



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLAN



V N A M

GUIA PRACTICA PARA LA VALIDACION DE
PROCESOS EN LA MANUFACTURA DE COSMETICOS

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

P R E S E N T A N

CLAUDIA BRADLEY MENTADO
ALFONSO HERNANDEZ HERNANDEZ

DIRECTOR DE TESIS: Q. F. B. DAVID QUINTANAR GUERRERO

CUAUTITLAN IZCALLI, EDO. DE MEXICO

1993

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

**GUIA PRACTICA PARA LA VALIDACION DE PROCESOS EN LA
MANUFACTURA DE COSMETICOS.**

INDICE

	Página
INTRODUCCION	1
OBJETIVOS	3
1.- ANTECEDENTES Y GENERALIDADES SOBRE LA VALIDACION DE PROCESOS	4
1.1.- TIPOS DE VALIDACION	6
2.- RAZONES PARA VALIDAR PROCESOS EN LA INDUSTRIA COSMETICA.....	8
2.1.- PROCESOS DE FABRICACION MAS COMUNES EN LA INDUSTRIA COSMETICA.....	14
3.- BENEFICIOS POTENCIALES DE LA VALIDACION DE PROCESOS EN LA FABRICACION DE COSMETICOS....	24
3.1.- REDUCCION DE COSTOS DE CALIDAD	24
3.2.- ASEGURAMIENTO DE LA CALIDAD.....	31
4.- RECOMENDACIONES PARA INICIAR UNA VALIDACION.....	33

5.- CALIFICACION DE MATERIALES, EQUIPO, SERVICIOS, INSTALACIONES, PERSONAL, CALIBRACION DE INSTRUMENTOS DE MEDICION, Y OPTIMIZACION DE PROCESOS	38
5.1.- CALIFICACION DE MATERIALES.....	38
5.2.- CALIFICACION DE EQUIPO Y SERVICIOS.....	41
5.3.- CALIFICACION DE INSTALACIONES.....	45
5.4.- CALIFICAACION DE PERSONAL.....	47
5.5.- CALIBRACION DE INSTRUMENTOS DE MEDICION..	52
5.51.- CONSIDERACIONES SOBRE CALIBRACION DE INSTRUMENTOS.....	59
5.52.- CALIBRACION DE INSTRUMENTOS DE MEDICION NUEVOS.....	61
5.53.- REGISTROS DE CALIBRACION.....	62
5.54.- BENEFICIOS DE LA IMPLEMENTACION DE UN PROGRAMA DE CALIBRACION	62
5.6.- OPTIMIZACION DE PROCESOS.....	64
6.- CONTENIDO MINIMO DE UN PROTOCOLO DE VALIDACION.....	67
6.1.- PROTOCOLO DE VALIDACION SUPLEMENTARIO.....	71
7.- ETAPA DE VALIDACION DE LOS PROCESOS COSMETICOS.....	73

7.1.-	GUIA PRACTICA PARA LA VALIDACION DE PROCESOS EN LA MANUFACTURA DE COSMETICOS.....	74
7.2.-	SISTEMAS PARA ASEGURAR UNA REVALIDACION OPORTUNA.....	100
8.-	DOCUMENTACION DE LA VALIDACION.....	103
9.-	CONCLUSIONES.....	106
10.-	APENDICE 1: Glosario de Términos	108
11.-	APENDICE 2: Laboratorios de Metrología Acreditados por la Secretaría Nacional de Calibraciones (SNC)	111
12.-	APENDICE 3: Diagramas de Flujo.....	117
13.-	APENDICE 4: Control Estadístico del Proceso	120
14.-	BIBLIOGRAFIA.....	142

INDICE DE TABLAS Y FIGURAS.

<i>TABLAS</i>	<i>Página</i>
I HISTORIA DE LA VALIDACION EN LOS ESTADOS UNIDOS	5
II FORMAS COSMETICAS	16
III PRINCIPALES PROCESOS DE MANUFACTURA EN LA INDUSTRIA COSMETICA	17
IV CLASIFICACION DE MEZCLAS EN LA INDUSTRIA COSMETICA	18
V PRECISION PARA MARCOS DE PESAS DE ACUERDO A LA OIML	55
VI PROGRAMA DE CALIBRACION	56
VII REPORTE DE CALIBRACION	60
VIII CARACTERISTICAS DE CALIDAD PARA UN SHAMPOO	79

IX	LIMITES DE OPERACION DEL TANQUE PARA FABRICAR SHAMPOO TRANSPARENTE PARA TODO TIPO DE CABELLO	83
X	FORMULACION PARA FABRICAR SHAMPOO TRANSPARENTE PARA TODO TIPO DE CABELLO	84
XI	VARIABLES CRITICAS Y VARIABLES DE RESPUESTA DE ALGUNOS PROCESO EN LA INDUSTRIA COSMETICA	89
XII	MODIFICACION DE LAS VARIABLES CRITICAS DE UN PROCESO PARA FABRICAR SHAMPOO Y SU RELACION CON LA FUNCIONALIDAD DE ESTE	91
XIII	MODIFICACION DE VARIABLES CRITICAS DENTRO DE LOS LIMITES DE OPERACION EN LA FABRICACION DE UN SHAMPOO.....	94
XIV	REPORTE DE VALIDACION	96

Figuras**Página**

1.	REGLA 1 - 10 - 100 PARA COSTOS DE CALIDAD	26
2.	EL COSTO DE LA CALIDAD	28
3.	BENEFICIOS DE LA VALIDACION DE PROCESOS	30
4.	ETAPAS CRITICAS PARA OBTENER UN PROCESO VALIDADO	35
5.	FACTORES QUE INFLUYEN EN LA CALIDAD DE LOS PRODUCTOS	39
6.	ETAPA DE DESARROLLO DE PROCESOS	75
7.	ETAPAS PREVIAS A LA VALIDACION DE PROCESOS	76
8.	RELACION DE VARIABLES PARA LA DETERMINACION DE VISCOSIDAD EN UN SHAMPOO	81
9.	DIAGRAMA DE FLUJO PARA UN PROCESO DE FABRICACION DE SHAMPOO TRANSPARENTE PARA TODO TIPO DE CABELLO	88
10.	GUIA PRACTICA PARA LA VALIDACION DE PROCESO COSMETICOS (MODELO)	99

ABREVIATURAS

<i>BPM's</i>	Buenas Prácticas de Manufactura.
<i>CTC</i>	Control Total de la Calidad.
<i>cps</i>	centipoases (unidad de viscosidad).
<i>FDA</i>	Food an Drug Administration.
<i>GMP's</i>	Good Manufacturing Practices.
<i>OIML</i>	Organización Internacional de Metrología Legal.
<i>% P/P</i>	Porcentaje peso a peso.
<i>rpm</i>	Revoluciones por minuto.
<i>SNC</i>	Secretaría Nacional de Calibraciones.
<i>SS</i>	Secretaría de Salud.
<i>TLC</i>	Tratado de Libre Comercio.
<i>USP</i>	United States Pharmacopeia.

INTRODUCCION.

En los últimos años, el concepto de Validación ha sido sin duda una de las aportaciones más importantes en las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM's), e implica poner a prueba un método, proceso u operación con el objeto de determinar, mediante una evidencia documentada, su confiabilidad. (30,66,90)

Hasta la fecha en nuestro país el proceso de Validación esta enfocado únicamente a la Industria Farmacéutica, eso es a que existen Instituciones como la Secretaría de Salud (S.S.), Guías y Regulaciones como Food and Drug Administration (FDA) y BPM's que así lo exigen (25,26,87).

No obstante, si en cualquier otra Industria se desarrolla una metodología específica para un proceso en particular, éste puede ser validado. De hecho, la gran mayoría de las empresas internacionales lo están estableciendo como una norma (1,16,17,19,32,85).

Debido al crecimiento de la Industria Cosmética Nacional, es indispensable que ésta empiece

a tomar conciencia sobre la Validación de sus procesos de fabricación para asegurar la calidad y competitividad de sus productos en el mercado; lo cual resulta de gran importancia para nuestro país debido al Tratado de Libre Comercio entre México, Estados Unidos y Canadá.

Esta es una de las principales razones por las que el presente trabajo pretende, mediante una revisión bibliográfica actualizada, proporcionar una *Guía Práctica para Validar Procesos de Fabricación en la Industria Cosmética*, en la cual se definan todas aquellas etapas críticas que se deben tomar en cuenta antes y después de validar un proceso cosmético.

Finalmente, se mencionarán los beneficios potenciales a los que conduce una Validación de Procesos tales como Aseguramiento de la Calidad y Reducción de Costos de Producción, como una de las razones principales que establece la necesidad de validar procesos en la Industria Cosmética.
(33,55,59,86)

Esta guía pretende ser el primer intento para difundir y adaptar los conceptos de Validación en la Industria Cosmética Nacional.

OBJETIVOS.

1. MENCIONAR LAS RAZONES POR LAS CUALES SE SUGIERE VALIDAR LOS PROCESOS DE FABRICACION DE COSMETICOS.
2. PROPORCIONAR UNA GUIA GENERAL PARA LA VALIDACION DE PROCESOS EN LA FABRICACION DE COSMETICOS.
3. MENCIONAR LOS BENEFICIOS POTENCIALES QUE SE OBTENDRAN EN LA VALIDACION DE PROCESOS COSMETICOS.

CAPITULO 1

ANTECEDENTES Y GENERALIDADES SOBRE VALIDACION DE PROCESOS.

El avance de la tecnología en los últimos años ha obligado a la Industria Farmacéutica a poner mayor énfasis en el mejoramiento de los sistemas para la producción; para ello es importante el empleo de técnicas y procedimientos de fabricación Validados.

En la década de los 70's las revisiones de las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM's Good Manufacturing Practice), propuestas por la Food and Drugs Administration (FDA), mencionan por vez primera en el Registro Federal el término **VALIDACION** enfocado a procesos de esterilización, siendo hasta 1987 cuando se publica la Guía sobre Principios Generales de Validación de Procesos.(7,8,9,10,58,68)

En la tabla I se describe de manera general la historia de la Validación de Procesos Farmacéuticos en los Estados Unidos.(8,20,21,24)

El término *validación* se define como " un método científico que proporciona la evidencia documentada para demostrar la confiabilidad y efectividad de cualquier operación o proceso".
(27,36,60,69,86)

**TABLA I HISTORIA DE LA VALIDACION EN LOS
ESTADOS UNIDOS.
(28, 22, 23, 24)**

Validación de Procesos de Esterilización 1976 - 1979
Validación de Procesos Asepticos 1979 - 1987
Validación de Tratamiento de Agua 1981 - 1985
Validación de Procesos No Asepticos 1983 - 1987
Validación de sistemas Relacionados con la Computación. 1983 - a la fecha.

Por otra parte, la Guía de Validación de la FDA, define la *validación de procesos* como: el establecer la evidencia documentada que nos proporcione un alto grado de seguridad de que un proceso específico, será capaz de producir consistentemente un producto que cumpla con las especificaciones y atributos de calidad diseñados (36,45,74).

1.1. Tipos de Validación.

Dentro del proceso de validación existen tres variantes que dependen de las circunstancias en que éste se lleve a cabo:

A) Validación Prospectiva.- Es la evidencia documentada de que un proceso hace lo que se supone debe hacer, basado en un protocolo preelaborado. Debe ser usada antes de producir un producto totalmente nuevo o cuando existen cambios en el proceso de manufactura que pueden afectar atributos básicos del producto tales como identidad o uniformidad.

B) Validación Concurrente.- Es aquella que se realiza exclusivamente para procesos esporádicos de producción, en los que puede decirse que están bajo control con el análisis de muestras representativas

de distintas etapas del proceso cada vez que se fabrique un lote.

C) Validación Retrospectiva.- Es aquella que se basa en la revisión y análisis de la información histórica de un proceso, es usada en casos en los que el proceso ha sido utilizado sin cambios por un período de tiempo, y existen datos acumulados suficientes para evaluar la efectividad del proceso, mediante el análisis estadístico que establecerá la variabilidad y validez del mismo (22,27,32,35,56,57,59,68,69,90).

CAPITULO 2

RAZONES PARA VALIDAR PROCESOS EN LA INDUSTRIA COSMETICA.

Al hablar de *validación* va implícito el concepto de *calidad*, el cual es indispensable que se cumpla para poder decir que un método , proceso u operación está validado.

A continuación se darán algunos conceptos relacionados con la calidad y su importancia dentro de la Industria.

Calidad es el conjunto de características que debe reunir un producto o servicio, para satisfacer plenamente al consumidor o cliente, por lo tanto lo hacer ser el mejor al más bajo costo.(40,48,50,51)

Por otra parte también se habla de *Control Total de la Calidad* (CTC), que es una función dentro de la Empresa, cuyo objetivo es que el producto se diseñe, fabrique, empaque, acondicione y distribuya en las mejores condiciones y empleando los mejores insumos para obtener mejor calidad a través de todo el proceso. El CTC inicia desde que se planea la producción de un determinado producto, en base a estudios de mercado, y termina hasta que llega al

consumidor y le satisface plenamente (6,29,40,49,54,60).

Finalmente se tiene el concepto de *Garantía de Calidad* que es un sistema que cubre todos los aspectos y está de tal manera diseñado, documentado e implementado con el personal y equipo necesarios, para suministrar la garantía de que los productos serán de una calidad apropiada para el uso que se les dará. Para que esta meta se logre se requiere la participación e interés de todos los involucrados con la calidad en todas las etapas (6,29,40,49,60).

Para asegurar que estos conceptos de calidad se lleven a cabo correctamente, se han creado guías y regulaciones que indican cómo, cuándo y quién debe llevarlas a cabo, tal es el caso de las *BPM's* (Buenas Practicas de Manufactura), cuya definición según The United States Food, Drugs and Cosmetics Act, es: " el conjunto de normas y actividades relacionadas entre sí destinadas a garantizar que los productos elaborados tengan y mantengan la identidad, pureza, concentración, potencia e inocuidad requeridas para su uso" (38,45,71,88).

No existe a la fecha en nuestro país un reglamento o norma oficiales en cuanto a regulaciones en la Industria Cosmética, por lo que se sigue el

sistema de Empresa Libre, es decir cada Industria es capaz de autorregularse de acuerdo a su política, mientras que en la Industria Farmacéutica se usan las BPM's (87).

En la actualidad hay tendencia de considerar las BPM's no como una colección de reglas o instrucciones que hay que cumplir, sino como un concepto o actitud de gerentes, supervisores y empleados con respecto a que, los productos deben ser elaborados, acondicionados y distribuidos en las mejores condiciones de espacio, equipo, procedimientos y métodos de control de calidad; para que de ésta forma cumplan con los requerimientos de seguridad, potencia, concentración, pureza e inocuidad que deben tener.

Los puntos más importantes que marcan las BPM's relacionados con la Validación de Procesos son:

- 1) Elaboración de manuales de operación para cada método o proceso así como el manejo de bitácoras de trabajo para cada área y equipo.

- 2) Calificación de equipos, materiales, procesos y personal que intervienen en la fabricación de productos así como la calibración de instrumentos de medición (45,68,72,87,88).

La validación de procesos incluye la necesidad de comprobar que cada uno de los elementos involucrados están debidamente calificados: instalaciones, áreas, equipos y en general toda la planta. En lo que se refiere al elemento humano es imperativo tener personal capacitado a todos los niveles y contar con programas continuos de adiestramiento y concientización (35,40,55).

3) Debe señalarse que la responsabilidad de un proceso descansa en los directores de los departamentos involucrados directamente en el desarrollo, fabricación y control de los productos; por ello la emisión de un *certificado de validación* debe estar precedido del análisis riguroso de los resultados obtenidos a lo largo del estudio cuya planeación y ejecución deberá haber sido un trabajo conjunto de los departamentos involucrados (1,7,9,17,55,63).

Por otra parte, es conveniente validar los procesos de fabricación tanto en la Industria Cosmética como en cualquier otra, para asegurar la competitividad de sus productos con los de otros países como lo implica el Tratado de Libre Comercio.

El Tratado de Libre Comercio (TLC) es un documento que se firmó el 7 de Octubre de 1992 en San

Antonio Texas, Estados Unidos; por los Presidentes de México, Estados Unidos y Canadá y por los Secretarios de Comercio de dichos países. Dicho tratado busca elevar en forma permanente los salarios reales de los trabajadores para tener mayor crecimiento económico, más productividad y con ello mejores rendimientos. Estas tres naciones pretenden alcanzar juntos una meta extraordinaria, la creación del mercado más grande, rico y productivo del mundo entero, un mercado de 6 billones de dólares y 360 millones de personas que se extenderá a lo largo de 8000 kilómetros, desde Yukón en Alaska hasta la península de Yucatán en México.

Con el TLC, América del Norte se prepara para enfrentar los retos económicos del futuro, porque impulsará la capacidad competitiva de la región y ofrece reglas claras y permanentes para el intercambio comercial y para la reinversión entre las tres naciones. (28,43,67)

Con la introducción de dicho tratado en la economía la Validación de Procesos en la Industria Cosmética Nacional permitirá competir con otros países, ya que se tendrá la seguridad de que los productos fabricados cumplirán con todos los requerimientos de calidad establecidos (25,39,55).

De aquí la creciente necesidad de elaborar una Guía Mínima para la Validación de Procesos en la Industria Cosmética y de este modo asegurar que los cosméticos producidos en nuestro país tengan el mismo nivel de calidad de los productos de otros países e inclusive una superior.

2.1 PROCESOS DE FABRICACION MAS COMUNES EN LA INDUSTRIA COSMETICA.

El principal objetivo de la tecnología cosmética es el proceso productivo de los cosméticos. Estudia la formulación y sigue el proceso de la producción a través de controles que van desde las materias primas al producto terminado, incluyendo envasado, almacenamiento y consumo (61,89).

Los métodos de fabricación en la Industria Cosmética actualmente han evolucionado, principalmente por la competitividad de gran cantidad de productos y formas cosméticas existentes en el mercado, lo cual ha provocado que dicha Industria mejore cada vez más sus procesos de producción y así poder satisfacer las necesidades de un cliente cada vez más exigente.

Uno de los principales obstáculos para mejorar los procesos en la mayoría de las plantas cosméticas, es la enorme variedad de tipos de productos (ya que también puede ser causa de una mala organización y planeación de la producción).

En la tabla II se muestra un ejemplo de algunas formas cosméticas existentes en el mercado actual (11,89).

TABLA I I
FORMAS COSMETICAS.
(2,4,5,11,61,82,89)

FORMAS COSMETICAS	EJEMPLOS
AEROSOLS	Fijadores para cabello, desodorantes, perfumes corporales, ...
CAPSULAS DE GELATINA	Tratamientos de vitamina para cara y cuerpo, perlas para perfumar el baño,
DE EXCIPIENTE GRASO ANHIDRO	Labiales, máscara para pestañas, ...
DE DISOLVENTE VOLATIL	Perfumes, lociones, colonias, esmaltes para uñas, quitasmanitas, ...
EMULSIONES	Cremas para cara y cuerpo, maquillajes líquidos, acondicionadores, ...
ESPUMOGEMAS	Mousse para cabello, crema espumosa para afeitar, ...
GELES	Gel para fijar cabello, shampous, tratamientos para cara y cuerpo, ...
LIQUIDOS ACUOSOS	Lociones, colonias, ...
MICROCAPSULAS	Tratamientos para cara y cuerpo, desodorantes, ...
PASTAS	Mascarillas, tratamiento para el cabello, depilatorios, ...
POLVOS COMPRIMIDOS	Sombras para ojos, rubores, ...
SUSPENSIONES	Mascarillas, tratamientos para cuerpo, ...

Existen varias operaciones que permiten la producción de cosméticos, siendo las principales las que se muestran en la tabla III (11,89).

1) Mezclado:

El objeto de una operación de mezclado es reducir la no homogeneidad, en el material a mezclar, de forma permanente.

Es el proceso más importante en la Industria Cosmética ya que todo proceso de fabricación, por más sencillo que sea, contiene al menos una operación de mezclado y frecuentemente está implicado más de un tipo. En la tabla IV se representa un método práctico de clasificación de mezcla más comúnmente encontrado en la Industria Cosmética (11,89).

A continuación se presenta como ejemplo para explicar la tabla IV, los tipos de mezcla que puede incluir la fabricación de una crema base pigmentada (base de maquillaje):

a) Mezcla seca previa de pigmentos y excipientes (Tipo 1b).

b) Disolución separada de sustancias lipo e hidrosolubles en su fase adecuada (Tipo 2a).

c) Dispersión o suspensión de pigmentos en la fase oleosa o acuosa (Tipo 2b).

TABLA III PRINCIPALES PROCESOS DE MANUFACTURA
 EN LA INDUSTRIA COSMETICA. (11, 89)

PROCESOS	EJEMPLOS
1. MEZCLADO	Shampoos, acondicionadores, polvos, geles, tintes, permanentes,...
2. FILTRACION	Perfumes, lociones, geles,...
3. PULVERIZACION	Polvos, polvos compactos,...
4. DESECACION	Polvos, polvos compactos,...
5. FUSION	Lubiales, mascara para pestañas,...
6. HOMOGENIZACION	Shampoo anticampa, mascarillas,...
7. SAPONIFICACION	Jabón de tocador,...
8. ESTERILIZACION	Geles, emulsiones, pastas, shampoos,...
9. BOMBEO	Emulsiones, shampoos, acondicionadores, geles, desodorantes líquidos,...

TABLA 10 CLASIFICACION DE MEZCLAS EN LA INDUSTRIA COSMETICA. (89)

TIPO DE MEZCLA	EJEMPLOS
1. SOLIDO-SOLIDO a) Separador b) Cohesivo	Ninguno Mezclas secas como sombras para ojos, polvos faciales, ...
2. SOLIDO-LIQUIDO a) Disolución b) Suspensiones y Dispersiones	Colores hidrosolubles, conservadores, Pigmentos en aceite de ricino y en otros líquidos.
3. LIQUIDO-LIQUIDO a) Miscibles b) Inmiscibles	Control de pH, mezclas, ... Dispersiones (emulsión)
4. GAS-LIQUIDO	Dispersión (aireación y desaireación)
5. DISTRIBUTIVA a) Transporte de fluidos b) Flujo limitado	Transferencia de calor (emulsiones) Bombeo: pastas y productos de alta viscosidad.

d) Mezcla de dos fases para formar una emulsión (Tipo 3a y 3b).

e) Ajuste de pH (Tipo 3a)

f) Desareación de la mezcla (Tipo 4).

g) Enfriamiento a temperatura ambiente y bombeo de almacenamiento (Tipo 5a) (4,5,89).

2) *Filtración:*

Es la operación que permite separar los líquidos de los sólidos cuando el sólido se encuentra en partículas tan pequeñas que otros métodos como sedimentación o decantación, son insuficientes o excesivamente lentos para separarlo.

Generalmente el proceso de filtración es de gran importancia en la producción de preparaciones alcohólicas como colonias y perfumes. (4,5,11)

3) *Pulverización:*

Con la pulverización se practican todas aquellas operaciones destinadas a reducir las sustancias en partículas más o menos finas y uniformes.

La sustancia debe estar perfectamente seca, ya que la humedad existente en la muestra dificulta la operación de la pulverización (4,5,11).

4) Deseccación:

Es una operación que consiste en la separación del agua contenida en una sustancia, mediante el calor, el vacío o una materia higroscópica.

Para realizar la deseccación de sustancias sólidas o líquidas se las coloca por ejemplo bajo una campana de cristal herméticamente cerrada, junto con un recipiente lleno de algún material higroscópico (cal viva, cloruro de calcio).

Cuando estos medios son insuficientes se calientan las sustancias en hornos especiales (11,89).

5) Fusión:

Es la temperatura precisa en la que un cuerpo pasa del estado sólido al estado líquido, y permite:

a) la incorporación de sustancias insolubles en excipientes sólidos.

b) La combinación homogénea de diversas sustancias como los pigmentos.

c) La separación de sustancias fundibles por un conjunto de sólidos no fundibles en el que se incorporan.

d) La cristalización de determinadas sustancias en el momento del enfriamiento.

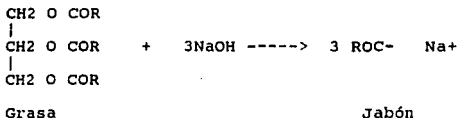
e) La determinación de la pureza de una sustancia mediante el punto de fusión.(4,5,11,61)

6) Homogeneización:

Es la operación que sirve para dispersar, homogéneamente, los cuerpos sólidos en un líquido más o menos denso y viscoso(suspensión), o para dispersar uniformemente las dos fases oleosa o acuosa en la preparación de una emulsión.(4,5,11)

7) Saponificación:

Las grasas sufren reacciones típicas de los ésteres, una reacción comercial importante de las mismas es la hidrólisis alcalina. Las sales, producto de ácidos grasos se emplean como jabón (11,84).



8) Esterilización:

Es la operación que se utiliza para eliminar de un medio, por remoción o muerte todos los microorganismos que lo contaminan.

La esterilización puede obtenerse por medios físicos, químicos o mecánicos.

a) Los medios físicos se basan sobre todo en el empleo de calor, que desnaturaliza las proteínas de la membrana celular con la consiguiente muerte de las bacterias.

La esterilización física puede aplicarse con calor seco o húmedo (pasteurización o tindalización bajo presión en autoclave), o con rayos ultravioleta.

b) Los medios químicos emplean agentes químicos como: ácidos, álcalis, alcoholes, halógenos, fenol, entre otros; eliminan los microorganismos eventualmente presentes (bactericidas), o impiden su crecimiento (bacteriostáticos). Se utilizan directamente sobre el producto contaminado en cantidad y concentración suficiente para no afectar sus propiedades.

c) Los métodos mecánicos consisten en la filtración, donde los microorganismos son alejados del medio líquido, ya que no pasan a través de los poros del filtro.

Este tipo de esterilización es utilizado para líquidos sensibles al calor o agentes químicos (11,61,89).

9) *Bombeo:*

El tema del bombeo no se separa claramente de la mezcla, puesto que implica el flujo forzado de un producto. Todo flujo introduce, naturalmente, un elemento de mezcla si el producto no es ya homogéneo.

Existen dos áreas donde es importante comprender las unidades básicas del producto y sus características para lograr una producción eficaz, son los procesos de *Moldeo* tales como barras labiales, sticks basados en ceras, geles, alcohol-estearatos; y el proceso de *Compresión* en el cual se lleva a cabo la compactación de sombras para ojos, polvos coloretes y faciales.

Es importante mencionar que la fabricación industrial de productos cosméticos requiere la elección de la maquinaria y equipo apropiados para el trabajo que se debe realizar. Hoy en día los progresos de la mecánica permiten aprovechar máquinas e instalaciones capaces de suministrar productos de alta calidad (11,61,89).

CAPITULO 3

BENEFICIOS POTENCIALES DE LA VALIDACION DE PROCESOS EN LA INDUSTRIA COSMETICA.

Los principales beneficios que se obtienen como resultado de la Validación de Procesos en la Industria Cosmética son los siguientes:

- 1) Reducción de Costos de Calidad.
- 2) Aseguramiento de la Calidad
(55,77,86).

3.1 Reducción de Costos de Calidad.

El costo de la Calidad son todos aquellos costos necesarios y evitables, para lograr que las cosas se hagan correctamente, esto incluye el costo de corregir lo que se hizo mal. Son los costos precisos para lograr y mantener un nivel óptimo de calidad (31,33,53).

Uno de los hechos cotidianos en nuestro medio actual es que cada año, los costos de ventas se elevan con más rapidez que los precios, lo cual significa que se tiene que eliminar o abatir los costos para lograr utilidades. La mejor forma de conseguir esto es mediante la prevención de defectos, y esto se puede lograr si se cuenta con procesos validados (15,30,49,71).

Existe una diferencia en cuanto al momento en que se resuelve un problema. La regla 1-10-100, establece que si no se resuelve un problema en el momento en que ocurre solo se volverá más costoso el resolverlo más tarde, tanto en términos de tiempo como de dinero, esto se demuestra en la figura 1.

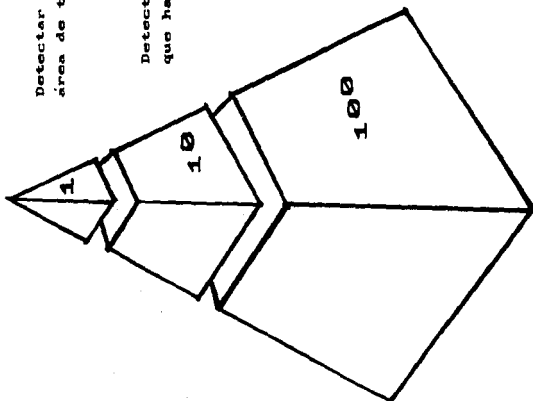
A continuación se dará un ejemplo práctico para explicar la figura 1:

Suponga que en la línea de llenado de un shampoo se comete el error de llenar el mismo en botella con serigrafía defectuosa, las situaciones que se presentarían serían las siguientes:

Regla 1. Si el problema existente se detecta al momento en la misma línea de llenado, costaría una hora o un peso arreglarlo.

Regla 10. Si el problema se detecta una vez que el shampoo ya haya sido enviado al almacén de producto terminado, es decir, que ya haya salido del área de llenado (área de trabajo), costará arreglarlo 10 horas ó 10 pesos. Es obvio que se incrementará el tiempo o el costo para solucionar el problema, debido lo siguiente:

a) Inspección al 100% del producto terminado.



Detectar y arreglar problemas en su
 área de trabajo

Detectar y arreglar problemas después
 que hayan salido de su área de trabajo

Reparar el daño de problemas
 detectados por clientes
 externos

FIG. 1 REGLA 1 - 10 - 100 PARA COSTOS DE CALIDAD. (33)

b) Pérdidas en tiempo y en dinero debido a que el producto está detenido, es decir no está disponible para su venta.

c) Aumento de mano de obra para la reoperación del producto.

d) Gran cantidad de desperdicio.

e) Mala imagen del departamento dentro de la Compañía.

Regla 100. Si el problema es detectado por un cliente externo, costará arreglarlo 100 horas ó 100 pesos y se darían las siguientes situaciones a parte de las ya mencionadas:

a) Devolución del producto, que implica un gasto en el flete.

b) Insatisfacción del cliente, lo que provocará mala imagen de la Compañía, lo que resultará muy perjudicial, ya que no solamente se perderá al cliente que quedó insatisfecho sino ha muchos más, ya que éste se encargará de comunicar a otros de la mala calidad del producto (15,33).

El costo de la calidad incluye todos los costos de proporcionar producto o servicios libres de fallas. Esto incluye los costos de la prevención, evaluación y fallas(internas y externas), tal y como se muestra en la figura 2 (31,33,52,55).

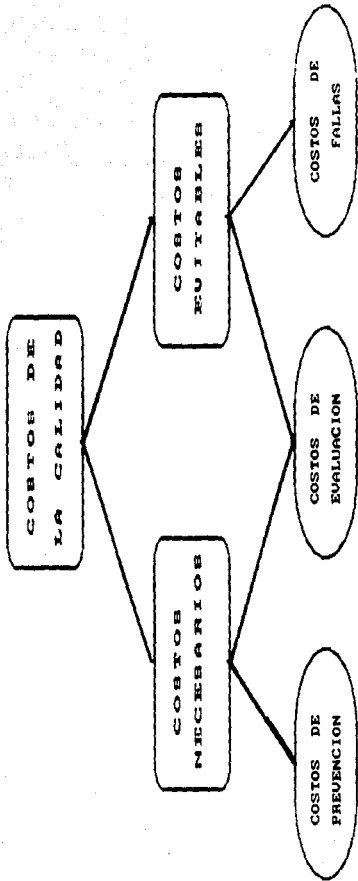


FIG. 2 EL COSTO DE LA CALIDAD. (33)

Aunque algunos costos de la calidad son *necesarios* y útiles, otros son *evitables* y desechables. Cada vez que no se hagan las cosas *correctas correctamente*, se generará un costo evitable de la calidad.

Los costos de prevención son los costos de toda acción destinada a asegurar que las cosas no van a fallar (31,33).

Los costos de evaluación son los costos de averiguar si las cosas están mal, si es así tomar las medidas necesarias para prevenir o corregir (31,33).

Los costos de fallas son los costos incurridos cuando un cliente está o estará insatisfecho: la Compañía pagará el precio de una reputación dañada, el trabajo repetido, generación de desperdicios y sanciones legales (31,33,52,55).

Cuando una Compañía cuenta con Procesos Validados, ésta encontrará que sus costos de prevención aumentan mientras que sus costos de inspección y falla se reducen en una cantidad considerable. Por ende su costo total de la calidad debe ser inferior a sus costos anteriores, esto se demuestra en la figura 3 (31,33).

COSTO TOTAL DE LA CALIDAD.

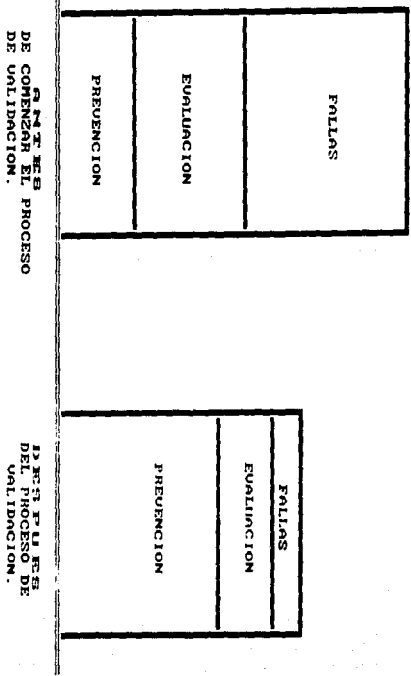


FIG. 3 BENEFICIOS DE LA VALIDACION DE PROCESOS.

3.2. Aseguramiento de la Calidad.

La validación es una herramienta del aseguramiento de la calidad, el cual tiene como principio, que cada etapa del proceso de manufactura debe estar controlado, para que de éste modo se tenga la seguridad de que el producto final cuente con todas las características de calidad diseñadas (22,31,51,52,65,83).

En otras palabras la Validación y Control del Proceso son el corazón de las BPM's. Si el proceso no ha sido validado ni controlado será imposible producir consistentemente productos de calidad.(84)

Cuando la gente en las organizaciones habla de cómo asegurar o mejorar la calidad, a menudo están hablando de su Departamento de Control de Calidad o de su Departamento de Aseguramiento de Calidad; en éstos la responsabilidad de la calidad es confiada a especialistas, quiénes tratan de detectar los errores después de que el trabajo ha sido terminado y carecen de la influencia política necesaria dentro de la organización, para modificar un programa de proyecto, menos aún para cambiar la manera de hacer el trabajo (30,31,33,83,85).

En contraste hoy en día las grandes organizaciones hacen a cada empleado *responsable de*

la *calidad*, ¿ por qué es importante? y ¿cómo lograrla?. Al hacer que cada empleado sea responsable de corregir o impedir errores y defectos, una organización puede reducir de manera dramática la cantidad de errores y defectos que llegan a los clientes (31,33,83).

La *calidad* generalmente se refiere a los niveles de rendimiento de un producto o servicio. Pero la *calidad* de un producto o servicio final es sólo uno de los aspectos de la *calidad*. En una organización de *calidad*, la *calidad* se extiende a lo largo de una línea continua que va desde el suministro por parte del vendedor de materia prima a la organización, hasta el cliente final que recibe el producto o servicio terminado (31,33,49,51,59).

El aseguramiento y mejoramiento de la *calidad* tiene beneficios potenciales que van más allá de ahorros en costos: puede ayudar a ampliar la participación del mercado, impulsar las ventas y justificar mayores márgenes de ganancias y más aún, debido a que lleva a un crecimiento y expansión de los negocios, el mejoramiento de la *calidad* puede proteger los empleos existentes a la vez que crea nuevos empleos (6,33,51,83).

CAPITULO 4

RECOMENDACIONES PARA INICIAR UNA VALIDACION DE PROCESOS.

Para introducir el concepto de Validación de Procesos en una Industria, es necesario que se establezca una política y filosofía a seguir, es decir, debe ser conocido por todos aquellos que laboren dentro de la Empresa desde el director general hasta el personal obrero, de éste modo se asegurará que todos hablarán del tema en el mismo lenguaje y tendrán los mismos objetivos (1,19,33,90).

La Validación de Procesos requiere de un trabajo de conjunto, por lo que es recomendable crear un *Departamento de Validación* el cual asumirá los compromisos del proyecto. Dentro de sus principales funciones se encuentran:

- 1) Establecer la política de validación así como su organización. Mediante la adecuada información y capacitación a todo el personal de la Empresa sobre la validación de Procesos, se pretenderá establecer los lineamientos generales a seguir para que todos tengan conocimiento de ¿ qué es la validación de procesos?, ¿cómo se va a implementar en su Industria?, ¿ qué personas estarán directamente

involucradas?, ¿ cuál será la función de cada una de ellas? y ¿ qué beneficios se obtendrán con este proyecto? (25,26,37,58,66,77).

2) Dividir los procesos a validar en sus etapas críticas desde las materias primas a los procesos de fabricación, a sistemas relacionados y un círculo completo hasta el análisis del producto terminado, lo cual nos lleva al concepto de Validación del Proceso Total. Un ejemplo de esto es mostrado en la figura 4 (37,58,77,90).

3) Documentar correctamente cada uno de los procedimientos involucrados en la validación de procesos, es decir, calificación de personal, calificación de equipos y servicios, calibración de instrumentos, entre otros.

4) Establecer por escrito un protocolo de validación para cada departamento involucrado, el cual debe contener la definición de lo que se va hacer, cómo se van a manejar los datos y cuáles son los resultados esperados (17,37,58,77,90).

5) Establecer prioridades para iniciar una validación, para lo cual se deben tomar en cuenta varios aspectos de los productos y sus procesos y así poder decidir cual validar en primer término:

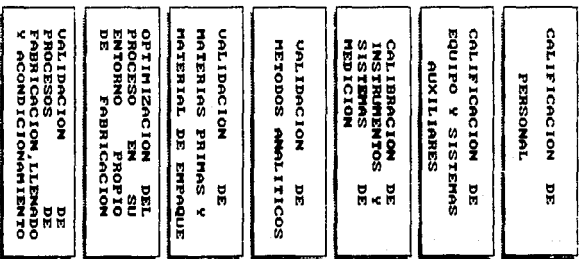


FIG. 4 ETAPAS CRITICAS PARA OBTENER UN PROCESO VALIDADO. (37, 58)

a) Aquellos productos que tengan procesos críticos de fabricación y que afecten su seguridad, identidad, pureza, apariencia o calidad.

b) Los productos que tengan mayores ventas y se fabriquen con mayor frecuencia.

c) Procesos de fabricación de nuevos productos, para asegurar la calidad desde su etapa de diseño.

d) Validar procesos de manera simultánea. Aquellos procesos de fabricación que sean similares se pueden validar en conjunto y al final hacer los ajustes necesarios de acuerdo a las características de cada producto en particular (37,70).

6) Crear sistemas de revalidación oportuna. Se puede revalidar un proceso como parte de un programa periódico establecido previamente o cuando se dé un cambio en el equipo, proceso, materia prima o material de empaque. Al igual que las validaciones originales las revalidaciones deben ser amparadas con protocolos y reportes debidamente documentados (17,37,65,58,90).

Estas recomendaciones pueden ser ajustadas a las necesidades de cada Empresa en base a la línea de productos que fabriquen; esto implica costos iniciales hasta del 12 - 14% del costo total del

proyecto, además de gastos adicionales y un esfuerzo multidisciplinario; sin embargo, los beneficios a mediano y largo plazo pueden ser muy substanciales, sin olvidar que cualquier trabajo que se realice con objeto de conseguir máxima calidad vale mucho más de lo que puede costar (77,90).

CAPITULO 5
CALIFICACION DE MATERIALES, EQUIPO,
SERVICIOS, PERSONAL , CALIBRACION DE INSTRUMENTOS DE
MEDICION Y OPTIMIZACION DE PROCESOS.

Antes de iniciar una validación de Procesos es necesario calificar cada uno de los elementos involucrados tales como materiales, equipo, servicios auxiliares, instalaciones y personal, así como la calibración de los instrumentos de medición, ya que todos ellos influyen directamente en la calidad de los productos, como se puede apreciar en la figura 5 (14,68,70,77).

Calificar es la demostración documentada de que un equipo y/o sistema opera consistentemente dentro de límites preestablecidos para un proceso (32,55,77,88).

5.1 Calificación de Materiales.

La calificación de los materiales está en función de las exigencias de calidad. La variabilidad de toda la materia prima y material de empaque y acondicionamiento debe estar dentro de límites previamente establecidos (36,40,55,59).

Al calificar un material es necesario tomar en cuenta los siguientes aspectos:

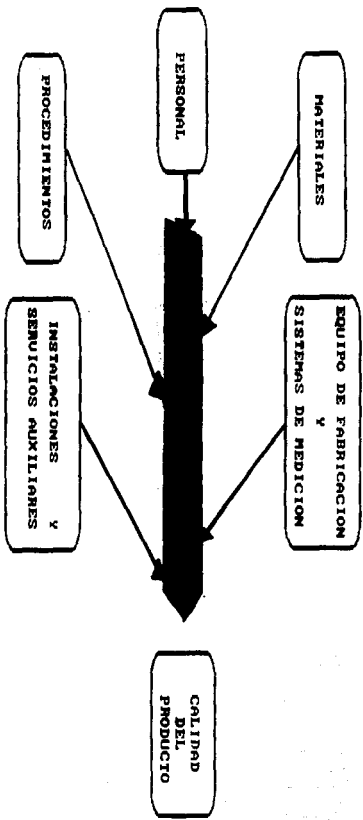


FIG. 5 FACTORES QUE INFLUYEN EN LA CALIDAD DE LOS PRODUCTOS. (77)

i) Los proveedores deben ser confiables, ya que cuando se presentan variaciones entre proveedores del mismo material, lotes del mismo proveedor o dentro del mismo lote, se afecta en forma adversa la calidad de los productos.

ii) Es común contar con más de un proveedor en la Industria Cosmética para un mismo material, independientemente de quien se trate incluyendo a nuevos proveedores; los materiales proporcionados deben cumplir con las especificaciones establecidas previamente (40,50,49).

iii) Una vez que un material de un nuevo proveedor ha sido propiamente calificado y evaluado, el proveedor está obligado entregar un certificado de ensayo que avale que el material cumple con las especificaciones requeridas, con lo cual se asegura que será consistente lote tras lote de producción (40,50,49,88).

El protocolo de calificación de materiales abarcará los siguientes puntos como mínimo:

- A) Características fisicoquímicas del material.
- B) Funcionalidad.
- C) Límites de aceptación.
- D) Métodos analíticos y/o mecánicos.

- E) Empaque y almacenamiento.
- F) Precauciones en su manejo.
- G) Muestreo (36,55,59).

5.2 Calificación de Equipo y Servicios Auxiliares.

La calidad de los productos depende en buena parte de las características del equipo empleado en su fabricación, el cual debe estar debidamente calificado en función de las especificaciones del proveedor (49,50).

En una Industria Cosmética existen dos tipos de equipo:

1) Equipo de Servicio o Servicios Auxiliares: es aquél que sirve para proporcionar a la planta productiva los servicios indispensables para operar correctamente, tales como abastecimiento de agua potable, agua destilada, agua desmineralizada, agua caliente, agua filtrada, vapor, aire comprimido, refrigeración, iluminación, drenaje, electricidad; por medio de calderas, bombas, destiladores, desmineralizadores y potabilizadores de agua, transformadores, planta eléctrica de emergencia, entre otros y están localizados en lo que se llama casa de fuerza o caja de máquinas (3,40,55).

2) Equipo de Proceso: es el que se usa para la fabricación de productos e incluye tanques y marmitas con o sin chaqueta, mezcladores, llenadoras de líquidos, dosificadores de polvos, bombas, hornos, agitadores fijos y portátiles, bandas transportadoras entre otros (3,17,40).

Todo equipo de proceso deberá cumplir con los siguientes requerimientos :

i) Se preste al uso al que está destinado.

ii) Sea fácil de limpiar a fondo cada vez que sea necesario.

iii) Quede excluida de toda posibilidad de contaminación cruzada (presencia de entidades físicas, químicas o biológicas indeseables en un producto procedentes de otros productos) de productos y sus recipientes durante la fabricación.

iv) Deberá contar con un procedimiento de operación y limpieza por escrito (46).

Por otra parte es importante tomar en cuenta los siguientes aspectos del equipo de proceso:

a) Construcción: el diseño, material de construcción y características deben ser adecuados al tipo de proceso para el que se va a emplear.

Ejemplo: Tanque de fabricación de shampoo.

Debe tener el tamaño adecuado al lote estándar de producción, ser de acero inoxidable, liso, sin esquinas ni dobleces donde pueda quedar algún residuo de producto, debe estar provisto de agitador de velocidad fija o variable, con tapa hermética, válvula de entrada y salida, sistema de calentamiento y enfriamiento, iluminación interna y mirilla de observación.

b) Anclado e Instalación.

La mayor parte del equipo de proceso estará anclado y fijo a paredes, pisos o techos, dejando suficiente espacio a su alrededor para facilitar su limpieza y mantenimiento, y asegurar así la confianza en los procesos de calidad, uniformidad de producción y eliminación de contaminantes de operaciones anteriores que podrían afectar la calidad o pureza de sus componentes más allá de los límites establecidos.

c) Limpieza:

Deberán existir instrucciones por escrito para efectuar la limpieza y mantenimiento del equipo instalado que se emplee en la fabricación de productos cosméticos. Estas instrucciones deberán indicar frecuencia con que se debe efectuar la limpieza y mantenimiento, descripción detallada de

los métodos, equipo y materiales con que se va a realizar dicha limpieza (3,46,59).

Actualmente la Industria Cosmética se enfrenta a la problemática de tener que disminuir sus costos conservando un buen nivel de calidad, esto hace que tenga la necesidad de usar equipo de proceso, llenado y empaque de alta velocidad, que es más sofisticado y exige materia prima y material de empaque y acondicionamiento de mejor calidad, con lo cual no se permiten interrupciones en la operación de las máquinas, ya que esto originaría mermas y reprocesos costosos e innecesarios.

Una vez seleccionado el equipo, incluyendo equipo nuevo, deberá evaluarse y probarse para verificar que es capaz de operar satisfactoriamente dentro de los límites de operación requeridos por el proceso. Esta etapa incluye el examen del diseño del equipo : la determinación de la calibración, el mantenimiento y los requisitos de ajuste e identificación de las partes críticas del equipo que podrían afectar el proceso y el producto. La información obtenida de éstos estudios deberá ser usada para establecer los procedimientos escritos que cubrirán calibración, monitoreo y control (40,60,71).

El protocolo de calificación de equipo deberá incluir como mínimo lo siguiente:

A) Definición: tipo, marca, modelo, serie, historial, localización, capacidad del motor, material de construcción...

B) Dimensiones: Capacidad máxima y mínima en volumen.

C) Accesorios: Definición, historial, material de construcción...

D) Características de Funcionamiento: Dirección de rotación del agitador, velocidad máxima y mínima del agitador...

E) Verificación y Funcionamiento: De acuerdo al diseño y recomendación del fabricante : velocidad, presión, temperatura..., (reto si es posible).

F) Calibración de sistemas de medición:
Procedimientos por equipo, frecuencia...

G) Procedimiento de limpieza:
Procedimiento por equipo, frecuencia...

H) Procedimiento de Operación:
Documento escrito en forma detallada y explícita (55,59).

5.3 Calificación de Instalaciones.

De acuerdo con la variedad de productos que se elaboren, se deberá contar con áreas que posean el

tamaño, diseño y construcción adecuadas para efectuar los procesos de fabricación correspondientes. Las áreas de producción deberán tener el espacio suficiente y funcional a fin de facilitar el flujo de materiales, y ser de acceso restringido al personal que ahí labora.

Habrá separación física entre áreas de almacenes, producción y laboratorios.

Se adoptarán medidas de seguridad y protección especiales, principalmente en áreas donde se fabriquen productos cuyos procesos sean peligrosos y/o tóxicos como por ejemplo la fabricación de esmaltes para uñas y polvos decolorantes para el cabello tienen riesgo de explosión, la fabricación de tintes para el cabello utiliza anilinas que son muy tóxicas. En éstos casos es conveniente que se cuente con áreas aisladas y debidamente acondicionadas (22,35).

Así mismo, es indispensable que se cuente con un sistema de evacuación del personal en caso de presentarse alguna situación de emergencia como sismos o incendios.

De aquí la importancia de la calificación de instalaciones, la cual deberá incluir una revisión de los procedimientos de mantenimiento, las listas de

refacciones y los métodos de calibración para cada instrumento de medición y equipo existentes en la planta. El objetivo es asegurar que todas las reparaciones se puedan llevar a cabo de forma que no afecten las características del material en proceso (35,40,69,84).

Un protocolo de calificación de instalaciones deberá incluir como mínimo lo siguiente:

A) Ubicación actual e historial de áreas y equipo que conforman la planta.

B) Registros de las condiciones ambientales de la planta como temperatura y humedad ambiental.

C) Servicios de agua, aire, vapor (procedimientos y verificación).

D) Espacios: aislamiento, flujo y dirección de aire, flujo de materiales y personal debidamente identificados.

E) Control microbiológico ambiental (55,59,82).

5.4 Calificación de Personal.

Las regulaciones de las BPM's requieren que el personal encargado en el proceso, empaque o manejo de productos sea adecuado en número, y tener antecedentes de educación, experiencia y

entrenamiento para asegurar que el producto terminado posea la identidad, pureza, potencia y calidad que debe tener.

El personal debe ser correctamente entrenado, de no ser así puede causar serios problemas en el proceso de manufactura de los productos; el personal debe ser capaz de seguir los procedimientos estándares de operación, pero lo más importante es que *se encuentre satisfecho e interesado en la manufactura y calidad de los productos*. Se debe revisar la actitud moral y personal de la gente, para crear en ésta *un sentido de responsabilidad y una actitud mental positiva sobre sus trabajos* (12,33,40).

La mano de obra debe ser calificada, esto es para no dejar la calidad en manos de un novato. Es necesario poseer para cada puesto diferente un plan de entrenamiento escrito. Todos los individuos encargados de efectuar una operación determinada deberán hacerla en forma seleccionada por el juicio y la experiencia, como la mejor si se desea fabricar productos con calidad (29,42,55).

El protocolo de calificación del personal deberá incluir como mínimo:

A) Escolaridad: el personal seleccionado tendrá el nivel escolar necesario para desempeñar la función que tendrá a su cargo.

B) Experiencia: el personal seleccionado tendrá experiencia para el puesto que requiere, ya que con esto se facilitará su desarrollo.

C) Entrenamiento: se capacitará al personal en cuanto al cumplimiento de las BPM's. Un método muy efectivo de entrenamiento para el personal es mediante un capacitador profesional, el cual desarrollará manuales de entrenamiento detallado para cada función de trabajo, éstos deberán incluir cuestionarios para determinar la efectividad del entrenamiento (29,42,88).

Después de que se ha completado la fase de instrucción, es asignado al capacitador un empleado con experiencia en la misma categoría de trabajo. El capacitador observa periódicamente a la persona entrenada para determinar si las técnicas aprendidas están siendo correctamente ejecutadas.

Es importante advertir al personal del peligro al que se expone, de no seguir las reglas de trabajo, principalmente aquellos que laborarán en áreas restringidas o peligrosas, por ejemplo en el área de fabricación de esmaltes para uñas (29,40,42).

D) Responsabilidades: el personal seleccionado tendrá ciertas responsabilidades que debe cumplir. Por ejemplo, el personal que labora en el departamento de producción tendrá las siguientes responsabilidades:

i) Cumplimiento de las BPM's.

ii) Elaborar procedimientos de manufactura para cada producto.

iii) Elaborar junto con el responsable del laboratorio de control de calidad, las especificaciones para los materiales de acuerdo a las necesidades de producción.

iv) Fabricar productos dentro de especificaciones.

v) Mantener el equipo de producción en buenas condiciones de operación.

vi) Mantener la higiene y limpieza de las áreas de trabajo y del personal (29,40,42).

vii) Establecer programas de entrenamiento para el personal de producción.

E) Reporte: habrá una línea directa de reporte al jefe inmediato o de subordinados en caso de existir (29,40).

Todo personal en una planta que involucra procesos de manufactura, especialmente producción,

mantenimiento y control de calidad deberán tener por escrito las descripciones específicas de su trabajo, éstas deberán ser muy claras e indicarán a las personas sus responsabilidades y obligaciones (40,42).

El personal nuevo deberá participar en la capacitación para conocer sus responsabilidades de trabajo, así como las reglas y políticas de la Compañía y las BPM's. Después de la capacitación inicial deberá existir un programa continuo para enfatizar la información que los empleados no deben olvidar (12,29,42,55).

5.5 Calibración de Instrumentos de Medición.

Como ya se mencionó, antes de iniciar una Validación de Procesos es indispensable contar con equipo, servicios, materiales y personal calificados, así como de instrumentos de medición debidamente calibrados (68,70,77).

Calibración puede ser definido como el método que se usa para demostrar, mediante el uso de estándares de referencia, la precisión, exactitud y reproducibilidad de cualquier instrumento de medición (14,81).

Existen diferentes tipos de instrumentos de medición en las operaciones de control que llevan a cabo mediciones tales como pH, viscosidad, índice de refracción entre otras. Algunas mediciones son tomadas rutinariamente con un instrumento de medición por ejemplo un termómetro y algunas otras mediante un mecanismo de registro como un registrador de temperatura; en ambos casos el instrumento de medición o el mecanismo registrador deben ser calibrados periódicamente contra un estándar preciso de alguno de los laboratorios acreditados por la SNC, tales como el Laboratorio de Metrología de la Dirección General de Normas, Metrología y

Calibraciones Industriales, S.A. de C.V., entre otros. (Consultar apéndice 2) (14,18).

Para llevar a cabo la calibración de instrumentos de medición, es necesario contar con personal calificado que sea responsable de asegurar la exactitud de los instrumentos de medición de la planta. Se debe contar con equipo estándar que debe incluir marco de pesas, termómetros, cronómetros, anemómetros, manómetros entre otros todos ellos certificados (14,18,32,88).

Es indispensable tener un calendario de calibración para cada instrumento de medición.

La Validación no tiene significado si no es posible medir con confianza los parámetros críticos.

Es importante contar con programas de calibración de instrumentos de medición existentes en la planta, los cuales deberán contemplar los siguientes puntos:

a) Alcance: es el área o áreas de trabajo en donde se encuentran físicamente los instrumentos que se van a calibrar.

b) Responsabilidades: se refiere a la persona que va a realizar la calibración y aquella que va a supervisarla.

c) Frecuencia: es el periodo de tiempo entre una calibración y otra.

d) Patrones o Estándares de Referencia: se debe especificar el tipo de instrumento que será usado como estándar de referencia y la clase de precisión de acuerdo a la NOM-CH-8-1988 (OIML). En la tabla V se muestra un ejemplo de exactitud para los marcos de pesas de acuerdo a la OIML (18,78,79).

e) Procedimiento: es el documento que describe detalladamente cómo y con qué se debe llevar a cabo la calibración.

f) Especificación: se refiere a las condiciones en que se llevará a cabo la calibración y a la capacidad del instrumento de medición.

g) Registros: se debe contar con una bitácora de calibraciones para cada instrumento de medición, en ésta se anotarán frecuencia, condiciones en que se llevo a cabo y observaciones durante la calibración; todo esto con la finalidad de detectar posibles variaciones y si es posible corregirlas. En caso de tener variaciones y no poder corregirlas en el instrumento, es preciso definir las correctamente para incluirlas en subsecuentes mediciones (18,80).

ESTANDAR DE REFERENCIA: Marco de Pesas E1
(OIML) patrón de referencia calibrado.

PROCEDIMIENTO: a) Limpiar perfectamente la
balanza que se va a calibrar, de acuerdo a
un procedimiento.

b) La balanza debe estar colocada en una base
restringida, nivelada y libre de
vibraciones, en área libre de polvo,
ambiente húmedo o corrosivo y fuentes de
calor; evitar cambios bruscos de
temperatura y corrientes de aire.

c) tomando en cuenta la capacidad de la
balanza se determinará el intervalo de
calibración. Ejemplo: si la balanza tiene
una capacidad mínima de 0.001g, y una
capacidad máxima de 200g, entonces el
intervalo de calibración será de 0.001g a
200g.

d) Una vez determinado el intervalo de
calibración se procederá a hacer
mediciones. Es importante limpiar todos los
patrones de referencia con algún solvente
inerte (alcohol etílico), utilizar
algodón o diversos tipos de pinzas, y
trabajar en condiciones ambientales

controladas (temperatura, humedad relativa, polvo...).

Antes de realizar una pesada limpiar el cuerpo del equipo, verificar el cero, la nivelación y la estabilidad. Manipular cuidadosamente sin movimientos bruscos y no depositar la carga a pesar bruscamente, colocándola en el centro del receptor de carga.

- e) Se procederá hacer mediciones primero con las pesas de mayor capacidad y viceversa. Se realizarán de 5 a 10 lecturas con cada patrón, dependiendo de la variación que haya. Por ejemplo: en caso de una balanza de 200g de capacidad máxima, utilizando un marco de pesas E1(OIML), la medición con una pesa de 50g puede tener una variación de ± 0.03 mg.
- f) Si los pesos se encuentran fuera del rango aceptable, notificar al supervisor.
- g) Cualquier ajuste o reparación deberá ser registrado.
- h) Reportar todos los valores y condiciones en que se llevó a cabo la calibración.

De igual forma en la tabla VII se muestra un ejemplo de reporte de calibración de balanzas analíticas (14,18).

5.51 Consideraciones sobre calibración de Instrumentos de Medición.

a) Cada uno de los instrumentos de medición y de pruebas y sus respectivos accesorios, deberán ser calibrados en el lugar adecuado antes de ser puestos en servicio y posteriormente a intervalos regulares de tiempo de acuerdo a un programa establecido.

b) Todo programa relativo a calibración de instrumentos de medición deberá diseñarse y operarse de tal manera que asegure que las mediciones efectuadas en los laboratorios de metrología o de pruebas sean trazables con los patrones nacionales o internacionales de medición especificados por el Comité Internacional de Pesas y Medidas. Cuando la trazabilidad de las mediciones con patrones nacionales o internacionales no sea posible, los laboratorios de metrología o pruebas deberán proporcionar evidencia satisfactoria de la exactitud de los resultados de las mediciones, por ejemplo: mediante la participación de un programa adecuado de comparaciones inter-laboratorios (14,72).

TABLA VII

REPORTE DE CALIBRACION. (1B)

Instrumento _____
 Area _____
 Capacidad máxima _____
 Capacidad mínima _____
 Intervalo de calibración _____
 Patrón de referencia _____
 Fecha de calibración _____

Peso Patrón	Lecturas		Desviación
	Ascendente	Descendente	
_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____

Observaciones _____

Responsable _____ Supervisor _____

c) Los patrones de referencia de medición que tenga el laboratorio deberán calibrarse por un organismo nacional competente o por un laboratorio autorizado, que otorgue reconocimiento para la realización de dichas mediciones, como es el caso del Sistema Nacional de Calibración (18,73).

e) Los instrumentos de medición en servicio deberán ser calibrados por personal calificado de un laboratorio de metrología o de pruebas, contra patrones de referencia certificados o bien mediante el servicio de algún laboratorio autorizado (14,18,73).

f) Cuando sea pertinente, los instrumentos de medición en servicio deberán ser sometidos a verificación entre las recalibraciones regulares.

5.52 Calibración de Instrumentos de Medición Nuevos.

Todo instrumento de medición nuevo debe calibrarse antes de ser puesto en servicio. Dependiendo del instrumento de que se trate, la calibración debe efectuarse en el lugar de fabricación o después de haber sido instalado. Si el instrumento puede ser transportado sin que su exactitud se afecte, la calibración deberá efectuarse

en un laboratorio de metrología autorizado, en caso contrario deberá ser recalibrado después de su instalación (14,18,73).

5.53 Registros de Calibración.

El laboratorio de metrología deberá mantener un sistema de registros, el cual conservará en un archivo. Incluirá todas las observaciones originales, los cálculos, datos derivados y los registros de calibraciones durante un período mínimo de 5 años. Los registros para cada medición deben contener información suficiente para permitir la repetición satisfactoria de dicha medición. Todos los registros e informes de medición de los servicios externos realizados por laboratorios autorizados, deberán manejarse con la mayor confiabilidad posible, con objeto de evitar un mal manejo de éstos, y deberán ser guardados en un lugar seguro (18,73).

5.54 Beneficios de la Implementación de un Programa de Calibración.

- 1) Prevención de rechazos del producto.
- 2) Detección de problemas que ocasionan paros en el equipo.
- 3) Antecedentes para realizar una validación.

- 4) Aseguramiento de la calidad.
- 5) Posibilidad de brindar mantenimiento *preventivo y no correctivo* (18).

5.6 Optimización de Procesos.

La optimización de un proceso provee las bases para la validación. Optimizar es obtener la *máxima eficiencia* de un proceso, donde se mantienen los límites y especificaciones de operación establecidos previamente (13,47,55,58,76).

La optimización del equipo, de los materiales y materias primas, de los servicios auxiliares ..., dá como resultado un producto que tiene los requerimientos de calidad preestablecidos al más bajo costo.

La capacitación para tener gente calificada es una herramienta valiosa en cualquier proceso, de ésta manera se crea el más grande impacto sobre la eficiencia y la productividad. Las BPM's hacen énfasis sobre la capacitación, en la cual incluye un programa del cómo hacer el trabajo correcto, fácil y rápidamente (55,76).

Objetivos de la Optimización de Procesos.

1. Encontrar las causas de los problemas en la formulación durante el desarrollo del producto, para evitar que se presenten durante la manufactura de éste.

2) Implementar aspectos de calidad para el producto.

3) Establecer límites de tolerancia para los parámetros del proceso.

4) Implementar procedimientos de manufactura para disminuir costos (47,58).

A continuación se muestran algunos beneficios de la optimización como etapa previa de la validación:

1. Tamaños de lote óptimos, en base a la disponibilidad del equipo y personal.

2. Disminución de tiempo perdido del equipo debido a un mantenimiento preventivo programado, basado en el entendimiento del equipo y proceso.

3. Reducción de tiempos de mezclado.

4. Reducción de sobrellenado de líquidos debido al conocimiento de los límites y capacidades del equipo de llenado.

5. Más rápidos y más precisos los procedimientos de los métodos analíticos.

6. Desarrollo de estándares para los procesos, lo que da como resultado un mejor control de la producción.

7. Reducción de costos de energía. Si por ejemplo se tienen correctamente calibrados los termómetros en las marmitas enchaquetadas, se evitará por lo tanto un sobrecalentamiento de éstas, dando como resultado una disminución en el gasto de energía (58).

CAPITULO 6
CONTENIDO MINIMO DE UN PROTOCOLO DE
VALIDACION.

Como etapa principal en cualquier proceso de validación es necesario el desarrollo de un protocolo, ya que es importante establecer un programa que defina clara y detalladamente que es lo que se va hacer, como se van a manejar los datos y cuáles son los resultados esperados (63,69,77,90).

Todo Protocolo de Validación debe contener esencialmente la misma información: objetivo, procedimiento real a seguir con la descripción completa de cualquier prueba requerida y los resultados esperados; así como el procedimiento a seguir en caso de no obtener los resultados deseados.

Un protocolo de validación usualmente incluye una definición del proceso, método u operación que se va a validar, es decir que es lo que realmente hace. Identifica variables independientes (controlables y no controlables) y variables dependientes (de respuesta). También implica el grado de replicación apropiado para que tenga significado estadístico (22,58,69,90).

El objetivo indica que es lo que se trata de obtener con la validación, indicando los

parámetros que se van a controlar, estableciendo límites previamente, en fin, controlando todo aquello que esta involucrado directamente con el proceso (69,86,90).

La siguiente sección del protocolo se refiere a las características de diseño del equipo. Debe contener información específica de los procedimientos de operación, diseño, material de construcción y una serie completa de parámetros de operación, tales como revoluciones por minuto del motor de un agitador, capacidad mínima y máxima de un tanque, entre otras. Estas especificaciones deben incluir los límites de operación máximos y mínimos, los requerimientos de calidad de las materias primas, el rendimiento del proceso y una anotación de como están interrelacionados. Los requerimientos de mantenimiento tanto del equipo como de las instalaciones y servicios, deben ser detallados (86,90).

La siguiente parte del protocolo es el procedimiento de validación en sí. Esta etapa cubre los experimentos y pruebas a ser utilizados para demostrar que el proceso o equipo funcionan de una manera satisfactoria y reproducible. Se debe especificar el número de pruebas necesarias para

demostrar reproducibilidad y proporcionar así una medida precisa para la variabilidad en intentos sucesivos. Las condiciones de las pruebas deben estar cerca de los límites superior e inferior del proceso. Dentro de las pruebas se debe incluir cualquier procedimiento analítico, químico, microbiológico así como matemático y/o estadístico que ayudará al manejo de datos. Estas pruebas deben ser suficientes por sí mismas para repetir los ensayos sin referencia a otras fuentes (69,90).

Los análisis deben ser adecuados para proveer todos los datos necesarios para soportar la validación (69).

A continuación se darán algunas medidas esenciales y comunes en toda validación:

- 1) La Compañía debe asegurar que el equipo, materiales, instalaciones, servicios y personal sean calificados para el buen funcionamiento del proceso.

- 2) Todo equipo de prueba e instrumentos de medición usados en el estudio deben ser calibrados y certificados, indicando que estándares se utilizaron en la calibración y si son trazables con la OIML.

- 3) La validación de servicios se hará en orden apropiado, por ejemplo, antes de validar un proceso de lavado de tapas para botellas de shampoo,

los sistemas de agua para inyección, aire comprimido y vapor limpio necesitan haber sido previamente validados.

4) Se debe mostrar la reproducibilidad del proceso, y el equipo de validación debe demostrar que las variaciones existentes sobre un número dado de pruebas, usaron el mismo método sin aceptar limitaciones.

Finalmente el equipo puede asegurar que el laboratorio de prueba para validación de procesos está validado así mismo (37).

La última sección del protocolo son los criterios de aceptación, es decir se espera que el proceso o sistema cumpla con especificaciones preestablecidas, si está funcionando en forma adecuada para producir la calidad deseada de los productos. Las pruebas experimentales y el procedimiento de validación, se usan para verificar las condiciones reales de operación del proceso. Si éstas se encuentran dentro de las especificaciones establecidas previamente, entonces el criterio de aceptación se ha cumplido y el proceso puede considerarse *Validado* (58,90).

6.1 Protocolo de Validación Suplementario.

Si los valores obtenidos no están dentro de las especificaciones, se puede preparar un *protocolo suplementario*, que es un documento que explica un cambio en el protocolo original e incluye las razones de ésta necesidad (22,37,59).

Posteriormente el sistema o proceso pueden ser físicamente modificados para producir el cambio deseado, los parámetros de operación pueden ser ajustados a las especificaciones del proceso, pueden ser modificados de tal manera que los resultados estén dentro del criterio de aceptación modificado.

El protocolo suplementario o plan de acción correctivo, debe prepararse únicamente después de descubrir las causas de la falla, si es necesario se debe repetir la validación, y en todo caso la causa que produjo la falla original debe estar suficientemente documentada. Esto sirve para prevenir la repetición de situaciones similares en el futuro (22,37,59,66).

Resumiendo, el protocolo de validación es un documento que describe detalladamente lo que se pretende lograr con el proceso, por qué y de qué manera. qué equipo debe ser utilizado, las pruebas requeridas para demostrar que dicho proceso funciona

apropiadamente y los criterios de aceptación a que quiere llegarse (22,37,59,63,69,90).

CAPITULO 7

ETAPA DE VALIDACION DE PROCESOS COSMETICOS.

Cuando ya se ha establecido la necesidad de validar un proceso cosmético surgen algunas preguntas: ¿qué es lo que se va a validar?, ¿cómo se va hacer?, ¿quién lo realizará?.

La validación comienza cuando se decide que es exactamente un proceso dado, ¿para qué es?, ¿qué está supuesto hacer y qué es realmente lo que hace?. Una vez que estas preguntas se responden de manera razonable, entonces se puede preparar un plan para validar (90).

A continuación se muestran los pasos a seguir de la Guía Práctica para Validar Procesos de Manufactura en la Industria Cosmética, ejemplificando para la Validación de un Proceso de Fabricación de shampoo (2,11,41,61,82).

Es importante saber si el producto es de nueva fabricación o si se fabrica normalmente.

En caso de que el proceso a validar sea para un producto nuevo, primero se planea su etapa de desarrollo desde la investigación de mercado, estudios de preformulación, estabilidad, tipos de procesos de fabricación, escalamiento, etcétera,

hasta definir claramente las características del producto y los componentes de la formulación, así como las especificaciones con que debe cumplir y las características de su proceso de fabricación. Esto se puede apreciar con mayor claridad en la figura 6 (32).

Si es el caso de un producto que se fabrique normalmente , desde hace algún tiempo, entonces se retoman sus antecedentes en cuanto a formulación, especificaciones y características de su proceso de fabricación (32).

En ambos casos, antes de iniciar la Validación, es indispensable que se realicen otras etapas , tal como se muestra en la figura 7 (7,32,63).

7.1 Guía Práctica para Validar Procesos de Manufactura en la Industria Cosmética.

Validación del Proceso de Fabricación para Producir Shampoo Transparente para todo tipo de cabello.

1. Definición del Proceso: Se debe definir claramente lo que se pretende obtener con el proceso, es decir para que sirve, que es lo que hace (10,27).

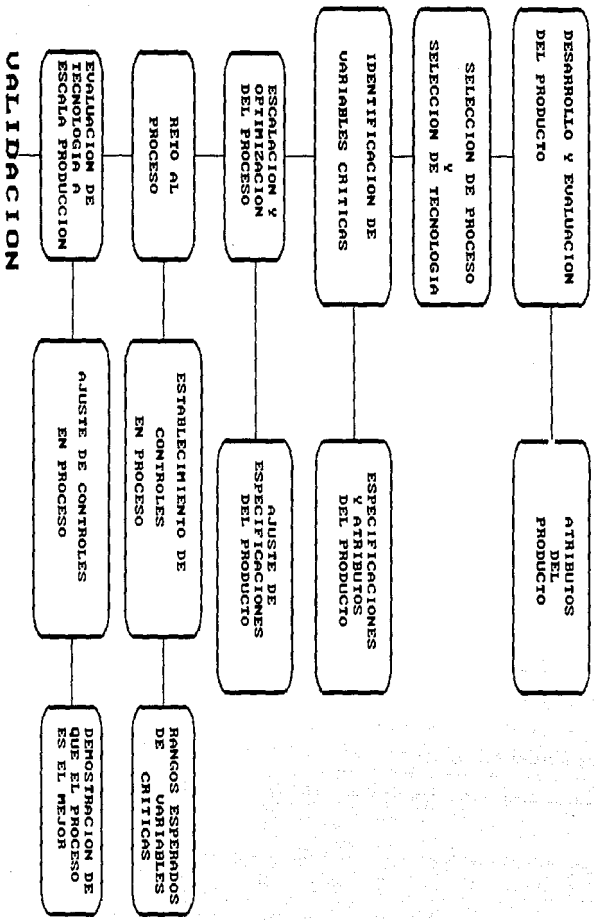


FIG. 6 ETAPAS DE DESARROLLO DE PROCESOS. (32)

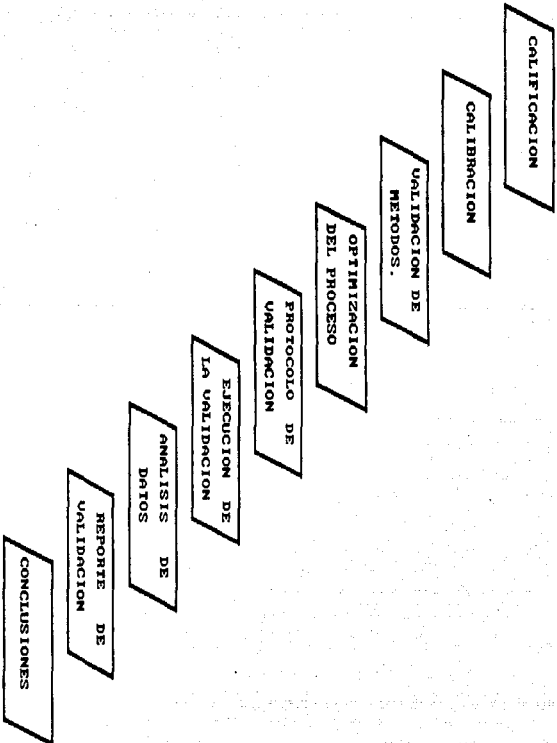


FIG. 7 ETAPAS PREVIAS A LA VALIDACION DE PROCESOS. (22,58)

En éste caso un proceso para fabricar shampoo transparente debe ser capaz de producir un líquido viscoso, transparente, libre de partículas extrañas, de olor y color agradables. Debe limpiar el cabello y cuero cabelludo sin irritar éste último, dando brillo y suavidad al cabello y proporcionándole un agradable aroma.

En caso de contener algún ingrediente activo, por ejemplo piridionato de zinc utilizado en los shampoos anticaspa, o alguna vitamina como D-pantenol, éstos deben realizar la función para la cual fueron incluidos en la formulación (5,11,89).

2. Especificaciones del Producto:

a) Propiedades Organolépticas: líquido viscoso transparente, libre de partículas extrañas, de olor y color agradables.

b) pH solución acuosa 10%: 7.0 a 7.5

c) Contenido de base detergente: 39-42% (USP)

d) Cloruro y sulfato de sodio: Mezcla máximo 3% (USP).

e) Viscosidad 25°C: 2000 a 4000 cps.

Brookfield LVE, aguja 3, 20 rpm.

f) Punto de enturbiamiento: máximo 2°C (USP)

Es importante indicar la técnica a utilizar para determinar cada especificación (7,32,77).

3. Variables del Producto:

a) Variables dependientes: son características de calidad atribuibles a un producto cosmético, y pueden ser i) Funcionales: son aquellas características que el consumidor percibe a simple vista como olor, color y apariencia. ii) No Funcionales: son aquellas que se determinan mediante alguna técnica analítica, para asegurar que se cumplan las anteriores; por ejemplo análisis de materias primas, perfume, base detergente, con qué se fabricó el producto en cuestión.

En la Tabla VIII se muestran las características de calidad para un shampoo.

b) Variables independientes: dentro de éstas se encuentran i) Tecnología utilizada: el proceso que se seleccione deberá ser económico y sencillo por lo tanto reproducible y fácil de controlar a nivel de producción. De preferencia disponible y conocido en la Compañía y adecuado a los volúmenes de fabricación requeridos. ii) Materias Primas: deberán estar disponibles en la cantidad y calidad requeridas, ser

TABLA VIII CARACTERÍSTICAS DE CALIDAD PARA UN SHAMPOO. (5, 11, 32, 77, 89)

CARACTERÍSTICAS FUNCIONALES	CARACTERÍSTICAS NO FUNCIONALES
SEGURIDAD	Contenido microbiológico, contenido uniforme de principio activo,...
EFICACIA	pH óptimo, viscosidad adecuada, vitaminas y proteínas en cantidad adecuada,...
ELEGANCIA	Olor y color agradables, envase con diseños modernos y agradables.
PRECIO	Altas ventas-bajo costo. Utilidades. Rendimiento.

ESTA TESIS NO DEBE SALIR DE LA BIBLIOTECA

químicamente definidas y de las que se tenga experiencia previa, de bajo costo, estables y compatibles con los demás ingredientes de la formulación. iii) Métodos Analíticos: los métodos que se utilicen para cuantificar deben estar validados en caso de no ser oficiales, los instrumentos de medición deben estar calibrados y los reactivos analíticos no deben estar caducados, todo esto para que los valores obtenidos de las determinaciones sean confiables y reproducibles.

c) Relación de variables: todas las variables deberán asociarse en una relación de casualidad, de modo que cada variable dependiente sea función de una o más variables independientes (32,77).

En la figura 8 se muestra un ejemplo de la relación de variables para la determinación de viscosidad en un shampoo.

4. Equipo de Producción: Se debe definir claramente las características del equipo que se va a utilizar, de que material está construido, cuál es su capacidad máxima y mínima, de que tipo de agitador esta provisto, cuál es su velocidad máxima y mínima de agitación, etcétera.

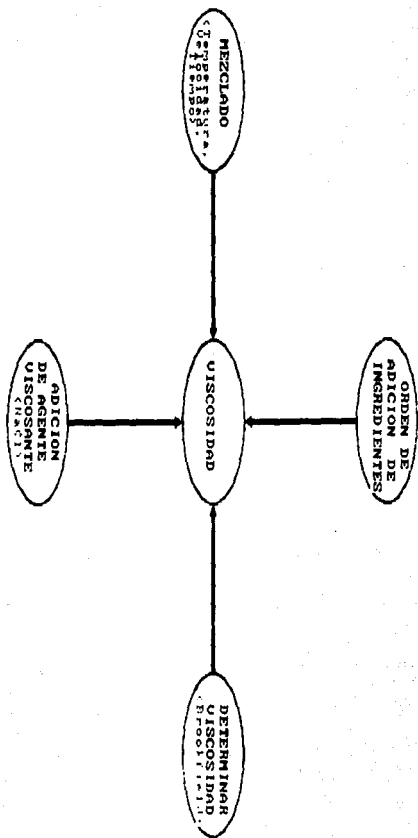


FIG. 8 RELACION DE VARIABLES PARA LA DETERMINACION DE VISCOSIDAD EN UN SHAMPOO. (32, 77)

Para la fabricación de un shampoo, se utiliza un tanque enchaquetado de acero inoxidable con agitador de hélice tipo marino de velocidad variable, provisto en su interior de 4 baffles. Tiene una capacidad máxima de 18 tons. y mínima de 5 tons., posee una mirilla por la cual se puede observar un medidor de nivel de carga, también está provisto de un equipo registrador de temperatura y otro que registra la velocidad del agitador.

a) Límites de operación: se refiere a las condiciones en las cuales se utilizará el equipo, es decir un intervalo dentro de los límites de capacidad del equipo. Para el ejemplo del shampoo los límites de operación son los que se muestran en la Tabla IX.

5. Procedimiento: Se debe contar con el procedimiento por escrito en forma clara y detallada, con una lista de los ingredientes de la formulación en cantidad suficiente para el tamaño de lote que se ha de fabricar, se sugiere contar con diagramas de flujo que indiquen en forma sencilla y paso a paso lo que se tiene que hacer, cómo hacerlo y quién lo va hacer (Consultar apéndice 3) (32,61).

a) Formulación: Para el ejemplo del shampoo la formulación es la que se muestra en la Tabla X (41).

TABLA IX LÍMITES DE OPERACION DEL TANQUE PARA FABRICAR SHAMPOO TRANSPARENTE PARA TODO TIPO DE CABELLO.

PARAMETRO	LÍMITE SUPERIOR	LÍMITE INFERIOR	LÍMITES DE OPERACION.
TEMPERATURA (°C)	166	25	35 - 70
VELOCIDAD (rpm)	366	68	110 - 160

INFORMACION PROPORCIONADA POR EQUIPOS ESPECIALIZADOS DELTA, S.A. de C.V.

TABLA X FORMULACION PARA PRODUCIR SHAMPOO TRANSPARENTE
 PARA TODO TIPO DE CABELLO (41).

INGREDIENTES	FUNCION	% P / P
Lauril Sulfato de Sodio	Base Detergente	13.000
Distanolamida de Acidos Grasos de Coco	Estabilizador de Espuma	11.000
Metilparabeno	Conservador	0.005
Acido Citrico (solucion acuosa 5%)	Sistema amortiguador de pH	0.200
Cloruro de Sodio (solucion saturada)	Agente Viscosante	2.100
Colorante (solucion acuosa 5%)	Color	0.005
Perfume	Olor	0.210
Agua Desmineralizada	Disolvente	73.400
T O T A L		100.000

b) Descripción del proceso:

i) control de calidad a materia prima y material de empaque y acondicionamiento: corroborar mediante métodos analíticos que dichos materiales cumplen con especificaciones establecidas previamente.

ii) Revisión de lo anterior, por personal calificado.

iii) Limpieza del equipo de proceso, de acuerdo a procedimiento calificado.

iv) Revisión de lo anterior, por personal calificado.

v) Pesada exacta de los ingredientes de la formulación, de acuerdo con el tamaño de lote que se fabricará.

vi) Revisión de lo anterior, por personal calificado.

vii) En el tanque de fabricación se adiciona el agua y se calienta de 60 a 70°C, agitando a 110rpm.

viii) Adicionar el metilparabeno y la solución de ácido cítrico al 5%, agitar de 110 a 120 rpm durante 10 mins, a una temperatura de 60 a 70°C.

ix) Adicionar poco a poco el laurilsulfato de sodio hacia el centro del tanque, aumentar lentamente

la agitación desde 120 hasta 160 rpm y agitar durante 20 mins. y a una temperatura de 60 a 70°C.

x) Adicionar lentamente la dietanolamida de ácidos grasos de coco, y seguir agitando a 160 rpm durante 15 mins. a una temperatura de 60 a 70°C.

xi) Tomar una muestra representativa directamente del tanque, con un muestreador apropiado. Dejar que la temperatura de la muestra baje hasta 25°C y determinar la viscosidad de acuerdo a especificaciones .

xii) Si la viscosidad está fuera de los límites establecidos, adicionar la solución de cloruro de sodio necesaria para ajustarla (de acuerdo a curvas de solución. de cloruro de sodio/ viscosidad establecidas previamente durante el desarrollo del producto), seguir con la agitación a 160 rpm durante 10 mins. a una temperatura de 60 a 70 °C.

xiii) Una vez ajustada la viscosidad, disminuir la temperatura hasta 35 a 40°C, entonces adicionar el color y el perfume. Agitar durante 15 mins. a 160rpm.

xiv) Tomar una muestra representativa y mandarla al laboratorio de control de calidad para que sea analizada como granel, de acuerdo al método analítico establecido (2,41,61,82,89).

c) Diagrama de Flujo. Ver figura 9.

d) Determinación de Variables Críticas y Variables de respuesta.

Variables Críticas son aquellas variables que afectan de manera importante el comportamiento del proceso. Si no se efectúan correctamente y de acuerdo a especificaciones afectan de manera directa la funcionalidad del producto (27,32,55,57,59).

Para determinar cuales son las Variables Críticas de un proceso dado, primero se divide el proceso en sus diferentes etapas, por ejemplo mezclado, filtración, desecación, etcétera. Después se determinan las variables para cada etapa, será crítica, si al modificar alguna de ellas en cuanto a sus límites normales de operación (por arriba o por abajo de esos límites) se afecta de manera importante la funcionalidad del producto, lo cual se comprueba con las Variables de Respuesta, que son precisamente las medidas que se realizan al producto, para verificar que se encuentre dentro de los límites establecidos previamente. En la Tabla XI se muestra un ejemplo de Variables Críticas y Variables de Respuesta para Procesos Cosméticos (27,32,57,63).

En el caso de la fabricación del shampoo, la única etapa del proceso es Mezclado, las Variables

DIAGRAMA DE FLUJO

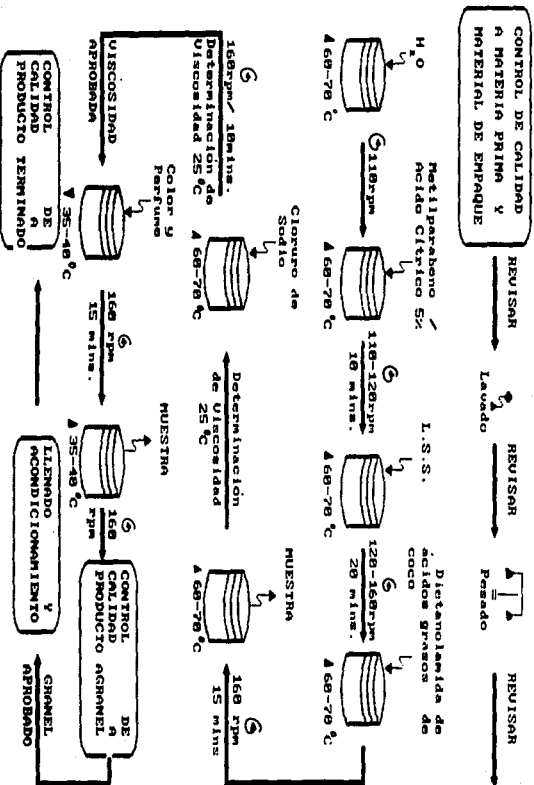


FIG. 9 DIAGRAMA DE FLUJO PARA EL PROCESO DE FABRICACION DE SHAMPOO TRANSPARENTE PARA TODO TIPO DE CABELLO. (41, 89)

TABLA XI **VARIABLES CRITICAS Y VARIABLES DE RESPUESTA**
DE ALGUNOS PROCESO EN LA INDUSTRIA COSMETICA.
 (11, 89)

PROCESO	VARIABLES CRITICAS	VARIABLES DE RESPUESTA	EJEMPLOS
MEZCLADO	Temperatura, velocidad, tiempo	Viscosidad, contenido de activo, pH, ...	Shampoo, gel, acondicionador, ...
COMPRESION DE FOLUOS	Fuorza de compresion, de	Apariencia, grosor, aplicabilidad, ...	Sombras para ojos, rubores, ...
FILTRACION	Tamaño de poro, de velocidad flujo, ...	Densidad, aspecto, % de solidos, ...	Perfumes, lociones y colonias, ...
FUSION	Tiempo, rango de temperatura, ...	Aplicabilidad, punto de ablandamiento, adherencia, P.F. ...	Barra labial, ...

Críticas son entonces Temperatura, Velocidad y Tiempo de agitación durante el mezclado. Las Variables de Respuesta son viscosidad, pH, % de detergente, % cloruro y sulfato de sodio, punto de enturbiamiento y propiedades organolépticas del shampoo.

Al modificar las variables críticas durante el mezclado, se afecta la funcionalidad del shampoo tal y como muestra en la Tabla XII (5,11,61,89).

6. Validación del Proceso (Metodología Experimental):

En ésta etapa se determina el número de lotes de producción que se van a fabricar, describiendo las características que deben tener. También se determinará que tanto se pueden modificar las variables críticas del proceso sin que se vean afectadas las propiedades del producto. Esta modificación también tiene por objeto conocer el comportamiento del producto a nivel industrial, así como para corroborar las especificaciones del mismo (36,77).

Durante ésta etapa también se establecen los límites reales para las condiciones de operación durante las diferentes etapas del proceso, de tal

Tabla XII MODIFICACION DE LAS VARIABLES CRITICAS DE UN PROCESO DE FABRICACION DE SHAMPOO Y SU RELACION CON LA FUNCIONALIDAD DE ESTE.
 CENTRO DE VALIDACIONES Y CALIBRACIONES DE MEXICO, S.A.,
 59, 63)

VARIABLE CRITICA (Etapa de mozcado)	LIMITES DE OPERACION NORMALES	FUNCIONALIDAD DEL SHAMPOO
TEMPERATURA	Por arriba	Precipitacion de material, poco soluble, descomposicion del perfume. Mala apariencia. Olor desagradable.
	Por abajo	Lenta incorporacion de los ingredientes de la formulacion.
VELOCIDAD	Por arriba	Incorporacion de aire en la mezcla, formacion de espuma, aumento de la viscosidad. Mala apariencia.
	Por abajo	Mezcla no homogénea. Mala apariencia.
TIEMPO	Por arriba	Demecado, formacion de espuma. Mala apariencia.
	Por abajo	Mezcla no homogénea. Mala apariencia.

manera que se puedan recomendar límites de tolerancia para las variables críticas (32,36,77).

a) Número de lotes : Se pueden fabricar lotes piloto, siempre y cuando las condiciones en las que se fabriquen sean iguales a las del departamento de manufactura, es decir: los ingredientes, el tipo de agitación, el tipo de calentamiento, etcétera, deben ser iguales a los que se usarán a escala industrial ya que posteriormente se hará el escalamiento del proceso para poder validarlo en el área de manufactura (32,58).

Es recomendable fabricar lotes a escala industrial, ya que así se evitarán problemas al realizar el escalamiento de lote piloto a lote industrial (58,*).

En éste caso el número de lotes a utilizar se establece en función de la frecuencia de fabricación del producto, es decir, si se fabrica diariamente se pueden utilizar hasta 5 lotes, mientras que si se trata de un proceso que se realiza de manera esporádica (cada 3 ó 4 meses), debido al amplio intervalo de tiempo entre fabricación y fabricación

* Centro de Validaciones y Calibraciones de México, S.A. (CVC). La Garita No.231-2, México D.F.

se sugiere como mínimo utilizar 3 lotes y así asegurar que las muestras son representativas del proceso (CVC,36,77).

Los lotes deben tener las mismas características en cuanto a especificaciones del producto, deben ser prácticamente idénticos (CVC,36,77).

b)Modificación de Variables Críticas del Proceso: Las variables críticas del proceso que se van a modificar, como ya se mencionó, para el caso de la fabricación del shampoo son temperatura, velocidad y tiempo de agitación durante el mezclado. Estas variables se modificarán dentro del rango de los límites superior e inferior para el proceso, en este caso es como se muestra en la Tabla XIII (CVC,59,63).

Existen varias posibilidades de utilizar diferentes condiciones de operación del proceso, por lo que toda experimentación que se realice debe tener una secuencia lógica y estar perfectamente controlado y documentado.

Es recomendable utilizar técnicas de diseño experimental apropiadas, las cuales permiten conocer con mayor detalle el proceso y así poder obtener productos cosméticos con características satisfactorias (32,77).

TABLA XIII MODIFICACION DE VARIABLES DENTRO DE LOS LIMITES DE OPERACION EN LA FABRICACION DE UN SHAMPOO TRANSPARENTE. (CUC)

VARIABLE CRITICA	LIMITE SUPERIOR	LIMITE INFERIOR	RANGO DE TRABAJO EN LA VALIDACION
TEMPERATURA (°C)	70	35	35, 40, 50, 60, 70
VELOCIDAD (rpm)	160	110	110, 120, 130, 140 150, 160.
TIEMPO (mins.)	20	10	10, 15, 20

7. Criterios de Aceptación:

En ésta parte se debe indicar lo que se pretende conseguir con la validación, para el caso de la fabricación del shampoo los criterios de aceptación serían:

a) El proceso estará validado si se obtiene un rendimiento del 98-100%.

b) El proceso estará validado si las Variables críticas del Proceso se mantienen dentro de los límites preestablecidos.

c) El proceso estará validado si las Variables de Respuesta no observan desviación fuera de las especificaciones establecidas previamente (CVC,32,59).

8. Reporte de Validación:

El reporte de validación debe contemplar los pasos que se siguieron para la validación, además de indicar claramente los puntos fuertes del proceso. Ver Tabla XIV (CVC,32,37).

a) Resultados: Se llevará un registro de todos los datos generados durante la validación, así como tablas y gráficas.

TABLA XIX CONTENIDO DE UN REPORTE DE VALIDACION. (32, 37)

1. Titulo del Proceso que se va a Validar.
2. Definicion del Proceso.
3. Especificaciones del Producto: mencionar los metodos analiticos que se utilizaron.
4. Variables del Producto : a) Dependientes ; 1) Funcionales y 11) No Funcionales, b) Independientes, c) Relacion de Variables.
5. Equipo de Produccion Utilizado: descripcion y limites de operacion.
6. Procedimiento: a) Formulacion, b) Descripcion completa del proceso, c) Diagrama de Flujo, d) DETERMINACION DE VARIABLES CRITICAS Y VARIABLES DE RESPUESTA.
7. Validacion, Metodologia Experimental: a) Numero de lotes utilizados y sus caracteristicas, b) modificacion de Variables Criticas.
8. Criterios de Aceptacion.
9. Resultados: tablas, graficas, ...
10. Analisis de Resultados: uso de herramienta estadistica.
11. Conclusiones: Descripcion de los puntos fuertes del proceso:
 - a) Variables Criticas y Variables de Respuesta
 - b) Establecimiento de Limites y Especificaciones Reales para cada Variable del Proceso
 - c) Calendario de Revalidacion Total o Parcial.

Firma de los Responsables de la Validacion por cada etapa del proceso.
 Firma de los Supervisores de la Validacion por cada etapa del proceso.
 Firma de las personas que autorizaron la Validacion.

b) Análisis de Resultados: se analizarán los resultados obtenidos y se determinarán los límites reales de tolerancia, así como las especificaciones para cada variable del proceso; haciendo uso de herramienta estadística. Consultar apéndice 4.

c) Conclusiones: Se debe determinar cuáles son los puntos fuertes del proceso, esto es, variables críticas, variables de respuesta, límites reales de tolerancia del proceso (36,77).

Es importante destacar si se cumplieron los criterios de aceptación, en caso de no ser así, determinar cuáles fueron las causas y si es necesario programar una revalidación total o parcial. (Consultar el capítulo 7 inciso 2) (22,35,68).

Finalmente es importante mencionar que durante cada etapa de la validación se debe emitir un documento, en el cual se especifique claramente quien realizará la validación y quién supervisará. Estos documentos al igual que el reporte final de validación deben estar firmados por todos aquellos responsables del proceso de validación, así como por los directores de la Empresa y/o personas que autoricen la Validación (CVC, 32,74,77).

En resumen, la Guía Práctica para la Validación de Procesos de Manufactura en la Industria

Cosmética, debe contener como mínimo los pasos que se muestran en la figura 10.

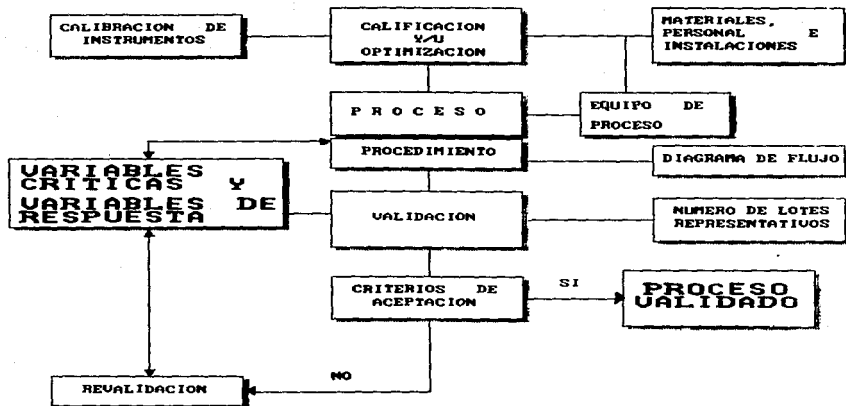


FIG. 18 GUIA PRACTICA PARA LA VALIDACION DE PROCESO DE MANUFACTURA EN LA INDUSTRIA COSMETICA. (MODELO) (74)

7.2 SISTEMAS PARA ASEGURAR UNA REVALIDACION OPORTUNA.

Una vez que un proceso ha sido *validado*, se considera en estado de *control*, para que continúe así es necesario establecer programas rutinarios de verificación, para medir parámetros críticos seleccionados durante la validación.

El alcance y frecuencia de éstos programas debe ser suficiente para garantizar que el proceso continúa funcionando en la misma forma en que fué validado. Es aconsejable empezar con verificaciones frecuentes y gradualmente disminuirlas hasta alcanzar el nivel óptimo.

Durante dichas verificaciones se puede determinar si un sistema o equipo tienden a degradarse con el tiempo, o si se hace algún cambio en el equipo, materia prima, material de empaque, formulación, procedimiento de operación, en éstos casos es necesario llevar a cabo una *revalidación* (22,35,59,63,68,90).

Revalidación es la repetición del proceso de validación ó de una parte específica de éste (22,59,63).

Una manera para determinar la clase de cambios que dan origen a la revalidación, es el uso de pruebas y métodos de análisis que sean capaces de medir las características que pueden variar. Tales pruebas y métodos deben proporcionar resultados específicos, detectando las variaciones aún dentro de las especificaciones del producto y del proceso, e indicando cuando un proceso tiende a salirse de control (22,35,36,68,69).

La frecuencia de la revalidación dependerá de la naturaleza de los cambios y cómo afecta a cada uno de los diferentes aspectos de producción que se han validado previamente.

Una revalidación puede realizarse como consecuencia de un cambio significativo de equipo o proceso, o simplemente ser parte de un programa periódico para mantener el proceso funcionando de manera aceptable (36,57,90).

Normalmente las revalidaciones se programan para que coincidan con las paradas programadas de la planta, o durante paradas normales de producción.

Una revalidación debe hacerse antes de usar el equipo o proceso nuevos o modificados para producción normal.

Al igual que con las validaciones originales,
las revalidaciones deben estar amparadas con
protocolos y reportes por escrito (36,57,90).

CAPITULO 8

DOCUMENTACION DE LA VALIDACION.

Al realizar una validación de procesos se generará documentación. La *Documentación de la Validación* es el registro completo de la validación de procesos, el cual es necesario para que en un momento dado recrear la validación original en el futuro y determinar si se han dado algunos cambios con el tiempo (22,37,69,90).

Puede establecer y probar efectividad y también ser usado como base para programas de revalidación a intervalos periódicos. Facilita la revisión de todos los datos los datos generados durante la validación y recuerda detalles de cada etapa del proceso (35,63,90).

La documentación de la validación es importante, ya que los datos pueden ser analizados y resumidos de una manera concisa para establecer las conclusiones. También puede ser usada como prueba de que un sistema, equipo o proceso ha sido validado y es apropiado para su uso. La documentación de la validación de procesos es igualmente importante como la validación misma (22,35,37).

Un documento de validación debe incluir básicamente lo siguiente:

1) Protocolo de Validación: como ya se mencionó en un capítulo anterior el protocolo de validación debe incluir todos los procedimientos a los cuales se hace referencia, procedimientos de operación, es decir es el diseño experimental para probar una hipótesis.

2) Compendio: es el resumen en forma de conclusión de todos los datos generados en el transcurso de la validación.

3) Reporte de Validación: debe contener los resultados obtenidos y recolectados durante la validación, resúmenes de los datos resultantes usados para evaluaciones estadísticas, todos los resultados de evaluaciones realizadas por control de calidad, ingeniería de manufactura y, desarrollo de procesos, incluyendo los datos de calificación de equipo, materiales, instalaciones, servicios y personal, así como reportes de calibración de instrumentos de medición utilizados durante la validación. (Ver Tabla XI) (37,63,69,90).

Finalmente se hará una revisión y certificación, la cual será firmada por cada uno de los individuos responsables de que los criterios de

aceptación se hayan cumplido y la validación se haya completado (22,35,68).

Por otra parte, la documentación de la validación deberá recabar la información referente a las variables críticas del proceso. Mediante el análisis de los datos obtenidos se conocerá la variabilidad de los parámetros de proceso y se establecerá afirmativa o negativamente que el equipo y controles del proceso son o no adecuados para asegurar que se cumplan las especificaciones del producto (22,35,37,69).

Por último, es fundamental que la documentación de la validación sea archivada segura y adecuadamente, ya que puede ser necesitada para ilustrar los detalles del proceso e indicar cualquier modificación que se haya llevado a cabo y definir si se requiere una revalidación (22,35,68).

CONCLUSIONES.

A lo largo del presente trabajo se dió un panorama general de todas las etapas anteriores y posteriores a la realización de una Validación de Procesos así como la de un protocolo de validación, calificación de materiales, equipo, servicios, instalaciones, personal, etcétera; así como los pasos más importantes de ésta, tal y como lo es la determinación de variables críticas y variables de respuesta de un proceso dado.

Se establecieron las razones por las cuales éste trabajo está enfocado a la Industria Cosmética, destacando la importancia de que dicha Industria cuente con procesos validados, para asegurar que en el Tratado de Libre Comercio se tengan productos de calidad que puedan competir en el mercado internacional.

La Guía Mínima para la Validación de Procesos en la Manufactura de Cosméticos es aplicable a cualquier proceso cosmético, siempre y cuando se identifiquen adecuadamente las variables críticas y las variables de respuesta, así como los límites de

operación y especificaciones para dichas variables del proceso que se quiera validar.

Finalmente se mencionaron los principales beneficios a los que conduce la validación de procesos cosméticos, siendo los más importantes la Reducción de Costos de calidad, y Aseguramiento de la Calidad, lo cual conduce a una mayor Productividad y Competitividad de la Industria Cosmética Nacional.

Por todo lo anterior, es preciso y urgente que se difundan e implementen los conceptos de Validación de Procesos en toda Industria Cosmética, no importando si es pequeña, mediana o grande, ya que de igual manera gozarán de los beneficios que ésta implica; proporcionando calidad a los productos que consume un cliente cada vez más exigente.

APENDICE 1
GLOSARIO DE TERMINOS

BUENAS PRACTICAS DE MANUFACTURA (BPM's):

Conjunto de normas y actividades relacionadas entre sí destinadas a garantizar que los productos elaborados tengan y mantengan la identidad, pureza, concentración, potencia e inocuidad requeridas para su uso.

CALIBRACION : Método que se usa para demostrar, mediante el uso de estándares de referencia, la precisión, exactitud y reproducibilidad de cualquier instrumento de medición.

CALIDAD : Es el conjunto de características que debe reunir un producto o servicio, para satisfacer plenamente al consumidor o cliente, y que lo hacen ser el mejor al costo más económico.

CALIFICACION : Demostración documentada de que un equipo y/o sistema opera consistentemente dentro de límites preestablecidos por el fabricante.

CONTROL TOTAL DE LA CALIDAD : Es una función dentro de la Empresa, cuyo objetivo es que el producto se diseñe, fabrique, empaque, acondicione y distribuya en las mejores condiciones y empleando los mejores insumos para obtener mejor calidad a través de todo el proceso.

ESCALAMIENTO: Transferencia del proceso de manufactura del laboratorio a la planta piloto y de ésta a escala industrial; con la garantía de que no habrá cambios importantes en aspectos de calidad del producto como propiedades organolépticas, viscosidad, PH,...

GARANTIA DE CALIDAD : Sistema que cubre todos los aspectos y está de tal manera diseñado, documentado e implementado con el personal y equipo necesarios para suministrar la garantía de que los productos serán de una calidad apropiada para el uso que se les dará.

REVALIDACION : Es la repetición del proceso de validación o de una parte específica de éste.

VALIDACION : Método científico que proporciona la evidencia documentada para demostrar

la confiabilidad y efectividad de cualquier operación o proceso.

VALIDACION DE PROCESOS : Evidencia documentada que proporciona un alto grado de seguridad de que un proceso específico será capaz de producir consistentemente un producto que cumpla con las especificaciones y atributos de calidad diseñados.

APENDICE 3
DIAGRAMA DE FLUJO.

Un diagrama de flujo es una representación gráfica que muestra todos los pasos de un proceso, proporcionando una excelente información de éste, y es útil para conocer la interrelación entre sus etapas, así como su precedencia.

Se usan para conocer la trayectoria real que sigue un producto, con objeto de identificar posibles desviaciones.

Algunos puntos importantes con relación a los diagramas de flujo son los siguientes:

a) Definir claramente el inicio y el final del proceso.

b) Usar los signos y símbolos más sencillos posibles.

c) Asegurarse que cada circuito de retroalimentación tenga su salida.

d) En cada rectángulo del proceso solo hay una salida por lo general, de otra manera se necesita un diamante de decisión, tal como el que se muestra en la figura 1.

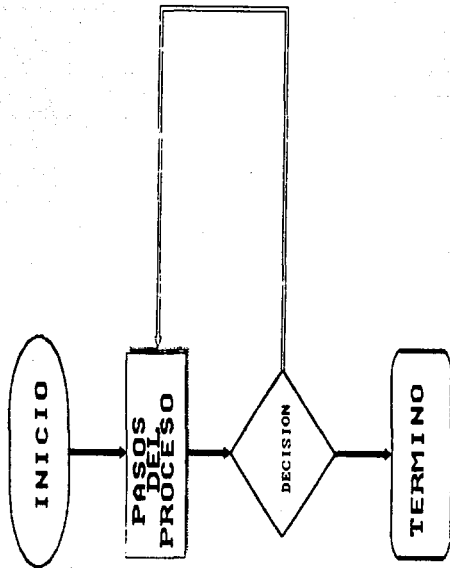


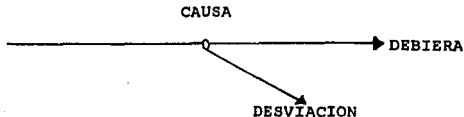
FIG. 1 SIMBOLOS USADOS EN UN DIAGRAMA DE FLUJO.

Un diagrama de flujo puede se usado como herramienta de análisis, como se muestra a continuación:

1. Dibujar el diagrama tal y como se encuentra el proceso actualmente.

2. Dibujar el diagrama del proceso de acuerdo a como debiera estar.

3. Comparar los dos diagramas para encontrar las diferencias donde pueden estar las causas de los problemas (2,11,33).



APENDICE 2
LABORATORIOS DE METROLOGIA ACREDITADOS POR LA
SECRETARIA NACIONAL DE CALIBRACIONES.

1. ACUMULADORES MEXICANOS, S.A. de C.V.
Presta sus servicios en las áreas de: Eléctrica.
Responsable: Ing. Jesús Martínez Frausto
Monterrey, N.L. Tel. 58-40-40. 1993.

2. ARNECON, S.A. AXA YAZAKI
Presta sus servicios en las áreas de: Dimensional
Responsable: Tec. Rubén Torres Salazar
San Nicolás de las Garzas, N.L. Tel. 79-70-50.
1993.

3. ASESORIA, CALIBRACION Y CAPACITACION
TECNICA EN METROLOGIA.
Presta sus servicios en las áreas de: Volúmen
Responsable: Ing. Félix Pezet Sandoval
México, D.F. Tel. 794-12-95. 1993.

4. ASOCIACION MEXICANA DE LA INDUSTRIA DEL
CONCRETO PREMEZCLADO, A.C.
Presta sus servicios en las áreas de: Fuerza
Responsable: Dra. Mercedes Iruste Alejandro
México D.F. Tel. 272-90-11. 1993.

5. CALIBRACION Y ASESORIA EN METROLOGIA.
Presta sus servicios en las áreas de: Temperatura,
Presión.
Responsable: QFB: Pablo Olvera Arana
México, D.F. Tel. 633-33-46 1993.

6. CALTECHNIX DE MEXICO, S.A. de C.V.
Presta sus servicios en las áreas de: Presión
Responsable: Ing. Walter Louis Buehler
México, D.F. Tel. 650-44-14 1993.

7. CASA MARIO PADILLA, S.A. de C.V.
Presta sus servicios en las áreas de: Masas
Responsable: Ing. Arturo Martínez Piñón
México, D. F. Tel. 250-50-55. 1993.

8. CENTRO DE INSTRUMENTOS - U.N.A.M.
Presta sus servicios en las áreas de: Dimensional
Responsable: Ing. Cecilia Delgado Briseño
México, D.F. Tel. 622-86-03. 1993.

9. CENTRO DE VALIDACIONES Y CALIBRACIONES DE MEXICO, S.A. de C.V.
Presta sus servicios en las áreas de: Temperatura
Responsable: QFB Blanca Rosa Rodríguez Alvarado
México, D.F. Tel. 671- 84-31 1993.

10. CENTRO DE INGENIERIA Y DESARROLLO INDUSTRIAL (CIDESI).
Presta sus servicios en las áreas de: Dimensional
Responsable: Ing. Angel Ramírez Vázquez
Querétaro, Qro. Tel. 255-68 1992.

11. CONDUCTORES MONTERREY, S.A. de C.V.
Presta sus servicios en las áreas de: Dimensional, Masas, Temperatura, Eléctrica, Fuerza, Presión.
Responsables: Ing. Francisco Murga González
Ing. Roberto Benítez Chávez
Monterrey, N.L. Tel. 79-20-00 1993.

12. NACIONAL DE CONDUCTORES ELECTRICOS S.A. de C.V. (CONDUMEX).
Presta sus servicios en las áreas de: Temperatura, Eléctrica, Fuerza.
Responsable: Ing. Ma. de los Angeles Oñate Oñate
México, D.F. Tel. 587-70-11 1993.

13. CONTROL AUTOMATICO EN PROCESOS INDUSTRIALES S.A. de C.V.
Presta sus servicios en las áreas de: Temperatura, Presión.
Responsable: Ing. José L. Martínez Lara
Ayotla, México Tel. 406-27 1993.

14. FARMACEUTICOS LAKESIDE S.A. de C.V.
Presta sus servicios en las áreas de: Masas, Temperatura y Presión.
Responsables: IBQ. Pedro Castañeda López
Ing. Carlos Millán Jaramillo
Toluca, México TEL. 3-13-33 1992.

15. FEDERAL PACIFIC ELECTRIC DE MEXICO, S.A. de C.V.
Presta sus servicios en las áreas de: Dimensional, Eléctrica.

Responsable: Ing. José Luis López Bautista
Acuamanala, Tlax. Tel. 233-88 1993.

16. GERENCIA DE INGENIERIA EXPERIMENTAL Y
CONTROL. COMISION FEDERAL DE ELECTRICIDAD.
Presta sus servicios en las áreas de: Fuerza, Masas,
Temperatura, Presión.
Responsable: Ing. Ricardo Martínez Ramírez
México, D.F. Tel. 563-72-37 1993.

17. INDUSTRIAS IEM, S.A. de C.V.
Presta sus servicios en las áreas de: Eléctrica.
Responsable: Ing. Javier Alcántara González
Tlalnepantla, México Tel. 310-55-50 1993.

18. INDUSTRIAS CONELEC, S.A. de C.V.
Presta sus servicios en las áreas de: Dimensional
Responsable: Ing. Luis Gerardo Frias Polo
Puebla, Pue. Tel. 46-21-00 1993.

19. INGENIERIA Y METROLOGIA S.A. de C.V.
Presta sus servicios en las áreas de: Volumen
Responsable: Fis. Manrique Montemayor de la Luz M.
México, D.F. Tel. 754-63-21 1993.

20. INSTITUTO MEXICANO DE COMUNICACIONES S.A.
Presta sus servicios en las áreas de: Eléctrica.
Responsable: Ing. Ismael Quiroz Márquez
México, D.F. Tel. 6-92-11-20 1993.

21. INSTRUMENTOS Y CONTROLES AUTOMATICOS,
S.A. de C.V. (ICA)
Presta sus servicios en las áreas de: Fuerza.
Responsable: Ing. Francisco Arechavaleta R.
Naucalpan de Juárez, México Tel. 358-3599 1993.

22. IMPULSORA TLAXCALTECA DE INDUSTRIAS S.A.
de C.V. (ITISA)
Presta sus servicios en las áreas de: Fuerza
Responsable: Ing. Florisel Paredes Domínguez
Panzacola, Tlax. Tel. 81-01-88 1993.

23. IUSA - TESA
Presta sus servicios en las áreas de: Eléctrica.
Responsable: Ing. David Trejo Yañez
Municipio de Jocotitlán, Edo. de México. Tel. 3-03-
33. 1993.

24. APLICACIONES FARMACEUTICAS, S.A. de C.V.
Presta sus servicios en las áreas de: Masas
Responsable: QFB. Martha Enriquez López
México, D.F. Tel. 559-00-22 1993.

25. LABORATORIOS DE METROLOGIA DE LA
DIRECCION GENERAL DE NORMAS.
Presta sus servicios en las áreas de: Dimensional,
Masas, Temperatura, Fuerza.
Responsables: Ing. José Luis Avila Pérez
Ing. Jesús González Sepúlveda.
Naucalpan de Juárez, México Tel. 589-9602 1993.

26. LABORATORIOS DE PRUEBAS Y ENSAYOS DE
MEXICO DE LA COMISION FEDERAL DE ELECTRICIDAD.
Presta sus servicios en las áreas de: Dimensional,
Temperatura, Eléctrica, Fuerza, Presión.
Responsables: Ing. Julian Adame Miranda
Ing. Emilio Galván Ortiz
Irapuato, Gto. tel 727-27 1993.

27. LUMISISTEMAS, S.A.
Presta sus servicios en las áreas de: Eléctrica.
Responsable: Ing. Ricardo Espinoza Díaz
Naucalpan de Juárez, México Tel. 576-04-33 1993.

28. METALINSPEC, S.A. de C.V.
Presta sus servicios en las áreas de: Fuerza, Dureza,
Impacto
Responsable: Ing. Luis A. Villarreal Lozano
Monterrey, N.L. Tel. 33-47-45 1993.

29. METROLOGIA Y CALIBRACIONES INDUSTRIALES,
S.A. de C.V.
Presta sus servicios en las áreas de: Temperatura,
Eléctrica, Presión.
Responsables: Ing. Javier Barrera Quirarte
Ing. Pedro Marcelo Cruz Sánchez
Veracruz, Ver. Tel. 35-22-66 1993.

30. METROLOGIA PROFESIONAL, S.A.
Presta sus servicios en las áreas de: Masas
Responsable: Ing. Magdalena Pacheco Montoya
México, D.F. Tel. 687-60-07 1993.

31. METROTECNIA, S.A. de C.V.
Presta sus servicios en las áreas de: Presión
Responsable: Ing. Francisco Mendiola Ortiz
Tlanepantla, México Tel. 361-31-32 1993.

32. NACIONAL DE COBRE S.A. de C.V.
Presta sus servicios en las áreas de: Dimensional
Responsable: Ing. René Montero Díaz
México, D.F. Tel. 567-55-22 1993.

33. NKS GRUPO INDUSTRIAL S.A. de C.V.
Presta sus servicios en las áreas de: Dimensional,
Masas, Temperatura, Eléctrica, Presión.
Responsables: Ing. Octavio Rodríguez Trejo
Ing. Humberto Estrada González.
Cd. Industrial Lázaro Cardenas, Mich. Tel. 233-11
1993.

34. QUIMICA HOECHST, S.A. de C.V.
Presta sus servicios en las áreas de: Temperatura
Responsable: Tec. Panuncio Santiago Montes
México, D.F. Tel. 228-90-00 1993.

35. SISTEMAS DE INGENIERIA, MANTENIMIENTO Y
CONTROL AUTOMATICO, S.A. de C.V.
Presta sus servicios en las áreas de: Presión
Responsable: Ing. Luis Rodríguez Padilla
México, D.F. Tel. 633-58-35 1993.

36. SUPER L, S.A.
Presta sus servicios en las áreas de Presión.
Responsable: Tec. Eusebio San Emeterio Palomera
Atizapán de Zaragoza, México Tel. 822-88-96 1993.

37. TELMAG, S.A. de C.V.
Presta sus servicios en las áreas de: Dimensional,
Eléctrica.
Responsable. Tec. Marco Sólis Hernández
Tetla, Tlax. Tel. 725-45 1993.

APENDICE 4

CONTROL ESTADISTICO DEL PROCESO

(44,62,64,75).

El Control Estadístico del Proceso se refiere a mantener bajo vigilancia un conjunto de actividades mediante la reunión y comparación de los hechos valuados numéricamente; es decir, mantener dentro de los límites preestablecidos a todos los recursos que intervienen en el proceso, y conocer cómo influyen las diferentes características en el producto.

El objeto del control estadístico del proceso es tener bases reales para analizar objetivamente y tomar decisiones, así como reducir variaciones de parámetros y características en un sistema de producción, y de ésta forma mejorar la calidad de los productos (34,54,62).

Las Características del Control Estadístico del Proceso son:(62,75)

1. Variables: son aquellas características que pueden ser medidas, como viscosidad en centipoases, acidez en pH, volumen en mililitros, peso en gramos,...(variables continuas).

2. Atributos: son datos cualitativos que pueden ser contados para su registro y análisis, o sea, son características no medibles (variables discontinuas).

También pueden considerarse características que son medibles, pero que los datos se registran simplemente para saber si cumple o no cumple, por ejemplo piezas defectuosas, cantidad de defectos por pieza,...

Gráficas de Control.

Una Gráfica de Control es una herramienta de control estadístico que nos muestra gráficamente el comportamiento de una característica del proceso en un período de tiempo (75).

El objetivo de dichas gráficas es verificar que el proceso se encuentre dentro de los límites de control, y en caso de existir, identificar las causas de variación.

Límites de Control.

Los Límites de Control son líneas de una gráfica de control usadas como base para juzgar el significado de la variación de subgrupo a subgrupo. La variación fuera de los límites de control es evidencia de que algo anormal está afectando al proceso. La posición de éstas líneas se calcula a

partir de los datos del proceso, primeramente identificando el tipo de distribución (Normal, Binomial, Poisson, Ji cuadrada,...) por medio de la media y la variancia ; después se determina la desviación estándar y finalmente se calculan los límites de control, que por lo general se trazan con una línea punteada (75).

Existe una línea central que representa el valor medio de las características de calidad, correspondientes al estado bajo control. Generalmente se traza con una línea llena.

Para utilizar una Gráfica de Control se deben seguir los siguientes pasos básicos:

Tipos de Gráficas de Control (62,75).

A) Por Variables:

i) \bar{X} -R : Media de lecturas - Rango.

ii) \tilde{X} -R : Mediana de lecturas - Rango.

iii) $\bar{X} - \sigma$: Media de lecturas - Desviación estándar.

iv) X- R : lecturas individuales.

Donde: \bar{X} : Media Aritmética. Suma de una serie de valores, dividida entre el número total de ellos.

$$\bar{X} = \frac{x_1 + x_2 + x_3 + \dots + x_n}{n} = \frac{\sum x_i}{n}$$

\tilde{X} : Mediana. Es el conjunto de datos ordenados (de mayor a menor o viceversa), el dato que se encuentra exactamente a la mitad es llamado Mediana.

R : Rango. Es la diferencia entre el valor más grande y el valor más pequeño de un conjunto de datos.

$$R = V_{\text{máx.}} - V_{\text{mín.}}$$

B) Por Atributos:

- i) "p" : porcentaje de unidades defectuosas.
- ii) "np" : cantidad de unidades defectuosas.
- iii) "c" : número de defectos.
- iv) "u" : cantidad de defectos por unidad.

Gráfica de Control \bar{X} -R (62,75).

Es la gráfica de control de mayor sensibilidad para identificar causas de variación, por lo que es la de uso más común para variables. Muestra la media aritmética (\bar{X}) y el Rango (R).

La ventaja de esta gráfica es que muestra simultáneamente la tendencia central y la dispersión.

del proceso, lo que la hace un método más efectivo para identificar anomalías.

Para la construcción de la gráfica de control \bar{X} -R, se deben seguir los siguientes pasos: (62)

1. Seleccionar los datos: el método de medición debe ser uniforme para todas las lecturas.

2. Formar subgrupos: se ordenan de acuerdo a su secuencia al tomar las lecturas o por lotes. Normalmente para un estudio inicial se recomienda formar subgrupos entre 2 y 10 lecturas consecutivas, con objeto de que esta información provenga de condiciones similares de producción. El número de lecturas por subgrupo se identifica con la letra "n", y el número de subgrupos por "k".

3. Registrar los datos en formato de gráficas \bar{X} -R.

4. Calcular la media aritmética de cada subgrupo.

5. Calcular el rango de cada subgrupo.

6. Calcular la media de las medias de cada subgrupo:

$$\bar{\bar{X}} = \frac{\bar{X}_1 + \bar{X}_2 + \bar{X}_3 + \dots + \bar{X}_k}{k}$$

7. Calcular la media de los rangos:

$$\bar{R} = \frac{R_1 + R_2 + R_3 + \dots + R_k}{k}$$

8. Calcular la línea central y los límites de control tanto para la gráfica " \bar{X} " como para la gráfica " R ", utilizando las siguientes fórmulas:

Gráfica de Control " \bar{X} " :

$$\text{Línea Central: LC} = \bar{\bar{X}}$$

$$\text{Límite Superior de Control: LSC} = \bar{\bar{X}} + A_2 R$$

$$\text{Límite Inferior de Control: LIC} = \bar{\bar{X}} - A_2 R$$

Gráfica de Control " R ":

$$\text{Línea Central: LC} = \bar{R}$$

$$\text{Límite Superior de Control: LSC} = D_4 \bar{R}$$

$$\text{Límite Inferior de Control: LIC} = D_3 \bar{R}$$

Las constantes A_2 , D_3 y D_4 , se determinan utilizando la tabla I.

9. Construir la gráfica de control utilizando el formato para gráficas \bar{X} -R. Identificar los valores de la línea central, trazándola con una línea llena y los valores de los límites de control superior e inferior, trazándolos con una línea punteada, seleccionando adecuadamente las escalas.

TABLA I.

n	A_2	D_4	D_3
2	1.88	3.27	-
3	1.02	2.57	-
4	0.73	2.28	-
5	0.58	2.11	-
6	0.48	2.00	-
7	0.42	1.92	0.08
8	0.37	1.86	0.14
9	0.34	1.82	0.18
10	0.31	1.78	0.22

10. Marcar en las gráficas los puntos correspondientes a los valores de " \bar{X} " y "R" para cada subgrupo, y marcar con un círculo los que se encuentren fuera de los límites de control.

11. Completar el formato con la información necesaria, como el tipo de datos, responsable, periodo, así como los valores de " \bar{X} ", "R" y límites de control.

Análisis e Interpretación de las Gráficas \bar{X} -R

(62,64,75).

A) Un punto fuera de los límites de control:

En algunos procesos se permite que un punto de 35, ó 2 de 100 caigan fuera de los límites de control, sin embargo, un punto que está fuera siempre será motivo de atención. Ver gráfica 1.

B) Ciclos:

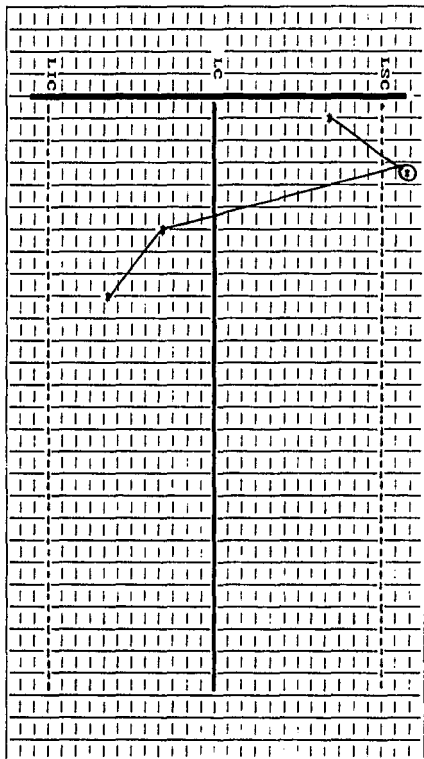
Tal gráfica se obtiene como resultado de cambios ambientales cíclicos, como temperatura, fatiga del operario, rotación regular de operarios o máquinas (o ambos), fluctuación de voltaje o presión, o de alguna otra variable en el equipo de producción. Ver gráfica 2 (64).

C) Tendencia:

Se considera tendencia a una serie ascendente o descendente de puntos.

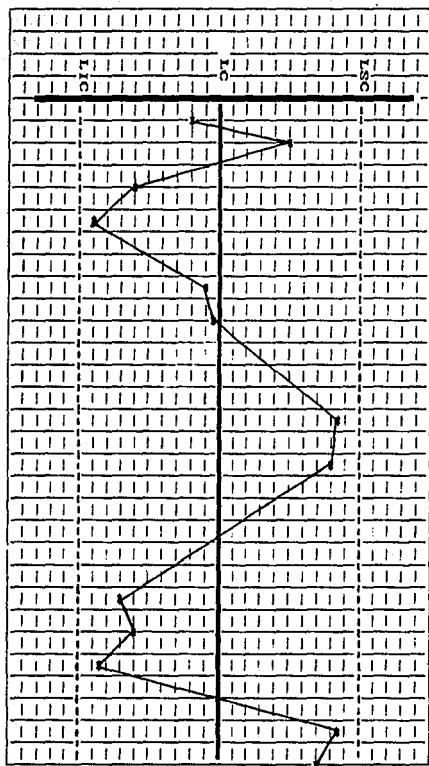
La tendencia suele deberse a desgaste o deterioro graduales de una herramienta u otro componente crítico del proceso. Ocurren con frecuencia en procesos químicos debido a la sedimentación o separación de los componentes de una mezcla. Ver gráfica 3 (64).

GRAFICA 1. UN PUNTO FUERA DE LOS LIMITES DE CONTROL (6 σ)



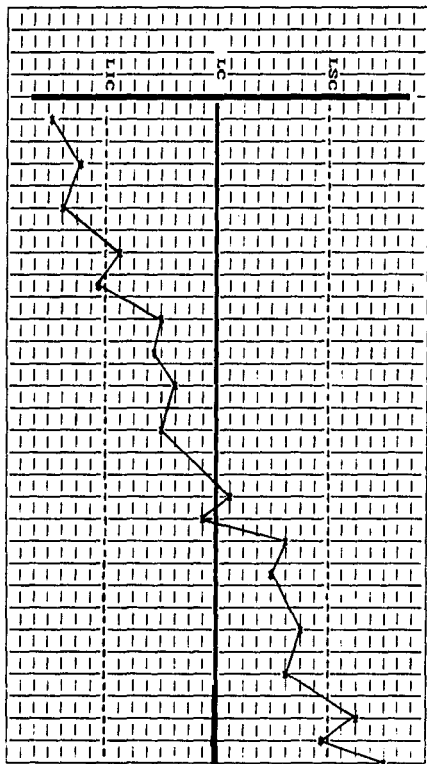
GRAFICA 2.

CICLOS (64)



GRAFICA 3.

TENDENCIA (64)



D) Periodicidad:

Se dice que existe periodicidad cuando los puntos muestran el mismo patrón de cambio a intervalos iguales (por ejemplo, si los puntos se mueven alternativamente hacia arriba y hacia abajo). Ver gráfica 4 (62).

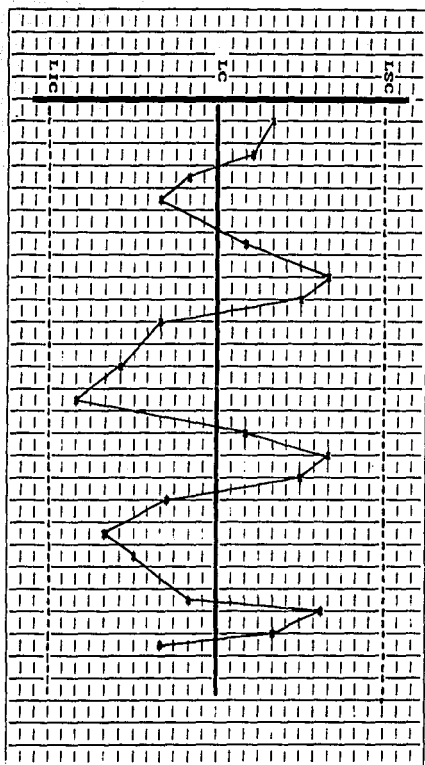
E) Adherencia a la línea central:

Se dice que existe adherencia a la línea central, cuando los puntos tienden a quedar agrupados alrededor de la línea central.

Para decidir si existe o no adherencia a la línea central, se trazan dos líneas en la gráfica, una de ellas entre el límite superior de control y la línea central (a la mitad), y la otra entre la línea central y el límite inferior de control. Si la mayoría de los puntos caen dentro de éstas dos líneas, seguramente existe alguna anomalía que puede deberse al cálculo incorrecto de los límites de control. Otra causa puede ser cuando el proceso de muestreo recoge una o más unidades de varias distribuciones distintas subyacentes. Ver gráfica 5.

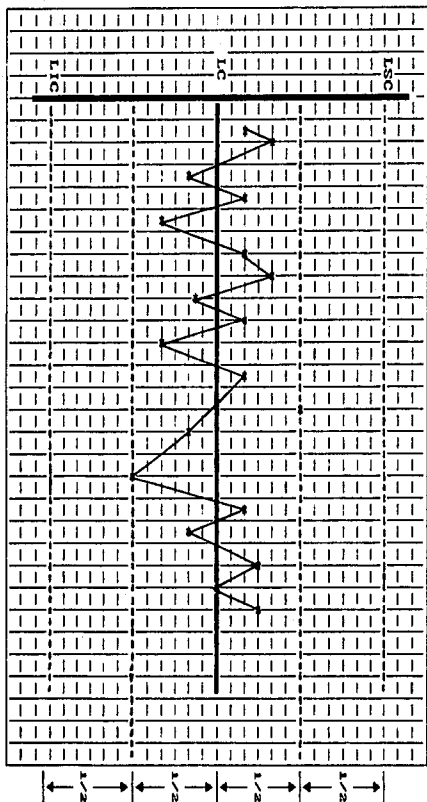
F) Adherencia a los límites de control:

Se dice que existe adherencia a los límites de control, cuando la mayor parte de los puntos caen cercanos a ellos.



GRAFICA 4. PERIODICIDAD (62)

GRAFICA 5. ADHERENCIA A LA LINEA CENTRAL (62,64)



Para tener un criterio de decisión, se trazan dos líneas a dos tercios de distancia de la línea central (y a un tercio de los límites de control), si hay 2 de 3 puntos, 3 de 7 puntos ó 4 de 10 puntos que caen en el tercio exterior, junto a los límites de control, se tiene una anomalía en el proceso. Ver gráfica 6 (62,64).

G) Cambio en el nivel de un proceso:

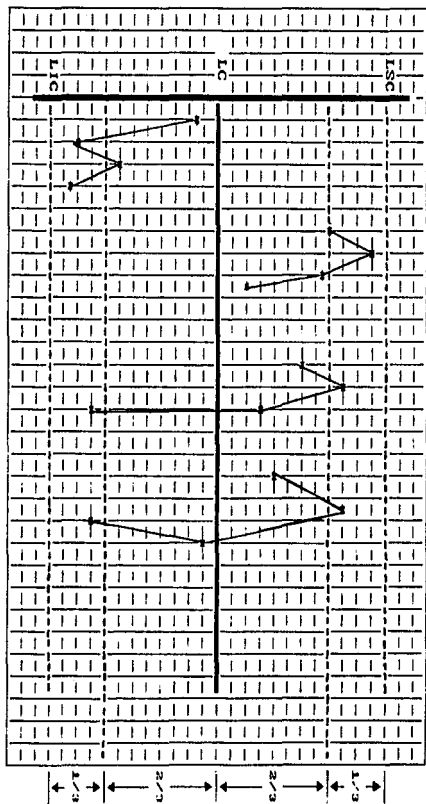
En la gráfica 7 se ilustra un cambio en el nivel del proceso: estos cambios pueden ser el resultado de la introducción de nuevos trabajadores, materias primas o máquinas, de cambios en el método o en los estándares de inspección, o bien de cambios en la destreza, atención o motivación de los operarios (64).

Gráficas de Control "np" (62,75).

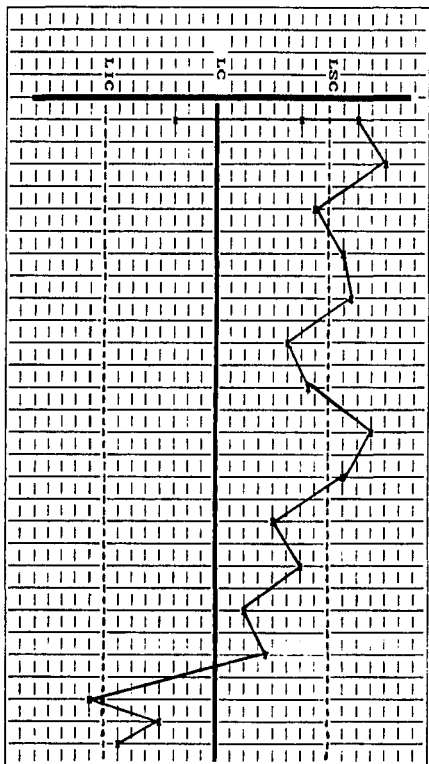
Para la construcción de las gráficas de control "np" número de partes defectuosas, hacer lo siguiente:

1. Coleccionar los datos de tal manera que se muestre el número de piezas inspeccionadas en cada subgrupo (que en este caso es constante), y del número de piezas defectuosas, en este caso, también se recomienda que el tamaño de cada subgrupo se a mayor a 50.

GRAFICA 6. ADHERENCIA A LOS LIMITES DE CONTROL (G2)



GRAFICA 7. CAMBIO EN EL NIVEL DE UN PROCESO (64).



2. Calcular la media de las piezas defectuosas (\bar{np}):

$$\bar{np} = \frac{\sum np}{k} = \frac{\text{Suma de Unidades Defectuosas}}{\text{Numero de Subgrupos}} = LC$$

3. Calcular la media de la fracción defectuosa (\bar{p}).

$$\bar{p} = \frac{\sum np}{\sum n} = \frac{\text{Suma de Unidades Defectuosas}}{\text{Suma de Unidades Inspeccionadas}}$$

4. Calcular los límites de control:

$$LSC = \bar{np} + 3\sqrt{\bar{np}(1 - \bar{p})}$$

$$LIC = \bar{np} - 3\sqrt{\bar{np}(1 - \bar{p})}$$

5. Trazar las gráficas "np", anotando en el eje vertical el número de unidades defectuosas y en el eje horizontal los subgrupos, trazar también la línea central y los límites de control. Ver gráfica 8.

Gráficas de Control "c" (62,75).

Para la construcción de la gráfica de control "c" defectos por unidad con tamaño de muestra constante, hacer lo siguiente:

1. Ordenar los datos indicando el número de pieza o el número de lote y la cantidad de defectos.
2. Calcular la media de defectos:

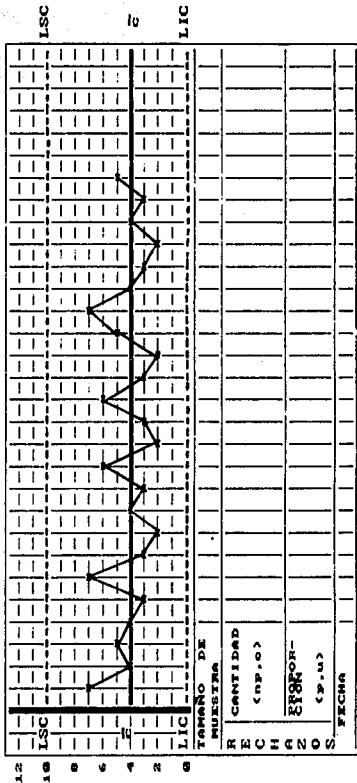
$$\bar{c} = \frac{\sum C}{k} = \frac{\text{Suma Total de Defectos}}{\text{Numero de Subgrupos}}$$

3. Calcular los límites de control:

$$\text{LSC} = \bar{c} + 3\sqrt{\bar{c}}$$

$$\text{LIC} = \bar{c} - 3\sqrt{\bar{c}}$$

4. Trazar la gráfica, anotando en el eje vertical el número de defectos y en el eje horizontal las piezas o subgrupos. Ver gráfica 9 (30,36,40,43,53).



GRAFICA 9. "c" DEFECTOS POR UNIDAD CON TAMAÑO DE MUESTRA CONSTANTE (G2)

BIBLIOGRAFIA

- 1.- ALPERIN,G., "Validation Guidelines Industry's Perspectives", Pharm. Eng., May-Jun, 1984.
- 2.- ASH,M., ASH,I., "A Formulary of Cosmetic Preparations", Chemical Publishing Co., Inc., (USA)1977, Págs. 26-85.
- 3.- AVALLONE, H.L., "Validation of Solid Oral and Topical Dosage Forms", Pharm. Eng., 5(1),14-18, 1985.
- 4.- BALSAM,M.S., SAGARIN,E., "Cosmetics Science and Technology", John Wiley & Sons, (USA)1972, Vol.2,Pág. 73-113.
- 5.- BALSAM,M.S., SAGARIN,E., "Cosmetics Science and Technology", John Wiley & Sons, (USA)1972, Vol.3, Págs. 503-538.
- 6.- BANKS,J., "Principles of Quality Control", John Wiley & Sons, (USA)1989, Págs. 3-20.
- 7.- BERRY,I.R., "Practical Process Validation of Pharmaceutical Products", Drug & Cosm. Indus., 13(3,6),36-46,1986.
- 8.- BERRY,I.R., "Process Validation A U.S. Viewpoint", Manufact. Chem., 54(1)34, 1983.
- 9.- BERRY,I.R., "Process Validation of Soft Gelatin Capsules", Drug & Cosm. Indus., 13(4),26, 1984.
- 10.- BERRY,I.R., "Process Validation: Practical Applications to Pharmaceutical Products", Drug Development and Indus. Pharm., 14(2,3), 377-389, 1988.
- 11.- BONADEO,I., "Cosmética Ciencia y Tecnología", Ed. Ciencia 3, S.A.,(Madrid)1988, Págs. 395-340.
- 12.- BOTZUM,G.D., "People: Their Capacities, Limitations and Expectation in Pharmaceutical Industry", Drug Development Comms, 1(3),173-183, 1975.

- 13.- BOX,G.E.P., HUNTER,J.S., HUNTER,W.G.; "Estadística para Investigadores: Introducción al Diseño de Experimentos, Análisis de Datos y Construcción de Modelos"; Reverté, S.A.; (Barcelona)1988; Págs. 4-7.
- 14.- BREMMER,R.E., "Calibration and Certification", Marcel Dekker Inc., (New York)1986, Cap. 4, Págs. 47-91.
- 15.- CAMPANELLA, J., "Quality Cost: Ideas and Applications a Collection of Papers", American Society for Quality Control, (USA)1989, Vol. 2, Págs. 47-48.
- 16.- CARDONA,H.G., HERNANDEZ,B.M., "Validación de Métodos de Análisis", Asociación Farmacéutica Politécnica, (México) 1986.
- 17.- CARLETON,F.J., AGALLOCO,J.P., "Validation of Aseptic Pharmaceutical Process", Marcel Dekker Inc., (New York) 1986, Págs. 10-13.
- 18.- CASTAÑEDA,L.P., MILLAN,C., ALEJO,M., "Taller de Calibración", Asociación Farmacéutica Mexicana, A.C., Julio,1990.
- 19.- CEMELI,J.P., "La Validación, una Filosofía y un Sistema", C.I.F., 4(8), 220, 1985.
- 20.- CHAPMAN, K.G., "A Histry of Validation in the Unites States: Part I."; Pharm. Technol.; 15(10); 82-96; 1991.
- 21.- CHAPMAN, K.G.; "A History of Validation in the Unites States: Part II."; Pharm. Technol.; 15(11); 54-70; 1991.
- 22.- CHAPMAN,K.G., "A Suggested Validation Lexicon", Pharm. Technol., 7(8), 51-57, 1983.
- 23.- CHAPMAN,K.G., HARRIS,JR.R., BLUHM,A.R., ERRICO,J.J., " Source Code Availability and Vendor-User Relationships", Pharm. Technol., 11(2),24-35, 1987.
- 24.- CHAPMAN,K.G., HARRIS,J.R., "Computer System Validation-Staying Current", Pharm. Technol., 13(5),60-66, 1989.

- 25.- CHAPMAN,K.G., "The PAR Approach to Process Validation", Pharm. Technol., dic. 1984.
- 26.- CHAPMAN,K.G., "Validation '84 ", Pharm. Technol. Conference 91, 7(8), 51-57. 1983.
- 27.- COLOMBO,P., "Validation of Tablet Formulation", Drug Development and Indus. Pharm., 15(6,7), 1047-1058, 1989.
- 28.- CONCHELLO,J.A., "El TLC, un Callejón Sin Salida", Grijalbo, (México)1992, Págs. 3-10.
- 29.- COOPER,M.S., "Quality Control in the Pharmaceutical Industry", Le Darle Laboratories, Academic Press Inc., (New York)1979, Vol. 3, Págs. 2-17.
- 30.- COURIEL,B.D., "Validación de Procesos Farmacéuticos", Asociación Farmacéutica Mexicana, A.C., (México)1982, Págs. 13-15, 23-39.
- 31.- CROSBY,P.B., "La Calidad No Cuesta", CBCSA, (México) 1991,Págs. 18,99-104.
- 32.- CUEVAS,P.F., GARCIA,O.J.L., GUZMAN,G., ROMAN,F.; "Taller Internacional de Validación", Agosto,1990, Págs. 3-22.
- 33.- "Curso de Control Total de la Calidad"; Gillette de México; S.A. de C.V.; 1992.
- 34.- DUNCAN,A.J., "Control de Calidad y Estadística Industrial", Alfaomega,(México)1989, Págs. 407-425, 467-486.
- 35.- EDMUND,M.F., "General Principles of Process Validation", Pharm. Eng., 4(3),33-36, May-Jun 1984.
- 36.- EDWARDS,C.M., "Validation of Solid Dosage Forms The FDA View", Drug Development and Indus. Pharm., 15(6,7),119-1133, 1989.
- 37.- ESTES,G.K., LUTTEREL,H., "An Approach to Process Validation in a Multiproduct Pharmaceutical Plant", Pharm. Technol.,7(4),74-84, 1983.
- 38.- "FDA's Current Good Manufacturing Practice in Manufacture, Processing, Packing or Holding Human and Veterinary Drugs", (proposed) Federal Registrer, 41(3),6878-6894, Feb. 1976.

- 39.- "FDA's Guideline on General Principles of Process Validation", 15 May. 1987.
- 40.- FEIGENBAUM,A.V., "Control Total de la Calidad", 9a. ed., CECSA, (México)1989, Págs. 34-55.
- 41.- FOX,CH., "An Introduction to the Formulation of Shampoos", Cosm. & Toil., 103, (3), 25-58, 1988.
- 42.- GALLAGHER, D.B., "Training Pharmaceutical Employees: What's the Right Way?", Pharm. Technol., 4(4), 39-43, 1980.
- 43.- GALLEGOS, E., LOMAS, E., "Meta del TLC, Lograr Mejores Salarios: Salinas", La Jornada, año 9, No. 2902, 8 de Octubre 1992, (México), Págs. 1, 42, 44.
- 44.- GRANT, E.L., "Control Estadístico de Calidad", Continental, (México)1977, Págs. 89-93.
- 45.- "Guideline of General Principles of Process Validation", Food and Drug Administration, Rockville, Maryland, March 1983.
- 46.- HARDER, S.W., "Validation of Cleaning Procedures", Pharm. Technol., Conference 1983.
- 47.- HARMON, R.W., "Process Optimization"; John Wiley & Sons, Inc.; (USA)1973; Págs. 1-21.
- 48.- HARVEY, C.CH., GORDON, L.W., "Control de Calidad", Mc. Graw Hill, (México)1989, Págs. 74-108.
- 49.- ISHIKAWA, K., LU, "What is Total Quality Control?, The Japanese Way", (USA) 1985, Págs. 37-39, 44-45.
- 50.- JURAN, J.M., "Juran y la Planificación para la Calidad", Díaz de Santos, S.A.; (Madrid)1990; Págs. 2-6, 198-200, 241-245, 248-261.
- 51.- JURAN, J.M., "Manual de Control de la Calidad"; 2a. ed.; Reverté, S.A.; (España)1990; Págs. 115-139.
- 52.- JURAN, J.M., GRAYNA, F.M. Jr.; "Quality Planning and Analysis"; 2a. ed.; Mc. Graw Hill; (USA)1980; Págs. 3-7, 12-16.
- 53.- JURAN, J.M., LUNDEVALL, D.M.; "Costes de la Calidad"; 2a. ed.; Reverté, S.A.; (España)1990; Págs. 69-87.

54.- KARATSU, H.; "CTC: La Sabiduría Japonesa"; Gestion 2000, S.A.; (Barcelona)1991; Págs.49-58, 89-96.

55.- KIEFFER, R.G., "Why Validation?", Marcel Dekker Inc., (New York) 1986, Págs. 1-16.

56.- KUZEL, N.R., "Fundamentals of Computer System Validation and Documentation in the Pharmaceutical Industry", Pharm. Technol., 9(9),60-76, 1985.

57.- LIBERMAN, H.A., LACHMAN, L., "Pharmaceutical Dosage Forms Tablets", Marcel Dekker Inc., (New York) 1982, Págs.60-70.

58.- LINGNAU, J., "Optimization and Validation of Manufacturing Processes", Drug Development and Indus. Pharm., 15(6,7),1029-1046, 1989.

59.- LOFTUS, B.T., NASH, R.A., "Pharmaceutical Process Validation", Marcel Dekker Inc., (New York) 1984, Págs. 24, 101-107, 130-139, 268, 276.

60.- MADAN, P.L., KOMOTAR, A., "Quality Control Pharmaceuticals", Drug & Cosm. Indus., 124(4),66, 1979.

61.-MAISON, G de N., "The Chemistry and Manufacture Cosmetics", D. Van Nostrand Co., Inc., (New York) 1941, Págs. 23-64, 641-650.

62.- MASEDA, A.P., "Aplicación de la Estadística al Control de Calidad", Marcombo, (Barcelona)1988, Págs.73-81, 87-92.

63.- MORRIS, J.M., "Development Pharmaceutics and Process Validation", Drug Development and Indus. Pharm., 16(11),1749-1759, 1990.

64.- MONTGOMERY, D.C.; "Control Estadístico de la Calidad", Iberoamérica, (México)1991, Págs. 88-94, 166-174.

65.- MONTGOMERY, D.C.; "Desing and Analysis of Experiment"; 3a. ed.; John Wiley & Sons, Inc.; (Singapore)1991; Págs. 5-10.

66.- NALLY, J.D., "Validation Guidelines-Industry Perspectives", Pharm Eng., 21, May-Jun 1984.

67.- NAVA, J.M., PEREZ, G.G., MARTINEZ, S., "Todos Ganaremos con un TLC Limpio y Respetuoso: CSG", Excelsior, año LXXVI, Tomo V, No. 27492, 8 de Octubre 1992, (México), Págs. 1, 10, 26, 28, 30.

68.- PAM's Validation Advisory Committee, "Process Validation Concepts for Drug Products", Pharm. Technol., 9(9), 78-82, 1985.

69.- "Proyecto de Norma Técnica que Establece las Guías Generales de Validación", Asociación Farmacéutica Mexicana, A.C., (México) 1990, Págs. 5-14.

70.- PUTTEMAN, P., "Process Validation of Non-Sterile Product Forms", Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas, 20(6), 18-21, 1990.

71.- PYZDEK, T., "What Every Engineer Should Know About Quality Control", Marcel Dekker Inc., (USA) 1989, Págs. 1-7.

72.- QUINTANAR, G.D., GANEM, R.A., "Buenas Prácticas de Manufactura en la Industria farmacéutica", Mercado de la Industria Química, No. 8, Págs. 7, 9, 1991.

73.- "Recomendaciones Sobre Directrices y Criterios de Periodos de Calibración, Uso y Mantenimiento de Instrumentos de Medición.", Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas; 21(4); 44-58; 1990.

74.- REISCH, R.G., "Process Validation Guidelines: Industry's View", Validation '84, Pharm. Technol. Conference 40, August 1984.

75.- RIGGS, J.L.; "Sistemas de Producción: Planeación, Análisis y Control.", Limusa, S.A.; (México) 1990; Págs. 353-354, 377-385, 395-398, 563-580, 587-620.

76.- RIJNSDORP, J.E.; "Integrated Process Control and Automation"; Elsevier; (Netherlands) 1991; Págs. 57-63.

77.- ROMAN, G.F., "Validación de Procesos para Productos Farmacéuticos No Estériles", Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas, 18(3), 2-12, 1987.

78.- Secretaría de Comercio y Fomento Industrial, Dirección General de Normas, Norma Oficial Mexicana NOM-CH-6 "Instrumentos de Medición - Pesas

Cilíndricas de Clase de Precisión Media M_2 de 1g a 10Kg."; México, 1988; Págs. 1-12.

79.- Secretaría de Comercio y Fomento Industrial, Dirección General de Normas, Norma Oficial Mexicana NOM-CH-8 "Instrumentos de Medición - Pesas Cilíndricas de Clase de Precisión E_1 , E_2 , F_1 , F_2 y M_1 de 1mg. a 50Kg."; México, 1988; Págs. 1-15.

80.- Secretaría de Comercio y Fomento Industrial, Dirección General de Normas; Norma Oficial Mexicana NOM-CH-36 " Instrumentos de Medición , Aparatos para Pesar: Características y Cualidades Metrológicas."; (México) 1982; Págs. 1-9.

81.- Secretaría de Comercio y Fomento Industrial, Dirección General de Normas, Norma Oficial Mexicana de Metrología NOM-Z-55 "Vocabulario de Términos Fundamentales y Generales"; (México)1986, Págs. 1-11

82.- "Shampoos & Conditioners Formulary", Cosm.& Toill., 106(4), 83-98, 1991.

83.- STEBBING,L., "Aseguramiento de la Calidad", CECSA,(México) 1991, Cap. 14, Págs.189-200.

84.- STREITWIESER,A.Jr., HEATHCOCK,C.H., "Química Orgánica", Interamericana, (México)1983, Pág. 507.

85.- TALEI,M., "The Validation on Non-Sterile Dosage forms", Pharm. Technol. Conference 303.

86.- "Validation Guide: Sartorius Membrane Filters", Conclusion, Pharma News, Revista de Actualización en Tecnología Farmacéutica,1(3),14-26, Sep.1990.

87.- WALTER,P.S., CALVO,L., "Cosmetics Today", Cosmetics & Toiletries, 105(11),39-48, 1991.

88.- WILLING,S.H., TUCKERMAN,M.M., HITCHING IV,W.S., "Good Manufacturing Practices for Pharmaceuticals", Marcel Dekker Inc., 2a. edición, (New York)1982.

89.- WILKINSON,J.B., MOORE,R.J., "Cosmetología de Harry", Díaz de Santos,S.A., (Madrid)1990, Págs. 475-500,839-841.

90.- YLLA,C.M., "Validación de Procesos en la Industria Farmacéutica", Revista Mexicana de Ciencias farmacéuticas, 21(1), 17-23, 1990.