVANTES M. FECHA: 21-Septiembre-2007	APROBADO POR: QFB. DOMITILA BURGOS JARA RESPONSABLE SANITARIO FECHA: Noviembre-2007
--	--	--

	UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICO BIOLÓGICA AREA FARMACÉUTICA LABORATORIOS FARMACEUTICOS ZARAGOZA	
PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE LA ENCAPSULADORA MARCA DOTT BONAPACE	Código: P-0010-07-01	Página 15 de 45
Área o módulo: FABRICACIÓN	Inicio de vigencia: Noviembre-2007	

Evaluación Final.

La siguiente información solo debe llenarse si el equipo cumple con todos los requerimientos de la Calificación de la Instalación.

- © Todo el equipo debe permanecer en su condición normal de operación.

Pasa	Falla
ü	

- © Todos los requerimientos de la Calificación de la Instalación han sido completados.

Pasa	Falla
ü	

- © El sistema debe estar en condiciones adecuadas para poder comenzar la Calificación de la Operación basándose en los datos de esta calificación.

Pasa	Falla
ü	

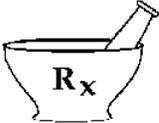
- © Cualquier desviación encontrada durante la calificación debe estar resuelta y documentada en la sección destinada a ésta función en la pagina anterior.

Pasa	Falla
ü	

Firmas de Finalización de la Calificación de Instalación (CI).

ACTIVIDAD	NOMBRE	FIRMA	FECHA
Realizó	<i>Méndez Romero Sarahi</i>		<i>07/Diciembre/2007</i>
Realizó	<i>Olivares Rosas Arturo</i>		<i>07/Diciembre/2007</i>
Revisó	<i>QFB. Cervantes Martínez Mª de Lourdes</i>		<i>07/Diciembre/2007</i>
Revisó	<i>QFB. Sandoval López Cirenia</i>		<i>07/Diciembre/2007</i>

ELABORADO POR: ARTURO OLIVARES ROSAS FECHA: 15-Agosto-07	REVISADO POR: QFB CIRENIA SANDOVAL LÓPEZ QFB Mª. De LOURDES CERVANTES M. FECHA: 21-Septiembre-2007	APROBADO POR: QFB. DOMITILA BURGOS JARA RESPONSABLE SANITARIO FECHA: Noviembre-2007
--	---	--

	UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICO BIOLÓGICA AREA FARMACÉUTICA LABORATORIOS FARMACEUTICOS ZARAGOZA	
PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE LA ENCAPSULADORA MARCA DOTT BONAPACE	Código: P-0010-07-01	Página 16 de 45
Área o módulo: FABRICACIÓN	Inicio de vigencia: Noviembre-2007	

SECCIÓN 3. CALIFICACIÓN DE OPERACIÓN

DOCUMENTOS REQUERIDOS

La siguiente etapa se debe haber concluido con éxito y estar debidamente documentada para poder realizar la Calificación de la Operación.

Etapa	Conforme	No Conforme
Calificación de Instalación (CI) de la Encapsuladora (Llenadora y Orientadora) DOTT BONAPACE & C completado exitosamente.		

OBJETIVOS:

- Verificar que el equipo de encapsulado opere conforme a las especificaciones de operación.
- Demostrar que cada uno de los componentes del equipo de encapsulado opere conforme a las especificaciones del Procedimiento Normalizado de Operación de la encapsuladora marca BONAPACE PNO-0085-07-03
- Identificar y documentar un mal funcionamiento para su corrección de acuerdo a las especificaciones de origen.

INSTRUMENTO REQUERIDO

El siguiente instrumento es necesario para completar las pruebas de Calificación de Operación.

INSTRUMENTO	DESCRIPCIÓN	
N/A	Fabricante	
	Modelo	
	No. de serie	
	Certificado de calibración	

N/A: No aplica

METODOLOGÍA

Realizar las siguientes pruebas llevando a cabo la metodología propuesta.

ELABORADO POR: ARTURO OLIVARES ROSAS FECHA: 15-Agosto-07	REVISADO POR: QFB CIRENIA SANDOVAL LÓPEZ QFB M ^a . De LOURDES CERVANTES M. FECHA: 21-Septiembre-2007	APROBADO POR: QFB. DOMITILA BURGOS JARA RESPONSABLE SANITARIO FECHA: Noviembre-2007
--	--	--



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
 FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA
 CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICO BIOLÓGICA
 AREA FARMACÉUTICA
 LABORATORIOS FARMACEUTICOS ZARAGOZA



PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE LA ENCAPSULADORA
 MARCA DOTT BONAPACE

Código: P-0010-07-01

Página 17 de 45

Área o módulo: FABRICACIÓN

Inicio de vigencia: Noviembre-2007

3.1 VERIFICACIÓN DE OPERACIÓN DE LA ORIENTADORA.

REQUERIMIENTO	CRITERIO DE ACEPTACIÓN	MÉTODO DE PRUEBA	TAMAÑO DE CÁPSULA NO:	RESULTADO	DICTAMEN
Operación de la Tolva de cápsulas	Al colocar las 150 cápsulas en la tolva permanecen sobre esta, insertadas en cada uno de los orificios dispuestos para éstas.	Práctico	0	CCA	Conforme
			1	CCA	Conforme
			2	CCA	Conforme
Operación de instalación de la tolva de cápsulas	Cuando se inserta la tolva en la orientadora con las cápsulas ésta se desliza libremente.	Práctico	0	CCA	Conforme
			1	CCA	Conforme
			2	CCA	Conforme
Operación de la placa transportadora y la charola de llenado	Al insertar estos accesorios en su posición correcta sobre la orientadora éstos se deslizan libremente.	Práctico	0	CCA	Conforme
			1	CCA	Conforme
			2	CCA	Conforme
Operación de la palanca impulsora	Cuando se hace bajar la palanca impulsora de la orientadora, deja caer las 150 cápsulas que se encuentran acomodadas sobre la tolva de cápsulas.	Práctico	0	CCA	Conforme
			1	CCA	Conforme
			2	CCA	Conforme

CCA: Conforme al criterio de aceptación

ELABORADO POR: ARTURO OLIVARES ROSAS FECHA: 15-Agosto-07	REVISADO POR: QFB CIRENIA SANDOVAL LÓPEZ QFB M ^a . De LOURDES CERVANTES M. FECHA: 21-Septiembre-2007	APROBADO POR: QFB. DOMITILA BURGOS JARA RESPONSABLE SANITARIO FECHA: Noviembre-2007
--	--	--



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
 FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA
 CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICO BIOLÓGICA
 AREA FARMACÉUTICA
 LABORATORIOS FARMACEUTICOS ZARAGOZA



PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE LA ENCAPSULADORA MARCA DOTT BONAPACE	Código: P-0010-07-01	Página 18 de 45
Área o módulo: FABRICACIÓN	Inicio de vigencia: Noviembre-2007	

97

REQUERIMIENTO	CRITERIO DE ACEPTACIÓN	MÉTODO DE PRUEBA	TAMAÑO DE CÁPSULA NO:	RESULTADO	DICTAMEN
Operación de la placa transportadora	Al hacer pasar las 150 cápsulas por la placa transportadora, ésta las orienta con el cuerpo hacia abajo y la tapa hacia arriba.	Práctico	0	98.44% <i>Son orientadas.*</i>	<i>No Conforme</i>
			1	98.67% <i>Son orientadas.*</i>	<i>No Conforme</i>
			2	99.56% <i>Son orientadas.*</i>	<i>No Conforme</i>
Operación de la charola de llenado	Cuando las 150 cápsulas pasan a la charola de llenado estas caen ordenadas en cada uno de los orificios dispuestos para éstas, con el cuerpo hacia abajo y la tapa hacia arriba.	Práctico	0	98.44 %*	<i>No Conforme</i>
			1	98.67 %*	<i>No Conforme</i>
			2	99.56 %*	<i>No Conforme</i>
Operación de desensamblado de la charola de llenado de la orientadora	Cuando se retira la charola alimentadora de la orientadora, las cápsulas permanecen cerradas y ordenadas.	Práctico	0	CCA	<i>Conforme</i>
			1	CCA	<i>Conforme</i>
			2	CCA	<i>Conforme</i>

* Ver anexo A

CCA: Conforme al criterio de aceptación.

ELABORADO POR: ARTURO OLIVARES ROSAS FECHA: 15-Agosto-07	REVISADO POR: QFB CIRENIA SANDOVAL LÓPEZ QFB M ^a . De LOURDES CERVANTES M. FECHA: 21-Septiembre-2007	APROBADO POR: QFB. DOMITILA BURGOS JARA RESPONSABLE SANITARIO FECHA: Noviembre-2007
--	--	--



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
 FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA
 CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA
 AREA FARMACÉUTICA
 LABORATORIOS FARMACEUTICOS ZARAGOZA



PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE LA ENCAPSULADORA MARCA DOTT BONAPACE	Código: P-0010-07-01	Página 19 de 45
Área o módulo: FABRICACIÓN	Inicio de vigencia: Noviembre-2007	

3. 2 VERIFICACIÓN DE OPERACIÓN DE LA LLENADORA.

REQUERIMIENTO	CRITERIO DE ACEPTACIÓN	MÉTODO DE PRUEBA	TAMAÑO DE CÁPSULA NO:	RESULTADO	DICTAMEN
Operación de instalación de la charola de llenado	Cuando se instala la charola de llenado con cápsulas, el número de identificación de esta queda del mismo lado del que posee la placa de la llenadora.	Práctico	0	CCA	Conforme
			1	CCA	Conforme
			2	CCA	Conforme
	Cuando se instala por segunda ocasión la charola con las tapas se obtiene el cierre de las tapas con los cuerpos llenos con el polvo.	Práctico	0	CCA	Conforme
			1	CCA	Conforme
			2	CCA	Conforme
Operación de la palanca de ajuste	Al mover la palanca de ajuste hacia la izquierda los cuerpos de las cápsulas quedan sujetos firmemente.	Práctico	0	CCA	Conforme
			1	CCA	Conforme
			2	CCA	Conforme
	Al girar la palanca hacia la derecha no existe presión alguna sobre los cuerpos de las cápsulas.	Práctico	0	CCA	Conforme
			1	CCA	Conforme
			2	CCA	Conforme

CCA: Conforme al criterio de aceptación.

ELABORADO POR: ARTURO OLIVARES ROSAS FECHA: 15-Agosto-07	REVISADO POR: QFB CIRENIA SANDOVAL LÓPEZ QFB M ^a . De LOURDES CERVANTES M. FECHA: 21-Septiembre-2007	APROBADO POR: QFB. DOMITILA BURGOS JARA RESPONSABLE SANITARIO FECHA: Noviembre-2007
--	--	--



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
 FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA
 CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICO BIOLÓGICA
 AREA FARMACÉUTICA
 LABORATORIOS FARMACEUTICOS ZARAGOZA



PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE LA ENCAPSULADORA
 MARCA DOTT BONAPACE

Código: P-0010-07-01

Página 20 de 45

Área o módulo: FABRICACIÓN

Inicio de vigencia: Noviembre-2007

REQUERIMIENTO	CRITERIO DE ACEPTACIÓN	MÉTODO DE PRUEBA	TAMAÑO DE CÁPSULA NO:	RESULTADO	DICTAMEN
Desensamblado de la charola de llenado	Cuando se retira la charola de llenado, se destapan todas las cápsulas a la vez, quedando las tapas en la charola y los cuerpos en la llenadora.	Práctico	0	CCA	Conforme
			1	CCA	Conforme
			2	CCA	Conforme
	Al retirar la charola por segunda ocasión se obtienen las cápsulas llenas con el polvo, orientadas con el cuerpo hacia abajo y la tapa hacia arriba.	Práctico	0	CCA	Conforme
			1	CCA	Conforme
			2	CCA	Conforme
Operación del tornillo de ajuste	Cuando se hace girar el tornillo de ajuste ya sea hacia la izquierda o derecha permite ajustar la altura de los cuerpos de las cápsulas al ras de la placa.	Práctico	0	CCA	Conforme
			1	CCA	Conforme
			2	CCA	Conforme

CCA: Conforme al criterio de aceptación.

ELABORADO POR: ARTURO OLIVARES ROSAS FECHA: 15-Agosto-07	REVISADO POR: QFB CIRENIA SANDOVAL LÓPEZ QFB M ^a . De LOURDES CERVANTES M. FECHA: 21-Septiembre-2007	APROBADO POR: QFB. DOMITILA BURGOS JARA RESPONSABLE SANITARIO FECHA: Noviembre-2007
--	--	--



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
 FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA
 CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICO BIOLÓGICA
 AREA FARMACÉUTICA
 LABORATORIOS FARMACEUTICOS ZARAGOZA



PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE LA ENCAPSULADORA
 MARCA DOTT BONAPACE

Código: P-0010-07-01

Página 21 de 45

Área o módulo: FABRICACIÓN

Inicio de vigencia: Noviembre-2007

REQUERIMIENTO	CRITERIO DE ACEPTACIÓN	MÉTODO DE PRUEBA	TAMAÑO DE CÁPSULA NO:	RESULTADO	DICTAMEN
Operación de ensamblado de la Tolva de polvos	Al realizar el ensamblado de la tolva las pestañas encajan en los orificios destinados a estas.	Práctico	0	CCA	Conforme
			1	CCA	Conforme
			2	CCA	Conforme
	Una vez ensamblada la tolva se pueden observar las 150 cavidades para ser llenadas con el polvo.	Práctico	0	CCA	Conforme
			1	CCA	Conforme
			2	CCA	Conforme
	Cuando se vierte el polvo suficiente para 150 cápsulas sobre la tolva existe el espacio suficiente para la cantidad de polvo.	Práctico	0	CCA	Conforme
			1	CCA	Conforme
			2	CCA	Conforme
	Cuando se retira la tolva de la llenadora no existe acumulación del polvo en la base de la llenadora.	Práctico	0	Residuos de polvo sobre la base	No Conforme
			1	Residuos de polvo sobre la base	No Conforme
			2	Residuos de polvo sobre la base	No Conforme
Uso de las espátulas de acrílico	Permiten distribuir de manera uniforme el polvo sobre cada uno de los 150 cuerpos de las cápsulas.	Práctico	0	CCA	Conforme
			1	CCA	Conforme
			2	CCA	Conforme

CCA: Conforme al criterio de aceptación.

ELABORADO POR:

ARTURO OLIVARES ROSAS

FECHA: 15-Agosto-07

REVISADO POR:

QFB CIRENIA SANDOVAL LÓPEZ
 QFB M^a. De LOURDES CERVANTES M.
 FECHA: 21-Septiembre-2007

APROBADO POR:

QFB. DOMITILA BURGOS JARA
 RESPONSABLE SANITARIO
 FECHA: Noviembre-2007



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
 FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA
 CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA
 AREA FARMACÉUTICA
 LABORATORIOS FARMACEUTICOS ZARAGOZA



PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE LA ENCAPSULADORA
 MARCA DOTT BONAPACE

Código: P-0010-07-01

Página 22 de 45

Área o módulo: FABRICACIÓN

Inicio de vigencia: Noviembre-2007

3.3 VERIFICACIÓN DE OPERACIÓN DE LOS COMPONENTES DE LA LLENADORA.

REQUERIMIENTO	CRITERIOS DE ACEPTACIÓN	MÉTODO DE PRUEBA	RESULTADO	DICTAMEN
Funcionamiento del Botón de Encendido/Apagado	Cuando se presiona el botón con el símbolo (I), que está en la parte inferior el vibrador comienza a funcionar.	Práctico	CCA	Conforme
	Cuando se presiona el botón con el símbolo (O), que está en la parte superior, el vibrador no funciona.	Práctico	CCA	Conforme
Funcionamiento del Regulador de Vibración	Cuando el regulador se encuentra en la posición 0 no hay vibración en el equipo.	Práctico	CCA	Conforme
	Cuando se gira el regulador en el sentido de las manecillas del reloj, la vibración de la llenadora aumenta conforme se incrementa el nivel de vibración de 1 a 4.	Práctico	CCA	Conforme
	Al incrementar el nivel de vibración el polvo fluye de manera más rápida sobre los cuerpos de las cápsulas.	Práctico	CCA	Conforme

CCA: Conforme al criterio de aceptación.

ELABORADO POR: ARTURO OLIVARES ROSAS FECHA: 15-Agosto-07	REVISADO POR: QFB CIRENIA SANDOVAL LÓPEZ QFB M ^a . De LOURDES CERVANTES M. FECHA: 21-Septiembre-2007	APROBADO POR: QFB. DOMITILA BURGOS JARA RESPONSABLE SANITARIO FECHA: Noviembre-2007
--	--	--



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
 FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA
 CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICO BIOLÓGICA
 AREA FARMACÉUTICA
 LABORATORIOS FARMACEUTICOS ZARAGOZA



PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE LA ENCAPSULADORA MARCA
 DOTT BONAPACE

Código: P-0010-07-01

Página 23 de 45

Área o módulo: FABRICACIÓN

Inicio de vigencia: Noviembre-2007

REQUERIMIENTO	CRITERIOS DE ACEPTACIÓN	MÉTODO DE PRUEBA	RESULTADO	DICTAMEN
Operación del Compactador de polvo.	La palanca del compactador de polvo sube y baja sin dificultad.	Práctico	CCA	Conforme
	Al hacer girar la palanca que se encuentra sobre el compactador en el sentido de las manecillas del reloj, vista desde la parte superior; ésta ejerce presión sobre el polvo contenido en el cuerpo de las cápsulas.	Práctico	CCA	Conforme
	Al hacer girar la palanca en el sentido contrario a las manecillas del reloj, no existe presión alguna sobre el polvo de cada uno de los cuerpos de las cápsulas.	Práctico	CCA	Conforme
	Los punzones del compactador entran libremente en cada una de las matrices (cavidades) de la llenadora.	Práctico	CCA	Conforme

CCA: Conforme al criterio de aceptación.

ELABORADO POR:

ARTURO OLIVARES ROSAS

FECHA: 15-Agosto-07

REVISADO POR:

QFB CIRENIA SANDOVAL LÓPEZ
 QFB M^a. De LOURDES CERVANTES M.
 FECHA: 21-Septiembre-2007

APROBADO POR:

QFB. DOMITILA BURGOS JARA
 RESPONSABLE SANITARIO
 FECHA: Noviembre-2007



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
 FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA
 CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICO BIOLÓGICA
 ÁREA FARMACÉUTICA
 LABORATORIOS FARMACEUTICOS ZARAGOZA



PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE LA ENCAPSULADORA MARCA
 DOTT BONAPACE

Código: P-0010-07-01

Página 24 de 45

Área o módulo: FABRICACIÓN

Inicio de vigencia: Noviembre-2007

REQUERIMIENTO	CRITERIOS DE ACEPTACIÓN	MÉTODO DE PRUEBA	RESULTADO	DICTAMEN
Operación del Compactador de polvo.	Al levantar el compactador de polvo no existe roce alguno de los punzones con las cavidades de la base de la llenadora.	Práctico	<i>Hay dificultad para levantar la palanca, debido al roce de los punzones que compactan, con las cavidades de la parte izquierda de la base de la llenadora</i>	<i>No Conforme</i>
Seguro del compactador de polvo.	Cuando se hace bajar el compactador de polvo éste debe quedar sujeto con el seguro que se encuentra en la parte lateral derecha de la llenadora.	Práctico	CCA	<i>Conforme</i>
	Al retirar el seguro del compactador, éste se levanta sin ninguna dificultad.	Práctico	CCA	<i>Conforme</i>

CCA: Conforme al criterio de aceptación.

ELABORADO POR:

ARTURO OLIVARES ROSAS

FECHA: 15-Agosto-07

REVISADO POR:

QFB CIRENIA SANDOVAL LÓPEZ
 QFB M^a. De LOURDES CERVANTES M.
 FECHA: 21-Septiembre-2007

APROBADO POR:

QFB. DOMITILA BURGOS JARA
 RESPONSABLE SANITARIO
 FECHA: Noviembre-2007



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
 FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA
 CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICO BIOLÓGICA
 AREA FARMACÉUTICA
 LABORATORIOS FARMACEUTICOS ZARAGOZA



PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE LA ENCAPSULADORA MARCA
 DOTT BONAPACE

Código: P-0010-07-01

Página 25 de 45

Área o módulo: FABRICACIÓN

Inicio de vigencia: Noviembre-2007

104

REQUERIMIENTO	CRITERIOS DE ACEPTACIÓN	MÉTODO DE PRUEBA	RESULTADO	DICTAMEN
Operación de la Prensa de cerrado	La palanca de la prensa de cerrado sube y baja sin dificultad.	Práctico	CCA	Conforme
	Al ejercer presión sobre los cuerpos y las tapas de las cápsulas éstas se cierran	Práctico	CCA	Conforme
Charnela y seguro de la prensa de cerrado.	Cuando se hace bajar la palanca de la prensa ésta debe quedar sujeta con la charnela y el seguro que se encuentra en la parte frontal de la llenadora.	Práctico	<i>Depende del formato del tamaño de cápsula a utilizar para que se ajuste.</i>	Conforme
	Al retirar el seguro y la charnela de la palanca de la prensa de cerrado, ésta se levanta sin ninguna dificultad.	Práctico	CCA	Conforme
Funcionamiento de la palanca de cierre de Cápsulas	Cuando se hace bajar poco a poco la palanca, ejerciendo la presión suficiente, se lleva a cabo el cierre de los cuerpos con las tapas de las cápsulas	Práctico	CCA	Conforme
	Al levantarse automáticamente la palanca, todas las cápsulas deben estar cerradas.	Práctico	CCA	Conforme

CCA: Conforme al criterio de aceptación.

ELABORADO POR: ARTURO OLIVARES ROSAS FECHA: 15-Agosto-07	REVISADO POR: QFB CIRENIA SANDOVAL LÓPEZ QFB M ^a . De LOURDES CERVANTES M. FECHA: 21-Septiembre-2007	APROBADO POR: QFB. DOMITILA BURGOS JARA RESPONSABLE SANITARIO FECHA: Noviembre-2007
--	--	--



PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE LA
 ENCAPSULADORA MARCA DOTT BONAPACE

Código: P-0010-07-01

Página 26 de 45

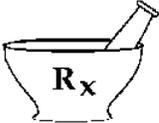
Área o módulo: FABRICACIÓN

Inicio de vigencia: Noviembre-2007

Emplee el siguiente formato para las Desviaciones.

Descripción de la Desviación	1. El 100% de las cápsulas no caen orientadas correctamente sobre la charola de llenado. [OPERACIÓN DE LA PLACA TRANSPORTADORA. Requisito ubicado en la pág <u>18</u> de <u>45</u>]	
	2. Al analizar con el llenado de las cápsulas y retirar la tolva de polvos, quedan residuos del polvo sobre la base de la llenadora. [OPERACIÓN DE ENSAMBLADO DE LA TOLVA DE POLVO. Requisito ubicado en la pág <u>21</u> de <u>45</u>]	
	3. Al levantar el compactador de polvo, los punzones de éste, rozan con las cavidades de la parte izquierda de la base de la llenadora. [OPERACIÓN DEL COMPACTADOR DE POLVO. Requisito ubicado en la pág <u>24</u> de <u>45</u>]	
Dictamen sobre la Desviación.	Se resolvió satisfactoriamente. Ver solución abajo. [✓] [✓] [✓] No se resolvió. Ver plan a seguir abajo. [1] [2] [3]	
Solución / Plan de acción	1. Debido a que el porcentaje de error es bajo en este proceso se considera que el equipo no requiere ser ajustado.	
	2. La tolva de polvo no se ajusta correctamente a la base de la llenadora, debido a que presenta una ligera torsión, si se tratara de corregir este defecto se corre el riesgo de torcer aun más. Una sugerencia que proponemos es remplazar la tolva por otra.	
	3. Los punzones del compactador de polvos no se encuentran sujetos adecuadamente a la palanca de éste. Se sugiere hacer cambio de los resortes y tuercas que sujetan los punzones.	
Certificación de la corrección/no corrección de la Desviación.	Realizado por: <u>Olivares Rosas Arturo</u> Revisado por: <u>QFB Cervantes Martínez M^a de Lourdes</u>	Fecha: <u>16/Diciembre/2007</u> Fecha: <u>16/Diciembre/2007</u>

ELABORADO POR: ARTURO OLIVARES ROSAS FECHA: 15-Agosto-07	REVISADO POR: QFB CIRENIA SANDOVAL LÓPEZ QFB M ^a . De LOURDES CERVANTES M. FECHA: 21-Septiembre-2007	APROBADO POR: QFB. DOMITILA BURGOS JARA RESPONSABLE SANITARIO FECHA: Noviembre-2007
--	--	--

	UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA LABORATORIOS FARMACEUTICOS ZARAGOZA	
PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE LA ENCAPSULADORA MARCA DOTT BONAPACE	Código: P-0010-07-01	Página 27 de 45
Área o módulo: FABRICACIÓN	Inicio de vigencia: Noviembre-2007	

Evaluación Final.

Para la evaluación final, asegúrese que:

- © Todo el equipo debe permanecer en su condición normal de operación.

Pasa	Falla
ü	

- © Todos los requerimientos de la Calificación de la Operación han sido completados.

Pasa	Falla
ü	

- © El sistema debe estar en condiciones adecuadas para poder comenzar la Calificación del Desempeño basándose en los datos de esta calificación.

Pasa	Falla
ü	

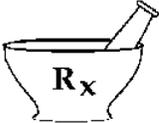
- © Cualquier desviación encontrada durante la calificación debe estar resuelta y documentada en la sección destinada a ésta función en la página anterior.

Pasa	Falla
ü	

Firmas de Finalización de la Calificación de Operación (CO).

ACTIVIDAD	NOMBRE	FIRMA	FECHA
Realizó	<i>Méndez Romero Sarahi</i>		<i>16/Diciembre/2007</i>
Realizó	<i>Olivares Rosas Arturo</i>		<i>16/Diciembre/2007</i>
Revisó	<i>QFB. Cervantes Martínez M^a de Lourdes</i>		<i>16/Diciembre/2007</i>
Revisó	<i>QFB. Sandoval López Cirenía</i>		<i>16/Diciembre/2007</i>

ELABORADO POR: ARTURO OLIVARES ROSAS FECHA: 15-Agosto-07	REVISADO POR: QFB CIRENIA SANDOVAL LÓPEZ QFB M ^a . De LOURDES CERVANTES M. FECHA: 21-Septiembre-2007	APROBADO POR: QFB. DOMITILA BURGOS JARA RESPONSABLE SANITARIO FECHA: Noviembre-2007
--	--	--

	UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA LABORATORIOS FARMACEUTICOS ZARAGOZA	
PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE LA ENCAPSULADORA MARCA DOTT BONAPACE	Código: P-0010-07-01	Página 28 de 45
Área o módulo: FABRICACIÓN	Inicio de vigencia: Noviembre-2007	

SECCIÓN 4.

CALIFICACIÓN DE DESEMPEÑO

Documentos Requeridos

Las siguientes etapas se deben haber concluido con éxito y estar debidamente documentadas para poder realizar la **Calificación de Desempeño**.

Etapas	Conforme	No Conforme
Calificación de Instalación (CI) y Calificación de Operación (CO) de la Encapsuladora (Llenadora y Orientadora) DOTT BONAPACE & C completado exitosamente.	Ü	

OBJETIVOS:

- Demostrar que el equipo produce consistentemente cápsulas que cumplen con los parámetros y especificaciones de un producto específico.
- Demostrar a través de pruebas que incluyan una condición o conjunto de condiciones que abarquen límites de operación superior e inferior o las condiciones del “peor caso” de acuerdo al proceso y producto en específico.

INSTRUMENTO DE MEDICIÓN REQUERIDO

Los siguientes instrumentos de medición son necesarios para completar las pruebas de calificación de desempeño.

INSTRUMENTO	DESCRIPCIÓN	
BALANZA ANALÍTICA	Fabricante	ADAM
	Modelo	PW254
	No. de inventario UNAM	02241891
	Certificado de calibración	S/C

S/C: Sin certificado

ELABORADO POR: ARTURO OLIVARES ROSAS FECHA: 15-Agosto-07	REVISADO POR: QFB CIRENIA SANDOVAL LÓPEZ QFB M ^a . De LOURDES CERVANTES M. FECHA: 21-Septiembre-2007	APROBADO POR: QFB. DOMITILA BURGOS JARA RESPONSABLE SANITARIO FECHA: Noviembre-2007
--	--	--



CALIFICACIÓN DE DESEMPEÑO.

Propiedades a evaluar de las cápsulas de gelatina dura (Norma Oficial Mexicana NOM-R-50/2-1981, Parte 2. Materias primas y Productos farmacéuticos)

PROPIEDADES	APLICA/NO APLICA
1. Nombre Genérico del principio activo (I.U.P.A.C.)	Û
2. Contenido en %, en gramos, unidades del principio activo del medicamento.	Û
3. Descripción.	Û
4. Ensayos de identidad.	Û
5. Tiempo de desintegración y líquidos de inmersión.	Û
6. Uniformidad del contenido.	Û
7. Contenido promedio.	Û
8. Variación de masa.	Ü
9. Acidez o alcalinidad.	Û
10. Perdida por secado.	Û
11. Límites microbianos	Û
12. Contenido de humedad.	Û
13. Disolución.	Û
14. Valoración del principio activo en %, en gramos, unidades.	Û
15. Conservación.	Û
16. Indicación.	Û
17. Dosis.	Û

Û No Aplica

Ü Aplica

Debido a que la Variación de Masa es una propiedad de las cápsulas de gelatina dura que permite evaluar el desempeño del equipo de acuerdo a los parámetros y especificaciones del proceso de encapsulado, es la única prueba que se debe realizar en éste protocolo.

ELABORADO POR:

ARTURO OLIVARES ROSAS

FECHA: 15-Agosto-07

REVISADO POR:

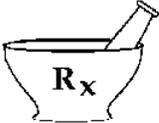
QFB CIRENIA SANDOVAL LÓPEZ
 QFB M^a. De LOURDES CERVANTES M.

FECHA: 21-Septiembre-2007

APROBADO POR:

QFB. DOMITILA BURGOS JARA
 RESPONSABLE SANITARIO

FECHA: Noviembre-2007

	UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA LABORATORIOS FARMACEUTICOS ZARAGOZA	
PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE LA ENCAPSULADORA MARCA DOTT BONAPACE	Código: P-0010-07-01	Página 30 de 45
Área o módulo: FABRICACIÓN	Inicio de vigencia: Noviembre-2007	

Pruebas para evaluar el desempeño del equipo.

Fabricar un lote de 600 cápsulas del tamaño 0, del tamaño 1 y del tamaño 2, utilizando como placebo Pharmatose DCL11 (previamente evaluado reológicamente; ver anexo B).

Para la fabricación de un lote de tamaño de 600 cápsulas se tiene que repetir el proceso de llenado cuatro veces, ya que la capacidad de la llenadora es de 150 cápsulas/llenado.

Entre cada llenado, muestrear 10 cápsulas en cinco puntos diferentes de la charola de llenado como se muestra en el siguiente esquema (Figura 1):

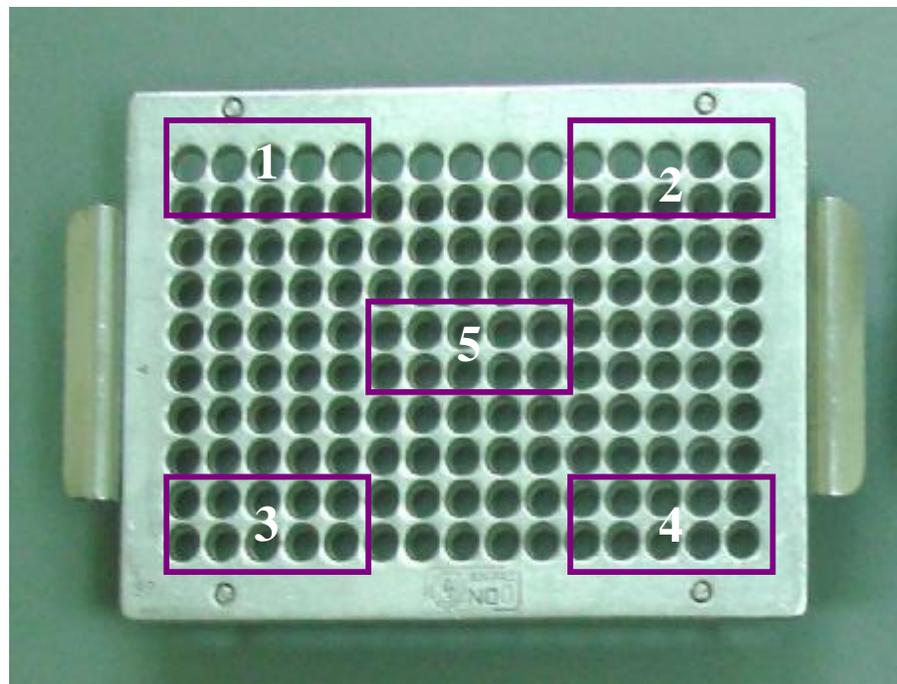
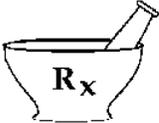


Figura 1. Se esquetiza sobre una fotografía tomada desde arriba de la base de la llenadora los puntos a muestrear para realizar variación de masa y el cálculo de los índices de Capacidad de proceso (Cp y Cpk).

Realizar para cada punto muestreado la prueba de **variación de masa** de acuerdo al método que se describe a continuación:

ELABORADO POR: ARTURO OLIVARES ROSAS FECHA: 15-Agosto-07	REVISADO POR: QFB CIRENIA SANDOVAL LÓPEZ QFB M ^a . De LOURDES CERVANTES M. FECHA: 21-Septiembre-2007	APROBADO POR: QFB. DOMITILA BURGOS JARA RESPONSABLE SANITARIO FECHA: Noviembre-2007
--	--	--

	UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA LABORATORIOS FARMACEUTICOS ZARAGOZA	
PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE LA ENCAPSULADORA MARCA DOTT BONAPACE	Código: P-0010-07-01	Página 31 de 45
Área o módulo: FABRICACIÓN	Inicio de vigencia: Noviembre-2007	

Pesar con exactitud 10 unidades individualmente para obtener el peso bruto, identificar cada unidad, vaciar el contenido de cada cápsula y pesar con exactitud cada cápsula. Calcular el peso individual por diferencia del peso bruto menos el peso de las cápsulas y relacionar el resultado de la valoración del principio activo individual del producto con el peso neto individual, para calcular el contenido del principio activo en cada una de las 10 unidades.⁽¹²⁾

La especificación del contenido de polvo neto va a depender del tamaño de cápsula usada (Tabla 1).

Tabla 1. Contenido neto (g)/cápsula dependiendo del tamaño de cápsula, calculado multiplicando la densidad compacta del Phmatose DCL11 por el volumen de la cápsula.

Tamaño de cápsula	Especificación de contenido neto (g)	Especificación de contenido neto (g) + 15%*	Especificación de contenido neto (g) - 15%*
0	0.5345	0.614675	0.454325
1	0.3931	0.452065	0.334135
2	0.2909	0.334535	0.247265

*Pharmacopoeia Convention, Inc. United States Pharmacopoeia 30/ National formulary 24. Rockeville, MD: U.S Pharmacopoeial Convention, Inc. 2006: 416 - 421

Evaluación estadística

Con el contenido neto de las cápsulas calcular la Capacidad del proceso con los índices Cp y Cpk para cada punto muestreado utilizando las cuatro repeticiones con la siguiente fórmula:

Donde:

$$C_p = \frac{(LSE - LIE)}{6 * \sigma}$$

LSE=es el límite superior especificado (especificación + 15%).

LIE= es el límite inferior especificado (especificación - 15%).

s=el promedio del rango/d₂, siendo éste último un valor constante.

$$C_{pk} = \frac{\Delta}{3 * \sigma}$$

D= Valor mínimo entre (LSE - promedio \hat{Y}) y (promedio \hat{Y} - LIE)

ELABORADO POR: ARTURO OLIVARES ROSAS FECHA: 15-Agosto-07	REVISADO POR: QFB CIRENIA SANDOVAL LÓPEZ QFB M ^a . De LOURDES CERVANTES M. FECHA: 21-Septiembre-2007	APROBADO POR: QFB. DOMITILA BURGOS JARA RESPONSABLE SANITARIO FECHA: Noviembre-2007
--	--	--



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
 FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA
 CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA
 AREA FARMACÉUTICA
 LABORATORIOS FARMACEUTICOS ZARAGOZA



PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE LA
 ENCAPSULADORA MARCA DOTT BONAPACE

Código: P-0010-07-01

Página 32 de 45

Área o módulo: FABRICACIÓN

Inicio de vigencia: Noviembre-2007

Utilizar el siguiente formato para documentar el cálculo de Cp y Cpk para cada tamaño de cápsula.

Tamaño de cápsula:	0										LSE:	0,614675 g	Especificación	
Número de lote:	1										LIE:	0,454325 g	Cp	>1.33
Especificación de polvo/cápsula ± 15% :	0.5345 g										d ₂ :	2.059	Cpk	>1.33
Punto de Muestreo 1														
Repetición	Contenido neto/cápsula (g)										Fórmula	Resultado		
	Número de cápsula muestreada										$\sigma = \text{prom } R/d2$	0.0050		
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	$\Delta =$	0.0353		
1	0.4921	0.4837	0.4913	0.4940	0.4974	0.5004	0.4906	0.4921	0.4960	0.4844	LSE - prom \bar{Y} =	0.1251		
2	0.4835	0.4915	0.4889	0.5010	0.4945	0.4906	0.4848	0.4937	0.4834	0.4917	prom \bar{Y} - LIE =	0.0353		
3	0.4895	0.4791	0.4912	0.4898	0.4952	0.4948	0.4836	0.4924	0.4872	0.4839	prom $\bar{Y} =$	0.4896		
4	0.4827	0.4881	0.4850	0.4901	0.4906	0.4781	0.4915	0.4878	0.4914	0.4860	prom R =	0.01026		
Promedio (\bar{Y})	0.4870	0.4856	0.4891	0.4937	0.4944	0.4910	0.4876	0.4915	0.4895	0.4865	$Cp = (LSE - LIE)/6\sigma$	5.3632		
Rango (R)	0.0094	0.0124	0.0063	0.0112	0.0068	0.0223	0.0079	0.0059	0.0126	0.0078	$Cpk = \Delta/3\sigma$	2.3590		
Punto de Muestreo 2														
Repetición	Contenido neto/cápsula (g)										Fórmula	Resultado		
	Número de cápsula muestreada										$\sigma = \text{prom } R/d2$	0.0073		
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	$\Delta =$	0.0340		
1	0.4791	0.4889	0.5028	0.4864	0.4994	0.4987	0.5036	0.4887	0.4899	0.4942	LSE - prom \bar{Y} =	0.1263		
2	0.4833	0.4879	0.4915	0.4861	0.4903	0.4891	0.4884	0.4781	0.4677	0.4807	prom \bar{Y} - LIE =	0.0340		
3	0.4885	0.4901	0.4918	0.4914	0.4902	0.4767	0.4905	0.4882	0.4932	0.4951	prom $\bar{Y} =$	0.4884		
4	0.4893	0.4812	0.4870	0.4811	0.4814	0.4880	0.4890	0.4861	0.4905	0.4907	prom R =	0.0151		
Promedio (\bar{Y})	0.4851	0.4870	0.4933	0.4863	0.4903	0.4881	0.4929	0.4853	0.4853	0.4902	$Cp = (LSE - LIE)/6\sigma$	3.6466		
Rango (R)	0.0102	0.0089	0.0158	0.0103	0.0180	0.0220	0.0152	0.0106	0.0255	0.0144	$Cpk = \Delta/3\sigma$	1.5485		
Punto de Muestreo 3														
Repetición	Contenido neto/cápsula (g)										Fórmula	Resultado		
	Número de cápsula muestreada										$\sigma = \text{prom } R/d2$	0.0084		
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	$\Delta =$	0.0369		
1	0.4863	0.4976	0.4932	0.4996	0.4988	0.4947	0.5052	0.4907	0.5091	0.4903	LSE - prom \bar{Y} =	0.1235		
2	0.4959	0.4853	0.4808	0.4967	0.4894	0.4946	0.4922	0.5037	0.4867	0.4983	prom \bar{Y} - LIE =	0.0369		
3	0.4878	0.4908	0.4911	0.4991	0.4884	0.4898	0.4968	0.4907	0.4949	0.4961	prom $\bar{Y} =$	0.4912		
4	0.4866	0.4777	0.4905	0.4822	0.4830	0.4836	0.4884	0.4888	0.4760	0.4763	prom R =	0.0173		
Promedio (\bar{Y})	0.4892	0.4879	0.4889	0.4944	0.4899	0.4907	0.4957	0.4935	0.4917	0.4903	$Cp = (LSE - LIE)/6\sigma$	3.1807		
Rango (R)	0.0096	0.0199	0.0124	0.0174	0.0158	0.0111	0.0168	0.0149	0.0331	0.0220	$Cpk = \Delta/3\sigma$	1.4626		

ELABORADO POR:

ARTURO OLIVARES ROSAS

FECHA: 15-Agosto-07

REVISADO POR:

QFB CIRENIA SANDOVAL LÓPEZ
 QFB M^a. De LOURDES CERVANTES M.

FECHA: 21-Septiembre-2007

APROBADO POR:

QFB. DOMITILA BURGOS JARA
 RESPONSABLE SANITARIO

FECHA: Noviembre-2007



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
 FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA
 CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICO BIOLÓGICA
 AREA FARMACÉUTICA
 LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ZARAGOZA



PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE LA
 ENCAPSULADORA MARCA DOTT BONAPACE

Código: P-0010-07-01

Página 33 de 45

Área o módulo: FABRICACIÓN

Inicio de vigencia: Noviembre-2007

Tamaño de cápsula:	0										LSE:	0.614675 g	Especificación	
Número de lote:	1										LIE:	0.454325 g		Cp
Especificación de polvo/cápsula ± 15% :	0.5345 g										d ₂ :	2.059	Cpk	>1.33
Punto de Muestreo 4														
Repetición	Contenido neto/cápsula (g)										Fórmula	Resultado		
	Número de cápsula muestreada										$\sigma = \text{prom } R/d2$	0.0080		
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	$\Delta =$	0.0321		
1	0.5004	0.4947	0.4753	0.4909	0.4900	0.4866	0.4812	0.5112	0.4897	0.4916	LSE - prom \bar{Y} =	0.1282		
2	0.4910	0.4781	0.4904	0.4862	0.4912	0.4702	0.4820	0.4813	0.4770	0.4807	prom \bar{Y} - LIE =	0.0321		
3	0.4907	0.4918	0.4831	0.4731	0.4841	0.4890	0.4853	0.4916	0.4789	0.4763	prom \bar{Y} =	0.4865		
4	0.4863	0.4996	0.4892	0.4841	0.4900	0.4917	0.4875	0.4877	0.4856	0.4730	prom R =	0.0165		
Promedio (\bar{Y})	0.4921	0.4911	0.4845	0.4836	0.4888	0.4844	0.4840	0.4930	0.4828	0.4804	$Cp = (LSE - LIE) / 6\sigma$	3.3431		
Rango (R)	0.0141	0.0215	0.0151	0.0178	0.0071	0.0215	0.0063	0.0299	0.0127	0.0186	$Cpk = \Delta / 3\sigma$	1.3398		
Punto de Muestreo 5														
Repetición	Contenido neto/cápsula (g)										Fórmula	Resultado		
	Número de cápsula muestreada										$\sigma = \text{prom } R/d2$	0.0089		
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	$\Delta =$	0.0500		
1	0.5116	0.5152	0.5125	0.5180	0.5167	0.5171	0.5153	0.5142	0.5156	0.5174	LSE - prom \bar{Y} =	0.1103		
2	0.5036	0.5029	0.5038	0.5034	0.5088	0.4992	0.5012	0.5005	0.5017	0.5013	prom \bar{Y} - LIE =	0.0500		
3	0.5015	0.4952	0.4969	0.4995	0.5012	0.4990	0.5015	0.4998	0.4973	0.5003	prom \bar{Y} =	0.5043		
4	0.4992	0.5022	0.5025	0.5064	0.4925	0.5062	0.4984	0.5034	0.4972	0.4930	prom R =	0.0183		
Promedio (\bar{Y})	0.5040	0.5039	0.5039	0.5068	0.5048	0.5054	0.5041	0.5045	0.5030	0.5030	$Cp = (LSE - LIE) / 6\sigma$	3.0086		
Rango (R)	0.0124	0.0200	0.0156	0.0185	0.0242	0.0181	0.0169	0.0144	0.0184	0.0244	$Cpk = \Delta / 3\sigma$	1.8764		

Nota: En caso de criterios no satisfechos evalúe el impacto de la no-conformidad sobre la calidad del producto e incluya esta evaluación en el reporte de Calificación del equipo.

ELABORADO POR: ARTURO OLIVARES ROSAS FECHA: 15-Agosto-07	REVISADO POR: QFB CIRENIA SANDOVAL LÓPEZ QFB M ^a . De LOURDES CERVANTES M. FECHA: 21-Septiembre-2007	APROBADO POR: QFB. DOMITILA BURGOS JARA RESPONSABLE SANITARIO FECHA: Noviembre-2007
--	--	--



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA
CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICO BIOLÓGICA
ÁREA FARMACÉUTICA
LABORATORIOS FARMACEUTICOS ZARAGOZA**



PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE LA
ENCAPSULADORA MARCA DOTT BONAPACE

Código: P-0010-07-01

Página 34 de 45

Área o módulo: FABRICACIÓN

Inicio de vigencia: Noviembre-2007

Tamaño de cápsula:	1	LSE:	0.452065 g	Especificación								
Número de lote:	2	LIE:	0.334135 g	Cp	>1.33							
Especificación de polvo/cápsula ± 15% :	0.3931 g	d2:	2.059	Cpk	>1.33							
Punto de Muestreo 1												
	Contenido neto/cápsula (g)										Fórmula	Resultado
Repetición	Número de cápsula muestreada										$\sigma = \text{prom } R/d2$	0,0072
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	$\Delta =$	0,0353
1	0,3791	0,3711	0,3666	0,3737	0,3620	0,3803	0,3732	0,3804	0,3839	0,3610	LSE - prom \bar{Y} =	0,0827
2	0,3713	0,3703	0,3693	0,3674	0,3569	0,3693	0,3707	0,3606	0,3548	0,3619	prom \bar{Y} - LIE =	0,0353
3	0,3681	0,3736	0,3745	0,3606	0,3746	0,3678	0,3621	0,3709	0,3752	0,3597	prom \bar{Y} =	0,3694
4	0,3727	0,3682	0,3767	0,3769	0,3787	0,3608	0,3705	0,3645	0,3783	0,3577	prom R =	0,0148
Promedio (\bar{Y})	0,3728	0,3708	0,3718	0,3697	0,3681	0,3696	0,3691	0,3691	0,3731	0,3601	$Cp = (LSE - LIE)/6\sigma$	2,7289
Rango (R)	0,0110	0,0054	0,0101	0,0163	0,0218	0,0195	0,0111	0,0198	0,0291	0,0042	$Cpk = \Delta/3\sigma$	1,6320
Punto de Muestreo 2												
	Contenido neto/cápsula (g)										Fórmula	Resultado
Repetición	Número de cápsula muestreada										$\sigma = \text{prom } R/d2$	0,0063
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	$\Delta =$	0,0345
1	0,3771	0,3769	0,3791	0,3717	0,3779	0,3618	0,3661	0,3736	0,3762	0,3759	LSE - prom \bar{Y} =	0,0834
2	0,3698	0,3689	0,3656	0,3654	0,3667	0,3716	0,3725	0,3624	0,3587	0,3527	prom \bar{Y} - LIE =	0,0345
3	0,3671	0,3695	0,3663	0,3758	0,3632	0,3587	0,3687	0,3726	0,3661	0,3617	prom \bar{Y} =	0,3686
4	0,3739	0,3705	0,3672	0,3640	0,3630	0,3703	0,3736	0,3699	0,3606	0,3712	prom R =	0,0131
Promedio (\bar{Y})	0,3720	0,3715	0,3696	0,3692	0,3677	0,3656	0,3703	0,3696	0,654	0,3654	$Cp = (LSE - LIE)/6\sigma$	3,1011
Rango (R)	0,0100	0,0080	0,0135	0,0118	0,0149	0,0129	0,0075	0,0112	0,0175	0,3232	$Cpk = \Delta/3\sigma$	1,81352
Punto de Muestreo 3												
	Contenido neto/cápsula (g)										Fórmula	Resultado
Repetición	Número de cápsula muestreada										$\sigma = \text{prom } R/d2$	0,0076
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	$\Delta =$	0,0341
1	0,3808	0,3750	0,3695	0,3756	0,3740	0,3818	0,3767	0,3734	0,3708	0,3755	LSE - prom \bar{Y} =	0,0839
2	0,3625	0,3669	0,3592	0,3583	0,3610	0,3671	0,3569	0,3675	0,3692	0,3589	prom \bar{Y} - LIE =	0,0341
3	0,3606	0,3669	0,3687	0,3649	0,3663	0,3638	0,3642	0,3662	0,3571	0,3688	prom \bar{Y} =	0,3682
4	0,3733	0,3591	0,3692	0,3702	0,3691	0,3694	0,3699	0,3790	0,3684	0,3705	prom R =	0,0157
Promedio (\bar{Y})	0,3693	0,3677	0,3667	0,3673	0,3676	0,3705	0,3668	0,3715	0,3664	0,3684	$Cp = (LSE - LIE)/6\sigma$	2,5744
Rango (R)	0,0202	0,0159	0,0103	0,0173	0,0130	0,0180	0,0194	0,0128	0,0137	0,0166	$Cpk = \Delta/3\sigma$	1,4878

ELABORADO POR:

ARTURO OLIVARES ROSAS

FECHA: 15-Agosto-07

REVISADO POR:

QFB CIRENIA SANDOVAL LÓPEZ
QFB M^a. De LOURDES CERVANTES M.

FECHA: 21-Septiembre-2007

APROBADO POR:

QFB. DOMITILA BURGOS JARA
RESPONSABLE SANITARIO

FECHA: Noviembre-2007



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
 FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA
 CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICO BIOLÓGICA
 AREA FARMACÉUTICA
 LABORATORIOS FARMACEUTICOS ZARAGOZA



PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE LA
 ENCAPSULADORA MARCA DOTT BONAPACE

Código: P-0010-07-01

Página 35 de 45

Área o módulo: FABRICACIÓN

Inicio de vigencia: Noviembre-2007

Tamaño de cápsula:	1										LSE:	0.452065 g	Especificación	
Número de lote :	2										LIE:	0.334135 g	Cp	>1.33
Especificación de polvo/cápsula ± 5% :	0.3931 g										d2:	2.059	Cpk	>1.33
Punto de Muestreo 4														
Repetición	Contenido neto/cápsula (g)										Fórmula	Resultado		
	Número de cápsula muestreada										$\sigma = \text{prom } R/d2$	0,0051		
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	$\Delta =$	0,0303		
1	0,3660	0,3741	0,3606	0,3646	0,3759	0,3658	0,3736	0,3767	0,3604	0,3596	LSE - $\text{prom } \bar{Y} =$	0,0876		
2	0,3654	0,3567	0,3702	0,3669	0,3576	0,3657	0,3691	0,3524	0,3514	0,3638	$\text{prom } \bar{Y} - \text{LIE} =$	0,0303		
3	0,3656	0,3650	0,3601	0,3624	0,3606	0,3639	0,3691	0,3573	0,3603	0,3519	$\text{prom } \bar{Y} =$	0,3645		
4	0,3657	0,3724	0,3643	0,3643	0,3660	0,3671	0,3704	0,3634	0,3585	0,3632	$\text{prom } R =$	0,0104		
Promedio (\bar{Y})	0,3657	0,3671	0,3663	0,3646	0,3650	0,3656	0,3706	0,3625	0,3577	0,3596	$Cp = (\text{LSE} - \text{LIE})/6\sigma$	3,8838		
Rango (R)	0,0006	0,0174	0,0105	0,0045	0,0183	0,0032	0,0045	0,0243	0,0090	0,0119	$Cpk = \Delta/3\sigma$	1,9968		
Punto de Muestreo 5														
Repetición	Contenido neto/cápsula (g)										Fórmula	Resultado		
	Número de cápsula muestreada										$\sigma = \text{prom } R/d2$	0,0049		
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	$\Delta =$	0,0442		
1	0,3866	0,3834	0,3837	0,3834	0,3860	0,3844	0,3833	0,3843	0,3852	0,3767	LSE - $\text{prom } \bar{Y} =$	0,0737		
2	0,3846	0,3728	0,3763	0,3772	0,3827	0,3717	0,3808	0,3776	0,3805	0,3775	$\text{prom } \bar{Y} - \text{LIE} =$	0,0442		
3	0,3759	0,3737	0,3765	0,3775	0,3795	0,3782	0,3778	0,3719	0,3757	0,3743	$\text{prom } \bar{Y} =$	0,3783		
4	0,3789	0,3744	0,3727	0,3725	0,3716	0,3742	0,3802	0,3753	0,3761	0,3777	$\text{prom } R =$	0,0101		
Promedio (\bar{Y})	0,3815	0,3761	0,3773	0,3777	0,3800	0,3771	0,3805	0,3773	0,3794	0,3766	$Cp = (\text{LSE} - \text{LIE})/6\sigma$	4,0029		
Rango (R)	0,0107	0,0106	0,0110	0,0109	0,0144	0,0127	0,0055	0,0124	0,0095	0,0034	$Cpk = \Delta/3\sigma$	3,0004		

Nota: En caso de criterios no satisfechos evalúe el impacto de la no-conformidad sobre la calidad del producto e incluya esta evaluación en el reporte de Calificación del equipo.

ELABORADO POR: ARTURO OLIVARES ROSAS FECHA: 15-Agosto-07	REVISADO POR: QFB CIRENIA SANDOVAL LÓPEZ QFB M ^a . De LOURDES CERVANTES M. FECHA: 21-Septiembre-2007	APROBADO POR: QFB. DOMITILA BURGOS JARA RESPONSABLE SANITARIO FECHA: Noviembre-2007
--	--	--



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA
CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICO BIOLÓGICA
ÁREA FARMACÉUTICA
LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ZARAGOZA**



PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE LA
ENCAPSULADORA MARCA DOTT BONAPACE

Código: P-0010-07-01

Página 36 de 45

Área o módulo: FABRICACIÓN

Inicio de vigencia: Noviembre-2007

Tamaño de cápsula:	2	LSE:	0.334535 g	Especificación								
Número de lote :	3	LIE:	0.247265 g	Cp	>1.33							
Especificación de polvo/cápsula ± 5% :	0.2909 g	d ₂ :	2.059	Cpk	>1.33							
Punto de Muestreo 1												
	Contenido neto/cápsula (g)										Fórmula	Resultado
Repetición	Número de cápsula muestreada										$\sigma = \text{prom } R/d2$	0,0048
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	$\Delta =$	0,0302
1	0,2737	0,2652	0,2702	0,2817	0,2824	0,2839	0,2803	0,2792	0,2792	0,2770	LSE - prom \bar{Y} =	0,0571
2	0,2834	0,2652	0,2691	0,2725	0,2788	0,2831	0,2823	0,2768	0,2827	0,2821	prom \bar{Y} - LIE =	0,0302
3	0,2759	0,2664	0,2723	0,2724	0,2724	0,2774	0,2987	0,2791	0,2696	0,287	prom \bar{Y} =	0,2775
4	0,2793	0,2776	0,2712	0,2778	0,2776	0,2778	0,2854	0,2720	0,2843	0,2837	prom R =	0,0098
Promedio (\bar{Y})	0,2781	0,2686	0,2707	0,2761	0,2778	0,2806	0,2867	0,2768	0,2790	0,2804	$Cp = (LSE - LIE)/6\sigma$	3,0528
Rango (R)	0,0097	0,0124	0,0032	0,0093	0,0100	0,0065	0,0184	0,0072	0,0147	0,0067	$Cpk = \Delta/3\sigma$	2,1125
Punto de Muestreo 2												
	Contenido neto/cápsula (g)										Fórmula	Resultado
Repetición	Número de cápsula muestread										$\sigma = \text{prom } R/d2$	0,0035
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	$\Delta =$	0,0277
1	0,2727	0,2792	0,2774	0,3737	0,2727	0,2681	0,2715	0,2803	0,2620	0,2775	LSE - prom \bar{Y} =	0,0596
2	0,2719	0,2802	0,2731	0,2755	0,2746	0,2774	0,2791	0,2779	0,2677	0,2792	prom \bar{Y} - LIE =	0,0277
3	0,2795	0,2710	0,2720	0,2743	0,2727	0,2766	0,2702	0,2786	0,2668	0,2746	prom \bar{Y} =	0,2750
4	0,2723	0,2763	0,2763	0,2733	0,2816	0,2780	0,2788	0,2832	0,2730	0,2777	prom R =	0,0073
Promedio (\bar{Y})	0,2741	0,2767	0,2747	0,2742	0,2754	0,2750	0,2749	0,2800	0,2674	0,2773	$Cp = (LSE - LIE)/6\sigma$	4,1025
Rango (R)	0,0076	0,0092	0,0054	0,0022	0,0089	0,0099	0,0089	0,0053	0,0110	0,0046	$Cpk = \Delta/3\sigma$	2,6041
Punto de Muestreo 3												
	Contenido neto/cápsula (g)										Fórmula	Resultado
Repetición	Número de cápsula muestreada										$\sigma = \text{prom } R/d2$	0,0077
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	$\Delta =$	0,0307
1	0,2786	0,2832	0,2789	0,2749	0,2865	0,2691	0,2814	0,2784	0,2804	0,2735	LSE - prom \bar{Y} =	0,0566
2	0,2770	0,2848	0,2800	0,2714	0,2849	0,2780	0,2780	0,2751	0,2805	0,2695	prom \bar{Y} - LIE =	0,0307
3	0,2759	0,2663	0,2788	0,2851	0,2766	0,2817	0,2792	0,2738	0,1744	0,2783	prom \bar{Y} =	0,2779
4	0,2799	0,2771	0,2691	0,2429	0,2895	0,2816	0,2749	0,2850	0,3023	0,2807	prom R =	0,0158
Promedio (\bar{Y})	0,2779	0,2779	0,2767	0,2686	0,2844	0,2776	0,2784	0,2781	0,2844	0,2755	$Cp = (LSE - LIE)/6\sigma$	1,8971
Rango (R)	0,0040	0,0185	0,0109	0,0422	0,0129	0,0126	0,0065	0,0112	0,0279	0,0112	$Cpk = \Delta/3\sigma$	1,3333

ELABORADO POR:
ARTURO OLIVARES ROSAS
FECHA: 15-Agosto-07

REVISADO POR:
QFB CIRENIA SANDOVAL LÓPEZ
QFB M^a. De LOURDES CERVANTES M.
FECHA: 21-Septiembre-2007

APROBADO POR:
QFB. DOMITILA BURGOS JARA
RESPONSABLE SANITARIO
FECHA: Noviembre-2007



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA
CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICO BIOLÓGICA
AREA FARMACÉUTICA
LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ZARAGOZA**



PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE LA
ENCAPSULADORA MARCA DOTT BONAPACE

Código: P-0010-07-01

Página 37 de 45

Área o módulo: FABRICACIÓN

Inicio de vigencia: Noviembre-2007

Tamaño de cápsula:	2	LSE:	0.334535 g	Especificación								
Número de lote:	3	LIE:	0.247265 g	Cp	>1.33							
Especificación de polvo/cápsula ± 5% :	0.2909 g	d ₂ :	2.059	Cpk	>1.33							
Punto de Muestreo 4												
	Contenido neto/cápsula (g)										Fórmula	Resultado
Repetición	Número de cápsula muestreada										σ=prom R/d2	0,0049
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Δ=	0,0309
1	0,2768	0,2896	0,2758	0,2814	0,2796	0,2817	0,2728	0,2775	0,2747	0,2813	LSE - prom \bar{Y} =	0,0563
2	0,2787	0,2845	0,2689	0,2823	0,2851	0,2728	0,2789	0,2795	0,2750	0,2788	prom \bar{Y} - LIE =	0,0309
3	0,2773	0,2735	0,2763	0,2807	0,2776	0,2766	0,2747	0,2748	0,2729	0,2844	prom \bar{Y} =	0,2782
4	0,2779	0,2697	0,2811	0,2747	0,3019	0,2804	0,2775	0,2793	0,2791	0,2733	prom R =	0,0101
Promedio (\bar{Y})	0,2777	0,2793	0,2755	0,2798	0,2861	0,2779	0,2760	0,2778	0,2754	0,2767	Cp=(LSE-LIE)/6σ	2,9705
Rango (R)	0,0019	0,0199	0,0122	0,0076	0,0243	0,0089	0,0061	0,0047	0,0062	0,0090	Cpk=Δ/3σ	2,1066
Punto de Muestreo 5												
	Contenido neto/cápsula (g)										Fórmula	Resultado
Repetición	Número de cápsula muestreada										σ=prom R/d2	0,0040
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Δ=	0,0376
1	0,2841	0,2826	0,2867	0,2919	0,2853	0,2840	0,2901	0,2853	0,2849	0,2937	LSE - prom \bar{Y} =	0,0497
2	0,2811	0,2875	0,2812	0,2841	0,2824	0,2835	0,2836	0,2851	0,2845	0,2891	prom \bar{Y} - LIE =	0,0376
3	0,2832	0,2806	0,2901	0,2860	0,2822	0,2883	0,2883	0,2847	0,2940	0,2826	prom \bar{Y} =	0,2849
4	0,2832	0,2741	0,2778	0,2788	0,2810	0,2891	0,2818	0,2863	0,2839	0,2772	prom R =	0,0083
Promedio (\bar{Y})	0,2829	0,2837	0,2840	0,2852	0,2830	0,2862	0,2860	0,2854	0,2868	0,2857	Cp=(LSE-LIE)/6σ	3,6213
Rango (R)	0,0030	0,0069	0,0123	0,0131	0,0053	0,0056	0,0083	0,0016	0,0101	0,0165	Cpk=Δ/3σ	3,1211

Nota: En caso de criterios no satisfechos evalúe el impacto de la no-conformidad sobre la calidad del producto e incluya esta evaluación en el reporte de Calificación del equipo.

ELABORADO POR: ARTURO OLIVARES ROSAS FECHA: 15-Agosto-07	REVISADO POR: QFB CIRENIA SANDOVAL LÓPEZ QFB M ^a . De LOURDES CERVANTES M. FECHA: 21-Septiembre-2007	APROBADO POR: QFB. DOMITILA BURGOS JARA RESPONSABLE SANITARIO FECHA: Noviembre-2007
--	--	--



PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE LA
 ENCAPSULADORA MARCA DOTT BONAPACE

Código: P-0010-07-01

Página 38 de 45

Área o módulo: FABRICACIÓN

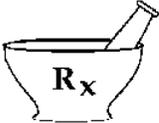
Inicio de vigencia: Noviembre-2007

Emplee el siguiente formato para las Desviaciones.

Descripción de la Desviación	1.	
	2.	N/A
	3.	
Dictamen sobre la Desviación.	Se resolvió satisfactoriamente. Ver solución abajo. <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> No se resolvió. Ver plan a seguir abajo. <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Solución / Plan de acción	1.	
	2.	N/A
	3.	
Certificación de la corrección/no corrección de la Desviación.	Realizado por: <u>Olivares Rosas Arturo</u> Revisado por: <u>QFB Cervantes Martínez M^a de Lourdes</u>	Fecha: <u>11/Enero/2008</u> Fecha: <u>11/Enero/2008</u>

N/A: No aplica

ELABORADO POR: ARTURO OLIVARES ROSAS FECHA: 15-Agosto-07	REVISADO POR: QFB CIRENIA SANDOVAL LÓPEZ QFB M ^a . De LOURDES CERVANTES M. FECHA: 21-Septiembre-2007	APROBADO POR: QFB. DOMITILA BURGOS JARA RESPONSABLE SANITARIO FECHA: Noviembre-2007
--	--	--

	UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICO BIOLÓGICA AREA FARMACÉUTICA LABORATORIOS FARMACEUTICOS ZARAGOZA	
PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE LA ENCAPSULADORA MARCA DOTT BONAPACE	Código: P-0010-07-01	Página 39 de 45
Área o módulo: FABRICACIÓN	Inicio de vigencia: Noviembre-2007	

Evaluación Final.

Para la evaluación final, asegúrese que:

- © Todo el equipo debe permanecer en su condición normal de operación.

Pasa	Falla
ü	

- © Todos los requerimientos de la Calificación de Desempeño han sido completados.

Pasa	Falla
ü	

- © Cualquier desviación encontrada durante la calificación debe estar resuelta y documentada en la sección destinada a ésta función en la página anterior.

Pasa	Falla
ü	

Firmas de Finalización de la Calificación de Desempeño (CE)

ACTIVIDAD	NOMBRE	FIRMA	FECHA
Realizó	<i>Méndez Romero Sarahi</i>		11/Enero/2008
Realizó	<i>Olivares Rosas Arturo</i>		11/Enero/2008
Revisó	<i>QFB. Cervantes Martínez Mª de Lourdes</i>		11/Enero/2008
Revisó	<i>QFB. Sandoval López Cirenía</i>		11/Enero/2008

ELABORADO POR: ARTURO OLIVARES ROSAS FECHA: 15-Agosto-07	REVISADO POR: QFB CIRENIA SANDOVAL LÓPEZ QFB Mª. De LOURDES CERVANTES M. FECHA: 21-Septiembre-2007	APROBADO POR: QFB. DOMITILA BURGOS JARA RESPONSABLE SANITARIO FECHA: Noviembre-2007
--	---	--

	UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICO BIOLÓGICA AREA FARMACÉUTICA LABORATORIOS FARMACEUTICOS ZARAGOZA	
REPORTE DE CALIFICACIÓN DE LA ENCAPSULADORA MARCA DOTT BONAPACE	Código: P-0010-07-01	Página 40 de 45
Área o módulo: FABRICACIÓN	Inicio de vigencia: Noviembre-2007	

SECCIÓN 5

REPORTE DE CALIFICACIÓN

Análisis de resultados:

Calificación de Instalación

La limpieza de la encapsuladora es fácil de llevar a cabo siempre y cuando se realice al término de cada sesión de trabajo conforme al procedimiento de operación y limpieza de la encapsuladora marca DOTT BONAPACE & C (PNO-0085-07-03), de no ser así puede haber acumulación de polvo en el equipo y provocar que se adhiera, dificultando de esta manera su limpieza.

Lo antes mencionado puede generar una contaminación cruzada con otros productos que se fabriquen en este equipo.

Calificación de Operación

Debido a que se observa un ajuste incorrecto en la orientadora no se obtiene un 100 % en la orientación de las cápsulas. Al intentar ajustar el equipo para un tamaño determinado se desajustaba para otro tamaño, por lo que se ajusta para trabajar con cualquier tamaño de cápsula (No. 0, 1, 2). El ajuste actual de la orientadora provee un porcentaje de orientación alto para todos los tamaños de cápsula, debido a esto se decide trabajar bajo estas condiciones.

Se sugiere que sea el personal capacitado quien realice el ajuste correcto del equipo y así evitar que los usuarios modifiquen las condiciones de trabajo de éste, sin el conocimiento o autorización del asesor responsable del proyecto.

ELABORADO POR: ARTURO OLIVARES ROSAS FECHA: 15-Agosto-07	REVISADO POR: QFB CIRENIA SANDOVAL LÓPEZ QFB M ^a . De LOURDES CERVANTES M. FECHA: 21-Septiembre-2007	APROBADO POR: QFB. DOMITILA BURGOS JARA RESPONSABLE SANITARIO FECHA: Noviembre-2007
--	--	--



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
 FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA
 CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICO BIOLÓGICA
 AREA FARMACÉUTICA
 LABORATORIOS FARMACEUTICOS ZARAGOZA



REPORTE DE CALIFICACIÓN DE LA
 ENCAPSULADORA MARCA DOTT BONAPACE

Código: P-0010-07-01

Página 41 de 45

Área o módulo: FABRICACIÓN

Inicio de vigencia: Noviembre-2007

Análisis de resultados:

Tomando en consideración que el estado de la tolva de polvos no es la ideal, se recomienda llevar a cabo una distribución del polvo cuidando que no se acumule en las orillas de la tolva.

Se observa que al realizar el cambio del juego de 5 placas de la llenadora, de acuerdo al tamaño de cápsula a utilizar, se tiene que ajustar lo suficiente el tornillo del seguro para que sujete de manera firme la prensa de cerrado, de lo contrario ésta no se sujeta correctamente al realizar el cerrado de las cápsulas.

Se sugiere tomar en consideración lo anterior durante el proceso de encapsulación, independientemente del tamaño de cápsula a utilizar.

Calificación de Desempeño.

El resultado de los índices de capacidad utilizados como parámetros de calidad de los lotes analizados está dentro de especificaciones, independientemente del tamaño de cápsula utilizado y del punto muestreado.

El muestreo de las cápsulas se realiza en 5 puntos seleccionados para asegurar que el llenado de las 150 cápsulas sea uniforme, independientemente del lugar donde se encuentren distribuidas en la base de la llenadora, con este muestreo se observa también que las cápsulas que están en el centro se llenan mejor que las que están en los extremos.

ELABORADO POR:

ARTURO OLIVARES ROSAS

FECHA: 15-Agosto-07

REVISADO POR:

QFB CIRENIA SANDOVAL LÓPEZ
 QFB M^a. De LOURDES CERVANTES M.

FECHA: 21-Septiembre-2007

APROBADO POR:

QFB. DOMITILA BURGOS JARA
 RESPONSABLE SANITARIO

FECHA: Noviembre-2007



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA
CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICO BIOLÓGICA
ÁREA FARMACÉUTICA
LABORATORIOS FARMACEUTICOS ZARAGOZA



REPORTE DE CALIFICACIÓN DE LA
ENCAPSULADORA MARCA DOTT BONAPACE

Código: P-0010-07-01

Página 42 de 45

Área o módulo: FABRICACIÓN

Inicio de vigencia: Noviembre-2007

Conclusiones:

La calificación de la encapsuladora marca DOTT BONAPACE & C (llenadora y orientadora) demuestra que llena cápsulas consistentemente dentro de las especificaciones de calidad previamente definidas, independientemente del número de cápsula utilizada.

ELABORADO POR:

ARTURO OLIVARES ROSAS

FECHA: 15-Agosto-07

REVISADO POR:

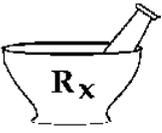
QFB CIRENIA SANDOVAL LÓPEZ
QFB M^a. De LOURDES CERVANTES M.

FECHA: 21-Septiembre-2007

APROBADO POR:

QFB. DOMITILA BURGOS JARA
RESPONSABLE SANITARIO

FECHA: Noviembre-2007

	UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICO BIOLÓGICA ÁREA FARMACÉUTICA LABORATORIOS FARMACEUTICOS ZARAGOZA	
REPORTE DE CALIFICACIÓN DE LA ENCAPSULADORA MARCA DOTT BONAPACE	Código: P-0010-07-01	Página 43 de 45
Área o módulo: FABRICACIÓN	Inicio de vigencia: Noviembre-2007	

SECCIÓN 6

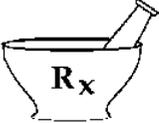
ANEXOS

Título del anexo	Número del anexo
<i>Reología del Pharmatose DCL11</i>	A
<i>Prueba de calificación de Operación de la Orientadora</i>	B
<i>Variación de masa (resultados)</i>	C
<i>Certificado de calibración del contador de partículas HANDHELD 3016</i>	D
<i>Certificado de calibración del Flexómetro WILSON</i>	<i>Instrumento sin certificado, pero en buenas condiciones.</i>
<i>Certificado de calibración del multimetro UNI-T</i>	<i>Instrumento sin certificado, pero en buenas condiciones.</i>
<i>Certificado de calibración de la balanza analítica ADAM</i>	<i>Instrumento sin certificado, pero en buenas condiciones.</i>

Firmas del Reporte de calificación

ACTIVIDAD	NOMBRE	FIRMA	FECHA
Realizó	<i>Méndez Romero Sarahi</i>		<i>18/Enero/2008</i>
Realizó	<i>Olivares Rosas Arturo</i>		<i>18/Enero/2008</i>
Aprobó	<i>QFB. Burgos Jara Domitila</i>		<i>18/Enero/2008</i>

ELABORADO POR: ARTURO OLIVARES ROSAS FECHA: 15-Agosto-07	REVISADO POR: QFB CIRENIA SANDOVAL LÓPEZ QFB M ^a . De LOURDES CERVANTES M. FECHA: 21-Septiembre-2007	APROBADO POR: QFB. DOMITILA BURGOS JARA RESPONSABLE SANITARIO FECHA: Noviembre-2007
--	--	--

	UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICO BIOLÓGICA AREA FARMACÉUTICA LABORATORIOS FARMACEUTICOS ZARAGOZA	
REPORTE DE CALIFICACIÓN DE LA ENCAPSULADORA MARCA DOTT BONAPACE	Código: P-0010-07-01	Página 44 de 45
Área o módulo: FABRICACIÓN	Inicio de vigencia: Noviembre-2007	

GLOSARIO

- **Calificación:** Evidencia documentada que proporciona un alto grado de certeza de que un equipo, área, o sistema producirá consistentemente un resultado dentro de especificaciones previamente establecidas. ⁽¹⁾
- **Calificación de Instalación (CI):** Verificación documentada de que las instalaciones, sistemas y equipos cumplen con las especificaciones de diseño y que están instalados en forma adecuada para su uso. ⁽¹⁾
- **Calificación de Operación (CO):** Verificación documentada de que las instalaciones sistemas y equipos funcionan en forma adecuada de acuerdo a los parámetros de operación con base en el diseño. ⁽¹⁾
- **Calificación de Desempeño o Ejecución (CE):** Verificación documentada de que las instalaciones, sistemas y equipos, se desempeñan en forma adecuada a los parámetros específicos del proceso que serán utilizados. ⁽¹⁾
- **Control de Cambios:** Conjunto de actividades documentadas que especifica los pasos para incorporar modificaciones previstas y que pueden impactar la calidad y desempeño. ⁽¹⁾
- **Criterios de Aceptación:** Especificación del producto y el criterio de aceptar o rechazar con base en niveles de calidad de aceptación o rechazo, asociado a un plan de muestreo. ⁽²⁾
- **Equipo:** se considera como equipo a toda la maquinaria que es necesaria para llevar a cabo los procesos de fabricación, pero que no proporcionan resultados cuantitativos para los mismos.
- **Especificación:** A la descripción de un material, sustancia o producto, que incluye los parámetros de calidad, sus límites de aceptación y la referencia de los métodos a utilizar para su determinación. ⁽³⁾
- **Desviación:** Es la modificación resultado de variaciones accidentales, negligentes, aleatorias o planeadas en áreas, servicios, procesos o sistemas del procedimiento operativo en planta que implican la falta de cumplimiento de lo establecido en un documento oficial y que puede afectar la calidad del producto. ⁽³⁾
- **Informe de Calificación:** Documento en que se reúnen los registros, resultados y evaluación de un programa de calificación finalizado. Puede también contener propuestas de mejora de los procesos o el equipo. ⁽⁴⁾

ELABORADO POR: ARTURO OLIVARES ROSAS FECHA: 15-Agosto-07	REVISADO POR: QFB CIRENIA SANDOVAL LÓPEZ QFB M ^a . De LOURDES CERVANTES M. FECHA: 21-Septiembre-2007	APROBADO POR: QFB. DOMITILA BURGOS JARA RESPONSABLE SANITARIO FECHA: Noviembre-2007
--	--	--

	UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICO BIOLÓGICA AREA FARMACÉUTICA LABORATORIOS FARMACEUTICOS ZARAGOZA	
REPORTE DE CALIFICACIÓN DE LA ENCAPSULADORA MARCA DOTT BONAPACE	Código: P-0010-07-01	Página 45 de 45
Área o módulo: FABRICACIÓN	Inicio de vigencia: Noviembre-2007	

- **Protocolo de Calificación o Validación:** Es la evidencia documentada que demuestra que a través de un proceso específico se obtiene un producto que cumple consistentemente con las especificaciones. ⁽⁵⁾
- **Recalificación:** procedimiento escrito aprobado utilizado para regresar a un estado validado o calificado de un proceso, equipo o sistema después de un trabajo de mantenimiento o cambios menores hechos a estos. ⁽⁶⁾

IX BIBLIOGRAFIA

1. Comisión Interinstitucional de Buenas Prácticas de Fabricación (Cipam). Buenas Prácticas de Validación; Monografía Técnica No. 24, México, D.F, 2006.
2. Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-1993, Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos.
3. Comisión Interinstitucional de Buenas Prácticas de Fabricación (Cipam). Manejo de No Conformidades; Monografía Técnica No. 20, México, D.F, 2004.
4. Díaz C, et al. Temas selectos de tecnología farmacéutica. Validación de procesos. México. Editorial Asociación Farmacéutica Mexicana A.C., 2003: 64
5. QFB Pérez D.O. (2000). Establecimiento de Sistemas de Documentación en la Industria Farmacéutica. Informacéutico; Universidad Simón Bolívar. México D, F.
6. Wrigley G. Facility Validation, theory, practice and tools. Boca Raton. Ed. CRC PRESS, 2004: 128.
7. European Commission. Guide to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use. Annex 15, Calibration and Validation, 2001.
8. NORMA Oficial Mexicana NOM-R-50/2-1981, Guía para la redacción, estructuración y presentación de las normas oficiales mexicanas, Parte 2. Materias primas y Productos farmacéuticos, así como el Aviso de la Declaratoria de vigencia. Diario Oficial; jueves 14 de mayo de 1981.
9. Procedimiento Normalizado de Operación para la Elaboración de Protocolos de Calificación de Equipo **PNO-0135-07-01**.
10. DOTT BONAPACE & C Pharmaceutical Machinery Division. Instruction manuals, semi-automatic capsule inserter (Mod.AB-4S) and capsule filling machine (Mod. BB-3S).
11. Procedimiento Normalizado de Operación para la Elaboración de Reportes de Calificación **PNO-0142-07-01**
12. Pharmacopoeia Convention, Inc. United States Pharmacopoeia 30/ National formulary 24. Rockeville, MD: U.S Pharmacopoeial Convention, Inc. 2006. P.P: 416 - 421

ELABORADO POR: ARTURO OLIVARES ROSAS FECHA: 15-Agosto-07	REVISADO POR: QFB CIRENIA SANDOVAL LÓPEZ QFB M ^a . De LOURDES CERVANTES M. FECHA: 21-Septiembre-2007	APROBADO POR: QFB. DOMITILA BURGOS JARA RESPONSABLE SANITARIO FECHA: Noviembre-2007
--	--	--

ANEXO A	<u>Prueba de calificación de operación de la orientadora</u>	Reporte de calificación P-0010-07-01	Pág 1/1
---------	--	---	---------

Para esta prueba se realizaron tres repeticiones de cada tamaño de cápsula para observar el número de cápsulas que se orientaban correctamente. En la siguiente tabla se muestran los resultados y el porcentaje de efectividad.

REPETICIÓN	TAMAÑO DE CÁPSULA		
	0	1	2
1	148	149	148
2	147	149	150
3	148	146	150
PROMEDIO	147.67	148.00	149.33
PORCENTAJE DE EFECTIVIDAD	98.44	98.67	99.56

ANEXO B	<u>Reología del Pharmatose DCL 11</u>	Reporte de calificación P-0010-07-01	Pág 1/1
---------	---------------------------------------	---	---------

MATERIA PRIMA: PHARMATOSE DCL11

FECHA DE ANÁLISIS: 5/Noviembre/2007

PRUEBA	ESPECIFICACIÓN	RESULTADO
Velocidad de flujo	Sin especificación	0.2556 g/s
Ángulo de reposo (Φ) [*]	$\Phi < 25$ Excelente $25 < \Phi < 30$ Bueno	23.4861
Densidad compactada ^{**} (g/mL)	0.73	0.7861
Densidad aparente ^{**} (g/mL)	0.61	0.6703
Índice de Carr ^{***} % compresibilidad	$5 < IC < 15$ Excelente $16 < IC < 18$ Buena	14.7310
Índice de Hausner ^{***}	$IH < 1.25$ Excelente $1.25 < IH < 1.5$ Buena $IH > 1.5$ Pobre	1.1728
Contenido de Humedad	5 %	0.55 %

* Procedimiento Normalizado de Operación para determinación de velocidad de flujo y ángulo de reposo. **PNO-0103-03-01.**

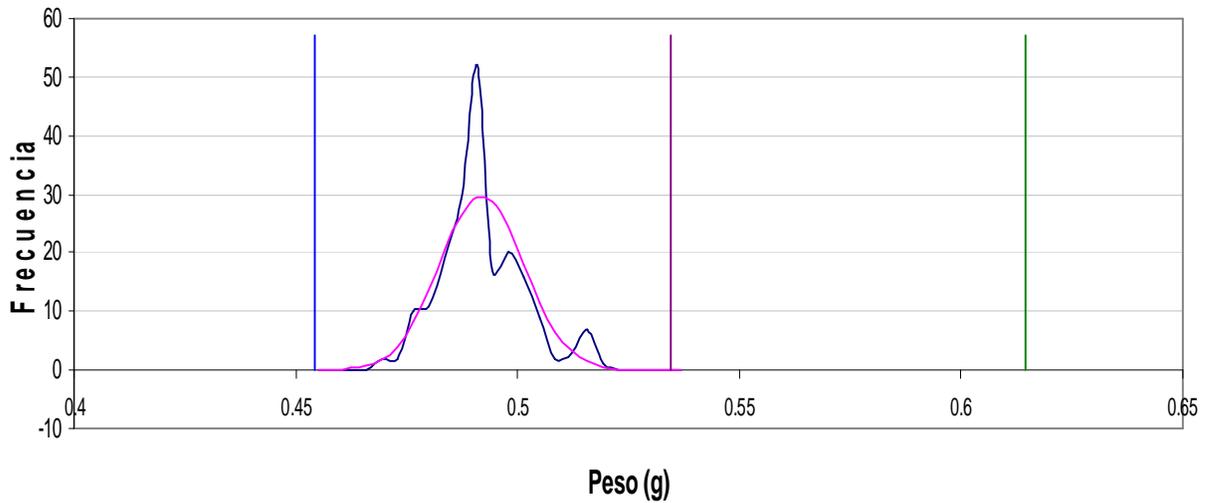
** Rowe R., Sheskey P., Owen S. Handbook of pharmaceutical excipients. London, 5ª ed. Pharmaceutical Press, 2006: 396-398.

*** Procedimiento Normalizado de Operación para determinación de densidad aparente y densidad compactada. **PNO-0104-03-01.**

Tamaño de cápsula:		0					Fecha de elaboración:			18-Ene-08			
Número de lote:		1					Fecha de análisis:			21-Ene-08			
Instrumento de medición:		Balanza analítica marca ADAM, modelo PW254.					#Inventario:			UNAM 2241891			
Muestreo	PM	n	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
1	1	cápsula	w c/polvo	0.5905	0.5822	0.5883	0.5910	0.5944	0.5960	0.5878	0.5866	0.5916	0.5799
			w s/polvo	0.0984	0.0985	0.0970	0.0970	0.0970	0.0956	0.0972	0.0945	0.0956	0.0955
		polvo	w neto	0.4921	0.4837	0.4913	0.4940	0.4974	0.5004	0.4906	0.4921	0.4960	0.4844
	2	cápsula	w c/polvo	0.5746	0.5832	0.5982	0.5815	0.5950	0.5938	0.5992	0.5847	0.5836	0.5894
			w s/polvo	0.0955	0.0943	0.0954	0.0951	0.0956	0.0951	0.0956	0.0960	0.0937	0.0952
		polvo	w neto	0.4791	0.4889	0.5028	0.4864	0.4994	0.4987	0.5036	0.4887	0.4899	0.4942
	3	cápsula	w c/polvo	0.5828	0.5910	0.5890	0.5946	0.5945	0.5888	0.6006	0.5867	0.6051	0.5839
			w s/polvo	0.0965	0.0934	0.0958	0.0950	0.0957	0.0941	0.0954	0.0960	0.0960	0.0936
		polvo	w neto	0.4863	0.4976	0.4932	0.4996	0.4988	0.4947	0.5052	0.4907	0.5091	0.4903
	4	cápsula	w c/polvo	0.5942	0.5891	0.5723	0.5861	0.5841	0.5816	0.5782	0.6069	0.5848	0.5850
			w s/polvo	0.0938	0.0944	0.0970	0.0952	0.0941	0.0950	0.0970	0.0957	0.0951	0.0934
		polvo	w neto	0.5004	0.4947	0.4753	0.4909	0.4900	0.4866	0.4812	0.5112	0.4897	0.4916
	5	cápsula	w c/polvo	0.6090	0.6110	0.6082	0.6148	0.6130	0.6137	0.6102	0.6091	0.6118	0.6130
			w s/polvo	0.0974	0.0958	0.0957	0.0968	0.0963	0.0966	0.0949	0.0949	0.0962	0.0956
		polvo	w neto	0.5116	0.5152	0.5125	0.5180	0.5167	0.5171	0.5153	0.5142	0.5156	0.5174
2	1	cápsula	w c/polvo	0.5810	0.5873	0.5861	0.5965	0.5885	0.5846	0.5795	0.5880	0.5782	0.5886
			w s/polvo	0.0975	0.0958	0.0972	0.0955	0.0940	0.0940	0.0947	0.0943	0.0948	0.0969
		polvo	w neto	0.4835	0.4915	0.4889	0.5010	0.4945	0.4906	0.4848	0.4937	0.4834	0.4917
	2	cápsula	w c/polvo	0.5788	0.5816	0.5868	0.5817	0.5842	0.5857	0.5832	0.5730	0.5614	0.5768
			w s/polvo	0.0955	0.0937	0.0953	0.0956	0.0939	0.0966	0.0948	0.0949	0.0937	0.0961
		polvo	w neto	0.4833	0.4879	0.4915	0.4861	0.4903	0.4891	0.4884	0.4781	0.4677	0.4807
	3	cápsula	w c/polvo	0.5900	0.5799	0.5760	0.5906	0.5843	0.5895	0.5886	0.6007	0.5813	0.5940
			w s/polvo	0.0941	0.0946	0.0952	0.0939	0.0949	0.0949	0.0964	0.0970	0.0946	0.0957
		polvo	w neto	0.4959	0.4853	0.4808	0.4967	0.4894	0.4946	0.4922	0.5037	0.4867	0.4983
	4	cápsula	w c/polvo	0.5876	0.5735	0.5874	0.5815	0.5866	0.5665	0.5756	0.5764	0.5727	0.5750
			w s/polvo	0.0966	0.0954	0.0970	0.0953	0.0954	0.0963	0.0936	0.0951	0.0957	0.0943
		polvo	w neto	0.4910	0.4781	0.4904	0.4862	0.4912	0.4702	0.4820	0.4813	0.4770	0.4807
	5	cápsula	w c/polvo	0.5989	0.5975	0.5971	0.5995	0.6035	0.5964	0.5957	0.5965	0.5959	0.5981
			w s/polvo	0.0953	0.0946	0.0933	0.0961	0.0947	0.0972	0.0945	0.0960	0.0942	0.0968
		polvo	w neto	0.5036	0.5029	0.5038	0.5034	0.5088	0.4992	0.5012	0.5005	0.5017	0.5013
3	1	cápsula	w c/polvo	0.5854	0.5731	0.5817	0.5849	0.5898	0.5895	0.5794	0.5873	0.5813	0.5789
			w s/polvo	0.0959	0.0940	0.0905	0.0951	0.0946	0.0947	0.0958	0.0949	0.0941	0.0950
		polvo	w neto	0.4895	0.4791	0.4912	0.4898	0.4952	0.4948	0.4836	0.4924	0.4872	0.4839
	2	cápsula	w c/polvo	0.5835	0.5855	0.5859	0.5858	0.5846	0.5724	0.5848	0.5828	0.5887	0.5914
			w s/polvo	0.0950	0.0954	0.0941	0.0944	0.0944	0.0957	0.0943	0.0946	0.0955	0.0963
		polvo	w neto	0.4885	0.4901	0.4918	0.4914	0.4902	0.4767	0.4905	0.4882	0.4932	0.4951
	3	cápsula	w c/polvo	0.5840	0.5867	0.5867	0.5936	0.5817	0.5859	0.5917	0.5853	0.5898	0.5913
			w s/polvo	0.0962	0.0959	0.0956	0.0945	0.0933	0.0961	0.0949	0.0946	0.0949	0.0952
		polvo	w neto	0.4878	0.4908	0.4911	0.4991	0.4884	0.4898	0.4968	0.4907	0.4949	0.4961
	4	cápsula	w c/polvo	0.5869	0.5878	0.5784	0.5676	0.5795	0.5835	0.5784	0.5872	0.5744	0.5700
			w s/polvo	0.0962	0.0960	0.0953	0.0945	0.0954	0.0945	0.0931	0.0956	0.0955	0.0937
		polvo	w neto	0.4907	0.4918	0.4831	0.4731	0.4841	0.4890	0.4853	0.4916	0.4789	0.4763
	5	cápsula	w c/polvo	0.5965	0.5899	0.5930	0.5930	0.5948	0.5940	0.5970	0.5947	0.5921	0.5957
			w s/polvo	0.0950	0.0947	0.0961	0.0935	0.0936	0.0950	0.0955	0.0949	0.0948	0.0954
		polvo	w neto	0.5015	0.4952	0.4969	0.4995	0.5012	0.4990	0.5015	0.4998	0.4973	0.5003

Tamaño de cápsula:		0						Fecha de elaboración:		18-Ene-08			
Número de lote:		1						Fecha de análisis:		21-Ene-08			
Instrumento de medición:		Balanza analítica marca ADAM, modelo PW254.						#Inventario:		UNAM 2241891			
Muestreo	PM	n	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
1	1	cápsula	w c/polvo	0.5786	0.5830	0.5811	0.5836	0.5864	0.5730	0.5864	0.5827	0.5864	0.5812
			w s/polvo	0.0959	0.0949	0.0961	0.0935	0.0958	0.0949	0.0949	0.0949	0.0949	0.0950
		polvo	w neto	0.4827	0.4881	0.4850	0.4901	0.4906	0.4781	0.4915	0.4878	0.4914	0.4860
	2	cápsula	w c/polvo	0.5841	0.5750	0.5825	0.5761	0.5767	0.5830	0.5845	0.5825	0.5848	0.5848
			w s/polvo	0.0948	0.0938	0.0955	0.0950	0.0953	0.0950	0.0955	0.0964	0.0943	0.0941
		polvo	w neto	0.4893	0.4812	0.4870	0.4811	0.4814	0.4880	0.4890	0.4861	0.4905	0.4907
	3	cápsula	w c/polvo	0.5794	0.5719	0.5862	0.5764	0.5779	0.5775	0.5830	0.5843	0.5695	0.5702
			w s/polvo	0.0928	0.0942	0.0957	0.0942	0.0949	0.0939	0.0946	0.0955	0.0935	0.0939
		polvo	w neto	0.4866	0.4777	0.4905	0.4822	0.4830	0.4836	0.4884	0.4888	0.4760	0.4763
	4	cápsula	w c/polvo	0.5826	0.5939	0.5845	0.5803	0.5846	0.5864	0.5832	0.5835	0.5827	0.5690
			w s/polvo	0.0963	0.0943	0.0953	0.0962	0.0946	0.0947	0.0957	0.0958	0.0971	0.0960
		polvo	w neto	0.4863	0.4996	0.4892	0.4841	0.4900	0.4917	0.4875	0.4877	0.4856	0.4730
	5	cápsula	w c/polvo	0.5947	0.5986	0.5990	0.6019	0.5876	0.6034	0.5922	0.5973	0.5923	0.5877
			w s/polvo	0.0955	0.0964	0.0965	0.0955	0.0951	0.0972	0.0938	0.0939	0.0951	0.0947
		polvo	w neto	0.4992	0.5022	0.5025	0.5064	0.4925	0.5062	0.4984	0.5034	0.4972	0.4930

TABULACIÓN DE DATOS



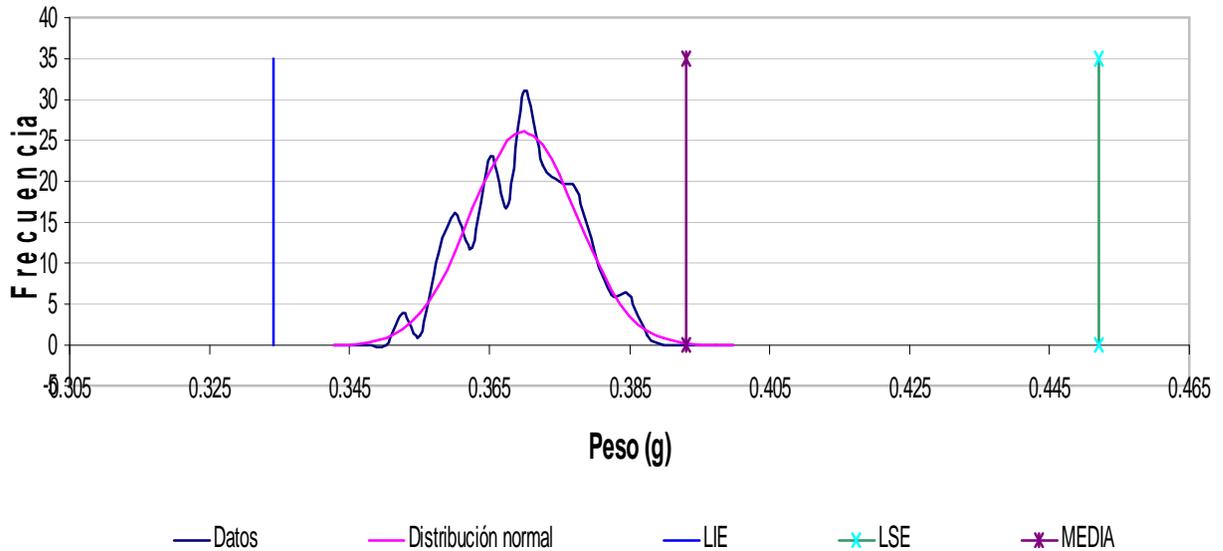
— Datos
 — Distribución normal
 — LIE
 — LSE
 — MEDIA

Tamaño de cápsula:		1						Fecha de elaboración:		07-Dic-07			
Número de lote:		2						Fecha de análisis:		10-Dic-07			
Instrumento de medición:		Balanza analítica marca ADAM, modelo PW254.						#Inventario:		UNAM 2241891			
Muestreo	PM	n	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
1	1	cápsula	w c/polvo	0.4510	0.4453	0.4415	0.4490	0.4374	0.4536	0.4453	0.4540	0.4582	0.4357
			w s/polvo	0.0719	0.0742	0.0749	0.0753	0.0754	0.0733	0.0721	0.0736	0.0743	0.0747
		polvo	w neto	0.3791	0.3711	0.3666	0.3737	0.3620	0.3803	0.3732	0.3804	0.3839	0.3610
	2	cápsula	w c/polvo	0.4511	0.4513	0.4540	0.4464	0.4514	0.4356	0.4389	0.4470	0.4476	0.4501
			w s/polvo	0.0740	0.0744	0.0749	0.0747	0.0735	0.0738	0.0728	0.0734	0.0714	0.0742
		polvo	w neto	0.3771	0.3769	0.3791	0.3717	0.3779	0.3618	0.3661	0.3736	0.3762	0.3759
	3	cápsula	w c/polvo	0.4548	0.4493	0.4431	0.4485	0.4471	0.4566	0.4502	0.4483	0.4457	0.4488
			w s/polvo	0.0740	0.0743	0.0736	0.0729	0.0731	0.0748	0.0739	0.0749	0.0749	0.0733
		polvo	w neto	0.3808	0.3750	0.3695	0.3756	0.3740	0.3818	0.3763	0.3734	0.3708	0.3755
	4	cápsula	w c/polvo	0.4404	0.4487	0.4468	0.4385	0.4485	0.4393	0.4481	0.4510	0.4337	0.4323
			w s/polvo	0.0744	0.0746	0.0762	0.0739	0.0726	0.0735	0.0745	0.0743	0.0733	0.0727
		polvo	w neto	0.3660	0.3741	0.3706	0.3646	0.3759	0.3658	0.3736	0.3767	0.3604	0.3596
	5	cápsula	w c/polvo	0.4614	0.4552	0.4569	0.4571	0.4611	0.4571	0.4595	0.4578	0.4589	0.4510
			w s/polvo	0.0748	0.0718	0.0732	0.0737	0.0751	0.0727	0.0762	0.0735	0.0737	0.0743
		polvo	w neto	0.3866	0.3834	0.3837	0.3834	0.3860	0.3844	0.3833	0.3843	0.3852	0.3767
2	1	cápsula	w c/polvo	0.4454	0.4447	0.4444	0.4412	0.4314	0.4403	0.4431	0.4326	0.4289	0.4377
			w s/polvo	0.0741	0.0744	0.0751	0.0738	0.0745	0.0710	0.0724	0.0720	0.0741	0.0758
		polvo	w neto	0.3713	0.3703	0.3693	0.3674	0.3569	0.3693	0.3707	0.3606	0.3548	0.3619
	2	cápsula	w c/polvo	0.4427	0.4417	0.4378	0.4385	0.4384	0.4468	0.4443	0.4368	0.4313	0.4250
			w s/polvo	0.0729	0.0728	0.0722	0.0731	0.0717	0.0752	0.0718	0.0744	0.0726	0.0723
		polvo	w neto	0.3698	0.3689	0.3656	0.3654	0.3667	0.3716	0.3725	0.3624	0.3587	0.3527
	3	cápsula	w c/polvo	0.4326	0.4428	0.4324	0.4311	0.4343	0.4392	0.4289	0.4410	0.4439	0.4344
			w s/polvo	0.0701	0.0759	0.0732	0.0728	0.0733	0.0721	0.0720	0.0735	0.0747	0.0755
		polvo	w neto	0.3625	0.3669	0.3592	0.3583	0.3610	0.3671	0.3569	0.3675	0.3692	0.3589
	4	cápsula	w c/polvo	0.4390	0.4298	0.4447	0.4408	0.4317	0.4381	0.4420	0.4250	0.4256	0.4369
			w s/polvo	0.0736	0.0731	0.0745	0.0739	0.0741	0.0724	0.0729	0.0726	0.0742	0.0731
		polvo	w neto	0.3654	0.3567	0.3702	0.3669	0.3576	0.3657	0.3691	0.3524	0.3514	0.3638
	5	cápsula	w c/polvo	0.4566	0.4458	0.4506	0.4513	0.4551	0.4437	0.4532	0.4506	0.4524	0.4509
			w s/polvo	0.0720	0.0730	0.0743	0.0741	0.0724	0.0720	0.0724	0.0730	0.0719	0.0734
		polvo	w neto	0.3846	0.3728	0.3763	0.3772	0.3827	0.3717	0.3808	0.3776	0.3805	0.3775
3	1	cápsula	w c/polvo	0.4410	0.4476	0.4498	0.4342	0.4489	0.4380	0.4365	0.4445	0.4476	0.4319
			w s/polvo	0.0729	0.0740	0.0753	0.0736	0.0743	0.0702	0.0744	0.0736	0.0724	0.0722
		polvo	w neto	0.3681	0.3736	0.3745	0.3606	0.3746	0.3678	0.3621	0.3709	0.3752	0.3597
	2	cápsula	w c/polvo	0.4413	0.4441	0.4403	0.4496	0.4368	0.4329	0.4435	0.4446	0.4391	0.4353
			w s/polvo	0.0742	0.0746	0.0740	0.0738	0.0736	0.0742	0.0746	0.0720	0.0730	0.0736
		polvo	w neto	0.3671	0.3695	0.3663	0.3758	0.3632	0.3587	0.3689	0.3726	0.3661	0.3617
	3	cápsula	w c/polvo	0.4339	0.4425	0.4445	0.4376	0.4414	0.4364	0.4370	0.4377	0.4303	0.4421
			w s/polvo	0.0733	0.0729	0.0758	0.0727	0.0751	0.0726	0.0728	0.0715	0.0732	0.0733
		polvo	w neto	0.3606	0.3696	0.3687	0.3649	0.3663	0.3638	0.3642	0.3662	0.3571	0.3688
	4	cápsula	w c/polvo	0.4372	0.4394	0.4361	0.4355	0.4331	0.4387	0.4436	0.4316	0.4362	0.4263
			w s/polvo	0.0716	0.0744	0.0760	0.0731	0.0725	0.0748	0.0745	0.0743	0.0759	0.0744
		polvo	w neto	0.3656	0.3650	0.3601	0.3624	0.3606	0.3639	0.3691	0.3573	0.3603	0.3519
	5	cápsula	w c/polvo	0.4499	0.4483	0.4506	0.4518	0.4537	0.4528	0.4506	0.4435	0.4494	0.4471
			w s/polvo	0.0740	0.0746	0.0741	0.0743	0.0742	0.0746	0.0728	0.0716	0.0737	0.0728
		polvo	w neto	0.3759	0.3737	0.3765	0.3775	0.3795	0.3782	0.3778	0.3719	0.3757	0.3743

Tamaño de cápsula:	1	Fecha de elaboración:	07-Dic-07
Número de lote:	2	Fecha de análisis:	10-Dic-07
Instrumento de medición:	Balanza analítica marca ADAM, modelo PW254.	#Inventario:	UNAM 2241891

Muestreo	PM	n	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
4	1	cápsula	w c/polvo	0.4473	0.4397	0.4506	0.4512	0.4506	0.4339	0.4435	0.4376	0.4494	0.4329
			w s/polvo	0.0746	0.0715	0.0739	0.0743	0.0719	0.0731	0.0730	0.0731	0.0711	0.0752
		polvo	w neto	0.3727	0.3682	0.3767	0.3769	0.3787	0.3608	0.3705	0.3645	0.3783	0.3577
	2	cápsula	w c/polvo	0.4470	0.4439	0.4387	0.4379	0.4368	0.4463	0.4499	0.4443	0.4346	0.4458
			w s/polvo	0.0731	0.0734	0.0715	0.0739	0.0738	0.0760	0.0763	0.0744	0.0740	0.0746
		polvo	w neto	0.3739	0.3705	0.3672	0.3640	0.3630	0.3703	0.3736	0.3699	0.3606	0.3712
	3	cápsula	w c/polvo	0.4455	0.4319	0.4446	0.4453	0.4430	0.4409	0.4441	0.4497	0.4423	0.4425
			w s/polvo	0.0722	0.0728	0.0754	0.0751	0.0739	0.0715	0.0742	0.0707	0.0739	0.0720
		polvo	w neto	0.3733	0.3591	0.3692	0.3702	0.3691	0.3694	0.3699	0.3790	0.3684	0.3705
	4	cápsula	w c/polvo	0.4397	0.4460	0.4396	0.4393	0.4385	0.4376	0.4421	0.4380	0.4316	0.4370
			w s/polvo	0.0740	0.0736	0.0753	0.0750	0.0725	0.0705	0.0717	0.0746	0.0731	0.0738
		polvo	w neto	0.3657	0.3724	0.3643	0.3643	0.3660	0.3671	0.3704	0.3634	0.3585	0.3632
	5	cápsula	w c/polvo	0.4512	0.4497	0.4459	0.4471	0.4461	0.4474	0.4554	0.4503	0.4493	0.4529
			w s/polvo	0.0723	0.0753	0.0732	0.0746	0.0745	0.0732	0.0752	0.0750	0.0732	0.0752
		polvo	w neto	0.3789	0.3744	0.3727	0.3725	0.3716	0.3742	0.3802	0.3753	0.3761	0.3777

TABULACIÓN DE DATOS

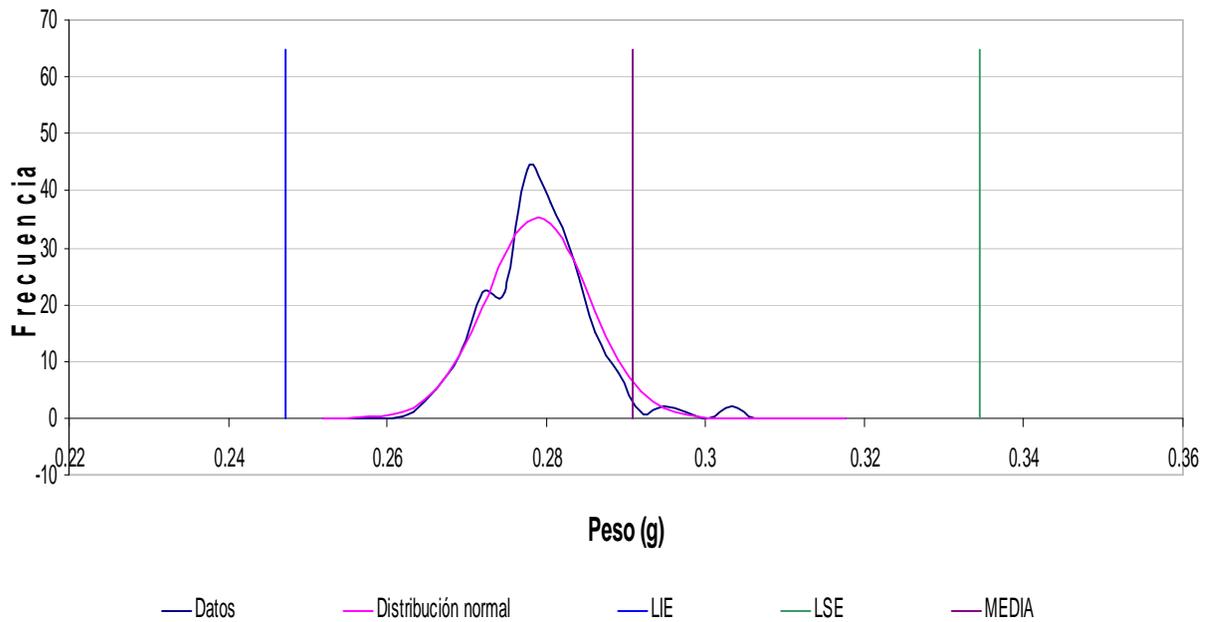


Tamaño de cápsula:		2					Fecha de elaboración:		07-Dic-07				
Número de lote:		3					Fecha de análisis:		11-Dic-07				
Instrumento de medición:		Balanza analítica marca ADAM, modelo PW254.					#Inventario:		UNAM 2241891				
Muestreo	PM	n	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
1	1	cápsula	w c/polvo	0.3359	0.3254	0.3275	0.3423	0.3418	0.3438	0.3418	0.3397	0.3393	0.3373
			w s/polvo	0.0622	0.0602	0.0573	0.0606	0.0594	0.0599	0.0615	0.0605	0.0601	0.0603
		polvo	w neto	0.2737	0.2652	0.2702	0.2817	0.2824	0.2839	0.2803	0.2792	0.2792	0.2770
	2	cápsula	w c/polvo	0.3338	0.3376	0.3362	0.3342	0.3316	0.3283	0.3315	0.3411	0.3228	0.3359
			w s/polvo	0.0611	0.0584	0.0588	0.0605	0.0589	0.0602	0.0600	0.0608	0.0608	0.0584
		polvo	w neto	0.2727	0.2792	0.2774	0.2737	0.2727	0.2681	0.2715	0.2803	0.2620	0.2775
	3	cápsula	w c/polvo	0.3381	0.3439	0.3388	0.3363	0.3454	0.3280	0.3414	0.3382	0.3411	0.3333
			w s/polvo	0.0595	0.0607	0.0599	0.0614	0.0589	0.0589	0.0600	0.0598	0.0607	0.0598
		polvo	w neto	0.2786	0.2832	0.2789	0.2749	0.2865	0.2691	0.2814	0.2784	0.2804	0.2735
	4	cápsula	w c/polvo	0.3369	0.3482	0.3361	0.3402	0.3391	0.3405	0.3322	0.3360	0.3348	0.3410
			w s/polvo	0.0601	0.0586	0.0603	0.0588	0.0595	0.0588	0.0594	0.0585	0.0601	0.0597
		polvo	w neto	0.2768	0.2896	0.2758	0.2814	0.2796	0.2817	0.2728	0.2775	0.2747	0.2813
	5	cápsula	w c/polvo	0.3448	0.3407	0.3462	0.3510	0.3448	0.3430	0.3503	0.3461	0.3448	0.3543
			w s/polvo	0.0607	0.0581	0.0595	0.0591	0.0585	0.0590	0.0602	0.0608	0.0599	0.0606
		polvo	w neto	0.2841	0.2826	0.2867	0.2919	0.2863	0.2840	0.2901	0.2853	0.2849	0.2937
2	1	cápsula	w c/polvo	0.3417	0.3237	0.3308	0.3326	0.3380	0.3399	0.3411	0.3375	0.3435	0.3431
			w s/polvo	0.0583	0.0585	0.0617	0.0601	0.0592	0.0568	0.0588	0.0607	0.0608	0.0610
		polvo	w neto	0.2834	0.2652	0.2691	0.2725	0.2788	0.2831	0.2823	0.2768	0.2827	0.2821
	2	cápsula	w c/polvo	0.3329	0.3396	0.3344	0.3348	0.3342	0.3370	0.3387	0.3387	0.3274	0.3386
			w s/polvo	0.0610	0.0594	0.0613	0.0593	0.0596	0.0596	0.0596	0.0608	0.0597	0.0594
		polvo	w neto	0.2719	0.2802	0.2731	0.2755	0.2746	0.2774	0.2791	0.2779	0.2677	0.2792
	3	cápsula	w c/polvo	0.3354	0.3448	0.3389	0.3326	0.3451	0.3387	0.3385	0.3340	0.3416	0.3281
			w s/polvo	0.0584	0.0600	0.0589	0.0612	0.0602	0.0607	0.0605	0.0589	0.0611	0.0586
		polvo	w neto	0.2770	0.2848	0.2800	0.2714	0.2849	0.2780	0.2780	0.2751	0.2805	0.2695
	4	cápsula	w c/polvo	0.3384	0.3426	0.3288	0.3411	0.3444	0.3335	0.3386	0.3384	0.3339	0.3382
			w s/polvo	0.0597	0.0581	0.0599	0.0588	0.0593	0.0607	0.0597	0.0589	0.0589	0.0594
		polvo	w neto	0.2787	0.2845	0.2689	0.2823	0.2851	0.2728	0.2789	0.2795	0.2750	0.2788
	5	cápsula	w c/polvo	0.3411	0.3475	0.3396	0.3433	0.3416	0.3419	0.3438	0.3463	0.3433	0.3490
			w s/polvo	0.0600	0.0600	0.0584	0.0592	0.0592	0.0584	0.0602	0.0612	0.0588	0.0599
		polvo	w neto	0.2811	0.2875	0.2812	0.2841	0.2824	0.2835	0.2836	0.2851	0.2845	0.2891
3	1	cápsula	w c/polvo	0.3362	0.3243	0.3319	0.3326	0.3320	0.3366	0.3585	0.3395	0.3277	0.3368
			w s/polvo	0.0603	0.0579	0.0596	0.0602	0.0596	0.0592	0.0598	0.0604	0.0581	0.0581
		polvo	w neto	0.2759	0.2664	0.2723	0.2724	0.2724	0.2774	0.2987	0.2791	0.2696	0.2787
	2	cápsula	w c/polvo	0.3411	0.3316	0.3324	0.3343	0.3338	0.3365	0.3292	0.3372	0.3280	0.3337
			w s/polvo	0.0616	0.0606	0.0604	0.0600	0.0611	0.0599	0.0590	0.0586	0.0612	0.0591
		polvo	w neto	0.2795	0.2710	0.2720	0.2743	0.2727	0.2766	0.2702	0.2786	0.2668	0.2746
	3	cápsula	w c/polvo	0.3360	0.3322	0.3364	0.3430	0.3356	0.3421	0.3371	0.3337	0.3337	0.3382
			w s/polvo	0.0601	0.0659	0.0576	0.0579	0.0590	0.0604	0.0579	0.0599	0.0593	0.0599
		polvo	w neto	0.2759	0.2663	0.2788	0.2851	0.2766	0.2817	0.2792	0.2738	0.2744	0.2783
	4	cápsula	w c/polvo	0.3367	0.3342	0.3354	0.3407	0.3350	0.3336	0.3339	0.3337	0.3324	0.3327
			w s/polvo	0.0594	0.0607	0.0591	0.0600	0.0574	0.0570	0.0592	0.0589	0.0595	0.0583
		polvo	w neto	0.2773	0.2735	0.2763	0.2807	0.2776	0.2766	0.2747	0.2748	0.2729	0.2744
	5	cápsula	w c/polvo	0.3418	0.3389	0.3497	0.3460	0.3425	0.3463	0.3479	0.3452	0.3550	0.3421
			w s/polvo	0.0586	0.0583	0.0596	0.0600	0.0603	0.0580	0.0596	0.0605	0.0610	0.0595
		polvo	w neto	0.2832	0.2806	0.2901	0.2860	0.2822	0.2883	0.2883	0.2847	0.2940	0.2826

Tamaño de cápsula:	2	Fecha de elaboración:	07-Dic-07
Número de lote:	3	Fecha de análisis:	11-Dic-07
Instrumento de medición:	Balanza analítica marca ADAM, modelo PW254.	#Inventario:	UNAM 2241891

Muestreo	PM	n	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
4	1	cápsula	w c/polvo	0.3301	0.3380	0.3302	0.3370	0.3377	0.3366	0.3457	0.3327	0.3448	0.3440
			w s/polvo	0.0508	0.0604	0.0590	0.0592	0.0601	0.0588	0.0603	0.0607	0.0605	0.0603
		polvo	w neto	0.2793	0.2776	0.2712	0.2778	0.2776	0.2778	0.2854	0.2720	0.2843	0.2837
	2	cápsula	w c/polvo	0.3318	0.3362	0.3352	0.3334	0.3425	0.3390	0.3371	0.3427	0.3315	0.3372
			w s/polvo	0.0595	0.0599	0.0589	0.0601	0.0609	0.0610	0.0583	0.0595	0.0585	0.0595
		polvo	w neto	0.2723	0.2763	0.2763	0.2733	0.2816	0.2780	0.2788	0.2832	0.2730	0.2777
	3	cápsula	w c/polvo	0.3379	0.3382	0.3279	0.3388	0.3497	0.3392	0.3334	0.3429	0.3620	0.3409
			w s/polvo	0.0580	0.0611	0.0588	0.0595	0.0602	0.0576	0.0585	0.0579	0.0597	0.0602
		polvo	w neto	0.2799	0.2771	0.2691	0.2793	0.2895	0.2816	0.2749	0.2850	0.3023	0.2807
	4	cápsula	w c/polvo	0.3380	0.3287	0.3399	0.3345	0.3576	0.339	0.3370	0.3388	0.3398	0.3306
			w s/polvo	0.0601	0.0590	0.0588	0.0598	0.0557	0.0586	0.0595	0.0595	0.0607	0.0583
		polvo	w neto	0.2779	0.2697	0.2811	0.2747	0.3019	0.2804	0.2775	0.2793	0.2791	0.2723
	5	cápsula	w c/polvo	0.3435	0.3439	0.3373	0.3386	0.3409	0.3477	0.3397	0.3448	0.3453	0.3354
			w s/polvo	0.0603	0.0598	0.0595	0.0598	0.0599	0.0586	0.0579	0.0585	0.0614	0.0582
		polvo	w neto	0.2832	0.2841	0.2778	0.2788	0.2810	0.2891	0.2818	0.2863	0.2839	0.2772

TABULACIÓN DE DATOS





Manufacturer's
Calibration Certificate

REPORT OF CALIBRATION

Model : **Handheld 3016**
 Sensor ID : **060302-019**
 Serial Number : **060302014**
 TRH Probe : **121277**
 Calibration date : **August 30 2007**

Calibration has been accomplished by size calibration as defined by ASTM F328-98 and Reapproved 2003. The accuracy of the standards and equipment in the calibration are traceable to the National Institute of Standards and Technology and unless otherwise noted, the accuracy ratios are equal to or greater than 4:1. A record of all work performed is maintained by Lighthouse Worldwide Solutions. All work performed is in accordance with Lighthouse Worldwide Solutions LWSC-101. Reproduction of this Certificate except in full is strictly forbidden without the written permission of Lighthouse Worldwide Solutions.

Calibration was under the following controlled conditions :

Flow rate : 0.100 CFM Temperature : 22.2 Deg ° C RH : 45.6 %

Threshold Voltages Settings

0.30 μm : 50.0 mV 0.50 μm : 361.0 mV 1.0 μm : 995 mV 3.0 μm : 2281 mV
 5.00 μm : 3804 mV 10.00 μm : 4240 mV

Calibration Spheres

Size : 0.300 Part No. : 3K-300 Lot No. 30639 Exp 31/03/08	Size : 0.499 Part No. : 3K-500 Lot No. 30657 Exp 31/03/08
Size : 1.020 Part No. : 3K-1000 Lot No. 30805 Exp 30/04/08	Size : 3.063 Part No. : 4K-03 Lot No. 30006 Exp 31/11/07
Size : 5.010 Part No. : DC-05 Lot No. 30746 Exp 31/10/09	Size : 9.50 Part No. : DC-10 Lot No. 30681 Exp 30/09/09

Calibration Procedure : GC/ELWSAPC05	Station : LWS2 1 CFM
Oscilloscope ID : B020400	Cal Due : June 20 2008
MCA ID : 2497	Cal Due : December 12 2007
Flow Meter : 36062	Cal Due : July 30 2008
DMN ID : 22-816	Cal Due : July 17 2008
TRH REF. : 5480156	Cal Due : October 30 2007

Temperature and RH Measurements

RH %

Std	UUT	% Diff
72.30	71.00	1.30
31.40	30.80	0.60

Temp ° F

Std.	UUT	° C
22.4	22.0	0.4

Signed: *Drew Lee* Title: *QC Mgr.*

12. ANÁLISIS DE RESULTADOS

Durante la revisión bibliográfica se encontró que en la regulación de diferentes países (por ejemplo: México, Estados Unidos, Canadá, la Comunidad Europea y Australia) contempla a la validación de procesos dentro de su contenido. Cada uno señala su importancia y en qué consiste; además se observó que los conceptos que utiliza cada uno son equivalentes. Sin embargo ninguna de ellas establece planes de trabajo bien definidos para efectuar una calificación o validación, ya que los criterios y especificaciones varían de acuerdo al proceso, Laboratorio Farmacéutico o país, dado que cada uno trabaja de manera diferente.

Una gran parte del desarrollo de este proyecto se enfocó a reunir, revisar, actualizar y generar la documentación necesaria (PNO's relacionados al área y equipo, Protocolos y Reportes, Certificados de calibración) y requerida para efectuar la calificación de Instalación, Operación y Desempeño de cada entidad evaluada.

La información utilizada para este trabajo se basó en el proyecto de norma PROY-NORM-059-SSA1-2004 debido a que le da mayor importancia y contiene más información relacionada a la validación, además de que es más amplia en otros puntos que debe cumplir la Industria Farmacéutica en comparación con la NORMA NOM-059-SSA1-1993.

Durante la calificación de área se observaron desviaciones, como el que no cerrara correctamente la puerta, la presencia de daños arquitectónicos y el número de partículas/m³ que no cumplían con las especificaciones establecidas en el PROY-NORM-059-SSA1-2004, sin embargo dado que estos problemas no pudieron ser solucionados durante la calificación correspondiente, solo se informa al responsable de la planta quien debe tomar las acciones correctivas pertinentes.

No se puede hacer una conclusión certera sobre los factores que influyen en la contaminación microbiológica del área, dado que el principal problema es la falta de bancos de filtros en el sistema de aire, por consecuencia que el resultado del conteo de partículas no cumpla con la especificación establecida.

Los problemas detectados requieren que sean invertidos recursos financieros para su solución, los cuales deben ser solicitados a la Universidad y dado que esto tiene como consecuencia que el tiempo invertido en este trabajo sea mayor por los trámites que deben ser realizados se decide concluir con cada etapa de la calificación aunque las desviaciones encontradas no sean resueltas por el momento; sin embargo la principal razón por la cual se toma esta decisión es que los productos que se fabrican en los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza tienen como finalidad la docencia y no el consumo humano.

Durante la calificación del equipo se observan desviaciones como: la orientación de las cápsulas y dificultades para retirar el compactador de polvos, además de que la tolva no se ajusta correctamente a la base de la llenadora, por lo que al realizar el llenado de

las cápsulas se genera acumulación de polvo en las orillas, debido a esto el llenado de las cápsulas se hizo de manera precautoria. Estas desviaciones no fueron solucionadas al considerar que requieren la intervención de personal experto en el mantenimiento de la encapsuladora, por lo que únicamente se informa al responsable de la planta quien debe tomar las acciones pertinentes.

Para la calificación de desempeño el muestreo de las cápsulas se realizó en 5 puntos seleccionados, para asegurar que el llenado de las 150 cápsulas es uniforme, independientemente del lugar donde se encuentren distribuidas en la base de la llenadora, con este muestreo se observa también que las cápsulas que están en el centro se llenan mejor que las que están en los extremos.

13. CONCLUSIONES

La calificación del área de encapsulado y de la encapsuladora marca DOTT BONAPACE & C (llenadora modelo B/B-3/S con número de inventario UNAM 206279 y orientadora modelo A/B-A/S con número de inventario UNAM 206280) demuestra que cumplen con su principal objetivo que es propiciar el proceso de enseñanza-aprendizaje en los alumnos de la carrera Química Farmacéutico Biológica en escenarios reales como lo son los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza.

Se documenta la calificación de área y equipo con los protocolos y reportes de calificación para cada entidad evaluada.

Este trabajo deja información teórica y práctica relacionada a la validación que puede ser utilizada por estudiantes de la carrera de Química Farmacéutico Biológica que deseen conocer estos temas mas a fondo, dado que en el plan de estudios no contempla un análisis detallado del tema, así mismo sirve como fuente de información para la calificación posterior de otras áreas y equipos de la Planta Piloto Farmacéutica de los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza.

14. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Aulton M. Farmacia. La ciencia del diseño de las formas farmacéuticas. 2ª ed. Madrid: Editorial Elsevier, 2004: 572-573.
2. Secretaria de Salud. Proyecto de Norma Oficial Mexicana, PROY-NOM-059-SSA1-2004, Buenas Prácticas de Fabricación para Establecimientos de la Industria Químico Farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos (modifica a la NOM-059-SSA1-1993, publicada el 31 de julio de 1998). Diario Oficial de la Federación, 2005.
3. Cervantes M., Gómez C., et al. Tópicos selectos de tecnología farmacéutica. Validación de procesos. México: Asociación Farmacéutica Mexicana A.C., 2003: 14-17
4. Comisión Interinstitucional de Buenas Prácticas de Fabricación. Buenas Prácticas de Validación. México, 2006:19-20, 42-48, 74-78, 80-93.
5. European Commission. Guide to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use. Annex 15, Calcification and Validation, 2001.
6. Tesis Digitales UNMSM. Validación concurrente del proceso de fabricación de tabletas recubiertas de Amoxicilina 500 mg. [en Internet] Flores J. [citado el 20/feb/2007, 19:07] disponible en www.sisbib.unmsm.edu.pe/bibvirtualdata/Tesis/Salud/Flores_JJ/Gener.pdf
7. Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme. Recommendations on Validation Master plan, installation and operational qualification, non-sterile process validation, cleaning validation. [en Internet] 1 July 2004. [citado el 14/mar/2007, 13:44] Disponible en <http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-4/pdfs-en/cap2en200408.pdf>
8. Organización Mundial de la Salud. Guía de la OMS sobre los requisitos de las prácticas adecuadas de fabricación (PAF), segunda parte: Validación. [en Internet] Geneva 1998. [citado el 26/ene/2007, 18:27] disponible en www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF/www9811.pdf
9. Quality Management Systems: Process Validation Guidance. [En Internet]. The Global Harmonization Task Force, 2ª ed, enero 2004. [citado 30/agosto/2007, 15:03]. Disponible en www.ghtf.org/documents/sg3/sg3_fd_n99-10_edition2.pdf
10. Celis J. 2006. Fabricación de tabletas de Clorhidrato de Trihexifeno por vía húmeda y por compresión directa para determinar el efecto a través del Cpk. Tesis Lic. QFB. D.F., México. FES Zaragoza, UNAM.
11. Estudio de capacidad Potencial de la calidad. [En Internet]. Fundibeq ANDES [Citado 25/septiembre/2007, 15:55]. Disponible en www.fundibeq.org/metodologias/herramientas/estudios_de_capacidad.pdf
12. Torres B. Importancia de la capacidad de proceso en la eficacia de acondicionamiento de semisólidos. FES Zaragoza, UNAM. 2006:10,13
13. Kieffer R., Torbeck L. Validación y capacidad de proceso. Pharmaceutical Technology 1999 Julio-Agosto; 3(4):. 44-52
14. Control estadístico de proceso: Capacidad de proceso. [En Internet][Citado 25/septiembre/2007, 16:00]. Disponible en www.eie.fceia.unr.edu.ar/ftp/Gestion%20de%20la%20calidad/control estadistico12.pdf

15. López J. 2001. Calificación de una tableteadora rotativa. Tesis Lic. QFB. D.F., México. FES Zaragoza, UNAM.
16. Secretaria de Salud. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 8ª ed. México. Vol II., 2004: 1357-1359
17. Gennaro A. Remington. Farmacia. 20ª ed, Buenos Aires. Editorial Médica Panamericana, 2003; Vol I. 1012-1031.
18. Tomson J., Davidow L. Practica contemporánea en farmacia, 2ª ed. México. Editorial McGraw Hill, 2004: 314-331.
19. Panacea @. Notas galénicas: Cápsulas. [en Internet] Navascués I., Hernández F. [Citado el 20/feb/2007, 20:00], disponible en www.medtrad.org/panacea/IndiceGeneral/n13-14_tradyterm-navascues.pdf
20. Podczec F, Jones B. Pharmaceutical Capsules. 2ª ed, London. Pharmaceutical Express, 2004; 119-123.
21. Real Farmacopea Española 2ª ed, 2004; 580-582. [en Internet] [Citado el 19/feb/2007, 20:11], disponible en www.ugr.es/~adolfin/a/asignaturas/formasfarmaceuticasRFE.pdf
22. Comisión Interinstitucional de Buenas Prácticas de Fabricación (Cipam). Manejo de No Conformidades; Monografía Técnica No. 20, México, D.F, 2004.
23. QFB Pérez D.O. (2000). Establecimiento de Sistemas de Documentación en la Industria Farmacéutica. Informacéutico; Universidad Simón Bolívar. México D, F.
24. Wrigley G. Facility Validation, theory, practice and tools. Boca Raton. Ed. CRC PRESS, 2004: 128.
25. NORMA Oficial Mexicana NOM-R-50/2-1981, Guía para la redacción, estructuración y presentación de las normas oficiales mexicanas, Parte 2. Materias primas y Productos farmacéuticos, así como el Aviso de la Declaratoria de vigencia. Diario Oficial; jueves 14 de mayo de 1981.
26. DOTT BONAPACE & C Pharmaceutical Machinery Division. Instruction manuals, semi-automatic capsule inserter (Mod.AB-4S) and capsule filling machine (Mod. BB-3S).
27. Pharmacopoeia Convention, Inc. United States Pharmacopoeia 30/ National formulary 24. Rockeville, MD: U.S Pharmacopeial Convention, Inc. 2006. P.P: 416 – 421.
28. Rowe R., Sheskey P., Owen S. Handbook of pharmaceutical excipients. London, 5ª ed. Pharmaceutical Press, 2006: 396-398
29. Procedimiento Normalizado de Operación para determinación de velocidad de flujo y ángulo de reposo. **PNO-0103-03-01.**
30. Procedimiento Normalizado de Operación para determinación de densidad aparente y densidad compactada. **PNO-0104-03-01.**
31. Procedimiento Normalizado de Operación para escribir, revisar y aprobar procedimientos **PNO-0001-03-05.**

15. ANEXOS

15.1. ANEXO 1

	UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICO BIOLÓGICA AREA FARMACÉUTICA LABORATORIOS FARMACEUTICOS ZARAGOZA	
PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN PARA ELABORAR PROTOCOLOS DE CALIFICACION DE AREAS	Código: PNO-0134-07-01	Sustituye: NUEVO
Área o módulo: FABRICACIÓN	Inicio de vigencia: abril del 2007	Próxima revisión: Abril del 2009
Página 1 de 9		

I. OBJETIVO

Establecer los lineamientos mínimos para la calificación de áreas de la Planta Piloto de los Laboratorios Farmacéuticos “Zaragoza”.

II. ALCANCE

Este procedimiento aplica a la calificación de las áreas de la Planta Piloto de los Laboratorios Farmacéuticos “Zaragoza”.

III. DISTRIBUCIÓN

A las personas involucradas en la calificación de áreas de la Planta Piloto de los Laboratorios Farmacéuticos “Zaragoza” y a los asesores responsables del proyecto.

IV. DEFINICIONES

- **Área**, al cuarto o conjunto de cuartos y espacios diseñados y construidos bajo especificaciones definidas. ⁽¹⁾
- **Área aséptica**, al área diseñada, construida y mantenida con el objeto de tener dentro de límites preestablecidos el número de partículas viables y no viables en superficies y medio ambiente. ⁽¹⁾
- **Calificación**: Evidencia documentada que proporciona un alto grado de certeza de que un equipo, área, o sistema producirá consistentemente un resultado dentro de especificaciones previamente establecidas. ⁽²⁾
- **Calificación de Instalación (CI)**: Verificación documentada de que las instalaciones, sistemas y equipos cumplen con las especificaciones de diseño y que están instalados en forma adecuada para su uso. ⁽²⁾
- **Calificación de Operación (CO)**: Verificación documentada de que las instalaciones sistemas y equipos funcionan en forma adecuada de acuerdo a los parámetros de operación con base en el diseño. ⁽²⁾
- **Calificación de Desempeño o Ejecución (CE)**: Verificación documentada de que las instalaciones, sistemas y equipos, se desempeñan en forma adecuada a los parámetros específicos del proceso en que serán utilizados. ⁽²⁾

ELABORADO POR: SARAHI MÉNDEZ ROMERO FECHA: 9-ABRIL-2007	REVISADO POR: QFB. M ^a DE LOURDES CERVANTES M. QFB. M ^a CIRENIA SANDOVAL LÓPEZ FECHA: 24-ABRIL-2007	APROBADO POR: QFB. DOMITILA BURGOS JARA RESPONSABLE SANITARIO FECHA: 02-MAYO-2007
---	--	--

	UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICO BIOLÓGICA AREA FARMACÉUTICA LABORATORIOS FARMACEUTICOS ZARAGOZA		
PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN PARA ELABORAR PROTOCOLOS DE CALIFICACION DE AREAS	Código: PNO-0134-07-01	Sustituye: NUEVO	Página 2 de 9
Área o módulo: FABRICACIÓN	Inicio de vigencia: abril del 2007	Próxima revisión: Abril del 2009	

- **Control de Cambios:** Conjunto de actividades documentadas que especifica los pasos para incorporar modificaciones previstas y que pueden impactar la calidad y desempeño. ⁽²⁾
- **Criterios de Aceptación:** Especificación del producto y el criterio de aceptar o rechazar con base en niveles de calidad de aceptación o rechazo, asociado a un plan de muestreo. ⁽¹⁾
- **Especificación:** A la descripción de un material, sustancia o producto, que incluye los parámetros de calidad, sus límites de aceptación y la referencia de los métodos a utilizar para su determinación. ⁽³⁾
- **Desviación:** Es la modificación resultado de variaciones accidentales, negligentes, aleatorias o planeadas en áreas, servicios, procesos o sistemas del procedimiento operativo en planta que implican la falta de cumplimiento de lo establecido en un documento oficial y que puede afectar la calidad del producto. ⁽³⁾
- **Informe o Reporte de Calificación:** Documento en que se reúnen los registros, resultados y evaluación de un programa de calificación finalizado. Puede también contener propuestas de mejora de los procesos o el equipo. ⁽⁴⁾
- **Protocolo de Calificación o Validación:** Es la evidencia documentada que demuestra que a través de un proceso específico se obtiene un producto que cumple consistentemente con las especificaciones. ⁽⁵⁾
- **Recalificación:** procedimiento escrito aprobado utilizado para regresar a un estado validado o calificado de un proceso, equipo o sistema después de un trabajo de mantenimiento o cambios menores hechos a estos. ⁽⁶⁾

V. POLÍTICA

Es responsabilidad del asesor dar a conocer este documento y verificar su correcta aplicación.

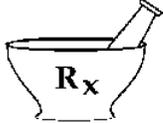
Es responsabilidad de Alumnos, Servicios Sociales y profesores seguir este procedimiento para la elaboración de Protocolos de Calificación.

VI. PROCEDIMIENTO

El procedimiento está estructurado para elaborar y ejecutar protocolos considerando las etapas de calificación (CI, CO y CE).

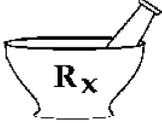
- En resumen consiste en:

ELABORADO POR: SARAHÍ MÉNDEZ ROMERO FECHA: 9-ABRIL-2007	REVISADO POR: QFB. M ^a DE LOURDES CERVANTES M. QFB. M ^a CIRENIA SANDOVAL LÓPEZ FECHA: 24-ABRIL-2007	APROBADO POR: QFB. DOMITILA BURGOS JARA RESPONSABLE SANITARIO FECHA: 02-MAYO-2007
---	--	--

	UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICO BIOLÓGICA AREA FARMACÉUTICA LABORATORIOS FARMACEUTICOS ZARAGOZA	
PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN PARA ELABORAR PROTOCOLOS DE CALIFICACION DE AREAS	Código: PNO-0134-07-01	Sustituye: NUEVO
Área o módulo: FABRICACIÓN	Inicio de vigencia: abril del 2007	Próxima revisión: Abril del 2009

- a) Elaborar un Protocolo por escrito.
- b) Revisar y aprobar el protocolo.
- c) Ejecutar el Protocolo.
- d) Registrar los resultados obtenidos, documentando las desviaciones observadas.
- e) Elaboración del reporte.

- Los protocolos tendrán en cada hoja el siguiente encabezado:

	UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICO BIOLÓGICA AREA FARMACÉUTICA LABORATORIOS FARMACEUTICOS ZARAGOZA	
TITULO DEL PROTOCOLO	Código: #-#-#	Página __ de __
Área o módulo:	Inicio de vigencia:	

- Los protocolos tendrán en cada hoja el siguiente pie de página:

ELABORADO POR:	REVISADO POR:	APROBADO POR:
Nombre:	Nombre:	Nombre:
FECHA: dd-mm-aa	FECHA: dd-mm-aa	FECHA: dd-mm-aa

- El contenido del protocolo incluirá como mínimo lo siguiente:

- © Código de identificación.
- © Objetivo general.
- © Alcance
- © Responsabilidades.
- © Criterios de recalificación
- © Diagrama de flujo
- © Cronograma
- © Organización del documento
- © Resumen de las características de la entidad a evaluar
- © Recursos a utilizar
- © Criterios de aceptación
- © Firmas de elaboración, revisión y autorización.

Al término de todas las etapas se deben establecer criterios de recalificación observando los lineamientos vigentes.

ELABORADO POR: SARAHÍ MÉNDEZ ROMERO FECHA: 9-ABRIL-2007	REVISADO POR: QFB. M ^a DE LOURDES CERVANTES M. QFB. M ^a CIRENIA SANDOVAL LÓPEZ FECHA: 24-ABRIL-2007	APROBADO POR: QFB. DOMITILA BURGOS JARA RESPONSABLE SANITARIO FECHA: 02-MAYO-2007
---	--	--

	UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICO BIOLÓGICA AREA FARMACÉUTICA LABORATORIOS FARMACEUTICOS ZARAGOZA		
	PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN PARA ELABORAR PROTOCOLOS DE CALIFICACION DE AREAS Área o módulo: FABRICACIÓN	Código: PNO-0134-07-01 Inicio de vigencia: abril del 2007	

a) ELABORACIÓN DE PROTOCOLOS

Se recomienda elaborar un solo protocolo donde se incluyan la Calificación de Instalación, Operación y Desempeño, dividiéndolo por secciones que incluyan:

1. Título del tipo de calificación a realizar
2. Establecer los objetivos específicos de cada tipo de calificación
3. Listar los instrumentos de medición requeridos para cada prueba de calificación
4. Describir las pruebas a seguir para cada tipo de calificación:
 - 4.1. Utilizar el siguiente formato para describir la metodología.
 - 4.1.1. En la primera columna describir brevemente el requerimiento a evaluar.
 - 4.1.2. En la segunda columna establecer los criterios de aceptación con los que se debe contrastar el resultado.
 - 4.1.3. En la tercera columna describir el método de prueba que se debe utilizar para evaluar el requerimiento.
 - 4.1.4. En la cuarta columna registrar los resultados obtenidos de ejecutar el método de prueba.
 - 4.1.5. Contrastar el resultado obtenido contra el criterio de aceptación y escribir el dictamen correspondiente utilizando las palabras “CONFOME” o “NO CONFORME”.

REQUERIMIENTO	CRITERIO DE ACEPTACIÓN	METODO DE PRUEBA	RESULTADO	DICTAMEN

4.2. Tomar en cuenta las siguientes características a evaluar del equipo de acuerdo al tipo de calificación y tomar en cuenta las que apliquen:

4.2.1. CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN (CI)

La instalación cumplirá con las especificaciones de requerimientos de suelo y de diseño de acuerdo a la función de la entidad evaluada, entre ellos:

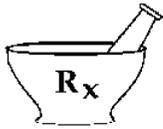
- ü El equipo presente en el área está ubicado de acuerdo en lo indicado en los planos del cuarto correspondiente.
- ü El área está identificada lejos de la luz solar directa.
- ü El área le permita a los equipos que se encuentran en ella, estar protegidos contra polvo.

ELABORADO POR: SARAHI MÉNDEZ ROMERO FECHA: 9-ABRIL-2007	REVISADO POR: QFB. M ^a DE LOURDES CERVANTES M. QFB. M ^a CIRENIA SANDOVAL LÓPEZ FECHA: 24-ABRIL-2007	APROBADO POR: QFB. DOMITILA BURGOS JARA RESPONSABLE SANITARIO FECHA: 02-MAYO-2007
---	--	--

	UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICO BIOLÓGICA AREA FARMACÉUTICA LABORATORIOS FARMACEUTICOS ZARAGOZA		
PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN PARA ELABORAR PROTOCOLOS DE CALIFICACION DE AREAS	Código: PNO-0134-07-01	Sustituye: NUEVO	Página 5 de 9
Área o módulo: FABRICACIÓN	Inicio de vigencia: abril del 2007	Próxima revisión: Abril del 2009	

- Ü El horario de uso va acorde con las operaciones que en ella se realicen.
- Ü Permite el libre flujo del personal y materiales que se involucran con el equipo.
- Ü El personal puede desempeñar sus actividades apropiadamente.
- Ü Servicio eléctrico identificado libre de polvo y de acuerdo a requerimientos.
- Ü Todos los equipos que se encuentren en el área están identificados y con estatus de uso y limpieza.
- Ü Las paredes, piso y techo del área no presentan evidencia físicas de daños.
- Ü Las paredes, piso y techo tienen pintura homogénea, lisos, sin manchas.
- Ü Las paredes, piso y techo cuentan con superficies construidas sin depresiones y/o huecos o bordes salientes.
- Ü El recubrimiento de las paredes, piso y techo es de materiales que resistan los agentes químicos de limpieza y sanitización.
- Ü El recubrimiento de las paredes, piso y techo es de material liso que facilitan su limpieza.
- Ü Las uniones techo-pared, pared-pared y pared-piso están terminadas con curvas sanitarias.
- Ü Las puertas y ventanas están fabricadas de materiales que previenen la contaminación del área.
- Ü Las puertas y ventanas están fabricadas de tal manera que garantizan su resistencia y se ajustan con sus marcos tanto en la parte superior como en la inferior.
- Ü Las puertas y ventanas están diseñadas de tal manera que son una barrera efectiva contra contaminantes.
- Ü Antes de entrar al área se encuentran indicaciones sobre los requisitos para el acceso.
- Ü Los accesos y salidas del personal se encuentran identificados, incluyendo salidas de emergencia.
- Ü La calidad del aire es apropiada para la clasificación del área.
- Ü Los filtros, rejillas o difusores están a nivel con el techo o las paredes.
- Ü Las tuberías están instaladas de manera que no corren a través de las partes expuestas de las paredes del interior del área. Solo aparecen expuestas las salidas correspondientes a cada servicio.
- Ü Las lámparas están diseñadas y construidas de tal forma que eviten la acumulación de polvo y permitan su limpieza.
- Ü Las condiciones de trabajo (temperatura, vibraciones, humedad, ruido o polvo) no perjudican al operador ni al producto, directa o indirectamente.

ELABORADO POR: SARAHÍ MÉNDEZ ROMERO FECHA: 9-ABRIL-2007	REVISADO POR: QFB. M ^a DE LOURDES CERVANTES M. QFB. M ^a CIRENIA SANDOVAL LÓPEZ FECHA: 24-ABRIL-2007	APROBADO POR: QFB. DOMITILA BURGOS JARA RESPONSABLE SANITARIO FECHA: 02-MAYO-2007
---	--	--

	UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICO BIOLÓGICA ÁREA FARMACÉUTICA LABORATORIOS FARMACEUTICOS ZARAGOZA		
PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN PARA ELABORAR PROTOCOLOS DE CALIFICACION DE AREAS	Código: PNO-0134-07-01	Sustituye: NUEVO	Página 6 de 9
Área o módulo: FABRICACIÓN	Inicio de vigencia: abril del 2007	Próxima revisión: Abril del 2009	

- Ü Las presiones diferenciales del aire están balanceadas de tal forma que eviten cualquier tipo de contaminación.
- Ü Los servicios disponibles en el área son adecuados de acuerdo a la operación que en ella se realiza.
- Ü Los accesorios del área (teléfono, mesa, bancos, etc.) son adecuados en materiales y numero para las actividades que en ella se realizan.
- Ü Todos los elementos que conforman el área se encuentran en su lugar.
- Ü Cuenta con programas de limpieza, sanitización y mantenimiento del área.

4.2.2. CALIFICACIÓN DE LA OPERACIÓN (CO)

La CO incluirá, pero no se limitará, a lo siguiente:

- Ü Los contactos eléctricos coinciden con el voltaje especificado.
- Ü Al apretar el contacto de iluminación, las lámparas se iluminan y el área está iluminada de forma adecuada.
- Ü La puerta del área abre y cierra sin dificultad.
- Ü Los usuarios pueden pasar fácilmente en el espacio disponible, así como los materiales y/o equipos que se usan pueden entrar y salir sin dificultad, y sin maltratar las áreas.
- Ü Los servicios disponibles en el área funcionan.

4.2.3. CALIFICACIÓN DEL DESEMPEÑO (CE)

La CE para el caso de áreas incluirá al menos:

- Ü Velocidad de aire a nivel difusor o filtro HEPA.
- Ü Conteo de partículas a nivel de área y difusor o filtro HEPA.
- Ü Temperatura del área.
- Ü Humedad relativa.
- Ü Presión diferencial entre las áreas.
- Ü Calculo del número de cambios por hora.
- Ü Biocarga ambiental.
- Ü Nivel de iluminación.

Los valores para cada una de las pruebas anteriores estarán definidos por la regulación correspondiente, por el tipo de área y tipo de actividad que en ella se efectúen.

ELABORADO POR: SARAHÍ MÉNDEZ ROMERO FECHA: 9-ABRIL-2007	REVISADO POR: QFB. M ^a DE LOURDES CERVANTES M. QFB. M ^a CIRENIA SANDOVAL LÓPEZ FECHA: 24-ABRIL-2007	APROBADO POR: QFB. DOMITILA BURGOS JARA RESPONSABLE SANITARIO FECHA: 02-MAYO-2007
---	--	--

	UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICO BIOLÓGICA AREA FARMACÉUTICA LABORATORIOS FARMACEUTICOS ZARAGOZA		
	PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN PARA ELABORAR PROTOCOLOS DE CALIFICACION DE AREAS	Código: PNO-0134-07-01	
Área o módulo: FABRICACIÓN	Inicio de vigencia: abril del 2007	Próxima revisión: Abril del 2009	

Las pruebas se tendrán que realizar en condiciones estáticas y dinámicas, y en ambas cumplirán con especificaciones.

5. Desviaciones, estas se deben documentar utilizando el siguiente formato:

Descripción de la Desviación	1.	
	2.	
	3.	
Dictamen sobre la Desviación.	Se resolvió satisfactoriamente. Ver solución abajo. [] [] [] No se resolvió. Ver plan a seguir abajo. [] [] []	
Solución / Plan de acción	1.	
	2.	
	3.	
Certificación de la corrección/no corrección de la Desviación.	Realizado por: _____ Revisado por: _____	Fecha: _____ Fecha: _____

5.1. En la primera sección del formato describir brevemente la desviación presentada durante la etapa de calificación correspondiente, utilizando una fila numerada por desviación. colocar entre corchetes [] el requerimiento seguido del número de página donde se presentó la desviación utilizando pág ___ de ___.

5.2. En la segunda sección del documento colocar el número que ocupa la desviación en la primera sección entre los corchetes de acuerdo al dictamen tomado: Se resolvió o No se resolvió.

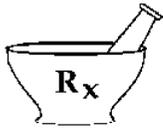
5.3. En la tercera sección del formato describir la solución si la desviación ha sido resuelta, de lo contrario escribir el plan de acción a seguir. Utilizar la fila numerada con el número que ocupa la desviación en la primera sección.

5.4. En la cuarta sección escribir el nombre de quien realiza el informe de la desviación y quien revisa, colocando la fecha en cada actividad realizada.

6. Realizar una evaluación final, describiendo los aspectos críticos de la calificación, utilizar la siguiente tabla para señalar su dictamen:

Pasa	Falla

ELABORADO POR: SARAHI MÉNDEZ ROMERO FECHA: 9-ABRIL-2007	REVISADO POR: QFB. M ^a DE LOURDES CERVANTES M. QFB. M ^a CIRENIA SANDOVAL LÓPEZ FECHA: 24-ABRIL-2007	APROBADO POR: QFB. DOMITILA BURGOS JARA RESPONSABLE SANITARIO FECHA: 02-MAYO-2007
---	--	--

	UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICO BIOLÓGICA AREA FARMACÉUTICA LABORATORIOS FARMACEUTICOS ZARAGOZA		
PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN PARA ELABORAR PROTOCOLOS DE CALIFICACION DE AREAS	Código: PNO-0134-07-01	Sustituye: NUEVO	Página 8 de 9
Área o módulo: FABRICACIÓN	Inicio de vigencia: abril del 2007	Próxima revisión: Abril del 2009	

7. Colocar una sección de firmas donde se establezca quien realizó la calificación y quien revisó.

b) REVISAR Y APROBAR EL PROTOCOLO

Se revisará el contenido de los protocolos (si se necesitan hacer correcciones se harán y volverá a revisarse) y se aprobará por el departamento correspondiente para su ejecución.

c) EJECUCIÓN DEL PROTOCOLO

El protocolo autorizado debe ser ejecutado llevando a cabo la metodología propuesta y se registraran inmediatamente los resultados obtenidos en los formatos destinados a esta función.

Se deben registrar los instrumentos utilizados de acuerdo a la prueba realizada, así como sus datos de identificación.

d) REGISTRAR LOS RESULTADOS OBTENIDOS, DOCUMENTANDO LAS DESVIACIONES OBSERVADAS

Registrar los resultados obtenidos en los formatos correspondientes a la calificación realizada. Si durante la ejecución del protocolo se presentaran desviaciones, es necesario documentar dichas desviaciones, en los formatos destinados para está función, así como las acciones correctivas que sean necesarias durante la ejecución del protocolo. Las desviaciones ya resueltas deben ser aprobadas por el responsable del proyecto.

e) ELABORACIÓN DEL REPORTE

Al dar por terminado la ejecución del protocolo se debe elaborar el reporte de la calificación, siguiendo el Procedimiento Normalizado de Operación para la Elaboración de Reportes de Calificación **PNO-0142-07-01**

ELABORADO POR: SARAHÍ MÉNDEZ ROMERO FECHA: 9-ABRIL-2007	REVISADO POR: QFB. M ^a DE LOURDES CERVANTES M. QFB. M ^a CIRENIA SANDOVAL LÓPEZ FECHA: 24-ABRIL-2007	APROBADO POR: QFB. DOMITILA BURGOS JARA RESPONSABLE SANITARIO FECHA: 02-MAYO-2007
---	--	--

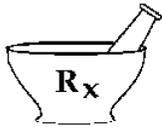
	UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICO BIOLÓGICA AREA FARMACÉUTICA LABORATORIOS FARMACEUTICOS ZARAGOZA		
PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN PARA ELABORAR PROTOCOLOS DE CALIFICACION DE AREAS	Código: PNO-0134-07-01	Sustituye: NUEVO	Página 9 de 9
Área o módulo: FABRICACIÓN	Inicio de vigencia: abril del 2007	Próxima revisión: Abril del 2009	

VII REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-1993, Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos.
2. Comisión Interinstitucional de Buenas Prácticas de Fabricación (Cipam). Buenas Practicas de Validación; Monografía Técnica No. 24, México, D.F, 2006.
3. Comisión Interinstitucional de Buenas Prácticas de Fabricación (Cipam). Manejo de No Conformidades; Monografía Técnica No. 20, México, D.F, 2004.
4. Díaz C, et al. Temas selectos de tecnología farmacéutica. Validación de procesos. México. Editorial Asociación Farmacéutica Mexicana A.C., 2003: 64
5. QFB Pérez D.O. (2000). Establecimiento de Sistemas de Documentación en la Industria Farmacéutica. Informacéutico; Universidad Simón Bolívar. México D, F.
6. Wrigley G. Facility Validation, theory, practice and tools. Boca Raton. Ed. CRC PRESS, 2004: 128.
7. Procedimiento Normalizado de Operación para escribir, revisar y aprobar procedimientos PNO-0001-03-05.

ELABORADO POR: SARAHÍ MÉNDEZ ROMERO FECHA: 9-ABRIL-2007	REVISADO POR: QFB. M ^a DE LOURDES CERVANTES M. QFB. M ^a CIRENIA SANDOVAL LÓPEZ FECHA: 24-ABRIL-2007	APROBADO POR: QFB. DOMITILA BURGOS JARA RESPONSABLE SANITARIO FECHA: 02-MAYO-2007
---	--	--

15.2. ANEXO 2

		UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICO BIOLÓGICA AREA FARMACÉUTICA LABORATORIOS FARMACEUTICOS ZARAGOZA			
PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN PARA LA ELABORACIÓN DE PROTOCOLOS DE CALIFICACIÓN DE EQUIPO	DE	Código: PNO-0135-07-01	Sustituye: NUEVO	Página 1 de 9	
Área o módulo: FABRICACIÓN		Inicio de vigencia: abril del 2007	Próxima revisión: abril del 2009		

I. OBJETIVO

Establecer los lineamientos para la calificación de equipos en los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza, para asegurar que sean apropiados para los productos que se van a fabricar.

II. ALCANCE

Este procedimiento aplica a todos los equipos principales de procesos de fabricación de productos no estériles de la planta piloto farmacéutica que sea necesario calificar.

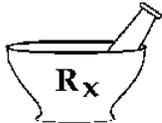
III. DISTRIBUCIÓN

Alumnos, Servicios Sociales, tesis y profesores que deban realizar un Protocolo de Calificación de equipo.

IV. DEFINICIONES

- **Calificación:** Evidencia documentada que proporciona un alto grado de certeza de que un equipo, área, o sistema producirá consistentemente un resultado dentro de especificaciones previamente establecidas. ⁽¹⁾
- **Calificación de Instalación (CI):** Verificación documentada de que las instalaciones, sistemas y equipos cumplen con las especificaciones de diseño y que están instalados en forma adecuada para su uso. ⁽¹⁾
- **Calificación de Operación (CO):** Verificación documentada de que las instalaciones sistemas y equipos funcionan en forma adecuada de acuerdo a los parámetros de operación con base en el diseño. ⁽¹⁾
- **Calificación de Desempeño o Ejecución (CE):** Verificación documentada de que las instalaciones, sistemas y equipos, se desempeñan en forma adecuada a los parámetros específicos del proceso que serán utilizados. ⁽¹⁾
- **Control de Cambios:** Conjunto de actividades documentadas que especifica los pasos para incorporar modificaciones previstas y que pueden impactar la calidad y desempeño. ⁽¹⁾
- **Criterios de Aceptación:** Especificación del producto y el criterio de aceptar o rechazar con base en niveles de calidad de aceptación o rechazo, asociado a un plan de muestreo. ⁽²⁾
- **Desviación:** Es la modificación resultado de variaciones accidentales, negligentes, aleatorias o planeadas en áreas, servicios, procesos o sistemas del procedimiento operativo en planta que implican la falta de cumplimiento de lo establecido en un documento oficial y que puede afectar la calidad del producto. ⁽³⁾

ELABORADO POR: ARTURO OLIVARES ROSAS	REVISADO POR: QFB. M ^a DE LOURDES CERVANTES M. QFB. M ^a CIRENIA SANDOVAL LÓPEZ FECHA: 24-ABRIL-2007	APROBADO POR: QFB. DOMITILA BURGOS JARA RESPONSABLE SANITARIO FECHA: 02-MAYO-2007
FECHA: 9-ABRIL-2007		

	UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICO BIOLÓGICA ÁREA FARMACÉUTICA LABORATORIOS FARMACEUTICOS ZARAGOZA	
PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN PARA LA ELABORACIÓN DE PROTOCOLOS DE CALIFICACIÓN DE EQUIPO	Código: PNO-0135-07-01	Sustituye: NUEVO Página 2 de 9
Área o módulo: FABRICACIÓN	Inicio de vigencia: abril del 2007	Próxima revisión: abril del 2009

- **Equipo:** Se consideran como equipos toda aquella maquinaria que es necesaria para llevar a cabo los procesos de fabricación, pero que no proporcionan resultados cuantitativos para los mismos.
- **Especificación:** A la descripción de un material, sustancia o producto, que incluye los parámetros de calidad, sus límites de aceptación y la referencia de los métodos a utilizar para su determinación. ⁽³⁾
- **Informe o Reporte de Calificación:** Documento en que se reúnen los registros, resultados y evaluación de un programa de calificación finalizado. Puede también contener propuestas de mejora de los procesos o el equipo. ⁽⁴⁾
- **Protocolo de Calificación o Validación:** Es la evidencia documentada que demuestra que a través de un proceso específico se obtiene un producto que cumple consistentemente con las especificaciones. ⁽⁵⁾
- **Recalificación:** Se realiza de acuerdo con lo definido a un programa. La frecuencia de la recalificación puede ser determinada en base a los factores semejantes relacionados a con los análisis de resultados, calibraciones, verificación y mantenimiento. La recalificación puede ser periódica, así como la recalificación después de cambios (como cambios de instalación, sistemas, equipos, mantenimiento, trabajos y movimientos). La recalificación puede ser considerada como parte de los procedimientos de controles de cambio. ⁽⁵⁾

V. POLITICAS

Es responsabilidad del asesor dar a conocer este documento y verificar su correcta aplicación.
 Es responsabilidad de Alumnos, Servicios Sociales y profesores seguir este procedimiento para la elaboración de Protocolos de Calificación.

VI. PROCEDIMIENTO

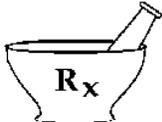
El procedimiento está estructurado para elaborar y ejecutar protocolos considerando las etapas de calificación (CI, CO y CD).

- En resumen consiste en:
 - a) Elaborar un Protocolo por escrito.
 - b) Revisar y aprobar el protocolo.
 - c) Ejecutar el Protocolo.
 - d) Registrar los resultados obtenidos, documentando las desviaciones observadas.
 - e) Elaboración del reporte.

ELABORADO POR: ARTURO OLIVARES ROSAS FECHA: 9-ABRIL-2007	REVISADO POR: QFB. M ^a DE LOURDES CERVANTES M. QFB. M ^a CIRENIA SANDOVAL LÓPEZ FECHA: 24-ABRIL-2007	APROBADO POR: QFB. DOMITILA BURGOS JARA RESPONSABLE SANITARIO FECHA: 02-MAYO-2007
--	--	--

	UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICO BIOLÓGICA AREA FARMACÉUTICA LABORATORIOS FARMACEUTICOS ZARAGOZA	
PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN PARA LA ELABORACIÓN DE PROTOCOLOS DE CALIFICACIÓN DE EQUIPO	Código: PNO-0135-07-01	Sustituye: NUEVO
Área o módulo: FABRICACIÓN	Inicio de vigencia: abril del 2007	Próxima revisión: abril del 2009

- Los protocolos tendrán en cada hoja el siguiente encabezado:

	UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICO BIOLÓGICA AREA FARMACÉUTICA LABORATORIOS FARMACEUTICOS ZARAGOZA	
TÍTULO DEL PROTOCOLO	Código: #-#-#	Página __ de __
Área o módulo:	Inicio de vigencia:	

- Los protocolos tendrán en cada hoja el siguiente pie de página:

ELABORADO POR: Nombre: FECHA: dd-mm-aa	REVISADO POR: Nombre: FECHA: dd-mm-aa	APROBADO POR: Nombre: FECHA: dd-mm-aa
--	---	---

- El contenido del protocolo incluirá como mínimo lo siguiente:

- Ⓞ Código de identificación.
- Ⓞ Objetivo general.
- Ⓞ Alcance
- Ⓞ Responsabilidades.
- Ⓞ Criterios de recalificación
- Ⓞ Diagrama de flujo
- Ⓞ Cronograma
- Ⓞ Organización del documento
- Ⓞ Resumen de las características de la entidad a evaluar
- Ⓞ Recursos a utilizar
- Ⓞ Criterios de aceptación
- Ⓞ Referencia a documentos existentes.
- Ⓞ Firmas de elaboración, revisión y autorización.

Al término de todas las etapas se deben establecer criterios de recalificación observando los lineamientos vigentes.

a) ELABORACIÓN DE PROTOCOLOS

Se recomienda elaborar un solo protocolo donde se incluyan la Calificación de Instalación, Operación y Desempeño, dividiéndolo por secciones que incluyan:

1. Título del tipo de calificación a realizar
2. Establecer los objetivos específicos de cada tipo de calificación
3. Listar los instrumentos de medición requeridos para cada prueba de calificación

ELABORADO POR: ARTURO OLIVARES ROSAS FECHA: 9-ABRIL-2007	REVISADO POR: QFB. M ^a DE LOURDES CERVANTES M. QFB. M ^a CIRENIA SANDOVAL LÓPEZ FECHA: 24-ABRIL-2007	APROBADO POR: QFB. DOMITILA BURGOS JARA RESPONSABLE SANITARIO FECHA: 02-MAYO-2007
--	--	--

	UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA AREA FARMACÉUTICA LABORATORIOS FARMACEUTICOS ZARAGOZA		
Área o módulo: FABRICACIÓN	Inicio de vigencia: abril del 2007		Próxima revisión: abril del 2009

4. Describir las pruebas a seguir para cada tipo de calificación:

4.1. Utilizar el siguiente formato para describir la metodología.

- 4.1.1. En la primera columna describir brevemente el requerimiento a evaluar.
- 4.1.2. En la segunda columna establecer los criterios de aceptación con los que se debe contrastar el resultado.
- 4.1.3. En la tercera columna describir el método de prueba que se debe utilizar para evaluar el requerimiento.
- 4.1.4. En la cuarta columna registrar los resultados obtenidos de ejecutar el método de prueba.
- 4.1.5. Contrastar el resultado obtenido contra el criterio de aceptación y escribir el dictamen correspondiente utilizando las palabras “CONFOME” o “NO CONFORME”.

REQUERIMIENTO	CRITERIO DE ACEPTACIÓN	METODO DE PRUEBA	RESULTADO	DICTAMEN

4.2. Tomar en cuenta las siguientes características a evaluar del equipo de acuerdo al tipo de calificación y tomar en cuenta las que apliquen:

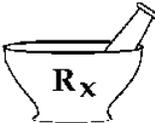
4.2.1. CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN (CI)

INFORMACIÓN DE LA INSTALACIÓN DEL EQUIPO

Requisitos documentales:

- Ü Orden de compra
- Ü Factura.
- Ü Manual del proveedor con requisitos de instalación operación, limpieza, mantenimiento y calibración de instrumentos que forman parte del equipo o sistema.
- Ü Certificado de materiales de construcción.
- Ü Certificados de calibración de los instrumentos que forman parte del equipo o sistema.
- Ü Lista de refacciones.
- Ü Lista de lubricantes.
- Ü Lista de componentes mayores o críticos, incluyendo sistemas de computo que formen parte del equipo o sistema.

ELABORADO POR: ARTURO OLIVARES ROSAS FECHA: 9-ABRIL-2007	REVISADO POR: QFB. M ^a DE LOURDES CERVANTES M. QFB. M ^a CIRENIA SANDOVAL LÓPEZ FECHA: 24-ABRIL-2007	APROBADO POR: QFB. DOMITILA BURGOS JARA RESPONSABLE SANITARIO FECHA: 02-MAYO-2007
--	--	--

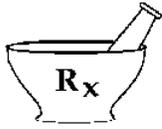
	UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICO BIOLÓGICA AREA FARMACÉUTICA LABORATORIOS FARMACEUTICOS ZARAGOZA	
PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN PARA LA ELABORACIÓN DE PROTOCOLOS DE CALIFICACIÓN DE EQUIPO	Código: PNO-0135-07-01	Sustituye: NUEVO Página 5 de 9
Área o módulo: FABRICACIÓN	Inicio de vigencia: abril del 2007	Próxima revisión: abril del 2009

- Ü Lista de puntos de uso.
- Ü Procedimiento Normalizado de Operación o Instructivos internos con requisitos de instalación, operación, limpieza, mantenimiento y calibración de instrumentos que forman parte del equipo o sistema.
- Ü Programa de limpieza, sanitización y mantenimiento.
- Ü Programa de calibración de los instrumentos que forman parte del equipo o sistema.
- Ü Registro de capacitación de personal involucrado en la operación, limpieza y mantenimiento.
- Ü Plano de ubicación del equipo o sistema.
- Ü Certificado de filtros (si aplica).
- Ü Diagrama de componentes mayores.
- Ü Especificaciones de accesorios.
- Ü Reportes de pruebas hechas por el proveedor, sobre todo aplicables para el caso de sistemas.

Requisitos físicos:

- Ü El equipo o sistema está ubicado de acuerdo a lo indicado en los planos correspondientes.
- Ü El área tiene las condiciones de diseño adecuadas para asegurar el buen desempeño del equipo o sistema.
- Ü El área de ubicación del equipo está identificada.
- Ü El área tiene una base fija para la ubicación del equipo.
- Ü El equipo o sistema está lejos de entradas y salidas. Permite el libre flujo del personal y materiales que se involucran con la entidad.
- Ü Con servicio eléctrico identificado, libre de polvo y de acuerdo o requerimientos. Conectado a tierra.
- Ü Con el servicio de extracción de polvos requerido para su funcionamiento (si aplica).
- Ü La entidad está identificada de acuerdo a procedimiento y a una lista oficial de equipos.
- Ü Sus componentes son de materiales de construcción adecuados, sin rayaduras, roturas u otro defecto que afecte su funcionamiento. Limpios. Identificado cuando aplique.
- Ü Cableado en buen estado, limpio, sin defectos que afecten su funcionamiento. Conectado de acuerdo a procedimientos. Libre del posible contacto con agua.
- Ü Enchufe en buen estado, limpio, sin defectos que afecten su funcionamiento. Libre del posible contacto con agua.

ELABORADO POR: ARTURO OLIVARES ROSAS FECHA: 9-ABRIL-2007	REVISADO POR: QFB. M ^a DE LOURDES CERVANTES M. QFB. M ^a CIRENIA SANDOVAL LÓPEZ FECHA: 24-ABRIL-2007	APROBADO POR: QFB. DOMITILA BURGOS JARA RESPONSABLE SANITARIO FECHA: 02-MAYO-2007
--	--	--

	UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICO BIOLÓGICA AREA FARMACÉUTICA LABORATORIOS FARMACEUTICOS ZARAGOZA	
PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN PARA LA ELABORACIÓN DE PROTOCOLOS DE CALIFICACIÓN DE EQUIPO	Código: PNO-0135-07-01	Sustituye: NUEVO Página 6 de 9
Área o módulo: FABRICACIÓN	Inicio de vigencia: abril del 2007	Próxima revisión: abril del 2009

- ü La puerta de ubicación del motor cuenta con rejillas de ventilación que no están obstruidas.
- ü Todos los componentes principales se encuentran en su lugar.
- ü El diseño de la entidad facilita su limpieza.
- ü El diseño de la entidad facilita su mantenimiento.
- ü El diseño de la entidad facilita su operación.
- ü Todos los componentes internos están protegidos, no expuestos al ambiente.
- ü Especificaciones de diseño.
- ü Documentación de instalación:
 - © Instalación (planos, diagramas, áreas, etc.)
 - © Servicios.
 - © Seguridad y protección.
 - © Programas de mantenimiento.
 - © Procedimientos estándares de operación (operación, limpieza, sanitización y mantenimiento) y entrenamiento.
 - © Refacciones y partes de recambio.

4.2.2. CALIFICACIÓN DE LA OPERACIÓN (CO)

INFORMACIÓN DE LA OPERACIÓN DEL EQUIPO

Pruebas a realizar dependiendo de la naturaleza del equipo:

- ü Verificación de controles.
- ü Verificación del funcionamiento de las válvulas.
- ü Verificación de las alarmas.
- ü Verificación de dispositivos de seguridad.
- ü Verificación de instrumentos y componentes del sistema de acuerdo a diseño.

Documentación de la operación del equipo.

- ü Procedimientos de operación y entrenamiento.
- ü Pruebas de operación.
- ü Pruebas de servicios.
- ü Pruebas de seguridad.

ELABORADO POR: ARTURO OLIVARES ROSAS FECHA: 9-ABRIL-2007	REVISADO POR: QFB. M ^a DE LOURDES CERVANTES M. QFB. M ^a CIRENIA SANDOVAL LÓPEZ FECHA: 24-ABRIL-2007	APROBADO POR: QFB. DOMITILA BURGOS JARA RESPONSABLE SANITARIO FECHA: 02-MAYO-2007
--	--	--

	UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICO BIOLÓGICA AREA FARMACÉUTICA LABORATORIOS FARMACEUTICOS ZARAGOZA		
	PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN PARA LA ELABORACIÓN DE PROTOCOLOS DE CALIFICACIÓN DE EQUIPO	Código: PNO-0135-07-01	
Área o módulo: FABRICACIÓN	Inicio de vigencia: abril del 2007	Próxima revisión: abril del 2009	

4.2.3. CALIFICACIÓN DEL DESEMPEÑO (CE)

INFORMACIÓN DE LA OPERACIÓN DEL EQUIPO

La CE para el caso de equipos incluirá al menos:

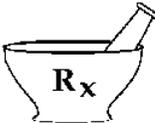
- ü Pruebas que han sido desarrolladas para demostrar que el equipo se desempeñan de acuerdo a los parámetros y especificaciones de los procesos y productos específicos.
- ü Pruebas, muestreos, materiales utilizados en la producción, sustitutos calificados o productos simulados.
- ü Pruebas que incluyan una condición o conjunto de condiciones que abarquen límites de operación superiores a las condiciones del “peor caso”, de acuerdo al proceso y producto en específico.

5. Desviaciones, estas se deben documentar utilizando el siguiente formato:

Descripción de la Desviación	1.	
	2.	
	3.	
Dictamen sobre la Desviación.	Se resolvió satisfactoriamente. Ver solución abajo. [] [] [] No se resolvió. Ver plan a seguir abajo. [] [] []	
Solución / Plan de acción	1.	
	2.	
	3.	
Certificación de la corrección/no corrección de la Desviación.	Realizado por: _____ Revisado por: _____	Fecha: _____ Fecha: _____

5.1. En la primera sección del formato describir brevemente la desviación presentada durante la etapa de calificación correspondiente, utilizando una fila numerada por desviación. colocar entre corchetes [] el requerimiento seguido del número de página donde se presento la desviación utilizando pág ___ de ___.

ELABORADO POR: ARTURO OLIVARES ROSAS FECHA: 9-ABRIL-2007	REVISADO POR: QFB. M ^a DE LOURDES CERVANTES M. QFB. M ^a CIRENIA SANDOVAL LÓPEZ FECHA: 24-ABRIL-2007	APROBADO POR: QFB. DOMITILA BURGOS JARA RESPONSABLE SANITARIO FECHA: 02-MAYO-2007
--	--	--

	UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICO BIOLÓGICA AREA FARMACÉUTICA LABORATORIOS FARMACEUTICOS ZARAGOZA	
PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN PARA LA ELABORACIÓN DE PROTOCOLOS DE CALIFICACIÓN DE EQUIPO	Código: PNO-0135-07-01	Sustituye: NUEVO Página 8 de 9
Área o módulo: FABRICACIÓN	Inicio de vigencia: abril del 2007	Próxima revisión: abril del 2009

- 5.2. En la segunda sección del documento colocar el número que ocupa la desviación en la primera sección entre los corchetes de acuerdo al dictamen tomado: Se resolvió o No se resolvió.
 - 5.3. En la tercera sección del formato describir la solución si la desviación ha sido resuelta, de lo contrario escribir el plan de acción a seguir. Utilizar la fila numerada con el número que ocupa la desviación en la primera sección.
 - 5.4. En la cuarta sección escribir el nombre de quien realiza el informe de la desviación y quien revisa, colocando la fecha en cada actividad realizada.
6. Realizar una evaluación final, describiendo los aspectos críticos de la calificación, utilizar la siguiente tabla para señalar su dictamen:

Pasa	Falla

7. Colocar una sección de firmas donde se establezca quien realizó la calificación y quien revisó.

b) REVISAR Y APROBAR EL PROTOCOLO

Se revisará el contenido de los protocolos (si se necesitan hacer correcciones se harán y volverá a revisarse) y se aprobará por el departamento correspondiente para su ejecución.

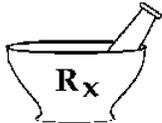
c) EJECUCIÓN DEL PROTOCOLO

El protocolo autorizado debe ser ejecutado llevando a cabo la metodología propuesta y se registraran inmediatamente los resultados obtenidos en los formatos destinados a esta función. Se deben registrar los instrumentos utilizados de acuerdo a la prueba realizada, así como sus datos de identificación.

d) REGISTRAR LOS RESULTADOS OBTENIDOS, DOCUMENTANDO LAS DESVIACIONES OBSERVADAS

Registrar los resultados obtenidos en los formatos correspondientes a la calificación realizada. Si durante la ejecución del protocolo se presentaran desviaciones, es necesario documentar dichas desviaciones, en los formatos destinados para esta función, así como las acciones correctivas que sean necesarias durante la ejecución del protocolo. Las desviaciones ya resueltas deben ser aprobadas.

ELABORADO POR: ARTURO OLIVARES ROSAS FECHA: 9-ABRIL-2007	REVISADO POR: QFB. M ^a DE LOURDES CERVANTES M. QFB. M ^a CIRENIA SANDOVAL LÓPEZ FECHA: 24-ABRIL-2007	APROBADO POR: QFB. DOMITILA BURGOS JARA RESPONSABLE SANITARIO FECHA: 02-MAYO-2007
--	--	--

	UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICO BIOLÓGICA AREA FARMACÉUTICA LABORATORIOS FARMACEUTICOS ZARAGOZA	
PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN PARA LA ELABORACIÓN DE PROTOCOLOS DE CALIFICACIÓN DE EQUIPO	Código: PNO-0135-07-01	Sustituye: NUEVO Página 9 de 9
Área o módulo: FABRICACIÓN	Inicio de vigencia: abril del 2007	Próxima revisión: abril del 2009

e) ELABORACIÓN DEL REPORTE

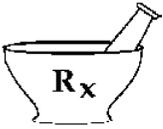
Al dar por terminado la ejecución del protocolo se debe elaborar el reporte de la calificación, siguiendo el Procedimiento Normalizado de Operación para la Elaboración de Reportes de Calificación **PNO-0142-07-01**

VII. BIBLIOGRAFÍA

1. Comisión Interinstitucional de Buenas Prácticas de Fabricación (Cipam). Buenas Practicas de Validación; Monografía Técnica No. 24, México, D.F, 2006.
2. Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-1993, Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos.
3. Comisión Interinstitucional de Buenas Prácticas de Fabricación (Cipam). Manejo de No Conformidades; Monografía Técnica No. 20, México, D.F, 2004.
4. Díaz C, et al. Temas selectos de tecnología farmacéutica. Validación de procesos. México. Editorial Asociación Farmacéutica Mexicana A.C., 2003: 64
5. European Commission. Guide to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use. Annex 15, Calcification and Validation, 2001.
6. QFB Pérez D.O. (2000). Establecimiento de Sistemas de Documentación en la Industria Farmacéutica. Informacéutico; Universidad Simón Bolívar. México D, F.
7. Procedimiento Normalizado de Operación para escribir, revisar y aprobar procedimientos **PNO-0001-03-05**.

ELABORADO POR: ARTURO OLIVARES ROSAS FECHA: 9-ABRIL-2007	REVISADO POR: QFB. M ^a DE LOURDES CERVANTES M. QFB. M ^a CIRENIA SANDOVAL LÓPEZ FECHA: 24-ABRIL-2007	APROBADO POR: QFB. DOMITILA BURGOS JARA RESPONSABLE SANITARIO FECHA: 02-MAYO-2007
--	--	--

15.3. ANEXO 3

	UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICO BIOLÓGICA AREA FARMACÉUTICA LABORATORIOS FARMACEUTICOS ZARAGOZA		
PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN PARA LA ELABORACIÓN DE REPORTES DE CALIFICACIÓN	Código: PNO-0142-07-01	Sustituye: NUEVO	Página 1 de 3
Área o módulo: FABRICACIÓN	Inicio de vigencia: Octubre del 2007	Próxima revisión: octubre del 2009	

I. OBJETIVO

Establecer los lineamientos para la elaboración de Reportes de Calificación.

II. ALCANCE

Este procedimiento aplica a cualquier calificación realizada en los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza.

III. DISTRIBUCIÓN

A las personas involucradas en la calificación de áreas, equipos o sistemas de los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza.

IV. DEFINICIONES

- **Calificación:** Evidencia documentada que proporciona un alto grado de certeza de que un equipo, área, o sistema producirá consistentemente un resultado dentro de especificaciones previamente establecidas. ⁽¹⁾
- **Reporte de Calificación:** Documento en que se reúnen los registros, resultados y evaluación de un programa de calificación finalizado. Puede también contener propuestas de mejora de los procesos o el equipo. ⁽²⁾
- **Protocolo de Calificación o Validación:** Es la evidencia documentada que demuestra que a través de un proceso específico se obtiene un producto que cumple consistentemente con las especificaciones. ⁽³⁾

V. POLÍTICAS

- A. Es responsabilidad del asesor del proyecto conocer, dar a conocer y verificar la correcta aplicación de este procedimiento.
- B. Es responsabilidad de la persona quien ejecutará el Protocolo de calificación conocer éste procedimiento.
- C. Es responsabilidad de la persona quien ejecutará el Protocolo de calificación, elaborar el Reporte de calificación de acuerdo a éste procedimiento.

VI. PROCEDIMIENTO

- a) Después del Protocolo de calificación se colocará el Reporte de calificación.

ELABORADO POR: SARAHÍ MÉNDEZ ROMERO	REVISADO POR: QFB. M ^a DE LOURDES CERVANTES M. QFB. M ^a CIRENIA SANDOVAL LÓPEZ	APROBADO POR: QFB. DOMITILA BURGOS JARA RESPONSABLE SANITARIO
FECHA: 17-OCTUBRE-2007	FECHA: 24-OCTUBRE-2007	FECHA: 31-OCTUBRE-2007

	UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICO BIOLÓGICA AREA FARMACÉUTICA LABORATORIOS FARMACEUTICOS ZARAGOZA		
	PRCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN PARA LA ELABRACIÓN DE REPORTE DE CALIFICACIÓN	Código: PNO-0142-07-01	
Área o módulo: FABRICACIÓN		Inicio de vigencia: Octubre del 2007	Próxima revisión: octubre del 2009

b) La(s) hoja(s) del Reporte de calificación tendrán como encabezado el siguiente formato:

	UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICO BIOLÓGICA AREA FARMACÉUTICA LABORATORIOS FARMACEUTICOS ZARAGOZA		
	TITULO DEL REPORTE	Código:#####	
Área o módulo:		Inicio de vigencia:	

- **TITULO DEL REPORTE:** se colocará el título comenzando por “REPORTE DE CALIFICACIÓN DE...”, más el nombre del área, equipo o sistema calificado, según esté indicado en el Protocolo de calificación.

Ejemplo: REPORTE DE CALIFICACIÓN DEL ÁREA DE TABLETEADO

- **CÓDIGO:** se debe anotar el código del Protocolo de calificación ejecutado del cual se va a hacer el reporte.
- **INICIO DE VIGENCIA:** es la fecha en que inicia la vigencia del protocolo.
- **PÁGINA __ DE __:** en la primera línea se debe anotar el número sucesor de la última página del protocolo, en la segunda línea el número total de páginas del protocolo más el Reporte de calificación.

c) La(s) hoja(s) del Reporte de calificación tendrán como pie de página el siguiente formato que debe ser igual al del protocolo de calificación:

ELABORADO POR: FECHA: dd-mm-aa	REVISADO POR: FECHA: dd-mm-aa	APROBADO POR: FECHA: dd-mm-aa
-----------------------------------	----------------------------------	----------------------------------

d) Contenido: el contenido del Reporte de calificación debe ser estructurado de la siguiente manera:

- **Análisis de resultados:** se debe dar una explicación de los resultados obtenidos al realizar la calificación y que ya están registrados en el Protocolo de calificación.
- **Conclusión:** dar una conclusión breve, considerando los objetivos planteados en el Protocolo de calificación.

e) Colocar un cuadro donde se escriba el nombre y se numeren los anexos.

Título del anexo	Número del anexo

ELABORADO POR: SARAHI MÉNDEZ ROMERO FECHA: 17-OCTUBRE-2007	REVISADO POR: QFB. Mª DE LOURDES CERVANTES M. QFB. Mª CIRENIA SANDOVAL LÓPEZ FECHA: 24-OCTUBRE-2007	APROBADO POR: QFB. DOMITILA BURGOS JARA RESPONSABLE SANITARIO FECHA: 31-OCTUBRE-2007
--	--	---

	UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICO BIOLÓGICA AREA FARMACÉUTICA LABORATORIOS FARMACEUTICOS ZARAGOZA		
PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN PARA LA ELABORACIÓN DE REPORTES DE CALIFICACIÓN	Código: PNO-0142-07-01	Sustituye: NUEVO	Página 3 de 3
Área o módulo: FABRICACIÓN	Inicio de vigencia: Octubre del 2007	Próxima revisión: octubre del 2009	

f) Colocar un cuadro de firmas donde se escriba el nombre y firma de las personas responsables de la elaboración, revisión y aprobación del Reporte de calificación; así como la fecha en que estas actividades fueron realizadas:

ACTIVIDAD	NOMBRE	FIRMA	FECHA

g) Al término del Reporte de calificación, colocar un glosario con los términos relacionados a la calificación y la bibliografía utilizada para la elaboración del Protocolo y Reporte de calificación.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Comisión Interinstitucional de Buenas Prácticas de Fabricación (Cipam). Buenas Practicas de Validación; Monografía Técnica No. 24, México, D.F, 2006.
2. Díaz C, et al. Temas selectos de tecnología farmacéutica. Validación de procesos. México. Editorial Asociación Farmacéutica Mexicana A.C., 2003: 64
3. QFB Pérez D.O. (2000). Establecimiento de Sistemas de Documentación en la Industria Farmacéutica. Informacéutico; Universidad Simón Bolívar. México D, F.
4. Procedimiento Normalizado de Operación para escribir, revisar y aprobar procedimientos. PNO-0001-03-05

ELABORADO POR: SARAHI MÉNDEZ ROMERO	REVISADO POR: QFB. M ^a DE LOURDES CERVANTES M. QFB. M ^a CIRENIA SANDOVAL LÓPEZ	APROBADO POR: QFB. DOMITILA BURGOS JARA RESPONSABLE SANITARIO
FECHA: 17-OCTUBRE-2007	FECHA: 24-OCTUBRE-2007	FECHA: 31-OCTUBRE-2007