



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

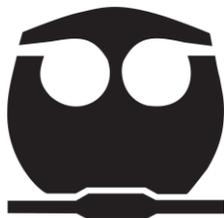
**“ANÁLISIS DE RIESGOS Y SU APLICACIÓN EN LA
VALIDACIÓN DE PROCESOS”**

**TRABAJO ESCRITO VÍA CURSOS DE EDUCACIÓN
CONTINUA**

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

PRESENTA:

JULIAN GARDUÑO GONZÁLEZ



MEXICO D. F.

2014



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: Profesor: María Del Socorro Alpizar Ramos

VOCAL: Profesor: Verónica Zamora Salazar

SECRETARIO: Profesor: Jorge Antonio Vela Díaz

1er. SUPLENTE: Profesor: Martha Cravioto Ruelas

2do. SUPLENTE: Profesor: Jorge Rafael Martínez Peniche

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA: FACULTAD DE QUÍMICA, UNAM.

ASESOR DEL TEMA: MARÍA DEL SOCORRO ALPIZAR RAMOS _____

SUPERVISOR TÉCNICO (Si lo hay):

SUSTENTANTE (S): JULIAN GARDUÑO GONZÁLEZ _____

ÍNDICE.

	Introducción.....	1
1.	Análisis de Riesgos.....	2
1.1	Definición de Riesgo.....	2
1.2	Componentes del Análisis de Riesgos.....	4
1.3	Gestión de Riesgos de la Calidad.....	4
1.4	Evaluación del Riesgo.....	10
1.5	Gravedad del Riesgo.....	13
1.6	Categorización del Riesgo de acuerdo a su Gravedad.....	14
1.7	Herramientas para el Análisis de Riesgos.....	16
2.	Validación.....	25
2.1	Perspectiva de acuerdo a Normatividad.....	25
2.2	Validación de Procesos.....	27
2.3	Protocolo de Validación.....	35
2.4	Mantenimiento del estado validado.....	36
3.	Problema Laboral.....	38
3.1	A) Análisis de Modos y Efectos de Fallas.....	42
3.2	B) Análisis de Peligros y Operabilidad.....	43
3.3	C) Diagrama Causa/ Efecto.....	45
	Conclusiones.....	46
	Glosario.....	47
	Abreviaturas.....	50
	Bibliografía.....	51

INTRODUCCIÓN

En el presente trabajo se describirá la importancia del análisis de riesgo como método para la validación de procesos en la industria farmacéutica, el cual se lleva a cabo para mejorar la calidad en la elaboración de un producto.

“Calidad: Se refiere a la ausencia de deficiencias que adopta la forma de retraso en las entregas, fallos durante los servicios, facturas incorrectas, cancelación de contratos de ventas, etc.” Joseph M. Juran

Para dar inicio al tema es indispensable definir el significado de la palabra riesgo, la manera de evaluar y estudiar tales circunstancias que conllevan a éste, y llevarlo al entorno de la industria farmacéutica, a la par será indispensable destacar el concepto de validación y su implicación como tal en el desarrollo de un proceso. Lo anterior permitirá concientizar ambos aspectos, empalmarlos para ver su relación y concluir de que manera el análisis de riesgos influye sobre la validación de procesos.

En la industria farmacéutica el objetivo primordial es proteger al paciente, la manera es desarrollando medicamentos de calidad, debido a la competitividad en el mercado, al avance en la ciencia y la tecnología, se ha buscado establecer un sistema de mejora continua implementando nuevas herramientas de calidad e incorporando nuevos reglamentos y requerimientos, mismos que han ido evolucionando.

La finalidad de obtener medicamentos cada vez mejores ha sido reforzada por la adopción y práctica de métodos de manufactura reconocidos como correctos y efectivos, un aspecto de importancia central en el empleo de técnicas y procedimientos de fabricación es la utilización de procesos y sistemas validados.

La creciente importancia concedida al tiempo de desarrollo de nuevos productos, como factor de ventaja competitiva, sobre todo en los mercados fuertemente regulados, ha motivado que una de las principales preocupaciones de los responsables de gestionar el ciclo de vida de los productos es encontrar una serie de herramientas que ayuden a reducir dicho tiempo.

Por ello resulta relevante el tratar el tema de validación de procesos a nivel conceptual, aplicativo y normativo, este último punto a nivel nacional como internacional. La aplicación de la validación en la industria farmacéutica inició a mediados de los 70's, pero adquirió carácter obligatorio hasta principios de los 80's.

Es así que, en el desarrollo de este trabajo se detallará como se lleva a cabo la gestión de riesgos, cuales son las herramientas para el análisis de riesgos y sus componentes. Así también como se realiza una evaluación de riesgo, la posible gravedad de éste y su categorización.

Posteriormente se definirá lo que implica la validación de un proceso y es aquí donde se describirá el papel que representa la herramienta del análisis de riesgo. Por lo que, el análisis de riesgo es considerado como una herramienta que ayudara a obtener un manejo adecuado en el desarrollo de un proceso y el poder mantener las condiciones bajo control.

1. ANÁLISIS DE RIESGOS.

1.1 Definición de Riesgo.

Se define *Riesgo* como la probabilidad de que suceda un evento, impacto o consecuencias adversas. Es considerado como el peligro (causa inminente de pérdida), existente en una actividad determinada durante un período definido, que ocasione un incidente de ocurrencia incierta pero con consecuencias factibles de ser estimadas.¹

También lo podemos entender como, el potencial de pérdidas que existe asociado a una operación productiva, cuando cambian en forma no planeada las condiciones definidas como estándares para garantizar el funcionamiento de un proceso o del sistema productivo en su conjunto.

Por todo lo anterior para las organizaciones es imprescindible identificar aquellos riesgos relevantes a los cuales se pueda ver enfrentado y que conlleven un peligro

¹ Jessica García Hanson y Paola Salazar Escobar. Métodos de Administración y Evaluación de Riesgos. Tesis de Maestría. Universidad de Chile, 2005.

para la consecución de sus objetivos, más aún cuando la rentabilidad de su negocio está íntimamente ligada a dichos riesgos.

De acuerdo a la Secretaria de Salud y publicada en el Diario Oficial de la Federación; La Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2013, Buenas prácticas de fabricación de medicamentos. Define (en el punto 3.8) al análisis de riesgos como; al método para evaluar con anticipación los factores que pueden afectar la funcionalidad de: sistemas, equipos, procesos o calidad de insumos y producto.

Recientemente las empresas biofarmacéuticas han utilizado el análisis de riesgos como herramienta junto con el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación (BPF), con el objetivo de disminuir la cantidad de lotes rechazados y lograr consistencia en los procesos productivos.²

Años después de que la entidad reguladora de Estados Unidos FDA (Food and Drug Administration) agregará el enfoque basado en el riesgo a las Buenas Prácticas de Fabricación vigentes, se continúa la búsqueda de vías adicionales para aplicar este enfoque y fomentar la calidad e innovación en la industria.³

A partir del surgimiento de guías por parte de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH) sobre los requerimientos técnicos de medicamentos para uso humano; Q8, Q9 y Q10, el análisis de riesgo se ha introducido como parte del sistema de gestión de calidad en la industria farmacéutica.

² García I. Diseño e implementación del Sistema de Análisis de Riesgo en el CIGB. Tesis de Maestría. La Habana, Cuba: Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología; 2011.

³ Mr.Kirupakar. The importance of quality systems has been recognized in pharmaceutical industry and the protection of the patient by managing the risk to quality is being given prime importance.Vol. 5. Issue 1, 2007.

1.2 Componentes del Análisis de Riesgos.



Los cuatro componentes del análisis de riesgo. ⁴

El Riesgo sólo puede tratarse con buenos resultados cuando se identifica y evalúa, considerando para más adelante su reconocimiento y eventual eliminación. Este principio incorpora las cuatro etapas generales para un proceso eficaz de gestión de calidad según la definición de ICH Q9:

- ❶ Valoración del riesgo (para la identificación del riesgo y su evaluación).
- ❷ Control de Riesgos (para la reducción del riesgo).
- ❸ Comunicación de Riesgos.
- ❹ Análisis de Riesgos.

1.3 Gestión de Riesgos de la Calidad.

En el 2005, el Comité de Dirección de la Conferencia aprobó la guía ICH Q9 (*Quality Risk Management*), esta guía reconoce el empleo limitado del análisis de riesgo de la calidad en la industria farmacéutica. En la guía se define el análisis de riesgo de la calidad de medicamentos como un proceso sistemático para el establecimiento, el control, la comunicación y la revisión de los riesgos a través del ciclo de vida del producto. ⁵

⁴ José García et al. VacciMonitor 2012: 35-42.

⁵ ICH Harmonised Tripartite Guideline Quality Risk Management Q9. Federal Register 2006; 71: 32105-6.

Se trata de un documento histórico en el reconocimiento de la gestión de riesgos como una práctica del sistema de calidad estándar y resulta aceptable para facilitar la buena toma de decisiones con respecto a la identificación de riesgos, la priorización de recursos y reducción de riesgos / eliminación, según corresponda. Reconociendo la necesidad de propagar y acelerar la adecuación global de gestión de riesgos de la calidad.⁶

La utilización del procedimiento de Gestión de Riesgos para el proceso de validación de métodos analíticos, contribuye a una planificación más eficiente de dicho proceso y al aumento de la productividad, por lo que se pretende la posibilidad de aumentar el número de validaciones al año, lo que traería consigo la obtención de altos beneficios económicos; ya que la falta de gestión de riesgos durante la validación y desarrollo analítico puede poner en riesgo las inspecciones regulatorias de las diferentes agencias de los mercados en los que se comercializan los productos biofarmacéuticos.⁷

⁶ T. Frank et al. Quality Risk Management Principles and Industry Case Studies. The Pharmaceutical Quality Research Institute Manufacturing Technology Committee (PQRI-MTC) 2008: 1-9.

⁷ Miranda, Francisco J. "La gestión del proceso de diseño y desarrollo de productos". En: Economía de la Empresa. España: 2000.

HERRAMIENTAS DE GESTIÓN DE RIESGOS

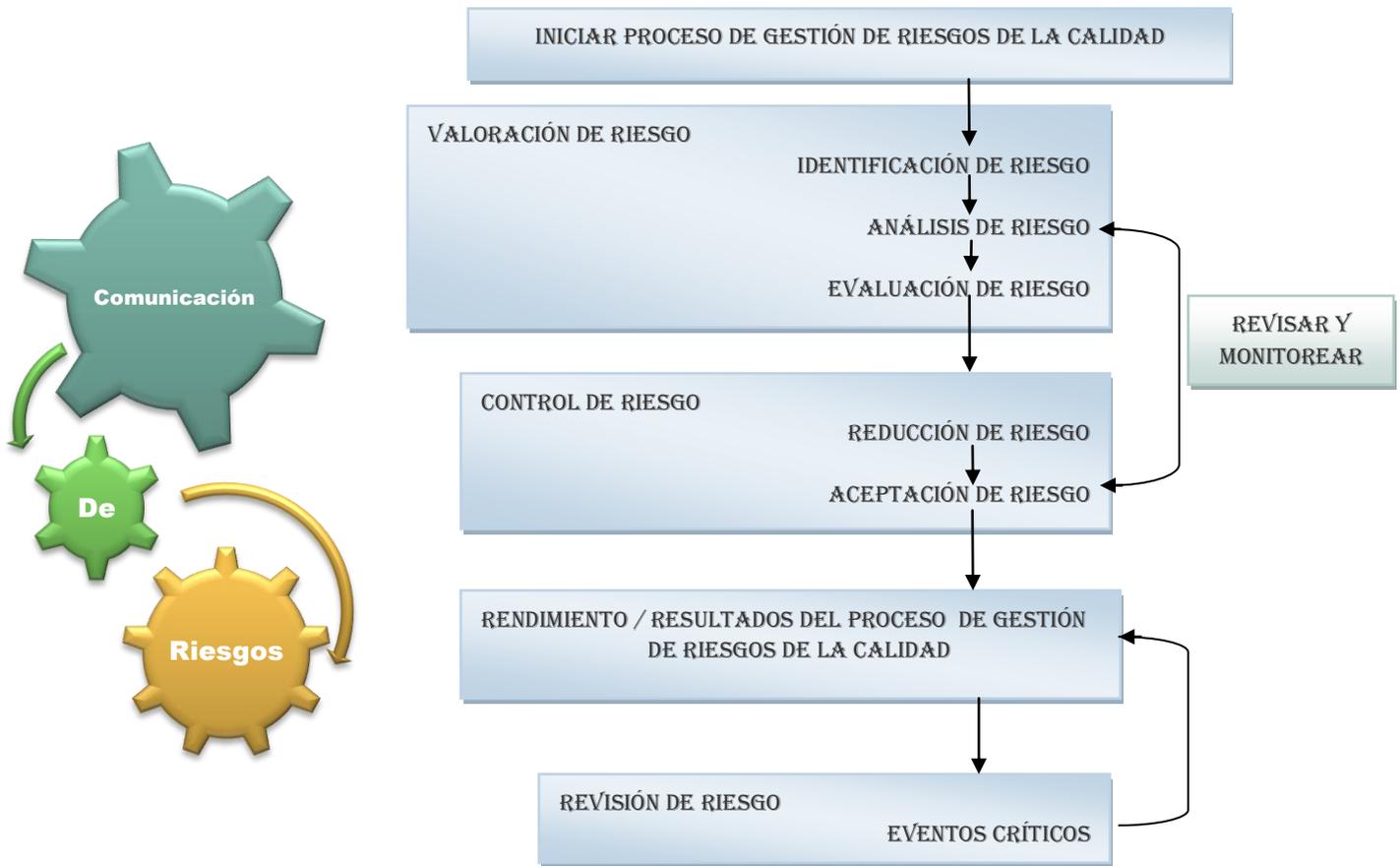


Diagrama de Flujo de Gestión de Riesgos de la Calidad.⁸

Los enfoques utilizados para identificar riesgos dependerán de la naturaleza de las actividades que se están revisando y de los tipos de riesgos involucrados, entre ellos se incluyen “checklists”, juicios basados en la experiencia y en los registros, diagramas de flujo, “brainstorming”, análisis de sistemas, análisis de escenarios y técnicas de ingeniería de sistemas.⁹

El propósito principal del análisis de riesgos es poder diferenciar los riesgos menos relevantes de los riesgos más relevantes, para así proveer información importante para la evaluación y tratamiento de los riesgos.

⁸ Ídem.

⁹ Jessica García Hanson y Paola Salazar Escobar. Métodos de Administración y Evaluación de Riesgos. Tesis de Maestría. Universidad de Chile, 2005.

El análisis debe considerar las fuentes de riesgos, las posibles consecuencias y las probabilidades de ocurrencia. El hablar de control de riesgos hace referencia a la reducción de consecuencias y probabilidades de ocurrencia que éstos puedan presentar.

Es importante dimensionar la magnitud de las consecuencias que provocaría el riesgo, al igual que la probabilidad de que esto ocurra. La combinación de consecuencias y probabilidades dan como resultado un nivel de riesgo, que se pueden determinar utilizando análisis y cálculos estadísticos.

Para evitar prejuicios subjetivos al analizar consecuencias y probabilidades, se deben utilizar fuentes de información disponibles;

- ♦ Registros anteriores.
- ♦ Experiencia relevante.
- ♦ Prácticas y experiencia de la industria.
- ♦ Literatura relevante publicada.
- ♦ Comprobaciones de marketing e investigaciones de mercado.
- ♦ Experimentos y prototipos.
- ♦ Modelos económicos, de ingeniería u otros.
- ♦ Opiniones y juicios de especialistas y expertos.

La información es necesaria en todos los niveles de la organización para identificar, evaluar y dar una respuesta al riesgo.

Razones por las que es importante la documentación;

- Demostrar que el proceso es conducido apropiadamente.
- Proveer evidencia de enfoque sistemático de identificación y análisis de riesgos.
- Proveer un registro de los riesgos y desarrollar la base de datos de conocimientos de la organización.

- Proveer a los encargados de tomar decisiones relevantes de un plan de administración de riesgos para aprobación y subsiguiente implementación.¹⁰

Una revisión sobre la marcha, es esencial para asegurar que el proceso de Gestión de Riesgos se mantiene relevante, debido a que pueden variar los factores que afectan las probabilidades y consecuencias de un resultado, como también los factores que afectan la conveniencia o costos de las distintas opciones de tratamiento del riesgo. En consecuencia, es necesario repetir regularmente el ciclo de administración de riesgos, siendo la revisión una parte integral del plan de tratamiento de la administración de riesgos.

Es importante supervisar, la gestión de riesgos de una entidad cambia con el tiempo, por lo tanto las respuestas a los riesgos, las actividades de control pueden resultar menos eficaces, además los objetivos de la entidad también pueden cambiar. Todos estos cambios pueden ser motivados por hechos tales como el ingreso de nuevo personal, de nuevos productos, cambios en la estructura de la entidad.

A pesar que la gestión de riesgos proporciona ventajas importantes, las limitaciones existen. Las decisiones sobre cómo responder al riesgo estableciendo controles necesita considerar los costos y ventajas relativas, las interrupciones pueden ocurrir debido a fallas humanas, los controles se pueden evitar por la colusión de dos o más personas, y la gerencia tiene la capacidad de eliminar decisiones de la gestión del riesgo de la empresa.

La administración de riesgos se puede aplicar a muchos niveles en una organización, desde el nivel estratégico hasta niveles operativos, para contribuir con decisiones específicas o para administrar áreas específicas reconocidas de riesgo.

¹⁰ Jessica García Hanson y Paola Salazar Escobar. Métodos de Administración y Evaluación de Riesgos. Tesis de Maestría. Universidad de Chile, 2005.

Evitar riesgos puede ocurrir inadecuadamente por una actitud de rechazo o de ignorar el riesgo, tendencia muy común que a menudo es influenciada por el sistema interno de una organización. Evitar inadecuadamente algunos riesgos puede aumentar el significado de otros.

La selección de la opción más apropiada involucra balancear el costo de implementar cada opción contra los beneficios derivados de la misma. En general, el costo de administrar los riesgos necesita ser valorado por los beneficios obtenidos, así si es posible obtener grandes reducciones en el riesgo con un gasto relativamente bajo.¹¹

- ★ Un ejemplo de la aplicación del análisis de riesgos en la industria biofarmacéutica : José García y colaboradores en el 2012 estudiaron la aplicación del análisis de riesgo en la producción de proteínas recombinantes expresadas en *Escherichia coli*.¹²

En este trabajo se aplicó el análisis de riesgo, empleando la metodología de análisis de modos y efectos de fallas a los procesos de fermentación que utilizan la bacteria *Escherichia coli* como hospedero, para obtener proteínas recombinantes con fines terapéuticos, vacunales o diagnósticos. Se realizó el análisis de probabilidad de ocurrencia de las fallas en el proceso fermentativo, la evaluación del impacto en la calidad del mismo y la probabilidad de detección de dichas fallas. Se evaluó la severidad y se calculó el número de probabilidades de riesgo, además, se emplearon técnicas utilizadas para el aseguramiento de la calidad como; tormenta de ideas y diagrama causa/efecto. Concluyendo que las causas potenciales que tienen mayor influencia en las fallas de un proceso fermentativo de *Escherichia coli* recombinante son: la inadecuada manipulación durante la inoculación, la presencia de fagos y el personal no calificado. Proponiéndose acciones a tomar para minimizar el riesgo.

¹¹ Ídem.

¹² José García et al. Aplicación del análisis de riesgo a la producción de proteínas recombinantes expresadas en *Escherichia coli*. Vaccimonitor vol.21 no.2 Ciudad de la Habana; 2012.

1.4 Evaluación del Riesgo.

La evaluación del riesgo es el componente del análisis en que se intenta estimar los riesgos asociados a un peligro. Es un proceso enfocado a estimar el impacto de aquellos riesgos que puedan afectar el ejercicio normal de una entidad, recopilando la información necesaria para que la organización pueda tomar una decisión adecuada sobre la necesidad de adoptar medidas preventivas.

Una evaluación del riesgo puede ser cualitativa o cuantitativa, las cualitativas se utilizan generalmente cuando los riesgos no se pueden cuantificar ya sea porque los datos son insuficientes o creíbles y su obtención no resulta eficaz por su costo. Las técnicas cuantitativas aportan más precisión y son utilizadas en actividades más complejas; estas técnicas requieren mayor esfuerzo y generalmente utilizan modelos matemáticos, y resulta más relevante para riesgos con historial y frecuencia de variabilidad conocida.¹³

Todas las evaluaciones de riesgo de calidad deben basarse en el conocimiento científico y específico del proceso, ligadas principalmente en la protección del paciente. La evaluación de riesgos se basa en la sólida comprensión de la ciencia subyacente, la normativa aplicable y los procesos relacionados a tal riesgo (Fig.1).

Debe tener en cuenta la probabilidad de un evento negativo en combinación con la gravedad de dicho evento, es decir, el riesgo representa la combinación de la probabilidad y gravedad de cualquier caso dado.

¹³ Jessica García Hanson y Paola Salazar Escobar. Métodos de Administración y Evaluación de Riesgos. Tesis de Maestría. Universidad de Chile, 2005.

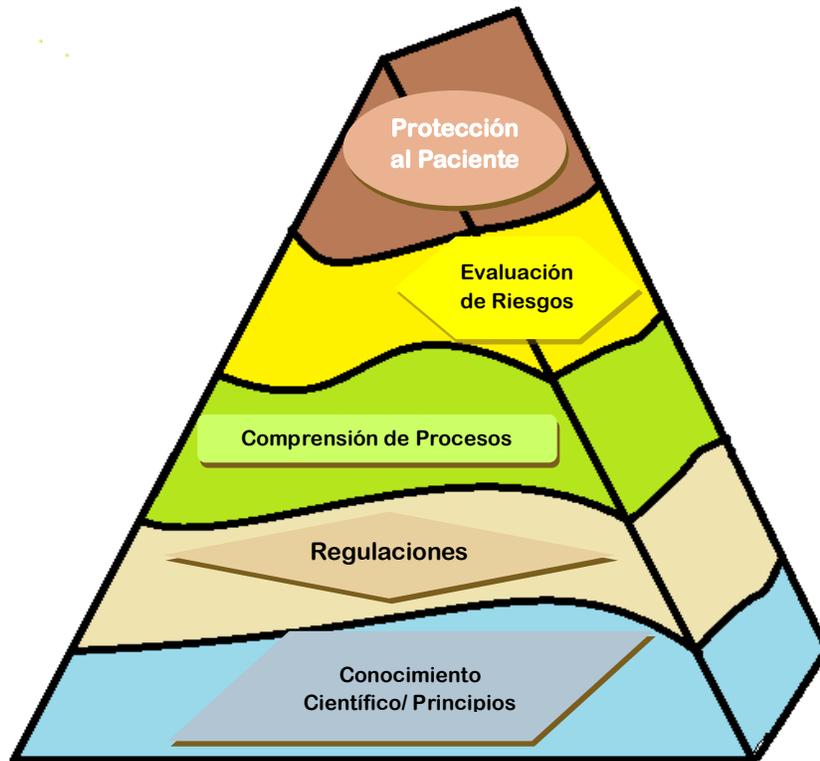


Fig.1- Pirámide de Evaluación del Riesgo de la Calidad.¹⁴

El producto de una evaluación de riesgo es una lista de riesgos con prioridades para una acción posterior. Los riesgos se evalúan con un doble enfoque, el riesgo inherente, que es aquel al que se enfrenta una entidad cuando no existen acciones por parte de la dirección para determinar su probabilidad e impacto y el riesgo residual que es aquel, que permanece una vez que la dirección desarrolla respuesta a los riesgos.¹⁵

En general, las decisiones sobre el riesgo son realizadas por la industria día a día y en el curso regular del negocio. La complejidad de los acontecimientos que rodean a cada decisión y el riesgo potencial que impliquen son importantes en la determinación de la metodología de evaluación de riesgos y en su correspondiente nivel de análisis, necesario para garantizar un manejo adecuado del riesgo.

¹⁴ T. Frank et al. Quality Risk Management Principles and Industry Case Studies. The Pharmaceutical Quality Research Institute Manufacturing Technology Committee (PQRI-MTC) 2008: 3.

¹⁵ Jessica García Hanson y Paola Salazar Escobar. Métodos de Administración y Evaluación de Riesgos. Tesis de Maestría. Universidad de Chile, 2005.

La evaluación deberá ser proporcional al nivel de riesgo, por lo que dependiendo de tal será que tan sofisticada o no sea la herramienta utilizada.

Cuando una entidad tiene eventos potenciales que se relacionan entre sí o tienen algún grado de interacción es importante que se evalúen en conjunto, ya que, uno de ellos por sí solo puede que no entregue un alto grado de riesgo, pero si lo hará al combinarse con otros eventos con los cuales interactúe. Es así como la entidad puede agrupar en categorías comunes los eventos que afecten a múltiples unidades del negocio, para así evaluarlos por unidad y luego en toda la entidad. La naturaleza de los eventos y el hecho de que estén relacionados o no pueden afectar las técnicas de evaluación utilizadas.¹⁶

Aunque no hay una elección única para cierto riesgo, la determinación de la herramienta apropiada deberá basarse en la profundidad del análisis requerido, del objeto de estudio y de la familiaridad con la herramienta. En la industria, la herramienta “Clasificación y filtración de riesgos” (conocida como Matriz de Riesgo) y los diagramas de flujo son las herramientas más utilizadas para las actividades básicas de evaluación de riesgos.¹⁷

En muchos casos, es improbable que cualquier opción de tratamiento del riesgo sea una solución completa para un problema particular. Algunos ejemplos demuestran la potencia de ciertas herramientas que al ser combinadas pueden ayudar a un análisis más complejo, por ejemplo; el diagrama de árbol o un diagrama de espina de pescado (Causa y efecto) se pueden utilizar inicialmente, posteriormente evaluar con la herramienta “Modos y Efectos de Falla”, esto para algún problema en particular, otra opción a utilizar para alimentar el estudio sería el “Análisis y Puntos Críticos de Control (HACCP)” (*véase punto 1.7. Herramientas del análisis de riesgo*) o una herramienta similar para evaluar el control total del sistema y su eficacia.

¹⁶ Ídem

¹⁷ T. Frank et al. Quality Risk Management Principles and Industry Case Studies. The Pharmaceutical Quality Research Institute Manufacturing Technology Committee (PQRI-MTC) 2008: 1-9.

1.5 Gravedad del Riesgo

Establecimiento de la prioridad de riesgo, basada en 3 factores:

- La gravedad del riesgo, como un potencial efecto de falla.
- La probabilidad de ocurrencia.
- La capacidad de detección en la falla.

$$\text{Riesgo} = \text{Severidad} \otimes \text{Ocurrencia} \otimes \text{Detección.}$$

En el caso de la gravedad del riesgo, un ejemplo puntual que describiría su aplicación sería; para sustancias tóxicas empleadas en el desarrollo de un proceso, el análisis de riesgos se evalúa determinando la gravedad, basada en la ecuación ADE.¹⁸

- ❖ ADE (Exposición Diaria Admisible) es la dosis diaria de una sustancia, además de que no hay efectos adversos, se prevé por cualquier vía, incluso si la exposición se produce durante toda la vida.
- ❖ El número se deriva de la información sobre la toxicidad del producto en el paciente. Se basa en la información reguladora tal como se utiliza en toxicología ocupacional para establecer los límites de exposición ocupacional (OEL).
- ❖ La utilización de ADE como base de la evaluación de riesgo es un enfoque científico.

$$\text{ADE (mg/día)} = \frac{\text{NOAEL (mg / kg / día)} \times \text{BW}}{\text{Ufc} \times \text{MF}}$$

NOAEL: Nivel sin efecto adverso observado

BW: peso corporal

Ufc: Factor de incertidumbre

MF: Factor de Modificación

La regla de oro para el cálculo es: $\text{ADE} \leq 10 \text{ OEL}$.

¹⁸ Magdolna Morvai. Risk Management in the Pharma Industry. Budapest, Hungary June 20-23, 2011.

1.6 Categorización del Riesgo de acuerdo a su Gravedad. ¹⁹

Severidad de las Consecuencias	Categoría			
	Seguridad del Paciente	Cumplimiento Normativo	Suministro de Productos	Otros
Notable	No hay probabilidad de impacto en el paciente.	Únicamente como conclusiones de la auditoría. Diferencias menores del sistema.	Productos de pedidos pendientes (sin impacto al paciente) que resulta en escasez temporal a los mayoristas.	<p>Asuntos específicos del tema pueden justificarse a consideración de otro regulador o por impactos del negocio por ejemplo:</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ Reputación de la empresa. ❖ Actuales prácticas de GMP dentro de la industria. ❖ Evolución en las regulaciones. <p>Diferenciación en torno a la severidad de las consecuencias, también puede necesitar incluir estas u otras áreas de interés / impacto potencial.</p>
Importante	Es poco probable que el uso del producto pueda tener como consecuencia un efecto adverso.	Algunas pequeñas observaciones / comentarios. Diferencias en el sistema.	Productos de pedidos pendientes (sin impacto al paciente) resultando en esfuerzos activos por asignar o suministrar, para evitar impacto en el paciente.	
Serio	El uso del producto puede causar temporalmente daños reversibles para la salud y consecuencias en donde la probabilidad de efecto adverso es seria, el grado de seriedad es específico en cada caso.	Como principales observaciones, carta de advertencia reglamentaria. Prácticas no alineadas con los requerimientos regulatorios. Licencia GMP en peligro de ser suspendida o retenida.	Mercado de valores (de impacto al paciente) fuera de productos no medicamente significativos.	
Muy Grave		Reiteradas y/o múltiples observaciones menores. Prácticas no alineadas con las presentes expectativas de GMP's, pero existen técnicas que justifiquen tal enfoque.		
Catastrófico	El uso del producto puede causar graves consecuencias en la salud (la muerte). La seguridad del paciente es afectada por la seguridad del producto ya sea por el diseño del producto o por un defecto en la fabricación del mismo.	Decreto de consentimiento, embargo, imposición regulatoria de cese de operaciones o equivalentes.	Mercado de valores (de impacto al paciente) fuera de productos medicamente significativos.	

¹⁹ T. Frank et al. Quality Risk Management Principles and Industry Case Studies. The Pharmaceutical Quality Research Institute Manufacturing Technology Committee (PQRI-MTC) 2008: 5.

El establecer la severidad de un riesgo sirve para ayudar a guiar el proceso de evaluación del mismo y para una mejor coherencia en la toma de decisiones (Tabla 1). El análisis de riesgos debe considerar todas las rutas posibles de contaminación cruzada bajo todas las condiciones operativas.

Acción	Menor Nivel de Riesgo	Mayor Nivel de Riesgo
Operación	Cerrada	Abierta
Proceso	Baja	Alta
Presión	Energía/Velocidad	Energía/Velocidad
Transferencias	Bajo	Alto
Capacitación	Δp/Temperatura	Δp/Temperatura
Habilidad del Operador	Ninguna	Múltiple
Tipo de Misión	Bien	Mal
Duración	No dependiente	Altamente

Tabla 1. Nivel de Riesgo de acuerdo a las diversas acciones en la manufactura de un producto.¹⁹

Segregación de funciones: las funciones se dividen en diferentes personas para reducir el riesgo de error. Algunos riesgos vienen precedidos del operador, el personal desempeña un papel clave en las operaciones de la industria farmacéutica, la cual se caracteriza por la existencia de procesos complejos en los que se debe trabajar en ambientes controlados.

La permanencia del personal en las áreas clasificadas requiere del respeto de normas de comportamiento estrictas, del uso adecuado del vestuario, del cumplimiento de los procedimientos establecidos para la manipulación en cada paso, para lo que se requiere de una alta conciencia y capacitación del operador. Un control adecuado y un óptimo cuidado serán consecuentes de una disminución en los riesgos.

¹⁹ Magdolna Morvai. Risk Management in the Pharma Industry. Budapest, Hungary June 20-23, 2011.

Como medidas preventivas se sugiere:

- ❖ Calificar inicialmente a los operadores cuando un nuevo proceso se realice en el área de trabajo.
- ❖ Realizar una evaluación del desempeño cuando se detecte una no conformidad asociada a un operador en específico y en función del resultado proceder a su recalificación.

1.7 Herramientas para el Análisis de Riesgo.

Las herramientas para el análisis de riesgos mantienen un enfoque científico para la toma de decisiones, a la vez que proveen métodos y documentos reproducibles y flexibles. ² Entre ellas se destacan: Análisis de Modos y Efectos de Fallas (AMEF), Análisis de Efectos (AE), Análisis de Efectos, Modos de Fallas y Criticidad (AEMFC), Análisis de Peligros y Operabilidad (HAZOP), Análisis de Árbol de Fallas (AAF), Análisis Preliminar de Peligros (APP) y Análisis de Riesgos y Puntos Críticos de Control (HACCP).

A continuación se describen las herramientas de Análisis de Riesgo que más se utilizan:

Análisis de Modo y Efecto de Falla (AMEF): es un método analítico estandarizado para detectar y eliminar problemas de forma sistemática y total, *Modo de falla* es la manera en que podría presentarse una falla o defecto, este análisis tiene como objetivos:

- Reconocer y evaluar los modos de fallas potenciales y las causas asociadas con el diseño y fabricación de un producto.
- Determinar los efectos de potenciales fallas en el desempeño del sistema.
- Identificar las acciones que podrían minimizar o reducir la oportunidad de que ocurra una potencial falla.
- Analizar la confiabilidad del sistema y documentar el proceso.
- Clasifica en orden potencial de acuerdo a las deficiencias de un producto y proceso.

- Se enfoca hacia la prevención y eliminación de problemas del producto y proceso.

Cuándo iniciar un AMEF:

- Al diseñar los sistemas, productos y procesos.
- Al cambiar los diseños o procesos existentes o que serán usados en aplicaciones o ambientes nuevos.
- Después de completar la solución de problemas (con el fin de evitar la incidencia de los mismos).
- AMEF de sistema, después de que las funciones del sistema se definen, aunque sea antes de seleccionar el hardware específico.
- AMEF de diseño, después de que las funciones del producto son definidas, aunque sea antes de que el diseño sea aprobado y entregado para su manufactura.
- AMEF de proceso, cuando los dibujos preliminares del producto y sus especificaciones están disponibles.

Tipos de AMEF'S

- ✓ AMEF de Diseño: Se usa para analizar componentes de diseños, se enfoca hacia los Modos de Falla asociados con la funcionalidad de un componente, causados por el diseño.

Para su elaboración se enumera que es lo que se espera del diseño del producto, que es lo que quiere y necesita el cliente, y cuáles son los requerimientos de producción. Así mismo se enlista el flujo que seguirá el producto a diseñar, comenzando desde el abastecimiento de materia prima, el(los) proceso(s) de producción hasta la utilización del producto por el usuario final. Determinar las áreas que sean más sensibles a posibles fallas.

- ✓ AMEF de Proceso: Se usa para analizar los procesos de manufactura y ensamble. Se enfoca en la incapacidad para producir el requerimiento que se pretende, en los defectos. Los Modos de Falla pueden derivar de causas identificadas en el AMEF de Diseño.

Se lleva a cabo un listado del flujo del proceso que se esté desarrollando, comenzando desde el abastecimiento de materia prima, el proceso de transformación hasta la entrega al cliente (proceso siguiente). Determinar las áreas que sean más sensibles a posibles fallas. En el caso de empresas de servicios no hay materias primas, para estos casos se toman en cuenta las entradas del proceso.

Análisis de Riesgos y Puntos Críticos de Control (HACCP): es una herramienta sistemática, proactiva y preventiva para garantizar la calidad, fiabilidad y seguridad (inocuidad alimentaria). Esta herramienta puede ser usada para identificar, prevenir y gestionar eventos asociados a riesgos físicos, químicos y biológicos.²⁰

El HACCP puede aplicarse a lo largo de toda la cadena alimentaria, desde el productor primario hasta el consumidor final. Entre las ventajas de este sistema, figuran un mejor aprovechamiento de los recursos y una respuesta más oportuna a los problemas. Por otra parte, la aplicación del sistema de HACCP puede facilitar la inspección por parte de las autoridades y fomentar el comercio internacional al aumentar la confianza en la inocuidad de los alimentos.

El HACCP es un sistema que permite identificar riesgos específicos y medidas preventivas para su control. Este sistema se basa en siete principios:

Principio 1: Identificar los posibles riesgos asociados con la producción de alimentos en todas las fases, desde el cultivo, elaboración, fabricación y distribución, hasta el punto de consumo. Evaluar la probabilidad de que se produzcan riesgos e identificar medidas preventivas para su control.

Principio 2: Determinar los puntos, procedimientos o fases operacionales que pueden controlarse para eliminar riesgos o reducir al mínimo la probabilidad de que se produzcan puntos críticos de control (PCC). Se entiende por "fase" cualquier etapa de la producción y/o fabricación de alimentos, incluidas la recepción y/o producción de

²⁰ Guidance for industry "Q9 Quality risk management" by US department of Health and Human Services, Food and drug Administration, Center for drug and evaluation research June 2006.

materias primas, su recolección, transporte, formulación, elaboración, almacenamiento, etc.

Principio 3: Establecer límites críticos que deberán alcanzarse para asegurar que el PCC este bajo control.

Principio 4: Establecer un sistema de vigilancia para asegurar que el PCC este bajo control.

Principio 5: Establecer las medidas correctivas que habrán de adoptarse cuando la vigilancia indique que un determinado PCC no está bajo control.

Principio 6: Establecer procedimientos de verificación, incluidos ensayos y procedimientos complementarios, para comprobar que el sistema de HACCP funcione eficazmente.

Principio 7: Establecer un sistema de documentación sobre todos los procedimientos, y los registros apropiados a estos principios y a su aplicación.²¹

Con el proceso metódico y sistemático que se realiza al implantar el sistema HACCP, debemos determinar dónde puede surgir un problema sanitario, plantear la forma de solucionar ese problema, haciendo hincapié sobre todo en su prevención y posteriormente controlando la etapa, fase o procedimiento donde pudiera surgir el problema.

Por tanto, una persona que afronte el sistema HACCP en su industria debe determinar cuántos Puntos Críticos de Control existen en su empresa y cuáles pueden ser monitoreados o no.

²¹ FAO (Food and Agriculture Organization of the United Nations). <ftp://ftp.fao.org/docrep/fao/005/Y1579S/2002>.

La experiencia en la industria asume que existen siete puntos críticos de control general. Estos puntos críticos se les ha denominado así, PCC generales, ya que suelen afectar a todas las empresas de la misma forma, independientemente de la actividad y producto que realicen y además, son entidades propias para ser estudiadas cuidadosamente, ya que intervienen en todas las fases de producción de una industria agroalimentaria, y que si estuviesen fuera de control, podrían ocasionar serios problemas sanitarios.

Los siete puntos a los que nos referimos son:

- 1.- Limpieza y desinfección.
- 2.- Desinsectación - Desratización.
- 3.- Agua potable.
- 4.- Higiene personal y formación de los trabajadores.
- 5.- Desperdicios.
- 6.- Transportes.
- 7.- Plan de mantenimiento higiénico de las instalaciones.²²

Análisis de Peligros y Operabilidad (HAZOP): Se denomina a este método como el análisis de peligros y operabilidad (Hazard and Operability analysis) conocido mas como HAZOP, y además como análisis funcional de operabilidad (AFO).

Es una herramienta altamente estructurada para la identificación de riesgos. Se basa en el supuesto de que los eventos son causados por desviaciones en el diseño o funcionamiento.²³

La aplicación de palabras guía. Las "palabras guía" (Tabla 2) se utilizan para indicar el concepto que representan a cada uno de los puntos definidos de un proceso, que entran o salen de un elemento determinado. Se aplican tanto para acciones (reacciones, transferencias, etc.) como a parámetros específicos (presión, velocidad, temperatura, etc.).

²² Mortimore S. y Wallace C. HACCP: Enfoque práctico. Editorial Acribia, S.A. 2001.

²³ IEC 61882 - Hazard Operability Analysis (HAZOP).

Palabra Guía	Significado
No	Ausencia de la variable a la cual se aplica
Más	Aumento cuantitativo de una variable
Menos	Disminución cuantitativa de una variable
Inverso	Analiza la inversión en el sentido de la variable. Se obtiene el efecto contrario al que se pretende.
Además de	Aumento cualitativo. Se obtiene algo más que las intenciones del diseño.
Parte de	Disminución cualitativa. Parte de lo que debería ocurrir sucede según lo previsto.
Diferente de	Actividades distintas respecto a la operación normal.

Tabla 2. Palabras guía, utilizadas en la herramienta HAZOP.

Esta herramienta se concentra en la identificación tanto de riesgos como en problemas de operabilidad. Si bien el estudio HAZOP está diseñado para identificar los riesgos a través de un enfoque sistemático, más del 80% de las recomendaciones del estudio indican que son problemas de operabilidad y no son por sí mismos, los riesgos.²⁴ Aunque la identificación de los riesgos es el foco principal, los problemas de operabilidad se deben identificar en la medida en que tienen el potencial de llegar a formar parte de los riesgos, dar lugar a una violación ambiental o el tener un impacto negativo en la rentabilidad.

El propósito y el alcance del estudio se debe determinar antes de que los objetivos del estudio HAZOP puedan ser utilizados para comprobar la seguridad del diseño, decidir si y dónde construir, revisar los procedimientos operativos, mejorar la seguridad de las instalaciones existentes y verificar que la instrumentación de seguridad está funcionando de manera óptima.²⁵

²⁴ IEC 61882 - Hazard Operability Analysis (HAZOP).

²⁵ Mr.Kirupakar. The importance of quality systems has been recognized in pharmaceutical industry and the protection of the patient by managing the risk to quality is being given prime importance. Vol. 5. Issue 1, 2007.

La Metodología HAZOP incluye la recopilación de documentos y planos, enumeración de parámetros, búsqueda de desviaciones, registró para cada causa y consecuencia, los controles de registro para prevenir la causa y la lista de futuras acciones que deben ser implementadas.²⁶

Dicha información puede incluir disposiciones provisionales, material de la ficha de datos de seguridad (MSDS), diagramas de flujo de procesos, el modelo de planta, disposición del equipo, instrucciones de funcionamiento provisional, diseños de balances de materiales, diagramas de logística, hojas de datos, diseños de equipos para áreas peligrosas y los procedimientos de apagado de emergencia.²⁷

Una vez identificadas las causas potenciales que influyen directamente en la calidad de un producto, se procede a proponer acciones para minimizar el riesgo.

Tabla 3. Principales Herramientas de Gestión de Riesgos.²⁸

Herramientas de Gestión de Riesgos. &	Descripción / Atributos	Posibles Aplicaciones. #
Herramientas básicas		
Diagrama de análisis: ❖ Diagramas de flujo ❖ Hojas de verificación ❖ Proceso de correlación ❖ Diagramas Causa / Efecto	♣ Técnicas simples que son comúnmente usadas para reunir / organizar los datos, estructurar los procesos de gestión de riesgos y facilitar la toma de decisiones.	♦ Compilación de observaciones, tendencias u otra información para apoyar una variedad de desviaciones menos complejas, quejas, defectos u otras circunstancias.

²⁶ Mr.Kirupakar. The importance of quality systems has been recognized in pharmaceutical industry and the protection of the patient by managing the risk to quality is being given prime importance.Vol. 5. Issue 1, 2007.

²⁷ Ídem.

²⁸ T. Frank et al. Quality Risk Management Principles and Industry Case Studies. The Pharmaceutical Quality Research Institute Manufacturing Technology Committee (PQRI-MTC) 2008: 4.

Clasificación y Filtración de Riesgos.

- ♣ Método para comparar y clasificar los riesgos.
- ♣ Por lo general involucra la evaluación de múltiples y diversos factores para cada riesgo, cuantitativos y cualitativos, la ponderación de resultados y factores de riesgo.
- ♦ Dar prioridad a las áreas de operación / sitios para la auditoría / evaluación.
- ♦ Útil para situaciones donde los riesgos y consecuencias subyacentes son diversas y difíciles de comparar utilizando una sola herramienta.

Herramientas Avanzadas

Análisis de Árbol de Fallas (Diagrama de árbol).

- ♣ Método utilizado para identificar todas las causas raíz de un problema.
- ♣ Se utiliza para evaluar el sistema / subsistema de falla en falla, pero se pueden combinar múltiples causas de falla mediante la identificación de cadenas causales.
- ♣ Se basa en gran medida en el entendimiento del proceso completo para identificar los factores causales.
- ♦ Investigar quejas del producto.
- ♦ Evaluar las desviaciones.

Análisis de Peligros y Operabilidad (HAZOP).

- ♣ Asume que los eventos de riesgo se deben por desviaciones del proceso u operaciones intencionadas.
- ♣ Utiliza una técnica sistemática para ayudar a identificar posibles desviaciones en el uso normal del proceso.
- ♦ Acceso a los procesos de fabricación, instalaciones y equipo.
- ♦ Comúnmente utilizado para evaluar la seguridad del proceso.

Análisis de Riesgos y Puntos Críticos de Control (HACCP).

- ♣ Identificar e implementar los procesos de control que de manera consistente y eficaz prevengan condiciones potenciales de peligro.
- ♣ Evitar la propagación de riesgos.
- ♣ Hace hincapié en las medidas preventivas o controles que tengan la capacidad de detección.
- ♣ Supone comprensión global del proceso y en los parámetros críticos definidos antes de iniciar la evaluación. Esta herramienta asegura cuales serán los parámetros críticos del proceso.

- ♦ Mejora para el tratamiento preventivo.
- ♦ Gran precursor o complemento para la validación del proceso.
- ♦ Evaluación de la eficacia de parámetros críticos del proceso y de su capacidad para ser ejecutados en cualquier proceso.

Análisis de Modo y Efecto de Falla (AMEF).

- ♣ Evalúa modos potenciales de falla para procesos y el efecto probable en los resultados y/o en el rendimiento del producto.
- ♣ Una vez que se conocen los modos de falla, las acciones reductivas se pueden aplicar a; eliminar, reducir o tener un mejor control de efectos adversos.
- ♣ Altamente dependiente de la comprensión del producto, proceso y / o instalación en evaluación.
- ♣ Su rendimiento es relativo al "índice de riesgo" para cada modo de fallo.

- ♦ Evaluar los equipos e instalaciones, analizar un proceso de fabricación para identificar; nivel de riesgo y medidas / parámetros críticos.

&. Una lista que muestra las principales herramientas de gestión de riesgos - otros (que no figuran en esta lista) se pueden considerar para una aplicación específica.

#. Solo Ejemplos.

2. VALIDACIÓN

2.1 Perspectiva de acuerdo a Normatividad.

En cuestiones de normatividad a nivel Nacional, de acuerdo a la Secretaria de Salud y publicada en el Diario Oficial de la Federación; La Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2013, Buenas prácticas de fabricación de medicamentos. En el apartado núm. 9 se establece;

“Un elemento esencial para el cumplimiento de las BPF es la validación, que nos permite demostrar que la fabricación de los medicamentos cumple con las características fundamentales de funcionalidad, consistencia y robustez, para asegurar la calidad de los medicamentos. El fabricante debe determinar el impacto de los elementos de la fabricación en la calidad del producto, utilizando la gestión de riesgos como una herramienta para establecer el alcance de la calificación y validación.”

Lo anterior hace hincapié a la validación de procesos empleando como herramienta el análisis de riesgos, todo esto con un carácter de obligatorio, convirtiéndose en un requisito normativo.

En el Registro Federal de U.S.A. el 11 de mayo de 1987 (52 FR 17638), la FDA publicó un aviso anunciando la disponibilidad de una guía para la industria titulada; *“Guía sobre los Principios Generales de Validación de Procesos”*. Esta guía ha tenido nuevas adecuaciones y actualizaciones a través del tiempo, representando las ideologías de la FDA sobre la validación de procesos y está en concordancia con los principios básicos presentados por primera vez en la guía de 1987. La guía también ofrece recomendaciones que reflejan algunos de los objetivos de la iniciativa de FDA llevando como título; *"Buenas Prácticas de Manufactura Farmacéuticas para el siglo 21 - Un enfoque basado en el Riesgo"*, sobre todo en lo que respecta a la utilización de los avances tecnológicos en la fabricación de productos farmacéuticos, así como la aplicación moderna de gestión de riesgos y herramientas de sistemas de calidad.

Esta guía describe los principios generales y enfoques que la FDA considere oportunos como elementos de validación de procesos para la fabricación de medicamentos humanos, de animales y de productos biológicos, incluyendo los ingredientes farmacéuticos activos (o principios activos), denominados colectivamente en esta guía como medicamentos o productos. Esta guía incorpora los principios y enfoques que todos los fabricantes puedan utilizar para validar los procesos de fabricación.

La Validación de procesos efectiva contribuye significativamente en garantizar la calidad del medicamento. El principio básico de la calidad garantiza que un medicamento que debe ser desarrollado, será adecuado para su uso, mismo para el cual fue previsto.

“Calidad: es adecuación al uso, es decir, la calidad es percibida directamente por el cliente, para quien existe una empresa y lo que ella ofrezca o haga.” Joseph M. Juran

Este principio incorpora la compatibilidad que debe existir en las siguientes condiciones:

- Calidad, seguridad, y eficacia constituyen el diseño del producto.
- La calidad no puede ser correctamente asegurada simplemente por el proceso y producto terminado, se requiere de inspecciones o periodos de prueba.

Validación:

A la evidencia documental generada a través de la recopilación y evaluación de los datos obtenidos en la calificación y de las pruebas específicas, basadas en conocimiento del proceso, sistema o método, para demostrar funcionalidad, consistencia y robustez. ^{NOM-059-SSA1-2013}

Establecer evidencia documentada que proporcione un alto grado de aseguramiento de que un proceso específico producirá consistentemente un producto, que cumpla con sus especificaciones y atributos de calidad predeterminados. ^{FDA}

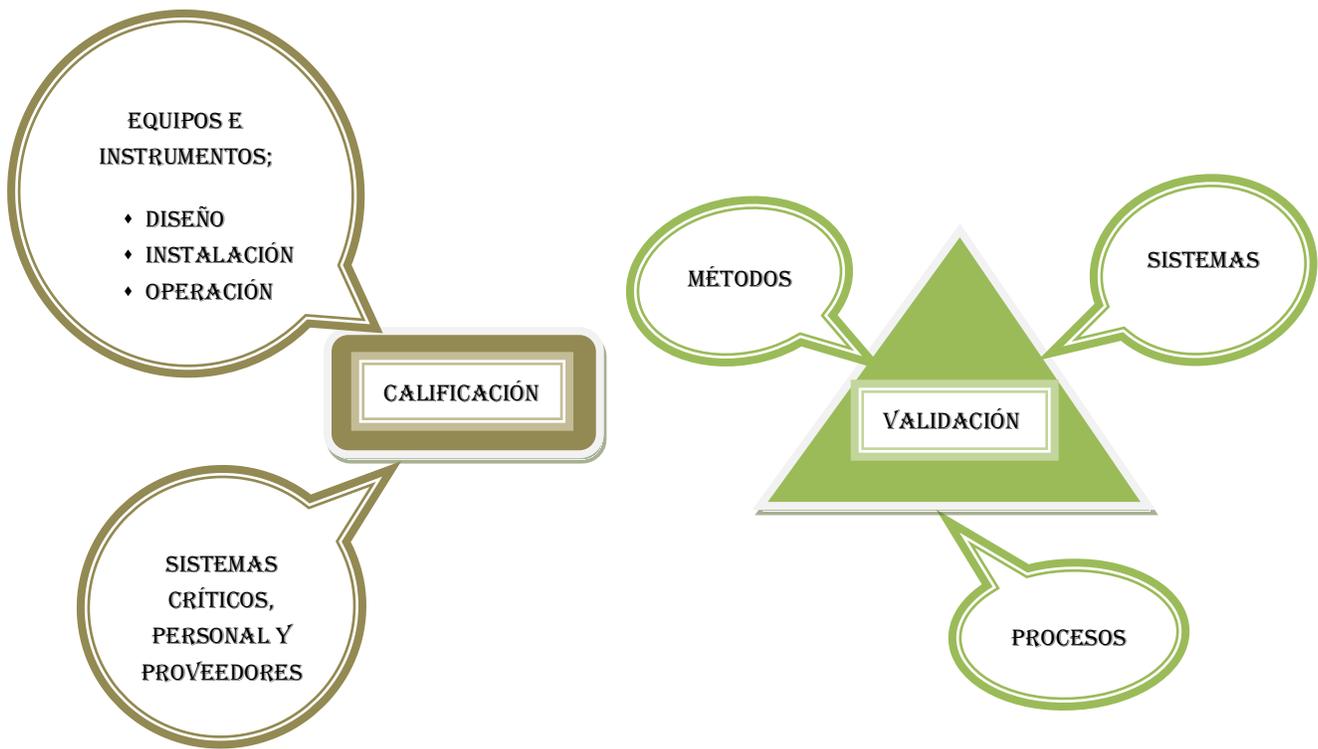


Fig. 2. Responsabilidades de la Calificación y la Validación de acuerdo a la NOM-059-SSA1-2013.

Un requisito esencial para la validación es la calificación de todos los elementos involucrados en el proceso, sistema o método a validar. ^{NOM-059-SSA1-2013}

Calificación: a la realización de las pruebas específicas basadas en conocimiento científico, para demostrar que los equipos, sistemas críticos, instalaciones, personal y proveedores cumplen con los requerimientos previamente establecidos, la cual debe ser concluida antes de validar los procesos. ^{NOM-059-SSA1-2013}

2.2 Validación de Procesos.

Establecer por medio de evidencia objetiva que un proceso produce de manera consistente un resultado o que un producto cumple con los requerimientos predeterminados. ²⁹

La validación de un proceso es el mecanismo o sistema usado por el fabricante para planear, obtener datos, registrar datos e interpretar datos.

La validación del proceso implica una serie de actividades que tienen lugar durante el ciclo de vida del producto y del proceso. A lo largo del ciclo de vida del producto, se

²⁹ FDA/Global Harmonization Task Force (GHTF; medical devices), Quality Management Systems – Process Validation, edition 2, guidance, January 2004.

pueden realizar diversos estudios para descubrir, observar, correlacionar o confirmar la información sobre el producto y el proceso. Todos los estudios deben ser planificados y realizados conforme a los principios científicos, debidamente documentados y aprobados, con el procedimiento apropiado para cada etapa del ciclo de vida.

La FDA describe las actividades del proceso de validación en tres etapas:

Etapa 1 ➤ *Diseño del proceso*: Es la actividad que define el proceso de fabricación comercial, que se verá reflejado en el plan maestro y en los registros de control. El objetivo de esta etapa es diseñar un procedimiento adecuado para la fabricación comercial de rutina, que puede entregar un producto de manera consistente y que cumpla con sus atributos de calidad.

Las actividades de desarrollo del producto proporcionan información clave para la fase de diseño del proceso, tales como la forma prevista de dosificación, los atributos de calidad, y una vía de manufactura en general. En esta etapa será importante procesar la información disponible de las actividades de desarrollo de productos.

La funcionalidad y las limitaciones de los equipos de fabricación comercial deben ser consideradas en el diseño del proceso, así como las contribuciones predichas a la variabilidad planteada por los componentes de los diferentes lotes, los operadores de producción, las condiciones ambientales y sistemas de medición en el entorno de producción. Sin embargo, el panorama completo de la variabilidad típica en la producción comercial no es conocido generalmente en esta etapa. Modelos de laboratorio o a escala piloto son diseñados para simular la parte del proceso comercial, los resultados obtenidos pueden ser utilizados para estimar la variabilidad. Herramientas de análisis de riesgo se emplean para detectar las posibles variables en los estudios de experimentación y así poder reducir al mínimo el número de experimentos mientras que el conocimiento irá en aumento.

Estudios basados en sistemas computarizados o simulaciones virtuales de ciertas operaciones unitarias o dinámicas, pueden proporcionar la comprensión de procesos y ayudar a evitar problemas a escala comercial.

Etapa 2 ➤ Calificación del proceso: Durante esta etapa, el diseño del proceso se evalúa para determinar si el proceso es capaz de ser reproducible en la fabricación comercial.

Esta etapa tiene dos elementos:

① **El diseño de la instalación y la calificación de equipos y servicios.**

En este caso, la calificación se refiere a las actividades llevadas a cabo para demostrar que los servicios y equipos son adecuados para el uso previsto y funcionan correctamente. Es importante verificar que los sistemas y equipos estén contruidos e instalados de acuerdo con las especificaciones de diseño (por ejemplo; con materiales adecuados, capacidad y funciones establecidas, bien conectados y calibrados).

② **Calificación del rendimiento del proceso.**

Combina la instalación real, equipamiento (ya calificado), servicios y el personal capacitado para el proceso comercial de fabricación, los procedimientos de control y el resto de los componentes para producir lotes comerciales. Su éxito confirmará el diseño del proceso y demostrará que el proceso de fabricación comercial funciona como se esperaba.

Los datos acumulados de todos los estudios pertinentes deben ser utilizados para establecer las condiciones de producción, en el rendimiento del proceso. Para entender completamente el proceso comercial, el fabricante deberá tener en cuenta los efectos a escala, sin embargo, no son comúnmente necesarios para explorar todo el rango operativo, si la garantía puede ser proporcionada por los datos de diseño del proceso. La experiencia previa con los productos y procesos similares también puede ser útil, además se recomienda a las empresas el que utilicen medidas objetivas (por ejemplo; indicadores estadísticos) cuando sean viables y representativas para lograr una garantía adecuada.

Durante esta etapa, los procedimientos de GMP's se deben seguir. La conclusión con éxito de la calificación del rendimiento del proceso es necesaria antes de la distribución comercial del producto, al ser aceptable esta etapa, el producto puede ser liberado para su distribución.

En la mayoría de los casos la calificación del rendimiento del proceso tendrá un nivel más alto de muestreo, pruebas adicionales y un mayor escrutinio de lo que sería típico en la producción comercial de rutina. El nivel de control y de prueba debe ser suficiente para confirmar la calidad uniforme del producto en todo el lote. El aumento del nivel de escrutinio, pruebas y toma de muestras debe continuar a través de la etapa de verificación de procesos, según proceda, para establecer los niveles y frecuencias de muestreo de rutina y vigilancia para el producto y proceso en particular. Consideraciones en la duración de toma de muestras y en el período de seguimiento se podrían incluir, pero no se limitan al volumen de producción, la complejidad del proceso, el nivel de comprensión de los procesos, y la experiencia con los productos y procesos similares. En cualquier caso, el objetivo de validar cualquier proceso de fabricación es el mismo; establecer evidencia científica de que el proceso es reproducible y entrega de manera constante productos de calidad.

Para esta etapa es importante la elaboración de un reporte en el cual se pueda resumir y analizar todas las no conformidades de fabricación, tales como desviaciones, resultados de análisis anormales, u otra información que tenga relación con la validez del proceso.

Describir con suficiente detalle las medidas correctivas o cambios que deben hacerse a los procedimientos y controles existentes. Concluir si los datos que resultan del proceso cumplen con las condiciones establecidas en el protocolo y si el proceso se considera que está en un estado de control, en caso contrario, el informe debe indicar lo que debe llevarse a cabo antes de llegar a tal conclusión.

Esta conclusión debería basarse en una justificación documentada para la aprobación del proceso y la liberación de los lotes producidos, teniendo en cuenta toda la recopilación de conocimientos y la información obtenida de la etapa de diseño del proceso.

Etapa 3 ➤ *Proceso de verificación continua*: el aseguramiento permanente se adquiere durante la producción rutinaria cuando el proceso se mantiene en un estado de control ⇒ la garantía de un estado validado (*véase pág. 36*).

La adhesión a los requisitos de las BPF regularmente tendrá como resultado la estabilidad continua del proceso. Un programa continuo conlleva a evaluaciones periódicas a partir de la recopilación y análisis de datos, tanto de productos como de procesos, por ende se recomienda la aplicación de metodologías o técnicas óptimas para el análisis estadístico.

Un buen diseño y desarrollo de procesos deben anticipar importantes fuentes de variabilidad y establecer la detección adecuada, control y/o estrategias de mitigación, así como alertas apropiadas y límites de acción. Estimaciones significativas del proceso pueden servir de base para el establecimiento de los niveles y frecuencias de muestreo de rutina y vigilancia para el producto o un proceso en particular.

Las diversas fuentes de variación también pueden ser detectadas por la evaluación oportuna de las quejas de defectos en el producto, hallazgos fuera de especificación, informes de desviación del proceso, las variaciones de rendimiento de proceso, registros de lotes, los registros de materias primas entrantes y los informes de eventos adversos. La liberación simultánea de lotes debe ir acompañada de un sistema cuidadoso y de la supervisión de la carga distribuida para facilitar la retroalimentación de los clientes rápidamente. Por ejemplo, las quejas de los clientes y los informes de defectos deben ser evaluados rápidamente para determinar la causa y si el proceso debe ser modificado o cambiado. El mantenimiento de las instalaciones, los servicios públicos y el equipo son aspectos importantes para garantizar que el proceso se encuentre en estado de control.

⇒ Se describen las actividades propias para cada etapa, pero en la práctica, algunas actividades pueden ocurrir en etapas múltiples.

Las GMP's también proponen normas para el establecimiento de especificaciones durante el proceso, como un aspecto de validación del proceso. Especificaciones durante el proceso sobre características del material y el producto farmacéutico deberán ser compatibles con las especificaciones de los productos finales. En consecuencia, el material en proceso debe ser controlado para asegurar que el producto farmacológico final cumplirá con sus requisitos de calidad. Además, las especificaciones durante el proceso se derivan de procesos anteriores aceptables y de las estimaciones de variabilidad del proceso cuando lo sea posible y se determinan por la aplicación de procedimientos estadísticos adecuados. Este requisito, en parte, establece la necesidad de los fabricantes para analizar el rendimiento del proceso y el control de la variabilidad de lote a lote, así las revisiones se realizarán periódicamente para determinar si los cambios en el proceso son justificables.

La homogeneidad dentro de un lote y la consistencia entre los lotes son los objetivos de las actividades de validación de procesos. Validación ofrece la seguridad de que un proceso está razonablemente protegido contra las fuentes de variabilidad, que pueden afectar la producción y su rendimiento, causar problemas de suministro y afectar negativamente a la salud pública.

Antes de que cualquier lote del proceso se distribuya comercialmente para su uso por los consumidores, el fabricante debe conseguir un alto grado de fiabilidad en el rendimiento del proceso de fabricación, de tal manera que constantemente elaborara principios activos y fármacos que cumplan con los atributos referentes a; identidad, eficacia, calidad, pureza y potencia. La liberación de lotes en virtud de un protocolo se basa en los niveles de confianza apropiados para cada atributo de calidad del medicamento.

Todos los atributos y parámetros deben ser evaluados en términos de su papel en el proceso y de su impacto en el producto o en la transformación de la materia y reevaluados cuando se obtiene nueva información.

El grado de control sobre los atributos o parámetros debe ser proporcional al riesgo que representen en el proceso y en su rendimiento. En otras palabras, un mayor grado de control será apropiado para los atributos o parámetros que impliquen un riesgo más alto.

Tanto la información como los datos deberán demostrar que el proceso de fabricación comercial es capaz de producir de manera consistente productos de calidad aceptables, dentro de tales condiciones de fabricación.

Un programa de validación exitoso depende de la información y el conocimiento de los procesos y productos. La transparencia de la información y la accesibilidad son los principios fundamentales del método científico, este conocimiento y su comprensión es la base para establecer un mejor enfoque en el control del proceso de fabricación, que resulta en productos con los atributos de calidad deseados.

Los fabricantes deberán:

- ♦ Entender las fuentes de variación.
- ♦ Detectar la presencia y el grado de variación.
- ♦ Comprender el impacto de la variación en el proceso y en última instancia en los atributos del producto.
- ♦ Controlar la variación de manera acorde con el riesgo que representa para el proceso y el producto.

Cada fabricante debe juzgar el nivel de comprensión necesario para proporcionar un alto grado de seguridad en su proceso de fabricación y así justificar la distribución comercial del producto. El centrarse exclusivamente en los criterios de calificación sin comprender el proceso de fabricación y variaciones asociadas puede no conducir a la garantía de calidad adecuada.

Después de establecer y confirmar el proceso, los fabricantes deben mantener el proceso en un estado de control sobre la vida del proceso, así como los materiales, equipo, entorno de producción, el personal y los cambios en los procedimientos de fabricación.

Los fabricantes deben utilizar los programas en curso para recopilar y analizar datos de productos y procesos, permitiendo evaluar el estado de control del proceso. Estos programas pueden identificar problemas de productos u oportunidades de mejora en los procesos que podrían ser evaluados e implementados a través de algunas de las actividades.

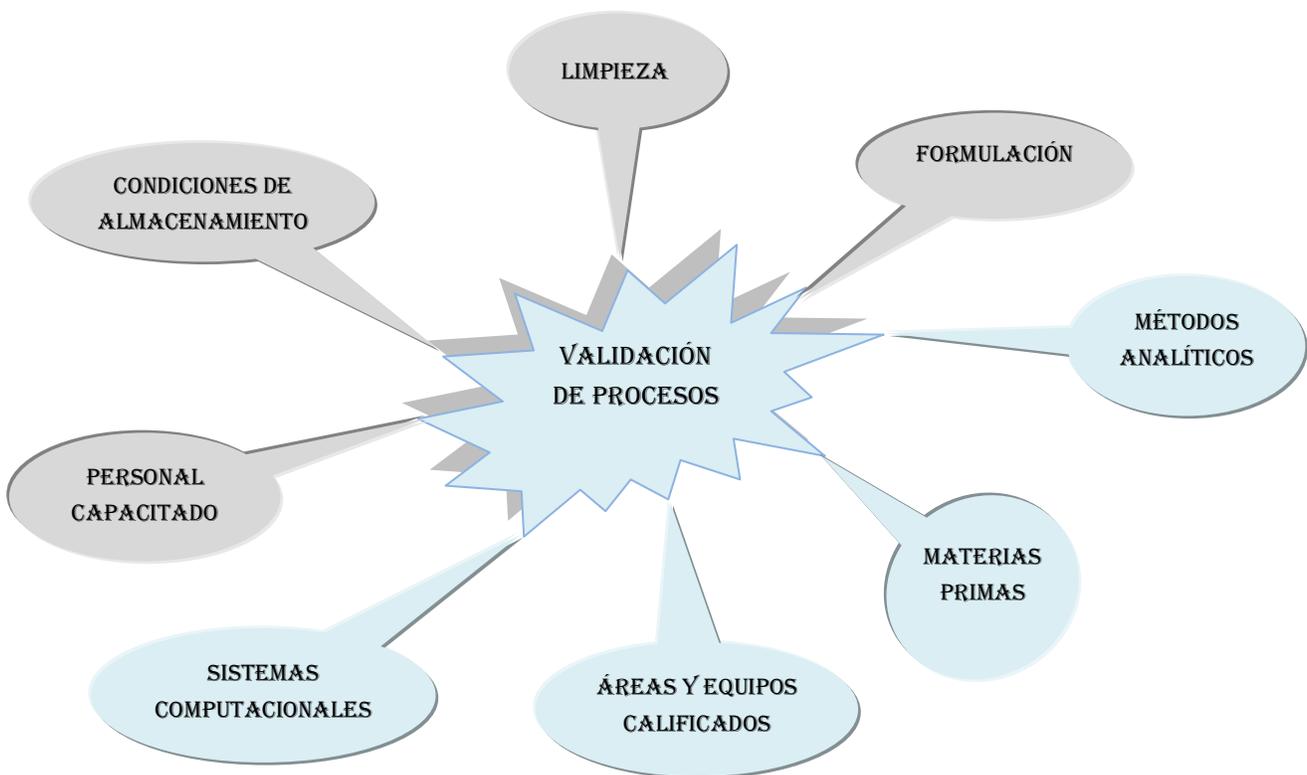


Fig. 3. Aspectos inmiscuidos en la Validación de procesos.

2.3 Protocolo de Validación.

Un plan escrito que indica como será conducida la validación, incluyendo los parámetros de prueba, las características del producto, equipo de fabricación y puntos de decisión, en lo que constituye un resultado de prueba aceptable.³⁰

Protocolo: al plan de trabajo escrito que establece los objetivos, procedimientos, métodos y criterios de aceptación, para realizar un estudio. NOM-059-SSA1-2013

Se deben establecer procedimientos de control para monitorear la producción y validar el desempeño de aquellos procesos de fabricación que puedan ser responsables de causar variabilidad en las características del material en proceso y el producto farmacéutico.

Los equipos automatizados, mecánicos y electrónicos deben ser calibrados o inspeccionados de acuerdo con un programa escrito diseñado para asegurar un rendimiento adecuado.

Evidencia documentada incluye los experimentos, datos y resultados analíticos que apoyan la fórmula maestra, las especificaciones del producto en proceso y terminado, y el proceso de fabricación aprobado. Especificaciones, por ejemplo; tales como dureza y tamaño de partícula, deben establecerse previo a la validación del proceso y deben incluirse en el protocolo de validación. En el desarrollo del proceso el uso de corridas continuas para establecer especificaciones y validar el proceso a menudo causa problemas.

La documentación debe reflejar la base de las decisiones tomadas sobre el proceso, por ejemplo; los fabricantes deben documentar las variables estudiadas de las operaciones unitarias y la razón fundamental por la que estas variables fueron consideradas como significativas.

³⁰ FDA/Global Harmonization Task Force (GHTF; medical devices), Quality Management Systems – Process Validation, edition 2, guidance, January 2004.

Como elementos de validación se encuentra el definir los criterios de aceptación / rechazo; considerar todos los requerimientos de producto y proceso, el establecimiento de criterios específicos para cada requerimiento, límites superiores e inferiores con base en especificaciones de producto y normas establecidas. Es fundamental definir la documentación requerida y la resolución de discrepancias, sin embargo puede que algunas desviaciones en el protocolo establecido no modifiquen los resultados.

2.4 Mantenimiento del estado validado.

Cada desviación debe ser tratada, evaluada y debe existir una conclusión en cuanto a la aceptación o rechazo de los resultados. Conocer la variación normal del proceso es importante para determinar si se está operando en un estado de control y si se es capaz de producir el resultado específico de manera consistente.

Retroalimentación continua sobre la calidad del producto y el rendimiento del proceso es una característica esencial del proceso de mantenimiento. Para el mantenimiento de un estado validado se lleva a cabo un monitoreo y control, mediante el cual se investigan causas de tendencias negativas, el tomar acciones correctivas / preventivas y finalmente considerar la revalidación. Se deben establecer y justificar criterios apropiados para la revalidación, como el evaluar si un cambio tiene o no impacto sobre el sistema, identificando el parámetro a revalidar (Tabla 4). Cualquier cambio crítico a un método, da lugar a uno nuevo y por lo tanto requiere de una validación como tal.

En la NORMA Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2013, Buenas prácticas de fabricación de medicamentos. En el apartado 9.14 se hace hincapié sobre el mantenimiento del estado validado, estableciendo que; *“debe ser revisado periódicamente el estado validado y fundamentarse en una evaluación de análisis de riesgo”*.

Cambio	Impacto	Parámetro a Revalidar
Dispositivo de medición del instrumento de medida	Variación en el sistema de medición	Precisión del sistema, Adecuabilidad del sistema
Concentración de la solución de referencia	Exactitud del método	Linealidad del sistema y Exactitud del método
Formulación del producto	Exactitud del método	Exactitud y Repetibilidad del método, Linealidad del método y Especificidad
Equipos	Variación del método	Tolerancia
Proveedor	Variación del método	Tolerancia

Tabla 4. Cambios en el método, su impacto y el parámetro de desempeño a revalidar. ³¹

Es importante mencionar que la validación por sí misma no modifica el proceso, esto en cuanto a su alcance u objetivo respecto al cual fue diseñado, sino que confirma que los procesos han sido desarrollados adecuadamente y están bajo control.

Sin embargo de una validación puede surgir la propuesta de ampliar o modificar circunstancias que conllevarían a implementar un nuevo proceso.

La planta industrial se convierte entonces en un centro de investigación donde las operaciones, procesos y tecnología significan un entorno de medición, evaluación y mejora continua.

³¹ Ma. Araceli García et al. Guía de Validación de métodos analíticos. Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos México, A.C. 2002:49.

3. Problema Laboral: Cambio de Proveedor (Materia prima: material peletizado).

La carrera de muchas empresas por alcanzar una productividad elevada a costos menores, está determinada, entre otros factores, por el desarrollo del producto en menor tiempo. En el caso particular el contar con la validación de la materia prima permitirá la disminución de la merma, evitando retrabajo, aumentando el rendimiento del proceso y a obtener una mayor producción en un menor periodo de tiempo, lo que dará como resultado un valor significativo en el aspecto económico.

“La exigencia dentro de las compañías de lograr reducciones de costos y mayor volumen de producción para satisfacer al consumidor en mercados altamente competitivos ha conducido al uso de equipos más y más complicados que dependen mucho de la calidad de los materiales empleados.” Armand V. Feigenbaum

Objetivo: Encontrar un proveedor que se adecue a las necesidades.



Peletizado: se refiere a la forma en que se encuentra esta materia. Pellet o pelet es una denominación genérica, utilizada para referirse a pequeñas porciones de material aglomerado o comprimido. El término es utilizado para describir diferentes materiales, este proceso es muy utilizado en la industria de los plásticos, donde el material reciclado al estar ya limpio y seco debe fundirse al pasar sobre un husillo que posee cierta temperatura, el plástico fundido toma la forma de largos hilos que al ser enfriados en un baño de agua fría son cortados en pequeños segmentos para obtener los pellets.

Es muy importante el conocimiento científico de los materiales, ya que este proporciona las herramientas necesarias para comprender el comportamiento general de cualquier material, lo cual es necesario a la hora de desarrollar adecuadamente diseños de componentes, sistemas y procesos que sean confiables y económicos.



HDPE Virgen



Peletizado Multicolor



Peletizado Natural

Proceso

Trabajo: “Maquilador de envases de plástico mediante la extrusión y soplado de polímeros”.

La extrusión de polímeros es un proceso industrial mecánico, en donde se realiza una acción de prensado, moldeado del plástico, que por flujo continuo con presión y empuje, se hace pasar por un molde encargado de darle la forma deseada. El polímero fundido es forzado a pasar a través de un dado también llamado boquilla, por medio del empuje generado por la acción giratoria de un husillo, el cual gira concéntricamente a temperaturas controladas a través de un cañón, con una separación milimétrica entre ambos elementos.

El material polimérico es alimentado por medio de una tolva en un extremo de la máquina y debido a la acción de empuje se funde, fluye y mezcla en el cañón y finalmente sale a través del otro extremo con un perfil geométrico preestablecido.

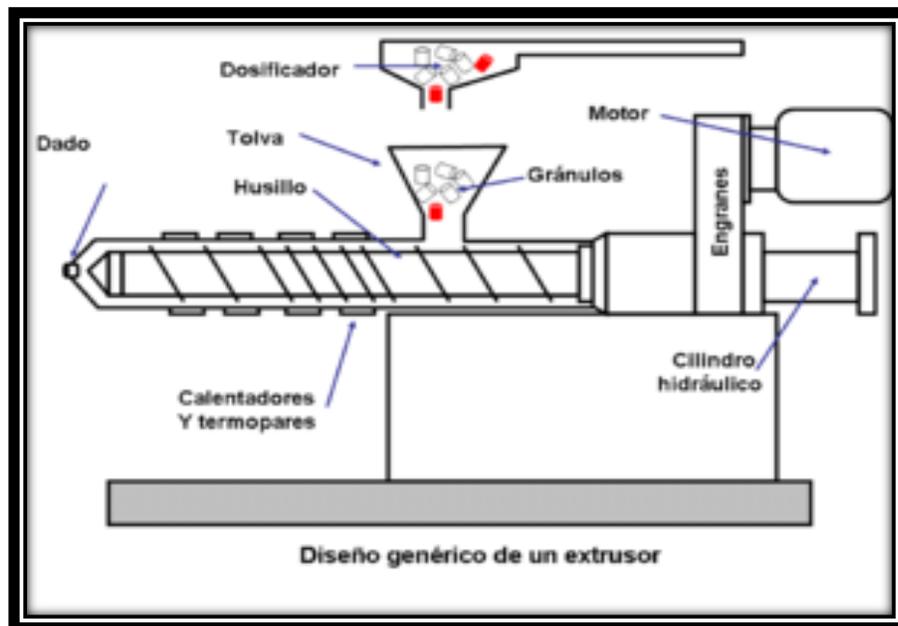




Foto. Taller de trabajo "Maquilador de envases de plástico mediante la extrusión y soplado de polímeros". Lomita del Sur #7. San Mateo Nopala. Naucalpan Edo. de México.



"Generalmente a mayor calidad: el producto cuesta más

y el producirlo cuesta menos." Joseph M. Juran

**Envases de productos
antisépticos (alcohol,
agua oxigenada etc.)**



Cabe resaltar que el estado psicológico de una persona influye de manera determinante en el desenvolvimiento laboral, ya que en situaciones como trabajar una jornada en donde el proceso se desarrolle de manera optima resulta más tranquilo que el trabajar una jornada con menor número de horas pero ante fallas y desviaciones en el proceso, esto resulta por esa sensación de no avance, lo que provoca mayor fatiga, finalmente la idea es ser productivo y de calidad.

A) Empleando como Herramienta del Análisis de Riesgo: “Análisis de Modos y Efectos de Fallas (AMEF)”, se encontró;

- ✓ Material peletizado contaminado por más de un tipo de plástico, cada tipo de plástico posee diversas propiedades como rigidez, permeabilidad entre otras, lo que a su vez establece diversas temperaturas de fusión.
- ✓ Una de las maquinas de soplado presenta menores dimensiones en el husillo, lo que perjudica directamente en el proceso de fundición del plástico.
- ✓ La mayor demanda de pedidos es para la línea de productos de color gris plata, tono que se le da por medio de un aditivo colorante (máster), sin embargo el material a pigmentar para no presentar variaciones en el tono debe ser de color natural (sin color).
- ✓ La materia prima debe estar libre de humedad y de partículas ajenas al plástico (metales, papel, polvo, grasa etc.)
- ✓ De acuerdo a las necesidades del cliente y cualidades del producto, para la mayoría se utiliza polietileno de alta densidad (PEAD) o por sus siglas en ingles HDPE, cuyo símbolo de reciclado dentro de la diversa gama de plásticos le corresponde el número:



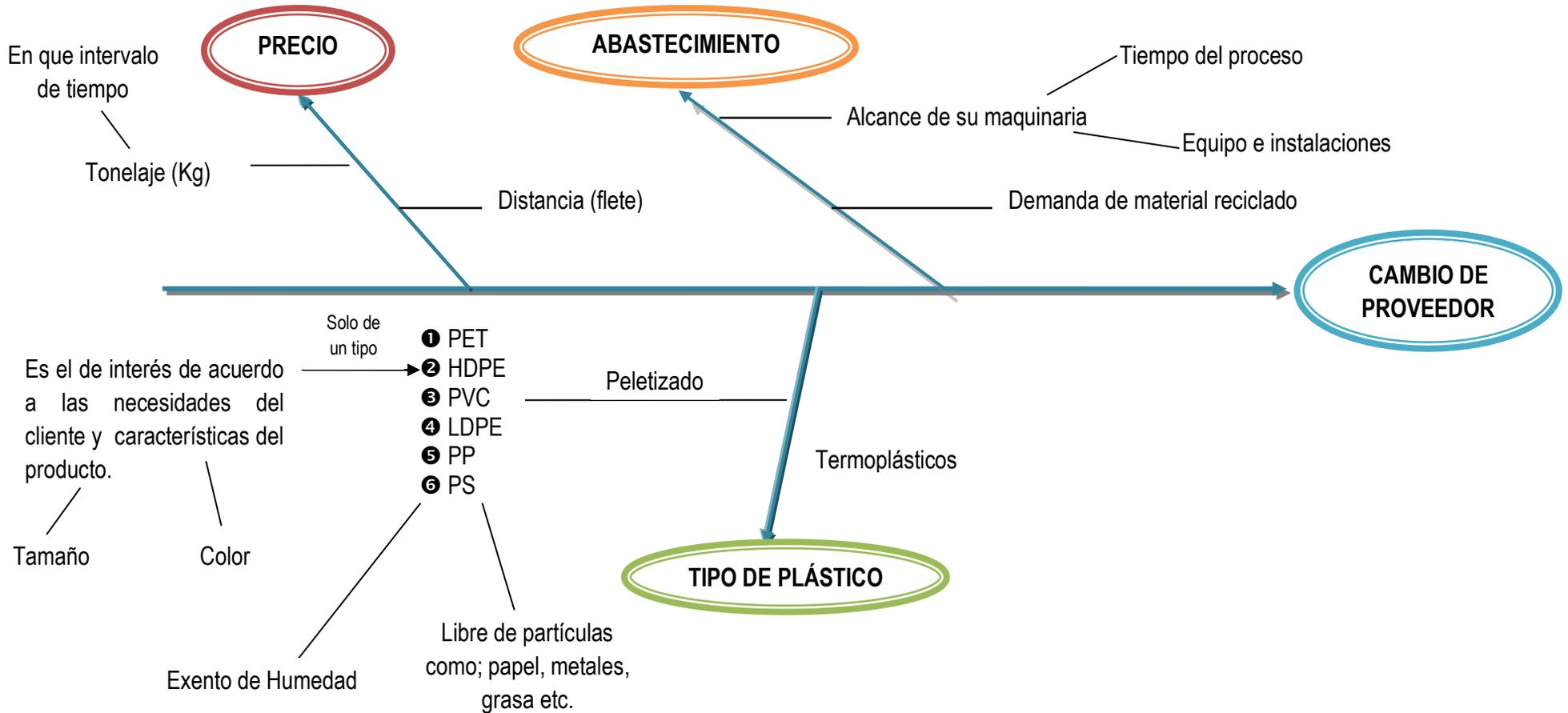
B) Empleando como Herramienta del Análisis de Riesgo: “Análisis de Peligros y Operabilidad (HAZOP)”: se encontró;

Palabra guía	Ejemplo de desviación	Ejemplo de causas originadoras
NO	No hay flujo en el sistema de enfriamiento	Bloqueo; fallo de bombeo; válvula cerrada o atascada, fuga, válvula abierta; fallo de control.
MÁS	Más presión	Falla en la válvula que regula el volumen de aire del compresor, exceso en el tiempo de soplado.
	Más temperatura	Falla en los pirómetros que regulan la temperatura de las resistencias, descarga eléctrica.
	Más velocidad	No corresponde el tamaño de la polea unida al motor, la temperatura de fundición es mayor para el tipo de plástico.
MENOS	Menos presión	Deficiencia en el tiempo de soplado, falta de recarga de aire del compresor.
	Menos temperatura	Ruptura de cableado, falla en las resistencias, falla en los pirómetros.
INVERSO	Flujo inverso	Cambio de polaridad en la rotación del husillo, fallo de energía.
ADEMÁS DE	Impurezas o una fase extraordinaria	Entrada de contaminantes externos, como aire, agua o aceites; productos de corrosión; fallo de aislamiento; presencia de materiales por fugas interiores.

PARTE DE	Disminución de la composición en una mezcla	Concentración demasiado baja en la mezcla; menor porcentaje de aditivos; como colorantes o pigmentos.
DIFERENTE DE	Cualquier actividad	Puesta en marcha y parada; pruebas e inspecciones; muestreo; mantenimiento; fallo de energía; emisiones indeseadas, etc.

Tabla 5. Utilizando la aplicación de guía de palabras de la herramienta HAZOP.

C) Empleando como Herramienta del Análisis de Riesgo: “Diagrama Causa / Efecto”: se encontró ;



Conclusiones.

- ♣ El Análisis de Riesgos es una herramienta básica para la mejora continua, permite; optimizar la calidad en la manufactura de un producto, ayudar en la toma de decisiones, en la distribución de recursos y en la reducción de costos.
- ♣ Su aplicación o empleo, funciona como una estrategia durante la validación para evaluar las fallas y desviaciones presentes o por haber en un proceso, mismas que afectan su desarrollo y rendimiento.
- ♣ El Análisis de Riesgos tiene como ventaja; mejorar la fiabilidad y seguridad de un producto o proceso, aumentar la satisfacción del cliente, ayudar a minimizar los cambios a última hora, catalizar el trabajo en equipo y el intercambio de ideas entre departamentos.
- ♣ Un Análisis de Riesgo permite visualizar el sistema y proceso bajo las condiciones meramente reales, ayudando a elegir el método que más se adecue a las necesidades.

Glosario.

Acción Correctiva: Acción para eliminar la causa de una no conformidad detectada u otra situación no deseada.

Acción Preventiva: Acción para eliminar la causa de una no conformidad potencial u otra situación no deseada.

Análisis del riesgo: El proceso que comprende la identificación del peligro, la evaluación del riesgo, la gestión del riesgo y la información sobre el riesgo.

Calidad: El grado en que un conjunto de propiedades inherentes de un producto, sistema o proceso cumple con los requisitos.

Calificación: A la evaluación de las características de los elementos del proceso.

Detección: La capacidad de detectar fallas sobre la base de los controles actuales.

Entidad: Del latín medieval *entitas*, entidad es toda colectividad que puede considerarse como una unidad. El concepto suele utilizarse para nombrar a una corporación o compañía que se toma como persona jurídica.

Estado de control: Una condición en la cual el conjunto de controles proporciona de manera consistente seguridad en el funcionamiento del proceso continuo y la calidad del producto.

Evaluación cualitativa del riesgo: evaluación en la que los resultados sobre la probabilidad del incidente y la magnitud de sus consecuencias se expresan en términos cualitativos como "alta", "mediana", "baja" o "insignificante".

Evaluación cuantitativa del riesgo: evaluación en la que los resultados de la evaluación del riesgo se expresan en cifras.

Exactitud: concordancia entre un valor obtenido empleando el método y el valor de referencia.

Gestión del Riesgo de la Calidad: Proceso sistemático utilizado para la valoración, control, comunicación y revisión de los riesgos para la calidad de un producto durante toda su vida útil.

Incertidumbre: la falta de conocimiento preciso de los parámetros iniciales, introducidos al construir el escenario que se somete a evaluación, debida a errores de medición o al desconocimiento de las etapas indispensables y de los caminos que conducen al riesgo.

Linealidad: habilidad para asegurar que los resultados obtenidos directamente o por medio de una transformación matemática definida, son proporcionales a la concentración del analito, dentro de un intervalo determinado.

Modo de Fallo: La manera en que una parte o proceso puede fallar frente a sus especificaciones (generalmente asociado a un defecto o a una no conformidad).

Ocurrencia: La probabilidad de que el suceso de falla ocurra, basado en la revisión anual del producto, quejas, los controles de cambio y las auditorías internas.

Probabilidad: Posibilidad de que se produzca un suceso determinado.

Precisión: Grado de concordancia entre resultados analíticos individuales, cuando el procedimiento se aplica repetidamente a diferentes porciones de una muestra homogénea del producto o de una referencia.

Repetibilidad: Precisión de un método analítico, expresada como la concordancia obtenida entre determinaciones independientes realizadas por un solo analista, usando los mismos instrumentos y método.

Robustez: Capacidad del método analítico de mantener su desempeño al presentarse variaciones pequeñas pero deliberadas, en los parámetros normales de operación del método.

Severidad: Es la medida de la posible consecuencia de un peligro. También se usa para este concepto el nombre de Gravedad (G).

Tolerancia: Reproducibilidad de los resultados analíticos obtenidos, por el análisis de la misma muestra bajo diferentes condiciones normales de operación como pueden ser; equipos, columnas. La robustez y la tolerancia son conceptos diferentes, ya que el primero se refiere a la influencia de factores internos del método, mientras que la tolerancia, se refiere a factores externos del método.

Valoración del riesgo: Proceso sistemático que consiste en organizar la información para apoyar la decisión sobre el riesgo a ser tratado dentro de un proceso de gestión de riesgos. Este proceso permite la identificación de peligros, el análisis y la evaluación de los riesgos asociados a la exposición de estos peligros.

Abreviaturas.

FDA. Food and Drug Administration.

BPF. Buenas Prácticas de Fabricación.

ICH. International Conference on Harmonisation.

AMEF. Análisis de Modos y Efectos de Fallas.

AEMFC. Análisis de Efectos, Modos de Fallas y Criticidad.

HAZOP (Por sus siglas en inglés). Análisis de Peligros y Operabilidad.

AAF. Análisis de Árbol de Fallas.

APP. Análisis Preliminar de Peligros.

ADE. Exposición Diaria Admisible.

GMP (Por sus siglas en inglés). Buenas Prácticas de Manufactura.

NOM. Norma Oficial Mexicana.

API (Por sus siglas en inglés). Principios Activos.

SSA. Secretaría de Salud.

HACCP (Por sus siglas en inglés). Análisis de Riesgos y Puntos Críticos de Control.

Bibliografía.

- ★ García I. Diseño e implementación del Sistema de Análisis de Riesgo en el CIGB. Tesis de Maestría. La Habana, Cuba: Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología; 2011.
- ★ Jessica García Hanson y Paola Salazar Escobar. Métodos de Administración y Evaluación de Riesgos. Tesis de Maestría. Universidad de Chile, 2005.
- ★ NORMA Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2013, Buenas prácticas de fabricación de medicamentos.
- ★ ICH Harmonised Tripartite Guideline Quality Risk Management Q9. Federal Register 2006; 71: 32105-6.
- ★ Guidance for industry "Q9 Quality risk management" by US department of Health and Human Services, Food and drug Administration, Center for drug and evaluation research, June 2006.
- ★ IEC 61882 - Hazard Operability Analysis (HAZOP).
- ★ José García et al. VacciMonitor 2012: 35-42.
- ★ Magdolna Morvai. Risk Management in the Pharma Industry. Budapest, Hungary June 20-23, 2011.
- ★ T. Frank et al. Quality Risk Management Principles and Industry Case Studies. The Pharmaceutical Quality Research Institute Manufacturing Technology Committee (PQRI-MTC) 2008: 1-9.
- ★ FDA/Global Harmonization Task Force (GHTF; medical devices), Quality Management Systems – Process Validation, edition 2, guidance, January 2004.
- ★ Ma. Araceli García et al. Guía de Validación de métodos analíticos. Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos México, A.C. 2002:49.
- ★ Mortimore S. y Wallace C. HACCP: Enfoque práctico. Editorial Acribia, S.A. 2001.
- ★ Miranda, Francisco J. "La gestión del proceso de diseño y desarrollo de productos". En: Economía de la Empresa. España: 2000.

- ★ FAO (Food and Agriculture Organization of the United Nations).
<ftp://ftp.fao.org/docrep/fao/005/Y1579S/2002>.
- ★ Mr. Kirupakar. The importance of quality systems has been recognized in pharmaceutical industry and the protection of the patient by managing the risk to quality is being given prime importance. Vol. 5. Issue 1, 2007.