



37

U. N. A. M.
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
ESTUDIOS
CUAUTITLÁN

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLÁN**

Departamento de
Exámenes Profesionales

**"VALIDACIÓN DE PROCESOS NO ASÉPTICOS EN
AMBIENTE MULTIMEDIA".**

T E S I S

QUE PARA OBTENER ÉL TÍTULO DE:

QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA

PRESENTA:

CLAUDIA MARIANO HERNÁNDEZ

ASESORES: DRA. RAQUEL LOPEZ ARELLANO.
M. en C. ARMANDO CERVANTES SANDOVAL.

CUAUTITLÁN IZCALLI, EDO DE MÉXICO 2002.

**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 esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS

U. N. A. M.
FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES CUAUTITLAN



Departamento de
Exámenes Profesionales

ATN: Q. Ma. del Carmen García Mijares
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la FES Cuautitlán

DR. JUAN ANTONIO MONTARAZ CRESPO
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN
P R E S E N T E

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la TESIS:

Validación de Procesos no Asépticos en Ambiente Multimedia.

que presenta la pasante: Claudia Mariano Hernández
con número de cuenta: 9306790-6 para obtener el título de:
Química Farmacéutica Bióloga

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

ATENTAMENTE
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 2 de Mayo de 2002

PRESIDENTE	D.E.S.S. Rodolfo Cruz Rodríguez	
VOCAL	Dra. Raquel López Arellano	
SECRETARIO	M. en C. Eva Ma. Molina Trinidad	
PRIMER SUPLENTE	Q.F.B. Guadalupe Rebollar Barrera	
SEGUNDO SUPLENTE	Q.F.B. Luis Estrada Flores	

AGRADECIMIENTOS

A Dios principio y fin de todas las cosas

A ti mamá, porque creo que una vida no alcanza, para agradecerte todo el amor, paciencia y confianza; porque sólo tu me das la fortaleza para cambiarlo todo.

A Ana María por estar conmigo y ser mi amiga siempre.

No intentes cambiar a tu amigos, deja que sean como Dios ha querido hacerlos. Y no te preocupes si no eres como ellos: tu también tienes derecho de ser como Dios te hizo
Gracias Pako, Chema, Gus, Hugo, Xavier, Alvaro, Isabel, Araceli, Juan, Adán, Verónica, Janet, Alina y Alfredo.

A Chio, Gris, y Sandra porque después de todo lo único que queda son buenos recuerdos.

Por su comprensión, por enseñarme que la amistad se da de corazón y por llenar los días de diversión. *Gracias* Miriam, Mimis, Maribel, Beatriz, Judit, Pilar, Gaby, Nancy, Edgar, Armando, Angel y muy en especial a Yesenia, Nuria y Bety.

A la Universidad Nacional Autónoma de México por la experiencia inolvidable de formar parte de ella. A la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán por ser mi segundo hogar, mi formación y la oportunidad de lograr mis estudios profesionales con el orgullo de ser universitaria.

A la generación QFB 23.

Al profesor Juan José por creer y tener confianza en mi; su apoyo y ser un ejemplo a seguir.

A la Dra. Raquel López por todo su apoyo y ayuda para lograr una de mis más grandes metas.

Al Profesor Armando, por sus largas travesías, su apoyo, su buenísima onda y sobre todo su tiempo.

A mis sinodales, D.E.S.S. Rodolfo Cruz, la M. En C. Eva Ma. Molina, la Q.F.B. Guadalupe Rebollar y el Q.F.B. Luis Estrada, por sus valiosas críticas y comentarios.

A Tere, Enrique Amador, Don Daniel y los laboratoristas del LEM-Farmacia por hacer tan agradable mi estancia.

A Raquel por su sinceridad, confianza y amistad.

A Ismael por su buen sentido del humor.

DEDICATORIAS

** Con todo el amor que mi corazón es capaz de sentir y el orgullo que existe en mi ser dedicó este trabajo a mi madre: símbolo de devoción, amor y tenacidad, motivo de superación día a día y felicidad infinita de ser y vivir con y gracias a ella.*

♥ *Por ser verdaderamente especiales en mi vida, Noemí (mi linda princesita), Karla Azul (chiquis), Lorena, Gris y Javier.*

✎ *A mis hermanos, Héctor, Carlos, Quintín, Irma, Gaby, Araceli, Luisa y Laura, porque aunque no lo crean todos y cada uno de los momentos vividos, así como sus palabras quedaran grabadas en mi toda la vida.*

† *A Domingo, Chente, Joel, Ana, Malena, Cuauhtemoc, Pablo, Consuelo, Martha, Angelica, Yolanda, Briza, Sara, Maribel, Hector Fox, Jim, Enrique, Ana Rosa, Aldo, Xavo, Vic, Lalo, Carlos IA, Lupita, Rodolfo, Nora y Medel por su amistad.*

Y *Por darme la oportunidad de conocerlas y formar un equipo de tocho muy chido: a Lucha, Cecilia, Ana Gabriela, Tere, Diana, Maribel, Cinthya, Gaby, Noemí, Wendy, Hilda, Angelica, Lupita, Felipa, Lili, Paty y Minerva.*

♫ *A Pili, Judit, Gaby, Agustín, Juan, Edgar, Ricardo, Elias, Nancy, Cosme, Silvia, Sandra, Adriana, Karina y Jorge, por permitirme entrar en su grupo y compartir conmigo su buena vibra y diversión.*

♫ *Por que fue el único y mejor 1152 del que pude formar parte. Alberto, Sergio, Juanita, Miguel, José Luis, Tania, Alejandra, Hammurabi, Memo, Guani, Rocio, Alma, Dalía, Gerardo, Maru, Elivet, Judith, Rafael, Lorena y todos los que me faltaron.*

☐ *A los profes que dejaron en mi una experiencia agradable, ganas de aprender y ser mejor: Berenice Tapia, José Antonio Garduño, Salvador Zambrano, Martha García, Enrique Moreno, Marquina, Virginia Benitez, Norma Laura, Gabriela Escalante, Adriana Ganem, Raquel López, Juan José Díaz, Ana Laura y Armando Cervantes.*

♫ *A mi ahijado Miguel, sus papas, sus tíos y su abueñita; por ser verdaderamente unas lindas personas conmigo.*

† *A Alicia, Irma, Beatriz (milagrosa) Liztli, Nuria, Bety, Adriana, Lupita, Yesenia y Miriam por su trabajo, ayuda y todos los momentos compartidos.*

ÍNDICE.

Índice.....	1
Índice de figuras.....	8
Índice de tablas.....	11
Lista de abreviaturas.....	13
Resumen.....	14
Introducción.....	16
Objetivos.....	19

PARTE 1. ASPECTOS FARMACÉUTICOS.

CAPITULO I ¿ QUÉ ES VALIDACIÓN ?

1. Introducción.....	20
2. Importancia.....	21
2.1. Objetivos.....	22
2.2. Ventajas y beneficios.....	22
3. Limitaciones.....	23
4. Historia.....	24
4.1 Antecedentes.....	24
4.2. Esterilización (1977-1979).....	25
4.3. Procesos asépticos (1979-1987).....	26
4.4. Procesos de tratamiento de agua (1981-1985).....	26
4.5. Procesos no asépticos (1983-1987).....	26
4.6. Sistemas computarizados (1983-?).....	26

CAPITULO II. REGULACIÓN BÁSICA PARA LA VALIDACIÓN DE PROCESOS.

1. Introducción.....	27
2. Regulación básica.....	27
3. Historia de la regulación de la validación de procesos.....	29

CAPITULO III. TIPOS DE VALIDACIÓN.

1. Introducción.....	31
2. Validación prospectiva.....	31
2.1. Organización.....	32
2.2. Documentación.....	32
2.3. Desarrollo del producto.....	33
2.3.1. Desarrollo de la formulación.....	33
2.3.2. Desarrollo del proceso.....	33
2.3.3. Desarrollo de la documentación.....	36
2.4. Desarrollo de la capacidad de producción.....	37
2.5. Desarrollo del proceso-producto a escala.....	37
2.5.1. Estudios de escalamiento.....	37

VALIDACIÓN DE PROCESOS NO ASÉPTICOS EN AMBIENTE MULTIMEDIA.
Índice.

2.5.2.	Pruebas de calificación.....	39
2.5.3.	Documento maestro del producto.....	40
2.6.	Definición de programas experimentales.....	41
2.6.1.	Ámbito del programa.....	41
2.6.2.	Resumen del proceso.....	42
2.7.	Diseño experimental y análisis.....	43
2.7.1.	Tipos de diseño.....	43
2.7.2.	Documentación experimental.....	44
2.7.3.	Organización del programa.....	45
3.	Validación retrospectiva.....	45
3.1.	Introducción.....	45
3.2.	Estrategias para el proceso de validación.....	47
3.2.1.	Criterios de selección para la validación retrospectiva.....	47
3.2.2.	Organización para la validación retrospectiva.....	48
3.2.3.	Procedimientos de operación.....	49
3.2.3.1.	Pasos críticos del proceso y pruebas de control.....	50
3.2.3.2.	Protocolo de validación.....	50
3.2.3.3.	Otras consideraciones.....	51
3.2.4.	Selección de datos.....	52
3.2.4.1.	Para tabletas (Fármacos A).....	52
3.2.4.2.	Tabletas recubiertas (Fármacos B).....	54
3.2.4.3.	Cápsulas (cápsulas de gelatina dura) Fármacos C.....	55
3.2.4.4.	Soluciones orales. (Fármacos D).....	56
3.2.4.5.	Formas orales semisólidas. (Fármacos E).....	57
3.2.5.	Evaluación de datos basados en el control estadístico de procesos.....	57
3.2.5.1.	Distribución de frecuencias.....	59
3.2.5.2.	Diagrama de pareto.....	62
3.2.5.3.	Gráficos de control por variables.....	63
3.2.5.4.	Gráficos de control por atributos.....	65
3.2.5.5.	Capacidad del proceso.....	65
3.2.5.6.	Diagrama de causa y efecto.....	67
4.	Validación concurrente.....	70
5.	Revalidación.....	70
5.1.	Casos según la FIP.....	70
5.2.	Cambios que la ameritan.....	70

CAPITULO IV. ORGANIZACIÓN PARA LA VALIDACIÓN.

1.	Introducción.....	72
2.	Estructuras.....	73
2.1.	El consultor.....	73
2.2.	Trabajo en equipo.....	74
2.3.	Personal dedicado.....	74
3.	Establecimiento de la organización.....	75
3.1.	Misión.....	75
3.2.	Perspectivas de la validación.....	76
3.3.	Requerimientos de personal.....	76
4.	Departamentos responsables.....	77
4.1.	Producción.....	77
4.2.	Aseguramiento de la calidad.....	77
4.3.	Ingeniería.....	77
4.4.	Investigación y desarrollo.....	78

VALIDACIÓN DE PROCESOS NO ASÉPTICOS EN AMBIENTE MULTIMEDIA.
Índice.

4.5. Mantenimiento.....	78
4.6. Comunicación.....	79
5. Mantenimiento de la organización.....	80
5.1. Educación continua.....	80
5.2. Transferencia organizacional.....	80
6. Alcance del trabajo de validación.....	81
6.1. Generalidades.....	81
6.2. Calificación de equipo.....	81
6.3. Prioridad de trabajo.....	81
7. Protocolos.....	82
8. Documentación.....	84
8.1 Plan Maestro de Validación.....	90

CAPITULO V. LA VALIDACIÓN DE PROCESOS Y EL ASEGURAMIENTO DE LA CALIDAD.

1. Introducción.....	95
2. El aseguramiento de la calidad y la organización.....	95
2.1. Desarrollo farmacéutico.....	97
2.2. Producción.....	99
2.3. Aseguramiento de la calidad.....	100
3. Validación de procesos como una herramienta en el aseguramiento de la calidad.....	102
3.1. Herramientas generales del aseguramiento de la calidad (QA).....	102
3.1.1. Especificaciones para materias primas y sus límites de aceptación.....	102
3.1.2. Especificaciones para los productos y sus límites de aceptación.....	103
3.1.3. Estabilidad del producto.....	103
3.1.4. Biodisponibilidad.....	103
3.1.5. Capacitación y documentación.....	104
3.1.6. Validación de procesos.....	104

CAPITULO VI. COMPONENTES DE LA VALIDACIÓN DE PROCESOS.

1. Introducción.....	105
1.1. Procedimientos analíticos de prueba.....	106
1.2. Calibración de instrumentos.....	107
1.3. Sistemas críticos de apoyo.....	108
1.4. Calificación de operación.....	109
1.5. Materias primas y material de empaque.....	109
1.6. Equipo.....	109
1.7. Instalaciones.....	110
1.8. Calificación de fases de manufactura.....	113
1.9. Diseño del producto.....	114

CAPITULO VII. CALIBRACIÓN Y CERTIFICACIÓN.

1. Introducción.....	116
1.1. Definición de calibración.....	116
1.2. El laboratorio de metrología dentro de la industria farmacéutica.....	117
2. Componentes de un programa de calibración.....	118
2.1. Selección de instrumentos.....	118
2.1.1. Instrumentación adecuada.....	119
2.1.2. Selección de instrumentos nuevos.....	120

2.2.	Estándares y estándares de laboratorio.....	123
2.3.	Control de la calibración.....	124
3.	Certificación desde una perspectiva del QA de la medición.....	124
3.1.	Calificación del equipo.....	126
3.1.1.	Instalación del equipo.....	126
3.1.2.	Calificación de operación.....	127
3.2.	Validación (producto / producto).....	127
3.3.	Sistema en marcha o funcionando.....	127
3.4.	Certificación.....	129
4.	Programa de calibración desde el punto de vista de la FDA.....	129
4.1.	BPM de calibración.....	129
5.	Programa de calibración.....	130
6.	El riesgo de la adecuación de la medida asociados con algunos programas de certificación.....	130
6.1.	Adecuación del instrumento.....	130
6.2.	Límites de especificación.....	133

CAPITULO VIII. DISEÑO Y CALIFICACIÓN DE INSTALACIONES.

1	Introducción.....	137
2	Pasos de la validación.....	137
2.1	Planeación.....	138
2.1.1	La selección del sitio.....	139
2.1.2	Designación de personal.....	139
2.1.3	Alcance del proyecto.....	140
2.1.4	Protocolos individuales.....	140
2.1.5	Cálculos de capacidad.....	142
2.1.6	Consideraciones de la trayectoria de flujo.....	142
2.1.7	Disposición del área.....	142
2.1.8	Equipo.....	142
2.1.9	Sistema de salida en el control ambiental.....	143
2.1.10	Grupos de apoyo.....	143
2.1.11	Consultas con la autoridad sanitaria.....	143
2.2	Documentación.....	143
2.3.	Construcción / instalación.....	144
2.4.	Aprobación.....	146
2.4.1.	Validación del sistema.....	147
2.4.2.	Validación del proceso.....	148

CAPITULO IX. CALIFICACIÓN DE EQUIPO.

1.	Introducción.....	149
2.	Alcance del proyecto.....	149
3.	Precalificación.....	150
4.	Calificación de instalación.....	152
5.	Calificación de operación.....	159
6.	Calificación de desempeño.....	161
7.	Aprobación de equipo.....	162
8.	Control de cambios.....	163
9.	Validación de la limpieza del equipo.....	164
9.1.	Introducción.....	164
9.2.	Métodos generales de limpieza y conceptos.....	166

9.2.1.	Procedimientos manuales de limpieza.....	167
9.2.2.	Procedimientos semiautomáticos de limpieza.....	169
9.2.3.	Procedimientos automáticos de limpieza.....	170
9.3.	Procedimientos y sistemas de limpieza general (verificación y prevalidación)....	171
9.3.1.	Documentación y trazabilidad.....	171
9.3.2.	Control de materiales de limpieza.....	171
9.3.3.	Control de herramientas y equipo usado en la limpieza.....	172
9.3.4.	Frecuencia de la limpieza.....	173
9.4.	Métodos de validación y desarrollo de protocolos.....	174
9.4.1.	Protocolos de validación.....	174
9.4.2.	Consideraciones generales.....	174
9.4.3.	Ingredientes activos.....	177
9.4.4.	Agentes de limpieza.....	181
9.4.5.	Contaminación microbiológica y por partículas de materia.....	182
9.5.	Revalidación.....	184

CAPITULO X. CALIFICACIÓN DE MATERIAS PRIMAS.

1.	Introducción.....	186
2.	Sistemas o archivo de información útil para el proceso de validación.....	186
3.	Evaluación de fuentes de variación.....	188
3.1.	En materiales.....	189
3.1	En la maquinaria.....	190
3.2	En los métodos.....	190
3.3	En el personal.....	190
4.	Certificación de proveedores.....	191
4.1	Riesgo contra costo.....	191
4.2	Lista de todas las materias primas para preparar un lote de producción.....	192
4.3	Identificación de 2 suplentes por cada materia prima.....	193
4.4	Si un suplente es nuevo, visitar el local del suplente.....	193
4.5	Obtención de muestras y certificados de análisis del suplente.....	194
4.6	Establecimiento de especificaciones para cada materia.....	195
4.7	Establecimiento de procedimientos de prueba.....	196
4.8	Establecimiento de procedimientos de prueba especiales si se requieren.....	196
4.9	Establecimiento de condiciones optimas de almacenamiento.....	196
4.10	Establecimiento del tiempo de vida de anaquel.....	197
4.11	Desafío de las materias primas.....	197

CAPITULO XI. VALIDACIÓN DE OPERACIONES DE ACONDICIONAMIENTO

1.	Introducción.....	198
2.	La operación de acondicionamiento.....	198
2.1.	Llenado.....	201
2.2.	Sellado del contenedor.....	201
2.3.	Inspección.....	202
2.4.	Etiquetado y acondicionamiento final.....	203
2.4.1.	Calificación de instalación.....	204
2.4.2.	Calificación operacional.....	205
2.4.3.	Calificación de desempeño.....	206
3.	Capacitación.....	208

CAPITULO XII. VALIDACIÓN DE PROCESOS PARA FORMAS SÓLIDAS ORALES.

1.	Introducción.....	209
1.1.	Definición de formas sólidas orales: tabletas, grageas y cápsulas.....	210
1.2.	Ventajas de uso de formas sólidas orales.....	210
1.3.	Métodos de fabricación.....	211
1.3.1.	Tabletas.....	211
1.3.1.1.	Compresión directa.....	211
1.3.1.2.	Granulación húmeda.....	212
1.3.1.3.	Granulación seca.....	212
1.3.2.	Grageas.....	214
1.3.2.1.	Recubrimiento de azúcar.....	214
1.3.2.2.	Recubrimiento de película.....	214
1.3.3.	Cápsulas de gelatina dura.....	214
1.4.	Instalaciones ideales.....	215
1.4.1.	Criterios de aceptación.....	216
1.5.	Calificación de materias primas.....	217
1.6.	Validación de métodos analíticos.....	219
1.6.1.	Introducción.....	219
1.6.1.1.	Definición de la validación de un método analítico.....	219
1.6.1.2.	Importancia de la validación de un método analítico.....	219
1.6.1.3.	Antecedentes históricos.....	220
1.6.2.	Cualidades de la validación.....	221
1.6.2.1.	Linealidad.....	222
1.6.2.2.	Especificidad.....	222
1.6.2.3.	Exactitud y repetibilidad.....	223
1.6.2.4.	Tolerancia.....	224
1.6.2.5.	Precisión.....	225
1.6.2.6.	Reproducibilidad.....	225
1.6.2.7.	Límite de detección.....	226
1.6.2.8.	Límite de cuantificación.....	227
1.6.2.9.	Intervalo de confianza.....	228
1.6.3.	Categorías de la validación de métodos analíticos.....	228
1.7.	Definición y control de variables del proceso.....	229
1.8.	Guías para la validación de procesos de formas sólidas orales.....	231

CAPITULO XIII. VALIDACIÓN DE PROCESOS PARA SISTEMAS FARMACÉUTICOS DISPERSOS.

1.	Introducción.....	238
1.1.	Sistemas farmacéuticos dispersos.....	240
1.1.1.	Suspensiones.....	240
1.1.2.	Geles.....	240
1.1.3.	Ungüentos.....	241
1.1.4.	Cremas y lociones.....	243
1.1.5.	Aerosoles.....	244
1.1.6.	Consideraciones en la manufactura de sistemas farmacéuticos dispersos.....	245
1.2.	Enfoque práctico para manejar la validación de sistemas dispersos.....	253
1.2.1.	Análisis fraccionario factorial en la validación prospectiva.....	254
1.2.2.	Cartas de control de calidad.....	256
1.2.3.	Desviación estándar relativa.....	258

PARTE 2. ASPECTOS COMPUTACIONALES.

1. Las computadoras en la educación.....	261
1.1. Las nuevas Tecnologías en la educación	262
2. Definición de software educativo.....	262
2.1. Clasificación del software educativo.....	262
2.1.1. Programas de autoestudio.....	262
2.1.2. Programas de apoyo.....	263
2.1.3. Programas de educación informática.....	263
2.1.4. Programas educativos especiales.....	264
3. Como definir multimedia.....	264
3.1. Un poco de historia sobre multimedia.....	265
3.2. Características de los sistemas multimedia.....	266
3.2.1. Interactividad.....	266
3.2.2. Ramificación	266
3.2.3. Transparencia.....	267
3.2.4. Navegación.....	267
3.3. Hipertexto e hipermedia.....	267
4. Elaboración de sistemas multimedia.....	269
4.1. Etapas de elaboración.....	270
4.2. Componentes necesarios para crear recursos multimedia.....	270
5. Multimedia <i>ToolBook</i>	270
6. Tipos de navegación dentro de las aplicaciones.....	274
7. Sistemas multimedia en farmacia industrial.....	276
8. Desarrollo del sistema multimedia sobre "validación de procesos no asépticos".....	277
Resultados.....	283
1. Descripción del sistema.....	283
2. Organización del contenido del sistema.....	284
3. Guía de instalación.....	286
4. Manual de usuario.....	286
5. Libro electrónico.....	289
6. Pantallas de VALIDA.....	290
Discusión.....	297
Conclusiones.....	302
Referencias.....	304

INDICE DE FIGURAS

No.	Descripción	Página
1	Los estudios de validación	20
2	La importancia de la validación.....	22
3	¿Validar?.....	23
4	Antecedentes.....	25
5	Las guías de BPM.....	28
6	Validación prospectiva.....	32
7	El consultor.....	34
8	Diagrama de flujo del producto.....	35
9	Factores y respuestas comunes - producto - granulado.....	36
10	Diagrama de causa y efecto.....	42
11	Ejemplo de un diseño experimental factorial 2 ³ aplicado a la caracterización de un proceso	43
12	Validación retrospectiva	46
13	Selección de candidatos para la validación retrospectiva.....	49
14	Fármaco A, diagrama de flujo del proceso de manufactura.....	52
15	Fármaco B, diagrama de flujo del proceso de manufactura.....	53
16	Fármaco C, diagrama de flujo del proceso de manufactura.....	55
17	Fármaco D, diagrama de flujo del proceso de manufactura.....	56
18	Distribución de frecuencias, para el peso de comprimidos.....	60
19	Histograma de la distribución de frecuencias de los pesos de 50 comprimidos.....	60
20	Polígono de frecuencias representativo de la distribución de frecuencias de pesos de comprimidos.....	61
21	Curva normal de distribución de frecuencias de una medida cuando las diferencias son debidas a causas al azar.....	61
22	Diagrama de pareto de defectos de comprimidos.....	63
23	Grafica de control típico.....	64
24	Capacidad de proceso.....	66
25	Organización de la validación.....	72
26	El consultor.....	73
27	Trabajo en equipo.....	74
28	Investigación y desarrollo.....	78
29	La importancias del desarrollo de un protocolo.....	82
30	Los elementos de un protocolo.....	83
31	Bitácora de proceso.....	84
32	Procedimiento de limpieza de instalaciones.....	85
33	Procedimiento de control ambiental.....	86
34	Procedimiento de mantenimiento de la instalación.....	87
35	Procedimiento de limpieza del equipo.....	88
36	Procedimiento para el personal.....	89
37	La validación de procesos y el aseguramiento de la calidad.....	96
38	Determinación de la capacidad del proceso enfocado gráficamente.....	101
39	Aseguramiento de la calidad.....	104
40	Componentes de la validación de procesos.....	106
41	Calibración de instrumentos.....	107
42	Equipo.....	110
43	Instalaciones.....	111
44	Sistemas críticos.....	111
45	Monitoreo del medio ambiente.....	112
46	Producción de sólidos.....	113

No.	Descripción	Página
47	Instrumentos de medición.....	117
48	Habilidad del sistema de medición para un estándar de medición.....	120
49	Sistema de medición con ¼ de razón de incertidumbre.....	121
50	Trazabilidad NBS.....	125
51	Proceso de manufactura fuera de variabilidad.....	131
52	Variabilidad del sistema de medición.....	131
53	Mediciones hechas en proceso por un instrumento "adecuado".....	132
54	Mediciones hechas en proceso por un instrumento "inadecuado".....	132
55	Variabilidad de mediciones en los límites de especificación.....	133
56	Mediciones más probables del instrumento.....	134
57	Límites típicos de especificación.....	134
58	Instrumento operando apropiadamente por debajo de los niveles de operación.....	135
59	Distribución de las mediciones de un instrumento.....	136
60	Cuantificación estadística del riesgo.....	136
61	Diagrama de flujo de la validación de las instalaciones.....	138
62	Designación del personal.....	140
63	Construcción.....	145
64	Aprobación.....	147
65	Hoja de datos de un instrumento.....	152
66	Procedimientos de operación de servicios.....	157
67	IQ Calificación de instalación.....	158
68	DQ Calificación de desempeño.....	161
69	Aceptación de la validación del equipo.....	162
70	Forma de control de cambios.....	163
71	IQ/OQ puntos a considerar en la validación de la limpieza del equipo....	165
72	¿Por qué es importante una buena limpieza?.....	166
73	Montaje o reensamblado del equipo.....	168
74	Fundamentos para la validación de la limpieza: entender las operaciones de la instalación.....	168
75	Lavado automático de la máquina COMPRIMA.....	169
76	El principal beneficio usualmente atribuido a la validación de la limpieza es asegurar el cumplimiento con regulaciones federales.....	174
77	Hacer manejable el programa de limpieza.....	175
78	Pasos de la validación de la limpieza.....	177
79	Hisopado.....	178
80	Prueba de enjuague.....	179
81	Agentes de limpieza.....	181
82	Contaminación microbiológica.....	183
83	Revalidación.....	184
84	Revisando los procedimientos de limpieza.....	185
85	Especificaciones de materia prima para 30% β-caroteno.....	188
86	Materiales.....	189
87	En la validación de procesos.....	191
88	Límites de especificación.....	192
89	Variación de un proveedor a otro.....	194
90	Especificaciones para cada materia prima.....	195
91	Determinación de los productos de degradación.....	198
92	Identificación de dos suplentes para cada materia prima.....	200
93	Enlizado.....	201

No.	Descripción	Página
94	Acondicionamiento.....	203
95	Europack.....	205
96	Pruebas de desempeño de embarque de contenedores.....	207
97	Pruebas de desempeño.....	208
98	Fabricación de tabletas por compresión directa.....	211
99	Fabricación de tabletas por granulación vía húmeda.....	212
100	Fabricación de tabletas por granulación vía seca.....	213
101	Grageado.....	214
102	Ventanas.....	217
103	Materias primas.....	218
104	Validación de métodos analíticos.....	220
105	Linealidad.....	223
106	Exactitud.....	225
107	Precisión.....	226
108	Reproducibilidad.....	227
109	Sistemas dispersos farmacéuticos.....	239
110	Geles.....	241
111	Cremas.....	243
112	Diagrama de flujo de los polvos para la manufactura de una suspensión	245
113	Llenado y operaciones de acondicionamiento.....	248
114	Carta de control.....	260
115	Los programas educativos de autoestudio.....	263
116	Los programas educativos de apoyo	263
117	Los programas de enseñanza de la informática.....	264
118	Ejemplo de palabra clave.....	268
120	Objetos de un libro en ToolBook.....	271
120,	Diagrama de flujo de datos.....	280
121	Diagrama de navegación.....	281

INDICE DE TABLAS

No.	Descripción	Página
1	Historia de la regulación de la validación de procesos.....	29
	Estudio de tres variables de una granulación para determinar la magnitud de sus	
2	efectos en varias respuestas durante el proceso y el producto final.....	44
	Selección de pasos críticos en la manufactura y pruebas de control de calidad:	
3	fármaco A.....	52
	Selección de pasos críticos de manufactura y pruebas de control de calidad: fármaco	
4	B.....	54
	Selección de condiciones de manufactura críticas y pruebas de control de calidad	
5	para fármaco C.....	55
6	Selección de pasos críticos de manufactura y pruebas de control de calidad para el	
	fármaco D.....	56
7	Selección de pasos críticos de manufactura y pruebas de control de cal. lad para el	
	fármaco E.....	57
8	Datos del número de defectos en comprimidos.....	62
9	Tabla de datos ordenados y cálculos de números acumulativos para los defectos en	
	comprimidos.....	62
10	Tipos de gráficos de control por variables y sus usos.....	68
11	Tipos de gráficos de control por atributos y sus usos.....	69
12	Responsabilidades específicas de cada estructura organizacional dentro del ámbito	
	del concepto de Validación de procesos.....	79
13	Lista de verificación para la optimización/ validación de formas de dosificación orales	
	sólidas.....	98
14	Lista de verificación concerniente al equipo de mezclado para la optimización y	
	validación de formas de dosificación sólidas.....	98
15	Componentes de un programa de calibración.....	118
16	Lista de verificación de instrumentos de nueva transferencia.....	123
17	Componentes del programa de certificación.....	125
18	Algunos sistemas típicos en marcha que afectan la certificación (para un cuarto	
	limpio).....	128
19	Protocolos individuales que pueden ser usados para describir una instalación nueva y	
	operaciones de manufactura para una forma parenteral.....	141
20	Calificación de instalación de equipo.....	153
21	Certificación de calibración.....	155
22	Calificación de instalación del equipo.....	156
23	Contenido de una calificación de operación del equipo.....	159
24	Calificación de operación del equipo.....	160
25	Tipos de limpieza.....	169
26	Categorías de equipamiento.....	173
27	Métodos de hisopo.....	178
28	Aplicación de métodos de muestreo.....	180
29	Selección del agente de limpieza.....	182
30	Elementos que proporcionan la integridad del empaque.....	200
31	Medición del sistema de cierre.....	201
32	Calificación operacional en la validación de las operaciones de	
	acondicionamiento.....	206
33	Variables analíticas que son normalmente requeridas para la validación de métodos	
	analíticos en cada una de las categorías antes mencionadas.....	229
34	Clasificación de las dispersiones farmacéuticas.....	238
35	Parámetros de prueba para sistemas farmacéuticos dispersos.....	241
36	Excipientes usados en suspensiones farmacéuticas.....	242

	Página
37 Lista de agentes gelificantes farmacéuticos.....	243
Factores que se incluyen en la distribución del tamaño de partícula de los activos durante el proceso de manufactura.....	250
38 Rangos aproximados de viscosidad para dispersión farmacéuticas a temperatura ambiente.....	251
39 Diseño fraccionario factorial (ocho variables y 10 ensayos, asignados al azar).....	255
40 Variables de procesos para análisis factorial.....	256
Determinación de variables críticas del proceso usando datos de uniformidad de mezclado.....	257
42 Conjunto de datos del análisis de uniformidad de mezclado.....	258
43 Determinación de la desviación estándar relativa para la construcción de una carta de control para la prueba de uniformidad de mezcla de un sistema disperso.....	260
44 Diferencias entre hipertexto, hipermedios y multimedia.....	269
Herramientas necesarias para crear las distintas medias (soporte en inglés) o formatos.....	273
46 Tipo de navegación dentro de las aplicaciones.....	274

LISTA DE ABREVIATURAS

Abreviatura	Descripción
FDA	Food and Drug Administration
CIPAM	Comisión Institucional de Buenas Practicas de Fabricación
BPM	Buenas Practicas de Manufactura (GMP en ingles)
CDER	Center of Drug and Reasearch
CSCV	Computer System Validation Conmitte
PMA	Pharmaceutical Manufacturers Association
SSA	Secretaria de Salubridad y Asistencia
OMS	Organización Mundial de la Salud
R&D	Investigación y desarrollo
RPP	Reporte de la Planta Piloto
GTR	Reporte Técnico General
RPS	Reporte para Especificaciones del Producto
QA	Aseguramiento de la calidad
IQ	Calificación de Instalación
OQ	Calificación de Operación
SPC	Control Estadístico del Proceso
SOP	Procedimiento Estándar de Operación
HPLC	Cromatografía de Líquidos de Alta Resolución
PV	Plan de Validación
QC	Control de Calidad (Quality Assurance)
QAC	Criterios de Aceptación de la Calidad
NBS	National Bureau of Standards
NIST	National Institute of standards and Technology
ANSI	American National society Institute
USP	United States Pharmacopela
IR	Infrarrojo
UV	Ultravioleta
RH	Humedad Relativa
HLB	Balance Hidrofilico Lipofílico
LCS	Límite de Control Superior
LCI	Límite de control Inferior
DER	Desviación Estándar Relativa
Cv	Coefficiente de Variación
Cp	Capacidad del proceso
Cpk	Coefficiente descentrado del proceso, con respecto a la especificación
UFC	Unidades Formadoras de Colonias
DMF	Drugs Master File

RESUMEN

El presente trabajo integra los aspectos que el estudiante relacionado con las ciencias farmacéuticas debe conocer sobre la "validación de procesos no asépticos"; qué hacer, cómo hacerlo, cuál es su efecto y aplicación en los procesos farmacéuticos. Por otra parte se diseñó y desarrolló un sistema multimedia denominado VALIDA, que muestra un panorama de dichos aspectos.

En el trabajo se presentan 13 capítulos, donde primeramente se exponen diversas definiciones de validación y su evolución histórica, su importancia y sus limitaciones dentro de la industria farmacéutica. De igual modo, se indica la regulación básica para la validación de procesos y su historia.

La información que contiene los capítulos 3 y 4 es de carácter administrativo y organizacional, con el fin de expresar los tipos de estructura en los que se apoya un proyecto de validación, la función de los diversos departamentos y por otro lado las herramientas empleadas en el aseguramiento de la calidad.

En los capítulos siguientes, se definen los componentes que integran la validación de procesos, se explica lo referente a la calibración, la función del laboratorio de metrología dentro la industria farmacéutica, los componentes de un programa de calibración y comentarios asociados con el proceso de certificación de los instrumentos de medición.

Dentro de la calificación de instalaciones, se involucran 4 pasos, que son explicados en el capítulo 7 tales como: planeación, documentación, construcción y los criterios para su aprobación. Posteriormente se plantea una revisión sobre los elementos que integran la calificación del equipo, desde el alcance del proyecto, la calificación de instalación (IQ), la calificación de operación (OQ), la calificación de desempeño (DQ), la aprobación del equipo así como el control de cambios y finalmente se describe la validación de la limpieza del equipo.

En el capítulo 9 se abordan los principales sistemas de recopilación y resguardo de la información, así como la evaluación de fuentes de variación en las materias primas y las etapas que conforman la certificación de proveedores.

El capítulo 10 describe la relevancia que tiene el control físico de los materiales de empaque y envasado en el control de calidad de los productos farmacéuticos, plantea definiciones de acondicionamiento, material de empaque, su importancia, las operaciones que se involucran en un proceso de acondicionamiento como son: llenado, sellado, inspección y etiquetado, así como las fases de la validación de las operaciones de acondicionamiento.

Dentro de la validación de procesos podemos encontrar diferentes alternativas, para su realización; siendo estos: la validación prospectiva, retrospectiva y concurrente o bien en algunos

casos que así lo ameriten llevar a cabo una revalidación del proceso. En el capítulo 12, se muestra un panorama de las formas de dosificación sólidas orales, incluyendo ventajas de su uso, métodos de fabricación, instalaciones ideales, la validación de materias primas, las características y definiciones importantes en la validación de métodos analíticos, la definición y control de variables del proceso y un resumen de: La guía para el desarrollo y validación para inspecciones de formas de dosificación sólidas orales pre y post aprobatorias.

El capítulo 13 trata las características de sistemas farmacéuticos dispersos, su producción e incluye un enfoque práctico para manejar la validación de sistemas dispersos, donde se involucra, el Análisis Factorial Fraccionario, Cartas de Control de Calidad y Desviación Estándar Relativa.

El sistema "VALIDA", constituye una herramienta auxiliar en la enseñanza de procesos farmacéuticos. Se compone de una recopilación de información sobre los temas anteriormente mencionados, de manera atractiva y amena por la integración de imagen, animación, sonido, fotografías y texto. "Las computadoras rivalizan con la invención de la escritura como una de las más profundas innovaciones de la historia humana y están —rehabiendo el mundo a velocidad fenomenal—, según apunto Carl Sagan. El trabajo escrito y el sistema buscan reunir estos rivales, para lo cual fue necesario establecer y seguir un plan de trabajo, que consistió primeramente en: una investigación bibliográfica y hemerográfica, sobre agencias reguladoras, asociaciones profesionales, proveedores y equipo; con el fin de recopilar la información que permitiera, una vez seleccionada, clasificada y ordenada, la elaboración de fichas de trabajo y finalmente un trabajo escrito. En el que se explican ampliamente los temas abordados en el sistema.

El sistema está constituido por; 49 pantallas, 20 palabras clave, 349 imágenes, 37 archivos de sonido y 3 animaciones. Para la construcción del sistema se contó con el apoyo de un grupo interdisciplinario conformado por profesores de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán y la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza de la Universidad Nacional Autónoma de México.

INTRODUCCIÓN.

A lo largo de los años la fabricación de medicamentos se ha visto envuelta en acciones que buscan asegurar que los productos elaborados tengan la calidad deseada de manera consistente, además de contar con documentación sobre los procesos involucrados en la producción que respalde dicha calidad.

El cúmulo de información sobre la validación de procesos es amplio, teniendo como antecedente una serie de acontecimientos dentro de la industria farmacéutica que inician en el año de 1906, con la creación de la *Food and Drug Administration* (FDA) y remontándose hasta la actualidad, momento en el que la industria farmacéutica no puede visualizarse sin el conocimiento y aplicación del concepto de validación.

Hace algunos años se consideraba letrada a una persona que pudiera leer y escribir; pero ahora, para que se pueda considerar a una persona como capacitada, debe contar con conocimientos de computación, así como el entendimiento de que las computadoras ayudan en la solución de los problemas de cualquier disciplina, en este caso la enseñanza de los procesos farmacéuticos. Las aplicaciones de los sistemas de cómputo han sido enormemente desarrolladas, esto ha permitido obtener grandes beneficios, el uso de la computadora se ha extendido tan rápidamente, que su presencia no puede ser negada o ignorada.

Las culturas antiguas transmitían la información a través de material escrito en tablillas, papiros u otros, por medio de jeroglíficos, pictogramas, símbolos, etc.

Hoy en día se dispone de dos herramientas que poseen la característica de reunir medios electrónicos que desplazan a los medios escritos y que se utilizan con éxito para fines didácticos estos son; el vídeo y las computadoras.

Para entender la importancia de la creación de sistemas multimedia para la enseñanza del desarrollo y optimización de procesos farmacéuticos, debemos reconocer que existe un problema o bien una necesidad, que es el crear un nuevo medio a través del cual los estudiantes puedan tener a su alcance una serie de imágenes, videos además de textos sencillos que facilite su entendimiento. El material que se pretende concebir tiene como objetivo brindar los elementos necesarios que permitan al alumno de la carrera de QFB o bien estudios de posgrado, un mejor conocimiento de la "validación de procesos no asépticos", abordando para ello, puntos tales como su significado, historia, regulación, etapas, tipos, así como ejemplos de su aplicación en la industria.

Dentro del ámbito farmacéutico el uso de la computadora ha permitido lograr simulaciones en el área de la química medicinal y en los sistemas CAL (Enseñanza Asistida por Computadoras) contando con amplias bases de datos. El sistema CAL se ha doptado con anterioridad en la UNAM para la enseñanza en el área de tecnología farmacéutica.

La nueva estructura de la enseñanza no sólo en nuestro país sino internacionalmente, propone el desarrollo armónico de las facultades intelectuales y comunicativas del alumno. Tal desarrollo sería inconsistente, si el alumno no contara con programas que lo introduzcan gradualmente en la estructura fundamental de variados temas, dentro de los cuales podemos situar a los procesos farmacéuticos y más profundamente a la validación de procesos no asépticos; es necesario además que el estudiante no sólo memorice teóricamente, sino que se adiestre prácticamente en su uso real, desgraciadamente la mayoría de las veces el estudiante toma un papel pasivo si no se estimula en él su atención, participación y reflexión de las cuestiones tratadas, los sistemas multimedia, buscan cubrir esta expectativa, de manera que la educación se activa y sitúe en forma distinta al estudiante, en donde el profesor y el trabajen conjuntamente.

Como estudiante universitario, tengo conciencia de lo interesante y ameno que puede resultar el contar con este material. Así mismo de que el uso de este tipo de publicaciones reporta para la UNAM, una trascendencia que refuerza el interés que tiene la institución de preparar profesionistas con un alto nivel académico y cuyas aportaciones enriquezcan la enseñanza superior del país.

A continuación se enlistan los capítulos que integran el trabajo:

I. Aspectos Farmacéuticos.

1. ¿Qué es Validación?.
2. Regulación Básica para la Validación de Procesos.
3. Tipos de Validación.
4. Organización para la Validación.
5. La Validación de Procesos y el Aseguramiento de la Calidad.
6. Componentes de la Validación de procesos.
7. Calibración y Certificación.
8. Diseño y Calificación de Instalaciones.
9. Calificación del Equipo.
10. Procesos de Calificación para Materias Primas.
11. Validación de Operaciones de Acondicionamiento.
12. Validación de Procesos para Formas de Dosificación Sólidas Orales.
13. Validación de Procesos para Sistemas Farmacéuticos Dispersos.

II. Aspectos Computacionales.

En esta segunda parte se definen aspectos como las computadoras en la educación, la definición de software educativo, se define además el termino multimedia, la elaboración de sistemas multimedia. Se explican los conceptos de Hardware y software, las semejanzas y diferencias existentes entre multimedia, hipermedia e hipertexto.

Se presenta también la relación entre enseñanza- aprendizaje, la multimedia en la capacitación y aborda finalmente como se elaboró el sistema. Así como una descripción del *Authoring "Tool Book"*.

OBJETIVOS.

Objetivo general:

Diseñar y desarrollar un programa multimedia del tema "Validación de procesos no asépticos" (VALIDA), dirigido a los estudiantes relacionados con las ciencias farmacéuticas así como para la capacitación y consulta del personal de la industria farmacéutica; que brinden una nueva opción para la difusión de información en la enseñanza de procesos farmacéuticos.

Objetivos particulares:

- 1) Realizar una investigación de antecedentes teóricos sobre la validación de procesos no asépticos.
- 2) Elaborar un trabajo escrito a partir de la información seleccionada acerca del tema anterior.
- 3) Realizar el software que contenga animaciones, imágenes y texto que sirva de apoyo para el entendimiento de la validación de procesos no asépticos.
- 4) Elaborar manuales técnicos susceptibles a modificaciones conforme a los adelantos tecnológicos.
- 5) Elaborar una guía de usuario que apoye el uso del sistema.

C
A
P
I
T
U
L
O

I



PARTE 1: ASPECTOS FARMACÉUTICOS.

CAPITULO I. ¿QUÉ ES VALIDACIÓN?

1. INTRODUCCIÓN.

Para entender el término validación así como su aplicación a procesos asépticos y no asépticos, en necesario primero, conocer su definición. Cualquier persona que trabaje en la industria farmacéutica, tanto en producción como en control de calidad, tiene como objetivo elaborar productos que cumplan con todos los requisitos de calidad¹ al costo más bajo posible; la validación de procesos tiene una participación esencial en ello.

En la actualidad la validación es un proceso sin el cual una planta farmacéutica no puede subsistir, ya que da soporte para la elaboración de los medicamentos², y además mediante estudios de validación, es posible mejorar algún proceso y reducir costos de producción.

Históricamente, el concepto de validación no es nuevo; es seguro que actualmente en la industria orientada farmacéuticamente no se puede esperar un estatuto para un proceso de manufactura nuevo sin asegurarse de tenerlo optimizado para producir de acuerdo a los requerimientos de calidad. <<Escobar, F. 1995, pág. 14>>

En 1980, Theodore Byers definió de la siguiente manera a la validación:

"Validación: "Es el logro y la documentación de la evidencia suficiente para asegurar razonablemente, en función del método científico, que el proceso bajo consideración, hace, y/o hará, lo que se supone que debe hacer"



FIGURA 1: Los estudios de validación inevitablemente necesitan procesos de optimización, mejor productividad y bajos costos de manufactura.

Ref. www.klonal.com.ar

¹ Calidad: Cumplimiento de especificaciones establecidas para garantizar la aptitud de uso.

² Medicamento: Toda sustancia o mezcla de sustancias de origen natural o sintético que tenga efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio, que se presente en forma farmacéutica y se identifique como tal por su actividad farmacológica, características físicas, químicas y biológicas. <<Ref NOM-059-STPS-1998>>

Por su parte la FDA ha definido la validación como: **"El establecimiento de evidencia documentada que proporciona un alto grado de aseguramiento de que un proceso específico generara consistentemente un producto que cumpla con especificaciones predeterminadas y atributos de calidad"**. <<Kieffer, R-1999, págs. 44>>

Una vez optimizado un proceso se requiere que se valide de modo que se pueda lograr y verificar la confianza en un proceso.

La "Guía de prácticas adecuadas de manufactura" editada por el CIPAM, tercera edición (1989), define a la validación como:

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

Las definiciones anteriores, establecen que todo proceso farmacéutico, debe estar debidamente documentado y apoyado en el método científico, a fin de garantizar la reproducibilidad lote³ tras lote, manteniendo todo el proceso⁴ bajo control, así como también, los factores determinantes.

Finalmente la Secretaría de Salud define a la validación como: **"Validación es el método científico que proporciona la evidencia documentada, para demostrar la confiabilidad, reproducibilidad y efectividad de cualquier operación o proceso"**. <<Ortiz, M. 1995, pág. 10>>

2. IMPORTANCIA.

Se desea que un producto farmacéutico contenga los principios activos correctamente dosificados y los excipientes adecuados que faciliten su administración, esto podemos lograrlo con la validación del proceso de elaboración⁵.

La validación de procesos es un requisito que **debe ser cumplido por parte de los laboratorios farmacéuticos**; existen pues tres razones **por las cuales la industria farmacéutica debe demostrar que sus procesos son consistentes, repetibles y confiables lote tras lote**:

- ♣ Regulación gubernamental.
- ♣ Asegurar la calidad de los medicamentos.
- ♣ Reducción de costos.

³ **Lote:** Cantidad de un fármaco o medicamento, que se produce en un ciclo de fabricación y cuya característica esencial es su homogeneidad.

⁴ **Proceso:** A todas las operaciones que intervienen en la fabricación de fármacos.

⁵ **Proceso de elaboración:** A la realización de las operaciones necesarias para llevar a cabo la transformación de las materias primas a productos intermedios y/o finales. <<Ref. NOM-050-STPS-1998>>

Figura 2: Importancia de la Validación.



2.1. Objetivos.

Los objetivos que persigue la validación de procesos farmacéuticos son demostrar que un procedimiento determinado, realizado bajo condiciones de producción o control apropiadas, conduce con seguridad a un producto que corresponde a las especificaciones establecidas. Además la validación representa una revisión sistemática del procedimiento de manufactura, las instalaciones mecánicas y de las condiciones de producción y control. <Ortiz, M. 1995, pág. 12>

La validación de un proceso implica que éste se conozca, entienda y se mantenga bajo control, si no está validado entonces es imposible tener la confianza de que los productos manufacturados posean la calidad predicha en su diseño original. Por lo tanto las **BPM**⁶ y la validación son dos conceptos que no pueden estar separados, pues en esencia, ambos aseguran la calidad.

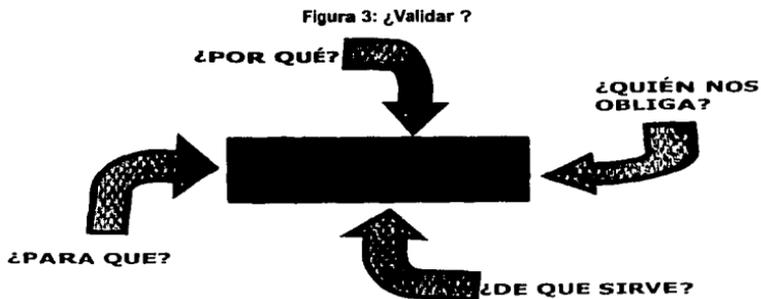
2.2. VENTAJAS Y BENEFICIOS.

En los Estados Unidos, la FDA (Food and Drug Administration) a través de las BPM (en inglés cGMP) nos habla específicamente acerca de la validación de procesos, pero el concepto de validación está muy implicado en sus documentos, del mismo modo un requerimiento legal similar existe en el Reino Unido y otros países europeos (Regulaciones de MCA: *Medicines Control Agency*).

Frecuentemente la validación de un proceso conduce, además de a una calidad más consistente, a una mejora de la misma; la experiencia y el sentido común indican que un proceso validado es un proceso más eficiente, que produce menos reprocesos y rechazos, devoluciones, pérdidas, etc. Un proceso validado es fundamentalmente una práctica de un buen negocio. Aunque el cumplimiento

⁶ **BPM:** Buenas Prácticas de Manufactura; Conjunto de lineamientos y actividades relacionadas entre sí, destinadas a garantizar que los productos farmacéuticos elaborados tengan y mantengan la identidad, pureza, concentración, potencia e inocuidad, requeridas para su uso. <<Ref. NOM-059-STPS-1998>>

de las regulaciones es importante, la razón principal para validar un proceso, es garantizar la calidad a un costo de producción reducido. <<Ortiz, M. 1995, pág. 13>>



Los beneficios de la validación de procesos pueden numerarse como sigue:

- 1.- Control del proceso.
- 2.- Se asegura y puede garantizarse la calidad del producto.
- 3.- Poder de competición en el mercado.
- 4.- Reducción de horas máquina y hombre y por tanto de costos.
- 5.- Procesos optimizados.
- 6.- Satisfacer los requisitos establecidos oficialmente.
- 7.- Reducción de rechazos y reprocesos.⁷
- 8.- Disminución de quejas por fallas en el proceso.
- 9.- Lograr que los equipos funcionen de manera más eficiente.
- 10.- Fácil mantenimiento preventivo del equipo.
- 11.- Mayor conocimiento del operador, sobre el proceso. <<Escobar, F. 1995, pág. 15>>

La optimización de procesos, cuyo objetivo es obtener la máxima eficiencia, es una consecuencia lógica de mantener adecuadamente bajo control un proceso, así como también debidamente documentado, al estar manteniendo los estándares de calidad dentro de ciertos límites.

3. LIMITACIONES.

No hay limitaciones, inherentes en el concepto de la validación, relativas a su habilidad para asegurar la calidad y reducir costos, aunque por el lado práctico, la validación no es un absoluto

⁷ **Reproceso:** a la repetición de una etapa o la totalidad de un proceso de fabricación para lograr que el producto cumpla con las especificaciones establecidas. <<Ref. NOM-059-STPS-1998>>

curatado. Algunas limitaciones prácticas están en el personal, disponibilidad de equipo, costo, tecnología inadecuada, etc.

Un proceso validado, para que funcione adecuadamente, requiere de personal que siga los procedimientos, que haga su trabajo concienzudamente y evitando errores, sin modificar el sistema, etc. Las deficiencias del personal que afectan la calidad del producto y la productividad no son confinadas sólo a los operadores, generalmente las deficiencias de los supervisores y gerentes son más significativas. Un operador puede hacer poco, si el gerente no lo provee de instrumentos para su trabajo y el control del proceso – equipo adecuado, instalaciones, sistemas y procedimientos.

La gerencia, debe asignar recursos para el programa de validación, y estos recursos son siempre muy limitados; es necesario asumir algunos compromisos en el programa de validación. Uno de estos compromisos podría ser invertir más en instalaciones, equipo, desarrollo de sistemas, control de procesos y estudios de validación. Un 100% de aseguramiento de la calidad⁸ es imposible.

Un alto grado de aseguramiento puede ser prácticamente esperado desde la validación. Este se alcanza de acuerdo al equilibrio entre costo y beneficio. El estándar de calidad debe ser examinado relativamente por el uso del producto y por los aspectos requeridos por el consumidor. Las especificaciones necesarias así como el proceso de manufactura deben desafiar el punto de vista del consumidor, se cree que un alto aseguramiento de la calidad tiene un alto costo, cuando este puede ser considerablemente bajo.

El proceso de validación es un concepto que es fundamental para las BPM y el programa de aseguramiento de calidad. No es efectivo un programa de aseguramiento de la calidad fuera de la validación. Los estudios de validación inevitablemente necesitan procesos de optimización, mejor productividad y bajos costos de manufactura. Si la inversión hecha en la validación, es similar a la inversión hecha en la capacitación del personal, sólo puede esperarse una respuesta excelente.

<<Carleton, F. 1986, pág. 15>>

4.-Historia.

4.1. Antecedentes.

El desarrollo de la industria farmacéutica fue, paralela a la comercialización de otras actividades humanas, así como el avance de lo artesanal a la producción masiva. Debido a la responsabilidad

⁸ **Aseguramiento de la calidad:** Conjunto de actividades planeadas y sistemáticas que lleva a cabo una empresa, con el objeto de brindar la confianza, de que un producto o servicio cumple con los requisitos de calidad especificados. <<Ref NOM-059-STPS-1998>>

moral y civil de sus productos, ha sido una industria severamente legislada en lo que a seguridad y eficacia de sus procesos se refiere. Los antecedentes históricos de un proceso de validación, se iniciaron en el año de 1906, cuando el gobierno de los Estados Unidos de América confirmó las denuncias de adulteración en el envasado de carnes, creando la *Food and Drug Administration* (FDA) con la finalidad de controlar los alimentos y medicamentos.

El libro de Upton Sinclair titulado "*The Jungle*" relataba que las condiciones de empaque en la industria alimentaria en Chicago eran malas, lo que traía como consecuencia una reducción en el consumo de alimentos al 50%.

Teodoro Roosevelt presidente entonces pidió al Congreso la creación de la primera acta de Alimentos y Medicamentos, la cual dio origen a la FDA. En dicha acta se escribía un claro mensaje: **PREVENIR LA ADULTERACION.**

Más tarde en los 30s, otro evento preocupó a la opinión pública y el Congreso respondió con la creación del acta de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos, en el año de 1938. En este tiempo, un farmacéutico en Tenesse cometió el error de usar Dietilenglicol altamente tóxico en un nuevo elixir de sulfanilamida, provocando más de cien muertos. El nuevo mensaje fue **JUSTIFICAR LA SEGURIDAD DEL PRODUCTO.**



Ref. www.phoenix.com

FIGURA 4: Con la introducción de la nuevas BPM propuesta por la FDA, se inicia e reconocimiento de valida procesos.



Ref. www.phoenix.com

4.2. Esterilización.

A principios de 1970 la detección de contaminantes bacterianas en algunas unidades de soluciones parenterales de gran volumen sometidas a un control de proceso de esterilización, y por otra parte, la falta de homogeneidad de contenido observado en cierto número de comprimidos de Digitoxina y Corticoesteroides, entre otros, evidenció que no bastaba con demostrar la seguridad del lote por el análisis representativo de la muestra final, sino que había que asegurar la calidad durante todo el proceso.

Como vemos la validación se consideró desde 1970 como un aspecto dominante en la manufactura y aseguramiento de la calidad de productos de alto riesgo. Antes de 1976, sólo se aplicaba el término de validación a los métodos analíticos, pero con la introducción de las nuevas

BPM propuestas por la FDA, se inicia el reconocimiento de validar procesos de manufactura asépticos y de esterilización. En 1976, no se podían determinar los atributos de calidad conociendo los resultados de las pruebas de producto final de esterilidad, sino que además se tenía que probar que el proceso es estéril siempre incrementándose así en un número importante los análisis para su validación. Para el año de 1979 la FDA declaró que también se deberían de validar los procesos estériles.

4.3. Procesos asépticos.

Un proceso aséptico usualmente no podía ser validado, alrededor de 1979 existían ciertas controversias en cuanto a la validación de la manufacturación aséptica, por ejemplo se explicaba que el rango de falla máxima debería de ser aceptable por los media fils. Los procesos asépticos tenían que ser validados retrospectivamente previo a la comercialización del producto, y tenían que ser analizados 3 corridas o 3 lotes.

4.4. Procesos de tratamientos de agua y procesos no asépticos.

En 1981 se comienzan a validar los procedimientos de tratamientos de aguas, la FDA enfoca su atención a la validación de procesos no estériles. El alcance del tema cubre sistemas y validación de formas de dosificación sólidas, semisólidas, líquidos, suspensiones, aerosoles y equipo médico. En marzo de 1983 con la publicación de la primera GUÍA DE PRINCIPIOS GENERALES DE VALIDACION DE PROCESOS por la FDA, se describía la validación retrospectiva para procesos no asépticos siempre y cuando se tuviera la información histórica para varios lotes anteriores.

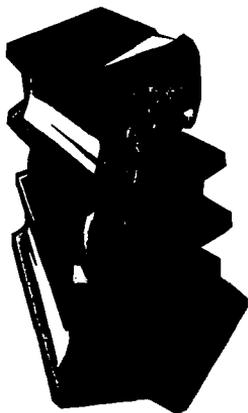
A partir de 1985, la FDA, considera que todo proceso que no esté validado esta fuera de control. Del mismo modo en países de la Comunidad Europea se presentan similares circunstancias; aunque basadas principalmente en hechos establecidos por los Estados Unidos.

4.6. Sistemas computarizados.

En 1983, los sistemas relacionados a computadoras empiezan a ser validados. De las actividades del FDA's *Center of Drug and Research (CDER)* y *the Computer System Validation Committee (CSVC)* del *Pharmaceutical Manufacturers Association (PMA)*, se derivan los principios de la validación de sistemas de computo (CSV). Se dio entonces una evolución de los conceptos de validación. De la conferencia realizada en enero de 1984, conjuntamente por la PMA y la FDA, sobre la validación de sistemas de computo surgieron varias publicaciones. En 1986 se publicó la guía de la PMA "Conceptos de Validación para sistemas de Computo usados en la Producción de Productos Farmacéuticos", esta guía destaca la necesidad de lograr obtener un software de buena calidad, importancia que se destaca más tarde por la guía política de la FDA.

C
A
P
I
T
U
L
O

II



CAPITULO II. REGULACIÓN BÁSICA PARA LA VALIDACIÓN DE PROCESOS.

1. INTRODUCCIÓN.

La FDA surge cuando el presidente Theodore Roosevelt preocupado por los eventos de adulteración en carnes así como la reducción del consumo de alimentos al 50% en Estados Unidos, pide al congreso la elaboración de un acta de Alimentos y Medicamentos. <<Ortiz, M.1995.pág. 7>>

Las buenas practicas de manufactura (BPM) pueden visualizarse como un conjunto, de principios aplicables a todos los procesos de manufactura, por ejemplo, para formas sólidas de dosificación u otros medicamentos y así pueden estar sujetos a un apartado tras otro, a los principios de calificación⁵, validación, control, así como a la recalificación y la revalidación, cuando sea apropiado. <<López, R.1998.pág. 7>>

Las buenas Prácticas de manufactura pueden considerarse también un conjunto formado de 4 elementos:

1. Personal. Los requerimientos tanto de un sistema de organización como de potencial humano para realizar actividades diversas en las funciones de manufactura y control.
2. Materiales. Los materiales relacionados con el control de los medicamentos⁶ así como las materias primas y componentes usados en su manufactura y empaque.
3. Proceso. Las instalaciones, edificios, equipo, instrumentos y sistemas de soporte (Calor, aire, vacío, agua, iluminación) utilizados en la manufactura y control de los medicamentos.
4. Procedimientos. La documentación y los registros de manufactura y control de los medicamentos así como la documentación en general.

2. REGULACIÓN BÁSICA

De manera general se requiere la validación de procesos, por las regulaciones generales de BPMs (Buenas Prácticas de Manufactura) de la FDA para los productos farmacéuticos terminados, CFR 21 partes 210 y 211. <<Morales, M.1996.pág. 32>>

En los Estados Unidos, las regulaciones de la FDA con referencia a las BPMs para productos farmacéuticos, incluyen las secciones siguientes:

Sección 211.63: Que habla sobre el diseño, tamaño y localización del Equipo.

Sección 211.100 (A): Habla sobre la existencia de procedimientos escritos.

Sección 211.110 (A): Indica que deben establecerse procedimientos de control farmacéutico.

⁵ **Calificación:** Evaluación de las características de los elementos del proceso.

⁶ **Medicamento:** Toda sustancia o mezcla de sustancias de origen natural o sintético que tenga efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio, que se presente en forma farmacéutica y se identifique como tal para su actividad farmacológica, características físicas, químicas y biológicas. <<Ref. NOM-050-STPS-1998>>

VALIDACIÓN DE PROCESOS NO ASÉPTICOS EN AMBIENTE MULTIMEDIA.
II. Regulación básica para la validación de procesos.

Sección 211.400: Que habla sobre las precauciones razonables que deben incluir los procedimientos.

La sección 501 (A)(2)(B) de la *Federal Food, Drug and Cosmetic*, también llamadas BPM, establecen que un medicamento, si es usado para humanos o animales, se considera adulterados si los métodos, las instalaciones o controles usados para su, manufactura, proceso, empaque, no están conforme, operados o administrados en conformidad con las BPM.

Por otra parte la sección 211.40 también de las BPM establece "que los procedimientos debían incluir todas las precauciones razonables... para asegurar que los medicamentos producidos tengan la seguridad, identidad, potencia, calidad y pureza, que pretenden tener".

Las Guías de BPM farmacéuticas, edición 1983 de la Gran Bretaña específicamente incluyen los siguientes requerimientos con respecto a validación:

- 5.9. Sobre los cumplimientos de una fórmula maestra nueva o método.
- 5.10. Menciona la necesidad de pasos de validación adicionales para cambios significativos en proceso, equipo o materiales.
- 5.11. "De cuando en cuando los procesos y procedimientos deben ser críticamente evaluados para asegurar que siguen siendo capaces de obtener los resultados previstos".
- 5.12. Marca la existencia de procedimientos previos y resultados en los estudios de validación.

Figura 5: Las Guías de BPM.



En 1990 en la ciudad de México, la Dirección General de Control de Insumos para la Salud, SSA, por medio del Comité de Elaboración de Guías Oficiales de Validación, emite una nueva técnica en la que se describen los principios generales que la Secretaría de Salud consideró elementos aceptables para la validación de los procesos involucrados en la fabricación de medicamentos,

productos biológicos y equipo médico. Su actualización será permanente y estará constituida, además de esta técnica nueva, por módulos específicos para los denominados sistemas críticos⁷ así como para los distintos tipos de producción farmacéutica.

Las regulaciones y guías similares en Europa, Canadá y otros países señalan los mismos conceptos aún cuando las palabras sean diferentes. <<Morales, M.1996.pág. 33>>

3. HISTORIA DE LA REGULACION DE LA VALIDACION DE PROCESOS.

Durante mucho tiempo la regulación de la FDA en cuanto al control de los medicamentos se refiere, se enfocó sólo a la toma y análisis de muestras para control, con el fin de verificar si estos cumplían con las especificaciones analíticas establecidas. Esto es, únicamente se hacían determinaciones acerca de la calidad, pero no se investigaba sobre los factores que podrían influir en la misma. Durante estos años las inspecciones en las plantas de elaboración eran escasas y la documentación de los procesos incompleta.

Las actividades reguladoras de la FDA se encontraban obstaculizadas, sin embargo las inspecciones en las fabricas absorbían todo lo que estaba a la mano y la FDA encontraba que las cosas se hacían mal, sin embargo no podían documentarse los hallazgos de los exámenes de laboratorio para las muestras de productos terminados. <<Ortiz, M.1995.pág. 89>>

La FDA entonces, concentro su atención en la regulación de otras áreas, en particular el área de alimentos donde fue posible presentar juicios en los casos en los que se contaba con evidencias de las fabricas. Por años se inspecciono a muchas empresas farmacéuticas, en ese tiempo se desconocían requerimientos esenciales en los sistemas de inspección que hoy en día son comunes.

<<López, R. 1998.pág. 5>>

La historia de la regulación de la validación de procesos queda resumida en la tabla siguiente:

Tabla 1. Historia de la regulación de la validación de procesos.

Año	Evento
1962	Se presentan efectos secundarios de la Talidomina y las intoxicaciones originadas por contaminación cruzada; originándose entonces la aprobación de las encomiendas Kefauver Harris al acta <i>Drug and Cosmetic</i> de la FDA en el Congreso Americano. Se promovieron las bases de las " <i>Good Manufacturing Practices</i> " (BPM).

⁷ Sistemas críticos: Son aquellos que tienen impacto directo en los procesos y/o productos. <<Ref NOM-059-STPS-1998>>

VALIDACIÓN DE PROCESOS NO ASÉPTICOS EN AMBIENTE MULTIMEDIA.**II. Regulación básica para la validación de procesos.**

Año	Evento
1967	Se solicitó a la OMS el establecimiento de unas normas de fabricación y de control que garantizarán la seguridad de medicamentos elaborados y se recomendó la aplicación de dichas normas a todos los países miembros de la organización. <Ortiz, M.1995,pág. 8>
Finales de los 60s.	Se creía que la inspección a establecimientos era improductiva y que la FDA y otros organismos reguladores deberían dirigir sus recursos a lo que se conocía como, Programa de Garantía de Calidad para productos Farmacéuticos.
1971	Se estableció que las normas recomendadas de fabricación y control de calidad deberían desarrollarse para los nuevos productos, así como establecer BPL (Buenas Prácticas de Laboratorio).
1974	Ted Byers, con su documento presentado el 11 de septiembre llamado " <i>Design for Quality</i> ", se cree que introdujo a la FDA la validación de procesos.
1976	La FDA propuso un nuevo conjunto de Reglas: "Regulaciones de BPMs".
1977	Se presenta el documento titulado " <i>A Systems Approach to Validation</i> " en el que se encuentra la primera referencia en cuanto a los términos de validación en la Purdue University en septiembre 21, por un ingeniero de campo de la FDA.
1978	Otro documento importante apareció en junio 16, <i>Validation and Stability</i> y se presentó ante la <i>Parenteral Drug Association at Philadelphia</i> . Se publica la revisión de las BPMs en el Registro Federal de septiembre 29.
1987	En mayo la FDA publicó la versión final de una guía de validación de procesos para la industria farmacéutica. El documento contiene los comentarios de profesionales, académicos e industriales generados después de las publicaciones previas, ahora el fármaco completo, dispositivo y las industria veterinaria medicinal pueden saber lo que la FDA dice sobre la validación de procesos y pueden estar seguros de que la oficina de la agencia esta hablando del mismo concepto.
<Ortiz, M.1995,pág. 89. López, R.1998,pág. 5>	

C
A
P
I
T
U
L
O

III



CAPITULO III. TIPOS DE VALIDACIÓN.

1. INTRODUCCIÓN.

La industria farmacéutica ha mostrado siempre una gran preocupación por la calidad de sus productos, ya sea como productos terminados o bien como el fármaco a granel. Por razones estadísticas, las pruebas a producto terminado pueden asegurar la calidad solo con un grado limite de confianza. De ahí que deban seguirse los procesos de producción estrechamente de modo que pueda asegurarse la calidad del producto.

La validación se ha vuelto un requerimiento legal con la introducción de las BPM en la regulación en 1993 en México. La idea de validación se aplica tanto en el diseño de formulas y procesos como en la comprobación de la consistencia y calidad de los productos. <<Gómez, E; 1995.>>

Muchas personas piensan que la validación es sólo un paso o bien el final de la secuencia del desarrollo proceso-producto. Algunos entienden que el proceso está validado si los primeros dos o tres lotes del producto satisfacen las especificaciones. <<López, R; 1998.pág. 26.>>

Sin embargo, la validación es un proceso, no un evento, y ocurre a través de la vida de un proyecto. Los eventos ocurren en lo que se conoce como "Ciclo de vida de la validación", aunque puede considerarse también como una clasificación, compuesta por:

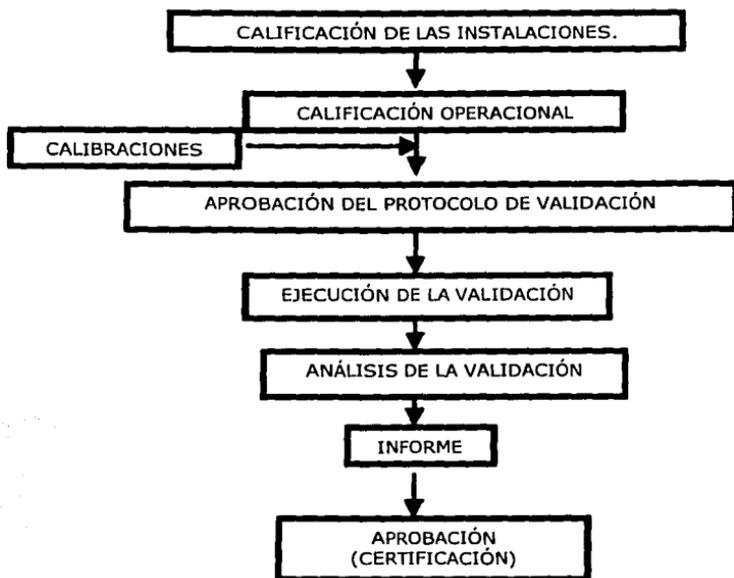
- × **La validación prospectiva**
- × **La validación retrospectiva**
- × **La validación concurrente**
- × **La revalidación.**

2. VALIDACIÓN PROSPECTIVA.

La validación prospectiva es la evidencia documentada realizada antes de que el producto salga al mercado que demuestra que las operaciones se encuentran bajo control. Esta validación es la parte integral de un programa cuidadosamente planeado y lógico del desarrollo de un producto o proceso.

Un programa efectivo de validación prospectiva deberá estar apoyado por una documentación extensa generada desde el desarrollo del producto hasta la producción industrial, dándonos así la historia del producto lo más completa posible. <<Ortiz, M; 1995. pág. 15.>>

FIGURA 6: Validación prospectiva.



2.1. ORGANIZACIÓN.

La validación prospectiva necesita de una organización y un programa planificado para que se logre una conclusión exitosa. Debe estructurarse de manera definida, aceptable y con un modo de operación adaptable como para encontrar los requerimientos específicos en la organización, y dichos requerimientos varían de compañía a compañía.

Un proyecto efectivo sin que se definan claramente las responsabilidades, puede provocar la falta de partes del programa de validación prospectiva por el pensamiento erróneo de que la responsabilidad correspondía a otra persona.

2.2. DOCUMENTACIÓN.

Un programa efectivo de validación prospectiva debe apoyarse por el conjunto de documentación que se extiende desde el inicio de producto hasta la producción máxima. Este cúmulo de

documentación o bien paquete completo de documentación puede referirse como el archivo maestro de documentación.

El paquete final es el trabajo de muchos individuos, esta compuesto de informes, procedimientos, protocolos, especificaciones, métodos analíticos y algunos otros documentos críticos pertenecientes a la formulación y el proceso con lo que se puede fundamentar los aspectos del proceso del producto, esta documentación se conoce como documentación maestra.

2.3. DESARROLLO DEL PRODUCTO.

El desarrollo del producto comúnmente comienza cuando una entidad química activa ha mostrado atributos necesarios para ser un producto comercial. Generalmente, las actividades de desarrollo de producto pueden subdividirse en desarrollo de la formulación y desarrollo de proceso.

2.3.1. DESARROLLO DE LA FORMULACIÓN.

En este punto se reúne la información básica sobre las propiedades químicas del principio activo en la formulación y el impacto de materias primas o excipientes sobre el producto. Durante estas actividades se puede generar información útil que incluye:

- Perfil de preformulación. Incluye información básica de propiedades físicas o químicas de la entidad química.
- Perfil de formulación. Incluye las características físicas y químicas requeridas para el producto, estudios de compatibilidad fármaco-excipientes y el efecto de la formulación en la disolución *in-vitro*.
- Efecto de variables de la formulación en la biodisponibilidad del producto.
- Métodos específicos de prueba.
- Atributos clave de producto y/o especificaciones
- Formulación optimizada.

2.3.2.- DESARROLLO DEL PROCESO.

Esta etapa inicia después que la formulación se ha desarrollado. Deberá realizarse un programa que cumpla los siguientes objetivos:

1. Desarrollar un proceso adecuado que produzca un producto que satisfaga totalmente los siguientes puntos:
 - ▶ Las especificaciones del producto
 - ▶ Las limitaciones económicas
 - ▶ Buenas practicas de manufactura
2. Identificar parámetros claves de proceso que afecten los atributos del producto.

3. Identificar especificaciones en el proceso y métodos de prueba
4. Identificación general y/o especificaciones del equipo que puedan requerirse

El desarrollo de un proceso se puede dividir en varias etapas:

- Diseño
- Alcance
- Caracterización
- Verificación.

El diseño es la etapa inicial en la planificación del desarrollo del proceso.



FIGURA 7: Debe existir en la etapa de diseño una consulta entre la operación técnica y el departamento de control de calidad.

Los documentos claves para la definición técnica del proceso son el diagrama de flujo, diagrama de causa-efecto y el diagrama de matriz influencia.

En el diagrama de flujo se identifican todas las operaciones unitarias, el equipo usado y las etapas en las cuales se agregan diversas materias primas. <<Nahs, R, 1996. pág. 227>>

En los estudios de alcance del proceso se probará si los parámetros identificados son críticos para el producto y proceso desarrollados. Estos estudios determinan:

- La factibilidad del proceso diseñado.
- Criticidad de los parámetros
- Límites de fallo para cada una de las variables críticas.
- La validez de los métodos de prueba.

FIGURA 8: Diagrama de flujo del producto. <<Nahs, R, 1996. pág. 231>

ACTIVIDADES TÍPICAS.	
DISEÑO DEL PROCESO	PREPARAR DIAGRAMAS DE FLUJO Y DE MATRIZ DE INFLUENCIA ESTABLECER PROCEDIMIENTOS EXPERIMENTALES ESTABLECER CRITERIOS PREPARE PLAN DE ESTUDIOS Y PROTOCOLOS
ALCANCE DEL PROCESO	IDENTIFICACION DE VARIABLES CRITICAS POR UNIDAD Y OPERACIÓN GLOBAL TOLERANCIA MAXIMA DE ESTABILIDAD PARA VARIABLES DEL PROCESO
CARACTERIZACION DEL PROCESO	MODIFICACIÓN DEL PLAN DE ESTUDIOS Y PROTOCOLOS VALORES NOMINALES DE ESTABILIDAD PARA VARIABLES CRITICAS TOLERANCIA DE ESTABILIDAD PARA VARIABLES CRITICAS
VERIFICACION DEL PROCESO	MODIFICACIÓN DEL PLAN DE ESTUDIO Y PROTOCOLO DETERMINACION DE LA VARIABILIDAD DEL PRODUCTO BAJO CONDICIONES CONSTANTES DE PROCESO PREPARAR DOCUMENTOS DE TRANSFERENCIA DE PROCESO ESPECIFICACIONES DE PRODUCTO TERMINADO

Por su parte en la caracterización se obtiene un examen sistemático de las variables críticas encontradas durante el alcance del proceso. Entre los objetivos de la caracterización tenemos:

- Confirmar el control de las variables claves del proceso y cuantificar sus efectos en los atributos del proceso
- Establecer las condiciones de proceso para cada operación unitaria.
- Determinar los límites operacionales durante el proceso para garantizar un producto final aceptable

Una planificación cuidadosa y un programa experimental coordinado son esenciales para conseguir estos objetivos.

Finalmente para que un proceso escalado sea transferido a producción es necesaria la verificación, para asegurar el buen comportamiento del proceso, diseñado bajo condiciones simuladas de producción.

FIGURA 9: Factores y respuestas comunes – producto – granulado. ...Nahs, R, 1996.
 pág. 233...

PASOS DEL PROCESO	CONTROL DE VARIABLES	RESPUESTAS MEDIDAS
PREMEZCLADO	Tiempo de mezclado Rpm (Revoluciones por minuto) Tamaño de la carga Orden de adición	Uniformidad del mezclado
GRANULACIÓN	Tamaño de la carga Cantidad de agente granulante Proporción de solvente adicionado Rpm (Revoluciones por minuto) Tiempo de granulación	Apariencia del granulado Densidad Rendimiento
SECADO	Temperatura inicial Tamaño de la carga Temperatura programada para el secado Flujo de aire programado Tiempo de secado Tiempo de enfriamiento	Densidad Rendimiento Contenido de humedad
ESTUDIO DEL TAMAÑO DE PARTICULA	Tipo de malla Diámetro de la malla Velocidad de alimentación	Distribución del tamaño de granulo Densidad aparente Densidad compactada
MEZCLADO	Carga del equipo Velocidad Tiempo de mezclado	Uniformidad de mezclado Características de flujo
TABLETEADO	Compresión Alimentación de granulado Fuerza de precompresión Fuerza de compresión Tipo de maquinaria Velocidad (rpm)	Variación de peso, friabilidad, dureza, espesor, tiempo de desintegración, disolución y uniformidad de la forma de dosificación.

2.3.3. DESARROLLO DE LA DOCUMENTACIÓN.

Para soportar la validación del proceso debe desarrollarse cierta documentación:

- × Corridas del proceso y reportes de caracterización que contienen una descripción completa de los estudios realizados.
- × Registro de lotes desarrollados

- × Especificaciones de materia prima
- × Lista de equipo
- × Diagrama de flujo de los procesos
- × Tolerancia de las variables del proceso
- × Instrucciones de operación del equipo
- × Programa del control de calidad en el proceso que incluya:
 - Intervalos de muestreo
 - Métodos de prueba
 - Operaciones unitarias críticas
 - Especificaciones de producto final
 - Riesgos
 - Químicos
 - En el proceso
 - Requerimientos especiales de instalación para la producción
 - Perfil de estabilidad del producto
 - Producido durante el desarrollo de formulación
 - Producido durante el desarrollo del proceso
 - Especificaciones de empaque primario.

2.4. DESARROLLO DE LA CAPACIDAD DE PRODUCCIÓN.

Debe haber una adecuada capacidad de producción para todos los procesos de fabricación desarrollados, lo que incluye, construcción, equipo y personal.

Conforme el desarrollo del proceso sea definido, se debe realizar una evaluación de la capacidad para fabricar el producto. La capacidad de producción será dependiente del proceso así como de la necesidad de utilizar y modificar las instalaciones existentes o establecer nuevas.

2.5. DESARROLLO DEL PROCESO / PRODUCTO A GRAN ESCALA.

El desarrollo de la escala final del proceso de producción pasa a través de los siguientes pasos:

2.5.1. Estudios de escalamiento del proceso.

Que requiere de una cuidadosa planificación e implementación.

En general, entre más complejo es el proceso, más complejo será el efecto del escalamiento.

Con frecuencia se presentan limitaciones económicas, por ello se da una cuidadosa selección de un compuesto químico inerte para usarlo como sustituto del principio activo, cuando este es muy

costoso, en los estudios iniciales de escalamiento, sin embargo debe usarse el principio activo para completar los estudios de escalamiento.

Todo lo que se realice debe conducir a estudios finales de escalamiento bajo condiciones de las actuales BPM.

Las operaciones siguientes, normalmente se realizan en el departamento de desarrollo antes de la preparación del primer lote piloto, y podemos listarlas como sigue:

- Diseño, selección y optimización de la formulación
- Preparación del primer lote piloto
- Conducción de la primera prueba de estabilidad acelerada
- Si la formulación resulta estable, realizar la operación de lotes piloto adicionales para uso clínico y no clínico.

El programa piloto se define como el escalamiento de operaciones que se realizan para que el producto y su proceso dejen el laboratorio de desarrollo antes de ser aceptados por la unidad de producción.

Es bueno considerar algunos otros puntos, como:

- Lote de laboratorio. El primer paso en el proceso de escalamiento es la selección de una fórmula preliminar adecuada para realizarse estudios críticos y pruebas bajo cierto criterio inicial de diseño, requerimientos y/o especificaciones.
- Lote piloto de laboratorio. Después de determinar estabilidad física y química en pruebas aceleradas, al lote 1X, se debe ahora preparar el lote piloto de laboratorio (10X).

Usualmente se prepara en equipo piloto (de tamaño pequeño) en un área aprobada que cumple con BPM.

El número y tamaño real de los lotes piloto puede variar en virtud de uno o más de los factores siguientes:

- a) Disponibilidad de equipo
- b) Disponibilidad de la sustancia activa
- c) Costo de las materias primas
- d) Requerimientos de estudios clínicos y no clínicos.

La calificación del proceso o los estudios de la capacidad del proceso usualmente comienzan en esta importante segunda etapa del programa piloto.

- Producción piloto. Esta fase puede realizarse ya sea como una responsabilidad compartida entre los departamentos de desarrollo y producción, o por separado como una función en cualquiera de los dos departamentos.

2.5.2. PRUEBAS DE CALIFICACIÓN.

Cuando han finalizado los estudios de escalamiento, debe escribirse el protocolo de calificación para el proceso a gran escala así como las corridas de aceptación para la producción. El protocolo completo de calificación es usualmente el esfuerzo colectivo de los siguientes grupos o departamentos:

- ➔ Investigación y desarrollo
- ➔ Tecnología farmacéutica y servicio técnicos
- ➔ Control de calidad
- ➔ Producción
- ➔ Ingeniería de procesos.

Claro esta, que uno de estos grupos debe coordinar las actividades.

Un protocolo completo de calificación debe contar con secciones específicas, por lo tanto puede haber variaciones considerables en el contenido de alguna sección individual del protocolo.

Usualmente un protocolo de calificación contiene:

- ✦ Instrucciones de seguridad
- ✦ Restricciones ambientales
- ✦ Límites de descarga de gas o líquidos
- ✦ Instrucciones para desechos sólidos
- ✦ Equipo
- ✦ Descripción
- ✦ Operación
- ✦ Limpieza
- ✦ Materias primas
- ✦ Características necesarias
- ✦ Límites de aceptación
- ✦ Métodos analíticos
- ✦ Empaque y almacenamiento
- ✦ Precauciones de manejo
- ✦ Muestreo
- ✦ Formulación
- ✦ Componentes del lote maestro (% en peso)
- ✦ Componentes del lote de producción (% peso)
- ✦ Registro para el proceso del lote
- ✦ Secuencia del proceso

- ✦ Instrucciones del proceso
- ✦ Uso de materiales
- ✦ Información en el proceso
- ✦ Muestreo en el proceso
- ✦ Muestreo y pruebas de calificación
 - En proceso
 - En producto terminado
- ✦ Definición de los criterios de calificación
- ✦ Límite inferior y superior de aceptación
- ✦ Variación aceptable (Nahs, R, 1996, pág. 238--)

Obviamente, si en un protocolo de calificación consideramos sólo un lote, este proporciona una mínima cantidad de información y a medida que el número de repeticiones aumente, la información también se incrementa. El número de repetición de lotes, de modo que el protocolo de calificación sea válido o correcto, debemos considerar:

- ▶ La información generada durante el desarrollo del proceso y los ensayos de escalamiento
- ▶ Intervalo de especificaciones para el producto final: para ajustar las especificaciones se puede requerir un mayor número de repeticiones de lotes para obtener el producto final.
- ▶ Complejidad del proceso: Entre más complejo un proceso es probable que se requiera un mayor número de repeticiones de lotes.

Puntos tales como la economía, limitación de tiempo y la necesidad de un producto terminado, pueden contrarrestar los requerimientos técnicos necesarios para una adecuada repetición de lotes en el protocolo de calificación.

En general 3 lotes son los mínimos aceptables para la calificación.

2.5.3. DOCUMENTO MAESTRO DEL PRODUCTO.

En cada etapa del desarrollo y calificación del proceso de producción final, se genera una extensa cantidad de documentos.

Los documentos que son requeridos para la manufactura del producto llegan a ser el Documento maestro del producto, el cual proporciona toda la información necesaria sobre el proceso que fabrican producto consistentemente.

Dentro del Documento maestro del producto normalmente se incluyen los artículos siguientes:

- ▶ Registro del lote en fabricación
- ▶ Formulación maestra

- ▶ Diagrama de flujo del proceso
- ▶ Instrucciones importantes de manufactura
- ▶ Instrucciones importantes de empaque
- ▶ Especificaciones
- ▶ Muestreo (localización y frecuencia)
- ▶ Métodos de prueba
- ▶ Información de la calificación del proceso.

Los artículos mencionados proveen información detallada lo que permite completar el documento maestro del producto para llegar a conformar un solo paquete independiente.

2.6. DEFINICIÓN DE PROGRAMAS EXPERIMENTALES.

Esta sección tiene como objetivo examinar experimentos o combinaciones de ellos, que permitan desarrollar programas. Es esencial un enfoque lógico y sistemático para cada situación experimental.

Los experimentos previos deben ayudar a reunir la información inicial concerniente al proceso y principalmente define los rangos de operación para las variables importantes.

La efectividad de los programas experimentales, mejora con una buena comunicación entre los integrantes involucrados con el programa, se discuten temas como:

- Definición del ámbito del programa.
- Resumen del proceso
- Diseño experimental y análisis
- Documentación experimental
- Organización del programa.

2.6.1. AMBITO DEL PROGRAMA.

La definición de claros y detallados objetivos es necesariamente el primer paso en los programas experimentales. Para productos procesados con tecnología de vanguardia, la definición de los objetivos experimentales específicos debe ser una continua actividad durante todo el desarrollo del producto.

Las limitaciones en la planeación de los programas experimentales pueden clasificarse según su impacto en cuanto a tiempo, recursos y presupuesto.

2.6.2. RESUMEN DEL PROCESO.

Es muy importante iniciar con un claro entendimiento del proceso. Las siguientes técnicas pueden ayudar a resumir lo que se conoce del proceso.

Diagrama de flujo: A menudo puede proporcionar un punto de apreciación anticipado durante la planeación de las actividades para el programa. La complejidad del diagrama de flujo depende en particular del producto y el proceso.

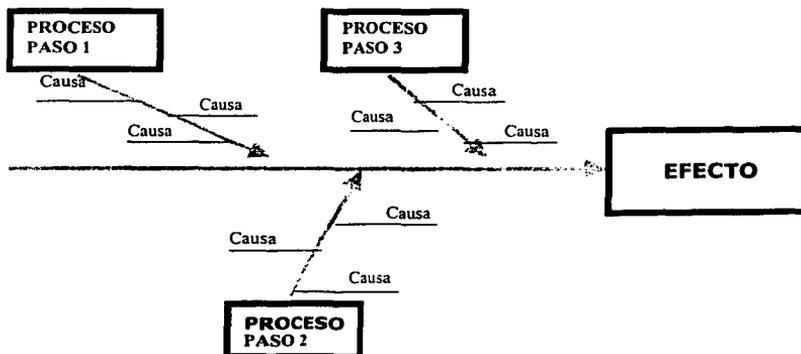
Variables y respuestas: Para los procesos que utilizan la tecnología existente, algunas de las posibles variables y respuestas pueden ser anticipadamente identificadas durante los estudios previos del desarrollo del producto o en la literatura farmacéutica.

Los procesos con tecnología de vanguardia representan un problema más difícil. Es durante el progreso del programa experimental, que nuevos descubrimientos proporcionan una necesidad de actualizar el proceso y el resumen de las variables y respuestas. Añadiendo, la importancia de las variables y respuestas es relativa y es probable que se modifique durante el desarrollo de las actividades.

Es importante enfocar el asunto hacia las posibles variables y respuestas críticas, sin embargo, la atención se debe dedicar a identificar todos los posibles controles del proceso y, las variables y respuestas que son aspectos críticos del producto, las que todavía no son identificadas, se deberán incluir en el resumen del proceso.

Diagrama de causa y efecto: Una buena representación de las complejas relaciones entre muchos procesos, variaciones de formulación (causas), y una sola respuesta (efecto) se pueden ilustrar mediante un diagrama de causa y efecto.

FIGURA 10: Diagrama de causa y efecto. <<Nahs, R, 1996. pág. 241>>



Matriz de influencias: Una vez que las variables y respuestas han sido identificadas, es útil resumir sus relaciones en una matriz de influencia.

La construcción de la matriz de influencia ayuda en la identificación de esas variables con gran influencia en los procesos clave o en las características del producto. «López, R; 1998. pág. 39.»

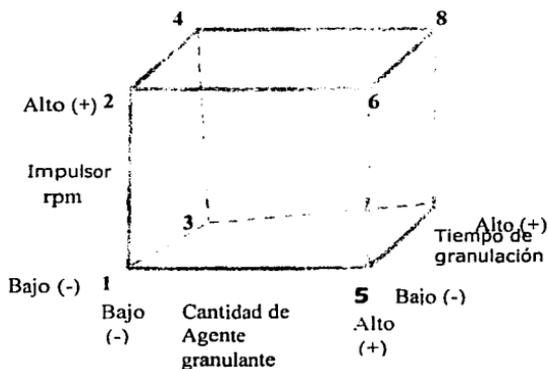
2.7. DISEÑO EXPERIMENTAL Y ANÁLISIS.

Muchos diseños experimentales y métodos de análisis pueden ser usados en el desarrollo de las actividades. En general, los diseños que son utilizables ofrecen diferentes niveles de eficiencia, complejidad y efectividad en el logro de los objetivos experimentales.

2.7.1. TIPOS DE DISEÑO.

El análisis apropiado de los resultados experimentales dependerá de los objetivos experimentales, el diseño usado, y de las características de los datos recolectados durante el experimento.

FIGURA 11: Ejemplo de un diseño experimental factorial 2^3 aplicado a la caracterización de un proceso.



Conforme un programa experimental va avanzando, la cantidad de información aumenta hasta que llega a ser difícil de comprender cuando se presenta en múltiples tablas o gráficas.

Un gran número de fuentes está disponible y puede proporcionar diseños experimentales para un amplio rango de aplicaciones.

TABLA 2: Tres variables de una granulación son estudiadas para determinar la magnitud de sus efectos en varias respuestas durante el proceso y en el producto final. Cada variante aparece en el diseño en dos diferentes niveles que fueron determinados de los resultados.

CONDICIÓN	CANTIDAD DE AGENTE GRANULANTE	TIEMPO DE GRANULACION	IMPULSOR RPM
1	-	-	-
2	-	-	+
3	-	+	-
4	-	+	+
5	+	-	-
6	+	-	+
7	+	+	-
8	+	+	+

2.7.2. DOCUMENTACIÓN EXPERIMENTAL.

La documentación es esencial para la planificación y coordinación de un programa aunado a la utilización de un resumen de actividades y resultados. Esta documentación puede consistir de algunos de los siguientes puntos o bien todos:

- x Objetivos
- x Un informe exacto de los resultados que se requieren obtener del experimento
- x Diseño experimental
- x una lista detallada de las condiciones experimentales a ser estudiadas y el orden de investigación
- x Métodos de prueba alternativos
- x Una lista de los métodos de prueba consistentes con el tipo de experimento que es realizado
- x Una descripción detallada de los pasos necesarios para obtener una medición válida.
- x Documentación que soporte la exactitud, precisión, sensibilidad, etc.. de los métodos de prueba.
- x Procedimientos del equipo.
 - o Documentación de las precauciones de seguridad y los métodos
 - o paso por paso
 - o Para el montaje, operación y limpieza del equipo.
- x Planes de muestreo.

- o El tipo, número, localización y propósito de las muestras tomadas durante el experimento, aunando, el tipo y número de
- o todas las mediciones a realizar en cada muestra.
- x Protocolo.
 - o Un plan formal experimental escrito que presente la
 - o mencionada documentación experimental de una manera fácil
 - o de revisar.
- x Registro de los datos
- x Apuntes experimentales.
- x Detalle de los eventos durante el experimento anotando los
- x cambios del proceso o algún suceso inusual.
- x Mediciones durante el proceso.
- x Registros de las magnitudes de los parámetros críticos del proceso
 - o durante la secuencia experimental.
- x Medición de las muestras.
- x Valores registrados de las mediciones particulares de cada
 - o muestra.
- x Reporte.
- x Documentación de implementación experimental, modificaciones
 - o y excepciones para el protocolo, resultados y conclusiones.

2.7.3. ORGANIZACIÓN DEL PROGRAMA.

A lo largo de las fases experimentales de la validación prospectiva, es esencial mantener una buena comunicación entre los miembros del equipo.

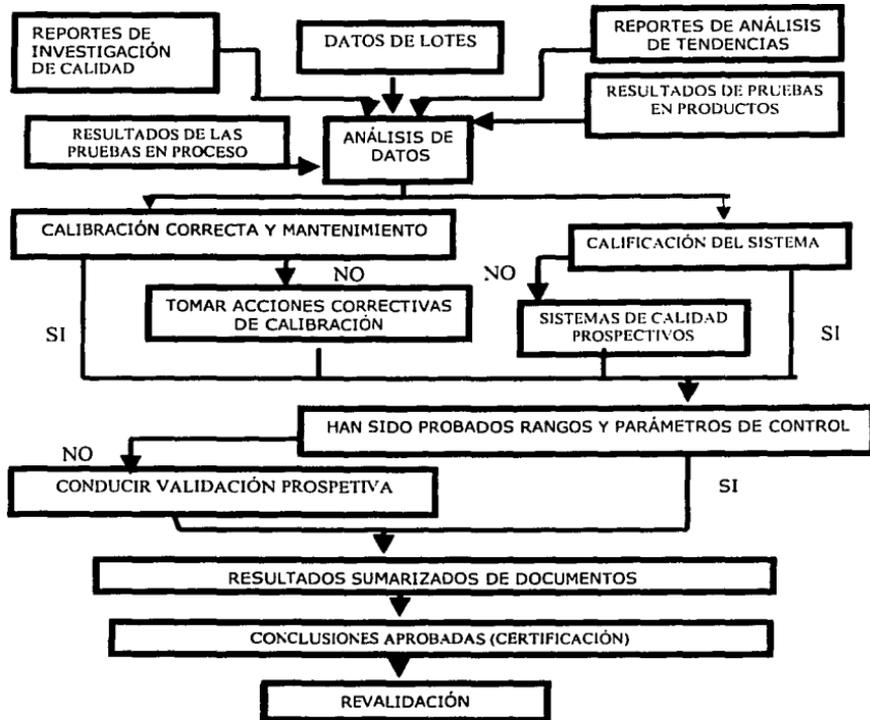
El individuo responsable puede servir como un líder o director, cuando un programa experimental es largo. <<López, R; 1998. pág. 25-43 >>

3. VALIDACIÓN RETROSPECTIVA.

3.1 Introducción.

En la industria farmacéutica hoy en día la FDA espera que las firmas hayan validado sus procesos de fabricación. Para productos nuevos o existentes que han experimentado recientemente reformulación, la validación es generalmente una parte integral del esfuerzo del desarrollo del proceso.

FIGURA 12: Validación retrospectiva.



De las 200 marcas distribuidas más frecuentemente y fármacos genéricos de nombre en los Estados Unidos, cerca de un 16% fueron introducidos en 1970 o antes. Así, de la línea de productos de muchas firmas es probable que en uno o más productos los procesos de fabricación no se han validado, por lo menos no hasta el punto en que ahora se espera.

La validación retrospectiva establece evidencia documentada con el propósito de que un sistema este basado en la revisión y análisis de información histórica. El objetivo de realizar esta validación

es demostrar que un proceso ha sido desarrollado satisfactoriamente y consistentemente a través del tiempo y promete seguir dando productos de buena calidad.

3.2. ESTRATEGIAS PARA LA VALIDACIÓN DE PROCESOS.

Las firmas farmacéuticas que no tienen su línea de productos validadas se verán bajo presión regulativa. Una firma puede adoptar una de las opciones siguientes:

1. Empezar un programa de Investigación y desarrollo con la meta de que todos los procesos no validados se revalidarán. Esto es especialmente verdad para muchos productos marginalmente provechosos que no pueden sostener las cargas adicionales que se contraerían.
2. Alternativamente, el fabricante puede capitalizar la información ya disponible para demostrar la validez del proceso. Con lo que el prefijo "retro" implica, este tipo de validación se lleva a cabo con el uso de información que ya existe, la fuente más abundante de registros de control del producto durante la producción. Se deberá demostrar que el proceso ha realizado satisfactoriamente y sólidamente con el tiempo y, por lo tanto, puede ser considerado para entregar productos de la misma calidad en el futuro.

La validación retrospectiva es una estrategia empleada por algunas compañías farmacéuticas como una opción para demostrar la validez de los procesos de manufactura de sus productos que ya se encuentran en el mercado.

3.2.1. Criterios de selección de productos para la validación retrospectiva.

Para que un producto pueda ser considerado para la validación retrospectiva, debe tener un proceso relativamente fijo, esto es, un método de fabricación que haya permanecido esencialmente igual por un período de tiempo. Usar una estimación del volumen anual de producción, escoger un intervalo de tiempo que represente los últimos 20 lotes. El orden de 20 lotes es bastante arbitrario verdaderamente, ya que hay un número de lotes para cada producto. El número ideal de lotes que se requiere estudiar de un producto es teóricamente el número que permita apreciar todas las variables del proceso en juego, materias primas malas de vendedores diferentes, pero aprobados, introducción de piezas diferentes de equipo y de personal, los cambios estacionales, etc. Esto es una situación poco manejable, especialmente cuando muchos productos son de baja producción. Sin embargo, el juicio individual se requerirá todavía en casos de productos de muy bajo o alto volumen.

El segundo paso en el proceso de selección del producto dirige la situación donde un cambio en el método de fabricación o control fue aplicado durante las últimas 20 series de la producción. Se debe saber primero si la modificación particular ha causado que un resultado esperado haya sido diferente hasta un punto no comparable a series previas. Un ejemplo puede ser útil. Suponga

que el método de granulación se cambió a medio camino de la serie de 20 corridas escogidas para el estudio de la validación. En general, una historia de cualquiera de los cambios siguientes al método de fabricación y control debe ser investigado completamente antes de cualquier decisión que se haga para validar retrospectivamente:

1. Un cambio en la formulación implica uno o más de los ingredientes activos o excipientes clave.
2. Introducción de equipo nuevo no equivalente con respeto al que previamente se usó.
3. Los cambios en el método de prueba del producto
4. Los cambios en el método de fabricación.

Los productos que resultan ser inapropiados pueden haber tenido un número suficiente de lotes, 20 por ejemplo, y han sido producidos usando el procedimiento más actual. Esta estrategia asume que la firma tiene una cierta cantidad de margen en cuanto el estudio se ha completado.

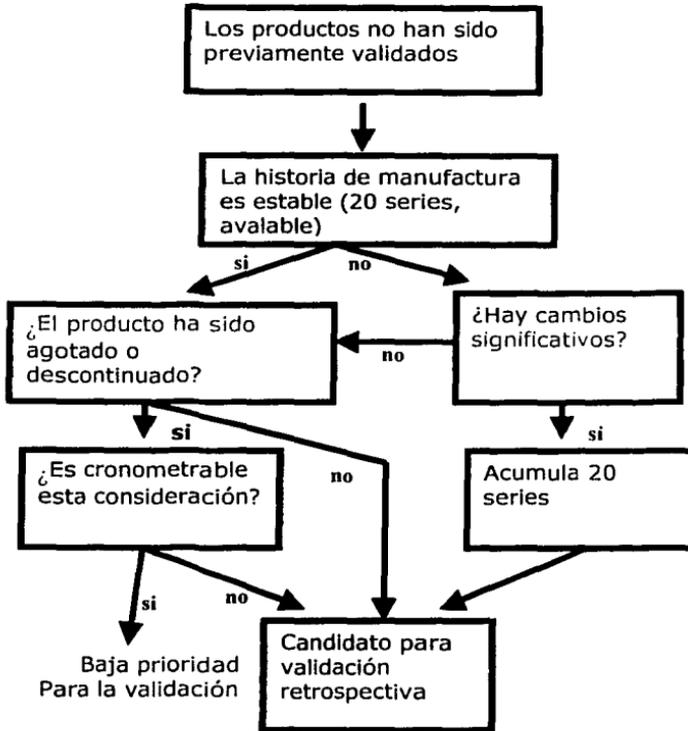
Estamos ahora en una posición de compilar una lista de los productos que se pueden validar retrospectivamente, sin embargo, antes, es conveniente determinar alguna información adicional acerca de estos productos. El tercero y último paso en nuestro proceso de selección deberá identificar cuáles productos tienen probabilidades de ser descontinuados a causa de una falta en la venta, el interés o la consideración regulativa, para ser vendidos, o para ser reformulados.

3.2.2. ORGANIZACIÓN PARA LA VALIDACIÓN RETROSPECTIVA.

Hasta este punto, se ha producido la lista de los productos que se pueden validar retrospectivamente, esto es, su proceso de fabricación es relativamente fijo, y los datos históricos adecuados existen. El mecanismo de la organización apropiada para validar los productos individuales.

Las disciplinas previamente discutidas, para la operación y el equipo, determinarán cuáles datos se deben reunir para cada producto y de cuántos lotes; subsiguientemente, se evaluará la información y se reportarán los hallazgos. Los recursos de personal más allá de este comité son necesarios para alcanzar las tareas de la colección de datos y análisis. Los requisitos de tiempo de tal trabajo son asignados en función de tiempo ideal, posiblemente por un grupo técnico de servicios o de aseguramiento de la calidad. La administración debe tener una apreciación desde el principio de la duración esperada del proyecto y el costo de personal. El compromiso de la administración es de influencia especialmente crucial en el caso de que el personal deba ser aminorado. La pérdida de un miembro de comité que se asigna a otro proyecto es un ejemplo.

FIGURA 13: Selección de candidatos para la validación retrospectiva. «Nahs, R, 1996. pág. 253»



3.2.3. PROCEDIMIENTOS DE OPERACIÓN.

Las variadas actividades y responsabilidades asociadas con validar retrospectivamente un producto deben ser perfectamente descritas al inicio. Aparte de mantener la consistencia, un procedimiento escrito debe describir el trabajo a realizar y debe satisfacer la regulación actual de las buenas practicas de manufactura o fabricación (BPM). No toda situación se puede anticipar, y esta no debe ser la meta. En la preparación de tal documento, las preguntas siguientes se deben contestar.

1. ¿Cuáles funciones de la organización se presentarán en el comité para la validación?

2. ¿Qué mecanismos existen para la preparación del protocolo de validación y su aprobación?
3. ¿Cuántas veces se reunirá el comité para asegurar la evaluación pronta de los datos del estudio?
4. ¿Hay una previsión para la continuación en caso de fallos inesperados?
5. ¿Se tienen todos los productos que requieren la validación identificados y listados en orden de prioridad?
6. ¿Qué criterios se usan para escoger los pasos o fases críticas del control del proceso y pruebas de control de calidad?
7. ¿Quién tiene la responsabilidad de documentar las decisiones del comité? ¿Y quien para la preparación del informe?
8. ¿Dónde se estudiarán los datos originados y donde se archivarán los informes?

En la discusión anterior de áreas de interés para la organización de la validación, dos conceptos se introdujeron que merecen una explicación adicional: (1) los pasos críticos del proceso y cuales pruebas de control de calidad caracterizarán la operación y (2) el protocolo de validación.

3.2.3.1. PASOS CRÍTICOS DEL PROCESO Y PRUEBAS DE CONTROL.

Los pasos críticos del proceso son las operaciones realizadas durante la manufactura que pueden contribuir a la variabilidad del producto final si no se controlaron. Para cada producto considerado adecuado para la validación retrospectiva, una lista de estos pasos debe ser compilada y analizada cuidadosamente siguiendo un proceso con personas técnicamente competentes. Generalmente, las pruebas en que el resultado es cuantitativo serán de mayor interés. Un diagrama del flujo de la operación completa, pero particularmente del proceso de fabricación, puede ser útil para identificar los pasos críticos, especialmente donde el proceso implica muchos pasos.

3.2.3.2. PROTOCOLO DE VALIDACIÓN.

El protocolo que se desarrolla con la validación retrospectiva puede contener los siguientes lineamientos:

1. Reúne los valores numéricos del registro de un lote completo incluyendo resultados de pruebas en producto fina y datos de proceso.
2. Organiza esta información en secuencia cronológica, en acorde a los datos de manufactura del lote
3. Incluye datos de los últimos 20 a 30 lotes elaborados para análisis, si el número de lotes elaborados es menor de 20, entonces incluir todos los lotes en el análisis.
4. Eliminar datos de pasos en el proceso no críticos y borrar la información numérica extra.
5. Someter a los datos resultantes a análisis estadísticos y evaluación.

6. Sacar conclusiones del estado de control del proceso basados en los resultados obtenidos del análisis de la validación retrospectiva.
7. Realizar un reporte de sus resultados. <<Espinosa, M; 1994. Pa; 28,83 >>

No es suficiente, sin embargo, examinar registros de pasa o no pasa, en los lotes manufacturados previamente, para asegurar si el proceso es adecuado, se requiere de un estudio más profundo y que los datos de prueba vayan acompañados por el análisis estadístico respectivo para determinar cuantitativamente la variabilidad de los atributos del producto.

3.2.3.3. OTRAS CONSIDERACIONES.

Los registros de quejas recibidas directamente del cliente o por un programa de información de problemas del fármaco deben ser revisados. La revisión de registros de queja del cliente pueden proporcionar una vista general útil del desempeño del proceso y posiblemente insinuación en problemas del producto.

La revisión de los resultados en proceso, el análisis de tendencias, los registros del lote y de quejas, reconfirmarán que los rangos establecidos para los parámetros de control son adecuados y validados.

Las diferencias de un lugar a otro en la pureza del agente terapéutico se deben considerar cuándo se evaluar el proceso y resultados de prueba del producto terminado. Tal información debe estar disponible en un informe preparado por el laboratorio de control de calidad de las pruebas hechas para cada una de las muchas materias primas recibidas. <<Morales, M. 1996. Pág. 42>>

La validación retrospectiva se dirige principalmente hacia examinar los registros de desempeño pasado. ¿Pero qué pasa si uno de estos documentos no muestra un reflejo verdadero de la operación? Supongamos que se han presentado cambios que han arrastrado a la operación a modificaciones con el tiempo y estas no han sido reportadas. Es, por lo tanto, esencial verificar la operación existente contra las instrucciones escritas. Hay la ventaja obvia a emprender esta revisión antes de comenzar la adquisición de datos. Idealmente, la fabricación de más que una serie se debe presenciar, especialmente donde se implican cambios múltiples en las operaciones. Si cualquier desviación de direcciones escritas se nota, se debe hacer un esfuerzo para medir su impacto.

Las materias primas, ambos activo y excipientes, pueden ser una fuente de variabilidad del producto. Sería prudente, además, determinar la existencia de controles como parte del esfuerzo retrospectivo de la validación.

3.3. SELECCIÓN DE DATOS.

La discusión siguiente se enfocará en cómo aplicar los conceptos previamente discutidos en la validación de productos vendidos, la fabricación de varias formas de dosificación diseñadas para rutas diferentes de administración. Para cada forma de dosificación se identificaran, los pasos críticos del proceso y pruebas de control de calidad. Es también importante hacer notar que toda la información completa para un producto se presta a este tipo de análisis.

3.3.1. Tabletas (Fármaco A).

El fármaco A es una tableta que contiene un solo ingrediente activo. Anteriormente en la discusión de estrategias de validación de proceso, se sugirieron 20 lotes de producción como un número razonable para delinear las conclusiones acerca de la validez del proceso. Los pasos críticos de la fabricación y las pruebas de control de calidad para el fármaco A, se deben identificar a través de la revisión de los datos que pudiera aportar cada una de las fases o pasos para formar el historial del proceso.

FIGURA 14 : Fármaco A, diagrama de flujo del proceso de manufactura.

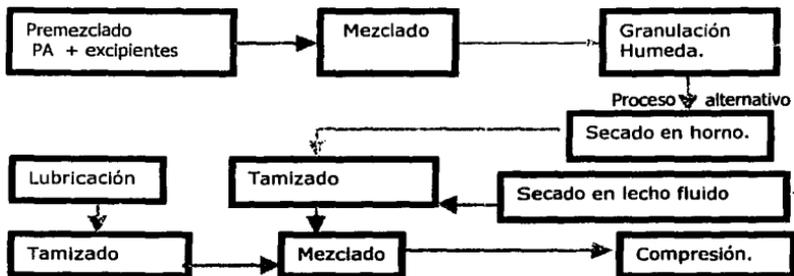


TABLA 3: FARMACO A; SELECCIÓN DE PASOS CRÍTICOS EN LA MANUFACTURA Y PRUEBAS DE CONTROL DE CALIDAD.

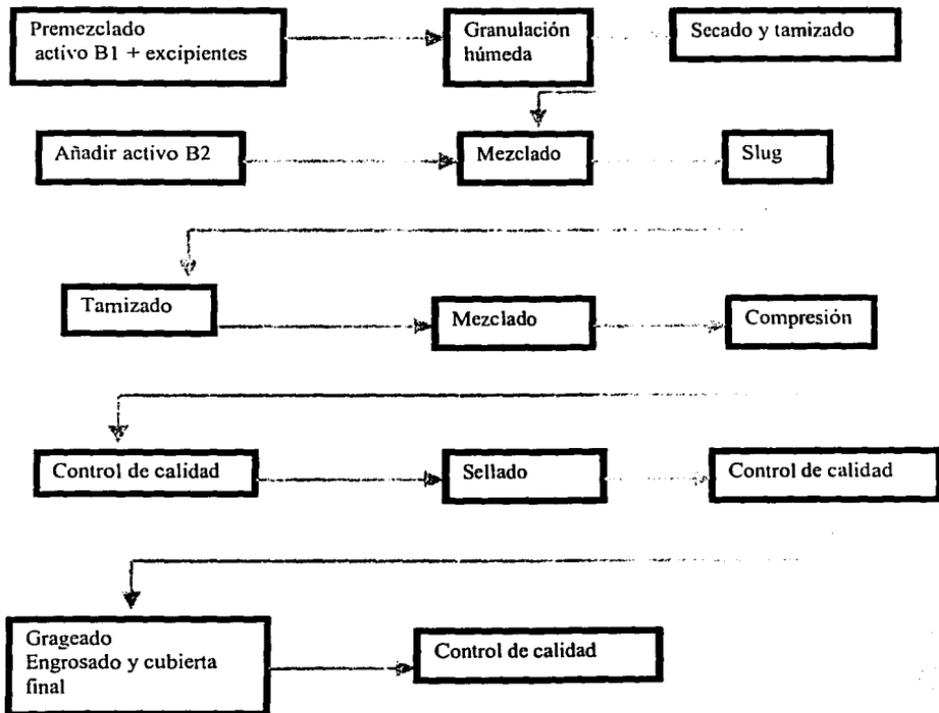
Pasos o etapas del proceso	Pruebas de control de calidad.
Tiempo de premezclado y mezclado	Tiempo de desintegración
Tamaño de apertura del tamiz	Dureza
Tiempo de secado y método	Peso promedio de la Tableta
Perdida de humedad (LOD) – en la granulación	Ensayo
Medida del mezclador	Contenido de humedad
Tiempo de mezclado final	-volumen por tableta
LOD – Mezclado final.	Disolución
	Biodisponibilidad

<<Nahs, R, 1996. pág. 256>>

3.3.2. TABLETAS RECUBIERTAS (Fármacos B).

Giremos ahora nuestra atención a una forma diferente de dosis, aplicaremos algunas de las estrategias desarrolladas durante el examen de la droga A. El fármaco B es una gragea (tableta revestida de azúcar preparada de la manera tradicional); esto es, las capas son construidas lentamente alrededor de un centro aplicando una capa de laca o recubrimiento, engrosado, y capas que suavizan hasta que las especificaciones se reúnan en cada etapa. Menos atención será dada a las operaciones de fabricación encaminadas a mejorar la apariencia del producto únicamente para propósitos de la aceptación comercial. Un historial de las quejas del producto de defectos asociados con las operaciones podría ser suficiente para justificar esta decisión de omitir su estudio.

FIGURA 15: FÁRMACO B, Diagrama de flujo del proceso de manufactura.



La siguiente tabla (tabla 4) resume los pasos críticos escogidos para la fabricación de la tableta recubierta (fármaco B). Las pruebas de control de calidad para revisión en el proceso y las especificaciones de producto terminado listados también. La base para la selección se ha dirigido en términos generales de igual modo que para la revisión del fármaco A.

TABLA 4: FÁRMACO B. SELECCIÓN DE LOS PASOS CRÍTICOS EN LA MANUFACTURA Y PRUEBAS DE CONTROL DE CALIDAD.

Etapas del proceso

- Tiempo de mezclado y premezclado
- Agente granulante
- Cuantificación de alcohol adicionado
- Tiempo de granulación
- Tiempo de mezclado para la combinación de los ingredientes B1 y B2
- Precompresión (slug): espesor y dureza del slug
- Tiempo final de mezclado
- Número de capas

Pruebas de control de calidad

- Peso promedio de las tabletas (recubiertas y núcleo)
- Dureza
- Tiempo de desintegración (núcleo, núcleo sellado, y tableta cubierta)
- Ensayos para principios activos B1 y B2
- Disolución
- Biodisponibilidad

<<Nahs, R, 1996. pág. 258>>

3.3.3. CAPSULAS DE GELATINA BLANDA. FARMACO C.

Esta forma de dosificación se compone de una solución de ingrediente activo encapsulado dentro de una esfera formada por gelatina plastificada. Las cápsulas son semejantes a las de gelatina dura, para las cuales se requieren varias distintas para producir el producto final, la cápsula de gelatina blanda se forma, se llena y es sellado herméticamente en una operación continua. La masa fundida de la gelatina se forma en dos hojas o cintas, cada uno del tamaño y la forma deseados. En el punto en que los dos giran y se unen, los hemisferios se sellan y simultáneamente se llenan con la solución de ingrediente activo. Después, las cápsulas son limpiadas por inmersión en un solvente orgánico, se secan, y son inspeccionadas.

FIGURA 16: FARMACO C. Diagrama de flujo del proceso de manufactura.

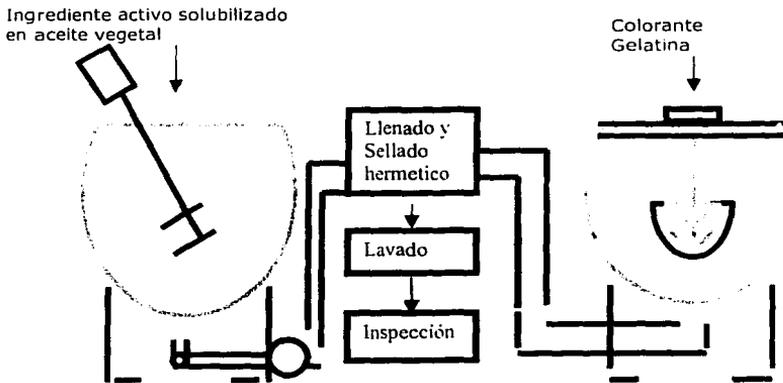


TABLA 5: Selección de condiciones de manufactura críticas y pruebas de control de calidad para fármaco C:

Condiciones críticas de manufactura	Pruebas de control de calidad
Tiempo de mezclado para solubilizar el ingrediente activo	Disolución
Tiempo de mezcla de la gelatina y temperatura	Peso promedio de relleno y de la cubierta
Velocidad de rotación	Ensayo
Espesor de la cinta de gelatina	Contenido microbiano
Humedad relativa del cuarto de encapsulado	

3.3.4. SOLUCIONES ORALES (FARMACOS D).

La forma de dosificación en solución que será discutida es un elixir. Una revisión del registro de la fórmula muestra que contiene dos ingredientes activos (D1 y D2). Los pasos diferentes para la preparación de la solución se resumen en la siguiente figura (figura 98):

FIGURA 17: FARMACO D: Diagrama de flujo que muestra la mejor secuencia de etapas para describir la manufactura de una jornada. El número indica el orden en el cual es adicionado.

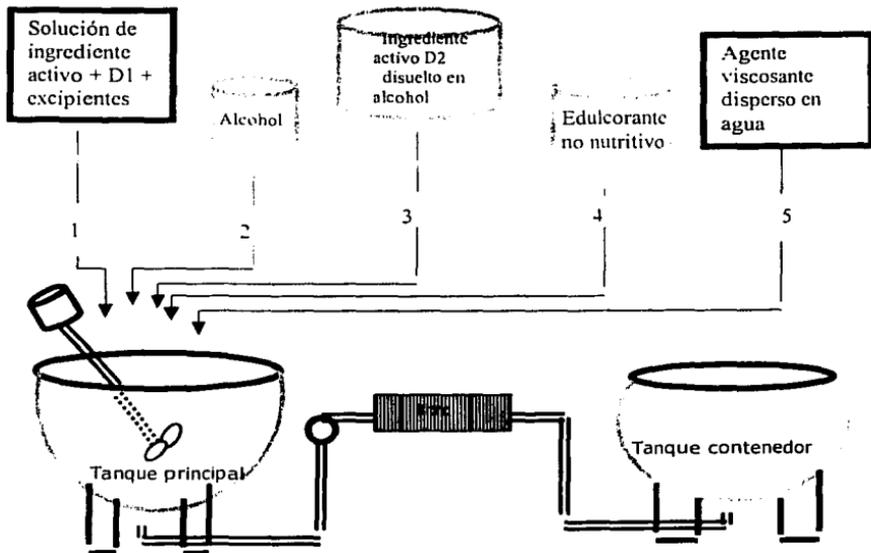


TABLA 6: SELECCIÓN DE PASOS CRÍTICOS DE MANUFACTURA Y PRUEBAS DE CONTROL DE CALIDAD PARA EL FARMACO D.

ETAPAS DEL PROCESO	PRUEBAS DE CONTROL DE CALIDAD
Tiempo transcurrido para completar los Pasos A, B, y C	Apariencia
	Alcohol % (v/v)
	pH
Rendimiento de la hornada	Gravedad específica
	Viscosidad
	Ensayo de los ingredientes D1 y D2

<<Nahs, R, 1996. pág. 260>>

3.3.5. FORMAS DE DOSIFICACIÓN SEMISOLIDAS (FARMACO E).

El producto que hemos seleccionado para el examen es una emulsión en crema del tipo de aceite en agua. Nosotros nos referiremos a este producto como fármaco E. La dirección de la fabricación se guía por la adición del ingrediente activo a una solución de metil-celulosa, seguido por la adición de un humectante. El calor se aplica, con mezclando constante, hasta que una temperatura especificada se alcanza. La consistencia entonces se aumenta por la introducción de varios agentes de viscosidad. Se incorporan entonces oclusivos y preservativos. La serie continua con la agitación en esta temperatura por varios minutos y entonces se enfría variando también la agitación para prevenir formaciones de espuma.

TABLA 7: FARMACO E. SELECCIÓN DE PASOS CRITICOS DE MANUFACTURA Y PRUEBAS DE CONTROL DE CALIDAD.

ETAPAS DEL PROCESO

Velocidad de rotación en el interior y exterior de la paleta de barrido
Durante el proceso
Tiempo total requerido para el incremento de la temperatura a 65°C
Tiempo requerido para llevar a cabo el enfriamiento (de 65 a 35°C)

PRUEBAS DE CONTROL DE CALIDAD

Apariencia
PH
Ensayo
Gravedad específica
Contenido microbiano

3.4. EVALUACIÓN DE DATOS BASADO EN EL CONTROL ESTADÍSTICO DE PROCESOS.

Con la incorporación de nuevas tecnologías en la producción de los medicamentos la industria farmacéutica ha visto la necesidad de desarrollar técnicas de control apoyadas en el control estadístico de calidad.

Las herramientas estadísticas básicas en el control estadístico del proceso se analizaran y describirán brevemente al igual que algunas generalidades del control estadístico.

Iniciemos la revisión con algunos conceptos útiles:

Calidad: En un medicamento o un producto similar, es la suma de todos los factores que contribuyen directamente o indirectamente a la seguridad, actividad y aceptabilidad del producto.

Proceso: Es un conjunto de elementos que se involucran en la fabricación de un producto y que responden a exigencias preestablecidas. El proceso combina los elementos siguientes:

- Equipos de producción y evaluación.

- Personal y organizaciones.
- Materias primas a transformar.
- Métodos e instrucciones.
- Procedimientos.
- Entorno social, económico y climático.

El proceso además debe ser caracterizado por:

- Una entrada medible.
- Un valor agregado.
- Una salida medible.
- La reproducibilidad lote a lote.

Las diferentes formas farmacéuticas cuentan con características de variables mensurables como son: peso, volumen, dureza, tiempo de desintegración, entre otras. Los métodos estadísticos aplicados pueden ser clasificados como sigue:

1. Estudios de la Distribución de Frecuencias de la medida de una magnitud (peso, volumen, tiempo, dureza, dimensiones).
2. Diagrama de Pareto, son diagramas que muestran la frecuencia relativa porcentual de cada variable, categoría o problema a tratar con respecto al total que se analiza, dichos diagramas dan la pauta para determinar cual o cuales de estos problemas son a los que hay que poner más atención, pues son sólo corregir algunos problemas de mayor incidencia se pueden corregir muchos de poca incidencia.
3. Gráficas de control Estadístico para asegurar la marcha de la fabricación de los productos farmacéuticos.
 - Gráficos de control por variables
 - Gráficos de control por atributos
4. Planes de muestreo estadístico que permiten conocer el número de unidades (tamaño de la muestra), que se debe extraer de un lote o partida para determinar el número de unidades defectuosas que son aceptables para un determinado nivel de calidad.
5. Capacidad del Proceso, un gráfico de capacidad del proceso es un dibujo de la estabilidad o variación de la dispersión de la calidad sobre el tiempo, con relación a un valor especificado o meta; expresan numéricamente la relación entre la distribución y los límites de la especificación.

6. Diagramas de causa y efecto, que no es precisamente una técnica estadística, pero que se complementa con las anteriores, estos diagramas son un método útil para clarificar las causas de un problema.

3.4.1. DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIAS.

Las diferencias que hacen que los medicamentos de un mismo lote no sean todos iguales, se puede deber a dos causas:

- 1) Causas al azar o inevitables.
- 2) Causas determinadas, estas causas son controlables.

En general, de las características, que definen un producto farmacéutico las más prácticas para poder mantener un proceso bajo control son las características físicas como: aspecto, color, forma, tamaño, peso, volumen y otras propias para cada forma farmacéutica; como dureza para tabletas.

La distribución de Frecuencias es una representación gráfica de utilidad, ya que proporciona una información visual de las variaciones de una característica medible, y otra información como la media, y si se encuentra dentro de límites máximos y mínimos las características medibles de los medicamentos.

La distribución de Frecuencias hace uso de frecuencias relativas, frecuencias acumuladas, intervalos y marcas de clase.

Frecuencia relativa: Representa el tanto por ciento de una frecuencia absoluta con respecto a la totalidad de frecuencias encontradas a tamaño de la muestra.

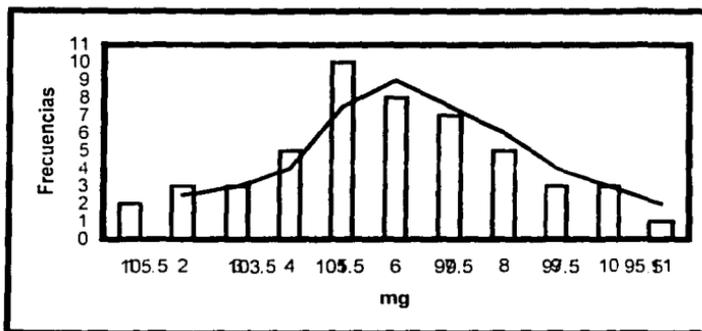
Frecuencia acumulada: se obtiene sumando las frecuencias absolutas de las medidas inferiores (o superiores) a ella, y sumando el resultado a la frecuencia de la medida.

Intervalo y marca de clase: Cuando los valores de las mediciones realizadas son muy distintas entre sí, se agrupan en intervalos de clase, que son tomados arbitrariamente, y pueden ser de amplitud constante o variable, siendo los más usados en la práctica industrial los intervalos de amplitud constante.

La distribución de frecuencia es representada gráficamente ya sea en un histograma, polígono de frecuencia, o simplemente en un papel cuadriculado, poniendo en el eje vertical los valores de las mediciones realizadas y enfrente de cada valor se ponen las marcas de la frecuencia correspondiente marcadas con una letra X.

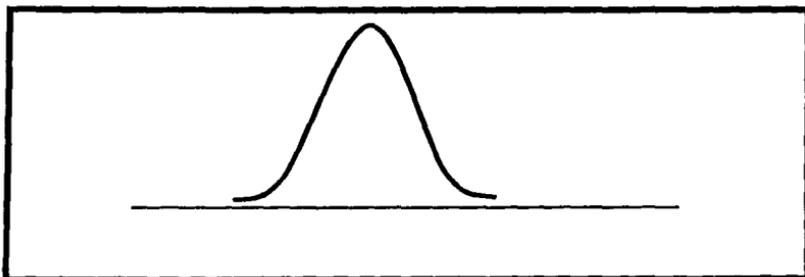
Polígono de frecuencias: Se representan los valores centrales (marcas de clase) de los intervalos en el eje horizontal, y el trazo de segmentos verticales de longitud proporcional a la frecuencia de cada uno de estos intervalos unidos por los extremos de estos segmentos dan como resultado un polígono de frecuencias.

FIGURA 20: Polígono de frecuencias representativo de la distribución de frecuencias de pesos de comprimidos. <<Becerril, G, 1997, pág. 48 >>



Cuando las diferencias existentes entre los productos farmacéuticos, producidos por máquinas bien reguladas son atribuibles a causas inevitables (al azar), la curva de frecuencias adquiere una forma particular denominada curva normal y la distribución de frecuencias se dice que es una distribución normal.

FIGURA 21: Curva normal de distribución de frecuencias de una medida cuando las diferencias son debidas a causas al azar. <<Becerril, G, 1997, pág. 50 >>



3.4.2 DIAGRAMA DE PARETO.

Los numerosos problemas y situaciones que se presentan durante la elaboración de productos farmacéuticos son desiguales en importancia.

En su forma básica, un Análisis de Pareto consiste en una lista de contribuciones al problema, clasificados por orden de importancia.

Un diagrama de Pareto presenta la información en orden descendente.

El diagrama de Pareto se construye de la siguiente forma:

1º. Decidir qué elementos se estudiarán y recoger datos.

TABLA 8: DATOS DEL NÚMERO DE DEFECTOS EN COMPRIMIDOS

Tipo del defecto	Número de defectos
Ralladuras	213
Despostilladuras	91
Defecto en el grosor	36
Defecto en el color	17
Defecto en el tamaño	42
Producto sucio	23
Productos extraños	15
Polvo en exceso	53
Otros	10

<<Becerril, G, 1997. pág. 24>>

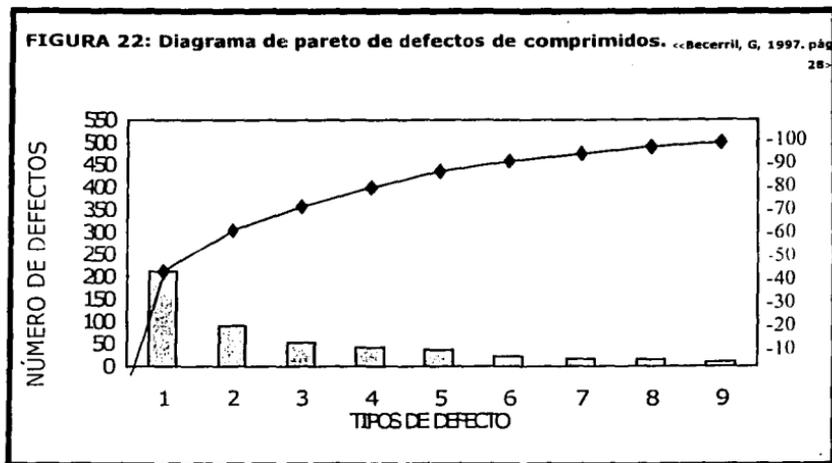
2º. Tabular los datos y calcular los números acumulativos.

TABLA 9: TABLA DE DATOS ORDENADOS Y CALCULOS DE NUMEROS ACUMULATIVOS PARA LA LOS DEFECTOS EN COMPRIMIDOS.

No.	Tipo de defecto	Número de defectos	Número acumulado
1	Ralladuras	213	213
2	Despostilladuras	91	213+91=304
3	Polvo en exceso	53	304+53=357
4	Defecto en el tamaño	42	357+42=399
5	Defecto en el grosor	36	399+36=435
6	Producto sucio	23	435+23=458
7	Defecto en el color	17	458+17=475
8	Productos extraños	15	475+15=490
9	Otros	10	490+10=500
Total		500	500

<<Becerril, G, 1997. pág. 25>>

- 3º. Dibujar los ejes horizontal y vertical.
- 4º. Mostrar los datos como un gráfico de barras.
- 5º. Dibujar una curva acumulativa.
- 6º. Crear una escala porcentual en un eje vertical en el lado derecho.



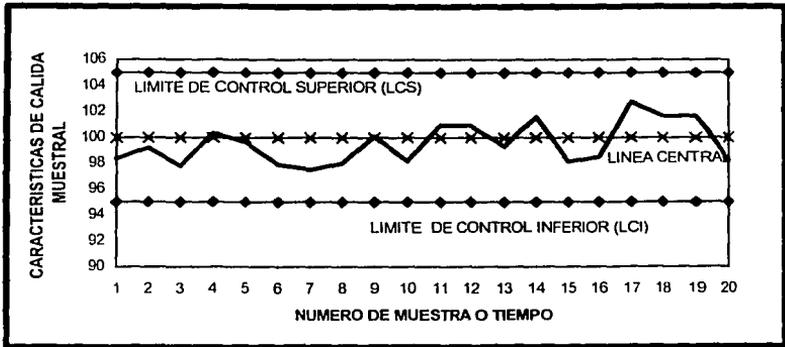
- 7º. Etiquetar el diagrama
 - 8º. Examinar el diagrama.
- Concluir sobre la información que se obtiene del diagrama de Pareto.

3.4.3. GRÁFICOS DE CONTROL POR VARIABLES.

El personal de fabricación debe estar consiente que existen características cuyas variaciones deben conocerse durante la fabricación para interrumpir oportunamente, evitándose así la producción de unidades defectuosas.

Los gráficos de control estadístico son comparaciones gráficas y cronológicas (cada 10, 20, 30... min.) de las características de la calidad de las unidades que se están produciendo respecto a límites prefabricados de la capacidad del proceso u operación. Los límites de control son denominados "3 sigma" y están situados a una distancia 3 veces el valor de la desviación típica de la muestra en sentido superior (LCS) e inferior (LCI) del valor central (media aritmética).

FIGURA 23: Grafica de control típico.



De acuerdo con las características de calidad a inspeccionar los gráficos de control se clasifican en:

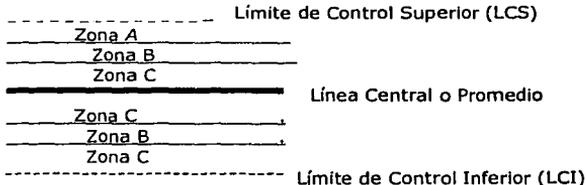
- ♦ Gráficos de control por variables
- ♦ Gráficos de control por atributos.

Los gráficos de control por variables se emplean preferiblemente cuando las características inspeccionadas son mensurables cuantitativamente, por ejemplo: volumen, peso, tiempo de desintegración o disolución, diámetro, masa o concentración de un componente en un producto dado entre otras.

Interpretación de los gráficos de control.

Se dice que un proceso está "fuera de control" si:

- 1) Uno o más puntos caen fuera de los límites de control.
- 2) Se divide el gráfico de control en zonas como sigue:



Debe tomarse nota y examinar lo que ha cambiado y posiblemente hacer un ajuste al proceso si:

- a. Dos de tres puntos consecutivos "caen" aun mismo lado de la línea central en la Zona A o más allá.
- b. Cuatro de cinco puntos consecutivos "caen" a un mismo lado de la línea central en la Zona B o más allá.
- c. Nueve puntos consecutivos "caen" a un lado de la línea central.
- d. Seis puntos consecutivos ascendiendo o descendiendo.
- e. Catorce puntos consecutivos ascendiendo y descendiendo alternativamente.
- f. Quince puntos consecutivos dentro de la Zona C (arriba y debajo de la línea central).

3.4.4. GRAFICOS DE CONTROL POR ATRIBUTOS.

Los gráficos de control por atributos se emplean cuando la inspección consiste en apreciar la presencia o ausencia de determinado atributo, el término atributo se refiere a la calidad correcta o defectuosa de la unidad inspeccionada.

3.4.5. CAPACIDAD DEL PROCESO.

El análisis de la capacidad del proceso proporciona una estimación de la calidad que se puede lograr con el proceso tal y como se diseñó.

La capacidad de proceso puede definirse como la aptitud de un proceso para producir productos o servicios conformes a sus especificaciones y fines para los que fueron diseñados, entendiendo como aptitud la disposición natural del proceso para lograr productos de buena calidad.

Cp es un índice simple de capacidad del proceso que relaciona la extensión de la distribución permitida de los límites de especificación, con la medición de la dispersión debida a las variaciones aleatorias, representada por seis desviaciones estándar (6s).

La capacidad del proceso puede mostrarse gráficamente utilizando histogramas y gráficos de capacidad del proceso.

Los límites de control se establecen por lo regular con los datos que se van obteniendo de una característica medida de los productos, y estos límites de control son menores a los límites de tolerancias.

Además de los métodos gráficos, que sirven para representar la capacidad del proceso, existen los índices de capacidad, que son la forma matemática de representar la capacidad del proceso, estos índices van a complementar la información que los gráficos proporcionan. Estos índices son: Cp, Cpk, Cpl, Cpu.

Cp = Dispersión permitida / Dispersión actual.

Cp = índice de capacidad = intervalo de tolerancia / capacidad del proceso

$$Cp = (Ts - Ti) / 6S$$

Donde:

Ts = tolerancia o especificación superior

Ti = tolerancia o especificación inferior

6S = desviación estándar estimada del proceso cuando es estable

Cp = designa la capacidad potencial del proceso para recordar que esto es un indicador del desempeño que el proceso puede alcanzar en ausencia de causas especiales.

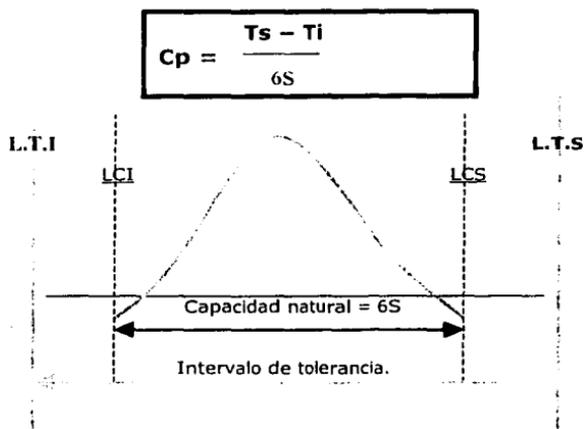


FIGURA 24
Capacidad de proceso.

<<Becerril, G, 1997, pág. 73>>

Para una capacidad (6S) dada, cuando el intervalo de tolerancia aumenta, el coeficiente Cp aumenta también, y el proceso es más capaz.

El índice de capacidad se puede hacer con respecto a los límites de tolerancia o con los límites de control, esto depende con cual queremos comparar nuestra dispersión de datos, por eso en la fórmula sólo se especifica como tolerancia inferior y superior, dependiendo con cuales límites se desea hacer la comparación.

Índice de capacidad para una especificación unilateral CpK: Cuando la especificación es unilateral, es decir solamente hay un máximo o un mínimo que no debe ser rebasado, o cuando la medida del proceso esta descentrada con relación al centro de la especificación, se define también un segundo

coeficiente, llamado CpK que toma en cuenta el centrado o descentrado del proceso lo cual es ignorado por el coeficiente Cp.

En la literatura (Kazuo Oseki, 1984, pág 65) se obtiene el índice Cpk a partir de:

Caso 1: Límite máximo o un descentrado hacia valores altos de la característica, por lo tanto:

$$Cpk = (Ts - Xo) / 3S = Cpu$$

Caso 2: un límite mínimo a un descentrado hacia los valores bajos de la característica, por lo tanto:

$$Cpk = (Xo - Ti) / 3S = Cpl$$

Donde:

Ti = Tolerancia o especificación inferior.

Ts = Tolerancia o especificación superior.

Xo = Media estimada del proceso

S = Desviación estándar estimada del proceso

Cpk = Coeficiente descentrado del proceso con relación a la especificación

A mayor Cpk menor proporción de no conformes.

Es importante recordar que existen criterios para definir los índices de capacidad:

1: Si el Cp es mayor que 1.3 y el Cpk es también mayor a 1.3, el proceso es capaz y es centrado.

2: Si el Cp es mayor que 1.3 y el Cpk es menor se dice que el proceso es no centrado pero si es capaz, aquí podríamos cambiar la media del proceso.

3: Si el Cp es menor que 1.3 y el Cpk=Cp, el proceso es centrado pero no es capaz.

Si el Cp es menor que 1.3 y el Cpk es menor que el Cp, el proceso es no centrado y tampoco es capaz.

3.4.6. DIAGRAMA DE CAUSA Y EFECTO.

Un diagrama de causa y efecto se desarrolla para representar la relación entre algún efecto y todas las posibles causas que lo influyen, clasifica las diversas causas, señalando con flechas la relación causa -efecto entre ellas.

En un proceso de fabricación, la variabilidad se produce por diferencias en:

- ▶ Materia prima, maquinaria y equipo, métodos de trabajo y la forma en que se miden las variables (o características).

Todos los implicados en los procesos de fabricación de los medicamentos, deben participar ofreciendo sus opiniones para descubrir los factores asociados con un problema, de esta manera todas las ideas se aceptan y se registran en el diagrama; estos diagramas son de gran ayuda conjuntados con los métodos estadísticos propuestos anteriormente para poder mejorar y mantener un proceso bajo especificaciones. «Becerra, G; 1997. pág.5-16»

TABLA 10: TIPOS DE GRAFICOS DE CONTROL POR VARIABLES Y SUS USOS

CATEGORIA	TIPO DE GRAFICO	CANTIDAD ESTADISTICA	APLICACION	VENTAJAS	DESVENTAJAS
Valores Medidos Gráficos de Control por Variables	Gráfico X-R	Media y rango	Reflejar gráficamente dimensiones y su precisión, peso, dureza, espesor y otras cantidades medibles	Provee una máxima utilización del dato	Comprensible por el personal sólo después adiestramiento
	Gráfico Md-R	Mediana y rango	Reflejar gráficamente cantidades medibles: similar a X-R pero requiere menos cálculos para dibujarlo.	Provee información detallada de la mediana y la variación	Un gráfico de control por cada Característica a inspeccionar
	Gráfico X	Valores Medidos individuales	Utilizado cuando es costoso obtener valores medidos y se desea una acción rápida (datos medidos individualmente más bien que en conjuntos de muestras)	El tamaño de Muestra es pequeño	No debe utilizarse con datos atributivos

TABLA 11: TIPOS DE GRAFICOS DE CONTROL POR ATRIBUTOS Y SUS USOS

Categoría	Tipo de gráfico	Cantidad estadística	Aplicación	Ventajas	Desventajas
Valores Contados Gráficos de control Por Atributos	Gráfico np	Número de Unidades Defectuosas	Reflejar gráficamente el número de Unidades defectuosas en muestras de tamaño fijo	Datos Disponibles en Los registros de Inspección.	No provee Información Detallada de las Características Individuales.
	Gráfico p	Porcentaje de Defectos	Reflejar gráficamente el número de Unidades defectuosas en muestras de Tamaño variable (fracción defectuosa)	Fácil Compresión por El personal	No reconoce Diferentes Gradaciones del Defecto en las unidades
	Gráfico c	Número de Defectos	Reflejar gráficamente el número de Defectos aparecidos en un producto de Tamaño fijado o unidad previamente Definida sobre un cierto período de Tiempo (por ejemplo, el número de Tamaño o muescas en una ampolleta)	Provee un Enfoque general De la calidad.	Tamaño de muestra grande
	Gráfico u	Número de Defectos por Unidad de área.	Reflejar el número de defectos que Aparecen en un producto de tamaño Variable sobre in periodo de tiempo (por ejemplo literatura arrugada, suciedad de ampolletas o comprimidos entre otras)	Bajo costo.	

4. VALIDACIÓN CONCURRENTE.

Este tipo de validación establece evidencia documentada con el propósito de que un proceso este basado sobre información generada durante la implementación actual del proceso, se lleva a cabo durante la producción normal y los primeros lotes de una producción formal son monitoreados, la evaluación que se consigue se emplea en la determinación de especificaciones para el control subsecuente del proceso <<Espinosa, M; 1994- pág.82>>

En ocasiones es un término fácilmente mal entendido. Algunos ejemplos en los que se puede requerir validar concurrentemente incluyen: escalamiento de lotes empleando equipo nuevo para un proceso validado, productos huérfanos que son fabricados una vez al año o menos, un lote de reproceso, la primer corrida de n nuevo proceso con propósitos clínicos.

La validación de procesos concurrente se emplea sólo en los casos en que se tiene evidencia de que el proceso se encuentra bajo control aplicando métodos validados al análisis de muestras representativas tomadas de puntos estratégicos del proceso.

<<Morales, M; 1996, pág.

5. REVALIDACION.

La revalidación es la repetición parcial o total de un programa de validación con arreglo al grado de las alteraciones introducidas en el procedimiento ya validado <<Ortiz, M; 1995- pág.17>>

5.1. CASOS SEGÚN LA FIP.

Según la Federación Internacional Farmacéutica (FIP), por lo general una revalidación es necesaria:

- ▼ En caso de modificación de la composición, del procedimiento o del tamaño del lote.
- ▼ En caso de alteraciones en las instalaciones capaces de influir en el proceso
- ▼ En caso de utilizar nuevas instalaciones
- ▼ Cuando se modifican parámetros del proceso
- ▼ Después de revisiones a fondo en máquinas y aparatos
- ▼ Cuando se modifican los métodos de control
- ▼ Y cuando así lo exijan los resultados de los controles en proceso y los controles finales.

Se deben hacer revalidaciones periódicas aunque no cambien significativamente los procesos. Se hacen deliberadamente para buscar desviaciones imprevistas.

5.2. CAMBIOS QUE LA AMERITAN.

La repetición del proceso de validación o de una parte específica de éste, es decir la revalidación no implica que se debe hacer todo el trabajo de validación ya que esto depende de la magnitud de

los cambios en el proceso, aplicando criterios respecto a si es necesarios revalidar todo el proceso o solamente esa parte que puede ser un parámetros crítico que afecte al producto final. Una manera de detectar los cambios es por medio del control estadístico de proceso.

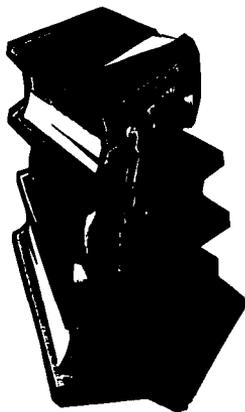
Algunos cambios que ameritan revalidación pueden ser lo siguientes:

- ☞ Siempre que los resultados de control de calidad pongan en evidencia la necesidad de revalidar.
- ☞ Cambio de proveedor de materia prima crítica, ya que se pueden presentar diferencias potencialmente adversas en las características de la materia prima de cada fabricante.
- ☞ Cambio de equipo o modificaciones significativas del equipo original
- ☞ Nuevo equipo y/o instalación
- ☞ Cambio de atributos o especificaciones del producto
- ☞ Nuevas condiciones de operación
- ☞ Cambios de formulación.

La necesidad de revalidar dependerá de la naturaleza del cambio o como impacta sobre los aspectos de producción que previamente se ha validado. <<Morales, M; 1996. pág.43>>

C
A
P
I
T
U
L
O

IV



CAPITULO IV. ORGANIZACIÓN PARA LA VALIDACION.

1. INTRODUCCIÓN.

La misión del aseguramiento de la calidad en la mayoría de las compañías hoy en día ha crecido en importancia con el advenimiento del proceso de validación. El concepto de validación de procesos farmacéuticos, el cual comenzó siendo un sujeto (validación), en los años 70s se ha convertido en un verbo (validar) por medio de la función de aseguramiento de la calidad de diversas compañías.

El aseguramiento de la calidad¹⁰ inicialmente fue organizado como una respuesta lógica a la necesidad de asegurar que se cumplía con las buenas prácticas de manufactura. Por lo tanto, no es sorprendente que el proceso de validación se convirtiera en el vehículo a través del cual el aseguramiento de calidad lleva a cabo su cumplimiento con BPM.

El trabajo de validación de procesos en la industria farmacéutica se organiza usando una de las siguientes estructuras: el consultor, trabajo en equipo o personal dedicado.



FIGURA 25: Organización de la validación.

Ref. www.bioextracto.com.mx/tempr.html

A continuación se describen los departamentos que comúnmente están involucrados en estas estructuras, sus ventajas y desventajas. Adicionalmente, se comenta sobre el alcance de los estudios y los requerimientos del personal.

¹⁰ **Aseguramiento de calidad:** Conjunto de actividades planeadas y sistemáticas que lleva a cabo una empresa, con el objeto de brindar la confianza, de que un producto o servicio cumple con los requisitos de calidad especificados. <<Ref NOM-059-STPS-1998>>

2. ESTRUCTURAS

2.1. EL CONSULTOR.

Los consultores, son personas o grupos de personas contratados por una compañía. Los consultores se pueden considerar personas que son inmediatamente capaces de revisar procesos y presentar los protocolos para su validación. Ellos están en la disposición de aplicar la experiencia acumulada, en otras compañías y campos, para problemas que hay dentro de las mismas. La eficacia es una ventaja, porque la compañía que contrata al asesor no necesariamente tiene que consumir un tiempo potencial en la ardua tarea de reclutar personas altamente especializadas. Adicionalmente, los trabajadores asociados con los consultores no son necesariamente miembros permanentes de la compañía contratante, este aspecto es económicamente ventajoso, puesto que ellos trabajan con proyectos específicos bajo convenio de costos y fechas; por otra parte, mientras que el consultor se contrata con los conocimientos necesarios, el entrenamiento y la experiencia de los miembros del equipo asociados con la firma asesora pueden ser inapropiados.

Figura 26:
El consultor



La ventaja económica de emplear un consultor se puede contrarrestar si se rebasa el costo. Si un trabajo de validación no es terminado en el plazo de tiempo y excede los límites del costo determinados en el contrato inicial la compañía puede dejar el trabajo incompleto y gastos extras. Los presupuestos de los consultores y los contratos entre compañías y asesores deben ser cuidadosamente escritos. Puede ser decepcionante para todos los involucrados si los consultores se contratan basados en una baja estimación, debido a una comprensión inadecuada de la complejidad del proyecto.

2.2. TRABAJO EN EQUIPO.

El concepto trabajo en equipo se refiere al enfoque organizado en que el personal, asignado al trabajo de validación, proviene de diversos departamentos dentro de la empresa. Cuando el trabajo de validación es desarrollado, el personal cuenta con un comité que contiene miembros de los departamentos de producción, ingeniería, aseguramiento de la calidad y el departamento de investigación y desarrollo.

De esta manera, una gran cantidad de opiniones pueden reunirse para los requisitos de validación y la aceptación de los datos obtenidos. El líder de ese comité es la persona responsable de la documentación concerniente al trabajo de validación, y esta persona tiene la tarea de asignar el trabajo a los miembros de otros comités. Las mayores ventajas son:

- Los miembros del equipo de trabajo de validación tienen experiencia de diferentes departamentos para aplicarla al tema en cuestión. De esta manera, se evita la necesidad de contratar profesionales de tiempo completo dedicados únicamente al trabajo de validación.
- Los miembros del equipo pueden cambiar, dependiendo del trabajo. Generalmente, los requisitos para la validación de productos no estériles son muy diferentes de los establecidos para productos estériles.

La desventaja más clara de este concepto es que los miembros del equipo de trabajo que realiza la validación de procesos pueden tener dos responsabilidades dentro de la corporación. Un individuo espera desarrollar simultáneamente las tareas asignadas como miembro del comité de validación y las asignadas por su departamento. Esto puede acarrear conflictos de intereses.



FIGURA 27: Trabajo en equipo.

2.3. PERSONAL DEDICADO.

El grupo dedicado describe a un conjunto de personas con una tarea principal que es la validación. El departamento de validación puede existir como un subgrupo dentro de otro gran departamento pero que normalmente es autónomo.

Las ventajas de este tipo de organización son que los empleados del grupo están totalmente dedicados y responsabilizados con el trabajo de validación. Este grupo tiene el propósito de desempeñar una trayectoria sin problemas en la revisión de los sistemas de producción y el

aseguramiento de calidad. El uso de un grupo dedicado permite una mayor perspectiva de la situación y eliminar un reporte doble del sistema, que pueda iniciar un conflicto de intereses.

Inherente dentro del concepto de grupo dedicado es la necesidad de crear nuevas posiciones dentro de los departamentos responsables y tal vez un espacio adicional requerido para el

departamento. El grupo de validación únicamente puede hacer las recomendaciones cuando surja una situación que necesite acción correctiva. El camino que los grupos de validación desarrollen dependerá de las condiciones ante las que se encuentren, del tamaño de la organización y las personalidades de la gente que está relacionada con establecer una función en la validación.

3. ESTABLECIMIENTO DE LA ORGANIZACIÓN.

3.1. MISIÓN.

Formular una misión del departamento es esencial para asegurar una apropiada definición del papel del departamento en la organización. Esto es necesario para que no sólo los miembros del personal de Validación entiendan la anchura de su trabajo, sino que otros grupos corporativos con quien haya interacciones entiendan también. En algunas organizaciones miembros del personal que representen la Validación del Proceso, R&D, Aseguramiento de Calidad, la Producción, etc, dirigen funciones convenientes para la formación de comités, extremadamente valiosos al programa de la validación. la definición de la misión, y también para toma decisiones en asuntos específicos que les conciernen. Para asegurar que estas decisiones se hagan con información suficiente, es necesario que los profesionales de la validación proporcionen información técnica suficiente a este comité.

Una vez que se desarrolló, la documentación de las normas aprobadas entonces se permite que todo implicado en el programa esté enterado de las prioridades así como también la armazón general para los esfuerzos de la validación. Esta comprensión común es entonces clara a ambos niveles de la administración.

Aunque hay bastante diversidad de misiones del departamento de validación dentro de la industria farmacéutica, la misión se relaciona a todas las compañías y los departamentos de la validación que buscan satisfacer requisitos regulatorios para tener un proceso validado. Desde la publicación de las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) en 1978, satisfacer este asunto regulatorio ha sido la misión fundamental de los departamentos de validación.

3.2. PERSPECTIVAS DE LA VALIDACIÓN.

La misión de la validación puede ser mirada por una de estas perspectivas: prospectiva, concurrente y retrospectiva.

La misión de la validación es influida también por las líneas de productos sostenidas. Puede ser ideal mezclar cada uno de estos enfoques. Cuando un investigador de la FDA solicita los datos de la validación para una forma estéril, el pedido es generalmente por producto. Consecuentemente, sería deseable mostrar juntos todos los datos de validación del proceso compilados en archivos de producto.

Esto no sólo hace las discusiones con el investigador más simples, sino asegura también que cada paso crítico del proceso de fabricación ha sido investigado durante la validación.

3.3. REQUERIMIENTOS DE PERSONAL.

Cuando se conforma un grupo de validación, la misión y la organización ejercen un grado de influencia, principalmente en los grados académicos de los miembros. A causa de la diversidad referida, una variedad considerable de grados académicos se encuentra generalmente entre los profesionales de la validación, con miembros que tienen conocimientos en Química, en Microbiología, en Farmacia, en Estadística, y en Computación, así como también una variedad de disciplinas de Ingeniería. Más importante que el grado académico son estas tres habilidades: la capacidad para resolver problemas, las habilidades interpersonales, y la comunicación oral y escrita.

El talento técnico para reconocer y resolver los problemas es fundamental para la validación. A causa de su papel esencial en la compañía, las interacciones considerables que se desarrollan con otros, permiten que esto sea de eficacia al máximo. Finalmente, a menos que los objetivos que a la validación conciernan sean efectivamente expresados tanto oralmente como en la forma escrita, el mejor de "in hands" se puede malgastar.

El precedente del trabajo de campo debe ser la documentación escrita atractiva, y que transmita un esfuerzo organizado. Si el profesional de la validación puede comunicarse exitosamente oralmente, especialmente durante una visita de FDA, la fuerza del paquete de la validación es aún más grande. Una posición que se puede usar también efectivamente y proporciona beneficios substanciales es el Técnico de validación.

Estos individuos son generalmente operarios de producción de experiencia que han sido promovidos a la próxima clasificación del trabajo. Ciertamente la posición proporciona al técnico una oportunidad de contribuir a la resolución de problemas, que se puede haber inhibido en el ambiente de la producción. Opuestamente, al departamento, proporciona una fuerza de trabajo de gente competente que brinda estabilidad mientras los otros en el departamento pueden

estar en senderos más dinámicos de la carrera. Estos técnicos proporcionan adicionalmente a los profesionales de la validación la oportunidad de desarrollar sus habilidades de supervisión.

4. DEPARTAMENTOS RESPONSABLES.

Habiendo decidido que estructura es la mejor para el grupo de validación, entonces es necesario detallar que departamentos dentro de la compañía tienen la responsabilidad de dirigir el trabajo de la validación de procesos. El proceso formal de validación debe ser guiado en todo momento por un comité o grupo de personas apoyados por el personal de diversas áreas de la empresa.

4.1. PRODUCCIÓN.

Puede utilizarse lo que se conoce como "organización matricial", en la que el grupo de validación impone una estructura secundaria dentro de los cuatro grupos principales ya existentes en la compañía, pero se reporta directamente al vicepresidente de producción. El beneficio de este tipo de estructura es proporcionar una producción ininterrumpida, facilitar la comunicación interdepartamental, limitar la responsabilidad de la validación a una sola persona y tener una consistente atención y acción técnica. Es posible describir esta matriz como una fuerza de trabajo orientada al equipo.

5.2. ASEGURAMIENTO DE LA CALIDAD.

En el caso de que el aseguramiento de calidad sea la responsable de validar. La mayor preocupación del grupo que realiza el trabajo de validación es la actual implementación y ejecución de las políticas que respaldan el aseguramiento de la calidad. Esto implica una amplia visión de instalaciones, sus sistemas de apoyo, servicio y procesos empleados para la fabricación del producto. De esta manera, esto asegura que las instalaciones están "calificadas y controladas para dar condiciones aceptables y los parámetros requeridos por el producto".

5.3. INGENIERÍA.

El trabajo de validación es organizado por un comité que está integrado por un miembro del departamento de ingeniería de procesos. El departamento de ingeniería asume muchas responsabilidades que son designadas a otros departamentos en otras compañías. Por ejemplo, el escalamiento de nuevos productos, fabricación de productos para pruebas clínicas, mantenimiento del registro de lotes son parte de las funciones del departamento de ingeniería.

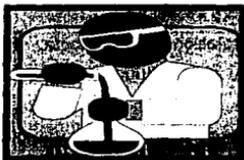
En esta estructura particular, hay tres comités operando. El primero identifica los productos y procesos que requieren validación y su orden de importancia. El segundo detalla medios y

equipo investigado. El tercero realiza el trabajo bajo la supervisión de un coordinador de ingeniería industrial. Se creyó que la aproximación sistemática resolvería problemas típicos que el departamento presentara en el trabajo de validación.

5.4. INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO.

En algunas corporaciones, el trabajo de validación es organizado a través de la División Planta Piloto del departamento de Farmacia, usando el concepto de grupo dedicado Papariello explico que las especificaciones del grupo de investigación y desarrollo (R&D) es el más indicado para desempeñar el trabajo de validación porque inevitablemente esta involucrado con la optimización, escalamiento y validación de nuevos productos y procesos. En la planta piloto las personas responsables deben preparar la cooperación de los departamentos de aseguramiento de calidad, ingeniería y producción de quienes dependen una gran cantidad de resultados de pruebas analíticas y mantenimiento de los programas.

Figura 28. Investigación y desarrollo.



4.5. MANTENIMIENTO.

Sin el soporte y cooperación de mantenimiento, el mejor estudio de validación implementado no tendría valor. Esto ocurre en el instante en que un cambio no es documentado; como resultado, un programa de educación es esencial para el personal de mantenimiento para prevenir situaciones de emergencia. Una vez entendido esto, la documentación de cualquier cambio hecho a un sistema o pieza del equipo, será elaborada permitiendo así, apreciar el impacto que pueda provocar, en su posterior validación.

Cada programa puede crear dudas sobre el porque y el para que de un proceso. Este entendimiento puede incluso auxiliarse de las BPM y enriquecimiento del trabajo.

Las sesiones de comunicación y educación de cualquier grupo – producción, investigación y desarrollo, etc. – refuerzan un espíritu de cooperación esencial para la validación. El desarrollo

VALIDACIÓN DE PROCESOS NO ASÉPTICOS EN AMBIENTE MULTIMEDIA.
IV. Organización para la validación

de un clima de cooperación, provocara que los beneficios del programa de validación se conviertan en una realidad.

4.6. COMUNICACIÓN.

Hasta este punto, sólo roles formales de los departamentos de validación han sido discutidos. Hay roles definidos por departamento y estos afectan la estructura organizacional y las relaciones interdepartamentales existentes.

La implementación del programa de validación se hace a través de varios niveles y el personal participante debe ser informado de la validación y sus beneficios, la importancia de la validación en los negocios es muy clara.

Tabla 12: Responsabilidades específicas de cada estructura organizacional dentro del ámbito del concepto de Validación de Procesos.

Ingeniería	Instala, califica y certifica la planta, equipos, instalaciones y sistemas de soporte.
Desarrollo	Diseña, optimiza y califica el proceso de manufactura dentro de los límites de diseño, especificaciones y requerimientos.
Producción	Opera y cuida las instalaciones de la planta, equipos, sistemas de soporte y los procesos específicos de manufactura dentro de sus límites de diseño.
CC/AC	Ayuda proporcionando y aprobando protocolos de validación, analiza, audita y verifica las especificaciones del proceso de manufactura.

<<Ortiz. M;1995.pág. 21>>

Finalmente, la interacción de profesionales de la validación con sus similares de diversas firmas farmacéuticas posee un extremado valor. Frecuentemente esto es llevado a cabo a través de patrocinios por asociaciones, universidades u seminarios. Estas reuniones son muy beneficiosas, no sólo porque se imparte conocimiento en presentaciones estructuradas, sino porque es una oportunidad de discutir informalmente los problemas de las empresas.

En el área farmacéutica de New York y Filadelfia los profesionales de la validación, regionalmente convocan de manera informal sesiones para discutir las consecuencias de la validación. Estas sesiones son fuente de mucha de la información conocida sobre este tema.

Además, ninguna discusión de la organización del personal de validación puede ser completa sin la inclusión del investigador de la FDA. Esta interacción es parte de cualquier trabajo experimentado de validación profesional. Aunque es anticipadamente un investigador de la FDA en la planta, aumenta el potencial de experiencia para llevar a buen fin el trabajo de validación.

La relación durante estas investigaciones frecuentemente provee cambios que pueden ser constructivos para la empresa en su paquete para la validación.

5. MANTENIMIENTO DE LA ORGANIZACIÓN.

5.1. EDUCACIÓN CONTINUA.

Para la realización continua de los objetivos de la validación, la calidad del personal debe de mantenerse. Un programa de educación continua es crítico para llevar a cabo esto. Es necesario para la organización proveer a los miembros del personal con oportunidades, para tomar cursos que puedan ayudar a permanecer al corriente en los adelantos tecnológicos. Al mismo tiempo, es responsabilidad de los empleados aprovechar estas oportunidades. Además no faltan organizaciones que patrocinen cursos de educación técnica. Estos cursos y seminarios son frecuentemente patrocinados por varias asociaciones, tales como, la Asociación Farmacéutica Mexicana, La Asociación de Fármacos Parenterales, el Instituto Americano de Ingenieros Químicos, etc. Los cursos que ofrecen estas organizaciones son frecuentemente en conjunto con conocidos miembros, Universidades y organizaciones profesionales que complementan la educación técnica y suman al curso un gran valor.

En general, los cursos muestran a los miembros del personal conocimientos básicos que pueden necesitar en su trabajo. La proliferación de equipo de computo en la industria hace necesario cursos de educación en computación para todos. Los miembros del personal de validación deben participar en la resolución de problemas y toma de decisiones, un curso que enseñe esto de manera lógica en los procesos será de beneficio.

Las oportunidades de capacitación son variadas. Desde sistemas computarizados, videos de aprendizaje interactivos, cursos en videocintas, etc, mostrando así que su necesidad puede ser cubierta con beneficio para todos.

5.2. TRANSFERENCIA ORGANIZACIONAL.

Otro punto de la fuerza técnica se encuentra en el departamento de transferencia del personal. Los profesionales de la validación deben estar conscientes de la calidad de los procesos de manufactura y aplicar estos conceptos en producción o en la organización del aseguramiento de la calidad.

Las áreas técnicas como ingeniería, también deben contar con personal que conozca la validación, su concepto y su aplicación. Porque la operación de validación interactúa con otras áreas, igualmente la transición de una a otra asignación debe poder llevarse a cabo.

Adicionalmente, el personal debe tener diferentes asignaciones dentro de la validación, que les permita atender situaciones en otros departamentos e incluso en otras empresas.

6. ALCANCE DEL TRABAJO DE VALIDACION.

6.1. GENERALIDADES.

El alcance general del trabajo de validación es realmente perceptible dentro de la sección relevante de las BPM; sin embargo, el alcance actual de la investigación varía demasiado de una compañía a otra. En algunas compañías, el trabajo de validación involucra todas las facetas de un medio de producción. Éste puede incluir todo los puntos que se dan a continuación:

6.2. CALIFICACIÓN DE EQUIPO:

La parte IQ puede abarcar puntos tales como construcciones adecuadas; servicios; los materiales de construcción del equipo; ubicación, exactitud y calibración de instrumentos.

La sección OQ, cubre generalmente una investigación para el control de las variables que ocurren con alguna pieza del equipo y operación.

Con respecto a productos no estériles, la calificación de equipo (IQ y OQ) puede ser realizada bajo las mismas consideraciones que se detallan en la fabricación de equipo para productos estériles; sin embargo, a reserva de que sea similar, surgen diferencias, la validación de productos existentes puede ser realizada de manera prospectiva o retrospectiva.

6.3. PRIORIDAD DEL TRABAJO.

Teniendo decidido el alcance de operación de los departamentos involucrados en la validación, es aconsejable realizar una lista, de acuerdo al orden de importancia o prioridad, de las categorías de los productos que serán estudiados. Enseguida, se da un ejemplo de una lista de acuerdo a la prioridad.

- Parenterales de gran volumen
- Parenterales de poco volumen
- Oftálmicos y biológicos
- Sólidos estériles
- Sólidos orales de baja dosis y alta potencia
- Otras tabletas y cápsulas
- Líquidos orales y tópicos.

Los productos que pueden causar más problemas, por no ser fabricados por procesos completamente controlados se dan al principio, sin embargo, se debe de recalcar que la validación y calidad de todos los productos son importantes. Otro método para determinar las prioridades del trabajo es clasificando los productos de acuerdo a su volumen de ventas. El trabajo de validación debe ser entonces iniciado con los productos que encabezan la lista de ventas. Este método se aplica más fácilmente a productos, como formas farmacéuticas líquidas y sólidas.

El beneficio se obtiene validando los procesos que influyen en gran medida el volumen total de producción, sin embargo, muchas compañías farmacéuticas tienen una amplia línea de productos con solo un pequeño porcentaje de productos que tienen un alto porcentaje de volumen de ventas. Esto significa que el beneficio más grande de la validación prospectiva será para los productos que encabezan la lista, y otros tipos de validación (retrospectiva, por ejemplo) pueden ser usadas para el resto de los productos.

7. PROTOCOLOS.

En el contexto de validación, protocolo, significa que da detalles de partes críticas de un proceso de fabricación, los parámetros que deben ser medidos, sus intervalos aceptables de variación y la manera en que un sistema es probado. El primer paso que se efectúa para realizar la validación es la elaboración de un protocolo de validación, donde se establece un programa definido de lo que va a realizarse, el manejo de los datos y los resultados esperados.

<<Ortiz, M; 1995, pág. 21>>



FIGURA 29: Obviamente los protocolos para las formas farmacéuticas estériles y no estériles difieren.

Tanto los protocolos para los productos estériles, como los que son para productos no estériles deben cubrir la certificación del equipo. Los protocolos para las formas farmacéuticas no estériles deben cubrir aspectos tales como: límites aceptables para los parámetros de operación del equipo, y procedimientos de muestreo para granulados. Las especificaciones también deben ser viables para las pruebas de ingredientes activos, tamaño de partícula y densidad aparente, si tales pruebas son aplicables.

Un protocolo típico puede definirse como un documento que muestra los detalles de partes críticas del proceso de fabricación, los parámetros que deben medirse, los intervalos aceptables de variación y la manera en que debe probarse un sistema. <<López, R;1998,pág. 24>>

Los elementos de un protocolo de validación pueden quedar establecidos como sigue:

1. Objetivos
2. Propósito
3. Frecuencia y condiciones de revalidación
4. Las características pertinentes de diseño del proceso o del equipo.
5. Antecedentes
6. Una copia del registro maestro de producción o del lote de producción
7. Cumplimiento y anexos de calificación
8. Un procedimiento real a seguirse en la validación
9. Descripción de la fórmula, técnica de manufactura y recomendaciones de seguridad
10. El muestreo, inspección y análisis en cada etapa
11. Control de condiciones de operación críticas retándolas cuando sea posible (límites)
12. Descripción completa de cualquier prueba requerida
13. Descripción de pruebas selectivas de productos en proceso y terminado y sus especificaciones
14. Los resultados esperados o criterios de aceptación
15. Responsables y aprobaciones
16. La importancia del desarrollo de un protocolo es absoluta.



**FIGURA 30: ELEMENTOS
QUE CONFORMAN UN
PROTOCOLO.**

8. DOCUMENTACIÓN.

Además del protocolo, es esencial otro tipo de documentación que permita aprobar el proceso para emplearse en la fabricación de rutina. La documentación requerida durante la organización de la validación es una parte esencial del trabajo. Varios tipos de documentos son necesarios y se ejemplifican a continuación.

- Reporte de la planta piloto (RPP) también conocido CPP "Protocolo de Desarrollo" que cubre experiencias del departamento de formulación, este documento es preparado por el personal científico en el departamento de investigación y desarrollo. Contiene una historia del desarrollo del producto. La fórmula y direcciones de manufactura usada en laboratorio, resultados obtenidos en pruebas a producto y estudios de estabilidad.
- Reporte técnico general (GTR) que cubre las experiencias de la planta piloto durante el escalamiento, detalla las experiencias ganadas en la escala piloto e incluye el tipo de trabajo de validación.
- Revisión de RPS (Reporte para Especificaciones del Producto) si es necesario, proporciona la fórmula, las direcciones de manufactura y el estándar de prueba destinado para ser usado durante la producción de lotes a alta escala. El sistema de aprobación para estas especificaciones incluye los departamentos de investigación y desarrollo, aseguramiento de calidad y producción. <<López, R;1998,pág. 25>>
- Para la producción de rutina, es importante registrar adecuadamente los detalles del proceso (por ejemplo, tiempo, temperatura, equipo usado) y registrar cualquier cambio que se haya presentado. Resulta útil mantener una bitácora de proceso, procedimientos estándar de operación (SOP)¹¹, reporte para especificaciones del producto(RPS) y direcciones de manufactura usada por el departamento de producción. <<López, R;1998,pág. 24-26>>

Los procedimientos estándar de operación se deberán implementar o actualizar para el equipo utilizado en la manufactura del producto. Además los operadores de producción requieren capacitación para asegurar la adecuada operación del equipo.



Figura 31: El registro de lote formula y direcciones de manufactura son escritos para los propósitos de producción desde la aprobación de documentos.

¹¹ SOP: Procedimientos Estándar de Operación, al documento que contiene las instrucciones necesarias para llevar a cabo de manera reproducible una operación. <<NOM-059 -STPS-1998.>>

Los Procedimientos Estándar de Operación (SOP) son procedimientos escritos que describen el cómo realizar las operaciones básicas en una planta. Estos procedimientos se deben escribir en un lenguaje suficientemente sencillo para una persona no-profesional que sin entrenamiento pueda entender. Son aplicables a muchas fases diferentes de una operación de manufactura.

- a. *Instalaciones.* Un tipo de SOP aplicable a las instalaciones físicas de la planta. A menudo, es importante mantener una bitácora que indique las fechas en que
- b. ciertas operaciones son hechas y los individuos que las realizaron. Debe contarse además con
- c. *procedimientos de limpieza,* de las paredes, los pisos, y techos. Las diferentes áreas dentro de una planta requerirán SOPs diferentes.

****Figura 32: PROCEDIMIENTOS DE LIMPIEZA DE INSTALACIONES**

XYZ CORPORACION.
PROCEDIMIENTO ESTANDAR DE OPERACIÓN.

TITULO: PROCEDIMIENTO DE LIMPIEZA PARA EL DEPARTAMENTO DE PROCESAMIENTO FECHA DE APROBACION: 6-11-00
PAGINA 1 DE 1

DIARIO (o como sea necesario)

1. Lave el piso en la mañana y al final del día, o cuando se necesario, con un detergente aprobado. Reemplace la solución de limpieza cuanto sea necesario. El piso debe ser limpiado cuando el departamento esta cerrado.
2. Sanitize el piso por lo menos una vez diariamente con un desinfectante aprobado. La esponja usada para la sanitización se debe colocar en un cubo de agua y burbujeada con vapor los primeros 15 minutos.
3. Vacie los contenedores de desechos.
4. Lave el tablero de control con un solvente como alcohol isopropilico.
5. Inspeccione los bombos y tanques - en la superficie de las paredes exteriores - y enjuague con un solvente.
6. Toda superficie rociada debe ser enjugada inmediatamente.
7. Todo desecho se debe depositar en los receptáculos apropiados de basura.

SEMANALMENTE

1. Lave las cortinas de plástico de la entrada con un detergente aprobado.
2. Sanitize el fregadero con un desinfectante aprobado.

Registro de verificación en la bitácora.

EMITIDO POR:
J.Juarez
A.López

APROBADO POR
E.Moreno
L.Salas

VALIDACIÓN DE PROCESOS NO ASÉPTICOS EN AMBIENTE MULTIMEDIA.
IV. Organización para la validación.

Otra categoría de SOP relacionado con la instalación física es el *control ambiental*. Tal SOP indicará los materiales aceptables para ser usados, las precauciones para prevenir la contaminación del producto y el personal, la frecuencia, y el procedimiento de control del área.

****FIGURA 33: PROCEDIMIENTO DE CONTROL AMBIENTAL**

XYZ CORPORACION
PROCEDIMIENTO ESTANDAR DE OPERACIÓN

TITULO: PROCEDIMIENTO DE CONTROL AMBIENTAL PARA CONTROL DE PLAGAS FECHA DE APROBACION: 8-15-00
PAGINA 1 DE 1

Se seguirá un programa para controlar pestes tal como insectos y roedores. Dos veces por mes la planta se inspeccionará. Las grietas y hendiduras se rociarán con una corriente líquida de una sustancia química aprobada para insectos. Si hay una apertura donde se sospecha un nido de cucaracha, - se usara un aerosol - no tóxico para el uso en establecimientos de fármacos. Se usaran señuelos en estaciones encerradas para roedores.

Los materiales siguientes sólo son aceptables para el uso en el control de pestes:

Las grietas y hendiduras (insectos) - Sustancia Química A
Aberturas (cucarachas) - Sustancia Química B
Señuelos para Roedor - Sustancia Química C

En la bitácora y en el SOP se deberán enunciar las operaciones efectuadas después de cada inspección quincenal.

Cada inspección deberá incluir lo siguiente:

1. Las cajas de señuelo y el chequeo para saber si se ha atrapado al algún roedor.
2. Mantenimiento debe notificar de cualquier cuerpo de roedor encontrado. La ubicación de la caja se debe incluir en la nota.
3. Un mapa listando las ubicaciones de las cajas de señuelo. Si una caja se aplasta se debe reparar y debe ser documentada dicha reparación. Los empleados deben proteger al producto contra la contaminación con pesticida.
4. Las áreas siguientes se verificarán y serán tratadas como se explico arriba:

A. Todas las oficinas	D. Áreas de embarque y recepción
B. Cafetería	E. Área de almacén
C. Laboratorio de Control de Calidad	F. Cuartos de descanso

5. Todas las áreas de producción deberán ser inspeccionadas y se reportara cualquier evidencia de insectos o roedores a mantenimiento inmediatamente.

EMITIDO POR:
K. Bosques
S. Baena

APROBADO POR:
E. Mariano
L. Soriano

<<Carleton, F;1986.pág. 374>>

Una tercera categoría de SOP relacionada a la instalación física cubre la función del mantenimiento de la planta. Los SOPs deben incluir el reemplazo de partes, la lubricación, el reemplazo de filtros, las trampas de limpieza, verificación de escapes.

La *seguridad* representa el cuarto tipo de SOPs relacionados con la instalación general. Además del hecho de que el personal puede ser afectado perjudicialmente, cuando se presenta un accidente, puede ocurrir una afectación al lote de productos.

Actividades domesticas se refieren a la quinta categoría de SOPs que se relacionan con la instalación básica. Las actividades domesticas relacionados especialmente con el almacenamiento y ordenamiento de materiales de modo que sean siempre identificables.

FIGURA 34. PROCEDIMIENTO DE MANTENIMIENTO DE LA INSTALACION

XYZ CORPORACION

PROCEDIMIENTO ESTANDAR DE OPERACIÓN

TITULO:

PROCEDIMIENTO DE MANTENIMIENTO
PARA VACIAR LAS LINEAS DE AGUA.

FECHA DE APROBACION: 10-20-00

PAGINA 1 DE 1

DIARIO

1. Vacíe el tanque T1 y T2 empleando las válvulas en la habitación del compresor.
2. En la unidad del desionizador, limpie la conexión "Y" con agua de canilla y reemplace.
3. Vacíe el tanque-caldera de agua usando la válvula de bola.
3. Registre todo trabajo hecho, y cualquier otra actividad de mantenimiento o las reparaciones, en la bitácora.
4. Informe cualquier daño al Supervisor de Mantenimiento.

EMITIDO POR:
B. Rojas
W. Trujillo

APROBADO POR
E. Mariano
L. Soriano

<<Carleton, F;1986.pág. 375>>

** Un procedimiento debe tener además objetivo, alcance (hacia quien va dirigido), definiciones, referencias.

VALIDACIÓN DE PROCESOS NO ASÉPTICOS EN AMBIENTE MULTIMEDIA.
III. Organización para la validación.

Una categoría de estos SOP describe la limpieza del equipo. Los SOP describen paso a paso el desensamblado y ensamblado, frecuencia y agentes de limpieza aceptados.

Los SOP de *esterilización* pueden ser incluidos con los procedimientos de limpieza para el equipo o pueden tratarse por separado.

La tercera categoría de SOP del equipo describen el mantenimiento. Estos SOP son similares en naturaleza excepto aquellos que se relacionan especialmente con el uso de equipo en producción y pruebas. Sobresale en estos procedimientos el que se incluya mantenimiento preventivo como lubricación, reemplazo de partes gastadas, desensamblado y limpieza, cambios de filtros, e inspección de problemas.

La *operación* de equipo es otra categoría de estos SOP. Este tipo de procedimientos es aplicable a tipos más complejos de equipo pero no a todos.

Los SOPs de *calibración* son necesarios para todo el equipo de medición. Temperatura, presión y velocidad de movimiento, peso son mediciones típicas desarrolladas por el equipo de producción.

c. *Personal*. Un tercer tipo de SOP se relaciona con el personal en una planta que está envuelto directamente con la manufactura y control de procesos. Como parte del sistema de SOP, estas descripciones del trabajo deben ser claras en la indicación de las responsabilidades del personal.

****FIGURA 36: PROCEDIMIENTO PARA EL PERSONAL**

XYZ CORPORACION
PROCEDIMIENTO ESTANDAR DE OPERACIÓN.

TITULO: PROCEDIMIENTO DEL PERSONAL
PARA CAPACITACION DE RUTINA

FECHA DE APROBACION: 4-20-88
PAGINA 1 DE 1

Todo el personal recibirá la instrucción proporcionada para su asignación de deberes y responsabilidades. La instrucción versara sobre las cuestiones de GMP activas, Seguridad, y de la naturaleza de los negocios de la compañía.

Todas las sesiones de entrenamiento serán documentadas en el Informe de Instrucción del Personal y sometidas a la conformidad del Director quien le dará mantenimiento.

EMITIDO POR:
A. Rojas
M. López

APROBADO POR:
E. Mariano
L. Soriano

<<Carleton, F;1986.pág. 380>>

Otra categoría de SOP del personal incluye practicas del personal y limpieza. En una planta farmacéutica, deben establecerse reglas y regulaciones sobre vestimenta adecuada, por ejemplo; uniformes, lentes de seguridad, cofias, joyería, fumar, comer o beber, almacenaje de artículos personales, y lavado de las manos. Un SOP muy importante es el que describe la capacitación del personal.

d. Control, El último tipo de SOPs incluye procedimientos que son más generales no cubiertos por los otros 3 tipos. Estos procedimientos incluyen *recepción, muestreo y almacenamiento de componentes* para asegurar que toda materia prima y componentes de empaque son inspeccionados al ser recibidos, muestreados, almacenados en bodegas, aprobados y liberados, o rechazados y puestos a prueba o almacenados como rechazos; *pruebas de estabilidad* para asegurar que hay datos adecuados para soportar la fecha de expiración de un producto y un programa continuo para asegurar la reproducibilidad de lotes de producto; *rotación de inventarios* para asegurar que la materia prima vieja sea usada primero o que los productos de más antigüedad en bodega sean embarcados primero; *muestreo de productos* para asegurar que las muestras son en número y tamaño correctos y que son retiradas de un número apropiado de contenedores con buen control microbiológico.

8.1. Plan maestro de validación.

La discusión del plan maestro de validación se centra en 4 puntos. Primero debemos definir "¿Qué es un plan maestro de validación?", segundo "¿Cuándo podría un plan maestro de validación desarrollarse?", tercero un "el formato del plan maestro" y cuarto sería "el breve potencial del plan maestro de validación."

Para iniciar con la discusión, debemos primero establecer definiciones comunes. El termino Plan Maestro de Validación, es en una forma simple, una recopilación documentada con objetivos y métodos usados para establecer el adecuado funcionamiento del equipo, sistemas, controles o procesos para la validación. La preparación de un Plan Maestro de Validación es requerido para todo proyecto de cualquier parámetro físico o complejidad.

El Plan Maestro de validación debe redactarse en forma clara y precisa, incorporando en general filosofía y expectativa del seguimiento de los esfuerzos en la validación. Se definen en general términos de pruebas naturales ejecutables. De identificación de los sistemas, equipo, controles, sistemas computacionales, en los procesos a ser validados.

El plan maestro de validación discute todos los aspectos del proyecto. Esto incluye no sólo la instalación, operación y calificación de funcionamiento sino otras actividades que incluyen

adiestramiento, mantenimiento, control de cambios, validación de sistemas computarizados y otras establecidas por las autoridades reguladoras. El adiestramiento debe incluir desde personal de limpieza hasta ejecutivos de áreas relevantes sobre BPMs incluyendo manejo domestico, equipo y operación de sistemas, limpieza, manipulación de material, seguridad, documentación, operaciones en general, sistemas computacionales, etc. El mantenimiento de la instalación, procesos y validación debe ser incluido en la planeación total de esfuerzos. Los cambios de control en el proceso de equipo, sistemas, software y procedimientos deben prepararse y deben establecerse los controles necesarios. La consecuencia crítica de las actividades para la validación de sistemas computacionales para su uso requieren especificaciones para el hardware y software por ello se incluyen en la discusión.

El PMV puede ser usado como una guía en la ejecución de un proyecto de validación y como una herramienta de mantenimiento para el desarrollo completo de dicho proyecto. El PMV debe ser completo y debe mostrar a detalle los requerimientos y definiciones adecuadas de las tareas del programa. En todos los casos el PMV debe aprobarse por los departamentos o grupos involucrados. En otras palabras, el PMV debe concordar con las responsabilidades y debe estar soportado en el funcionamiento de las tareas de validación.

El PMV es un documentos que debe desarrollarse durante, las etapas iniciales de la designación para un proyecto en construcción, el desarrollo de un nuevo producto, la planeación para la modificación de una planta o producto.

El PMV requiere de alta-cobertura dentro de numerosas disciplinas permitiendo decisiones apropiadas para lograr completar el programa total que incluya la validación.

En el pasado el PMV era desarrollado después de que todas las actividades fueran completadas pero entonces esto no servía para el propósito real.

El formato de un PMV es independiente. Se tienen multitud de formatos o estilos para la preparación de el PMV, revisados y aprobados por firmas a través del mundo. Es recomendable, que cada firma, en la medida que sea posible, establezca un formato común. Comúnmente el formato de una planta multinacional o una Internacional, permite que un auditor, interno o externo, después de una visita a un sitio pueda apreciar rápidamente otros sitios por auditar. Esta filosofía debe además ser aplicada a procedimientos y protocolos para auxiliar en el desarrollo de una meta común de calidad.

El método de comunicación para el esquema completo incluye sumarios, tablas y diagramas, esquemas de tareas y eventos, gráficos de organización y responsabilidades. Estas formas de comunicación ayudan en el completo entendimiento de todo el personal envuelto en las tareas totales del manual.

En general, el contenido debe designar y detallar los siguientes tópicos:

Introducción

Una recopilación del programa total incluyendo objetivo del programa de validación, el informe del soporte del programa y una descripción general de la instalación. Este es el primer paso de todo el personal en el proyecto que debe ser enterado del intento del proyecto de validación y proveer una plataforma para el estado que tendrá los límites de función para la instalación. Esto podría además ser el área del PMV que describa la aplicación completa de documentos para lo cual la instalación ha sido designada y la dirección del esfuerzo de validación.

Objetivo

Claro establecimiento de una manera concisa, del objetivo de la validación manera más completa, entendible que asegure todas las áreas posibles. El objetivo de la validación debe ser conveniente y mostrar completo el alcance de las tareas involucradas.

Enfoque

El enfoque que toma la validación es tan importante para la definición y etapa temprana como el objetivo de las tareas. Si una firma ha definido la política de validación entonces es verdaderamente fácil parafrasear estas políticas. Sin embargo, en algunas instancias una política de validación no esta completamente desarrollada, y es necesario definirla en el PMV.

Alcance

Otro tópico que puede citarse es sobre lo que va a validarse y el nivel de la validación. Usando la calificación de instalación, calificación operacional y calificación de funcionamiento o desempeño del sistema en la definición de actividades, el PMV podría enlistar el equipo y tipo de sistemas en una columna con la clase de pruebas requeridas en las otras columnas. Esto puede dar una visión concisa sobre el nivel requerido para cubrir toda la jornada en la validación. Como un ejemplo, un autoclave puede requerir todas las categorías de calificación, mientras que el servicio de drenaje puede sólo requerir la instalación y tal vez la calificación de operación.

VALIDACIÓN DE PROCESOS NO ASÉPTICOS EN AMBIENTE MULTIMEDIA.

III. Organización para la validación.

Criterios de aceptación

Una lista general de los criterios de aceptación para las tareas de validación debe definir en forma concisa cuando las tareas de validación son completadas satisfactoriamente. Si es posible, es esta etapa, los criterios de aceptación específicos debieran ser desarrollados para cada unidad que será validada. Los criterios de aceptación deben ser apropiados para la tarea ha realizarse y no deben ser excesivos (ni flojo, o restrictivo). Donde sea posible reconocer estándares nacionales o internacionales deben citarse las referencias de los documentos usados. Los criterios de aceptación destinaran los resultados de todas las fases de las tareas. Desde los métodos de identificación, la calificación de instalación satisfactoria, la calificación de operación completamente satisfactoria y la calificación de desempeño o validación del proceso completo. Debe ser claro y conciso sin dobles mensajes o malas interpretaciones.

Secciones auxiliares.

Las secciones auxiliares deben incluirse en el esquema de validación (ya sea en resumen o en forma detallada) mostrando los prerrequisitos para iniciar el programa de validación y todos los contrastes envueltos en la satisfacción de la validación.

El tronco organizacional de una validación debe ser preparado con cada rol claro y preciso descrito. Este organigrama debe incluir todas las áreas concernientes con el programa de validación. Debe incluir preparación de los procedimientos, adiestramiento, historial del desarrollo del proceso, control de documentación, soporte de mantenimiento, soporte de ingeniería, soporte de mantenimiento, soporte del proceso o producción también el desarrollo del protocolo, ejecución y reporte. Se sugiere que dentro de la documentación preparada el PMV. Se incluyan protocolos, reportes y procedimientos. En suma hay siempre desperfectos o información incompleta que dirigirá y definirá el método para establecer el manejo de las condiciones.

Fallas potenciales.

Diversas de las fallas de cada documento como en el caso de un PMV tienen que ser discutidas en esta parte pero deben ser resumidas por un investigador de la FDA y puede ser revisada por los participantes:

- 3 Escritos
- 3 Apropiado
- 3 Claro
- 3 Verificado
- 3 Aprobaciones.

VALIDACIÓN DE PROCESOS NO ASÉPTICOS EN AMBIENTE MULTIMEDIA.

III. Organización para la validación.

Escritos: Un documento escrito que explique los cómo, porqué y para que de un programa de validación y contestar las siguientes aseveraciones ¿"Esta el sistema validado" tienen todas las partes una oportunidad de discusión de las consecuencias?, ¿Se sabe realmente que es lo que se está haciendo?, ¿Se tiene información importante y crucial para el buen éxito y entendimiento del proyecto?

Apropiado: el documento más apropiado para las tareas. El más específico para la instalación del sistema, el desarrollo del proceso. El plan más descrito con un aprovechamiento razonable y establecer objetivos alcanzables. Pruebas más referidas o detalladas. Documentos de validación (protocolos, colección de datos, análisis de datos, estándares, guías, reportes) que pueden describir o referenciar la forma de hacerlos.

Claro: El PMV más fácilmente entendible por las personas asignadas para ejecutar la validación. Presentado en una manera que no use términos ambiguos para describir. Debe presentarse en medidas cuantificables contra un documentos cualitativo o definir las medidas cuantitativas detalladas en otros documentos.

Verificado: El PMV requiere de llaves de información y datos para verificar exactamente. Información impropia podría, llevar a errores múltiples en el desarrollo del uso de documentos.

Aprobaciones: El PMV debe leerse, digerirse y entenderse por las personas señaladas en el documento. A menudo las asignaciones son individualmente mantenidas en posiciones de autoridad quien tiene que delegar la responsabilidad de la preparación y entendimiento de PMV para otros pero tiene que retener la autoridad para señalar documentos.

C
A
P
I
T
U
L
O

V



CAPITULO V. LA VALIDACION DE PROCESOS Y EL ASEGURAMIENTO DE LA CALIDAD.

1. INTRODUCCIÓN.

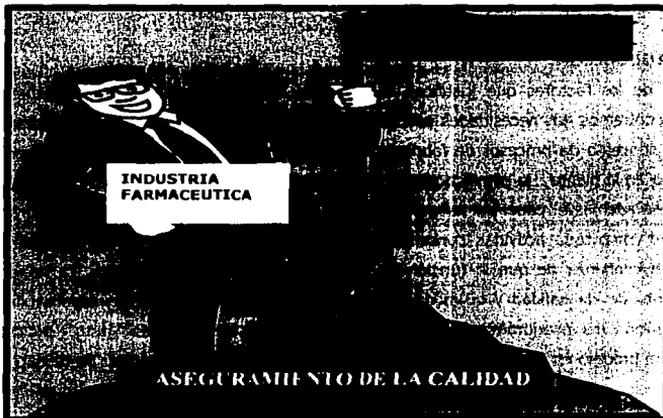
Dentro de los factores que justifican el desarrollo de documentación de la validación del proceso, encontramos las necesidades asociadas con las buenas prácticas de manufactura (BPM) actuales, el concepto de procesos de fabricación eficientes, el enfoque de equipo y la introducción de desarrollo en la planta, la planificación de actividades que implican el esfuerzo de la validación. Debe incluirse además el papel del aseguramiento de la calidad, Juran define el aseguramiento de la calidad como toda actividad concerniente, que proporcionar la evidencia necesaria para establecer la confianza de que la función de calidad se realiza adecuadamente. La relación del aseguramiento de la calidad y la validación del proceso va más allá de la responsabilidad de cualquier función del aseguramiento de la calidad (QA). No obstante, es justo decir que la validación del proceso es una herramienta del QA, porque establece un estándar de calidad para el proceso específico. Esta declaración a menudo incluye casi todo o todo, del precepto siguiente: es norma o política de la compañía proporcionar productos y servicios de una calidad conocida desde el inicio que cumpla con las necesidades y expectativas del cliente con relación al precio pagado y a la naturaleza de ofertas competitivas, de tal modo, que permita ser el líder en la reputación de la calidad del producto.

El aseguramiento de la calidad en compañías farmacéuticas personifica el esfuerzo de asegurar que los productos tienen la potencia, la pureza, la seguridad, y la eficacia representada en la compañía tal y como un producto de nueva aplicación (NDA). Se requiere un esfuerzo total entre las relaciones de trabajo desarrolladas entre aseguramiento de la calidad, desarrollo, y los departamentos de producción. Otros grupos tal como Ingeniería se pueden incluir en este esfuerzo. Tal programa de QA incluye algunos de los factores siguientes: la certificación de proveedores, los estándares para la satisfacción de cliente dentro y fuera de las organizaciones, etc. Además, se reconoce la necesidad de estándares de calidad para el personal implicado en la producción, en el desarrollo, y en el trabajo de aseguramiento de la calidad.

2. EL ASEGURAMIENTO DE LA CALIDAD Y LA ORGANIZACIÓN.

El aseguramiento de la calidad existe dentro de una organización no sólo en el mantenimiento de la función de calidad sino además en las actividades que ocurren a diario en las funciones técnicas y operacionales de la compañía. Estos grupos son responsables de la instrucción del

FIGURA 37: La validación de procesos y el aseguramiento de la calidad.



personal para lograr una cultura en la compañía basada en la calidad. Ellos desarrollan y llevan a cabo los procedimientos que gobiernan la composición del producto¹², el proceso de fabricación, los criterios de prueba, o el sistema operativo que asegura que la función de la calidad se realice adecuadamente. Jeater y otros resumieron las muchas facetas del trabajo de la validación dentro de una compañía farmacéutica. No importa cual sea la materia del trabajo de validación que se encuentre bajo prueba, el método de prueba (desafío) proporciona una medida del aseguramiento para las operaciones de la compañía. Además, hay una clara implicación entre una función aprobada y necesaria y la acción correctiva que se tomará para asegurar la conformidad en el área afectada. Por ejemplo, cuándo personal aprobado para las calificaciones es encontrado no satisfactorio, la instrucción o alguna otra respuesta de la administración debe emprenderse. Similarmente, cuando el diseño de un proceso o la instalación no son los adecuados, la mejora del proceso, el reemplazo, o el mantenimiento preventivo debe usualmente seguirse. Las otras áreas

¹² **Producto:** Es el resultado de un proceso específico.

Producto terminado: Al fármaco que ha cumplido con todas sus etapas de fabricación. Medicamento en su presentación final.

Producto a granel: Producto que ha cubierto todas las etapas del proceso de producción y que se ha sometido a etapas posteriores de acondicionamiento antes de convertirse en producto terminado.

Producto intermedio: Al material parcialmente procesado que será sometido a etapas posteriores de producción, antes de convertirse en producto terminado o bien en producto a granel. << NOM-059-STPS-1998 >>

VALIDACIÓN DE PROCESOS NO ASÉPTICOS EN AMBIENTE MULTIMEDIA.
V. La validación de procesos y el aseguramiento de la calidad.

sujetas, tal como materias primas y componentes, los procedimientos, envase y las funciones de fabricación y el equipo, recibirían igualmente la atención apropiada.

2.1. DESARROLLO FARMACÉUTICO.

Esta función es responsable del diseño de la forma de dosificación terminada así como también de la calificación del proceso de fabricación. Se puede usar una lista de verificación para desarrollar a fondo un programa para la validación de toda forma de dosificación sólida. La lista de verificación habilita al científico a determinar qué datos se deben reunir y cuáles datos demuestran que el proceso esta bajo control.

La base de los puntos de la lista de verificación (checklist) es como sigue: el desarrollo de conocimientos sobre la composición de la fórmula, desarrollo de conocimientos sobre el proceso y los equipos usados, y para entender las influencias mutuas de la composición de la fórmula y proceso (o equipo).

Estas listas de verificación (checklists) son útiles tanto para la formulación como para el desarrollo estratégico del proceso. Forman también la base para agregar valor al trabajo realizado. Se sugiere que estos checklists se modifiquen para satisfacer el alcance del desarrollo del programa y deben hacerse igualmente aplicables para los proyectos pequeños o grandes. Además, son una actividad que forma parte de la planificación que también será útil como base para el protocolo de validación.

El aseguramiento de la calidad asociada con el esfuerzo de desarrollo farmacéutico se incluye para las funciones generales siguientes:

1. Para el aseguramiento de diseño de formulaciones válidas
2. Para la calidad del proceso que será escalado según el tamaño de producción de los lotes
3. Para ayudar al diseño del protocolo de validación
4. Para la fabricación de biolotes para el programa clínico que se volverá el objeto de la aprobación de la FDA en el despacho de aduanas
5. Para trabajar con producción y diseño para desarrollar y llevar a cabo el programa de la calificación para el equipo de producción y sistemas instalaciones /procesos
6. Para desarrollar métodos analíticos validados que permitan:
 - a. Llevar a cabo el programa de estabilidad
 - b. La comprobación de materias primas y el producto terminado
 - c. El desarrollo de especificaciones de descargo para las materias primas

VALIDACIÓN DE PROCESOS NO ASÉPTICOS EN AMBIENTE MULTIMEDIA.
V. La validación de procesos y el aseguramiento de la calidad.

y el producto terminado

d. La comprobación de material procesado en ciertas fases específicas

TABLA 13: LISTA DE VERIFICACION PARA LA OPTIMIZACIÓN/VALIDACIÓN DE FORMAS DE DOSIFICACION ORALES SÓLIDAS.

- A. Composición de la tableta: Provee la razón para la presencia de cada ingrediente en la formula.
1. ¿ Cuales son las propiedades "normales" de cada ingrediente?
 2. ¿ Estas propiedades cambian en la formula bajo estudio?
 3. ¿ Cuales son las características de la mezcla inicial, de la granulación seca y húmeda?
 4. Densidad "compactada" vs. "aparente" de la mezcla.
 5. Distribución del tamaño de partícula en la mezcla.
 6. Área superficial de la mezcla final.
 7. Propiedades de flujo, tal como ángulo de contacto.
 8. Contenido de humedad, si es aplicable.
- B. Evaluación y Selección de Procesos: determinar los pasos necesarios en el procedimiento para iniciar a escala piloto.
1. Operaciones de mezclado (si son aplicables). Determinación del tiempo de mezclado óptimo basados en:
 - a. ¿El mezclado excesivo causa demezclado o segregación de los componentes? Esto es importante, especialmente si la medida/densidad de la partícula de los polvos/granulación varia ampliamente.
 - b. ¿Cuáles pruebas son usadas para asegurar la uniformidad del producto final? ¿ En cuanto a uniformidad de contenido, variaciones de peso?
 2. ¿ Es la granulación adecuadamente mezclada para lograr la distribución deseada del ingrediente activo en la mezcla?
 3. ¿ Verificar si hay posibilidad de interacción entre los procesos y los efectos sobre el núcleo de la tableta en la compresión?
 4. Verificar las características de la mezcla: densidad aparente, distribución del tamaño de partícula; contenido de humedad (si es aplicable).
 5. ¿ Algún ingrediente afecta la densidad de la mezcla final?
 6. ¿ Cual es el funcionamiento de mezclado a 30, 50, y 100% de la capacidad de trabajo?

<<Nash, R;1995.pág. 193>>

TABLA 14: LISTA DE VERIFICACIÓN CONCERNIENTE AL EQUIPO DE MEZCLADO PARA LA OPTIMIZACION Y VALIDACIÓN DE FORMAS DE DOSIFICACIÓN SÓLIDAS.

1. ¿Cuál es la capacidad de trabajo del equipo?
2. ¿Es la eficiencia del equipo afectada por la densidad del material?
3. ¿Cuál es el rango de carga apropiado para asegurar la uniformidad y homogeneidad en la mezcla?
4. ¿Cuáles son las características de manejo de material que tiene el equipo?
5. ¿Es el equipo capaz para la granulación humedad de polvos?
6. ¿Puede el equipo calentar la mezcla de polvos, o es necesario secar el granulado?
7. ¿Podría utilizarse un secador de alto vacío como auxiliar en el proceso de secado?

<<Nash, R;1995.pág.194>>

La mayoría de los procedimientos de VP sirven para mostrar cómo la función desarrollada logra el objetivo de agregar valor a su trabajo. Los pasos son como sigue:

1. Definir el proceso y determinar qué pasos del proceso son críticos. Si el tecnólogo tiene el progreso adecuado desde la etapa de la lista de verificación a la etapa donde el proceso se conoce y esta perfectamente entendido, estos pasos pueden identificarse prontamente.
2. Definir qué variable del proceso se usará como dispositivo de monitoreo de cada etapa del proceso.
3. Generación de datos. Durante el desarrollo, los datos generados mientras el proceso se califica determinarán los límites de especificación para cada prueba. Durante el desarrollo estadístico se escogerá la regla empírica de "tres sigma" o algún otro criterio uniforme para establecer sus límites de especificación. Por otro lado, deben existir los cuidados específicos necesarios para asegurar que no se presente una desviación en el desempeño del producto.
4. Evaluar constantemente los datos del desarrollo de la validación. Comparar los datos con los límites de la especificación listados en el protocolo.
5. La función de la validación revisa los resultados de todas las series de la validación que usan el protocolo como una base de comparación.

2.2. PRODUCCIÓN.

Este departamento necesita la validación del proceso por varias razones. Primero, el programa completo de la validación sirve para la transferencia formal del proceso a la función de la producción. No garantiza que nada fallará, pero dirá qué el proceso validado no requerirá ser examinado para establecer algún cambio. La validación del proceso es también útil para la función de la producción, porque los datos engendrados se pueden usar también como una base para el control estadístico del proceso (SPC). Los datos de la validación habilitan a una compañía a desarrollar una base de datos. Los datos de la validación llegan a ser una base para juzgar si ha habido un cambio estadístico en el proceso.

El aseguramiento de la calidad en la producción es el resultado de una planificación cuidadosa, Ekvall y Juran se refieren a la dominación de arreglo y dominación de la maquinaria en su discusión sobre la calidad en la fabricación. La validación del proceso transcurre hacia la dominación de arreglos porque esta actividad procura la documentación de los parámetros variables de proceso que están bajo el control, que significa que los resultados de prueba del proceso están dentro de sus límites de especificación.

Cuándo la producción desarrolla un plan de operación, incluirá los estándares de calidad que complementan el esfuerzo de la validación y son como sigue:

1. La calibración del equipo: Esta función de calidad para la producción se compone de un programa viable de calibración para el equipo que proporciona datos de prueba de un proceso o una indicación mensurable usada en el proceso controlado. Este esfuerzo es también el compromiso continuo de la producción de mantener su equipo como se documentó para realizar durante la calificación de la instalación (IQ) y actividades de calificación de operación (OQ).

2. Monitoreo y prueba del proceso. El aseguramiento de la calidad del proceso de producción ocurre también dentro del plan de inspección, que se lleva a cabo en el proceso de prueba. El propósito de probar es proporcionar el aseguramiento de que el proceso progresivo va a rendir un producto uniforme y un proceso sólidamente reproducible.

3. La instrucción del personal. Esta función de la calidad habilita a la administración a determinar el nivel verdadero de productividad de su personal, ya que no será medida en términos de unidades hechas, sino que, será concentrada en el número de unidades hechas correctamente. Así, la instrucción depende realmente del ambiente de producción de la compañía, esto es, la compañía evalúa las calificaciones del personal y responsabilidades que necesitan llevarse a cabo para su operación.

4. El desarrollo de los procedimientos estándar de operación (SOP). La instrucción se logra y es mantenida por el uso de manuales de operación. Los SOPs complementa el esfuerzo de la validación del proceso asegurando que el personal realizará su trabajo en una manera consistente con los objetivos de la validación.

5. El desarrollo de un sistema de bitácoras. La Bitácora es otro vehículo del aseguramiento de la calidad que complementa el esfuerzo de la validación del proceso.

6. El uso de limpieza, instrucciones precisas de operación, que incluyen la documentación del desempeño del proceso y comprobación. El sistema de la compañía incluye la emisión de un registro magistral de la producción y el control (para cada serie).

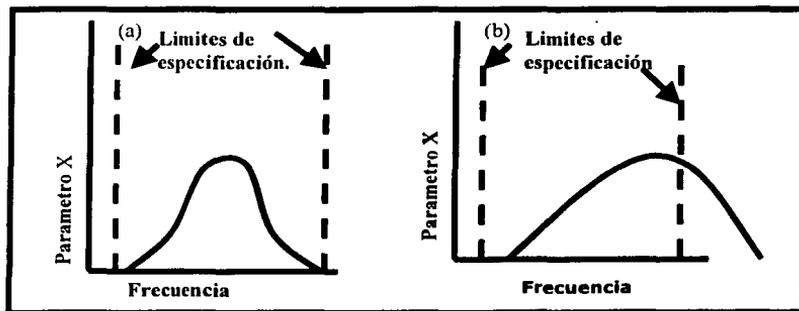
Estos ejemplos muestran cómo los estándares de calidad se establecen en la producción y cómo pueden mejorar la búsqueda de calidad.

2.3. ASEGURAMIENTO DE LA CALIDAD.

El QA funciona para controlar principalmente el hecho de que la función de calidad se realiza. Su papel en la validación del proceso se asocia prontamente con sus funciones principales. Por ejemplo, realiza las pruebas que demuestran que la uniformidad de contenido del producto se cumple. Puede realizar también la evaluación estadística de los resultados de prueba para mostrar que el proceso es reproducible. El QA inicia la acción para deshacerse del producto no conforme. Aplica los criterios de la inspección y pone las especificaciones para la aprobación del producto o el rechazo. Analiza las quejas del producto para aprender que tan efectivo es el programa de prueba

para prevenir que el producto rechazable alcance el mercado. Un enfoque que la QA usaría para asegurar que un proceso está bajo el control es el esfuerzo asociado con el concepto de capacidad de proceso. La definición estadística de la capacidad del proceso es que todos los valores medidos entran a una distancia de 6- sigma. La información se usa para mostrar que el proceso está bajo control en un período de tiempo así como también determina si hay cualquier conducta anormal. La validación del proceso es una herramienta del QA en este caso, porque sus datos se usarán como origen para los datos de la curva desarrollada por el concepto de la capacidad del proceso. La técnica implica sobreponer los límites de tolerancia en la representación gráfica (en otras palabras, curva de distribución) de la curva de la capacidad del proceso. Si los extremos de la curva se encuentran dentro de los límites de tolerancia reproduciblemente, el proceso se considera adecuado. Finalmente, si la anchura de la curva no favorece a ambas partes de la curva dentro de los límites de la tolerancia reproduciblemente, el proceso se considera inadecuado.

FIGURA 38: Determinación de la capacidad del proceso enfocado gráficamente. (a) Proceso adecuado; (b) Control inadecuado del proceso.



<<Nash, R;1995.pág.197>>

La revisión de la tolerancia es una opción que se puede limitar, pero es especialmente posible, especialmente si la base para establecerlos han cambiado. Por ejemplo, se pueden establecer los límites apretados de tolerancia para la dureza de la tableta o friabilidad porque los datos disponibles pueden requerir un enfoque conservador. Sin embargo, después que los datos se han reunido en un período de un año, la experiencia del producto puede sugerir que la distancia de la tolerancia debe ser verdaderamente más alto (o más bajo). Finalmente, el aseguramiento de la

VALIDACIÓN DE PROCESOS NO ASÉPTICOS EN AMBIENTE MULTIMEDIA.
V. La validación de procesos y el aseguramiento de la calidad.

calidad es el esfuerzo tomado para asegurar la conformidad con regulaciones gubernamentales para los sistemas, para las instalaciones y para el personal implicado con la fabricación de los productos. Las revisiones del QA variarán bastante en el alcance para lograr el aseguramiento. Estas responsabilidades incluyen las revisiones del registro de serie, las críticas del diseño del producto, la actividad de la validación del proceso, y, posiblemente, las revisiones de otros departamentos de operación.

3. LA VALIDACION DE PROCESOS COMO UNA HERRAMIENTA EN EL ASEGURAMIENTO DE LA CALIDAD.

3.1. HERRAMIENTAS GENERALES DEL ASEGURAMIENTO DE LA CALIDAD (QA).

En la organización de actividades que pueden llegar a considerarse como herramientas del aseguramiento de la calidad, la validación del proceso se debe considerar la herramienta principal, porque no sólo implica las actividades de muchas unidades de la organización sino también bases para probar que el proceso esta bajo control. Proporciona la evidencia documentada de que la función de la calidad existe para el proceso de fabricación. Forma parte de una serie de actividades del aseguramiento de la calidad que las ciencias farmacéuticas han emprendido para determinar la objetividad del grado de materias primas que se debe usar, las materias con las que se debe formular y procesar, de los productos durante su vida de estante, y el comportamiento de la forma de dosis in-vivo. Una descripción breve de estas actividades se rinde en los párrafos siguientes.

3.1.1. ESPECIFICACIONES PARA MATERIAS PRIMAS Y SUS LIMITES DE ACEPTACIÓN.

Todas las materias primas¹³ se prueban antes de ser usadas en un producto farmacéutico. Estas materias deben reunir los estándares de calidad, o las especificaciones¹⁴ significativas, y sus límites se deben establecer para que el uso peligroso, impuro, y de materias ineficaces no se permita en el producto. Los laboratorios de control correrán las pruebas o tendrán a un analista que los realice, pero el QA asegurará que los procedimientos del laboratorio se sigan apropiadamente y sean documentados. Además, el QA asegurará que ninguna materia prima se libere impropiaemente.

¹³ **Materia prima.** Sustancia de cualquier origen que se usa para la elaboración de fármacos.

¹⁴ **Especificación:** Descripción de un material, sustancia o producto, que incluye los parámetros de calidad, sus límites de aceptación y la referencia de los métodos a utilizar para su determinación. << NOM-059-STPS-1998 >>

3.1.2. ESPECIFICACIONES PARA LOS PRODUCTOS Y LÍMITES DE ACEPTACION.

Las responsabilidades del QA son esencialmente las mismas para materias primas y productos finales. Todos los productos terminados se prueban para determinar si reúnen los estándares requeridos de calidad. Estas pruebas ayudan a caracterizar el producto para que el QA/QC puedan determinar si el producto tiene la potencia apropiada y es seguro, puro, y eficaz. Mas estas mezclas deben reunir límites de especificación, los tecnólogos farmacéuticos deben cerciorarse de que la especificación reuniría los mismos estándares que se establecieron para materias primas y productos.

3.1.3. ESTABILIDAD DEL PRODUCTO.

Un programa de estabilidad se emprende para determinar si el producto mantendrá sus características de calidad a través de su vida de anaquel. Este esfuerzo incluye estudiar la estabilidad física y química del producto bajo condiciones de entorno específicas, tal como almacenamiento a temperatura ambiente de la habitación, la humedad, la luz, y los desafíos de calor. Además, su esterilidad (o el carácter microbiano) puede ser determinada bajo ciertas condiciones.

El QA asegurará que el perfil de estabilidad para una materia prima, el producto a granel, o el producto acondicionado se documenta apropiadamente. Además, asegurará que la marca final del paquete incluya una declaración de la fecha de vencimiento, que se determinara en el programa de estabilidad. En este caso, sólo se puede concernir que el método de prueba usado para mostrar el fin es adecuado.

3.1.4. BIODISPONIBILIDAD.

La biodisponibilidad ha llegado a ser una parte importante del esfuerzo del aseguramiento de la calidad "probar" que el producto mantiene su potencia, la seguridad, la pureza, y la eficacia durante su vida de anaquel. Desde que la Biodisponibilidad se introdujo, el científico no ha estado satisfecho con la equivalencia química del producto, y esto ha aumentado el esfuerzo del aseguramiento de la calidad. El estudio de la Biodisponibilidad es necesario para saber cómo la fisiología del cuerpo y su bioquímica son afectadas por la molécula del fármaco dentro de la disponibilidad. La concentración del fármacos en los líquidos del cuerpo, su habilidad de unirse a proteínas, su tasa de metabolismo, su habilidad de presentar el metabolito activo en el sitio de acción necesario, y la tasa de excreción del cuerpo son las herramientas utilizadas para medir la concentración de fármaco. Así, el conocimiento acerca de la biodisponibilidad de un producto habilita al tecnólogo a desarrollar ciertos estándares de calidad para ese producto. El concepto de usar el biolote (i.e., un producto del lote usado para estudios clínicos) como una referencia habilita

a la compañía del patrocinador para buscar los métodos analíticos que mostrarán que series posteriores son semejantes a las series de referencia.

3.1.5. CAPACITACIÓN Y DOCUMENTACIÓN.

Las responsabilidades asociadas con la validación del proceso y el aseguramiento de la calidad dependen del entrenamiento del personal de fabricación y la documentación de sus actividades. Tales actividades ayudan a formar el estándar reconocido de calidad que una compañía farmacéutica construye para sus productos. Esta capacitación del personal se lleva a cabo de acuerdo a los procedimientos uniformes requeridos por la BPM. El documento incluye la valoración excesiva y la revisión de estos procedimientos. Otros registros documentan cómo en una serie del producto fabricado, los incidentes o las desviaciones excepcionales ocurrieron, advierte la existencia de rechazos, quejas del producto, y la investigación y análisis (si es necesario) de anomalías.

FIGURA 39. Aseguramiento de la calidad.



3.1.6. VALIDACION DEL PROCESO.

Esta actividad evalúa el proceso de fabricación. Su desarrollo agrega un elemento de calidad al producto, porque demuestra que el procedimiento se realiza bajo las condiciones previamente establecidas. Es a menudo reconocido que el equipo en uso y/o los pasos del proceso pueden afectar la biodisponibilidad del producto o sus especificaciones de liberación. El propósito de la validación del proceso es proporcionar la evidencia documentada de que un proceso es reproducible y que consistentemente brindará un producto puro y eficaz, el control del proceso de fabricación hace posible un aseguramiento de la calidad en la elaboración del producto. <<Nash, R;1995.pág.189>>

C
A
P
I
T
U
L
O

VI



CAPITULO VI. COMPONENTES DE LA VALIDACIÓN.

1. INTRODUCCIÓN.

Existen muchas definiciones propuestas de validación, pero actualmente no hay una universalmente aceptada. Adicionalmente hay dos conceptos, frecuentemente usados en la literatura de la validación de procesos que son "calificación" y "desafío."

En este sentido definiremos a continuación lo que a los términos validación, calificación y desafío entre otros se refieren:

Calificación: Es la acción de verificar o confirmar que un objeto cumple con ciertos requisitos para su adecuado funcionamiento, sin que sea necesario realizar una evaluación cuantitativa, esto es, se determina que el objeto en cuestión cumpla con los atributos así como funcionar adecuadamente, conforme a diseño original.

La calificación se realiza para garantizar por escrito, mediante el cumplimiento de un protocolo de calificación que las instalaciones, equipo y/o personal, realmente posean los elementos mínimos necesarios para realizar la función, para la que fueron diseñados o bien capacitados; para la obtención de calidad específica de un producto.

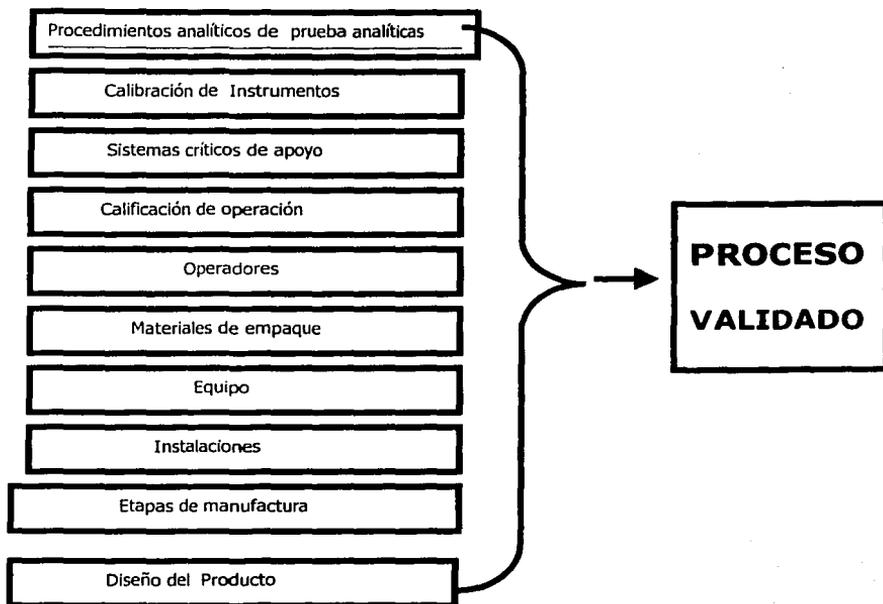
Desafío: "Las pruebas de desempeño para determinar los límites de capacidad para los componentes de un proceso de fabricación. Los límites de capacidad no significan necesariamente desafíos hasta la destrucción, pero sí los límites de la variación dentro de un nivel definido en el que la calidad puede asegurarse"

Por otra parte las **pruebas de reto** se diseñan para determinar los límites de capacidad de un componente de un proceso de manufactura. Los límites de capacidad no son necesariamente retos al equipo para su destrucción, sino límites de variación dentro de los cuales se define o puede asegurarse la calidad de un producto. <<Escobar, 1995, pág. 16>>

La optimización de procesos - optimizar el proceso para la eficiencia al máximo manteniendo los estándares de calidad - es una consecuencia natural de este estudio científico de variables del proceso y su control. La validación implica esencialmente una determinación de las variables críticas y la distancia aceptable de estas variables, seguido por el control continuo de estas variables. Hay numerosas maneras de alcanzar estos objetivos.

La validación de un proceso requiere la calificación de cada uno de los elementos importantes del proceso. La importancia relativa de un elemento puede variar dependiendo del proceso. Algunos de los componentes comúnmente considerados en un estudio de validación de procesos incluye:

FIGURA 40: La calificación de cada uno de los componentes de un proceso da como resultado un proceso validado.



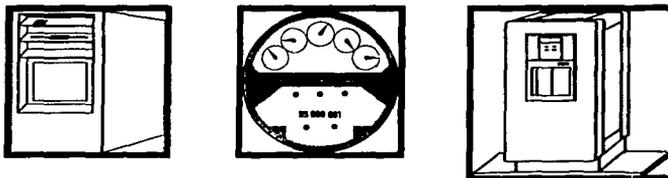
1.1. PROCEDIMIENTOS ANALÍTICOS DE PRUEBA.

Los procedimientos analíticos de prueba se usan para determinar la potencia del ingrediente activo, niveles de impurezas o productos de degradación, etc. La calificación de un procedimiento para una prueba analítica requiere de la demostración de exactitud, precisión, especificidad, sensibilidad y linealidad del método. Los criterios de aceptación dependen del propósito del método. El ensayo de la potencia de un principio activo debe ser tan precisa y exacta tanto como la determinación de productos de degradación no tóxicos. Los procedimientos para pruebas analíticas se usan en la calificación de otros componentes del proceso, por lo tanto su calificación es una de las primeras tareas a realizar.

1.2. CALIBRACION DE INSTRUMENTOS.

Un proceso farmacéutico emplea muchos instrumentos de medición para controlar el proceso. Este control se alcanza automáticamente por un mecanismo apropiado de realimentación o por ajustes manuales de un operario. En cualquier caso, la calibración apropiada del instrumento de medición es crítica para el proceso. Algunos instrumentos que necesitan de calibración¹⁹ son termómetros, los medidores de presión, medidores de humedad relativa, medidores de conductividad, los relojes, las alarmas, etc. La calibración se puede definir como la comparación de una medida estándar o un instrumento que detecta, correlaciona, reporta, y/o elimina por medio de ajustes automáticos cualquier variación en la exactitud del artículo que se compara.

FIGURA 41: Calibración de instrumentos.



La validación significa el control de las variables. Una variable es el equipo, el instrumento, y la exactitud del instrumento de medición. Esta variable se controla a través de la calibración. Algunos instrumentos del laboratorio que necesitan ser calibrados son las balanzas, los espectrofotómetros, los cromatógrafos, las calculadoras, las computadoras, los potenciómetros, los reómetros, etc.

Antes de los estudios de validación se debe asegurar, que el equipo usado para monitorear, controlar y evaluar el proceso se encuentra en las mejores condiciones. Así la calibración se lleva a cabo en etapas tempranas del programa de validación. Las especificaciones y la frecuencia de calibración deben ser relacionadas al uso del artefacto o el instrumento en el contexto del proceso completo.

¹⁹ Calibración: Conjunto de operaciones que determinan, bajo condiciones específicas, la relación entre los valores indicados por un instrumentos o sistema de medición, o los valores representados por una medición material y los valores conocidos correspondientes a un patrón de referencia.<< NOM-059-STPS-1998>>

1.3. SISTEMAS CRITICOS DE APOYO.

En esta calificación se realizan los estudios necesarios para comprobar la eficiencia del sistema, incluyendo desarrollos matemáticos para corroborar su funcionamiento, teniendo como herramienta de apoyo a la estadística, y también se efectúan retos a dicho sistema, con la finalidad de evaluar la posibilidad de mejorar el rendimiento y obtener beneficios adicionales.

Un sistema de apoyo es algún sistema en general que la planta necesita para operar diario. Estos incluyen sistemas de ventilación, la red eléctrica, el vacío para limpiar, abastecimiento de agua y otros. Estos son sistemas que deben operar en un cierto nivel con el fin de mantener el nivel o la calidad requeridos para el producto final.

Algunos ejemplos de sistemas críticos de apoyo son:

HVAC. - la calefacción, la ventilación, y aire acondicionado

Agua. - agua para inyección, agua Purificada, agua potable

Vapor de agua.

Aire Comprimido.

Sistema de Desagüe.

Nitrógeno.

La calificación de un sistema crítico de apoyo de la planta se compone de tres fases:

1. Diseño.
2. Instalación y desafío.
3. Monitoreo

El diseño del sistema, o la definición de uno existente, es la primera fase. Los datos técnicos de los componentes del sistema (los filtros, desionizadores, los compresores, las válvulas, etc.) deben ser localizados, revisados, y cotejados. Se debe dibujar la distribución del HVAC, el agua, y sistemas de desagüe. Al definir un sistema existente, es probable que las deficiencias del sistema se identifiquen para su corrección (instalación de cañerías, piezas deterioradas, los declives inexactos de presión, filtración inadecuada, etc.). La segunda fase implica cerciorarse de que el sistema instalado se realice como fue diseñado y, si es posible, desafiar el sistema para cerciorarse de que para entradas normales y razonables la salida del sistema es aceptable. Finalmente, el sistema se debe controlar en intervalos regulares para cerciorarse de que continúa funcionando apropiadamente.

1.4. CALIFICACIÓN DE OPERACIÓN.

La calificación de operación enlista los componentes críticos, intervalo de operación, definido por la especificación y diseño actualizado en base a los sistemas de control y monitoreo. <<García,

J.:498.pág.28>>

La operación es el componente más importante en un proceso. Así la calificación del operario por entrenamiento y experiencia es absolutamente esencial para el éxito del programa completo de validación. Un operario sin entrenamiento puede anular el trabajo hecho en calificaciones de otros componentes del proceso. El operario calificado es entrenado en el total de aspectos que conforman el trabajo - técnico, supervisión, productividad, las buenas prácticas de fabricación, etc. No es importante que en el programa de capacitación acentúe la necesidad de hacer cambios en un proceso validado sino acerca de las consecuencias del cambio, tal como la necesidad de revalidar el proceso si el cambio es significativo. Frecuentemente, los problemas y los fracasos que ocurren son causados por cambios hechos en un sistema completamente estudiado y validado, por personal bien intencionado.

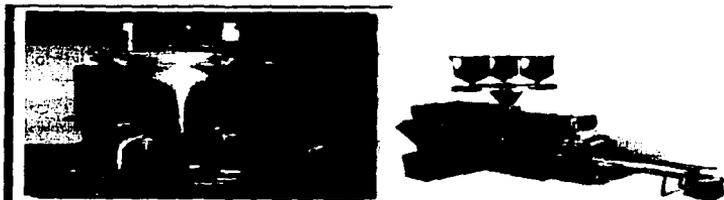
1.5. MATERIAS PRIMAS Y MATERIAL DE EMPAQUE.

La calificación de materias implica el establecer especificaciones para todos los parámetros críticos de estas materias. Estas especificaciones se deben establecer de acuerdo a su propósito en el producto y al uso final del producto. Frecuentemente las materias tendrán las especificaciones encontradas en una farmacoepa oficial, tal como una especificación de tamaño de partícula para un ingrediente en una formulación para una suspensión. Segundo, los vendedores deben ser calificados. La calificación del vendedor incluye generalmente pruebas a muestras y una revisión de las instalaciones del vendedor. Para un producto parenteral, el sistema de cierre del contenedor es especialmente importante. Las necesidades especiales de cuidado deben ser tomadas para asegurar la compatibilidad del cierre de contenedor con el producto y que el cierre sea capaz de mantener la integridad del producto.

1.6. EQUIPO.

La calificación del equipo comienza con el diseño o selección del proceso, seguido por la instalación y comprobación de que el equipo funciona como se desea. La calificación del equipo requiere también el desarrollo de procedimientos escritos que describan el modo apropiado de operación para el equipo, el desarrollo, de un programa preventivo de conservación, la validación de los procedimientos de limpieza, y de la instrucción de uso para el personal o supervisar el uso del equipo. Los procedimientos de limpieza deben mostrar la remoción adecuada del producto o la

suciedad y la aceptabilidad de niveles bajos de agentes de limpieza, solventes, etc. Si el equipo debe estar estéril o libre de pirógenos, los procedimientos que se usen para alcanzar esto tienen que mostrar su efectividad. La computadora se usa frecuentemente como equipo de control del proceso y control de esterilización. La calificación de una computadora es en la mayoría de los casos semejante a la calificación de otro equipo del proceso. El sistema controlado por computadora se debe desafiar para cerciorarse de que el sistema funcionará apropiadamente bajo una variedad de condiciones y con varias entradas. Normalmente el vendedor de equipo suministrará software para revisar el sistema. La seguridad del sistema debe conservarse bajo modificaciones del programa, como fallas de energía, etc. Periódicamente el sistema de computadora se debe verificar para asegurar que trabaja todavía como se planeo.



bonln.centroamerica.com.

FIGURA 42: Equipo.

basf_pharma.com

1.7. INSTALACIONES.

Describe las características físicas y funciones del equipo o proceso a validar, enumera las especificaciones de diseño, así como planos y manuales de operación, verifica los servicios necesarios en la instalación, como agua, vapor, electricidad, aire comprimido y ventilación, anexa a los registros de calibración de los instrumentos de medición presentes en el sistema..

La calificación de instalación incluye cuatro partes:

1. Diseño
2. Construcción
3. Verificación
4. Mantenimiento preventivo y comprobación.

En el diseño o fase de planeación se deben considerar entre otros el propósito del servicio, el producto o productos que va a fabricarse, los requerimientos de BPMs y eficiencia, además del costo.

Debe supervisarse cuidadosamente la fase de construcción para asegurar que todas las especificaciones se cumplan. En el proceso de verificación de la construcción de los servicios deberá checar que se cumplan todos los requerimientos empezando con la construcción misma y terminando con la instalación y calificación del equipo y sus sistemas críticos.

FIGURA 43: Instalaciones.



La fase de verificación se documenta y de ser necesario deben modificarse las especificaciones de diseño e ingeniería.

FIGURA 44: Sistemas críticos.



Finalmente en la última fase limpieza, saneamiento y monitoreo del medio ambiente, se establecen procedimientos para el mantenimiento preventivo y comprobación. <<Ortiz, M; 1995.pág.26>>

Es importante mencionar que el flujo de personal, equipo y materiales no debe ser cruzado, sino lo más lineal posible, (lo que suele denominarse "Layout lineal"). Las uniones entre pisos, muros y techos tanto en áreas asépticas²⁰ como en áreas de fabricación no estériles, deben ser de tipo sanitario²¹, fácilmente sanitizables, que no desprendan polvos, libres de grietas, etc. Con

²⁰ **Área:** Cuarto o conjunto de cuartos y espacios diseñados y contruidos bajo especificaciones definidas.

Área aséptica: Zona comprendida dentro de un área limpia, diseñada y contruida para minimizar la contaminación por partículas viables y no viables, manteniéndola dentro de límites preestablecidos.

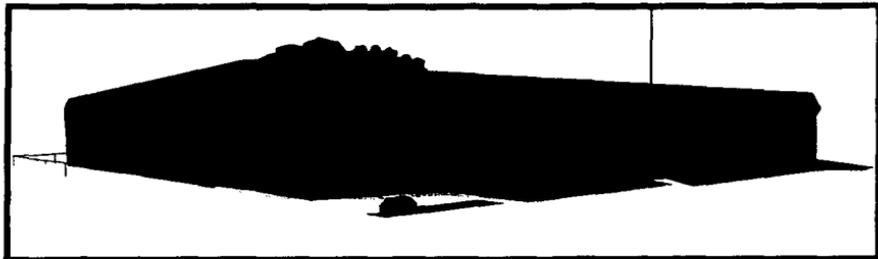
Área crítica aséptica: Zona dentro del área aséptica en la cual el producto, los recipientes y/o los dispositivos de cierre esterilización, están expuestos al medio ambiente.

²¹ **Acabado Sanitario:** Terminación que se le da a las superficies interiores de las áreas con la finalidad de evitar la acumulación de partículas viables y no viables y facilitar su limpieza. << NOM-059-STPS-1998>>

respecto a la cantidad de luz para trabajar dentro del área, es necesario cuantificarla como iluminación, entendiéndose esta como el cociente de flujo luminoso por la superficie que lo recibe.

Y por supuesto todo debe estar debidamente documentado, con planos, especificaciones escritas, etc. <<Escobar, F,1995,pág.21>>

FIGURA 45: Monitoreo del medio ambiente.



Como hemos visto en el ámbito de la validación de procesos, la calificación de las instalaciones en las que se van a fabricar los productos farmacéuticos, ocupan un lugar de suma importancia, ya que ellas constituyen el medio ambiente que estará en contacto directo con el producto. La calificación de instalaciones obedece la verificación de aspectos cualitativos y cuantitativos conforme a establecimientos regulatorios oficiales, como la FDA en USA y la SSA en México. Podemos clasificar los atributos a verificar como sigue:

- e Pisos
- e Paredes
- e Techos
- e Iluminación (tipo e intensidad)
- e Medio ambiente (temperatura y humedad relativa)
- e Numero de cambios de aire por hora
- e Presión positiva o negativa (según la forma farmacéutica que se desee fabricar, negativa en el caso de sólidos y positiva en el de líquidos y estériles)
- e Ventanas
- e Puertas
- e Paso a través de paredes

- e Servicios:

Instalación eléctrica

Agua

Drenaje

Extracción de polvos

- r Terminado sanitario
- r Espacio libre necesario para manejar las materias primas y/o graneles y limpieza del equipo que este instalado dentro del área en cuestión.
- e Manejo de materiales y flujo de personal, lo más lineal posible. <<Escobar, F;1995.pág.23>>

1.8. CALIFICACIÓN DE FASES DE MANUFACTURA.

Para cada tipo de forma farmacéutica hay varias etapas claras en el proceso de fabricación que necesitan ser calificadas para validar el proceso completo. Por ejemplo para una forma sólida oral tenemos las fases siguientes:

1. Mezclado
2. Secado
3. Mezclado
4. Compresión
5. Acondicionamiento²²



FIGURA 46: Producción de sólidos.
Ref.CLESTRA.

Adicionalmente otras fases podrían ser calificadas dependiendo del método de fabricación. El departamento de QA se encarga de realizar actividades planeadas y sistemáticas, con el objeto de brindar la confianza apropiada, de que un producto o servicio cumple con los requisitos de calidad especificados.

²² **Acondicionamiento:** Son las operaciones por las que un producto a granel tiene que pasar para llegar a ser un producto terminado. << NOM-059-STPS-1998 >>

Aprobación por aseguramiento de la calidad (QA)

Para dar cumplimiento a los fines que persigue este departamento, existen tres áreas específicas que son:

- Auditoría interna de calidad: Revisa periódicamente de manera documentada la correcta aplicación de las BPMs por parte del personal de planta, en instalaciones, procesos y servicios. La manera en que funciona este departamento, es realizando un programa de auditorías de manera anual, contemplando las diversas áreas de la planta que de manera directa o indirecta se relacionan con la calidad con que se fabrican los diferentes productos.
- Documentación: Controla todo lo relacionado a las especificaciones, licencias, permisos, autorizaciones, monografías, maquillas y procedimientos estándar de operación, entre otros.
- Liberaciones: Es la parte del aseguramiento, que se responsabiliza de revisar las muestras (para analizar y de retención) de los lotes fabricados, entregados por personal de producción o los inspectores de calidad, así como la documentación anexa, que amparan la fabricación y describen el proceso mediante el cual se hicieron. Una vez aceptada la entrega de conformidad a los criterios establecidos, se mandan dichas muestras a la unidad de control de calidad para ser analizadas. <<García, J;1998.pág.33-35>

1.9. DISEÑO DEL PRODUCTO.

El diseño del producto se compone de la formulación, el contenedor/sistema de cierre, el procedimiento básico de fabricación y las especificaciones del control de calidad y metodología. Aunque el diseño del producto sea normalmente responsabilidad de investigación y desarrollo tecnológico, es sabio implicar al personal de la planta, ya que su experiencia y conocimiento de la misma son capacidades que pueden ser muy valiosas. Un producto mal diseñado puede ser imposible de validar y controlar en su proceso. Considere las consecuencias de una formulación que es inherente o inadecuadamente inestable, de las especificaciones o metodologías demasiado apretadas o bien de las pruebas analíticas que no sean robustas.

Para validar algo hay que hacer o declarar obligaciones legales, para soportar el hecho.

Cuando el sistema se haya en proceso de validación, puede llamarse calificación. Por consiguiente, la validación del proceso conduce a un punto en el que un sistema es declarado calificado.

Estas condiciones preestablecidas son llamadas especificaciones. Cada parte del sistema de equipo-manufactura, producto, componentes e instalación necesitan especificaciones, para la hora de la validación, el equipo de inspección conoce que grupo de reglas tiene que establecer. <<Cartleton,

F:1986.pág.31>>

VALIDACIÓN DE PROCESOS NO ASÉPTICOS EN AMBIENTE MULTIMEDIA.
VI. Componentes de la validación.

Hay un tipo particular de especificaciones conocidas para cada procedimiento. Los procedimientos necesarios, para cada caso, las guías de operación de maquinaria en su uso correcto y su equipamiento que pueda producir calidad consistentemente una vez conocidas las especificaciones de validación.

Otro tipo de especificaciones son los criterios de aceptación de la calidad, o "QAC". Como su nombre declara, los QAC definen los criterios que en operación en orden para ser aceptados.

<<Carleton, F,1986 pág.31>>

C
A
P
I
T
U
L
O

VII



CAPITULO VII. CALIBRACIÓN Y CERTIFICACIÓN.

1.INTRODUCCIÓN.

La validación en instrumentos de medición permite evaluar, indicar, aminorar, corregir y/o eliminar las posibles fuentes de error que por el instrumento se producen, de igual forma, permite conocer las principales fuentes que ocasionan incertidumbre en un sistema de medición experimental. Dentro de una planta farmacéutica, se encuentran diferentes departamentos relacionados con la elaboración del medicamento, desde su desarrollo, producción, control de calidad, y distribución al mercado, todas las acciones que se realizan sobre este, nos lleva en una sola dirección, la medición de sus propiedades.

Medir es una palabra simple, que dentro de la industria farmacéutica tiene una gran variedad de aplicaciones, como lo es medir el espesor y el diámetro de una tableta, la densidad y el pH de un jarabe, la viscosidad de una crema, el peso de las materias primas o un granel, la conductividad del agua con que se fabrica, la temperatura de un proceso, la presión generada en el recipiente en que se manufactura, etc. <<García, J;1998.pág.2>>

1.1.DEFINICIÓN DE CALIBRACIÓN.

La medición que se ejerce de principio a fin en la elaboración de medicamentos, significa determinar sus propiedades de manera cuantitativa, y que coincida el resultado final, de acuerdo a los parámetros con que fue desarrollado. Además existen procesos durante este desarrollo tales como los estudios de estabilidad, en que es importante medir y controlar las condiciones climáticas.

Junto al concepto de validación, se toma en cuenta el de Calibración, el cual en Estados Unidos ha existido desde varios años atrás, iniciándose su estudio en el *National Bureau of Standards* (NBS), actualmente *National Institute of Standards and Technology* (NIST), que a sus vez, elaboró las primeras normas referentes a calibración, también otros organismos se dedicaron a normalizar las cuestiones de medición y los diferentes sistemas para ello, como la *American National Society Institute* (ANSI), y las más conocidas en México, las *Military Standards*.

<<García, J;1998.pág.8-12>>

Pero, ¿Qué es la calibración?. La calibración es un proceso mediante el cual se demuestra que un instrumento trabaja dentro de condiciones normalizadas, este proceso permite verificar al instrumento de medición en cualquier momento contra un patrón o estándar conocidos, y reducir, por lo tanto, los errores de exactitud. <<Espinoza, M;1994.pág.88>>

1.2. EL LABORATORIO DE METROLOGÍA DENTRO DE LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA.

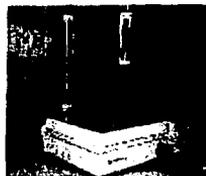
La historia de la Industria Farmacéutica, muestra que desde el principio, para elaborar algún preparado con fines medicinales, fue necesario adicionar sólido en una cantidad específica del ingrediente con propiedades curativas o, agregarlo a un líquido con la finalidad de facilitar o coadyuvar su ingestión. Posteriormente, con el uso de la balanza, ya era posible medir cantidades precisas de los ingredientes. Aunado al auge tecnológico, los ingredientes con propiedades curativas, se combinan con otras sustancias (denominadas excipientes), dando origen a los medicamentos, ahora no sólo se hace necesario cuantificar el ingrediente activo²², sino a todos y cada uno de los excipientes, para así garantizar la cantidad de medicamento administrada al paciente.

Para realizar las mediciones, muchas veces se adquiere equipo desde sencillo hasta el más sofisticado, del cual muchas veces el usuario desconoce sus propiedades, no siempre se cuenta con la experiencia suficiente para saber acerca de la variabilidad de una marca a otra, así como entre diferentes modelos de una misma firma.



balanzassje.com

FIGURA 47:
Instrumentos de medición.

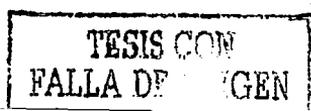


Ref.tucan.vis.edu.co/cursos,

Es aquí donde interviene el personal de un laboratorio de Metrología. Tener un departamento que realice calibraciones y dé soporte a todas las áreas de la planta representa un fuerte soporte económico, puesto que requiere de instrumentos patrón de gran exactitud, servicios de planta, se requiere desarrollar una gran habilidad de relación con los diferentes departamentos de la planta, así también como proveedores y otras compañías que cuenten con laboratorio de Metrología propia entre otras muchas cosas.

En un laboratorio de Metrología se deben elaborar políticas propias, apegadas a la normalización existente. Tales como las BPM, los procedimientos estándar de operación así como normas nacionales e internacionales. <<García, J;1998.pág.17-20>

²² Principio activo: A toda sustancia natural, sintética o biotecnológica que tenga alguna actividad farmacológica, y que se identifique por sus propiedades físicas, químicas o acciones biológicas, que no se presenten en forma farmacéutica y que reúna las condiciones para ser empleadas como medicamento o ingrediente de un medicamento. <<Ref. NOM-059-STPS-1993>>



2. COMPONENTES DE UN PROGRAMA DE CALIBRACIÓN.

Los componentes de un Programa de calibración se identifican a continuación.

TABLA 15: COMPONENTES DE UN PROGRAMA DE CALIBRACIÓN.

La decisión de inclusión
Instalación del Instrumento
Selección del instrumento
Estándares y Laboratorio de estándares
Calibración del Instrumento
Capacitación
Documentación
Alcance del programa (planeación a largo plazo)

Control de la calibración:

Política y procedimientos
Sistema de programación
Desempeño de la medición
Agencias Exteriores de calibración
Sistema de respuesta de límites de tolerancia (orientado al producto)
Sistema de intervención
Acción Correctiva

<<Carleton, F;1986.pág48>>

Los detalles necesarios para establecer el tipo del programa necesitado por una firma específica, y cómo aplicar ese programa inicialmente, y como mantener la mejora que se estableció inicialmente el programa descrito. Esta sección (y el resto de este capítulo) menciona los elementos sobresalientes para un Programa de Calibración que son especialmente importantes para la certificación. Estos aspectos importantes son:

2.1 SELECCIÓN DE INSTRUMENTOS.

Aunque el Programa de la calibración deba ser operado generalmente por el departamento que dirige la compañía, la organización del aseguramiento de la Calidad debe tomar un papel activo en muchos aspectos del programa, en la verificación del uso de los instrumentos de medición del Programa de Calibración. Una de las áreas donde las filosofías están orientadas a la calificación es Aseguramiento de la calidad cuya acción debe ser efectiva en la selección de instrumentos. Así como en los procesos de producción, se da a menudo un enfoque económico al diseño del proceso

de fabricación para producir sólo producto "bueno" (antes que procurar la inspección de la calidad en el producto). Es también apropiado utilizar las filosofías orientadas a la prevención en la calidad inicialmente en la compra de instrumentos de medición. Esto ayudará en el aseguramiento de la calidad de la medición en una forma progresiva cuando el instrumento se usa. Una filosofía que dirija la calificación del instrumento y su adecuación (con respecto a la calificación de la medición que se debe hacer) puede ayudar a asegurar el éxito de un Programa de Certificación y los ingresos económicos asociados con instrumentos apropiados de medición.

2.1.1. INSTRUMENTACION ADECUADA.

Cuándo se hace referencia a la adecuación del Instrumento, la consideración dada al sistema de medición debe ser "suficientemente exacta" y reunir las necesidades de medida del producto, del proceso, o de trazabilidad de medida. El término "Suficientemente exacta" se define a través del uso de la razón de incertidumbre (U_R), que es el cociente de la exactitud del sistema de medición (o el estándar) entre la tolerancia del producto, el proceso, o instrumento de medida (sistema) que mide o ajusta. Las razones de incertidumbre (U_R) de 1/3 a 1/4 se consideran generalmente mínimas, y las razones más pequeñas (1/5, etc.) proporcionan una confianza más alta de la adecuación.

$$U_R = \frac{\pm 2s \text{ exactitud del instrumento}}{\pm \text{tolerancia del producto, procesos, o instrumento de medición bajo calibración.}}$$

<<Carleton, F;1986.pág49>>

Donde S = la desviación estándar del instrumento obtenida en forma similar que en el desarrollo del instrumento o de la información de validación de manufactura y la tolerancia asociada con los límites de aceptación.

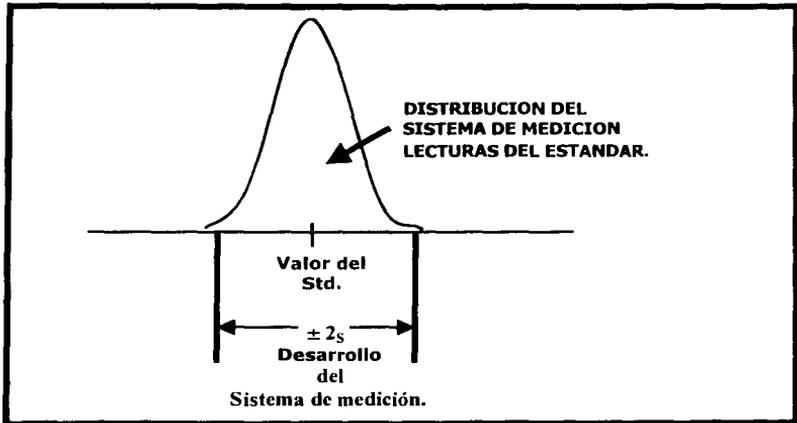
La base para considerar el desempeño de un sistema de medición como una distribución estadística se describe en la *Instrument Society of America Recommended Practice 55.1* como: "es sólo controlando el proceso de manufactura o un proceso de medición que se puede lograr obtener el surgimiento de una población estadística."

A pesar de que un sistema sea específico para una medición o una familia de instrumento/sistema siga una distribución normal, la consistencia del proceso que se desarrolla

bajo un enfoque estadístico aplicado al desempeño del instrumento, las medidas de sistema, y el programa de calibración, proporcionan una base para la evaluación del programa, para la decisión y mejora eventual de la exactitud de la medición.

FIGURA 48: Habilidad del sistema de medición para un estándar de medición.

<<Carleton, F;1986.p4g50>>



2.1.2. SELECCIÓN DE INSTRUMENTOS NUEVOS.

La inclusión de consideraciones en el Programa de calibración para la selección de instrumentos nuevos puede parecer, a algunos, exceder las fronteras tradicionales del Programa de Calibración. La selección de instrumentos nuevos en principio para el Programa de Calibración tiene un enfoque de calidad orientado principalmente a la prevención.

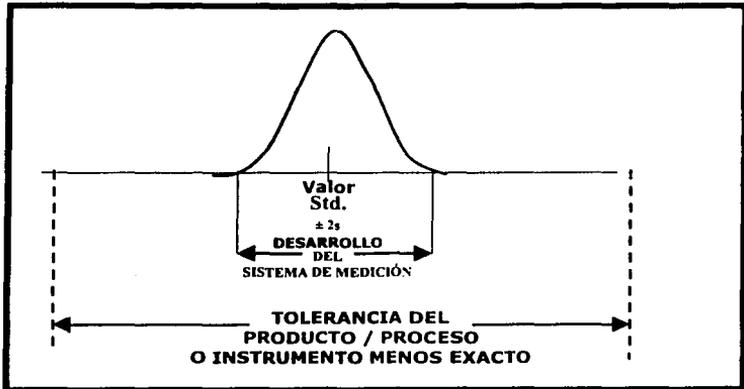
La exactitud del instrumento y la Interacción del sistema: Siempre hay ciertas inexactitudes inherentes asociadas a cualquier sistema de medición, y al especificar un instrumento se debe tomar en cuenta la magnitud de estas inexactitudes antes de escoger el más adecuado. En estos casos, por sencillez, es aceptable tratar todas estas inexactitudes reuniéndolas (agregando sus desviaciones típicas) y obteniendo la desviación típica del sistema:

$$S_{\text{sistema}} = (S^2_{\text{instrumento}} + S^2_{\text{ambiente}} + S^2_{\text{distribución variable}} + S^2_{\text{sensor}} + \dots)^{1/2}$$

<<Carleton, F;1986 p4g51>>

FIGURA 49: Sistema de medición con $1/4$ de razón de incertidumbre.

<<Carleton, F;1986.pág50>>



El costo general del instrumento y consideraciones de mantenimiento:

Generalmente se observa que el uso de un instrumento semejante a los que ya satisfacen exitosamente las necesidades, en muchos casos no es posible. Cuando es necesario comprar un nuevo tipo de instrumento (para la planta), se debe entender que existirán costos más altos asociados con instrumentos más exactos. Algunos de los factores que hacen potencialmente más alto el costo incluyen:

1. El costo inicial básico de ese instrumento (un costo de tiempo).
2. El aumento en el costo asociado con mejores estándares y la transferencia de estándares para calibrar este equipo (un costo de tiempo).
3. La calibración, no sólo a causa de la novedad del equipo de estándares y medida, sino también porque se debe ejercitar más cuidado en el uso y el ajuste de la mayor parte del equipo (costo progresivo).
4. El aumento en la exactitud del equipo significa generalmente un aumento en su complejidad.
5. El procedimiento nuevo de calibración debe hacerse por escrito (un costo de tiempo).

Si se requiere un nuevo tipo de instrumento, se sugiere la siguiente secuencia de pasos para buscar un fabricante:

1. Buscar inicialmente una razón de incertidumbre (previamente discutida) que se encuentre en $1/4$ (o menor) y que el factor de riesgo se encuentre en los extremos de los límites de aceptación.

2. La calidad demostrada por los fabricante al uso y los instrumentos con los que el personal de la planta se encuentra familiarizado.
3. Si los instrumentos de la planta no han demostrado calidad en la operación, puede funcionar normalizar con otro fabricante los criterios que describen las entradas de otras fuentes. Estas entradas podrían incluir:
 - a. Poca frecuencia de reparación, la comodidad de la reparación, y de la calibración
 - b. La estabilidad del instrumento en cuanto a tiempo y condiciones ambientales
 - c. Un análisis del costo para la estandarización o normalización y la posibilidad de negociar un arreglo amplio de la planta o corporativo que valora un suministrador o proveedor de calidad
 - d. La instrucción ofrecida por el fabricante y el costo de esta instrucción.

Las Consideraciones específicas de la aplicación. Junto con la consideración primaria en la selección del instrumento (con una apropiada razón de incertidumbre), se deben seguir otros aspectos en el proceso de la selección:

1. *El historial y el intervalo de control y calidad:* el historial, que puede o no ser una parte del sistema del control, puede no obstante ser la herramienta primaria para la aceptación o el rechazo del producto, la calidad del proceso y, ocasionalmente, los datos de investigación.
2. *El ambiente de la instalación del instrumento:* además, el historial o bitácora de uso de instrumentos críticos se deben localizar con accesibilidad suficiente para permitir que las calibraciones requeridas puedan ser realizadas con exactitud.
3. *Los costos de la calibración:* Los costos Anuales de la calibración a menudo exceden el costo inicial de un instrumento, especialmente para instrumentos sencillos tales como medidores de presión, termómetros, y algunos controladores.
4. *El procedimiento de la calibración:* El procedimiento específico de la calibración debe ser establecido y bien definido antes de la operación de prueba de algún instrumento crítico.
5. *Los instrumentos fuera de proceso:* Aunque el suministro se refiera principalmente a instrumentos de proceso, deben hacerse las mismas consideraciones en la selección de artefactos tales como micrómetros, calibradores, balanzas, etc., cuando éstos serán usados para medidas críticas en productos o componentes.

El uso de este tipo de lista de verificación en la selección de instrumento es una cuestión especialmente sencilla si el Programa de Calibración se ha aplicado efectivamente en la investigación y desarrollo tecnológico y áreas que establecen la especificación de una compañía.

2.3. CONTROL DE LA CALIBRACIÓN.

Los siguientes componentes de un Programa comprensivo de calibración representan los sistemas y los controles que mantienen la adecuación y viabilidad progresivos del programa.

1. Los Procedimientos de la calibración

Cada instrumento se debe calibrar según un procedimiento escrito. Un requisito mayor de documentación es el registrar el "como se encontró" los datos antes de cualquier ajuste del instrumento.

2. El sistema de planificación.

La calibración periódica del Programa de calibración de instrumentos es un requisito claro para la elaboración de un medicamento (CFR 21, la Parte 211) y (CFR 21, la Parte 820) así como las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM).

3. Documentación.

La documentación es la espada de doble filo del programa. Mientras la documentación proporciona la oportunidad de analizar los resultados documentados de la calibración para mejorar el programa, proporciona también la oportunidad para que los auditores externos realicen a fondo una revisión de un programa.

4. Las Agencias externas de Calibración

Las agencias externas de calibración son las firmas, no internamente empleadas, que se emplean para realizar la conservación y/o la calibración de instrumentos en el Programa de calibración.

5. Respuestas del Sistema Fuera de la tolerancia

Desde el punto de vista del aseguramiento de la calidad del producto, los sistemas de revisión del producto inician cuando los instrumentos se encuentran fuera de la tolerancia y representan un sistema significativo de protección del producto (después de hecho). El aseguramiento de la calidad entonces usa estos datos, los registros de la producción, y el producto verdadero (si es necesario) para valorar el riesgo posible para el producto.

3. CERTIFICACIÓN DE LA VALIDACIÓN DESDE LA PERSPECTIVA DEL ASEGURAMIENTO DE LA MEDICIÓN.

El objetivo del programa de certificación del proceso es demostrar, en una base de tiempo, que se puede fabricar producto aceptable. El Programa de Certificación debe incluir no sólo los requisitos de especificación asociados con cierto proceso de fabricación o equipo, sino también los sistemas y controles progresivos (inclusive la revisión) que asegurarán la adecuación progresiva del producto.

FIGURA 50: Trazabilidad NBS

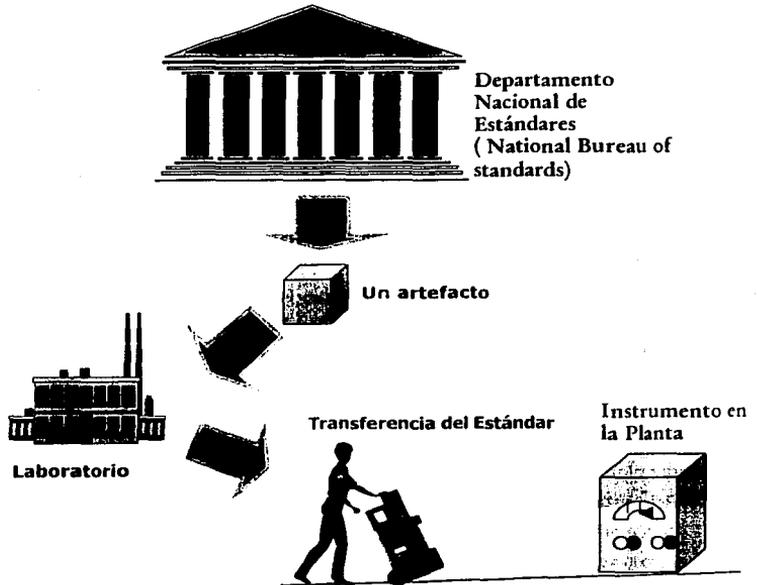


TABLA 17: COMPONENTES DEL PROGRAMA DE CERTIFICACIÓN.

Hay 4 aspectos importantes para este programa:

Calificación (Equipo)

- a. Equipo
- b. Instalación
- c. Operación.

Validación (producto/proceso)

- a. Desarrollo y conocimiento del protocolo.

Sistemas en marcha o funcionando.

- a. Calibración, Control de cambios, Mantenimiento, Capacitación, etc.

Certificación.

- a. Confirmación de mantenimiento que entre otros aspectos complete y contenga el mantenimiento aplicable a sistemas en marcha.

<<Carleton, F;1986.pág57>>

3.1. CALIFICACIÓN DE EQUIPO.

La fase de calificación de equipo implica la evaluación del equipo que se implicará en la certificación contra las especificaciones de compra o cualquier otro requisito del equipo. La fase de la calificación del equipo de la revisión del instrumento de medición debe incluir lo siguiente:

¿En realidad son estos los instrumentos de medición (qué se requieren para hacer las mediciones claves)?

¿Son ellos una parte del Programa de Calibración?

¿Son ellos suficientemente exactos para reunir los requisitos de la exactitud del proceso, las pruebas, y las medidas de la certificación?

En consideración con cuál de los instrumentos se debe incluir en la actividad de la certificación, uno debe considerar el instrumento obvio así como también el instrumento oscuro que se localiza en el interior de nuestro panel de control.

3.1.1. INSTALACIÓN DEL EQUIPO.

La fase de la certificación de la instalación del equipo se refiere a la verificación de que el equipo del proceso, la tubería, y la fuente de poder se instalaron como en el diseño original. Algunos de los factores de instalación del instrumento de medición que se deben establecer como parte de un Programa de Certificación incluyen los siguientes:

Ambiente: ¿Es afectado el instrumento por el ambiente en que se instala o el ambiente a través del cual sus señales se transmiten? ¿Se asociaron los efectos potenciales con las señales que transmite el sensor?

¿Aspectos Sanitarios/ capacidad de limpieza: el instrumento y sensores asociados se instalan de tal manera que es posible su limpieza, su movimiento, o sanitización de tal manera que no se cause daño cuando estas actividades se realizan? ¿Se puede localizar el instrumento en un área donde los requisitos de limpieza y vestimenta del técnico de la calibración o el personal de mantenimiento y sus herramientas se aminoran? ¿Causa la instalación del instrumento "puntos muertos"?

La calibración: Cuando es posible, que los instrumentos se calibren en el lugar, entonces:

- a. La calibración se realiza en el ambiente en el que instrumento opera.
- b. Se aminora el daño potencial al instrumento cuando es desmontado, movido, y vuelto a instalar.
- c. El tiempo de inactividad se aminora.

Propiedad sensible de la variable de interés: ¿Se tiene la propiedad de sensibilidad de la variable de interés: el sensor del instrumento mide exactamente el parámetro de interés?

Accesibilidad: Las consideraciones de accesibilidad incluyen montar el instrumento en una ubicación de caja fuerte y no apretada (para que técnicos de calibración o personal de mantenimiento puedan dedicar su atención completa a la comparación y/o el ajuste exacto del instrumento).

3.2.2. CALIFICACIÓN DE OPERACIÓN.

La calificación operacional dirige preguntas tales como:

¿Actúa el equipo verdaderamente según las especificaciones?

¿Se encuentran las tasas designadas de flujo (bajo condiciones de "no carga")?

¿Gira a 1800 revoluciones por minuto?

¿Puede calentarse a la temperatura de diseño?

En consideración al Programa de Calibración durante la fase de calificación operacional, en la primera oportunidad se corre para determinar si el instrumento de medición medirá verdaderamente un parámetro en el proceso. Estas calibraciones deben ser realizadas con procedimientos escritos, contra estándares apropiados, por técnicos calificados de calibración. Se deben colocar letreros engomados de calibración en instrumentos durante el Programa de Calibración.

3.3. Validación (Producto/Proceso)

En la fase de la validación del Programa de Certificación, la oportunidad ahora existe para confirmar que muchos de los juicios que se dirigieron durante el diseño tienen el afecto apropiado en el proceso de fabricación o en el producto. Idealmente, la validación permite un juicio en cuanto a la presencia de una diferencia de medida entre varias condiciones de exposición del proceso/ producto y si la condición es "sentida" por el instrumento del control del proceso.

3.4. SISTEMAS EN MARCHA O FUNCIONANDO.

Como se describió anteriormente, se debe establecer que los sistemas en marcha proporcionen la seguridad de que el producto o las materias aceptables se entregarán en una base progresiva.

TABLA 18: ALGUNOS SISTEMAS TÍPICOS EN MARCHA QUE AFECTAN LA CERTIFICACION (PARA UN CUARTO LIMPIO).

Programa de Calibración

Control de cambios (equipo, procedimientos, especificaciones)

Mantenimiento

Control o monitoreo ambiental

Auditoria

Capacitación

Inspección de entrada

Recertificación

Otros

<<Carleton, F;1986.pág60>>

Los sistemas progresivos tienen interacción en el Programa de Calibración e incluyen los siguientes:

El Programa de Calibración: Estos programan los aspectos que dirigen la documentación de cambios de colocación del instrumento, los ajustes requeridos y los límites de tolerancia del mismo, la revisión del riesgo del producto por fuera de la tolerancia del instrumentos, la instrucción del calibrador, la revisión del Programa de calibración, etc.. Todo debe ser activo y funcional en el Programa de calibración.

El control de cambios; los Cambios en el uso de instrumento se deben dirigir desde el punto de vista de la adecuación y la instalación antes de la sustitución del instrumento.

El mantenimiento: Los instrumentos implicados en el control de un proceso certificado se deben calibrar antes y después de un mantenimiento preventivo es realizado.

Control o monitoreo ambiental: Los instrumentos que pueden afectar la validez progresiva del entorno controlado de sistemas de un proceso certificado se deben incluir en el Programa de la Calibración. Tales instrumentos pueden incluir:

- a. Contadores de partículas (usados para: contar las partículas en una habitación limpia)
- b. Los instrumentos de control de temperatura en incubadoras, en autoclaves, en cuartos de estabilidad
- c. Fotómetros (en los que se usen : filtros HEPA)
- d. Los Termo-anemómetros (usados en: filtros HEPA o en la medición de velocidad de la habitación)

Auditoría: La auditoría debe incluirse en el Programa de Calibración, la instrucción de los técnicos de la calibración y el personal que analiza el riesgo del producto asociado con los límites de tolerancia del instrumento.

Capacitación: Junto con los requisitos de entrenamiento previamente identificados, debe incluirse la instrucción del Programa de Calibración para los interventores de cuentas, así como también para los individuos que usarán verdaderamente los instrumentos de medición.

La inspección de entrada: Los instrumentos de medición conforme a la especificación de las materias primas por usarse en un proceso certificado se deben incluir en el Programa de la Calibración.

Otros: Algunas firmas, en un aspecto de su Programa de Certificación, consideran la certificación del control del proceso e instrumentos de medición para la terminación de la validación y asegurar que la validación completa fue hecha por instrumentos de funcionamiento apropiado.

3.5. CERTIFICACIÓN.

La certificación representa el signo de que en un nivel apropiado la administración de los objetivos del Programa de Certificación se han alcanzado, y que los sistemas están en posición de asegurar la adecuación progresiva de la certificación.

4. PROGRAMA DE CALIBRACION DESDE EL PUNTO DE VISTA DE LA FDA.

En los inicios de 1980, varios años después de que el requisito de la FDA para Programas de Calibración había sido puesto bajo mandato (Título 21, Parte 211) y en el dispositivo (Título 21, la Parte 280) de las Buenas Prácticas de manufactura, se presentaron los artículos que definen la calibración por la Oficina de Artefactos Médicos. Las Oficinas tenían la intención aparente de colocar énfasis en la conformidad voluntaria y para continuar proporcionando a los fabricantes pequeños ayuda y libertad para los cursos requisitos de GMP.

4.1 GMP de Calibración.

Algunas especificaciones de las GMP para calibración en dirección farmacéutica e instrumentos industriales son los siguientes:

CFR 21 Parte 58- Buenas Prácticas de Laboratorio Para estudios de laboratorio no clínicos.
Sección. 58.63-Mantenimiento y calibración del equipo.

Buenas Prácticas de Manufactura para acabados farmacéuticos.

Sección 211.25-Calificaciones del Personal.

Sección 211.68-Equipo automático, mecánico y electrónico.

Subparte I Controles de Laboratorio

§Sección 211.160- Requisitos Generales.

5. PROGRAMA DE CALIBRACIÓN.

Los procedimientos de calibración implican una comparación del instrumento particular con:

- 1) Un patrón primario (implementación de un sistema en condiciones reproducibles y controlables).
- 2) Un patrón secundario (instrumento de mayor exactitud que el empleado).

La importancia de la calibración en instrumentos de medición no se deja de enfatizar, ya que el hecho de establecer por parte del fabricante un factor de exactitud, no conlleva a referirse a una exactitud idónea y permanente, ya que las condiciones de trabajo del fabricante en ocasiones son condiciones totalmente diferentes a las que pudiese manejar el investigador.

Es importante hacer notar que el método de calibración correspondiente a *c/u* de las diferentes categorías de instrumentos, no debe ser forzosamente el mismo, ya que el método a emplear depende directamente del origen para el cual se destina el empleo del instrumento, por lo que es preferible efectuar la calibración del instrumento en un sistema cuyas características son semejantes a las condiciones del sistema de trabajo en el que será empleado. <<Espínosa,

M : 994, pág. 88, 89 >>

6. EL RIESGO EN LA ADECUACION DE LA MEDIDA ASOCIADO CON ALGUNOS PROGRAMAS DE CERTIFICACION.

Esta sección está dirigida al riesgo del programa de certificación en dos aspectos, la adecuación de instrumentos y a los límites específicos de operación.

6.1. Adecuación del instrumento.

1. Perspectiva de la Razón de incertidumbre

Como se ha descrito antes, la adecuación trata con la relación relativa (UR) entre la exactitud del instrumento y el uso del instrumento. Los ejemplos siguientes representan las condiciones de adecuación e insuficiencia. En la figura siguiente (figura 51) se representa la salida de un proceso de manufactura, y los límites de aceptación de un producto manufacturado por ese proceso.

La siguiente figura representa la variabilidad en la medición de un instrumento para la aceptación o rechazo del producto.

FIGURA 51: Proceso de manufactura fuera de variabilidad. <<Carleton, F;1986.pág72>>

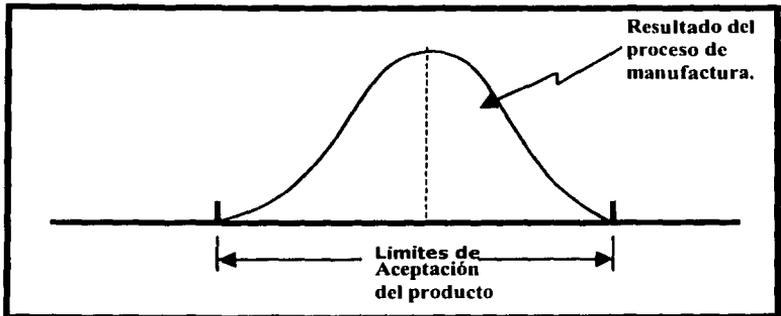
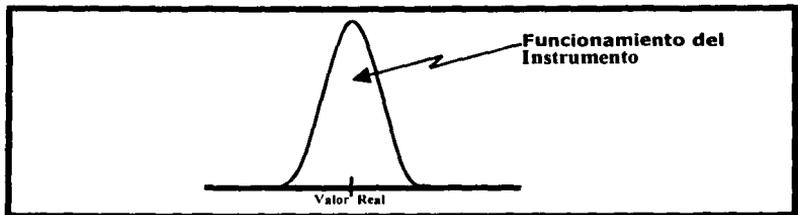


FIGURA 52: Variabilidad del sistema de medición.



La medición actual de un producto con característica "A" es representado por la figura 53.

La representación indica que virtualmente no hay la probabilidad de rechazar el producto con característica "A" cuando los instrumentos de la medida operan apropiadamente. En otro caso figura 54. se representa la medición de la característica "A" por un instrumento menos exacto. En esta situación, la probabilidad de rechazar la materia con característica "A" es mostrada por el área oscurecida en la representación de la distribución de mediciones del instrumento. Para las condiciones de este ejemplo, esa probabilidad está cerca de 0.05 (o acerca de 5%). Esto sería representativo para un instrumento inadecuado. En este ejemplo, nosotros rechazamos el producto a causa de un instrumento inexacto.

FIGURA 53: Mediciones hechas en proceso por un instrumento "adecuado"

<<Carleton, F;1986.pág73>>

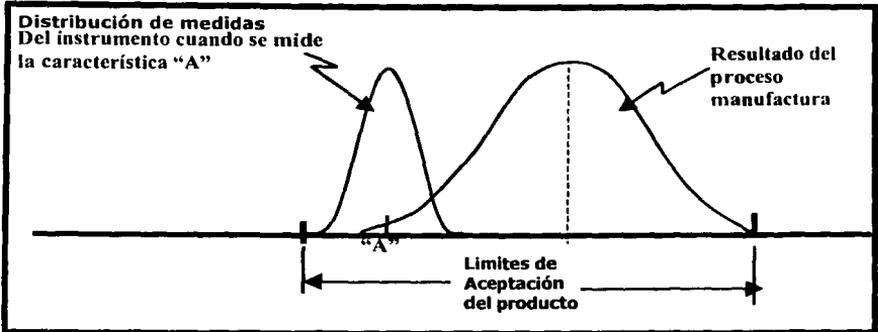
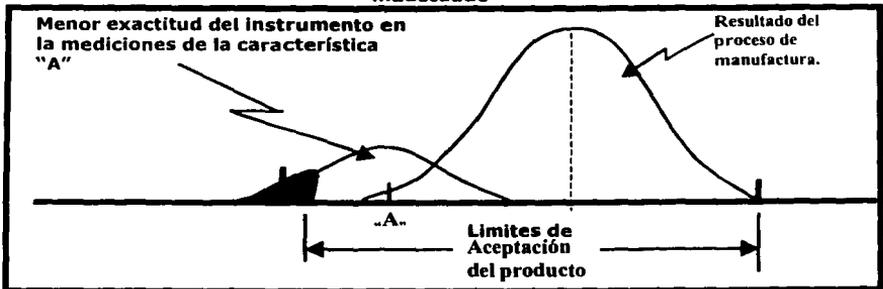


FIGURA 54: Mediciones hechas en un proceso por un instrumento "Inadecuado"



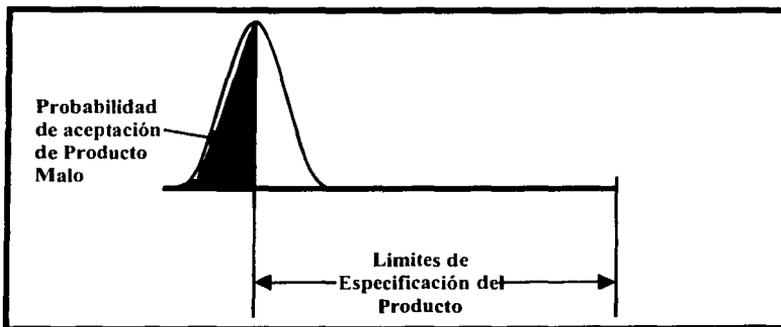
Desde estas perspectivas es difícil dirigir cada aplicación específica del instrumento, debe usarse entonces la razón general de orden 1/4, junto con una comprensión clara de las diferencias entre límites de especificación (dentro y fuera de los límites) y los límites de operación. Para aplicaciones de las perspectivas deben tenerse razones más altas, con las que se pueda justificar (a menos que las especificaciones hayan sido apretadas para reflejar el riesgo).

6.2. LÍMITES DE ESPECIFICACION.

Si un instrumento de medición realiza las medidas de aceptación dentro y fuera del límite de especificación de un producto o proceso, el instrumento podrá indicar una decisión errónea cerca de un 50% del tiempo. Esta condición del riesgo se muestra en:

FIGURA 55: Variabilidad de mediciones en los límites de especificación.

<<Carleton, P;1986.pág73>>



Para aminorar la posibilidad de decisiones erróneas, es a menudo deseable establecer límites de operación diferentes (más restrictivos) que los límites de especificación. Veamos un ejemplo:

1. Para valorar este ejemplo de riesgo, nosotros debemos comenzar primero con algunas suposiciones básicas esto, desgraciadamente, no es generalmente verdadero:

Suposición 1. Estamos enterados de los niveles verdaderos de la especificación del producto que causará los problemas del producto o la calidad pobre.

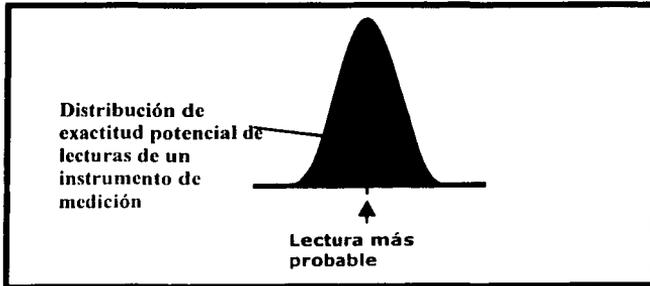
Suposición 2. Los operarios del proceso en algún nivel entre estos problema del producto los evaden.

Suposición 3. Las características de la exactitud de nuestro instrumento se conocen.

Suposición 4. Tenemos los registros del instrumento de producción que nos permiten determinar cuáles instrumentos usaremos para hacer cuál o tal producto.

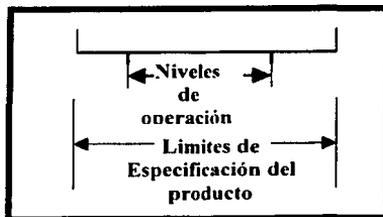
Para nuestro ejemplo, nosotros consideraremos una simple medición hecha por un instrumento como una representación de sólo una lectura y su distribución en lecturas de exactitud potencial. Esta condición se indica en:

FIGURA 56: Mediciones más probables del instrumento. <<Carleton, F;1986.pág75>>



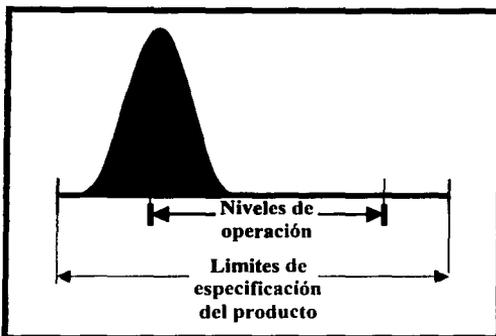
Estableciendo (y claramente definido) los niveles de operación diferentes a los límites de especificación, entonces se pueden tomar las decisiones racionales en el riesgo de la medida del producto. Enseguida se muestra una relación potencial entre los niveles de operación y los límites de especificación.

FIGURA 57: Límites típicos de especificación para la producción y niveles de operación. <<Carleton, F;1986.pág75>>



Cuando el instrumento funciona apropiadamente y el proceso opera dentro del rango normal de operación se espera un normal "Peor caso" condición en la que los niveles de operación son bajos como se muestra en la figura siguiente:

FIGURA 58: Instrumento operando apropiadamente por debajo de los niveles de operación. <<Carleton, F;1986.pág76>>



Como un ejemplo, consideremos una condición con una exactitud de ± 0.1 (2 s) del instrumento de medición que se encuentra leyendo 2.5 desviaciones típicas a lo alto de la medición por debajo de los límites de operación (una tendencia de $+0.25\sigma$ sin otra inexactitud del sistema de instrumentos observada). Podríamos entonces imaginar la siguiente condición (figuras 59 y 60):

Cálculo de prueba del riesgo: La fracción del área bajo la curva normal entre 0 y 0.05σ ($Z = 0.19$ (19%). La fracción del área más pequeña tal que $Z = 0.50 - 0.19 = 0.31$ (31%).

Sabiendo (y usando) el límite "real" de especificación y separadamente estableciendo los niveles de operación teniendo en cuenta:

- ☞ Las características de la distribución de las mediciones del proceso.
- ☞ La variabilidad del instrumento.
- ☞ Las condiciones de tolerancia actuales del instrumento.
- ☞ Y que puede establecerse una medida y un sistema de exactitud del producto basándose en riesgos cuantificables.

FIGURA 59: Distribución de las mediciones de un instrumento con lecturas con 2.5s por lo alto cuando la operación se encuentra por debajo de los niveles de operación. <<Carlton, F;1986.pág76>>

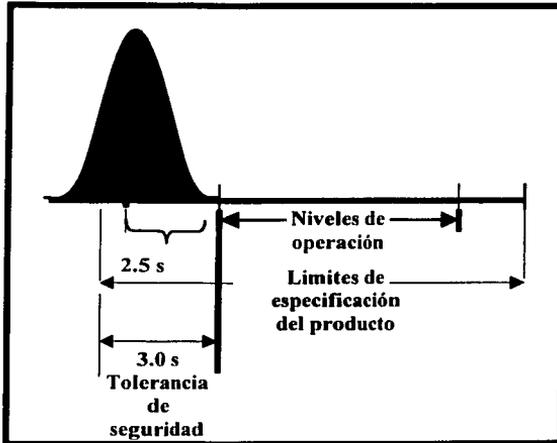
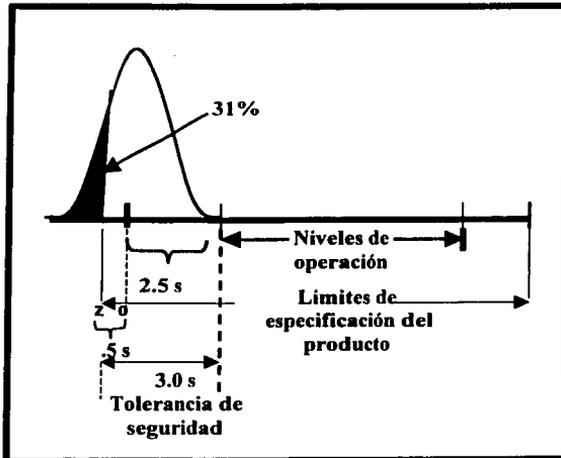


FIGURA 60: La cuantificación estadística del riesgo puede hacerse usando áreas bajo la curva normal y utilizando un cálculo de prueba: <<Carlton, F;1986.pág77>>



C
A
P
I
T
U
L
O

VIII



CAPITULO VIII. DISEÑO Y CALIFICACIÓN DE INSTALACIONES.

1. INTRODUCCIÓN.

El proceso de validar una instalación farmacéutica es el paso o etapa final en una larga cadena de acontecimientos. El inicio de la validación con la fase de diseño de la instalación y el equipo relacionado se presenta aquí, a principios del proyecto, por reglamentación se debe establecer el alcance del proyecto por escrito y como se planea que sea realizado. Es necesario tener un completo entendimiento de lo que se debe alcanzar para determinar si el procedimiento es correcto. Esto debe ser seguido por la evidencia documentado de que este procedimiento se ha realizado correctamente. Debe preguntarse primero el por qué, que, donde, y quien, así como también las usuales preguntas del cuando y del cómo. Examinar por qué se construye este proyecto en primer lugar. Si la razón es ganar nuevos mercados, crear trabajo con los últimos adelantos, etc. Si para estar en el negocio se debe contratar personal adicional, se debe marcar un costó de consideración para ello. Una razón clara está en juego en primer lugar se debe trabajar con ventaja. La próxima pregunta es para que se planea construir. ¿Será el diseño dedicado a un producto, o tiene que ser versátil? ¿Se acondiciona el producto a granel o por unidad? ¿Que espacio de oficina se necesita? ¿Se trabajará en el laboratorio local o se contratara por fuera? las respuestas a tales preguntas proporcionarán la base básica para el alcance de los objetivos del proyecto, sin embargo, los planes deben ser completados con el tiempo necesario para tener entonces un proyecto viable.

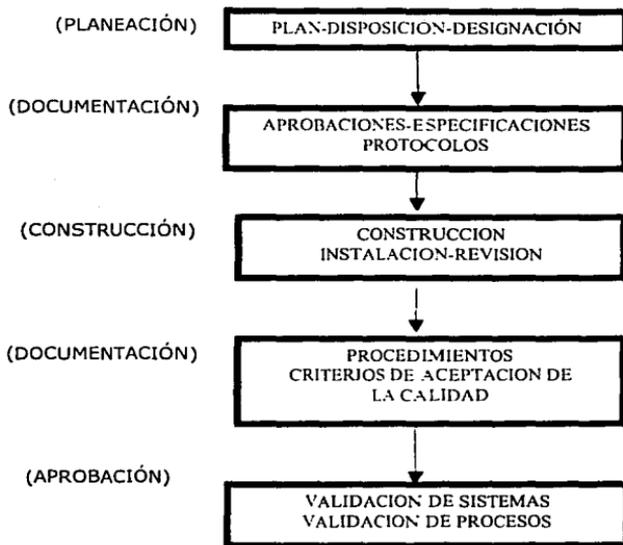
2. PASOS DE LA VALIDACIÓN.

Hay cuatro pasos básicos que dirigen la iniciación de proyecto para la validación. Estos son, en orden. Planeación, documentación, construcción y aprobación.

Aunque sean listados en sucesión, estos pasos pueden superponerse obviamente. La documentación ocurre a través de todas las fases del proyecto, es un ingrediente necesario de la última meta, la validación de la instalación y el equipo. La construcción no puede comenzar hasta que las disposiciones básicas se completen y sean acordadas, pero la planificación o planeación continuará bien hasta la fase de construcción. La aprobación puede comenzar antes de que la construcción sea completa, para ahorrar tiempo valioso en el proyecto.

Los cuatro pasos anteriores serán presentados individualmente en las siguientes secciones.

FIGURA 61: Diagrama de flujo de la validación.



2.1. PLANEACIÓN.

La planificación o planeación es el más importante de los cuatro pasos. Es la base del proyecto, y se espera que sostenga su peso entero. Inicialmente, el plan en su revisión es flexible a modificaciones para asegurar que se logre el mejor diseño. Una vez establecido, sin embargo, debe resistir a cualquiera fuerza que tratara de cambiarlo por cualquier razón. Debe enfrentarse con adiciones repentinas al alcance del proyecto, o a las tentativas de cambio en su dirección.

La disposición física debe ser entendida completamente por todos los participantes, especialmente de Producción y los grupos del Control de la Calidad, y acordado por escrito antes de que cualquier construcción grave pueda comenzar. Potencialmente la planeación cambia y debe ser valorada contra una base firme, revisada por peritos racionales, y aprobada unánimemente. Esto significa que es necesario estar completamente informado acerca de las razones para construir; no existen las razones injustas, sólo mala planeación.

Hay muchos elementos importantes en la planeación de procesos. Estos incluyen los siguientes.

2.1.1. LA SELECCIÓN DEL SITIO.

Hay algunos buenos sitios farmacéuticos y otros malos, dependiendo de las necesidades de la operación. Después de observar las consideraciones básicas que se aplican a cualquier instalación, tales como la ubicación, la estructura municipal, el transporte disponible, la capacidad para el crecimiento futuro, el acceso, el costo de la tierra, etc. Debemos considerar las siguientes preguntas.

¿Es de suficiente calidad el agua?, ¿Puede ser tratada apropiada y económicamente para su uso?

¿Se localiza en las zonas de inhibición del desarrollo para productos biológicos en el futuro?
¿Dónde se localiza la fuente de agua?

¿Qué compromisos se asumirán con la elección y reorganización de las operaciones para productos de calidad y a que costo? etc.

2.1.2. DESIGNACIÓN DE PERSONAL.

El personal es el grupo que planea la instalación, especifica el equipo, dirige la documentación, realiza las pruebas, y valida el proyecto. Ellos son obviamente un grupo clave en el programa de la validación, y no pueden ser pasados por alto. Ellos deben trabajar bien con otros grupos en la planta, mantener una dirección determinada para la terminación de un proyecto de validación rápido y exitoso.

Si se tiene un personal en ingeniería capaz de hacer las disposiciones y la comprensión de todas las ramificaciones de códigos del edificio, las regulaciones de las Buenas Prácticas de Fabricación (BPM), los estándares de la industria, etcétera, entonces podrá hacer sus propios diseños. Si no, hay que pensar dos veces antes de contratar ese personal, porque hay firmas de arquitectura y diseño que pueden representar el trabajo del cliente preparar los planes repletos y detallados de la disposición usando pericia comprada.

Otra manera es que durante la construcción se deberá utilizar a especialistas y contratar a ingenieros de manera permanente. Esta gente estará activa en nómina mientras dure el proyecto. Cuando el proyecto es completado, estos "empleados" participaran con un historial completamente trazable, y ningún problema de personal.



FIGURA 62: Designación del personal.

2.1.3. ALCANCE DEL PROYECTO.

La Validación será mucho más fácil si se define en principio lo que se validará, y entonces se construirá hacia esa meta. El alcance del proyecto debe ser detenida y completamente definido. ¿Cuán lejos se irá? ¿Qué productos se producirán? ¿Qué producción y métodos del control de calidad se usaran? ¿Cuánta capacidad se tienen en cuenta? Estas preguntas y otras necesitan ser contestadas con todo detalle antes que la disposición verdadera de paredes y equipo puede comenzar.

2.1.4. PROTOCOLOS INDIVIDUALES.

Una vez que el alcance se establece, el propósito de cada área funcional se puede dirigir en un protocolo. Este describe el área (tal como "Tratamiento de Agua " o "Acondicionamiento," o "Lenado aséptico") y enlista sus requisitos particulares para la instalación, los servicios, personal, la documentación, etc. Este es un buen lugar para desarrollar una comprensión completa de lo que pasa, que son, por qué se necesita, y lo que se requerirá para hacer esa área completamente funcional.

Cada protocolo proporciona también un índice excelente de información, y una herramienta conveniente para ayudar al inspector de FDA para entender por qué y cómo la operación se hizo de la manera en que debía ser.

Cada protocolo puede contener las secciones siguientes como una base. Se pueden agregar otros títulos para cubrir las necesidades de protocolos particulares.

- ❖ Introducción
- ❖ Descripción (de la instalación o el equipo o el método)
- ❖ Historia (por qué y cómo el sistema actual evolucionó)
- ❖ Flujo de Materiales
- ❖ Documentación (la lista de procedimientos y dibujos aplicables)

TABLA 19: PROTOCOLOS INDIVIDUALES QUE PUEDEN SER USADOS PARA DESCRIBIR UNA INSTALACION NUEVA Y OPERACIONES DE MANUFACTURA PARA UNA FORMA PARENTERAL. <<Carleton, F;1986.pág34>>

Titulo del protocolo de validación

- I. Instalación general del sistema de soporte
 - 1. Definiciones
 - 2. Capacitación de Personal
 - 3. Diseño de planta
 - 4. Mantenimiento de materiales
 - 5. Control de calidad
 - 6. Aseguramiento de la calidad
 - 7. Documentación
 - 8. Ingeniería
 - 9. Metrología
 - 10. Certificación de sistemas

 - II. Manufactura de sistemas de soporte
 - 1. Control ambiental
 - 2. Agua
 - 3. Aire comprimido
 - 4. Sanitización

 - III. Manufactura
 - 1. Recipientes y empaques
 - 2. Preparación de componentes
 - 3. Esterilización de componentes
 - 4. Formulación de la solución
 - 5. Filtrado de la solución
 - 6. Inspección/ Etiquetado/ Acondicionamiento
 - 7. Garantía/ Almacenamiento/ Distribución
-

2.1.5. CÁLCULOS DE CAPACIDAD.

La medida del proyecto se tiene que determinar, y eso se basa generalmente en un pronóstico del producto. Una palabra de fuerte cuidado es pertinente aquí, porque los pronósticos a menudo se cambian. Es imprescindible comenzar con un pronóstico razonable que tenga la aprobación por escrito de alta gerencia. Entonces debe ser revisado por la gente a cargo del proyecto. Debe preguntarse si el pronóstico parece o no razonable.

Por ejemplo una caldera demasiado grande no producirá el vapor seguramente y será una fuente constante de problemas. Un tanque demasiado grande no se puede usar para hacer series pequeñas. Un área demasiado pequeña causa almacenamientos diarios de producción y demoras en otros depósitos fuera de la planta principal. Los cálculos apropiados de la capacidad deben reflejar lo que se necesita atravesar los 2 a 4 primeros años de la producción, y la operación se debe diseñar para la expansión por cambios agregados o módulos agregados para los próximos 5 a 10 años.

Las capacidades de la producción necesitarán ser validadas como un sistema para mostrar que ese producto se puede mezclar, puede ser liberado, y almacenado dentro del plazo que marcan las BPMs.

2.1.6. CONSIDERACIONES DE LA TRAYECTORIA DE FLUJO.

Esto es donde el proceso tradicional comienza. El plano de la instalación para que las materias primas entren en un fin y flujos determinados de un producto a otro. Atravesar de un lado a otro y retrocesos no se deben permitir, estos sólo provocan la contaminación cruzada. La gente debe comunicarse desde un lado del flujo de la operación.

2.1.7. DISPOSICIÓN DEL AREA.

La disposición de la habitación o área es una extensión lógica de la trayectoria de flujo. El contacto verdadero entre dos habitaciones no es necesario. Sólo permanece para probar el diseño de transporte seguro para la validación, y suaviza el flujo del producto. El sistema de limpieza se debe validar también, ya sea que se trate de un método de limpieza del lugar o si debe haber un desensamble a mano y su posterior ensamblado.

2.1.8. EQUIPO.

Ahora que el proceso se ha organizado y las áreas están arregladas, el próximo paso será colocar el equipo. Este paso está influido por los pasos del proceso y la instalación. Otra vez el

concepto de flujo en línea recta es importante, para aminorar el manejo del producto de una operación a otra. El manejo excesivo puede ser una fuente de contaminación y daño.

Las campanas de flujo laminar se deben usar en el total de áreas de contacto del producto; en otras palabras, hasta que los productos se sellen en el contenedor. Es un proceso sucio, y una vez que el contenedor se tapa se puede cambiar a una habitación adyacente separada, bajo flujo laminar, donde se puede poner la tapa final.

2.1.9. SISTEMA DE SALIDA EN EL CONTROL AMBIENTAL.

Con el equipo de uso en su lugar y el área asignados, se debe acondicionar el plano aéreo de canalización. Las caletas del techo se deben localizar donde puedan sostener y alimentar los módulos de flujo laminar. Los retornos de aire se deben localizar por las paredes al nivel del piso, rincones especialmente cercanos y donde no sean bloqueados por el equipo.

2.1.10. GRUPOS DE APOYO.

Además del sistema del control ambiental, hay otros sistemas requeridos para el apoyo de una instalación de producción. Estos necesitan ser localizados fuera de la zona crítica pero cerca de modo que aminoran el costo de la transferencia y el tiempo. La planta de tratamiento del agua, por ejemplo, se necesita que este cerca del área de mezclado y operaciones de acondicionamiento.

2.1.11. CONSULTAS CON LA AUTORIDAD SANITARIA.

Cuando el proceso de disposición es completo, es tiempo de consultar con la oficina local de la autoridad sanitaria (FDA, SSA, MCA, la que estará haciendo la inspección) para la revisión de los planes. No se espera que la autoridad sanitaria apruebe los planes, pero abrirá una línea de comunicación con ellos acerca del proyecto. Esto puede ser muy provechoso para descubrir fuentes potenciales de problemas y compartir algunas de sus experiencias. En la visita se tendrá algo concreto para prevenir, después será demasiado tarde para hacer cualquier cambio.

2.2. DOCUMENTACIÓN.

Es innegable la importancia que tiene el documentar el proceso y su progreso. También es obvio que este es un proceso que consume tiempo. Sin embargo, se debe hacer para evitar las consecuencias de una validación confusa. La documentación apropiada le demuestra a la autoridad reguladora (FDA, SSA) que se sabe lo que se hace y por qué. Le da al Aseguramiento

de la Calidad (QA) los materiales necesarios para hacer su trabajo, para poder hacerlo con sentido común. Los documentos importantes se han mencionado ya. Pero a manera de revisión mostramos los siguientes:

Especificaciones: Las especificaciones deben dirigir el resultado, no cómo llegar a ellos. Son particularmente importantes para piezas de maquinaria y equipo que serán construidos por fabricantes externos.

Procedimientos: Son requeridos para cada pieza del equipo y cada sistema. Son necesarios los métodos de operación detallados para quitar cualquier duda en el operario de la línea acerca de cómo hacer el trabajo.

Protocolos de validación: La autoridad reguladora aprecia también usar estos protocolos para ayudarlos a entender el proceso y lo que ha hecho anteriormente. Además, cuentan con un índice excelente de características, de procedimientos, de datos técnicos, de información histórica, y razonamiento para cada área escogida.

Los documentos adicionales que aliviarán magníficamente la carga de la validación incluyen los siguientes:

- Control de Ingeniería de diseño.
- Orden del Trabajo de Mantenimiento
- Pruebas de Ingeniería.
- Criterios de Aceptación de la calidad.
- Progreso de la construcción.

2.3. CONSTRUCCIÓN / INSTALACIÓN.

Ahora es tiempo de gastar dinero en hacer todos los planes y las preparaciones para una instalación farmacéutica. Se trata de algo más que, solamente construir paredes y poner equipo en su lugar. Es generalmente preferible comenzar el trabajo en el exterior, para entender más completamente cuán cerca se relaciona esta fase a la validación del proceso.

Construcción

El motivo: El trabajo verdadero de la construcción comienza con la preparación del sitio. La presentación de la validación puede aumentar si se puede mostrar el cuidado que se tomó para sellar la tierra lejos y alrededor de la instalación para prevenir la humedad, los insectos, y las bacterias que pudieran invadir la estructura.

La estructura: El esqueleto exterior debe proporcionar protección de los elementos, y de animales e insectos. Dependiendo del uso juicioso de entrepaños se debe considerar para propósitos del acceso y/o la expansión.

Las áreas: Una vez hecha la disposición, las áreas interiores pueden prepararse. La zona dictará el horario de fines para ser usado. Aquí las regulaciones de las BPM proporcionarán alguna dirección.

Las alcantarillas: Los desagües de las alcantarillas son aspectos críticos de los que también se considera en las BPM. Las líneas del proceso se deben mantener separadas de las líneas de instalación, se deben usar trampas con interrupciones necesarias y aéreas se deben usar para asegurar que las reservas de las alcantarillas no puedan inundar las áreas del proceso.

Canalización: La canalización de aire acondicionado a veces es dada por sentado, pero eso puede ser un error. Un canal mal construido y un deficiente sellado de filtros HEPA puede destruir un programa de validación que de otro modo sería perfecto. El canal se debe especificar detenidamente: debe ser de acero galvanizado de alta calidad, cerrado y sellado en las coyunturas, y con una instalación libre de vibraciones.

La tubería: La construcción de tubería e instalación del proceso merecen atención especial, particularmente las de agua destilada y la línea de productos líquidos. Estas líneas de acero se deben armar con limpieza en condiciones sanitarias y libre de grietas y contaminación. Se recomienda soldadura Heliarc, con muestreo frecuente tomado para mostrar la calidad sólida de la soldadura.

Jardines: Este es un área que a menudo se deja pasar y que puede ayudar a la validación del proceso. La primera impresión que un inspector obtiene de la planta a revisar son los panoramas exteriores. Si estos son ordenados y bien mantenidos, el inspector puede captar el esfuerzo para conservar el interior.



FIGURA 63: Construcción.

Ref. www.covaca.com

Instalación.

EQUIPO: La manera de instalar del equipo puede tener una influencia directa en la facilidad con que se puede validar el proceso y si este servirá para lo que fue diseñado. La instalación del equipo puede comenzar después que se tiene el encuadrado áspero en la superficie, o después de la última capa de pintura en las paredes, o en cualquier momento intermedio. Todo depende de cuán completamente el equipo se construye en la estructura y cómo deberá ser cambiado a el área. Si el equipo no quedará instalado de manera uniforme por puertas ni corredores, deben hacerse concesiones especiales.

COMPROBACION DE ARRANQUE: Cuando el equipo se ha instalado, necesita ser revisado. Esto se refiere a la ingeniería de procesos en la que las piezas son separadas una por una según las instrucciones del fabricante y a menudo con su personal a la mano. La mayoría de las compañías proporcionan un servicio de puesta en marcha (starup), y es conveniente aprovecharse de esto. Ellos pueden encontrar los problemas antes de que se presenten, y proporcionar las soluciones listas a los problemas que puedan ocurrir durante el arranque. La documentación durante esta etapa del proceso es justo lo suficiente para satisfacer al departamento que dirige las operaciones.

Después que cada sección ha sido encendida y se encuentra lista para usarse por los ingenieros, el fabricante comprueba que todas las pieza o partes pueden usarse juntas. Otra vez, debe dirigirse un proceso para verificar que los sistemas se pueden hacer operativos sin volar o despedazarse (esto no es mas tiempo como para preocuparse por los límites, las pruebas, ni las calificaciones). Cuando la instalación no ha sido limpiada y calificada, los ingenieros tienen la opción para usar mangueras de jardín como líneas de agua, para cortar y recortar, etc, hacer todo lo que sea necesario para el ataque de cosas y trabajo, y poder hacer caso omiso de la necesidad de sistemas automáticos.

2.4. APROBACIÓN.

La fase de instalación se concluye cuando todo el equipo opera de la manera que se documentó; las pruebas pueden entonces comenzar. Esto significa que los interruptores están protegidos y en su lugar, todo se encuentra listo para ser operado, y las piezas o partes operarán cuando un sistema lo requiera. Esta fase final en el diseño de la instalación y el proceso de la validación ocurre en dos pasos:

Paso 1. La validación de sistemas, o aprobación, en la que se prueba que las funciones del equipo se cumplen seguramente y apropiadamente de acuerdo a las especificaciones del equipo.

Paso 2. La validación del proceso, o desafío, en la que se prueba que los sistemas del equipo operan de la manera requerida para reunir los objetivos expresado en los Criterios de Aceptación de Calidad y es capaz de hacer un producto aceptable.

Ambas series de prueba son estructuradas, bien documentadas, y detenidamente planeadas. No deben comenzar hasta que todo arranque, se hayan depurado programas, y realizada la prueba completa.

2.4.1. VALIDACION DEL SISTEMA.

Las validaciones del sistema se hacen sobre la excelente base de futuros operarios entrenados para la producción. Ahora se tiene una nueva instalación, con equipo nuevo operado por personal nuevo que ahora tiene los procedimientos, para producir posiblemente un producto nuevo. El todo tiene que ser probado a la satisfacción mutua de los grupos de Fabricación y Calidad. Para ello se diseñan las pruebas del sistema.

La validación del sistema se tiene que realizar en todas las fases del proceso de fabricación, y a veces en los procesos de laboratorio. Sistemas de aire acondicionado y equilibrios de presión de aire en la habitación se tienen que probar con toda la carga de calor y se aloja el presente de actividades. Esterilizadores se tienen que validar para operaciones apropiadas, funcionales y mecánicas. Los procedimientos de limpieza, los procedimientos del laboratorio, las operaciones de metrología, sistemas de inspección, etc., todo se tiene que probar para determinar sus bandas seguras de operación.



FIGURA 64: Aprobación.

Ref. www.biomedicafoscama.com

2.4.2. VALIDACIÓN DE PROCESOS.

Una vez que estos experimentos se han corrido y han sido detenidamente documentados. Es tiempo de poner la operación entera junta y correr la validación del proceso. Esto se hace bajo la fabricación completa y la supervisión del grupo de calidad, usando las especificaciones y los procedimientos que se han documentado como manejables. Generalmente esta validación produce el producto vendible que llega a ser de los primeros bienes liberados, así la verificación de la operación entera de fabricación tiene un gran éxito. Estas pruebas son los pasos finales en el proceso de la validación de producción de una operación que puede ser promovida seguramente a la FDA como "la existencia en un estado de prontitud llamado calificación".

C
A
P
H
T
O
G
R
A
P
H
Y

IX



CAPITULO IX. CALIFICACIÓN DEL EQUIPO.

1. INTRODUCCIÓN.

Los estándares comúnmente aceptados para la validación del equipo han evolucionado en los años recientes en su interpretación por parte de la Administración de Alimentos y Fármacos (FDA) en varios documentos y conferencias a la industria y periódicos. Un programa de validación abarca varios componentes dentro de una organización farmacéutica. Es importante tomar este concepto para tener un programa exitoso en la validación. Los otros programas interrelacionados, tal como la validación del producto, la revisión anual de la calidad del producto, el control de cambios, los procedimientos estándar de operación (SOP), y la capacitación tienen un importante papel dentro de la validación de equipo. Sin las otras piezas el enigma de la validación, sería un programa de validación fragmentado. Los departamentos tales como ingeniería, aseguramiento de la calidad, manufactura, investigación y desarrollo tecnológico, y los servicios técnicos se consideran áreas integrantes que deben entender y contribuir al panorama completo de la validación. Este programa con enfoque hacia el equipo fomenta una mejor comunicación y definición del papel de la validación cuando se trata de varios proyectos de validación. Por supuesto, un compromiso de la administración para seguir la validación es un requisito previo.

El departamento de validación, el grupo, o las personas tienen varias responsabilidades dentro de una organización. El individualismo es un modo de catálisis que no permitirá asegurar la comprensión clara de la validación y la filosofía para fomentar el trabajo en equipo, para coordinar varias funciones entre departamentos, y para contribuir a un plan maestro de validación. La FDA es también un jugador clave en la industria. El papel de la FDA dentro de una organización depende una vez más de los programas de validación y la filosofía que se ha establecido. Si se acepta la filosofía antes mencionada, la FDA podría llegar a ser otro jugador del equipo en la organización. Los siguientes temas se discutirán para establecer un esquema completo para satisfacer los requisitos de la validación del equipo. Se debe seguir una línea de tiempo para el proyecto y referencia en el personal implicado para lograr un fin prospero del proyecto.

2. ALCANCE DEL PROYECTO.

Generalmente un departamento de operación requerirá la compra de piezas de equipo tales como un mezclador o sistema tales como una unidad de HVAC, o reemplazar o complementar una unidad existente o la introducción de una nueva. Estas operaciones conllevan una inversión. Se presenta el requerimiento a un equipo, que está integrado por personal de por lo

menos Ingeniería, Validación, y los departamentos de Operación. También se enfocaran el tamaño y el compromiso de la inversión para establecer la extensión de recursos (interno y externo) y los fondos que se requieren para alcanzar esta tarea. Las evaluaciones de trabajo sobre el terreno o el vendedor siempre se deben enfatizar para identificar apropiadamente los pros y contras de una inversión y cómo se cumplen los requisitos de validación. Un ingeniero debe ser asignado como el director técnico de proyecto y un individuo que representa al cliente o el departamento operador se le debe asignar el papel de coordinador de proyecto.

El director técnico del proyecto es responsable de reunir toda la información técnica en un archivo que se albergará eventualmente en el departamento operador y es usado también como el archivo de referencia de validación del equipo. El representante de la validación se asegurara que tal archivo del equipo sea entendido claramente por el director de proyecto y coordinador de proyecto. Los conceptos para los formatos de calificación del equipo son introducidos también. Una vez que esta comprensión se logra; es tarea fácil incorporar la línea de tiempo de validación del equipo con la línea de tiempo de dirección y alcance del proyecto. (FIGURA 64)

3. PRECALIFICACIÓN.

Un programa de validación del equipo se puede describir en cuatro fases secuenciales:

1. Precalificación (especificaciones del vendedor, el diseño, y comprobación de operación)
2. La calificación (la instalación y comprobación operacional)
3. Calificación de procesos
4. Evaluación progresiva o proceso de validación

Una vez que la decisión de comprar un equipo ha sido elegida dentro de un grupo proveedores seleccionados cuidadosamente, el equipo del proyecto es armado para desarrollar un plan completo de implementación. Aquí están varias consideraciones comunes importantes:

- ▶ La experiencia previa del vendedor aplicada en proyectos semejantes.
- ▶ La estabilidad financiera del vendedor.
- ▶ La garantía del vendedor de la instalación, la instrucción, y apoyo de arranque.
- ▶ El grado de confianza en la habilidad del vendedor.
- ▶ El nivel de instrucción de prueba ofrecido por el vendedor.
- ▶ El desempeño en la prueba del vendedor en su sitio de acción.
- ▶ La documentación y el apoyo de prueba para el vendedor.
- ▶ La definición de necesidades de usuario y ambiente.
- ▶ Experiencia de otros usuarios.
- ▶ Entrega del vendedor.

- ▶ Análisis de costos
- ▶ La familiaridad del vendedor con las Buenas prácticas de manufactura (BPM).

Aunque los factores técnicos y económicos tengan mayor relevancia en la selección de un proveedor, ninguna decisión final se debe hacer analizando las capacidades de cada vendedor prospectivamente en cada una de estas áreas. El vendedor debe ofrecer tiempo para participar en el establecimiento del plan de validación del equipo o protocolo con el equipo del proyecto. Por supuesto, el vendedor tendrá chequeos y demostraciones operacionales normales, y éstos se deben incorporar en el protocolo de demostraciones para probar los criterios para las demostraciones del equipo. Este protocolo se debe revisar y ser aprobado por el equipo del proyecto y un comité (por ejemplo, calidad, ingeniería, validación, y servicios técnicos). Utilizando este proceso estructurado de evaluación y selección, los fabricantes hacen una inversión relativamente secundaria con la que el esfuerzo mayor de la implementación del equipo nuevo se aminorará.

4. CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN.

La calificación de instalación del equipo es la calificación del equipo de como deberá ser instalado. Esta calificación implica los esfuerzos coordinados del proveedor (el fabricante del equipo), el departamento de operación (dueño/ comprador del equipo), y el equipo de proyecto que proporcionará la entrada en la compra, la instalación, la operación, y la conservación del equipo. En la mayoría de los casos este grupo se establece a la par con las definiciones y el alcance del proyecto. En la etapa de calificación de instalación, los grupos siguientes de apoyo se preocuparan por las áreas siguientes:

Ingeniería de Planta es generalmente responsable de proporcionar un ambiente de trabajo adecuado. Los asuntos que conciernen a este representante es el espacio de operación del equipo, las instalaciones del equipo, y la capacidad de uso. El grupo de administración del equipo será responsable de la conservación del equipo. Algunas de las áreas que deben concernir a este representante son la cantidad del personal que será necesario para mantener el equipo, los programas de filtración, los programas de lubricación, los dibujos, los manuales, los cambios de parte, los repuestos, etc. Es responsabilidad del representante de la validación coordinar la entrada y el esfuerzo de todos los grupos secundarios para asegurar la conformidad con pautas federales y entre compañías. El grupo de la validación coordinará toda la documentación; esto incluye SOP y manuales de operación. Es ventajoso para el representante de la validación mantener el contacto cercano con el operador y los departamentos que dirige.

TABLA 20 : Calificación de la instalación de equipo.

- A. INSTALACIONES Y SERVICIOS EN LA CONSTRUCCION.
 - 1. Aire comprimido
 - 2. Electricidad
 - 3. Sistema eléctrico de emergencia
 - 4. Alumbrado
 - 5. Instalación sanitaria
 - a. Agua
 - b. Desagüe
 - 6. Vapor
 - 7. Vacío
 - a. Limpieza
 - b. Colecta de polvos
 - 8. Ventilación, filtración de aire, aire caliente y frío.
 - 9. Control de insectos
 - 10. Limpieza.
- B. CARACTERISTICAS DEL EQUIPO.
 - 1. Descripción
 - 2. Especificaciones de manufactura / Manuales de operación
 - 3. Orden de ensamblado
 - 4. Materiales en Producto/ insumos
 - 5. Instrumentación
 - a. Crítica
 - b. No crítica (conveniencia)
- C. CARACTERISTICAS DEL EQUIPO AUXILIAR.
 - Descripción
 - Especificaciones de manufactura / Manuales de operación
 - Orden de ensamblado
 - Materiales en Producto/ insumos
 - Instrumentación
 - c. Crítica
 - d. No crítica (conveniencia)
- D. PARTES DE REPUESTO.
- E. S.O.P.'s
 - Operación
 - Disposición
 - Sanitización
- F. BITACORAS.
 - 1. Programa de mantenimiento preventivo
 - 2. Limpieza y uso
- G. FILTROS.
- H. LUBRICANTES.
- I. DIAGRAMAS DE INSTALACIÓN

<<Nash, R; 1996.pág.356>>

Es una buena práctica para comenzar la calificación de la instalación del equipo comenzar una calificación de instalación de la fábrica o Precalificación en la planta del vendedor, estas pruebas en fábrica a veces se llaman FAT (*Factory Acceptance Test*). Es recomendable tener representantes para esta calificación de la instalación de la fábrica.

El proveedor debe tener a representantes de los grupos que tomaron parte en la fabricación del presente equipo en la calificación de la instalación de la fábrica para proporcionar ayuda si surgen preguntas.

Una vez que la precalificación ha finalizado, la instalación debe ser revisada para verificar que es de conformidad con las especificaciones. En este punto sería sabio coordinar toda la documentación en un archivo. Este archivo se podría descomponer en áreas que incluyen la instalación, la operación, y calificación de desempeño, los repuestos, la conservación, la lubricación, la orden de compra, el programa de filtros, el programa de control de cambios, diagramas y planos de dirección, los informes de la prueba y la inspección, los procedimientos estándar de operación, y limpieza. Y finalmente después de revisar el equipo entregado, el equipo está listo para ser instalado. Una vez que el equipo se instala, el dueño debe efectuar una calificación completa de la instalación del equipo. Comenzando con las instalaciones, se debe documentar que cada parte tiene la capacidad operativa necesaria. Los medidores críticos, las grabadoras, los sensores, etc. debe ser calibrados y debe establecerse un programa de calibración. Esto forma parte de la calificación de la instalación del instrumento.

Cada instrumento crítico se marca con un marbete con un número de identificación que se usa para propósitos de rastreo. La formación del instrumento se coloca también en el archivo, (figura 51).

FIGURA 65: Hoja de datos de un instrumento. <<Nash, R; 1996,pág.357>>

Caracterización del instrumento.

Descripción:

- a. Número de identificación:
- b. Modelo #/Serie #:
- c. Capacidad:
- d. Localización:
- e. Utilización:

Información de calibración:

1. Frecuencia de calibración;
2. Número de calibración:
3. SOP de calibración #:
4. Límites de calibración:
5. Escala mínima de graduación;
6. Rango de utilización:

Título: _____

Mínimo: _____ Máximo: _____

Datos de la hoja compilados por: _____ Fecha: _____

Para los datos de un instrumento es útil también registrar el nombre y teléfono del distribuidor o servicio que pueda darle mantenimiento al instrumento en caso de que no cumpla con los parámetros de identificación o se descomponga.

El archivo debe incluir información tal como el tipo de instrumento, el fabricante, el propósito del instrumento, de su ubicación y el número de serie, y su descripción. Alguna otra información que se debe anexar en este archivo es la frecuencia de calibración del instrumento, los límites de la calibración y la escala, el periodo de utilización, y los SOP que se emplearon para calibrar el instrumento. Esto debe estar presente en el momento en el que transcurra la validación. Después de que el equipo se ha instalado apropiadamente y todos los instrumentos críticos se ha documentado y calibrado, la documentación para la IQ del equipo esta completa.

TABLA 21: CERTIFICADO DE CALIBRACIÓN.

	CERTIFICADO DE CALIBRACION.
Fecha de calibración _____	Hora _____ Equipo No. _____
Ultima calibración _____	Siguiente: _____ Nombre del Equipo _____
Tipo _____	
Límites de calibración _____	Localización del equipo _____
Estuvo el instrumento en calibración _____	Rango de calibración _____
	Rango del instrumento _____
Calibrado por _____	Rango de operación _____
	Escala mínima de graduación _____
EQUIPO DE PRUEBA PARA ESTA CALIBRACION:	
Nombre _____	Calib. # _____ Fecha de la última Calib. _____
Nombre _____	Calib. # _____ Fecha de la última Calib. _____
Nombre _____	Calib. # _____ Fecha de la última Calib. _____
Programa _____	Subprograma _____ Razón _____
HISTORIAL DE LECTURAS ANTES DEL AJUSTE:	
<u>Estándares</u>	<u>Equipo existente calibrado</u>
_____	_____
_____	_____
_____	_____
HISTORIAL DE LECTURAS DESPUES DEL AJUSTE:	
_____	_____
_____	_____
HISTORIAL DE AJUSTES / REPARACIONES HECHAS: _____	
No. de documento _____	Documento aprobado por: _____
	(Operaciones de planta) _____ Fecha: _____
	Equipo chequeado por: _____
	(Depto. De operación) _____ Fecha: _____
<<Nash, R; 1996.pág.358>>	
155	

Este documento contiene información tal como la descripción del equipo, el número de identificación, el número del modelo, el número de serie, la ubicación, y la operación en la que se utiliza. Esta información se usa para propósitos de identificación.

TABLA 22: CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN DE EQUIPO.

B. CARACTERIZACIÓN DEL EQUIPO.

1. Descripción:

- a. Número de identificación:
- b. Número de modelo:
- c. Número de serie:
- d. Dimensiones:
- e. Capacidad:
- f. Propósito:
- g. Número del centro de trabajo:

2. A. Especificaciones de manufactura / B. Manual de operación.

A. ¿Se dispone de copia?

Localización

B. ¿Se dispone de copia?

Localización

3. Orden de compra (si se dispone de ella)

a. P.O. #:

b. Localización:

4. Materiales en producto / Mercancía
(Partes -- Material)

- a. ---
- b. ---
- c. ---
- d. ---
- e.
- f.
- g.

Recopilado por _____ Fecha: _____

Página _____ de _____

<<Nash, R; 1996.pág.359>>

FIGURA 66: Procedimientos de operación de servicios. <<Nash, R; 1996.pág.360>>

<u>CORPORACIÓN FARMACÉUTICA</u> Planta de operaciones		PROCEDIMIENTO ESTANDAR DE OPERACIÓN.			
		DEPT. SOP No.	Planta de operaciones. 415 021	REV	2
DESCRIPCIÓN: MANIPULACIÓN DEL SISTEMA DE AIRE 415B-ACAH-01 CONDICIONES Y PROCEDIMIENTOS QUE CUBREN LA OPERACIÓN Y MANTENIMIENTO PREVENTIVO			FECHA DE SALIDA: 6/30/01		
			SALIDA PREVIA		
			PREPARADO POR		
<p>1.0 <u>PROPOSITO:</u></p> <p>La definición de Condiciones Estándar de Operación y de Procedimientos Estándar de Operación para la manipulación de el sistema de aire 415-ACAH-01.</p> <p>2.0. <u>INFORMACIÓN GENERAL :</u></p> <p>2.1. <u>Suministro de Aire del Ventilador</u></p> <p>2.1.1 Ventilador : Manufactura : Trane</p> <p>2.1.2 : Modelo # : 35</p> <p>2.1.3 : Capacidad : 20.130 CFM</p> <p>2.1.4 Motor : Manufactura : General Electric Co.</p> <p>2.1.5 : Serie # : K3B229134</p> <p>2.1.6 : HP : 40</p> <p>2.1.7 : RPM : 1770</p> <p>2.1.8 : Poder : 460V, 3 Fase, 60 por ciclo</p> <p>2.1.9 : Fuente de poder: 415B-MCC-01 en 415B Mezz.</p> <p>2.1.10 Rollo de Filtros : Manufactura : Drico</p> <p>2.1.11 : Medida : 68" x 124"</p> <p>2.1.12 : Eficiencia : 40%</p>					
DEPARTAMENTO DE OPERACION		COMFORMIDAD			
NOMBRE	FECHA	NOMBRE	FECHA	NOMBRE	FECHA

Otra información para considerar sería los servicios con lo que cuenta la construcción, las características del equipo, el equipo auxiliar, los repuestos, los procedimientos estándar de operación, los libros de registro, los programas de filtración, el programa de lubricación, y planos de la instalación. Esta información se usa para los propósitos de mantenimiento y operación del equipo. Las secciones de servicios deben cubrir las áreas siguientes: electricidad, ventilación, iluminación, instalación de cañerías, vapor, vacío, HVAC, control de plagas, y limpieza.

La sección de características de equipo se preocupa por la descripción del equipo, las especificaciones del fabricante, los manuales de operación, las órdenes de compra, los materiales en contacto con el producto, y en la instrumentación. La sección auxiliar de características del equipo es para artículos que pueden ser considerados como parte principal del equipo pero puede funcionar por separado.

Es importante dar una descripción del equipo, las especificaciones del fabricante, los manuales de operación, las órdenes de compra, los materiales en contacto con el producto, y la instrumentación. La sección de repuestos debe dar referencia a una lista de repuestos y su ubicación. La sección para los procedimientos estándar de operación debe incluir los procedimientos para la operación, arreglo, y sanitización. La sección para bitácoras debe incluir el signo o señalización para programas preventivos de mantenimiento, también un signo para las bitácoras de la limpieza del equipo y uso. La sección de filtros debe incluir manuales del tipo de filtro, una lista de los repuestos y cartuchos asociados con el filtro, y con un programa preventivo de mantenimiento. Se debe incluir una sección semejante para lubricantes asociados con el equipo principal. La sección final de este documento es para el diagrama o plano que se asocia con la pieza de equipo.

Esta sección debe incluir una referencia para tales dibujos o diagramas.

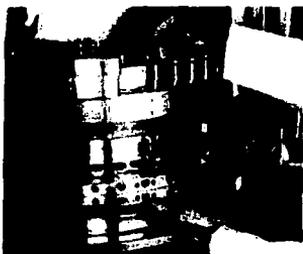


FIGURA 67: Calificación de Instalación (IQ)

Ref. www.eliz.com/ec.html

5. CALIFICACIÓN DE OPERACIÓN.

Una vez finalizada la instalación del equipo en su sitio final para el proceso y del documento de calificación de instalación, se debe realizar una calificación completa de la operación del equipo.

TABLA 23: CONTENIDO DE UNA CALIFICACIÓN DE OPERACIÓN DEL EQUIPO

I.	S.O.P 's aplicables
II.	Lista de utilización
III.	Descripción del proceso
IV.	Pruebas de instrumento utilizado para la prueba de conducta
V.	Pruebas de Calibración de Instrumento
VI.	Parámetros Críticos y pruebas estadísticas que demuestren que se cumplen
VII.	Pruebas de Funcionamiento (Lista)
VIII.	Sumarios de Pruebas de Función

<<Nash, R; 1996.pág.362.>>

Esto se debe alcanzar vía un protocolo establecido y aceptado que dará el aseguramiento de que el equipo para ser validado realiza su operaciones dentro de los límites asignados para su operación en los procedimientos estándar de operación. La operación apropiada será verificada realizando la prueba de funcionalidad especificada en el protocolo.

El protocolo de calificación de operación del equipo debe describir todos los aspectos a probar del equipo con todo detalle. Este protocolo debe ser semejante al de la prueba de precalificación realizada en el sitio del proveedor. El equipo debe ser identificado por la descripción física así como también por número de ejemplar, número de serie, y ubicación. El vendedor debe ayudar a suministrar la información necesaria. Todo procedimiento estándar de operación que pertenece a la unidad debe ser listado por número, el título, y ubicación para la lista de referencia. Una lista de la utilización se debe completar y debe incluir cualquier y todas las aplicaciones para lo cual el equipo se usará. Por ejemplo, debe detallar los productos o las materias primas exactas para ser procesadas por el equipo. Esta información será útil especialmente en el caso del equipo portátil, que se puede usar para varias aplicaciones diferentes o en ubicación diferente. Se debe incluir también una descripción del proceso que explique exactamente el cómo y la documentación de prueba física será de última importancia para completar la calificación de operación.

En esta etapa de desarrollo, las decisiones se deben completar en cuanto a cuáles parámetros serán los parámetros críticos de operación. Estas decisiones se basarán en la pericia combinada de validación, los servicios operadores y técnicos, la conformidad, de otros departamentos responsables. Un parámetro crítico de operación es aquel que tiene el impacto significativo en la habilidad del equipo para operar y reunir las especificaciones satisfactoriamente y se desafia por el uso de una función apropiada en la prueba.

Varios parámetros de operación críticos para un mezclador, por ejemplo, serían la velocidad, la rotación, y el tiempo. La calificación de operación debe listar claramente todos los parámetros de operación críticos y su correspondiente prueba de funcionamiento. Debe listar también todo instrumento de prueba utilizado para conducir la prueba de funcionamiento prescrito por el protocolo.

TABLA 24: CALIFICACIÓN DE OPERACIÓN DEL EQUIPO.

VIII. <u>Sumario de la prueba de funcionamiento</u>
DESCRIPCIÓN DEL EQUIPO
NÚMERO DE IDENTIFICACION
NÚMERO DE MODELO NÚMERO DE SERIE
NUMERO DE PRUEBA DE FUNCIONAMIENTO
<u>DESCRIPCIÓN DE LA PRUEBA</u>
<u>PRUEBA DE INSTRUMENTACIÓN/ EQUIPO NECESARIO</u>
<u>PROCEDIMIENTO DE LA PRUEBA</u>
<u>ACEPTABILIDAD DETERMINADA POR</u>
<u>RESULTADOS</u>
<u>CONCLUSIONES</u>
Recopilado por: _____ Fecha: _____
Página _____ de _____
<<Nash, R; 1996.pág.363>>

Todos los instrumentos aplicables a la prueba usados en la calificación se deben calibrar antes y después que la prueba se realiza. La única desviación de este procedimiento ocurre en el caso de que un instrumento requiera una calibración de fábrica, para el cual se usará el certificado más reciente de calibración de fábrica expedido por la NBS. Toda documentación para sostener la prueba de calibración del instrumento se debe incluir en el informe de calificación.

Cuando las pruebas de funcionamiento se realizan, una hoja de resumen de la prueba de funcionamiento completamente detallada debe incluirse. Aquí, la prueba verdadera se describe

y se acompaña de una declaración o del equipo listado, si es aplicable, así como también determinación de la aceptabilidad, de los resultados, y de las conclusiones. Un resumen separado debe ser realizado para cada prueba diferente de funcionamiento realizada. Muchas de las pruebas de calificación pueden traer consigo trabajar con series de placebo. Las pruebas con placebos se requerirán para la validación de máquinas de llenado parenteral, compresores de tabletas, encapsuladores, sistemas de recubrimiento de azúcar o de película en tabletas, los granuladores, máquinas de cerrado, liofilizadores, equipo de embalaje, y otros tipos de equipo destinado para el procesamiento o el envasado de productos con el fármaco. La consideración debe ser dada al planificar las series de fabricación de los placebos, y debe notificarse previamente al departamento responsable. Se debe idear una planificación muestral apropiada y debe ser aprobada en orden para poder controlar el procesamiento de la serie de placebos.

6. CALIFICACIÓN DE PROCESO.

Esta etapa se podría considerar una etapa de transición de los roles individuales de los jugadores del equipo. Hay generalmente varios pasos adicionales dirigidos en este punto. Si el proyecto implica que el equipo se encuentre en el área estéril, el programa de calificación de proceso seguirá un plan de aprobación adicional para, la reducción de partículas, la reducción de biocarga²³, etc. Si el proyecto implica que el equipo se encuentre en el área de sólidos, el desenvolvimiento de los servicios técnicos de prueba se puede incluir en el programa de la validación del equipo.

Existen dudas sobre si hay una dependencia del producto con el equipo nuevo, y si es necesario que el producto verdadero se corra bajo la dirección de servicios técnicos.

El aseguramiento de la calidad y los departamentos de control tienen un papel a través del proceso. En esta etapa hay decisiones que hacer con base a una cantidad pequeña de datos en cuanto a medios aceptables de operación. Este banco de datos de información permitirá que el aseguramiento de la calidad y el departamento de operación hagan un mejor juicio de la habilidad de la corrida del producto con relación a los parámetros de operación del equipo.



FIGURA 68: Calificación de desempeño (DQ).
Ref. GEI INTERNATIONAL

²³ Biocarga: Concentración de unidades formadoras de colonias (UFC) presentes en un elemento determinado. <<Ref. NOM-059-STPS-1998>>

7. APROBACIÓN DEL EQUIPO.

El equipo de validación ahora ha demostrado exitosamente la validación del equipo. El director del proyecto en este punto puede entonces transferir el proyecto al coordinador o el coordinador del proyecto al cliente. El individuo encargado de la validación circulará la instalación completada, la operación, y documentos de calificación del proceso para los comentarios y aprobaciones finales.

Los documentos y el proyecto finales deben ser entendidos perfectamente por todo el grupo. Este personal debe incluir a representantes de las áreas siguientes: calidad, ingeniería, fabricación, servicios técnicos, y validación.

Una vez que los documentos son terminados, el personal de validación transferirá los documentos y todos los archivos al departamento operador para su retención. El proyecto en este punto se considera completo.

FIGURA 69: Aceptación de la validación del equipo. <<Nash, R; 1996.pág.365>>

DESCRIPCIÓN DEL EQUIPO:

		<u>Asignatura</u>	<u>Fecha</u>
RENDIMIENTO	0 Aceptable 0 Inaceptable	_____	_____
ASEGURAMIENTO	DE 0 Aceptable 0 Inaceptable	_____	_____
LA CALIDAD	0 Aceptable 0 Inaceptable	_____	_____
TECNOLOGIA	0 Aceptable 0 Inaceptable	_____	_____
DEPARTAMENTO	DE 0 Aceptable 0 Inaceptable	_____	_____
OPERACIÓN	0 Aceptable 0 Inaceptable	_____	_____
MANTENIMIENTO	DE 0 Aceptable 0 Inaceptable	_____	_____
EQUIPO	0 Aceptable 0 Inaceptable	_____	_____
INGENIERIA	DE 0 Aceptable 0 Inaceptable	_____	_____
CONSTRUCCION	0 Aceptable 0 Inaceptable	_____	_____
VALIDACIÓN	0 Aceptable 0 Inaceptable	_____	_____
Observaciones: _____			
Preparado		por: _____	
Fecha: _____			

8. CONTROL DE CAMBIOS.

El control de cambios es un sistema de monitoreo que asegura que un sistema validado permanezca así; reconociendo la dirección del impacto potencial de un cambio al sistema.

El control de cambios que se aplica requiere varias decisiones con respecto al alcance, disciplinas responsables, prácticas de documentación, procedimientos de revisión, etc. El usuario tiene la última responsabilidad para el control de cambios, sin embargo, se sugiere la aprobación por el departamento de calidad y áreas técnicas tal como se dirigió en la validación.

La documentación suficientemente detallada es necesaria para que con cada cambio crítico (con impacto en el proceso) se mantenga el control sobre el sistema sin importar el paso del tiempo.

FIGURA 70: Forma de control de cambios. <<Nash, R; 1996.pág.367>>

DEPARTAMENTO DE ORIGEN.		
Equipo/sistema No. _____	Localización _____	
Título/Nombre _____		
Descripción del Cambio y Propósito _____		

Originado por: _____	Fecha: _____	

Validación, Ingeniería, Tecnología y Departamento de operación.		
Resultados esperados: _____		

Descripción de la Prueba y Requerimientos: _____		

Asignatura: _____	Fecha _____	
Documentos de certificación al día:		
1. _____ Calificación de Instalación	3. _____ Validación	5. _____ Ninguno
2. _____ Calificación de Operación	4. _____ calibración	
APROBADO POR:		
Dept. de operación, _____	Aseguramiento de calidad _____	
Concordancia _____	Otro _____	
_____	_____	

Los cambios pueden ser clasificados como múltiples, planeados, o cambios de emergencia. Los cambios múltiples requieren un conocimiento amplio del efecto potencial que el cambio tendrá en otra parte del sistema de equipo. Los cambios planeados, su impacto en el sistema entero del equipo, y el criterio para la evaluación del equipo después de la implementación debe ser acorde a la situación de antes de hacer el cambio. Los cambios de emergencia son a menudo el resultado de un funcionamiento defectuoso del equipo (o proceso o control).

El operador y los departamentos de validación trabajarán de cerca cualquier valoración del impacto del cambio final junto con la aprobación correspondiente, la documentación, y la revisión.

9. VALIDACIÓN DE LA LIMPIEZA.

9.1. INTRODUCCIÓN.

Este capítulo abordará lo referente a la validación de procedimientos de limpieza del equipo usado en la industria farmacéutica para prevenir la contaminación cruzada o adulteración del producto.

Una buena limpieza es importante porque:

- ☐ Reduce el riesgo de contaminación cruzada.
- ☐ Minimiza la potencialidad de deterioro de producto (contaminación por microbios).
- ☐ Minimiza la potencialidad de efectos adversos en los consumidores.
- ☐ Reduce la incidencia de ciertos tipos de quejas por productos.
- ☐ Reduce el riesgo de ocurrencia de no conformidades en inspecciones por autoridades de salud y otros.
- ☐ Prolonga la vida útil del equipo.

El principal beneficio usualmente atribuido a la validación de la limpieza es asegurar el cumplimiento con regulaciones federales. Sin embargo, un beneficio más importante de conducir un trabajo de validación de la limpieza es la identificación y corrección de problemas potenciales, insospechados previamente, los cuales pueden comprometer la seguridad, eficacia, o calidad de lotes subsecuentes de la producción con el equipo.

Diversos problemas serios pueden ser prevenidos con el uso de un programa de validación de la limpieza razonable. Todos se relacionan con la adulteración, seguridad terapéutica y eficacia, o la calidad total del producto durante su vida de anaquel:

Contaminación cruzada²⁴ con Ingredientes activos: por definición, contaminación de un lote de producto con niveles significantes de residuos de ingredientes activos de un lote previo.

Contaminación con materiales no designados o compuestos: Mientras que los ingredientes inertes usados en los productos son reconocidos generalmente como seguros o han demostrado ser seguros para el consumo humano, el uso rutinario, la conservación, y limpieza del equipo proporcionan un potencial para la contaminación con tales artículos como partes de equipo y lubricantes, agentes de limpieza como sustancias químicas, y los aditamentos de limpieza tales como cepillos o los trapos.

Contaminación microbiológica: La conservación, limpieza, y las condiciones de almacenamiento pueden proporcionar accidentalmente microorganismos con oportunidad de proliferar dentro del procesamiento del equipo.

FIGURA 71: IQ / OQ Puntos a considerar. <<Brewer, R; 1998.pág.6>>

- ☒ Las calificaciones de implementación y operación deberían ser desarrolladas tanto para equipamiento de limpiezas como de proceso cuando se trata de limpieza automática.
- ☒ La limpieza manual tendrá menos requerimientos, dependiendo de la técnica de limpieza.
- ☒ Aspectos únicos de IQ y OQ para sistemas automáticos incluyen pruebas de desenvolvimiento de spray ball confirmación del balanceo del drenaje.
- ☒ OQ debería ser desarrollada en los más altos y bajos parámetros del ciclo de limpieza para los sistemas automáticos.

9.2. MÉTODOS Y CONCEPTOS GENERALES DE LIMPIEZA.

Es necesario primero entender los conceptos generales y las prácticas específicas comúnmente usadas en la industria para los procedimientos de limpieza del equipo. Los métodos de costumbre usados para limpiar el equipo se pueden dividir en procedimientos manuales de limpieza, procedimientos semiautomáticos, y sistemas completamente automatizados (tales como limpieza del lugar, o sistemas CIP). Cualquiera que sea el método usado, cada procedimiento de limpieza se debe documentar completamente y debe ser controlado, generalmente por el uso de los procedimientos estándar de operación o las instrucciones de fabricación. Esta documentación debe incluir una definición clara y sin

ambigüedades de su alcance y la aplicabilidad destinada. Esto incluye la definición del equipo del proceso y los productos de aplicación así como las circunstancias bajo las que se pueden usar.



FIGURA 72: ¿Por qué es importante una buena limpieza.
Ref. www.jenck.com (may. 01)

9.2.1. PROCEDIMIENTOS DE LIMPIEZA MANUAL.

Los procedimientos de limpieza manual, por definición, son dependientes del operario. No es posible listar todas las posibles secuencias de limpieza que se pueden usar, pero la vasta mayoría de procedimientos de limpieza siguen el mismo formato básico, en una forma u otra, tal y como se describe abajo. Cuando se requieren solventes orgánicos, las condiciones de su uso se deben especificar con el mismo detalle como en el caso de que el lavado sea con agua.

Desensamblado del equipo (si se requiere): La mayoría de los equipos deben ser desensamblados hasta cierto punto para asegurar que se puedan limpiar completamente. Los problemas con la contaminación residual han sido trazados a tales áreas con alguna regularidad. Los diagramas y esquemas pueden ser benéficos como parte de las instrucciones de desmontaje.

Prelavado/Inspección: Este es tal vez el paso más importante en cualquier procedimiento de limpieza y es generalmente en su mayoría dependiente del operario.

El agua potable es generalmente suficiente para este paso, que puede traer consigo llenar el equipo con agua a un nivel predeterminado y circulante (por ejemplo, los mezcladores, los tanques, y otras naves encerradas), o usar una manguera o una pistola de rocío manual para quitar la materia (por ejemplo, en los molinos, las partes del cambio de máquina de llenado). Los criterios a ser usados por el operario para hacer tal determinación se deben definir tan claramente como sea posible (por ejemplo, "seguir rociando todas las áreas de la máquina hasta que ningún residuo de granulación se pueda ver. En particular, verificar la cara inferior del plato de montaje del rotor y ...").

Lavado: Una vez removida la mayoría de las materias visibles, el próximo paso deberá realizar generalmente el lavado verdadero de las partes o el equipo. Para aminorar la variación, los agentes aprobados de limpieza deben ser definidos y la concentración apropiada para ser usada debe ser establecida. Por ejemplo, "Agregar 1 galón de (detergente especificado) al agua en el tanque (se aproxima la cantidad previamente especificada).

En este paso es importante definir la disolución de materias residuales, la temperatura del agua de tal o la mezcla del detergente. Múltiples pasos de limpieza en los procedimientos de lavado no son raros, especialmente cuándo son de uso secuencial tanto en agentes ácidos como alcalinos deseados.

Enjuague inicial: El lavado es el paso que usualmente disuelve la mayor parte de los residuos de material, pero el líquido de lavado debe ser removido del equipo. Un enjuague simple del equipo en ocasiones provee de una reducción suficiente de los niveles de agentes de limpieza, material residual y el agua misma, pero una serie de enjuagues es generalmente más efectiva.

Cuando uno procede conforme al procedimiento de limpieza, y especialmente por las etapas de enjuague, la calidad del agua usada debe aumentar. Para los enjuagues iniciales, debe considerarse el uso de agua purificada, agua destilada, o agua por inyección (WFI) para asegurar que el enjuague final es efectivamente aprovechado en las líneas de limpieza requeridas. Sin embargo, el uso de agua potable o agua municipal es también aceptable, con tal de que la limpieza adecuada se demuestre en la conclusión del enjuague final y secado.

Enjuague final: El enjuague final se usa para reducir la cantidad de residuos a su nivel final sin introducir más contaminantes potenciales que los estrictamente necesarios. La temperatura del agua usada para este paso generalmente no es importante excepto en el proceso de secado, el propósito principal de este paso generalmente deberá ser quitar los residuos ya disueltos (en un nivel muy bajo) y proporcionar un residuo líquido final de la calidad más alta

posible (con un mínimo de sólidos disueltos, microorganismos, etc.), ya que esta agua residual será evaporada de las superficies del equipo.

Montaje o reensamblado (si es requerido): Las instrucciones para volver a montar deben incluir todos los artículos que se listaron arriba para el desmontaje. Además, se debe tener cuidado para evitar recontaminación de las partes o piezas durante el proceso de reensamblado.



FIGURA 73: Montaje o reensamblado del equipo.
Ref. www.albonova.com

9.2.2. PROCEDIMIENTOS SEMIAUTOMÁTICOS DE LIMPIEZA.

El sistema portátil de limpieza de lugares (CIP), el equipo de limpieza de tipo gabinete, y sistemas semejantes se consideran sistemas de semiautomatizados. El sistema portátil CIP es típicamente un tanque con bomba con ruedas y es instalado temporalmente al equipo para ser limpiado junto con los servicios varios y los detergentes requeridos. Pueden ser automáticamente controlados o por el operador. Son comúnmente usados para limpiar naves cerradas tales como mezcladores y tanques.

El equipo de limpieza tipo gabinete es usualmente una maquina estacionaria con servicios de bombeo potentes. La operación es generalmente automática, pero se debe cargar y debe ser descargado manualmente. Estas máquinas se usan generalmente para limpiar contenedores (por ejemplo, los tambores, cajones de transporte), la cristalería (por ejemplo, la de fabricación de biológicos), o partes de maquinaria.

FIGURA 74: Fundamentos para la validación de limpieza PQ: entender las operaciones de la instalación. <<Brewer, R; 1998.pág.7 >>

Establecer una política de limpieza o un plan maestro que contenga:

- 1. Número y tipo de productos a ser manufacturados
- 2. Características de la formulación del producto / materias primas
- 3. Equipo utilizado para manufacturar cada producto y sus características
- 4. Para equipo mayor no dedicado, identificar y definir su rol en el proceso
- 5. Evaluar procesos de limpieza para áreas potencialmente importantes

9.2.3. PROCEDIMIENTOS DE LIMPIEZA AUTOMÁTICOS.

Los procedimientos automatizados de limpieza ofrecen la ventaja clara de reproducibilidad mejorada en comparación con procedimientos manuales. Los procedimientos automatizados se deben diseñar para manejar una amplia variedad de condiciones de equipo para ser efectivo. La mayoría de procedimientos completamente automatizados comunes de limpieza son sistemas CIP que se diseñaron para limpiar las piezas grandes e inmóviles del equipo. Un sistema típico de CIP es diseñado para ciclos de limpieza y enjuagues líquidos del equipo en tasas controladas de flujo por períodos predeterminados de tiempo.



FIGURA 75: Lavado automático de la maquina COMPRIMA.

TABLA 25: TIPOS DE LIMPIEZA

- ☒ Limpieza manual
 - Cepillos y mangueras de presión utilizados por el operador para remover residuos de producto.
- ☒ Limpieza automática, v. gr., CIP
 - La limpieza es efectuada por un sistema de control o microprocesador que automáticamente controla funciones de lavado, enjuague y secado.
- ☒ Limpieza semi-automática
 - Combina elementos de las dos anteriores, separar partes físicas del equipo para someterlo a un equipo automático de limpieza.

<<Brewer, R; 1998.pág.4>>

9.3. PROCEDIMIENTOS Y SISTEMAS DE LIMPIEZA GENERAL.

Antes de lanzar un programa de validación de la limpieza, es importante hacer algún trabajo de fondo para asegurar que los procedimientos de limpieza, los controles, y sistemas de documentación usados son lógicos, controlados, y apropiadamente documentados. Es también importante revisar las prácticas básicas usadas para limpiar el equipo empleado en el proceso y para verificar la terminación del trabajo básico de calificación de instalaciones y equipo implicados.

9.3.1. LA DOCUMENTACIÓN Y TRAZABILIDAD.

Para tener un sistema coherente y funcional de limpieza, algunos procedimientos básicos de control y documentación deben estar en el lugar.

Identificación de equipo: A todos los componentes o piezas mayores del equipo se deben asignar números extraordinarios de identificación para prevenir cualquier confusión en cuanto a que procedimiento de limpieza deberá ser usado para cierta pieza del equipo y para permitir la documentación clara del uso y actividades de limpieza.

El uso del equipo, el mantenimiento, y los registros de limpieza: Un sistema funcional debe estar en uso para el registro del equipo en su lugar, el mantenimiento, y la limpieza. Debe ser posible la identificación de la secuencia de eventos antes y después de la manufactura para cualquier lote específico de producto en cada pieza de equipo.

Etiquetado: El estado de limpieza debe ser fácilmente identificado para cada pieza del equipo siempre.

El mantenimiento del equipo de limpieza y la calibración: Los sistemas deben estar en su lugar para asegurar que todo equipo y la instrumentación usada para limpiar esta en condiciones de trabajo apropiada y adecuadamente calibrado.

Los servicios usados: Agua para la inyección, agua purificada, vapor, y sistemas de aire comprimido usados durante la limpieza y operaciones de secado se deben calificar apropiadamente y deben ser operados en un estado dentro de control.

Los procedimientos estándar de operación: Como se describió previamente, todos los procedimientos de limpieza se deben documentar. Deben incluir una declaración clara del

alcance y la aplicabilidad; la especificación de todos los solventes, agentes de limpieza, herramientas, y el equipo que se usara, así como las instrucciones detalladas paso por paso.

9.3.2. CONTROL DE MATERIALES DE LIMPIEZA.

Aquí, se incluyen todas las materias que se usan y son consumidas durante la operación de limpieza como, solventes, agentes de limpieza, los servicios auxiliares, y utensilios para restregar. Su producción o la compra, aprobación, y uso debe ser controlado adecuadamente para asegurar la reproducibilidad en las operaciones de limpieza.

Los solventes: El solvente primario requerido para la mayoría de las operaciones de limpieza es el agua. Para operaciones de prelavado, y generalmente para los pasos verdaderos de lavado, agua municipal o agua potable es normalmente suficiente. La calidad mínima del agua requerida para un paso dado se debe especificar claramente.

Cuándo se requieren solventes no acuosos tales como alcoholes u otros solventes orgánicos, se deben controlar la fuente y la calidad. Los solventes no acuosos se deben usar sólo si es absolutamente necesario debido a los problemas inherentes de seguridad, costo, y consideraciones del entorno.

Agentes de limpieza: Varios agentes de limpieza, añadidos al solvente de limpieza, a menudo son requeridos para quitar el producto residual efectivamente.

Cuando son solventes orgánicos, el uso de agentes de limpieza debe ser considerado sólo si sistemas más sencillos son ineficaces, porque el uso de tales agentes introduce otro contaminador potencial que debe ser quitado por el procedimiento de limpieza.

El tipo de calificación, la marca y/o el grado se deben especificar para cada agente de limpieza.

Servicios auxiliares: En algunos procedimientos se requiere vapor para limpiar, y se permite a menudo apresurar el secado con aire comprimido después de limpiar. Por ejemplo, el vapor de la planta puede ser apropiado para un paso de lavado que es seguido por un enjuague con agua purificada, mientras que en la limpieza con vapor se debe usar un enjuague final una esterilización.

Utensilios para restregar: Cuándo los métodos tradicionales de limpieza resultan sólo marginalmente efectivos para retirar los residuos, un paso puede ser incluido al procedimiento

de limpieza en el que una materia sólida inerte se utiliza para restregar o corroer los residuos de las superficies del contacto del producto en el equipo.

9.3.3. CONTROL DE HERRAMIENTAS Y EQUIPO USADO EN LA LIMPIEZA.

El uso de herramientas auxiliares y equipo a menudo se especifica en las operaciones de limpieza. Su propósito y adaptabilidad para la tarea se deben entender y deben ser verificados. Esto no sólo ayuda a asegura las operaciones sólidas y reproducibles sino reduce también la dificultad del esfuerzo de validación.

Herramientas de limpieza: El uso de cepillos, harapos, esponjas, y de otras herramientas de limpieza es común. Las restricciones en cuanto a cuáles artículos se pueden usar para un procedimiento dado generalmente no son requeridas, tales operaciones de limpieza manuales (restregar o tallar) son controladas generalmente de acuerdo a la cercanía del objetivo a su punto final.

Las herramientas proporcionadas se deben escoger para evitar la contaminación. En algunos casos, el uso de herramientas de limpieza podría ser una fuente potencial de contaminación química adicional, y de tenerse métodos que limplan para las herramientas mismas utilizadas.

Equipo usado para limpiar: Una amplia variedad de equipo se usa para ayudar rutinariamente las operaciones de limpieza. Este equipo se debe mantener, calibrado, y controlado tan detenidamente como el equipo para el proceso.

9.3.4. FRECUENCIA DE LA LIMPIEZA.

La frecuencia con la cual se limpia depende de las operaciones de fabricación, los productos implicados y el uso y el mantenimiento del equipo. La situación del equipo que se requiere para la limpieza del equipo se puede clasificar como sigue:

Limpieza entre series o lotes del mismo producto: los procedimientos abreviados de limpieza a menudo se especifican para el uso entre series del mismo producto o entre fuerzas diferentes del mismo producto cuando cualidades de las formulaciones usadas son idénticas.

Limpieza entre series de productos diferentes: los procedimientos más rigurosos de limpieza se requieren para limpiar entre series de productos diferentes, o entre series de los productos que contienen el mismo activo, pero diferentes excipientes y son por lo tanto juzgados como probables de exhibir diferente conducta durante el proceso de limpieza.

Limpieza después de operaciones de mantenimiento: Casi todas las actividades requeridas de mantenimiento tienen por lo menos el potencial para contaminar el equipo. Por lo tanto, ellos deben ser seguidos por procedimientos rigurosos de limpieza.

Limpieza después de contaminación accidental. La necesidad de limpieza rigurosa después de incidentes conocidos de contaminación es obvia. La eliminación de todo contaminante posible no se puede validar por adelantado, es prudente hacer pruebas para el contaminador particular implicado en estas situaciones extraordinarias, caso por caso, cuando se presenten.

Las normas corporativas apropiadas que expresan cuándo se requiere limpiar para cada circunstancia se debe documentar. Se deben incluir las instrucciones específicas en los procedimientos de operación de la planta.

TABLA 26: CATEGORÍAS DE EQUIPAMENTO.

<input type="checkbox"/> Equipo dedicado <ul style="list-style-type: none">• Equipo que es utilizado para la manufactura de un solo producto, no tiene posibilidad de contaminación cruzada.
<input type="checkbox"/> Equipo no dedicado <ul style="list-style-type: none">• Equipo comúnmente utilizado para varios productos o procesos, tiene posibilidades de presentar contaminación cruzada.
<input type="checkbox"/> Equipo mayor <ul style="list-style-type: none">• Equipo crítico para el proceso de manufactura (usualmente tiene un número de identificación única)
<input type="checkbox"/> Equipo menor <ul style="list-style-type: none">• Aparatos y utensilios (tales como cucharas, mangueras, cubetas) que tienen una función de soporte.

<<Brewer, R; 1998.pág.5>>

9.4.1. EL PROTOCOLO DE VALIDACIÓN.

No hay nada excepcional acerca de la preparación de un protocolo para la validación de la limpieza en comparación con la preparación de un protocolo para cualquier otra validación, se debe incluir la información siguiente:

El alcance y objetivos: Estos dos puntos se relacionan íntimamente y pueden ser presentados juntos o separadamente. Información adicional en este sentido se incluye en la sección siguiente.

Información introductoria y de fondo: Ningún estudio de validación se diseña en vacío. Se debe incluir en el protocolo alguna descripción de esta información de fondo.

Procedimiento: Es obligatoria una descripción completa y detallada del plan experimental.

Los criterios de aceptación: Se deben incluir los criterios explícitos y significativos de la aceptación para cada prueba. Esto es a menudo necesario cuando se trabaja en el desarrollo de métodos que no se han completado. La parte de la documentación final de la validación debe

incluir la referencia al trabajo de validación del método completo para la metodología nueva o diferente de prueba desarrollada para el estudio.

9.4.2. CONSIDERACIONES GENERALES.

Cuando un programa de validación de limpieza se emprende, inicialmente se deben establecer primero, algún concepto general y una filosofía completa.

El alcance del programa: La lista de posibles contaminantes de uso normal del equipo es interminable, incluyendo todos los ingredientes y componentes auxiliares previamente usados



FIGURA 76: El principal beneficio usualmente atribuido a la validación de la limpieza es asegurar el cumplimiento con las regulaciones federales. Ref. www.jendora.co.il (may. 01)

en el proceso, agentes de limpieza, componentes producidos por reacciones imprevistas entre ingredientes, los productos de la degradación de la serie o lote previo, los lubricantes y los residuos productos de la abrasión del equipo durante el procesamiento, las sustancias químicas o las materias añadidas erróneamente a la serie previa durante su procesamiento, herramientas de limpieza tales como cerdas de cepillo, textiles, o papel destrozado, objetos extraños tales como tinta de plumas, metal del suelo o plástico, etc.

Hacer manejable el programa de validación: Todos los proyectos individuales dentro del programa de validación se interrelacionarán. La lista de posibles contaminantes que podrían encontrarse durante el procesamiento del equipo es interminable.

El costo de tal enfoque, en términos tanto de los recursos como del tiempo, serían inaceptablemente altos y hacen subir injustificadamente el costo de los productos.

Las familias de producto: En el caso más sencillo, múltiples potencias del producto se formularán usando ingredientes idénticos y se fabricarán usando el mismo equipo. Cuando los

productos contienen excipientes diferentes e ingredientes diferentes o múltiples activos, es a veces todavía posible agruparlos en categorías y la validación de la limpieza exitosa en el "peor caso" del producto puede cubrir todos los productos del grupo.

Las familias de equipo: Los productos se fabrican en una variedad de tamaños. Si se presenta cualquier duda, el curso más seguro deberá ser validar todos los tamaños usados.

Guía del equipo: Otra técnica que se puede usar para limitar el número de muestra que se requiere analizar es el enfoque de tren del equipo. Esta técnica se refiere al método del placebo y su evaluación extrema.



FIGURA 77: Hacer manejable el programa de validación de la limpieza del equipo.

Ref. www.endor.com (may. 01)

Desafío del procedimiento de limpieza: Evaluar la eficacia de un procedimiento de limpieza, el equipo para ser limpiado debe estar contaminado. La selección de la producción empleada en los estudios de la validación debe tener en cuenta la concentración de activo y el tamaño de serie o lote.

9.4.3. INGREDIENTES ACTIVOS.

El área más obvia para la evaluación de la limpieza para la validación es la eliminación de ingredientes activos del equipo.

Requerimientos de métodos analíticos: Es importante desarrollar y calificar la metodología analítica sensible de discernir residuos de activo. La metodología desarrollada debe ser capaz de discernir el ingrediente activo y algunos de los productos mayores de degradación del diluyente apropiado. El método analítico final se debe desafiar y debe ser validado para ser significativo.

Los criterios de aceptación: La selección de un criterio práctico pero significativo de aceptación es uno de los mayores desafíos de las facetas importantes en un estudio de validación de la limpieza.

Varios enfoques para plantear los requisitos de las especificaciones publicadas para reactivos altamente tóxicos o tóxicos basados en información cuantitativa se reconocen. Algunos enfoques razonables son:

Criterios de aceptación basados en datos farmacológicos y/o toxicológicos. Este enfoque, que a menudo se usa para evitar la necesidad de límites de conservación excesivos que resulten por encima del enfoque, se basan en datos conocidos de especificación farmacológica y/o especificación toxicológica.

Criterios de aceptación basados en limitaciones de ensayos. Algunos componentes no se prestan a sí mismos para ser analizados con exactitud en concentraciones muy bajas de modo que el criterio de aceptación estará dado por el límite de detección del método analítico de ensayo.

Métodos de evaluación: Hay varias maneras razonables de evaluar la eficacia de los procedimientos de limpieza.

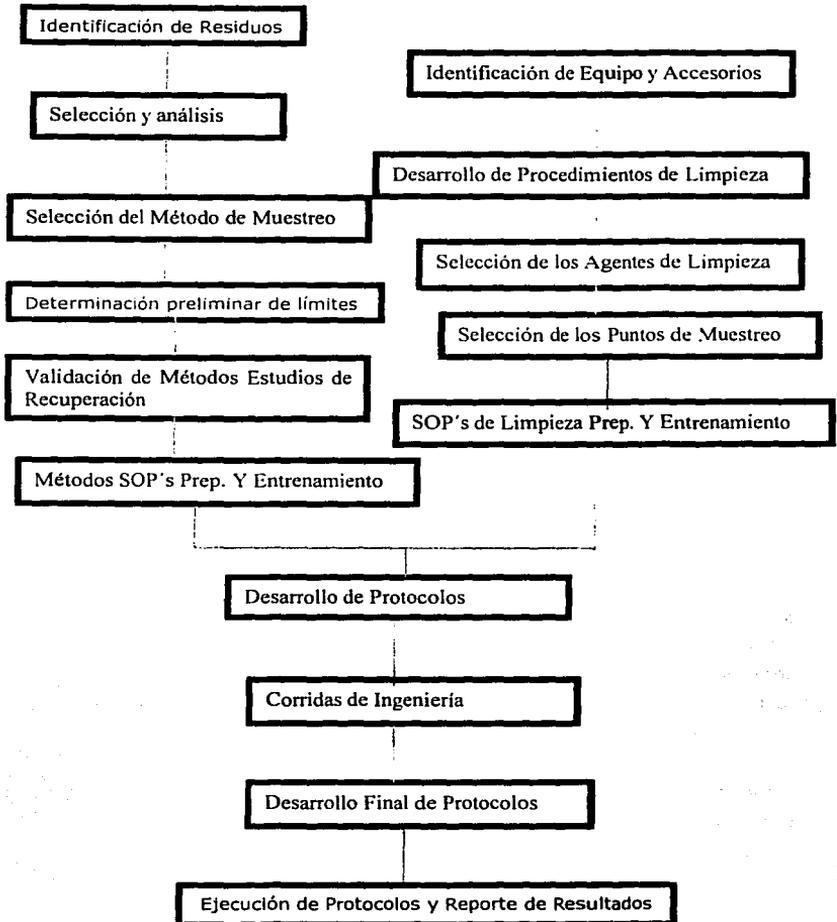
A. Frotis de Prueba o método de hisopado

Después de limpiar el equipo, las superficies de contacto de producto se pueden frotar y evaluar la limpieza de la superficie con ayuda de un hisopo.

Las consideraciones de prueba. El área a ser probada debe estar en su condición final, cuando esta preparada para usarse. En algunos casos, es razonable el frotis a la superficie entera de contacto del producto. El área para ser probada debe ser escogida usando un juicio acerca de áreas que son muy difíciles de limpiar.

Las ventajas: Este método tiene la ventaja de que es una prueba directa de la superficie y permite el uso de solventes que no se podrían usar a granel para enjuagar el equipo. Es también relativamente económico en términos de la materia requerida.

FIGURA 78: Pasos de la validación de la limpieza. <<Brewer, R; 1998.p4g.8,9>>



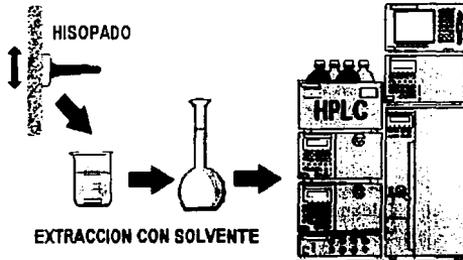


FIGURA 79: Hisopado.

Ref. www.jenck.com (may. 01)

Las desventajas: En la práctica, este método ha resultado con amplias variaciones en los resultados. La selección de sitios para ser probados se debe basar en un juicio algo arbitrario, y varía de persona a persona y con el tipo de equipo que va a ser evaluado. La tabla 17 presenta un resumen de las principales características del método.

TABLA 27: Métodos de hisopo <<Brewer, R; 1998.pág.23>>

- ☑ Los métodos de hisopo, como se dijo antes, son los menos deseables para la determinación de contaminación, ya que son poco específicos al momento de identificar muestras analizar, además de que pueden ser sujetos a interferencia de otros residuos
- ☑ Algunos métodos de hisopo, son de alguna manera altamente sensitivos, y han encontrado apoyo como métodos analíticos de validación de limpieza
- ☑ Pruebas de Carbón Orgánico Total es uno de estos populares métodos de hisopo

B. Prueba de enjuague

Probar y muestrear el enjuague para residuos de ingrediente activo es un método comúnmente usado para evaluar la limpieza. La solubilidad de la materia y tasa completas de la solución, si es aplicable, debe ser considerada cuando se desarrolla el método de muestreo para asegurar que ellos excedan las necesidades esperadas.

Consideraciones del muestreo: Si es posible, se deben tomar pasos para asegurar la uniformidad de la materia residual en el enjuague antes de probar.

Es también crítico que el volumen de solvente de enjuague usado sea controlado.

Ventajas: Este método de prueba proporciona teóricamente los datos para superficie del área de contacto total del producto con el equipo -algo que es raramente posible con el método de frotis. En algunos casos, el método de prueba de enjuague puede hacer relativamente fácil de evaluar el margen aproximado de seguridad lograda por el procedimiento de limpieza.

Desventajas: En la mayoría de los casos, sólo se pueden usar relativamente solventes inocuos con este método para la seguridad y razones de entorno.

El método es menos adecuado para secadores líquidos de cama, el equipo de molienda de granulación, el equipo de llenado de polvo y es inapropiado para tableteadoras, la mayoría de los equipos de encapsulación, y de otro equipo que no puede ser enjuagado completamente sin arriesgar el daño a componentes e instrumentación eléctricos.



Ref. www.jenck.com (may. 01)

FIGURA 80: Prueba de enjuague.

C. Prueba de Placebo.

El método de prueba con placebo proporciona la mejor simulación de la verdadera producción de una serie subsecuente del producto. Para productos líquidos, estéril o no estéril, el agua es a menudo la mejor formulación del placebo.

Las consideraciones de muestreo: Este método de prueba es bien ajustado al enfoque de equipo en línea. Mientras las muestras se deben parecer a cada paso del procesamiento mayor, sólo al final las muestras del proceso (por ejemplo, las tabletas, las cápsulas, viales llenos) necesitan ser probadas. Si se usa o no el enfoque de línea en el equipo, alguna necesidad básica de estrategias de muestreo debe ser establecida para cada tipo de proceso.

Ventajas: Como previamente se expreso, la ventaja mayor de este método de prueba es su simulación más exacta del proceso que tratamos de proteger -la producción de una serie subsiguiente del producto.

Este es también el único método que es aplicable a todo equipo de proceso, dado que el método requiere sólo que el equipo manejado sea del tipo de material con el que se diseñó para manejar (los sólidos, semisólidos o líquidos).

Desventajas: El uso de procesamiento a escala completa de placebo para conducir los estudios de validación de la limpieza puede ser bastante costoso.

La extracción lograda es muy probable que sea semejante a la que se podría esperar cuando verdaderamente se procesa otro lote del producto.

La tabla 28 muestra los diferentes métodos de muestreo y sus aplicaciones.

TABLA 28: APLICACIÓN DE MÉTODOS DE MUESTREO.

Método de muestreo	Aplicaciones comunes (equipo de procesamiento)		
	Sólidos	Líquidos	Semisólidos
Frotis o muestreo por hisopo	Detección de metales en dispositivos Partes de cambio de tableteadoras y encapsuladoras Equipo de recubrimiento de película Mezcladores y molinos Intensificador o agitador de barras	Partes de la maquina de relleno Recipientes y tanques Agitadores y mezcladores	Equipo de emulsiones Relleno de supositorios Moldes y partes de maquinaria Calderas y partes del homogenizador
Muestreo por enjuague	Mezcladores Equipo para mezclado húmedo Revestimiento de calderas	Recipientes y tanques (incluyendo agitadores) Caja del filtro	Líneas de recirculación y mangueras y bombas Calderas y mezcladores
Muestreo por placebo	Todo el equipo	Todo el equipo	Todo el equipo

<<Nash, R; 1996.pág.342>>

9.4.4. AGENTES DE LIMPIEZA.

Un segundo punto importante de la validación de la limpieza es el referente a los agentes de limpieza. Es prudente limitar el número de agentes aprobados de limpieza al mínimo requerido para limpiar efectivamente en varias situaciones.

Requerimientos de los Métodos analíticos : La mayoría de los agentes de limpieza se componen de varios ingredientes diferentes, cada uno puede servir para cierta función (por ejemplo, surfactantes, agentes secuestrantes).

La inspección visual sencilla: Este método es adecuado sólo en circunstancias raras, tal como para verificar la eliminación de agentes de limpieza que han resultado ser totalmente inertes e inofensivos.

Prueba física o prueba de sustancia química no específica: Los ejemplos de las pruebas que caen en esta categoría incluyen pH, tensión superficial, conductividad, y/o las pruebas de uniformidad de la USP para el agua purificada o el agua para inyección. Las pruebas de uniformidad del agua en la USP para que sean significativas, se debe demostrar que la presencia del agente de limpieza provoca un cambio o más en los resultados de prueba.

Ensayo de componente solo: Cuándo uno de los componentes conocidos del agente de limpieza puede ser fácilmente ensayado, este ensayo a menudo se puede usar para estimar la cantidad total de los residuos presentes del agente de limpieza.

Ensayo de componentes-múltiples: El método de ensayo más completo es uno que cuantitativamente ensaya todos los componentes del agente de limpieza. Si estos estudios mostraron que todos los componentes se quitan en la misma tasa durante el enjuague, entonces un solo ensayo del componente sería formalmente probado de ser justificado.

Criterios de aceptación: El establecimiento de un criterio apropiado de aceptación es relacionado con la selección de la metodología analítica a ser usada, y la discusión que esto implica. Como siempre, cualquier especificación debe reflejar las implicaciones verdaderas en el producto.



FIGURA 81: Agentes de limpieza.

Ref. [www.cleaning 101.com](http://www.cleaning101.com) (nov. 01)

Los métodos de evaluación: Los mismos métodos de evaluación descritos para los residuos de activo pueden aplicarse a los agentes de limpieza. Para enjuagar y secar el equipo tomar el frotis de las superficies con el mismo solvente serían redundante (probar el enjuagado sería más sencillo y más representante).

Los estudios para demostrar la eliminación adecuada de los agentes de limpieza pueden ser ejecutados en conjunción con la eliminación de residuos de activo que se evalúa. Una vez que una cantidad suficiente de datos aceptables se ha generado para cierta parte del equipo, usando cierto procedimiento de limpieza, la validación para ese agente de limpieza se puede considerar completo.

TABLA 29: SELECCIÓN DEL AGENTE DE LIMPIEZA

- La selección debe de efectuarse en base a la dificultad de remover residuos
 - Debe ser compatible con los materiales de construcción del equipo
 - No-peligroso (aspectos de seguridad)
 - Económico
 - Sin impactos ambientales
 - No debera ser tóxico
 - Debera ser microbiológicamente efectivo
 - No debe degradar en un residuo – debera ser fácilmente removible
 - Debera de hacer poca espuma, para no provocar más residuos con espuma seca
 - Debera tener una formulación controlada (cuidado con ¡Nuevo! ¡Mejorado!)
- <<Brewer, R; 1998.pág.15>>

9.4.5. CONTAMINACIÓN MICROBIOLÓGICA Y PÁRTICULAS DE MATERIA.

Dos áreas finales de importancia potencial en un programa de validación de la limpieza son la contaminación microbiológica y la contaminación con partículas de materia.

La Contaminación microbiológica: El equipo puede estar sujeto a sanitización después de la limpieza.

Además de los problemas potenciales obvios causados por la contaminación microbial, existe el riesgo de contaminación asociada con pirógenos. Aún los procedimientos de esterilización de calor diseñados para desactivar los pirogenos pueden fallar por un aumento significativo en la carga de estos.



Ref. www.iss.es



Ref. www.higienesa.com.ar

FIGURA 82:
Contaminación
microbiológica

Las condiciones de almacenamiento del equipo limpio son tan importantes como los procedimientos de limpieza para prevenir la contaminación microbiana grave.

Métodos de evaluación: A diferencia del control de los residuos de activo y agentes de limpieza, el control de la contaminación microbiana es más una cuestión de prevención que de eliminación.

Esta evidencia de que una rutina de limpieza y el almacenamiento adecuado del equipo no permiten la proliferación microbiana, dependiendo del tipo de producto implicado y la probabilidad de dificultades con el método de limpieza particular, con las condiciones de almacenamiento, y con el ambiente.

Las fuentes potenciales de la contaminación microbiana se deben considerar en su evaluación. La selección de agentes apropiados de limpieza y almacenamiento y del uso apropiado del mismo debe quitar esta fuente potencial de contaminación.

Contaminación por partículas de materia: La contaminación con partículas de materia es una preocupación para todos los productos.

Las partículas más pequeñas y visibles y las partículas microscópicas son preocupantes para las preparaciones parenteral y oftálmica.

La validación de la adecuación del procedimiento completo de limpieza con respecto las partículas de material puede ser alcanzado probando y el agua del enjuague.

Se deben usar procedimientos estándar de prueba.

9.5. REVALIDACIÓN.

La necesidad para la revalidación de los procedimientos de limpieza puede surgir por varias razones. Los individuos responsables deben aprobar la implementación de cambios en

materiales, en equipo, y en los procedimientos, y se debe valorar el impacto potencial de estos cambios en el trabajo original de la validación y conclusiones.

Algunas categorías generales y los ejemplos específicos son:

Cambios en el equipo del proceso. Un cambio mayor en el equipo usado para hacer un producto, tal como el uso de un secador de lecho fluido en lugar de un secador de horno, requerirá obviamente revalidación.

Cambios en el equipo de limpieza. Semejantemente, un cambio significativo en el equipo usado para limpiar el equipo del proceso requeriría por lo menos alguna revalidación para verificar la equivalencia o la mejora en resultados.

Cambios en los agentes de limpieza de uso. Cuándo las formulaciones del agente de limpieza se cambian, la revalidación puede o no puede ser justificada.

Cambios en los procedimientos de limpieza. Otra vez, el significado del cambio se debe evaluar detenidamente.



FIGURA 83: Revalidación de la limpieza del equipo. PROMECO

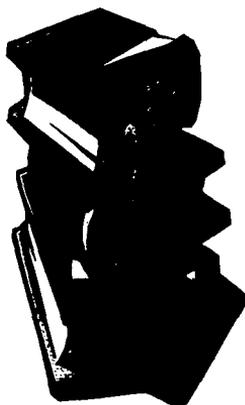
Una multitud de ejemplos semejantes existen, y los individuos responsables deben usar el sano juicio y el análisis razonado de los efectos potenciales de cualquier cambio.

FIGURA 84: REVISANDO LOS PROCEDIMIENTOS DE LIMPIEZA. --Brewer, R;
1998.pág.14>>

- ✓ Revisar los procedimientos de limpieza contra lo requerimientos de los SOP para determinar la conveniencia
- ✓ Asegurarse de que todos los pasos de control de proces críticos tengan un parámetro observable y medible, y qu exista un sitio donde registrarlos en la bitácora
- ✓ La revisión se realiza mejor si se observa a mucho operadores diferentes realizar las tareas de limpieza
- ✓ Revisar el SOP para reflejar prácticas actuales y reentrenar los operadores.

C
A
P
I
T
U
L
O

X



CAPITULO X. CALIFICACIÓN DE MATERIAS PRIMAS.

1. INTRODUCCIÓN.

La validación de materias primas en el ámbito farmacéutico (referidas a veces como componentes) es un ejercicio importante en el control de procesos. Antes de validar un proceso específico o materia prima, todas las fases de la operación básica de fabricación se deben evaluar para asegurar que esta bajo control. Si no se hace en este sentido no resulta un buen negocio el validar la parte de operación concerniente a la fabricación de un proceso específico o a la materia prima mientras básicamente se encuentra fuera de control.

Muchas veces, el esfuerzo, y el gasto son dedicados a engendrar los datos para validar la materia prima a ser usada y para identificar cualquier trampa o riesgo potencial. Por ejemplo, se desarrollan la planeación de la toma de muestra de materia prima, especificaciones, procedimientos de prueba, y datos de estabilidad. Los criterios se desarrollan para asegurar la uniformidad entre series reproducibles del producto que se fabricará. No habrá la seguridad, sin embargo, si hay los procedimientos de operación y controles para prevenir la contaminación cruzada de series de producto, el uso de materias primas es aprobado antes, y las series no se fabrican por personal sin entrenamiento; son estas algunas de las fases básicas de una operación de fabricación que se deben estudiar y validar primero; deben ser mostradas bajo control antes de validar un proceso o la materia prima específicos. Si este ejercicio no se hace primero, la validación del proceso no tendrá sentido ni base.

2. SISTEMA O ARCHIVO DE INFORMACIÓN ÚTIL PARA EL PROCESO DE VALIDACIÓN.

Este sistema tiene múltiples facetas:

Procedimientos Estándar de Operación (SOP) son procedimientos escritos que describen el cómo realizar las operaciones básicas en una planta. Estos procedimientos se deben escribir en un lenguaje suficientemente sencillo para que pueda entenderlo una persona no-profesional o sin entrenamiento. Son aplicables a muchas fases diferentes de una operación de manufactura.

Las especificaciones, son parámetros que describen las características de un material en particular. Las especificaciones deben ser escritas para cada materia prima, componentes de empaque, materiales en proceso y producto terminado. Las especificaciones proveen una base para la comparación previa de lotes recibidos.

Varios compendios oficiales reconocidos describen especificaciones para componentes y producto terminado, por ejemplo, la Farmacopea de los Estados Unidos (USP), Código Químico de Alimentos (FCC), la Farmacopea Británica (BP) y la Farmacopea Europea (EP).

Algunos compendios no contienen una monografía para el artículo que nos interesa, podemos en este caso usar el compendio como guía, siguiendo las especificaciones establecidas para artículos similares. El siguiente paso es desarrollar métodos para derivar un procedimiento de prueba que facilite la medición de cada parámetro.

Las especificaciones tienen que ser establecidas para diferentes materias primas, y estas proporcionan una revisión de cómo fueron derivadas. La figura 71 muestra un ejemplo de las especificaciones para una materia prima.

El operador tal vez pueda tener alguna experiencia con la materia prima y, basado en los requerimientos del producto, tiene identificados otros parámetros críticos para probarse.

Las especificaciones son una herramienta importante en la validación de materias primas o un proceso. Es extremadamente importante entender bien la química de cada materia prima y dedicar atención cuidadosa para establecer especificaciones.

Los procedimientos de prueba son procedimientos escritos que proveen paso a paso detalles de cómo se desarrollan las pruebas indicadas en especificaciones o SOP. En ellos se indican los reactivos a usar, y su preparación así como la forma de almacenamiento de dichos reactivos.

También describen los aparatos a usarse y especialmente los cuidados y precauciones para ser usados.

Fórmulas de manufactura son listados de materias primas, por nombre y medida cuantitativa (peso o volumen) de una unidad de medición o producto terminado. Una fórmula maestra generalmente contiene la fórmula de manufactura expresada en volumen o peso para cada materia prima por unidad de producto terminado (por ejemplo cápsula u onza de fluido) y además peso o volumen de cada materia prima por medida de lote estándar (por ejemplo 1 millón de cápsulas o 10,000 galones). La unidad de ensayo del producto terminado y los pesos finales son designados con límites inferior y superior en las especificaciones del producto, los cuales son derivados de las fórmulas de manufactura.

Instrucciones de manufactura son las direcciones escritas de tal manera que el personal conozca la preparación de lotes de producto. Describen, a detalle suficiente y paso a paso, las operaciones a ser desarrolladas, provistos de espacios en blanco para que el personal registre las operaciones que desarrolla.

Las instrucciones (o procedimientos) deben documentar el equipo y materiales usados y las operaciones específicas realizadas, firma y fecha.

La aprobación del proceso es la última y más importante parte del sistema para recabar información. Todos los documentos deben ser aprobados antes de ser usados. Si se requiere un cambio, los documentos deben de ser aprobados antes de implementar el cambio.

Teóricamente, se requieren 2 firmas en la documentación —una es la del responsable de producción y la otra del de control de calidad.

FIGURA 85: Especificaciones de materia prima para 30% BETA-CAROTENO.

<<Nash, R; 1993, pág.383>>

XYZ CORPORACIÓN		ESPECIFICACIONES DE MATERIA PRIMA	
MATERIAL: BETA-CAROTENO		FECHA DE APROBACION: 10-20-01	
(30% EN ACEITE VEGETAL)		PAGINA 1 DE 1	
<u>PRUEBA</u>	<u>ESPECIFICACIÓN</u>	<u>MÉTODO DE PRUEBA</u>	
DESCRIPCION:	Líquido oleoso café-rojizo con olor característico.	XYZ	
IDENTIFICACION:	A. Positivo por TLC	F C C	
	B. Positivo por UV	F C C	
ENSAYO:	28.5 – 31.5 beta-caroteno	F C C	
CONTENIDO DE PLATA			
AEROBICA TOTAL:	NMT 1000/g	XYZ PRUEBA PROCEDIMIENTO 16	
CONTENIDO:	NMT 500/g	XYZ PRUEBA PROCEDIMIENTO 09	
		XYZ PRUEBA PROCEDIMIENTO 03	
E. COLI:	Negativo	XYZ PRUEBA PROCEDIMIENTO 03	

CONTENEDORES ACEPTABLES: CONTENEDORES DE L-D POLIETILENO

FECHA DE EXPIRACIÓN APROBADA: 1 AÑO

SUPLENTE APROBADO: LLD CORP.; TMX, INC.

REFERENCIAS: FCC III, p.73; XYZ CORP.

EMITIDO POR:
T. López
R. Torres

APROBADO POR:
E. Mendoza
L. Sarabia

3. EVALUACIÓN DE FUENTES DE VARIACIÓN.

En la validación, es importante **identificar** todas las posibles fuentes de variación en los materiales, la maquinaria, los **métodos**, y el personal. El objetivo completo en la validación

deberá ser estudiar estas variables y el efecto que tendrán en series de producto. Un fracaso de la serie o lote del producto siempre puede ser causado por una deficiencia en una de estas cuatro áreas.

3.1. MATERIALES.

Están incluidos todas las materias primas y los componentes de empaque utilizados para preparar y acondicionar un producto. Si los componentes que compramos se enlistan en el compendio oficial, hay una significativa probabilidad de que ocurran diferencias, porque el fabricante de materia prima y el fabricante del medicamento estarán enterados de los estándares publicados en las monografías; ambos pueden realizar las pruebas necesarias y usar los procedimientos expresados de prueba para determinar si la materia reúne o no las especificaciones. Podemos, por ejemplo, usar una materia prima con las características siguientes:

- † Suspensión
- † Hígroscopidad
- † Sensibilidad a la luz y temperatura
- † Rápida oxidación

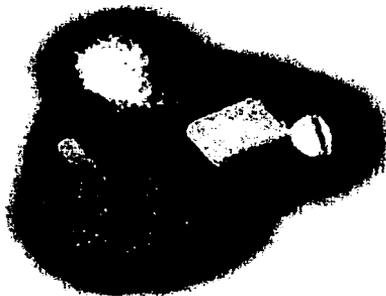


FIGURA 86: Un componente dado puede diferir de un proveedor a otro, de un local a otro del mismo proveedor y aún de un contenedor a otro del mismo local. Ref. www.merck.com

Afortunadamente, no se encuentra una combinación de estos factores de variación presentes muy a menudo.

Primero, una buena cantidad de materia prima de por lo menos dos proveedores debe ser analizada para asegurar que la materia se puede fabricar de manera reproducible y uniforme para prevenir un problema en el suministro.

Segundo, al realizar las verificaciones descritas, es importante demostrar que no hay diferencia en el material de un local de almacenamiento en contenedores diferentes.

Tercero, debe haber uniformidad en cada contenedor. En el caso de una suspensión, tal como nuestro ejemplo teórico, esto no debe representar un problema, el contenido del contenedor siempre requerirá mezclarse antes de ser removido.

No siempre es necesario estudiar todos estos factores para cada materia prima.

3.2. MAQUINARIA.

Esto incluye todo equipo, aparato, e instrumentos usados para preparar y probar un producto. La determinación de la temperatura durante el proceso y la de los tanques; la presión, cuando se liofiliza, y la velocidad de movimiento, en un mezclador son importantes en términos de medición exacta y es entonces cuando el equipo es capaz de realizar las funciones deseadas.

También la instrumentación de prueba se debe revisar detenidamente.

3.3. MÉTODOS.

Esta parte se refiere a todos los procedimientos escritos usados para preparar y probar un producto y para establecer la uniformidad y el control sobre la operación completa de fabricación. El lenguaje usado en los procedimientos debe ser claro para el personal que los usará.

3.4. PERSONAL.

Se incluye a todo el personal implicado en la fabricación (Inclusive aprobaciones) de un producto. El personal puede creer que realizan bien su operación más no esta capacitado para seguir los procedimientos escritos o las BPM (GMP) y por otra parte, su moral no se ha reforzado y la actitud hacia su empleo no es positiva.

La actitud del personal y la moral se deben revisar en general y poner en una perspectiva positiva. Los programas del personal deben ser positivos y dirigirse a los problemas con medidas disciplinarias firmes.

4. CERTIFICACIÓN DE PROVEEDORES.

Si la validación del proceso se debe realizar en R&D, el desarrollo del proceso, o la producción es una decisión que debe ser hecha por la administración de la compañía. En otras palabras, el punto importante deberá enfatizar la importancia de la validación - pese a los pros y contras de cada departamento, se debe tomar una decisión, y seguirla. Una discusión de "cómo" validar una materia prima se muestra a continuación.

Una fase muy importante de la validación de procesos requiere que todas las variaciones potenciales en materias primas sean consideradas. Anteriormente se ha mencionado, que se han identificado muchos fracasos en una serie de productos por el uso de una materia prima defectuosa. A veces una materia prima se usa en una serie con el conocimiento de que falló en reunir una cierta especificación -bajo la creencia de que la especificación no es crítica. En otros tiempo, pudo haber un defecto en una materia prima que no se identifica porque no se prueba. Esto puede ocurrir porque un procedimiento de prueba no está disponible., porque la prueba no se considero importante, o simplemente porque no se pensó en la prueba. La reacción típica a este problema, sin embargo, es que antes de comenzar una serie y de ahora en adelante la prueba se considera crítica. Durante la validación del proceso, nuestro objetivo deberá anticipar los problemas como estos y generar los datos para establecer los requisitos de materia prima para una producción uniforme de series reproducibles de producto.



FIGURA 87: Las pruebas en proceso y especificaciones deben ser consistentes con las pruebas y especificaciones de producto terminado para ser significativo. Ref. www.asturpharma.com

4.1. RIESGO CONTRA COSTO.

En el desempeño de la validación de procesos, nosotros hemos estado discutiendo la investigación de todos los problemas potenciales y la validación de todos los pasos críticos. Lo

que es peor es que nosotros no podemos anticipar aún ni podemos ser capaces de predecir algunos problemas que puedan ocurrir. También, si un problema en la fabricación debe desarrollarse, tendremos un banco significativo de datos para encaminarnos hacia una resolución rápida del problema. La validación del proceso puede ser más significativa y menos costosa si consideramos muy detenidamente cómo se deben realizar las operaciones necesarias. Por ejemplo, nosotros debemos establecer el costo para determinar la diferencia entre mezclar una preparación a granel 10 min o 120 min contra el riesgo de que esto ocurriera y no tengamos datos para mostrar que ambos son aceptables.

Todas las consideraciones, las evaluaciones, y las decisiones se deben documentar para que en el caso de que un problema de producto surja en el futuro se tenga la capacidad de trazar nuevos pasos fácil y rápidamente. Varios pasos se requieren para validar una materia prima, y éstos se discuten a continuación.



FIGURA 88: En general los límites de control de proceso deberán ser más apretados que los límites de especificación.

Ref. www.asturpharma.com

4.2 LISTA DE TODAS LAS MATERIAS PRIMAS.

Listar todas las materias primas necesarias para preparar un lote o serie de productos. Esta lista debe incluir todos los ingredientes activos, excipientes y procesamientos auxiliares usados en la producción y todas las sustancias químicas, los estándares oficiales, y las materias del laboratorio usadas en las pruebas. Los excipientes incluyen los componentes que forman la base o el vehículo en que el ingrediente activo es llevado, tal como agua, polietilenglicol, rellenos y aceites. Los procesamientos auxiliares clasificados como materias primas son los que se usan durante la fabricación de un producto pero que no participa en la etapa del producto terminado. Las sustancias químicas del laboratorio son materias empleadas para preparar reactivos que se usan para probar los productos, y ellos son tan importantes como las materias usadas en la producción. Esto es un área muy crítica de considerar, cuando a menudo un lote aceptable se rechaza porque un ensayo demasiado bajo es causado en realidad por un estándar defectuoso. Los estándares oficiales incluyen artículos usados en un laboratorio en

unión con reactivos y estándares y los instrumentos, tal como columnas para la cromatografía de gases y cromatografía de líquidos de alta resolución.

4.3. IDENTIFICACIÓN DE DOS SUPLENTE PARA CADA MATERIA PRIMA.

Después de que se tiene una lista completa de todas las materias primas necesarias, se deben localizar las fuentes para estas materias. Es siempre conveniente localizar y validar por lo menos dos proveedores.

Varias consideraciones deben ser evaluadas para escoger un proveedor. Primero, se entiende que el proveedor puede proporcionar la materia prima que necesitamos. Segundo, si más de un grado de materia prima está disponible, el proveedor debe ser capaz de proporcionar el grado que queremos. Tercero, el proveedor debe ser capaz de proporcionar la cantidad que requerimos para satisfacer nuestro horario de producción. Cuarto, debemos evaluar la capacidad del proveedor para proporcionar cantidades aumentadas rápidamente en el caso de que la demanda para nuestros productos aumenten rápidamente. Quinto, debemos determinar si nuestro proveedor es un fabricante o el distribuidor. Sexto es la consideración del costo de la materia prima. Séptimo es la reputación y la calificación del proveedor. El proveedor debe ser capaz de cumplir los compromisos sin sacrificar la calidad. El proveedor debe usar los procedimientos estándar de operación escritos para establecer las condiciones apropiadas de almacenamiento de la materia prima y procedimientos de distribución. Ciertamente, nuestro proveedor no debe cambiar ningún procedimiento establecido ni los acuerdos conjuntos hechos con nosotros o bien notificarnos del cambio.

Cuando se considere la posibilidad de variación de un proveedor a otro, debe ponerse atención en el método de fabricación de la materia prima.

Un fabricante puede tener un laboratorio completamente equipado y moderno de prueba y el otro puede mandar todos los requisitos de prueba a un laboratorio exterior.

Es prudente en este punto considerar las actividades de nuestro proveedor, cuando es un fabricante de materia prima, de acuerdo a la discusión de la validación del proceso y sus requisitos -especialmente si la materia prima es un activo. La pregunta llega a ser si los fabricantes de materia prima deben conformarse con BPM, que incluye la validación del proceso.

4.4. SI UN SUPLENTE ES NUEVO, VISITAR SU INSTALACIÓN (LOCAL).

Es importante establecer una buena relación con un proveedor, reunir personalmente a representantes, y visitar su instalación. Una planta que está sucia o desordenada, que no usa procedimientos escritos, que no tiene los controles adecuados, que no usa el equipo moderno, que no tiene un laboratorio y el personal adecuado no puede producir un producto de calidad.

Es importante visitar a un proveedor nuevo y también es importante visitar a todos los suplentes periódicamente. Ciertamente, debe incluirse la fabricación y la distribución de las materias primas. Las aprobaciones no compensa las prácticas pobres de producción.

Al realizar las visitas a los proveedores, las preguntas surgen a veces - tal como cuántas veces. Tales reuniones son importantes, y debe haber una tentativa para predecir y prevenir los problemas antes de comenzar. La visita se debe completar antes de que cualquier materia se compre y planearse entonces periódicamente con una frecuencia basada en el conocimiento sobre el proveedor. Si hay alguna incertidumbre, quizás dos o cuatro visitas para el primer año pueden ser prudentes.

4.5. OBTENCIÓN DE MUESTRAS Y CERTIFICADOS DE ANÁLISIS DE LOS SUPLENTE.

Después de que proveedores quienes creemos son los más capaces de cumplir nuestras necesidades de materia prima se han identificado, el próximo paso deberá ser obtener las muestras con certificados de análisis de cada proveedor. Idealmente, dos o tres diferentes suplentes tienen que ser identificados para cada materia prima, y muestras de dos o tres diferentes lotes deben ser requeridos para cada suplente. Esto alcanzará varios propósitos tales como la uniformidad en la muestras de las materias primas y reproducibilidad.

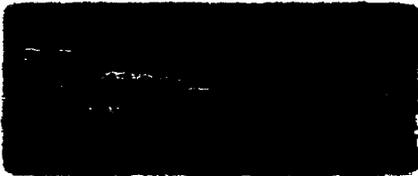


FIGURA 89: Cuando se considera la posibilidad de variación de un proveedor a otro, la atención debe ser descrita en el método de fabricación de la materia prima. Ref. www.asturpharma.com

Podemos comenzar a determinar cualquier característica que indique la estabilidad y los problemas que otra gente ha experimentado y que se consideran importantes acerca del material. Comenzamos a determinar las características de la materia prima que son críticas a nuestros productos, revisamos a nuestro proveedor y el desempeño de sus estándares. Puede haber características del producto que debemos examinar y nuestro proveedor deber considerar como requisitos.

Por último, los certificados del análisis y muestras confirman la extensión de la variación de lote a lote en pruebas específicas. Estas determinaciones, en unión con nuestras relaciones con el proveedor y el conocimiento del proceso de fabricación de la materia prima, proporcionarán la base fundamental para las especificaciones de la materia prima -las características de la materia prima que probaremos - para la medida y los límites de resultados aceptables.

4.6. ESTABLECIMIENTO DE ESPECIFICACIONES PARA CADA MATERIA PRIMA.

Una monografía que describe una materia prima, obtenido de un compendio oficial, se debe usar en unión con certificados de análisis del suplente para establecer las especificaciones de la materia prima. Si la materia prima no se lista en un compendio, nuestra tarea es considerablemente más difícil.

Cada parámetro de prueba que se establece debe tener un intervalo mensurable y aceptable para la variación establecida. Por ejemplo, se debe especificar que el contenido de agua es 1% o que el color es blanco. El intervalo de contenido de agua se podría expresar también como de 0 a 1%, o 1% como máximo.

Asignar especificaciones a materias primas no encontradas en compendios es más difícil. En este caso, se investiga y desarrolla un programa que debe incluir a través de análisis químicos de la materia, investigación de métodos de manufactura, y determinar conclusiones encaminadas a establecer especificaciones. Cuando un fabricante, ha desarrollado su propia pericia técnica y la base de datos de sus propias experiencias en materias primas y productos que maneja. Se puede diseñar una opinión y de alguna manera perfeccionar pruebas adicionales a la lista de un compendio.

Las especificaciones completas para una materia prima, deben ser consideradas firmes; sin embargo, debe haber también la flexibilidad para aceptar los cambios a especificaciones como cuando los últimos adelantos tecnológicos llegan a ser actualizados. Los métodos de los ensayos deben ser desarrollados para HPLC y validados.



FIGURA 90: El desarrollo de especificaciones requiere de una lista de los parámetros que describan cada materia prima, diferenciando lo que creemos que es crítico para el producto o simplemente descriptivo para la materia prima.

Ref. www.asturpharma.com

4.7. ESTABLECIMIENTO DE PROCEDIMIENTOS DE PRUEBA.

Junto con el desarrollo de especificaciones, se debe establecer un procedimiento de prueba para cada especificación.

Se deben establecer también los procedimientos de prueba para las especificaciones que no se encuentran en los compendios, tal como una determinación para una impureza sospechada, o para especificaciones de materias primas que no se listan en el compendio oficial. Este trabajo se basa en métodos existentes en un compendio o recintos semejantes y que se puede modificar; se basa también en los métodos que se encuentran en la literatura publicada. Una de las trampas más común en los procedimientos de prueba a la que no se dedica bastante atención es el escribir a detalle suficiente todos los procedimientos escritos usados por el personal, la tendencia puede ser, por lo tanto, realizar la prueba de memoria, lo cual no debería hacerse. En tal caso, el método de la USP se debe hacer más comprensivo y debe volverse un procedimiento escrito más detallado de prueba que se ha discutido con todos los técnicos del laboratorio y aprobado por el personal de supervisión responsable.

4.8. ESTABLECIMIENTO DE PROCEDIMIENTOS DE MUESTREO Y PRUEBA ESPECIALES SI SE REQUIEREN.

Anteriormente mencionamos la necesidad de un procedimiento escrito para describir la pruebas para la materia prima en términos generales.

Por otro lado, las materias primas individuales pueden tener ciertos requisitos de muestreo basados en su uso, y la estabilidad. Las materias que son especialmente sensibles deben ser protegidas durante la prueba. Si anticipamos eso puede haber la falta de uniformidad entre contenedores diferentes del mismo número de lote, o del fondo al centro y a la cima en el mismo contenedor, más que el número usual de muestras se debe tomar -en el primer caso, una muestra de cada contenedor y, en el segundo caso, separar las muestras del fondo, del centro, y de la cima de un contenedor, y todas las muestras deben ser probadas separadamente. Algunas de las precauciones descritas se basan en predicciones teóricas, y los mejores medios para aplicarlas pueden tener mas determinaciones. Antes de que los procedimientos de muestreo individuales se instituyan en la práctica rutinaria, deben ser evaluados como parte de la validación del proceso.

4.9. ESTABLECIMIENTO DE CONDICIONES OPTIMAS DE ALMACENAMIENTO.

Los contenedores de la materia prima se deben manejar y deben ser almacenados bajo condiciones prescritas para proteger su estabilidad sobre la vida expresada de estante. Ahora, esa información se debe traducir en condiciones apropiadas de almacenamiento. Una vez se han

establecido los factores críticos para una materia prima, se pueden conducir los estudios de estabilidad que indicarán las condiciones óptimas de almacenamiento y establecerán una vida de estante para la materia prima.

4.10. ESTABLECIMIENTO DEL TIEMPO DE VIDA DE ANAQUEL.

Mano a mano con la definición de condiciones de almacenamiento para una materia prima debe hacerse el establecimiento de la vida de estante o anaquel. A veces se asigna una fecha de expiración que es más corta que la que los datos indican, para que siempre se usen materias primas frescas. No se puede saber si siempre se manejará y será almacenada apropiadamente la materia prima, se pueden establecer 3 años como una fecha de expiración, con la provisión de que el material restante a fines de ese período de tiempo debe ser reanalizado y reaprobado.

La vida de anaquel de una materia prima es establecida probando con tiempo los contenedores y cierres para ser usado, después del almacenamiento bajo las condiciones óptimas anticipadas, y también bajo condiciones adversas. Estas condiciones simularán también el ambiente mientras se da un embarque, está en tránsito del proveedor de materia prima.

Después de un almacenamiento a intervalos prescritos de tiempo, las materias primas se deben probar para la conformidad a las especificaciones establecidas, que deben incluir los parámetros para productos averiados. Examinando los datos generados bajo condiciones adversas, una vida proyectada de estante bajo esas condiciones que especificamos como óptimas para el almacenamiento pueden ser establecidas. Esto verificará que la vida proyectada de estante es correcta.

4.11. DESAFIO DE LAS MATERIAS PRIMAS.

El último paso requerido para validar una materia prima es la operación en que la información que se ha establecido concerniendo a la materia prima se reta, para asegurar que es científicamente sólida y significativa. <<Nash, R; 1993, pág.369>>

C
A
P
I
T
U
L
O

XI



CAPITULO XI. VALIDACIÓN DEL PROCESO DE ACONDICIONAMIENTO.

1. INTRODUCCIÓN.

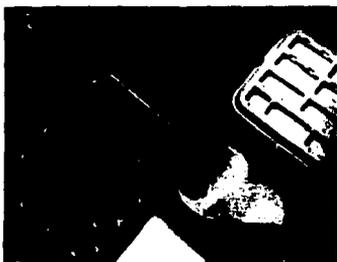
Es clara la importancia que tiene el control de calidad de los productos farmacéuticos procesados a nivel industrial, dicho control se asocia generalmente a las materias primas, el producto a granel y el producto terminado en base a especificaciones químicas, físicas, microbiológicas y de proceso, sin embargo, el control físico sobre los materiales de empaque y envase tiene por su parte una gran relevancia que básicamente está en función de los siguientes aspectos:

- Estabilidad del producto
- Presentación al público
- Costo del producto
- Manejo del producto

2. LA OPERACIÓN DE ACONDICIONAMIENTO.

En la industria farmacéutica, el término "ACONDICIONAMIENTO"²⁵ tiene diferentes definiciones.

FIGURA 91: El envasado o acondicionamiento puede traer para los empleados la idea de colocar el producto en cajas de papel corrugado y sellarlas con cinta, o con equipo altamente automatizado llenar con solución parenteral los contenedores estériles en un ambiente aséptico.



Ref. www.litoplast.com.mx

²⁵ **Acondicionamiento:** Son las operaciones por las que un producto a granel tiene que pasar para llegar a ser un producto terminado. <<Ref. NOM-059-STPS-1998>>

Dentro de las varias operaciones que se presentan en el proceso de acondicionamiento podemos clasificarlas de acuerdo a las cuatro categorías siguientes:

1. Llenado
2. Sellado
3. Inspección
4. Etiquetado y acondicionamiento final.

¿Por qué validar el proceso de empaque?, Se busca con ello mantener la integridad del producto y con ello se logra:

- ▲ Mantener los textos de la etiqueta²⁶
- ▲ Proteger al producto de la degradación por elementos ambientales (aire, humedad, luz) mejorando la estabilidad
- ▲ Disminuir el "stress" durante la distribución, manejo y almacenamiento
- ▲ Mantener la esterilidad.

El concepto de material de empaque es el de un artículo manufacturado que parcial o totalmente delimita una cantidad de producto con el objeto de:

- ◆ Facilitar su transportación y almacenamiento
- ◆ Proteger contra la contaminación
- ◆ Prevenir derrames accidentales
- ◆ Protegerlo contra el deterioro
- ◆ Identificar el producto contenido y su cantidad
- ◆ Mencionar el nombre del fabricante del producto que contiene
- ◆ Explicar como se debe usar el producto.

La validación de procesos estrictamente manuales no se debe considerar ni probar solo con el producto terminado.

El equipo nuevo proporciona al personal de validación la oportunidad de desarrollar un archivo apropiado de la historia del equipo, que asegurará el acceso a tal información en el futuro.

²⁶ **Etiqueta:** Cualquier marbete, rótulo, marca o imagen gráfica ,escrita, impresa, estarcida, marcada, marcada en relieve o en hueco grabado, adherido o precintado en cualquier material susceptible a contener el medicamento incluyendo el envase mismo, en caracteres legibles e indelebles. <<Ref. NOM-059-STPS-1998>>

**TABLA 30: ELEMENTOS QUE PROPORCIONAN LA INTEGRIDAD DEL
EMPAQUE**

- ◆ Componentes primarios intactos y sin defectos
 - ♥ botellas, tapas, tubos, películas, papel, charolas o bandejas
- ◆ Sistemas de cierre
 - ♥ botellas / tapas
 - ♥ viales / tapones
 - ♥ tubos / sellado
 - ♥ blister / sellado
 - ♥ sobres o sachets / sellado

<<Miller, H;1998. pág. 7>>

Antes de comenzar cualquier validación de prueba, es extremadamente importante asegurar que:

- ☒ El equipo se instalo apropiadamente
- ☒ El equipo ha experimentado arranque mecánico (local) por el vendedor de equipo o fabricante.
- ☒ Las pruebas preliminares del desempeño se realizaron.

Si el equipo es diseñado según el prototipo, las pruebas de la validación se deben conducir para intervalos largos de tiempo.

No es común en la Industria asociar la validación con las operaciones de envasado. Bajo el clima actual, económico y político, la FDA no será capaz de dedicar la atención a áreas nuevas con énfasis tales como las operaciones de acondicionamiento o embalado.



Ref. www.ims-online.it

FIGURA 92: La historia de la FDA muestra una serie de productos que han resultado con problemas en el envasado.

2.1. LLENADO.

La validación de una operación de relleno implica significativamente más que apenas la medición del volumen de llenado especialmente cuando se valida un relleno nuevo. Cuando se compara con autoclaves, sin embargo, el arranque de un relleno nuevo es más bien sencillo.



FIGURA 93: Aunque la mayoría del personal de producción se interesa sólo en los últimos aspectos de control de volumen, es importante entender la teoría de la operación cuando se valida un nuevo sistema de llenado.

Ref. www.merck.com

2.2. SELLADO DEL CONTENEDOR.

Hay numerosas declaraciones en la literatura que definen a los contenedores para la inyectables. La USP es una referencia importante, y el Remington Pharmaceutical Sciences describe una prueba para determinar fugas. Sin embargo, ha habido también una cantidad significativa de discusiones en la literatura con respecto a las insuficiencias de varias metodologías para el descubrimiento de fugas. Estudios como los de T. G. Crouthamel, de la FDA mostraron que aproximadamente el 2% de ampulas cerradas a flama exhibieron una merma a pesar de haber pasado la prueba de escape de tinta.

TABLA 31: MEDICION DE SISTEMAS DE CIERRE.

♣ Botellas / tapas:	torque
♣ Viales / Tapones:	fuerza de "taponado"
♣ Tubos:	fuerza del sello
♣ Blister / Tapas:	fuerza del sello
♣ Sobres:	fuerza del sello

<<Miller, H;1998. pág. 8>>

2.3 INSPECCIÓN.

Los requisitos para la inspección de cada contenedor de productos para prevenir la contaminación por cuestión extraña visible se expresa claramente en la USP XXIII. La razón para estos requisitos se puede encontrar en numerosos documentos médicos que discuten la posibilidad de un daño humano como resultado de partículas u otros contaminantes. Los documentos incluyen daños como trombosis, flebitis, infarto renal, daño al cerebro, y la muerte debido a insuficiencia pulmonar. Así uno puede ver fácilmente la necesidad de mantener el nivel apropiado del control de partículas y otros contaminantes. Normalmente, las declaraciones tan generales como estas son hechos en la USP que permiten un grado de libertad como resultado del desarrollo continuo y la mejora en las técnicas utilizadas para realizar la tarea. La mayoría de las inspecciones son realizadas hoy por cualquiera de tres técnicas generales:

- La inspección visual con manejo manual
- La inspección visual con manejo automatizado
- La inspección automatizada.

A. Inspección visual.

Las técnicas visuales de inspección han sido los estudios de fondo del porque de la inspección, son una parte crítica del proceso farmacéutico, son completamente una tentativa humana.

Algunos hechos importantes se deben considerar cuándo se diseña o valida el proceso de inspección visual como los siguientes:

1. Para un alto contraste la imagen circular se puede observar contra una luminiscencia de fondo de 110 ft/ámbares, 90% del máximo de la agudeza visual.
2. Si el tiempo requerido para discernir un objeto excede 0.2 seg. por la pausa, la probabilidad del descubrimiento disminuye.
3. Cuándo se inspeccionan partículas de vidrio, la probabilidad del descubrimiento aumenta agudamente a causa del reflejo.

B. Presentación de equipo.

En orden al aumento de la productividad del proceso de inspección, muchas firmas han introducido la presencia de equipo automatizado. La función del inspector deberá considerar simplemente los contenedores cuando ellos pasan por el campo del panorama y quitan las unidades defectuosas manualmente o ayudados por otros medios.

Hay algunos factores muy importantes que se deben acentuar cuándo se hace tal cambio:

1. Los inspectores visuales entrenados deben experimentar la instrucción adicional para acostumbrarse a la inspección con la presencia de un artefacto.
2. La velocidad de operación del equipo se debe establecer basada en la presencia normal del nivel de defectos en la dirección de operaciones al proceso de inspección.
3. Los inspectores deben ser instruidos para poner sobre aviso a sus supervisores si el nivel de defectos es significativamente más alto que el normal, así que la máquina se puede manejar más lentamente permitiendo así la eliminación de todas las unidades.
4. El proceso de inspección debe ser controlado por un proceso probado del grupo usando las técnicas visuales manuales de inspección.

C. Automatizado

En respuesta a requisitos rigurosos de calidad y el clima económico competitivo, muchas firmas ahora usan equipo de inspección totalmente automatizado que emplea la imagen electrónica o las técnicas de dispersión de la luz.

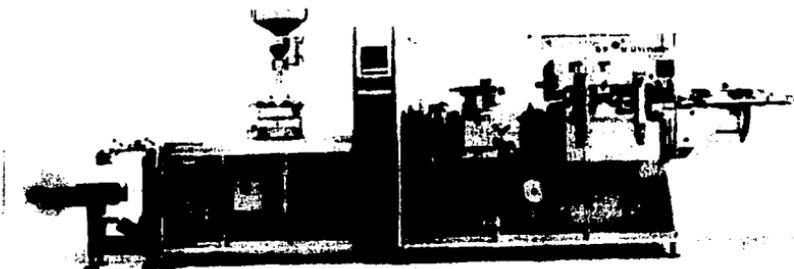


FIGURA 94: Hay dos tipos de máquinas actualmente disponibles, con principios de operación levemente diferentes. Ref. www.tropak.com.ar

2.4. ETIQUETADO Y ACONDICIONAMIENTO FINAL.

El concepto de validar en etiquetado y envasado final es muy difícil de poner en práctica verdadera en el clima de la fabricación. La variedad de métodos y equipo utilizado para realizar esta tarea varía de la aplicación manual de etiquetas a la de máquinas de gran velocidad que etiquetan los contenedores, los casos de envío dentro del paquete a varias velocidades como cien unidades por minuto.

La validación es más exitosa con un proceso que es altamente mecanizado.

La validación del proceso de acondicionamiento tiene como objetivos:

- ◆ Establecer procesos de control que consistentemente produzcan valores que caigan dentro de los límites de especificación.
- ◆ Establecer especificaciones que permitan variaciones del proceso dentro de los límites inferior y superior de especificación.
- ◆ Proveer evidencia documental que soporte que el proceso de acondicionamiento:
 - ◆ Esta en control estadístico
 - ◆ Es repetible
 - ◆ Tiene una capacidad de procesos de al menos 1.33 (Cpk)
 - ◆ Hace productos que satisfacen los requisitos.

2.4.1. CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN.

La calificación de instalación es principalmente una herramienta de ayuda del ingeniero de proyecto para asegurar que los insumos necesarios para que una pieza o el equipo completo opere dentro del ambiente farmacéutico están en su lugar. Esto incluye lo siguiente:

1. Compra y diseño del archivo de especificaciones
2. Todos los SOPs apropiados y bitácoras
3. Programa de mantenimiento preventivo
4. Repuestos de partes.
5. Lubricantes
6. Lista de instrumentación.
7. Conexiones de la instalación

La documentación completa por el ingeniero de proyecto durante esta fase determinará: (a) si el equipo reúne todas las especificaciones requeridas; y (b) si el equipo se ha instalado apropiadamente. La fase de depuración de un programa es ese período durante el cual el ingeniero de proyecto tiene carta blanca para operar el equipo de cualquier manera que lo desee para que la máquina realice todas las tareas encomendadas. Cualquier modificación mayor que se deba hacer durante este tiempo se debe documentar y debe ser incluida en el IQ.

La calificación de la instalación permite:

- ◆ Retroalimentación en la definición de los parámetros:
 - ◆ Termopares de temperatura
 - ◆ Transductores de presión

- ◆ Tiempo de exposición vs. tiempo total de ciclo
- ◆ Aplicación de torque
- ◆ Retroalimentación visual o de información de los parámetros críticos
- ◆ Verificación de las tolerancias del controlador

2.4.2. CALIFICACIÓN OPERACIONAL.

La calificación operacional (OQ) prueba específicamente cada función de la máquina para asegurar que realizará las tareas destinadas establecidas apropiadamente y se encuentra ajustada.

La Verificación de SOP requiere la prueba del personal para revisar la corriente, los SOPs aprobados y la presencia del equipo/ funcionamiento del operador para verificar que el SOP se escribió exacta y apropiadamente.



FIGURA 95: Como un requisito mínimo, la OQ incluye normalmente tres categorías generales "Verificación de SOP", "Control y verificación de trabas" y el "Manejo de Bienes y el Producto". Ref. GEI Europack

"Los Controles y comprobación de trabas" requiere de una evaluación detallada de cada control y de trabas en el equipo para asegurar que cada parte realice su función como se propuso. El primer paso deberá preparar una lista de todos "los controles y trabas" y debe incluir artículos como:

- ◆ Detectores de código de barras
- ◆ Detectores de Impresión de verificación
- ◆ Mensajes de detección de componentes del sistema
- ◆ Botones de altos de emergencia
- ◆ Controles indicadores de calor

El desarrollo de los parámetros del proceso incluye:

- ◆ Identificar los parámetros que tengan el mayor efecto en las salidas del proceso (calidad del sellado) e interacción de estos parámetros (D.O.E.)

- ◆ Establecer ventanas de los parámetros del proceso óptimas con mínimo efecto en el empaque.
 - ◆ Eliminar la mayor de las probabilidades de falla o condiciones marginales
 - ◆ Produce buena calidad de empaque (sellado)
 - ◆ Variación mínima de información cuantitativa.

TABLA 32: CALIFICACION OPERACIONAL (OQ)

<ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> Calibración de los controles<input type="checkbox"/> Fuera de especificaciones / tolerancias de las alarmas y apagadores<input type="checkbox"/> Mapeo de la temperatura de los accesorios de calentamiento<input type="checkbox"/> Herramientas de sellado, plano y paralelo<ul style="list-style-type: none">➤ Análisis de fuerza del sellado➤ Cavidad/cavidad, frente/espalda, lado/lado <p style="text-align: center;"><<Miller, H;1998. pág. 12>></p>

Entre las herramientas de desarrollo del proceso tenemos:

- Análisis de fallas
- Diseño de experimentos
- Análisis de curva de sellado
- Atributos visuales

2.4.3. CALIFICACIÓN DE DESEMPEÑO.

Para la calificación de desempeño se requiere de:

1. Corridas múltiples, al menos tres, en condiciones nominales de proceso (255°F, 60psi, 5 sec.) para demostrar reproducibilidad.
 - debe efectuarse para el cambio de lotes, ajustes y arranques
 - 25 muestras de 5 unidades cada una.
 - el proceso esta en estado de control y tiene capacidad ($C_{pk} \geq 1.33$)

2. Cualquier falla o desviación requiere de la determinación de las causas, así como de las acciones correctivas o preventivas.

Pruebas tales como: pruebas de compresión cuando es apilado, vibración del transporte, condiciones ambientales del transporte, etc.

VALIDACIÓN DE PROCESOS NO ASÉPTICOS EN AMBIENTE MULTIMEDIA.
XI. Validación del proceso de acondicionamiento.

Probar cantidad

- Grandes cantidades por caso, cuatro (4) casos son recomendados.
- Pequeñas cantidades por caso, ocho (8) casos son recomendados.

100% de inspección para integridad del cierre.

- Pruebas de integridad físicas / químicas
- Inspección visual

Establecer criterios de aceptación / rechazo

- Fallas de integridad de productos sin empaque.

Finalmente entre los métodos de prueba de integridad físicas podemos mencionar:

- Inspección visual
- Ganancia o pérdida de peso
- Ultrasonido
- Pruebas de burbuja
- Pruebas de vacío y capilaridad
- Pruebas de vacío y presión
- Presión diferencial
- Conductividad eléctrica
- Ionización de gases
- Capacitancia
- Rastreo de gases (CO₂, O₂, He)

FIGURA 96: PRUEBA DE DESEMPEÑO DE EMBARQUE DE CONTENEDORES.						
Secuencia	1	2	3	4	5	
Ciclo de Distribución	Aire (foráneo) y automotor (local). Paquetes sencillos de hasta 100 lb (45.4 kg)					
Tipo de Prueba	Riesgo Climático	Manejo manual	Estibación	Pérdida - vibración	Vibración vehículo	Manejo manual
Riesgo	Temp. de mezcla	caídas	compresión	golpes	vibración	caídas
Método de Prueba ASTM	D 4332	D 5276 D 5487	D 642	D 999	D 4728	D 5276 D 5487
<<Miller, H;1998. pág. 25>>						



FIGURA 97: Realizar pruebas de desempeño del empaque asegura que el producto llegue intacto al cliente. Ref. GEI Europack

3.Capacitación.

La instrucción del personal en la industria farmacéutica es esencial para una producción de "segura, pura y efectiva"; los productos farmacéuticos que se usan en la conservación de un pueblo saludable. Las Buenas Prácticas de Manufactura (BPMs), publicadas el 29 de septiembre de 1978, requieren " que cada persona comprometida en.. (Y)... la persona responsable de supervisar la fabricación, procesamiento, empaque o tenga contacto con el producto tendrá la educación, la instrucción y la experiencia o una combinación, para habilitar a esa persona a realizar las funciones asignadas".

La validación del acondicionamiento o sistema de embalaje no es completa a menos que el personal que opere el equipo durante la prueba este entrenado apropiadamente. El personal que opera el equipo durante este período de prueba debe esperar para operar este equipo hasta que se haya finalizado la validación y entonces la producción normal comienza. Si solamente los mejores empleados fueron usados durante las pruebas de validación, se puede entrar al modo de producción ciegamente, y sólo descubrir problemas significativos.

Desde el llenado hasta el acondicionamiento se requiere la interacción rutinaria de mantenimiento y el personal operador, la necesidad de la instrucción del operario y su impacto en la validación es aún más grande. La instrucción de mantenimiento y del personal operador no puede ser alcanzada únicamente por conferencias de aula y demostraciones.

Sin embargo, la capacitación de aula juega un papel importante en la instrucción del personal. Su papel deberá ser proporcionar una instrucción general del equipo, los deberes primarios del operador, las precauciones necesarias de seguridad, y otras partes del proceso de fabricación que intervienen con el área en que los operarios trabajan.

C
A
P
I
T
U
L
O

XII



CAPITULO XII. VALIDACIÓN DE PROCESOS PARA FORMAS DE DOSIFICACIÓN SÓLIDAS ORALES.

1. INTRODUCCIÓN.

Los principios activos se administran más frecuentemente por vía oral, utilizándose para ello formas farmacéuticas sólidas, como tabletas, grageas y cápsulas. Estas formas farmacéuticas requieren para su preparación, de la adición de otros materiales o excipientes; estos componentes presumiblemente inertes, así como los métodos de fabricación utilizados influyen en algunos casos sobre la liberación del fármaco de interés y por ende en su efecto terapéutico esperado. <<Escobar, F; 1995. pág. 2>>

En este capítulo, se dará énfasis a la validación de formas de dosificación sólidas orales, desde las primeras etapas hasta el completo desarrollo del producto a escala piloto y el proceso de fabricación. El foco de la discusión se centra en las tabletas, pero la consideración será dada también a cápsulas de gelatina dura. Todos los científicos farmacéuticos, en desarrollo, aseguramiento de la calidad, producción, o en asuntos regulativos, están familiarizados con el axioma de que la calidad no se prueba en un producto sino que se construye con su evaluación durante la fabricación.

El Dr. Chao ha enumerado cuatro elementos claves que forman la base de un programa prospectivo de validación del proceso:

1. La definición de los atributos deseables al producto farmacéutico o componentes del mismo así como también las características que no se desean.
2. Establecimiento de limitaciones o restricciones para estos atributos
3. La determinación de los controles o parámetros de prueba que se medirán o serán probados.
4. La iniciación de estudios para establecer los límites de control o la frontera para esos atributos clave que influyen en el producto, el proceso, la calidad, y el desempeño.

Estos criterios representan una progresión lógica de actividades que abarcan el desarrollo de un producto farmacéutico. Hay varias razones importantes para validar un producto y/o el proceso. Primero son requeridos por la ley conforme a regulaciones BPM.

El segundo, el buen negocio dicta que un fabricante evite la posibilidad de series rechazadas o reprocesadas. El tercero, la validación ayuda a asegurar la uniformidad del producto, reproducibilidad, y la calidad.

Sin la caracterización apropiada, la especificación, y sin el control de éstos pasos previos, la base será débil y no sostendrá la evolución del producto cuando se desafie durante la validación formal de series piloto y producción.

1.1. DEFINICIÓN DE FORMAS SÓLIDAS ORALES.

Una tableta es una forma de dosificación que contiene un fármaco o principio activo con o sin excipientes, preparada por compactación, la mayoría consta de una mezcla de sólidos los cuales han sido comprimidos en una matriz para producir un cuerpo rígido. Se pueden distinguir diferentes tipos de tabletas dependiendo de su forma de uso, el más común es el de las tabletas que son destinadas a deglutirse enteras, desintegrándose y liberando el principio activo en el tracto gastrointestinal. <<García, J. 1995. pág 7>>

Dentro de las tabletas podemos encontrar a las tabletas recubiertas, conocidas como grageas, cuyo recubrimiento es una operación unitaria en la que una o varias capas de cierto espesor se colocan sobre la superficie de la tableta, para mejorar su apariencia, disfrazar un olor o sabor desagradables, proteger sus ingredientes contra la humedad, aire o luz ambientales, o bien el recubrimiento puede servir para programar la liberación de medicamentos.

Finalmente tenemos las cápsulas de gelatina dura, que son definidas como una forma de dosis sólida en la cual el principio activo es encerrado en un contenedor soluble duro o "cáscara" o de una forma adecuada de gelatina.

1.2. VENTAJAS DE USO DE FORMAS SÓLIDAS ORALES.

Con respecto a otras formas farmacéuticas convencionales, como lo son las líquidas, (jarabe, suspensión, emulsión, etc), semisólidas, (cremas, ungüentos, supositorios, etc), las formas sólidas brindan las ventajas siguientes, además de combinar una mayor estabilidad química, mecánica (física) y microbiológica.

Durabilidad de las características físicas por períodos largos de almacenamiento.

- Lo anterior, debido a que en las formas farmacéuticas sólidas se protege más al principio activo del ataque de microorganismos, con respecto a las líquidas y semisólidas.
- También se puede lograr una mayor protección frente a condiciones de temperatura y humedad, luz, aire, dióxido de carbono, mejorando la estabilidad.

Para las grageas, el recubrimiento permite enmascarar a los fármacos que tienen un desagradable olor ó sabor mientras que en las cápsulas son completamente encerrados en la cáscara prácticamente sin sabor. Dosis más exacta, incluso la biodisponibilidad de un principio activo para absorción de una cápsula bien formulada, generalmente será mejor o igual al menos, que en una tableta.

Como en estas formas farmacéuticas todos los excipientes están en estado sólido, se reducen al mínimo las interacciones entre éstos y el principio activo o entre ellos mismos. Resultan de fácil administración, es decir, no necesitan de aditamentos u otros instrumentos para ser ingeridos por el paciente.

Portabilidad. Un paciente puede portar con facilidad una tableta, gragea o cápsula en los bolsillos, para ingerirla cuando se cumpla el tiempo de la dosis respectiva, lo cual no es posible con una suspensión o un inyectable, por ejemplo.

Son de fácil identificación del producto, tanto en la planta de manufactura como para el intermediario y el paciente. <<Escobar, F; 1995. pág. 3,4>>

1.3. MÉTODOS DE FABRICACIÓN.

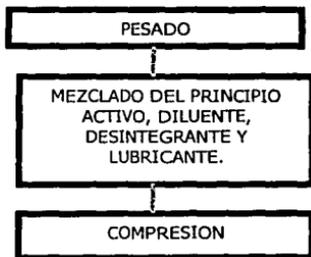
1.3.1. TABLETAS.

Pueden mencionarse diferentes métodos para la fabricación de tabletas, que dependerá de las propiedades y cantidad de principio activo.

1.3.1.1 COMPRESIÓN DIRECTA.

Estriba en comprimir directamente una mezcla de sólidos sin modificar la estructura física de éstos. En este método de fabricación, el o los principios activos que se van a comprimir, poseen por sí mismos o se les han adicionado sustancias para imprimirles propiedades de cohesividad y únicamente carecen de la lubricación; lo cual hace al método más sencillo y económico.

FIGURA 98: Fabricación de tabletas por compresión directa.



1.3.1.2. GRANULACIÓN HUMEDA.

En este tipo de granulación se obtiene un incremento del tamaño de partícula por adición de un agente aglutinante en solución acuosa, o bien con solventes orgánicos (etanol, metanol, etc), o en seco y posterior humectación.

Los principios activos deben ser estables a la humedad y a la temperatura de secado.

FIGURA 99: Fabricación de tabletas por granulación vía humedad.

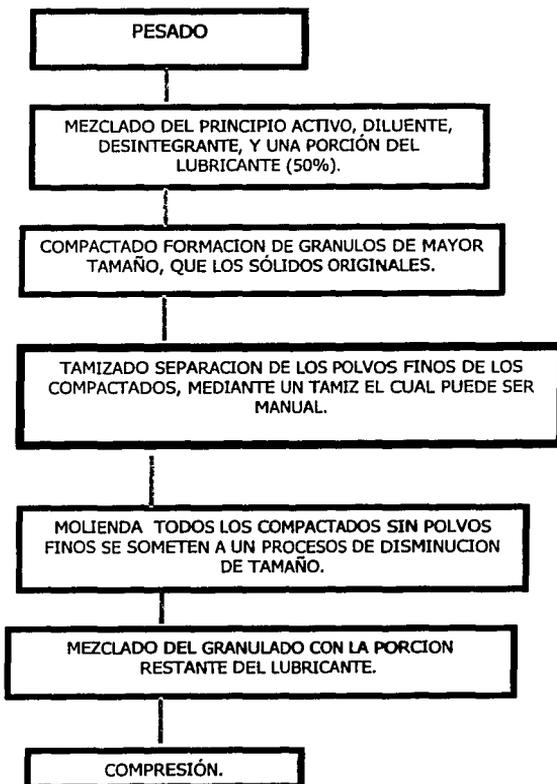


1.3.1.3. GRANULACIÓN SECA.

La compresión de granulados por vía seca, es una técnica eficiente en situaciones donde la dosis efectiva de un fármaco es alta para hacerlo por compresión directa y el fármaco es sensible al calor, humedad o ambas, las cuales impiden llevar a cabo la granulación húmeda.

El polvo mezclado es comprimido bajo alta presión para dar una masa de comprimidos de mayor densidad, el principio activo carece de propiedades adecuadas de cohesividad y lubricación, por lo que es necesario adicionarle un agente aglutinante que actúe en seco, por lo tanto es un método empleado para principios activos sensibles a la humedad o a la temperatura de secado.

FIGURA 100: Fabricación de tabletas por granulación vía seca.



1.3.2. GRAGEAS.

En el recubrimiento de tabletas o grageado, se coloca sobre la superficie de la tableta una o varias capas de cierto espesor con apropiada composición. El recubrimiento de tabletas puede ser dividido en el recubrimiento por azúcar y de película.



FIGURA 101: Con el recubrimiento puede mejorarse la apariencia de la tableta, disfrazar un olor o sabor desagradables, proteger los ingredientes contra la humedad, aire o luz ambientales e incluso programas de liberación del medicamento. Ref. Vector corporation

1.3.2.1. RECUBRIMIENTO CON AZÚCAR.

Este proceso se basa en el uso de dos materias primas principales, el azúcar y el agua. El recubrimiento con azúcar involucra 6 etapas que pueden enumerarse como sigue:

1. Sellado
2. Subcobertura (engrosado)
3. Alisado
4. Coloreado
5. Pulido
6. Impresión

1.3.2.2. RECUBRIMIENTO DE PELÍCULA.

Este tipo de recubrimiento involucra la deposición usualmente por un proceso de spray, de una película delgada sobre la superficie del sustrato.

Podemos tener un recubrimiento de película de base orgánica, en la cual se emplean diversos polímeros como agentes filmógenos y como vehículo solventes orgánicos.

En la actualidad, la tendencia es emplear recubrimientos de base acuosa.

1.3.3. CÁPSULAS DE GELATINA DURA.

Las cápsulas han surgido para afrontar la necesidad de administrar sustancias que tienen un sabor desagradable o que por otras razones son difíciles de ingerir.

VALIDACIÓN DE PROCESOS NO ASÉPTICOS EN AMBIENTE MULTIMEDIA.
XII. Validación de procesos para formas de dosificación sólidas orales.

La cápsula dura es un contenedor que lleva al medicamento a su lugar de acción o de absorción dentro del tracto gastrointestinal. Debido a su gran adaptabilidad es adecuada para medicamentos orales, rectales o vaginales.

Las cápsulas duras se utilizan como contenedores para:

- a) Preparaciones tales como agentes quimioterapéuticos o psicoactivos.
- b) Microesferas.
- c) Combinaciones de preparaciones a) y b).
- d) Medicamentos con acción en el intestino.

Dichas cápsulas se utilizan además para otros propósitos:

- e) Radioisótopos en trabajos radiológicos.
- f) Productos alimenticios.
- g) Partes metálicas de precisión tales como transistores.
- h) Cosméticos.
- i) Semen de ganado para la inseminación artificial.

Las cápsulas son principalmente hechas utilizando combinaciones de gelatinas y pueden contener pequeñas cantidades de colorantes certificados, agentes opacantes, plastificantes y preservativos.

1.4. INSTALACIONES IDEALES.

La validación involucra la determinación de las variables críticas e intervalos de aceptación de éstas para mantener el proceso bajo control, es necesario conocer o determinar cuales son las variables del proceso que mayor efecto tienen sobre la calidad del producto final, el que las instalaciones cumplan con ciertos requisitos o especificaciones repercute significativamente en la calidad del producto. <<Escobar, F; 1995. pág. 1>>

En el caso de las instalaciones para la producción de sólidos orales no estériles; puede establecerse un programa de calificación que involucre:

Pruebas a efectuar

- 1) Calificación de dimensiones y localización
- 2) Calificación de barreras físicas y parciales
- 3) Calificación de acabados
- 4) Calificación de puertas, ventanas y pasos a través de paredes
- 5) Calificación de difusores, rejillas y lámparas
- 6) Calificación de condiciones ambientales

VALIDACIÓN DE PROCESOS NO ASÉPTICOS EN AMBIENTE MULTIMEDIA.
XII. Validación de procesos para formas de dosificación sólidas orales.

- 7) Calificación de servicios auxiliares
- 8) Calificación de ubicación de equipos
- 9) Calificación de ubicación de muebles
- 10) Calificación de requerimientos varios

1.1.1.1. ALGUNOS CRITERIOS DE ACEPTACIÓN.

Prueba: Calificación de dimensiones y localización.

Criterio:

Las dimensiones del área deben ser tales que permitan en forma libre el desempeño de los trabajos que deben llevarse a cabo dentro de ésta.

El flujo de personal, materias primas y producto debe ser lineal y en un solo sentido, tratando de evitar flujos encontrados.

Prueba: Calificación de acabados

Criterio:

La curva sanitaria debe existir en las uniones:

- Piso-pared
- Pared-pared
- Pared-techo.

Tanto la pared, techo y piso así como también la curva sanitaria, deben ser lisos fácilmente lavables, resistentes a la solución lavadora y a la adherencia de partículas.

No deben existir bordes y si los hay deben ser biselados sin depresiones o huecos.

Todo el interior del área debe ser sellado con pintura epóxica o resina a fin de obtener un acabado monolítico, el cual no debe desprender partículas y debe evitar la ruptura entre las uniones de la curva sanitaria.

Los techos falsos deberán ser adecuadamente sellados a fin de evitar en forma total la entrada de de contaminantes al área.

Prueba: Calificación de ventanas, puertas y pasos a través de paredes

Criterio:

Las ventanas deberán estar a paño con las paredes, con el fin de reducir al máximo uniones en ángulo recto donde se pudieran acumular polvo o contaminantes. El tamaño y número de ventanas debe ser el mínimo necesario para el área.

Las ventanas del área de sólidos orales no estériles no deberán estar expuestas al exterior y tampoco poder abrirse. Las puertas existentes deben estar a paño con la pared y ajustarse a su marco.

El número de las puertas debe ser el mínimo necesario para el área, el tamaño debe permitir el libre flujo tanto de equipos, productos y personal. Deben estar selladas.

Todos los pasos a través deben estar ubicados de acuerdo a las necesidades del área (tamaño mínimo necesario) así como también diseñados de tal manera, que mantenga la integridad del medio ambiente de ésta.

Prueba: Calificación de condiciones ambientales

Criterio:

La temperatura debe estar entre $21 \pm 2^\circ\text{C}$.

La humedad relativa debe ser del $20 \pm 5\%$.

El aire que ingresa al área de interés, debe ser filtrado finalmente por filtros ashrae del 85% de eficiencia u otros filtros apropiados. A fin de obtener una calidad de aire de 300,000 partículas / pie cúbico menores a 0,5 micras.

VALIDACIÓN DE PROCESOS NO ASÉPTICOS EN AMBIENTE MULTIMEDIA.
XII. Validación de procesos para formas de dosificación sólidas orales.

Es necesario tener un sistema que no permita la contaminación del medio ambiente, por lo que se debe disponer de filtros HEPA del 99.99% que sean capaces de retener partículas mayores a 0.5 micras, además de que se debe contar con prefiltros antes de llegar al filtro terminal.

Los filtros HEPA deben contar con un certificado del proveedor.

Como mínimo, se deben realizar 20 cambios de aire/hr.

La iluminación general deberá ser tal que los operarios puedan trabajar con comodidad. Debe existir como mínimo 70 pie candlea de intensidad.



FIGURA 102: Si se cuenta con ventanas que unan áreas diferentes, debe existir como mínimo un antepecho en el lado correspondiente al área de interés. Ref. LEMFarmacia. FESC (sep.01)

Prueba: Calificación de ubicación de equipos.

Criterio:

El equipo debe ser ubicado de tal manera que facilite su mantenimiento, manejo y limpieza. El material de fabricación del equipo debe ser, no astillable, no ser susceptible de descamarse y sobretodo no oxidarse; por otro lado, aquel que esté en contacto con el producto debe ser de acero inoxidable 3304 o 316.

El equipo al operarse debe producir menos de 85 decibeles.

Prueba: Calificación de requerimientos varios.

Criterio:

El funcionamiento de las alarmas, debe ser tal, que todo el personal las escuche, con lo anterior se acepta su funcionamiento y distribución dentro del área. Se debe contar con un sistema de manómetros calibrados que miden la diferencia de presión del área en particular, con respecto a las zonas adyacentes.

Se debe contar con un sistema que mida la humedad y la temperatura en el área correspondiente; el cual debe estar en buenas condiciones físicas y de funcionamiento. El área debe contar con una salida de emergencia como mínimo, la cual debe estar en buenas condiciones físicas y de funcionamiento.

Los extintores dentro del área deben estar ubicados a una distancia máxima de 8 mts. entre cada uno.

El agente extintor, debe ser adecuado para el área, equipo y producto en fabricación. Se recomienda dióxido de carbono o gas halón. <<Escobar, F; 1995. pág. 31-53>>

1.5. CALIFICACIÓN DE MATERIAS PRIMAS. (ver capítulo 10)

La validación del proceso de una forma de dosificación sólida comienza con una calificación de las materias primas: ambos ingredientes y excipientes activos. El ingrediente activo puede

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

VALIDACIÓN DE PROCESOS NO ASÉPTICOS EN AMBIENTE MULTIMEDIA.
XII. Validación de procesos para formas de dosificación sólidas orales.

representar la mayoría de las especificaciones de los componentes en el producto completo y en el esquema de validación del proceso, cuando las propiedades físicas claves tales como tamaño de partícula y área de superficie no se pueden definir completamente al inicio del proyecto.

El programa de preformulación iniciado durante la fase exploratoria del desarrollo del producto se considera raramente como parte de la validación, pero representa uno de los pasos más críticos en el ciclo del desarrollo.

Características tales como morfología, el tamaño de partícula, área de superficie, color, y otras características físico/ químicas son importantes para valorar la disponibilidad del fármaco y carácter de procesos subsiguientes de fabricación.



FIGURA 103: La variación en materias primas es una de las mayores causas de la variación del producto o la desviación en las especificación. Ref. OMNICHEM

Otra característica de fabricación que puede ser afectada negativamente por no validar es la distribución activa del tamaño de partícula de ingrediente en el volumen de la solución de granulación que se necesita para producir apropiadamente la masa de aglomerados.

El concepto del control de la partícula y la validación del mismo es también extremadamente importante para los excipientes usados en formas de dosificación orales sólidas. Dos ejemplos específicos ilustran este punto.

1. El Estearato de magnesio se usa como un lubricante para reducir la fricción en la forma de dosificación sólida en su proceso de moldura. Es también muy conocido que cuando el estearato de magnesio se usa en exceso, las características de desintegración y disolución de la tableta o la cápsula finales se entorpecen generalmente como resultado de una capa hidrofóbica que reviste los componentes de la fórmula.

También, cuando una fuentes alterna de estearato se busca, es crítico verificar el tamaño de la partícula y características de área superficial para asegurar que estos parámetros no varíen significativamente en la fuente de la materia prima.

La importancia de validar una materia prima se puede ilustrar también en el caso de tintes usados para impartir un color a una tableta. Para lograr una distribución constante de color,

VALIDACIÓN DE PROCESOS NO ASÉPTICOS EN AMBIENTE MULTIMEDIA.
XII. Validación de procesos para formas de dosificación sólidas orales.

el colorante se debe agregar usando un enfoque geométrico de adición o premezcla. La validación de materias primas de colorante que usan tales técnicas como análisis de tamaño de partícula, medidas de área superficial, y pruebas de calibrador de Hegman son críticas para asegurar que el tinte se comportara de una manera exitosa cuando se incorpore en formas de dosificación farmacéutica.

Los pasos implicados en la validación de una materia prima o excipientes se describen en las BPMs e implican la documentación escrita formal de los procedimientos y métodos usados.

1. Cada materia prima debe ser validada realizando chequeos en varias series, preferiblemente tres, del proveedor primario así como también del proveedor alternativo.
2. Dependiendo de la susceptibilidad de la materia prima al envejecimiento, físico, químico, o la estabilidad de susceptibilidad a valorar.
3. Una vez que las muestras de materia prima se han escogido así como establecido los límites de aceptación de las especificaciones y estabilidad, se deben usar para fabricar una serie de formas de dosificación finales. Puede ser apropiado fabricar varios pedidos del producto final con materia prima en los límites por lo bajo y lo alto de la especificación.
4. El paso final de la validación de materia prima debe implicar una inspección local del proveedor para revisar las operaciones de fabricación del vendedor y procedimientos de control.

1.6.VALIDACIÓN DE MÉTODOS ANALITICOS.

1.6.1. INTRODUCCIÓN.

Para garantizar, dentro del interés de la salud pública, que la calidad de los medicamentos que se distribuyen cubra la expectativa para el uso destinado, estos deben de aprobarse bajo ciertas normas regulatorias requiriendo para ello de documentación analítica a partir de métodos analíticos validados con los que se evalúe su identidad, calidad, pureza, potencia y estabilidad, para evidenciar su seguridad y eficiencia.

Con el fin de desarrollar un método analítico se debe hacer referencia a obtener procedimientos capaces de calificar o cuantificar una sustancia mediante un sistema de control de calidad que evalúe la calidad de un producto. <<Baltazar, B; 1994. Pág. 25>>

1.6.1.1. DEFINICIÓN DE LA VALIDACIÓN DE UN MÉTODO ANALITICO.

Dentro de los diferentes procesos de validación, que hoy en día se llevan a cabo, la validación de métodos analíticos es el procedimiento que tiene mayor tiempo de efectuarse en la industria farmacéutica.

Una parte integral del desarrollo de un método analítico es la validación del mismo, es decir el método debe probarse para determinar su efectividad.

La validación de un método analítico se define como el proceso por el cual queda establecido, por estudios de laboratorio y pruebas estadísticas que la capacidad del método satisface los requisitos para las aplicaciones analíticas deseadas.

En la aplicación de los criterios de evaluación de un método analítico, prevalecerá ante todo la experiencia y el criterio de la persona que lleve a cabo la validación. <<Baltazar, B; 1994. Pág. 16,17>>

Como sabemos los resultados que pueden obtenerse por medio de una técnica analítica cuantitativa son producto de una medición que, como estimación que es, está sujeta a un error. De acuerdo a esto, "la validación de un método analítico se refiere a la evaluación cuantitativa del error indeterminado que le es inherente". <<Garduño, J.; 1985. Pág.5>>

1.6.1.2. IMPORTANCIA DE LA VALIDACIÓN DE UN MÉTODO ANALÍTICO.

Una de las razones importantes para la validación de métodos analíticos en la industria farmacéutica es que dicha validación es una parte integral del sistema control-calidad. Otra de las razones es que en la actual regulación de las buenas prácticas de manufactura se requiere de métodos analíticos validados.

Como parte del sistema de control de calidad la validación de métodos analíticos juega un papel clave en el ciclo de control universal.



FIGURA 104: La regulación actual requiere de métodos analíticos validados.

Ref. www.asturpharma.com

Este ciclo incluye las etapas siguientes:

- a) Fijación de estándares
- b) Valoración conforme a los estándares.
- c) Tomar la acción apropiada cuando los estándares no son satisfactorios
- d) Planeación para mejoramiento.

El ciclo de control-calidad es un proceso evolutivo, la necesidad para la validación de ensayos implica algunas formas de verificación continua a través de procedimientos o ensayos que estén en uso.

La variada naturaleza de las diferencias entre los laboratorios de desarrollo analítico y los laboratorios de control de calidad es una buena razón para los programas de validación.

Algunas otras razones de importancia para llevar a cabo la validación de métodos analíticos son: desarrollo de nuevos productos, métodos analíticos, instrumentos y reactivos analíticos nuevos, puntos de ensayo nuevos (parámetros de calidad), cambios en la fórmula, cambios en el proceso, cambios en equipos analíticos, etc. <<Baltazar, B: 1994. Pág. 41>>

En la actualidad, muchos de los problemas que limitaban el análisis han ido desapareciendo con ayuda de las técnicas analíticas modernas, surge, sin embargo, la necesidad de establecer criterios que determinen la confiabilidad de los resultados obtenidos por cualquier método analítico, lo cual es posible mediante la utilización de métodos estadísticos que ayudan a validar los métodos. <<Garduño, J: 1985. Pág. 1>>

1.6.1.3. ANTECEDENTES HISTORICOS.

Desde 1976, el énfasis por parte de la FDA para la validación de métodos analíticos ha tenido gran impacto en fármacos y en el proceso de manufactura. A principios de los años 80s, la FDA empezó a dirigir la validación hacia procesos no estériles.

De acuerdo a la FDA la validación de un método se define como: "El establecimiento de evidencia documentada que proporciona una gran seguridad de que un método estudiado, generará consistentemente un producto que cumpla con las especificaciones y atributos preestablecidos".

La evidencia documentada hace necesaria la preparación de un protocolo escrito de la validación del método con las especificaciones y pruebas necesarias para demostrar la reproducibilidad y que proporcionen además una medida precisa para determinar la variabilidad de intentos sucesivos.

La documentación de validación deberá incluir la evidencia de que los materiales son apropiados y el desempeño, confiabilidad de los equipos y sistemas.

La validación de métodos analíticos es parte fundamental del desarrollo de una nueva formulación y de la técnica de análisis de control de calidad de una forma farmacéutica, ya que es durante esta secuencia de pruebas y análisis en donde el químico se da cuenta si el estudio, el cual esta siendo evaluado sistemáticamente, cumple con los propósitos para los cuales fue diseñado.

La industria farmacéutica esta interesada especialmente en la validación de métodos, debido al incremento constante de la lista de nuevos productos asociado con el interés clínico y el medio ambiente, ya que cada producto requiere del establecimiento apropiado de un método de ensayo para cuantificarlo <<Garduño, J; 1985. Pág. 4>>

1.6.2. CUALIDADES DE LA VALIDACIÓN.

La validación de los métodos se especifica por medio de conceptos tales como exactitud, precisión, linealidad, especificidad, reproducibilidad y repetibilidad los cuales quedan descritos por medio de parámetros estadísticos y pruebas estadísticas que los definen. <<Garduño, J; 1985. Pág. 6>>

En la USP XXIII la validación de un método analítico es definida como el proceso por el cual queda establecido, mediante estudios de laboratorio que las características funcionales del método cumplen con los requisitos para las aplicaciones analíticas deseadas. <<Mendoza, A ; 1998. Pág. 26>>

Dentro de los parámetros a revisar consideraremos dos puntos de vista establecidos; uno de ellos por la Secretaría de Salud y el otro por la ICH (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use.)

1.6.2.1. LINEALIDAD.

La linealidad de un sistema o método analítico es su habilidad para asegurar que los resultados analíticos, los cuales pueden ser obtenidos directamente o por medio de una transformación matemática bien definida, son proporcionales a la concentración de la sustancia dentro de un intervalo determinado. <<Carbajal, B; 1992. Pág. 17>>

* NORMA Oficial Mexicana de Emergencia NOM-177-SSA-1998, Medicamentos genéricos intercambiables.

"Es la capacidad de un método analítico, en un intervalo de trabajo, para obtener resultados que sean directamente proporcionales, a la concentración del compuesto de la muestra.

* ICH-Q2A.

"La linealidad de un método analítico es su capacidad (en un rango dado) para obtener resultados que sean directamente proporcionales a la concentración (cantidad) del analito en la muestra.

Es la medición del grado en que una curva de calibración se aproxima a una línea recta o bien, el grado en que la susceptividad es constante. La susceptividad del método se define como la relación entre la pendiente de una curva de calibración y la variabilidad de los puntos experimentales.

Los parámetros estadísticos por los cuales se establece la linealidad son la pendiente, el intercepto, el coeficiente de correlación, el error estándar de la regresión y la sensibilidad.

<<Morales, M. 1996. Pág. 8 >>

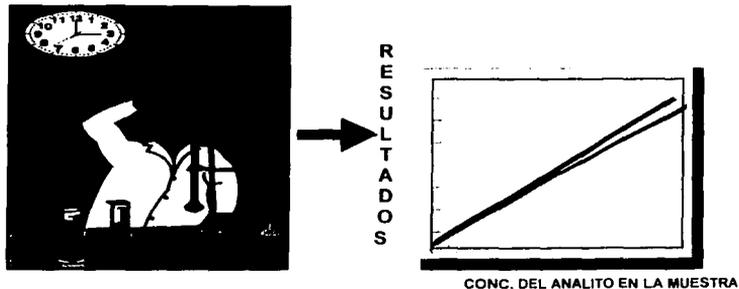


FIGURA 105: Linealidad.

1.6.2.2. ESPECIFICIDAD.

Es el grado en que la medición se debe únicamente a la sustancia que se quiere determinar y no a otras sustancias, similares o no, que estén presentes en el material que se desea analizar. Si se conoce la sustancia o sustancias que pueden causar interferencia, en la práctica, se añaden junto con la sustancia de interés en cantidades conocidas para observar su efecto.

<<Morales, M; 1996. Pág. 7 >>

* NOM-177-SSA-1998

" La capacidad del método para medir el compuesto a analizar en presencia de otros compuestos que están presentes en la muestra. Pueden ser metabolitos, productos de degradación, compuestos endógenos u otros compuestos."

* ICH VQ2A

" La capacidad del método para medir inequívocamente el analito en presencia de otros compuestos que se espera que están presentes; típicamente éstos podrían ser impurezas, productos de degradación, compuestos del producto, etc.

Esta definición tiene las siguientes implicaciones:

- Método de identificación = asegurar la identificación del analito.
- Pruebas de pureza = asegurar que el método analítico planteado permite establecer con exactitud el contenido de impurezas de un analito, por ejemplo: pruebas para sustancias relacionadas, metales pesados, contenido de solventes residuales, etc.

- Ensayo (contenido o potencia) = Proporcionar un resultado exacto que permita con exactitud establecer el contenido o potencia del analito en la muestra.

1.6.2.3. EXACTITUD Y REPETIBILIDAD.

La exactitud de un método analítico es el grado de concordancia entre un valor obtenido experimentalmente y el valor de referencia. Se expresa como el porciento de recobro obtenido del análisis de muestras a las que se les ha adicionado cantidades conocidas de la sustancia.

<<Carbajal, B; 1992. Pág. 17>>

* NOM-177-SSA1-1998

"A la concordancia entre el valor obtenido experimentalmente y el valor de referencia."

* ICH-Q2A

" La exactitud de un método analítico expresa la cercanía de la concordancia entre el valor que es aceptado como un valor verdadero convencional o aceptado como referencia y el valor encontrado."

La estimación de la exactitud se asocia con la suma del error determinado y el error indeterminado, o sea, con el error total. La exactitud queda definida con la medida de las observaciones que se realicen y el intervalo de confianza al 95% de probabilidad. Debido a que los métodos analíticos se ven limitados por los aparatos e instrumentos que se usen y por las características propias que le rodeen, la exactitud se ve afectada por la concentración del compuesto por evaluar, por lo que se recomienda efectuar la evaluación con al menos tres diferentes concentraciones. La necesidad de tener un valor de referencia hace que en la práctica el compuesto por evaluar sea añadido en cantidades conocidas al material donde va a ser determinado.

Por otra parte la repetibilidad se relaciona con la dispersión de las observaciones al reducir a un mínimo el error determinado, o sea que es la concordancia obtenida entre determinaciones independientes desarrolladas por un mismo analista usando la misma técnica, equipo, reactivos, etc., Los parámetros que la definen son la desviación estándar, el intervalo de confianza y el coeficiente de variación. Este último nos permite comparar diferentes muestras aunque tengan diferentes valor medio. <<Morales, M; 1996. Pág. 6,7>>

La repetibilidad puede definirse como la precisión de un método analítico expresado como la concordancia obtenida entre determinaciones independientes realizadas bajo las mismas condiciones (analista, tiempo, aparato, laboratorio, etc). <<Carbajal, B; 1992. Pág. 18>>

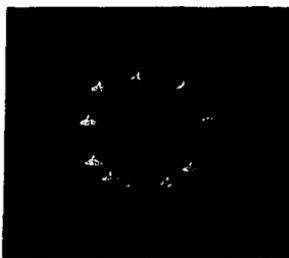
• NOM-177-SSA1-1998

"Es la precisión de un método analítico que expresa la variación dentro de un mismo laboratorio obtenida entre determinaciones independientes realizadas en las mismas condiciones.

Se evalúa como precisión intra análisis (en un sólo día).

• ICH-Q2A

"Repetibilidad expresa la precisión bajo las mismas condiciones de operación, durante un intervalo corto de tiempo. La repetibilidad es también denominada como precisión intra análisis.



Valores obtenidos experimentalmente

FIGURA 106: Exactitud.

1.6.2.4. TOLERANCIA.

Es el grado de reproducibilidad de los resultados analíticos obtenidos por el análisis de la misma muestra bajo modificaciones de condiciones normales de operación: diferentes temperaturas, diferentes instrumentos, diferentes marcas de reactivos, diferentes columnas, diferentes sistemas de elución, etc. <<Bañazar, B; 1994. Pág. 43>>

• NOM-EM-003-SSA1-1998

"La capacidad de un método analítico para obtener resultados precisos y exactos ante variaciones pequeñas pero deliberadas, en sus parámetros y condiciones de trabajo y que proporcionan una indicación de su confiabilidad durante el uso normal.

1.6.2.5. PRECISIÓN.

La precisión de un método analítico es el grado de concordancia entre resultados analíticos individuales cuando el procedimiento se aplica repetidamente a diferentes muestreos de una

muestra homogénea del producto. Usualmente se expresa en términos de desviación estándar o del coeficiente de variación. <<Baltazar, B; 1994. Pág. 42>>

* NOM-177-SSA1-1998

"Al grado de concordancia entre resultados analíticos individuales cuando el procedimiento se aplica repetidamente a diferentes porciones de una muestra homogénea del producto, se evalúa como repetibilidad y reproducibilidad.

* ICH-Q2A

"La precisión de un método analítico expresa la cercanía de concordancia (grado de dispersión" entre una serie de mediciones obtenidas de un muestreo múltiple de la misma muestra homogénea bajo condiciones preestablecidas.

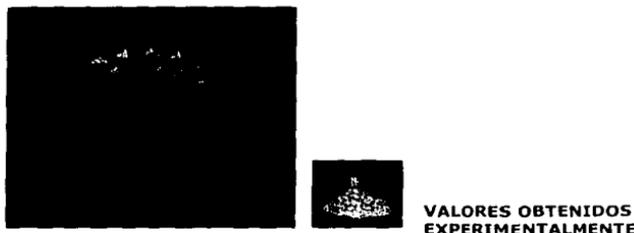


FIGURA 107: Precisión.

La precisión puede considerarse a tres niveles, repetibilidad, precisión intermedia y reproducibilidad. Este término es un poco ambiguo por lo que los autores tienden a darle diferentes interpretaciones. Algunos le llaman precisión pero otros lo expresan como repetición o repetibilidad y como reproducibilidad. <<Morales, M; 1996. Pág. 6>>

La precisión es una medida del grado de reproducibilidad y/o repetibilidad del método analítico bajo las condiciones normales de operación. <<Carbajal, B; 1992. Pág. 17,18>>

1.6.2.6. REPRODUCIBILIDAD.

Es la precisión de un método analítico expresada como la concordancia entre determinaciones independientes realizadas bajo condiciones diferentes (diferente analista, en diferentes días, en el mismo y/o en diferentes laboratorios, utilizando el mismo y/o diferentes equipos, etc) <<Carbajal,

B; 1992. Pág. 18>>

* NOM-177-SSA1-1998

"Es la precisión de un método analítico que expresa la variación obtenida entre determinaciones independientes realizadas en diferentes condiciones.

Se evalúa como precisión interanálisis (en varios días)."

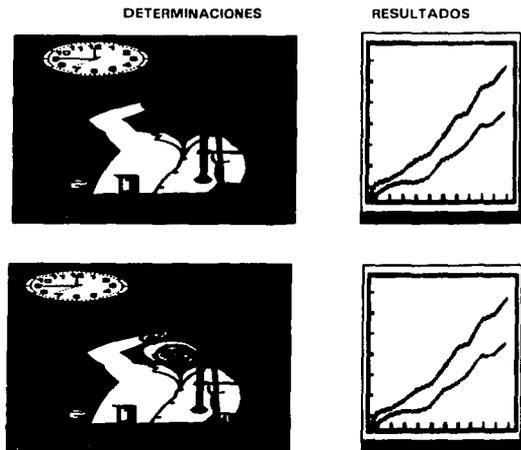


FIGURA 108: Reproducibilidad.

* ICH-Q2A

- "Precisión intermedia expresa variaciones en los laboratorios: diferentes días, analistas, equipo, etc.
- Expresa la precisión entre laboratorios (estudios colaborativos, usualmente se aplica para estandarizar la metodología)."

Los estadísticos que la definen son la desviación estándar, el intervalo de confianza y el coeficiente de variación. <<Morales, M: 1996. Pág. 7>>

1.6.2.7. LIMITE DE DETECCIÓN.

También se llama sensibilidad y se refiere a la menor cantidad del compuesto que puede ser determinada al analizar el material de interés.

* NOM-177-SSA1-1998

“ La mínima concentración de un compuesto en una muestra la cual puede ser detectada, pero no necesariamente cuantificada, bajo las condiciones de operación establecidas.”

* ICH-Q2A

“ El límite de detección de un método analítico particular es la menor cantidad del analito en una muestra que puede ser detectada, pero no necesariamente cuantificado como un valor exacto.”

El límite de detección se determina con los límites de confianza de la recta de regresión al graficar la cantidad adicionada contra la respuesta medida, se traza una paralela de la recta a una distancia de $-1.96 Sy/x$ (límite inferior de confianza) y el intercepto con la señal dada por el ruido nos señalará la sensibilidad del método. <<Morales, M 1996 Pág. 8>>

1.6.2.8. LIMITE DE CUANTIFICACIÓN.

Es la menor concentración de una sustancia en una muestra, que puede ser determinada con precisión y exactitud aceptables, bajo las condiciones de operación establecidas.

* NOM-177-SSA1-1998

“La concentración más bajo del compuesto que puede cuantificarse, cumpliendo con los criterios de precisión y exactitud establecidos en el método.”

* ICH-Q2A

“El límite de cuantificación de un método analítico particular es la menor cantidad del analito en una muestra que puede ser cuantificada con precisión y exactitud satisfactorias. El límite de cuantificación es el parámetro para análisis de niveles bajos de compuestos en una matriz, y se usa particularmente en la determinación de impurezas y/o productos de degradación.”

1.2.6.9. INTERVALO DE CONFIANZA.

El intervalo de un método analítico está definido por las concentraciones comprendidas entre los niveles de concentración superior e inferior de la sustancia (Incluyendo estos niveles), en el cual se ha demostrado que el método es preciso, exacto y lineal. <<Carbajal, B; 1992. Pág. 17>>

1.6.3. CATEGORIAS PARA LA VALIDACIÓN DE METODOS ANALITICOS.

Tomando en cuenta la gran variedad de ensayos, los requerimientos diferentes. El procedimiento de ensayos y pruebas compendiales varía en el tipo de método analítico empleado y el tipo de información requerida para ser validado, de ahí que dependiendo de la

VALIDACIÓN DE PROCESOS NO ASÉPTICOS EN AMBIENTE MULTIMEDIA.
XII. Validación de procesos para formas de dosificación sólidas orales.

finalidad del método la USP XXII clasifica los métodos analíticos en tres categorías, las cuales son:

CATEGORIA I. Métodos analíticos para cuantificar la pureza de principios activos y productos farmacéuticos, sustancias a granel, incluyendo conservadores en producto terminado.

CATEGORIA II. Contempla a los métodos analíticos para determinar impurezas en sustancias a granel o compuestos de degradación en producto terminado como son análisis cuantitativos y pruebas límite.

CATEGORIA III. Métodos analíticos para la detección de características funcionales, como disolución y liberación del principio activo.

TABLA 33: Variables analíticas que son normalmente requeridas para la validación de métodos analíticos en cada una de las categorías antes mencionadas:

VARIABLE ANALITICA	CATEGORIA I	CATEGORIA II		CATEGORIA III
		CUANTITATIVO	PRUEBAS LIMITE	
PRECISIÓN	SI	SI	NO	SI
EXACTITUD	SI	SI	*	*
LIMITE DE DETECCIÓN	NO	NO	SI	*
LIMITE DE CUANTIFICACIÓN	NO	SI	NO	*
LINEALIDAD	SI	SI	NO	*
ROBUSTEZ	SI	SI	SI	SI
SELECTIVIDAD O ESPECIFICADA	SI	SI	SI	*

*Puede ser requerido dependiendo de la naturaleza de la prueba. <<Mendoza, A; 1998. pág. 44>>

<<Carvajal, B; 1992. pág. 26>>

1.7. DEFINICIÓN Y CONTROL DE VARIABLES DEL PROCESO.

En la validación de procesos pueden definirse medios con los cuales pueden determinarse cuales variables deben ser controladas en su desarrollo, para asegurar la consistente producción de un producto o intermediarios. Los datos o información pertinente es colectada durante la etapa de preformulación, y adicionalmente durante el desarrollo de la formulación y evaluación, desarrollo del proceso, y durante la manufactura a escala. Una vez

concluido esto, algunos otros pasos en el desarrollo de un programa de validación son listadas a continuación:

1. Obtener datos de prueba para determinar el rango numérico de cada parámetro por ejemplo, fijar la dureza de las tabletas posterior a una serie de lotes en los que se obtiene una friabilidad, desintegración y disolución aceptables.
2. Establecer límites de especificación para los datos de prueba derivados de un parámetro conocido –basados en la colección de datos, usando técnicas estadísticas que determinen los extremos de dureza aceptable (por lo alto y bajo) que podría proveer un 95% de aseguramiento de que la friabilidad, desintegración y disolución especificadas pueden conocerse. (Límites de control superior e inferior).
3. Determinar como los límites de especificación indican que el proceso se haya bajo control – desafiar el proceso, produciendo en los extremos de los límites de especificación para asegurar que todas las especificaciones de los productos son abarcadas.
4. Certificar que el equipo que será usado en la obtención de datos y controles de proceso – asegurar las condiciones de operación del equipo, por ejemplo, rpm, temperatura, - está operando dentro de los límites especificados con bajas variaciones en grandes cargas de producto.

Cada producto tiene diferente idiosincracia y puede requerir pruebas especiales pero generalmente las pruebas que podrían requerirse para todas las formas sólidas en la validación de procesos son:

1. Contenido de humedad.
2. Contenido uniforme en la mezcla y la forma farmacéutica final – a través de la mezcla o en un perfil de muestras en varios puntos.
3. Dureza.
4. Desintegración y disolución apropiadas
5. Friabilidad
6. Variación en peso
7. Distribución de tamaño de partícula.

Estos parámetros deben ser monitoreados a lo largo del proceso de validación.

Estos parámetros de prueba son claves en la evaluación de variables en el proceso de elaboración de formas sólidas. Estas variables incluyen el tiempo de mezclado y rpm en mezcladores y granuladores; adición de solventes, tiempo, temperatura y flujo de aire, en secadores y recubrimientos; medida de bombo y velocidad de alimentación en molinos;

velocidad de la maquina tableteadora y fuerza de compresión en prensas; y velocidad de relleno en la encapsuladora. La validación de un proceso es generalmente realizada en los tres primeros lotes en la elaboración de un producto. Por lo tanto, la revalidación del proceso es solamente hecha cuando un cambio "significativo" se presenta. Un cambio significativo es un cambio que puede alterar el proceso mismo o las especificaciones establecidas en el producto final durante el programa de validación o cuando ocurren cambios en una fórmula, proceso o en el equipo.

1.8. GUÍAS PARA LA VALIDACIÓN DE FORMAS SÓLIDAS.

Hay numerosos factores que podrían considerarse cuando se desarrolla la validación de procesos de formas sólidas orales. Como un medio para establecer un panorama completo de los criterios de validación, existen guías establecidas para el posible seguimiento o listas de verificación para tabletas y llenado de cápsulas y programas para la validación de formas sólidas orales.

A continuación se muestra una síntesis de la guía publicada por la FDA en enero de 1994 como material de referencia para investigadores y otro personal de la FDA titulada:

GUIA PARA INSPECCIONES DE FORMAS DE DOSIFICACIÓN SÓLIDAS ORALES PRE Y POST APROBATORIAS EMITIDA PARA EL DESARROLLO Y VALIDACIÓN.

I. INTRODUCCIÓN

Esta guía de inspección provee información con respecto a la inspección y la evaluación de los procesos de control y fabricación usados para fabricar formas de dosificación sólidas orales de productos farmacéuticos. Cubre tres de fases del proceso de validación; el desarrollo de producto, diseño del protocolo de validación, y la demostración (validación) del equipo y proceso de fabricación de la producción a escala comercial de lotes.

El desarrollo de un producto y sus especificaciones y proceso de fabricación, el diseño del protocolo de validación, y la demostración (validación) las corridas de fabricación a escala requieren juicio científico con base en datos científicos.

Las especificaciones, tales como tamaño de partícula y dureza, deberán establecerse con anterioridad a la validación del proceso; estas especificaciones deberán incluirse en el protocolo de validación. Es también importante que los datos crudos, incluyendo los diarios de laboratorio y validación se revisen para averiguar exactitud y autenticidad.

II ANTECEDENTES.

Existen dos quejas comunes que se hacen con respecto a los puntos de validación. Primeramente el interés por la mala conceptualización que en 1987 la guía de validación representa como un nuevo requerimiento. La segunda se refiere a la carencia de especificidad de las guías de la agencia. En 1978, las buenas Prácticas de manufactura se revisaron y establecieron para la validación de procesos. La regulación tiene aproximadamente 15 años de edad.

III DESARROLLO DE PRODUCTO.

A. INFORMES DEL DESARROLLO DE PRODUCTO.

No hay estatuto o regulación que específicamente marque que se requiere un informe de desarrollo de producto, aunque las compañías requieran que se produzcan los datos científicos que justifiquen la fórmula y la fabricación y control de este. El informe de desarrollo del producto deberá satisfacer las necesidades de la compañía. Por lo tanto, no hay formato específico para el contenido del informe.

Se sugiere que la compañía desarrolle un SOP para el desarrollo de producto que describa el proceso, los requerimientos de documentación, y los individuos responsables de aprobar el proceso archivado. Los investigadores deberán enumerar o incluir la insuficiencia de datos para apoyar el proceso archivado y la fórmula específica. Los datos de desarrollo encontrados en estos informes deberán incluir los siguientes:

1. Caracterización del fármaco.

La caracterización de las propiedades químicas y físicas del fármaco es uno de los pasos más importantes en el desarrollo de una forma de dosificación sólida. Además, las propiedades físicas deben evaluarse tales como solubilidad, polimorfismo, higroscopicidad, tamaño de partícula, densidad, etc

Los datos de desarrollo variarán entre nuevos fármacos y genéricos. En el desarrollo temprano muy poca información es disponible con respecto a las formas polimorfas, la solubilidad, etc. Aunque estos problemas son de esperarse, la firma debe investigar y documentar fracasos de lote para el BPC y productos de forma de dosificación.

En ambos casos es importante que la firma compare el fármaco usado por el fabricante - lote o lote clínico - y el fármaco usado para los lotes comerciales. Recuerde que la seguridad del fármaco puede basarse sobre el tipo y nivel de impurezas y las características físicas

VALIDACIÓN DE PROCESOS NO ASÉPTICOS EN AMBIENTE MULTIMEDIA.
XII. Validación de procesos para formas de dosificación sólidas orales.

diferentes pueden afectar disolución o uniformidad. Aunque existe una gama amplia de especificaciones físicas, tales como tamaño de partícula o área superficial que pueden establecerse en un archivo, es de esperarse que tales gamas se averigüen en la validación del proceso. En otras palabras una aprobación archivada no tiene impacto sobre procesos que no se desempeñan coherentemente.

Por ejemplo, en el archivo de un proceso se determinó que el tamaño de partícula no tendría ningún efecto sobre la disolución y absorción del fármaco. Por lo tanto, una especificación más ajustada para el tamaño de partícula tenía que haberse establecido.

2. Los procedimientos de manufactura.

Los procedimientos usados para fabricar los lotes deben ser específicos y bien documentados.

Esta es otra área donde usted verá diferencias entre NDA/NADA y ANDA/ANADA de productos. El nivel de documentación aumentara como el proceso y llegara a ser más definido y la firma comenzará los estudios de fase II y III.

3. Pruebas en proceso.

Las especificaciones requeridas para el control del proceso de fabricación debe establecerse y justificarse. Esto requerirá estudios que incluyan uniformidad de mezcla, análisis de tamiz, y humedad.

4. Pruebas a producto terminado.

Pruebas para los estándares de la monografía tal como uniformidad de contenido (cuando aplica una especificación) ensayo, dureza, friabilidad, disolución, y otras son esenciales.

5. Perfil de disolución.

El perfil de disolución para los biolotes o lotes de giro clínico deben evaluarse y reportarse en el desarrollo del producto. Debe haber una buena correlación entre las especificaciones de disolución y los resultados para las pruebas de biolotes y en los procesos a escala comercial.

6. La estabilidad.

El Centro para fármacos conduce una evaluación de los datos de estabilidad y aprueba el plazo de validez. El informe de desarrollo de producto deberá contener una evaluación de los datos de estabilidad que se han obtenido.

B. INSPECCIONES PRE-APROBATORIAS.

La validación de tres lotes comerciales de tamaño no es requerida para la aprobación de la aplicación, sin embargo la firma debe tener datos que justifiquen que el proceso a escala comercial se archivó en el NDA/ANDA o NADA/ANADA de aplicación. Estos datos y las especificaciones forman la base para el protocolo de validación y puede desarrollarse

aprobación siguiente de la aplicación. Las firmas deberán validar el proceso usando las especificaciones enumeradas en el archivo.

Para evaluar el proceso propuesto de fabricación las áreas siguientes deben cubrirse durante la inspección pre – aprobatoria:

1. Formula maestra.

Este documento debe incluir direcciones específicas de manufactura a escala comercial incluyendo – especificaciones de producto terminado.

2. Sección de la historia de la aplicación.

Esta sección de la aplicación se usa para identificar los biolotes o lotes usados para los estudios clínicos. Uno de los objetivos básicos de nuestra revisión es identificar el biolote. También, cualquier lote en que los estudios in-vivo se efectuaron, y particularmente los que en estudios in-vivo mostraron inequivalencia.

3. Desarrollo de datos (reporte del desarrollo del producto)

La firma no puede proceder lógicamente al paso de validación sin alguna evaluación anterior del proceso. Durante la fase de desarrollo deben identificarse los parámetros críticos de proceso y establecerse las especificaciones. Estas especificaciones predeterminadas deben establecerse durante el desarrollo del proceso, con el biolote o el lote clínico sirviendo como el lote de referencia.

Estos datos de desarrollo sirven como la fundación para los procedimientos de fabricación, especificaciones y validación del proceso comercial. En algunos casos, los fabricantes han intentado establecer especificaciones tales como dureza y la distribución de tamaño de partícula durante la validación. Sin embargo, como la definición de validación afirma, las especificaciones deben determinarse con anterioridad a la validación del proceso.

En la mayoría de los casos los datos *in vitro* no son suficientes para documentar la equivalencia. Esta evaluación de bioequivalencia debe ser hecha por individuos calificados, y la firma debería tener una declaración firmada documentando que los procesos son equivalentes. Obviamente, la firma no puede suministrar este tipo de datos si no ha fabricado el producto a escala piloto o de prueba con tipos de equipo y los controles especificados en la fórmula propuesta por el dueño.

4. Inspección de las instalaciones.

Es importante que usted físicamente registre la instalación para asegurar que el área y el equipo subordinado tal como agua y los sistemas de manejo de aire son apropiados para el proceso propuesto de fabricación. Esto incluye instalaciones usadas para lotes de desarrollo y lotes máximos de producción.

5. Materias primas.

Revise la información contenida en la sección de materias primas. Los registros de inventario son una buena fuente para la identificación del uso de lotes para el desarrollo de producto y bioestudios.

6. El laboratorio.

La Inspección de un laboratorio requiere del uso de observaciones del laboratorio en la operación y de los datos de laboratorio que evalúen el cumplimiento con GMP'S y específicamente efectuar los compromisos en una aplicación o DMF.

Evalúe datos de laboratorio, métodos y procedimientos de laboratorio, equipo de laboratorio, y datos de validación de métodos para determinar la calidad total de la operación de laboratorio y la capacidad para cumplir con regulaciones de GMPs .

7. El equipo.

Durante el tiempo de la inspección pre – aprobatoria nosotros esperamos que el equipo esté en el lugar que le fue asignado y calificado. Los nuevos productos, los productos de fármaco particularmente potente, pueden presentar problemas en la limpieza del equipo existente. Los fabricantes deben validar sus procesos de limpieza para el fármaco nuevo y la forma de dosis.

IV PROTOCOLOS DE VALIDACIÓN

Los protocolos de validación se elaboran con la información obtenida durante la investigación de desarrollo de producto. Estos protocolos enumeran el proceso de fabricación específico y especificaciones que se probarán durante las corridas de demostración.

Las especificaciones claves de control y procesos deben ser establecidas durante la investigación de desarrollo de producto y deberán cuidadosamente enumerarse en el protocolo de validación.

V CORRIDAS DE DEMOSTRACIÓN (VALIDACIÓN DEL PROCESO)

A. Pruebas relacionadas con los lotes.

Un proceso "validado" debería producir una forma de dosis que es directamente relativa a la forma de dosis sobre equivalencia y/o eficacia y una seguridad como se determinaron previamente. Este es comúnmente el lote de prueba. Por lo tanto, comparar el proceso usado para hacer el lote de prueba con el proceso que se usa para la rutina de lotes de producción a escala. Estos procesos y las especificaciones deben ser equivalentes. Por lo tanto, la importancia y la necesidad de un buen control del proceso de fabricación usado para producir la prueba y los lotes clínicos no pueden ser ignorado. Típicamente el control de los lotes de prueba

incluye, entre otros, caracterización de fármacos, análisis en la granulación, y perfiles de disolución y uniformidad.

B. Inspecciones de POST-APROBACIÓN de al validación prospectiva. Los miembros del equipo de inspección deben releer las secciones del Desarrollo de Producto parte I. Esas secciones contienen información que es la llave a la evaluación del proceso de validación.

Varios parámetros deben considerarse cuando se evalúa la validación del proceso de fabricación de una forma de dosificación sólida oral. Por ejemplo hay por lo menos ocho áreas importantes que deben incluirse:

- ☐ Relación con el biolote.
- ☐ Materias primas.
- ☐ Procedimientos de fabricación y equipo.
- ☐ Análisis de granulación y mezcla.
- ☐ Controles en proceso.
- ☐ Resultados de las pruebas con los métodos validados.
- ☐ Investigaciones de fracasos del producto.
- ☐ Revisión del sitio.

1. Materias primas.

Las características físicas de materiales pueden variar entre fabricantes, de vez en cuando, hay variaciones de lote a lote del mismo fabricante.

2. Procedimientos de manufactura y equipo.

Si se considera la naturaleza de la especificación de las direcciones de fabricación contenidas en la aplicación, una fórmula detallada debe ser desarrollada antes de que cualquier protocolo de validación este dispuesto y antes de que el proceso de validación comience. La premisa básica de validación de un proceso es que un proceso detallado que ya existe y del cual se espera demostrar que es un proceso de manufactura coherente en conformidad con especificaciones predeterminadas.

Además del interés sobre direcciones específicas de fabricación, el equipo presenta su conjunto propio de problemas únicos que tienen que ser considerados en el control de la fabricación y los procesos de validación. La siguiente es una descripción breve de algunos puntos asociados con el equipo:

- a. Mezcladores y secadores
- b. Equipo de Cápsula y Tableta
- c. Equipo de Revestimiento

3. Granulación / Mezcla Análisis

Un paso crítico en la fabricación de una forma oral de dosis sólida es la mezcla final de la granulación. La ventaja importante de análisis de realizar análisis de mezclas (desde una perspectiva de uniformidad) es que se puede determinar cuales son las áreas específicas del mezclador que tienen la mayor potencialidad de no – uniformidad.

4. Controles en proceso.

Para el propósito de este documento, el control en proceso en formas sólidas durante su compresión o encapsulación se realiza para asegurar la consistencia a lo largo de estas operaciones. Para tabletas, el peso por tableta individual, humedad, dureza (la fuerza de compresión) y el desmoronamiento. Para cápsulas, la humedad y pesos individuales.

5. Resultado de las pruebas.

Deben revisarse los resultados de producto terminado, particularmente el ensayo, la disolución y uniformidad de contenido. Con respecto a disolución, es importante para revisar los perfiles de disolución. Los lotes de validación con perfiles de disolución no comparables con los de los biolotes indican no – equivalencia del proceso de fabricación. Depende de la naturaleza el discriminar la prueba de disolución, puede indicar también falta de equivalencia de las formas de dosis que se hicieron durante la validación con el biolote.

Obviamente, los resultados inusitados o atípicos deberán explicarse en el informe de validación.

6. Las investigaciones/ Fallas de Producto

En cualquier ejercicio de validación de proceso, un objetivo básico es probar que un proceso es satisfactorio. Desafortunadamente, algunos procesos son poco satisfactorios y pueden rendir a veces resultados inaceptables. Es importante, por lo tanto, que cuando se revise el informe final de validación, todos los resultados, incluyendo resultados adversos, se discutan y evalúen. Por ejemplo, la revisión de un proceso de fabricación mostró que uno de cada ocho lotes fabricados fracasan en la uniformidad de contenido. Los miembros de la compañía reconocieron que el proceso era poco satisfactorio y no validado, pero fallaron para sacar esta conclusión en el informe escrito de validación.

7. La revisión del área.

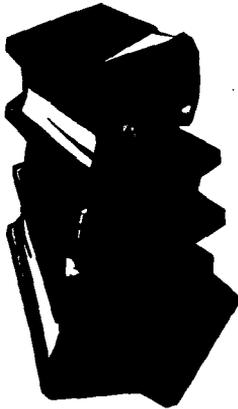
Un aspecto importante y posiblemente la fase más crítica de la inspección de validación de proceso es la revisión de datos del fabricante. Los fabricantes han presentado los informes de validación que parecieron ser muy completos, sin embargo, cuando los datos se revisan realmente, el fracaso de lotes se omitió sin justificación.

Finalmente se agrega que :

Este documento no compromete a la FDA, y no confiere ningunos derechos, privilegios, beneficios, o inmunidades para o sobre ninguna persona(s). <<FDA, CIDER; 1994. Pág. 4-14>>

C
A
P
I
T
U
L
O

XIII



CAPITULO XIII. VALIDACIÓN DE PROCESOS PARA SISTEMAS FARMACÉUTICOS DISPERSOS.

1. INTRODUCCIÓN.

Una dispersión se define como un sistema heterogéneo en el que una fase interna o dispersa se distribuye uniformemente en la fase externa o medio dispersante. Se puede mantener en un estado de dispersión por períodos prolongados con la ayuda de agentes adecuados.

TABLA 34 : CLASIFICACIÓN DE LAS DISPERSIONES FARMACEUTICAS

FASE INTERNA	FASE EXTERNA	FORMA DE DOSIS
Gas	Gas	Mezcla de gases
Gas	Líquido	Aerosol en espuma
Gas	Sólido	Absorbato
Líquido	Gas	Aerosol en rocío (spray)
Líquido	Líquido	Emulsión
Líquido	Sólido	Absorbato (polvo solvatado)
Sólido	Gas	Polvo en aerosol (humo)
Sólido	Líquido	Suspensión
Sólido	Sólido	Mezcla de polvos o granulados

<<Lieberman, H;1998.pág.488>>

Las dispersiones, tales como formas de dosificación farmacéutica, se clasifican en la tabla 34 con base en los estados físicos de la materia (en otras palabras, gas, líquido, sólido) para ambas fases interna y externa del sistema disperso. En resumen, las formas de dosificación farmacéuticas de sistema dispersos que requieren documentación de validación incluyen:

- Productos para inhalación oral y aerosoles nasales
- Suspensiones Inyectables, oftálmicas, orales, y tópicas.
- Las emulsiones orales y tópicas, las cremas, y las lociones

- Los polvos y los gránulos insolubles para reconstitución con agua para formar suspensiones
- Ungüentos oftálmicos y tópicos.



FIGURA 109: Sistemas farmacéuticos dispersos.
www.labferrini.com.ar
www.bajer.com.ar
www.klonal.com.ar

Hay varios sistemas dispersos que se pueden clasificar como dispersiones coloidales, en otras palabras, donde la fase dispersa tiene un tamaño de partícula menor a 0.2 micras. En la mayoría de los casos, cuando se preparó apropiadamente, visualmente estas soluciones acuosas aparecen como limpias o en el peor de los casos como turbias o nebulosas.

Las sustancias activas o los fármacos son dispersos en tales sistemas con la ayuda de surfactantes, de proteínas complejas, lipoproteínas, y/o de cosolventes farmacéuticamente aceptables. Tales dispersiones coloidales estables son referidas a las de liposomas, micro emulsiones, y lípidos micelares solubilizados en una dispersión acuosa. La diferencia en la clasificación entre las tres se basa en consideraciones estructurales. Con respecto a lo que la validación concierne, en la mayor parte, los sistemas de coloidales estériles y no-estéril se pueden tratar como soluciones acuosas sencillas.

VALIDACIÓN DE PROCESOS NO ASÉPTICOS EN AMBIENTE MULTIMEDIA.
XIII. Validación de procesos para sistemas farmacéuticos dispersos.

1.1. SISTEMAS DISPERSOS FARMACÉUTICOS.

1.1.1. SUSPENSIONES.

Una suspensión es un sistema disperso en el que el sólido, las partículas insolubles de vehículo (la fase interna) son suspendidas uniformemente por agitación mecánica en la formulación a través del vehículo líquido (la fase externa). Las suspensiones farmacéuticas más estables son preparadas por floculación (agregados flojos de partículas individuales) de las partículas del fármaco en el vehículo donde es insoluble y suspendidas en el vehículo líquido, donde pueden ser fácilmente resuspendidas con leve agitación. Hay tres clases generales de suspensiones farmacéuticas. Estas son de administración orales (referidas a veces a como mezclas), aplicación externa (lociones tópicas), e inyectables (depósito o parenteral).

El tamaño de partícula del fármaco es un importante factor que influye en la apariencia del producto, las tasas de asentamiento o velocidad de sedimentación, solubilidad del fármaco, absorción in vivo, resuspendibilidad, y estabilidad de suspensiones resuspendidas. Durante la preparación de suspensiones farmacéuticas físicamente estables, se usan varios componentes de la formulación para mantener las partículas sólidas en un estado de suspensión (agentes de suspensión), mientras que otros componentes forman parte del vehículo líquido él mismo y tienen otras funciones en la forma de dosificación.

1.1.2. GELES.

Los geles son sistemas semi-sólidos donde polímeros o moléculas de cadena larga en la fase interna son capaces de cruzarse y actuar recíprocamente con sí mismos entrapando la fase externa dentro de una estructura membranal. El ejemplo clásico de un gel es la gelatina disuelta en agua para formar una estructura de gel altamente viscosa. Los geles reversibles son reproducibles, semisólido; de estructuras altamente viscosas a bajas temperaturas, y las soluciones coloidales y/o líquidas a temperaturas más altas.

La gelatinización instantánea causa varios problemas. Hay formaciones de microgel de contacto entre el neutralizado y el carbomero, que puede dificultar la redispersión y la formación de una macro y microburbuja debido al entrapamiento aéreo en un gel altamente viscoso. Por lo tanto, el control estricto del proceso durante la agitación, neutralización del pH, y la adición de ingrediente es crítico durante el escalamiento.

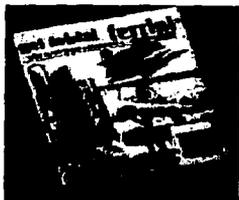


FIGURA 110: Gel. www.labferrini.com.ar

TABLA 35: PARAMETROS DE PRUEBA PARA SISTEMA FARMACÉUTICOS DISPERSOS

PARAMETRO DE PRUEBA	SUSPENSIONES	EMULSIONES	CREMAS/ UNGÜENTOS	AEROSOLES
Apariencia				
Macroscópica	SI	SI	SI	NO
Gravedad				
específica	SI	SI	NO	NO
Viscosidad	SI	SI	SI	NO
pH	SI	SI ^b	SI ^a	NO
Uniformidad de contenido	SI	SI	SI	SI
Sedimentación	SI	NO	NO	NO
Resuspensibilidad	SI	NO	NO	NO
Tamaño de partícula	SI	SI	SI	SI
Velocidad de liberación	SI	SI	SI	SI
Presión	NO	NO	NO	SI

<<Lieberman, H;1998.pág.489>>

^a Sistemas aceite en agua.

^b Fase interna.

1.1.3. UNGÜENTOS

Los ungüentos o pomadas son sistemas dispersos semisólidos destinados para la aplicación tópica a la piel o ciertas membranas mucosas. Hay cuatro clases generales de pomadas. Estas son listadas como sigue:

- Solubles en agua tal como la pomada de polientilenglicol de la USP
- Pomadas removibles con agua tal como la pomada hidrofílica USP y aceite en agua (O/W) base de emulsión

**VALIDACIÓN DE PROCESOS NO ASÉPTICOS EN AMBIENTE MULTIMEDIA.
XIII. Validación de procesos para sistemas farmacéuticos dispersos.**

- Pomada de absorción tal como la vaselina hidrofílica USP y base de emulsión tipo agua en aceite (W/O).
- Hidrocarbonada o pomada oleaginoso tal como la vaselina blanca USP y ungüento blanco USP.

TABLA 36: EXCIPIENTES USADOS EN SUSPENSIONES FARMACEUTICAS

COMPONENTES	AGENTE	EJEMPLOS
Sistemas de Suspensión (Fase interna)	Agentes humectantes	Poloxamero, polisorbatos, lauril sulfato de sodio
	Dispersantes	Gelatina, lecitina
	Floculantes	Aniones y cationes di- y trivalentes
	Espesantes	Celulosas, arcillas, gomas, polímeros, jabones
Vehículo de Suspensión (fase externa)	Buffers y control de pH	Citratos, fosfatos y bases
	Agentes osmóticos	Manitol, cloruro de sodio
	Humectantes	Glicerina, propilenglicol
	Preservativos	Alcohol bencílico, parabenos, sorbatos
	Agentes colorantes	Saborizantes, fragancias, endulzantes
	Estabilizadores	Acido ascórbico, bisulfito, butilato Hidroxianisola

<<Lieberman, H;1998.pág.490>>

Bases Hidrocarbonadas.

Las bases hidrocarbonadas modernas se basan en la característica de la vaselina blanca USP y aceite mineral USP gelidificado con ceras microcristalinas, ceras naturales, polietileno de bajo peso molecular , o bióxido de silicio coloidal con un rango apropiado de viscosidad. Hoy el clima regulatorio, determina formular con vaselina menos pura que la USP y cera amarilla NF como una alternativa indeseable.

TABLA 37: LISTA DE AGENTES GELIFICANTES FARMACÉUTICOS

<p>PARA LÍQUIDO ACUOSOS</p> <p>Carbomeros Celulosas Dióxido de silicón coloidal Gelatina</p> <p>Gomas naturales (alginas, pectinas, carrageninas, xantinas) Surfactantes</p> <p>PARA LIQUIDOS NO-ACUOSOS, SOLVENTES Y ACEITES</p> <p>Arcillas y arcillas orgánicas Dióxido de silicón coloidal Surfactantes de bajo HLB Celulosas modificadas Polietileno</p> <p><<Lieberman, H;1998.pág.491>></p>

Bases solubles en agua.

Actualmente el único compendio que formula para bases solubles en agua la restringe una mezcla del 40% de polietilenglicol 3350 NF y 60% polietilenglicol 400 NF. Una porción pequeña de polietilenglicol 3350 NF puede ser reemplazada por alcohol de estearil NF en PEG como un agente que se endurece cuando pequeñas cantidades de agua se añaden a la base.

1.1.4. CREMAS Y LOCIONES.

Las cremas son viscosas, sistemas semisólidos, o emulsiones agua en aceite o el aceite en agua, y en la mayor parte se usan tópicamente. Las lociones, se pueden tomar oralmente (como emulsiones o mezclas) o usarse tópicamente, son menos viscosas que las suspensiones o cremas diluidas O/ W con fase externa adicional (agua purificada USP).



FIGURA 111: CREMAS. www.bajer.com.ar

VALIDACIÓN DE PROCESOS NO ASÉPTICOS EN AMBIENTE MULTIMEDIA.
XIII. Validación de procesos para sistemas farmacéuticos dispersos.

1. Bases de Absorción.

La Vaselina hidrofílica USP es una base de absorción prototipo que forma una emulsión W/ O con la incorporación de pequeñas cantidades de agua purificada USP. La fórmula para la vaselina hidrofílica USP es:

Colesterol NF	3% Emulsificador primario W/O
Alcohol estearílico	3% Emulsificador auxiliar
Cera blanca NF	8% Agente endurecedor
Vaselina blanca USP	86% Vehículo
	100 % por peso.

2. Bases removibles con agua.

Las emulsiones removibles O/ W cuando son diluidas con la fase externa (agua purificada) se refieren también a cremas evanescentes o cremas frías. La fórmula para la base hidrofílica USP es como sigue:

Metilparabeno NF	0.025% preservativo
Propilparabeno NF	0.015% preservativo
Laurilsulfato de sodio NF	1.0% Emulsificador primario
Propilenglicol USP	12.0% Humectante y potenciador
Alcohol estearílico NF	25.0% Emulsificador auxiliar
Vaselina blanca USP	25.0% Fase interna
Agua purificada USP	37.0% Fase externa
	100.0% por peso.

1.1.5. AEROSOLES.

Los aerosoles son sistemas dispersos que se componen de dos fases o de tres fases Hoy, a causa de restricciones en el uso de los propelentes de clorofluorohidrocarbano, la mayoría de los sistemas de aerosoles actuales han sido convertidos a soluciones del alcohol acuoso para bomba de rocío.

Los productos orales de inhalación se componen de una suspensión del o los ingredientes activo(s) en un cosolvente o dispersante además de una mezcla de propelentes del tipo de clorofluorohidrocarbano.

Los contenedores del aerosol se hacen de vidrio, plástico, metal, o combinaciones de estos materiales. Los termoplásticos han sido usados para revestir vidrio y metal para mejorar su

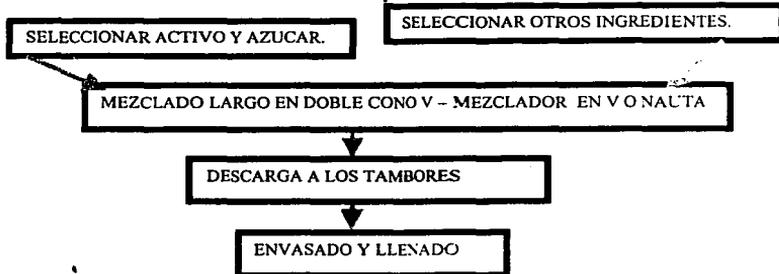
resistencia de seguridad y la corrosión, y la estabilidad física del sistema disperso. Los metales adecuados para la construcción del contenedor incluyen acero inoxidable, el aluminio, y acero chapado con estaño.

1.1.6. CONSIDERACIONES EN LA MANUFACTURA DE SISTEMAS DISPERSOS FARMACÉUTICOS.

A. Diagrama de flujo.

Un esquema simplificado del flujo de proceso puede mostrar todas las operaciones (módulos) de la unidad o pasos en el proceso de fabricación construido en una sucesión lógica. Deben identificarse las piezas mayores del equipo principal usados en cada paso del proceso y las operaciones por etapas o unidad en que varios ingredientes deberán ser añadidos al proceso.

FIGURA 112: Diagrama de flujo de los polvos para la manufactura de una suspensión



B. Operaciones Unitarias para Sistemas dispersos.

Existen cinco operaciones unitarias que son fundamentales para la mayoría de los sistemas dispersos (suspensiones, lociones, cremas, ungüentos, y aerosoles). Estas son:

- Ω Mezclado de líquidos
- Ω Mezclado de sólidos
- Ω Mezclado de semisólidos
- Ω Dispersión
- Ω Molienda y reducción del tamaño en sólidos y semisólidos

VALIDACIÓN DE PROCESOS NO ASÉPTICOS EN AMBIENTE MULTIMEDIA.
XIII. Validación de procesos para sistemas farmacéuticos dispersos.

Los aspectos esenciales para cada una de estas cinco operaciones unitarias es presentada a continuación. Las variables del proceso son designadas con un asterisco y se considera que tienen un efecto crítico en la operación unitaria y la calidad final del producto.

1. Mezclado de líquidos

Equipo:	Caldera y tanque con agitador ajustado
VARIABLES DEL PROCESO:	Capacidad de la unidad Forma y posición del sistema de agitación Orden de adición Volumen de llenado Velocidad de mezclado del agitador* Temperatura del líquido* Tiempo de mezclado
Propiedades afectadas por las variables:	Apariencia del líquido Viscosidad del líquido
Monitoreos durante la producción:	Potencia pH Gravedad específica Viscosidad

2. Mezcla y Molienda de sólidos

Equipo:	Molino de hoja y contenedores
VARIABLES DEL PROCESO:	Capacidad de la unidad Velocidad de mezcla de la unidad Forma de la unidad y posición de los elementos dentro de la unidad de mezclado Carga de producto (Volumen de llenado)* Orden de adición de sólidos a la unidad Tiempo que mezclado*
Propiedades afectadas por las variables:	Tamaño de partícula de los sólidos Uniformidad de la mezcla
Monitoreos durante la producción:	Potencia Análisis de tamaño de partícula Uniformidad de contenido de activo

3. Mezclado y molienda de Semisólidos

Equipo:	Molino de hoja y mezclador
VARIABLES DEL PROCESO:	Tipo y capacidad de la unidad Forma de la unidad y la posición de los Elementos dentro de la unidad de mezclado

VALIDACIÓN DE PROCESOS NO ASÉPTICOS EN AMBIENTE MULTIMEDIA.
XIII. Validación de procesos para sistemas farmacéuticos dispersos.

		Carga del producto (Volumen de llenado)* Temperatura* Velocidad de agitación Tiempo de mezclado*
Propiedades afectadas por las variables:		Homogeneidad Gravedad específica Viscosidad
Monitoreos durante la producción:		Potencia Uniformidad de contenido Viscosidad Densidad Apariencia
4. Dispersión		
Equipo:		Homogenizadores (presión/émbolo), molino Glade (rotor/stator), o artefacto ultrasónico Opción de equipo
Variables del proceso:		Abertura del taladro/espacio libre del stator poder de corte Presión/velocidad del rotor/potencia de consumo Tasa de alimentación* Temperatura* Tiempo de dispersión* Orden de mezclado
Propiedades afectadas por las variables:		Tamaño de partícula de los sólidos Viscosidad del líquido
Monitoreos durante la producción:		Potencia Distribución del tamaño de partícula Viscosidad Gravedad específica
5. Reducción de tamaño de sólidos y semisólidos.		
Equipo:		Molino de cuchilla, molino de martillo, molino de bolas, molino coloidal, micronizador (molino de inyección de aire) Tipo de molino Tamaño del molino
Variables del proceso:		Velocidad de molienda/presión del aire/espacio libre* Carga de producto (capacidad de porcentaje de llenado) Tasa de alimentación* Atmósfera inerte

Propiedades afectadas por las variables:

Tamaño de partícula
Densidad aparente
Tasa de disolución de los sólidos
Potencia

Monitoreos durante la producción: Análisis del tamaño de partícula
Densidad/ área de superficie
Velocidad de disolución/ velocidad de flujo de sólidos

C. Llenado y Operaciones de acondicionamiento.

En el caso de formas de dosificación sólidas (cápsulas y tabletas), los productos de soluciones no-estériles, las operaciones de llenado y acondicionamiento son generalmente rutinarias. Con respecto a estas formas particulares de dosis, los aspectos críticos de llenado y acondicionamiento son fácilmente automatizables (por ejemplo, asegurar los cierres, y lograr un conteo apropiado, volumen, y peso), marcar, y mantener la estabilidad del producto final en el sistema primario de cierre del contenedor durante el período de la fecha de expiración del producto.



FIGURA 113: Llenado y operaciones de acondicionamiento. Ref.

www.purna.be www.brobels.com

En el caso de sistemas dispersos (suspensiones, lociones, cremas, pomadas, y aerosoles) el sedimentación y separación de un producto son a menudo concernientes durante el llenado

y operaciones de acondicionamiento (el producto puede obtenerse en botellas, tubos y frascos). Se deben evaluar los aspectos críticos del llenado y operaciones de acondicionamiento y deben ser controladas durante la validación y la fabricación en gran escala (100X):

- ♣ El control apropiado de la temperatura del producto para ayudar al flujo de este y mantener su consistencia antes y durante el llenado y operaciones de acondicionamiento
- ♣ La agitación apropiada en tanques y tolvas llenadoras con respecto a la uniformidad principal del producto y la homogeneidad durante las operaciones de llenado y acondicionamiento
- ♣ El uso de la presión aérea y atmósfera inerte para lograr el desempeño del producto y mantener la estabilidad en el sistema primario de cierre del contenedor.

D. Consideraciones de tamaño de partícula.

El diámetro del tamaño de partícula y la distribución del tamaño de partícula de la fase dispersa (en fármacos insolubles) representan la fase interna de la mayoría de las dispersiones. Con excepción de las emulsiones y cremas, para las cuales el sustrato de partículas del fármaco son esencialmente microgotas líquidas, en otros sistemas dispersos, como las suspensiones, pomadas, y aerosoles, la fase interna de micro-partículas es generalmente sólida.

El control de morfología de partícula (forma, polimorfismo, hábito cristalino, solvatos, o materias amorfas) y el tamaño de partícula son parámetros importantes de alcanzar para la fabricación del producto de alta calidad y control de los procedimientos. La distribución del tamaño de partícula para la mayoría de los sistemas dispersos debe estar en un rango de distribución, entre, 0.2 - 20 micras.)

Es importante el control de mantenimiento de morfología de la partícula y tamaño de partícula ambos con respecto a la materia prima y las especificaciones del producto terminado. La morfología del fármaco y tamaño de partícula son factores significativos, porque influyen en la apariencia del producto, velocidad de sedimentación, solubilidad del fármaco, la absorción tópica, redispersabilidad, y la estabilidad completa del producto.

La coalescencia de microgotas líquidas, el crecimiento cristalino de partículas sólidas, y los cambios no-favorable en la distribución del tamaño de partícula son fuertes indicadores de productos mal formulados o de un pobre control de las operaciones unitarias críticas durante el proceso de fabricación.

TABLA 38: FACTORES QUE INFLUYEN EN LA DISTRIBUCIÓN DEL TAMAÑO DE PARTICULA DE LOS ACTIVOS DURANTE EL PROCESO DE MANUFACTURA.

- Orden de adición de materiales críticos durante las operaciones de molienda y mezclado
- Índices de adición de materiales críticos durante las operaciones de molienda y mezclado
- Velocidad de agitación de molienda y mezclado durante las operaciones de procesamiento
- Temperaturas y rangos de desarrollo durante las operaciones de molienda
- Tiempo de residencia en molinos, mezcladores, y tanques durante las operaciones de procesamiento

<<Lieberman, H;1998.pág.502>>

E. Reología

La reología (viscosidad y consistencia) es una característica extremadamente importante en la calidad de los sistemas dispersos. La Reología se define simplemente como un estudio del flujo del líquido (gases y líquidos). El valor de Yiels es la cantidad mínima de stress aplicado (fuerza) necesario antes de que el flujo del líquido se inicie. Esta propiedad define cuán bien un sistema líquido puede suspender insolubles (el concepto llamado vehículo estructurado). A menos que la fuerza de gravedad que opere en una partícula suspendida de una masa dada excede el valor de Yiels del líquido, la partícula insoluble en la suspensión no se asentará.

La viscosidad se define como una medida del stress aplicado por unidad de área requerido para mantener una cierta tasa del flujo o la tasa de corte. En general, la viscosidad es la resistencia al flujo de un líquido, mientras que la fluidez es la cantidad recíproca de la viscosidad y el coeficiente de la viscosidad. El más espeso líquido, tiene la más alta viscosidad el más fino o delgado líquido, la más baja viscosidad o la más alta fluidez. En un sistema disperso la viscosidad del producto terminado o la fase externa es generada por uno o por más de los componentes siguientes:

- ❖ Sólidos suspendidos
- ❖ Mezcla de aceites y ceras
- ❖ Dispersiones de arcillas, gomas, celulosas, y/o polimeros sintéticos
- ❖ Alta concentración de sólidos disueltos (azúcar) en agua
- ❖ La presencia de políoles y derivados de polioxietileno

Dado que la viscosidad es dependiente tanto de la temperatura como la estructura, en la mayoría de los casos la viscosidad a menudo cambia con el tiempo. Un instrumento adecuado

VALIDACIÓN DE PROCESOS NO ASÉPTICOS EN AMBIENTE MULTIMEDIA.
XIII. Validación de procesos para sistemas farmacéuticos dispersos.

de reología (viscosímetro) se puede usar para medir indirectamente la conducta de sedimentación y las características estructurales de dispersiones farmacéuticas (suspensiones, lociones, etc.) Las cremas y pomadas se manejan mejor a temperaturas elevadas cuando están en un estado líquido o semi-sólido.

El viscosímetro se debe calibrar apropiadamente para medir la viscosidad aparente (no Newtoniano) a una temperatura dada para establecer la reproducibilidad del sistema. La viscosidad no-Newtoniana, que es representativa de la mayoría de las dispersiones farmacéuticas, puede definirse simplemente como una viscosidad diferente a una diferente velocidad de corte. La viscosidad aparente, a un pH típico, es un término exponencial y por lo tanto la bitácora de la viscosidad aparente es una manera apropiada de informar los resultados de la prueba.

TABLA 39: RANGOS APROXIMADOS DE VISCOSIDAD PARA DISPERSIONES FARMACEUTICAS A TEMPERATURA AMBIENTE

Tipo de consistencia	de Viscosidad aproximada en cps a 25°C	Ejemplos farmacéutico
Líquido móvil	1-100	Agua, solventes, soluciones coloidales
Líquido vertible	100-1,000	Glicoles, aceites, jarabes
Muy poco vertible	1,000-10,000	Lociones, suspensiones con estructura
Blando, no esparcible ^a	10,000-100,000	Geles delgadas
Blando, esparcible	100,000-300,000	Cremas W/O. O/W
Flujo plástico, esparcible	300,000-1,000,000	Pomadas, ungüentos suaves
Duro, esparcible	1,000,000-3,000,000	Supositorios, ceras, ungüentos duros.

<<Lieberman, H;1998.pág.504>>

^a no dispersable es definido como movimiento después de que la masa ha sido puesta en una posición fija.

F. Gravedad específica.

La gravedad o la densidad específicas de un sistema disperso es un parámetro importante. Con excepción de los aerosoles que contienen propulsor, la mayoría de las dispersiones tienen una densidad cercana a 1 g/cm³ o menos. Una disminución en la densidad de las suspensiones, cremas, y lociones a menudo indica la presencia de aire atrapado dentro de la estructura del sistema disperso. La medición de la densidad se debe hacer a una temperatura

dada usando mezclas mixtas y dispersiones uniformes. Los Hidrómetros de precisión deben ser convenientemente usados para medir la densidad de dispersiones líquidas.

G. Valor del pH.

El pH de dispersiones acuosas se debe tomar a una temperatura dada y sólo después que se ha alcanzado el equilibrio para aminorar la "deriva del pH" y la posibilidad de que el revestimiento de la superficie del electrodo se disperse en la fase. Electrolitos, tal como cloruro de potasio, se pueden añadir a la fase externa acuosa o dispersiones para estabilizar las lecturas de pH. Electrolitos neutros, sin embargo, pueden tener efectos adversos en la estabilidad física de las dispersiones acuosas.

H. Uniformidad de contenido.

Probablemente uno de los más importantes parámetros que gobiernan la estabilidad del producto y el control del proceso de sistemas dispersos es la uniformidad y/o homogeneidad de contenido. En el caso de dispersiones sólidas (por ejemplo, los polvos, las cremas, y los ungüentos), los efectos de la gravedad son menos importantes.

A través de las operaciones unitarias críticas del proceso de manufactura de sistemas dispersos, mezclas, mezclas, homogenización, y llenado es importante obtener y mantener la uniformidad y/o la homogeneidad de contenido y el control significativo del sistema. La velocidad de sedimentación de sistemas dispersos, tal como las suspensiones, son gobernadas por uno o por más de los factores de la Ley de Stokes:

- El tamaño de Partícula de la fase interna
- La densidad de la Partícula de la fase interna
- La Densidad de la fase externa
- La Viscosidad y la estructura de la fase externa

El control apropiado de estos cuatro factores esenciales durante estudios de validación y series rutinarias de producción asegurara alcanzar el éxito a alcanzar la uniformidad y la homogeneidad de contenido de los sistemas dispersos. El tamaño usual de la muestra de cremas, lociones, y ungüentos para el contenido de la potencia y prueba de uniformidad de contenido se encuentra generalmente entre 0.5 y 1.5 g por muestra por ensayo.

I. Preservativos efectivos.

La conservación contra el crecimiento microbioal es una consideración importante con respecto a la formulación, estabilidad, y validación de sistemas dispersos. El crecimiento

microbial en preparaciones oleaginosas y aerosoles orgánicos con propulsor es menos importante.

Una bien preservada suspensión oral o tópica, loción, o crema no tiene que ser estéril para prevenir el crecimiento microbiano. Una lista de preservativos útiles para dispersiones farmacéuticas orales, tópicas, e inyectables se puede encontrar en la NF XVIII y la Guía de excipientes. Se puede usar un procedimiento de prueba de eficacia del preservativo antimicrobial incorporado en la USP o una prueba de límites microbianos en la validación formal de sistema disperso acuoso. Tales procedimientos de prueba y la determinación de biocargas para series de validación y producción se pueden usar también para establecer apropiadamente los procedimientos validados de limpieza para las instalaciones y el equipo usados en la fabricación de sistemas dispersos.

J. Pruebas de disolución.

Las pruebas de disolución de sistemas dispersos están en evolución todavía. Las pruebas de disolución se usan principalmente como un procedimiento de control de calidad para determinar la uniformidad del producto y secundariamente como un medio de valorar la absorción in vivo del fármaco en términos de una posible correlación in vitro/in vivo.

Se requieren de condiciones experimentales óptimas para lograr resultados reproducibles. En otras palabras, se requiere de la calificación del método de prueba de la disolución.

1.2. ENFOQUE PRACTICO PARA MANEJAR LA VALIDACIÓN DE SISTEMAS DISPERSOS.

Con la excepción de un aerosol, que es una forma extraordinaria de dosificación, la validación de sistemas dispersos, tal como suspensiones, lociones, cremas, y ungüentos puede ser manejada de la misma manera, por sus similitudes, y son generalmente sujetas al ejercicio de la validación.

Las similitudes comunes entre sistemas dispersos son:

- La distribución del tamaño de Partícula del fármaco mismo.
- La Homogenización o la mezcla uniforme del fármaco a través de la fase externa del sistema disperso específico.
- Reproducibilidad y estabilidad de la viscosidad y/o la densidad del producto final.

Las diferencias entre sistemas dispersos son:

- ⌘ Cualquier fase externa acuosa u oleaginosa del sistema disperso específico
- ⌘ Variación de la viscosidad y/o la densidad aparente entre las diversas formulaciones de suspensiones, lociones, cremas, y ungüentos.

VALIDACIÓN DE PROCESOS NO ASÉPTICOS EN AMBIENTE MULTIMEDIA.
XIII. Validación de procesos para sistemas farmacéuticos dispersos.

Se debe recordar que la validación concierne a todo lo relacionado principalmente con el control de las operaciones del proceso de fabricación, mientras que la liberación final del producto para un acondicionamiento y etiquetado es de acuerdo con requerimientos establecidos en especificaciones oficiales para el producto final.

El foco primario de la validación prospectiva deberá ser identificar las operaciones unitarias críticas, las variables críticas del proceso, y los límites razonables de control para estas variables para establecer el control del proceso de fabricación.

En el caso de la validación retrospectiva, el objetivo deberá ser establecer y mantener el control del proceso con una demostración retrospectiva de varias series fabricadas principalmente para reunir las especificaciones finales del producto. Esto se puede mostrar efectivamente por el uso de cartas de control de calidad.

1.2.1. ANALISIS FRACCIONARIO FACTORIAL EN LA VALIDACIÓN PROSPECTIVA.

Algunos diseños experimentales factoriales se usan a menudo para determinar las variables críticas del proceso durante la fase prospectiva del producto a alta escala y la validación del proceso.

El problema con el diseño experimental factorial completo y sus muchas variaciones es el número de experimentos, ensayos, o corridas que son requeridas para establecer las variables críticas y para predecir su influencia en futuros resultados del proceso. Al exterior del laboratorio, tales diseños experimentales son generalmente inaceptables durante etapas importantes a procesos a alta escala.

El uso del diseño fraccionario factorial descrito por C. D. Hendrix y otros es un enfoque más razonable de los requisitos de la validación prospectiva durante la alta escala del proceso. El objetivo de determinar las variables críticas del proceso es mantenerlo, pero a costa de producir una ecuación predictiva. Un ejemplo de un diseño fraccionario factorial para un típico sistema disperso basado en ocho variables del proceso en 10 ensayos se muestra al lector en la tabla 40 se presenta el diseño fraccionario factorial usado para determinar las variables críticas de proceso.

El número de variables en el proceso tomadas para el análisis factorial es generalmente reducido a no más de ocho por el uso de un análisis limitado. Basados en la experiencia con productos semejantes y las teorías que gobiernan la preparación y el control de sistemas dispersos en general, las variables del proceso se sugiere sean asignadas al azar y se establezcan los límites superiores e inferiores de control del proceso para el estudio prospectivo.

TABLA 40 : DISEÑO FRACCIONARIO FACTORIAL (OCHO VARIABLES Y 10 ENSAYOS , ASIGNADOS AL AZAR)

Ensayo	X ₁	X ₂	X ₃	X ₄	X ₅	X ₆	X ₇	X ₈	
1	-	-	-	-	-	-	-	-	0/8
2	-	+ ^b	-	-	-	-	-	-	1/8
3	-	-	-	-	+	-	-	+	2/8
4	-	+	-	-	-	+	+	-	3/8
5	+	-	+	-	+	-	+	-	4/8
6	+	+	+	+	-	-	-	-	4/8
7	+	-	-	+	+	+	-	+	5/8
8	-	+	+	+	-	+	+	+	6/8
9	+	-	+	+	+	+	+	+	7/8
10	+	+	+	+	+	+	+	+	8/8
(LCL vs. UCL)	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	

<<Lieberman, H;1998.pág.507>>

^a Limite de control más bajo de la variable (LCL)

^b Limite de control más alto de la variable (UCL)

En la tabla 41 podemos observar que el análisis fraccionario factorial indica que X₄, X₆, X₈, por ejemplo, pH, viscosidad aparente, y tamaño de partícula, son las variables críticas con respecto a la uniformidad de la mezcla del sistema disperso, dado que se desvían significativamente de cero.

Estas tres variables de proceso (X₄, X₆, X₈) y sus operaciones unitarias deben ser controladas prospectivamente durante la alta escala del proceso y retrospectivamente durante operaciones futuras de fabricación del producto.

El deseo de la FDA para el análisis de las variables del proceso en el "peor caso" es llevar a cabo en ambos ensayos 1 y 10, respectivamente, en los límites de control superior e inferior.

**VALIDACIÓN DE PROCESOS NO ASÉPTICOS EN AMBIENTE MULTIMEDIA.
XIII. Validación de procesos para sistemas farmacéuticos dispersos.**

TABLA 41: VARIABLES DE PROCESOS PARA ANÁLISIS FACTORIAL

VARIABLES DE PROCESO (ASIGNADAS AL AZAR)	LCL (-)	UCL (+)
X ₁ -espacio libre en la molienda (paso 4)	1	4
X ₂ - contenido de humedad del agente Suspensor	5%	15%
X ₃ -temperatura durante el proceso (paso 3)	50°C	70°C
X ₄ -valor del pH (paso 4)	5.0	7.0
X ₅ -tiempo del proceso	2 hr	6 hr
X ₆ -viscosidad aparente (paso 4)	20,000 cps	200,000 cps
X ₇ -velocidad de mezclado (paso 5)	4,000 rpm	20,000 rmp
X ₈ -prom. De tamaño de partícula (activo)	20 micrones	40 micrones
--Lieberman, H;1998.pág.508--		

1.2.1.CARTAS DE CONTROL DE CALIDAD.

La carta de control de calidad se usa para decidir periódicamente si un proceso está en control estadístico. El uso de tal carta facilita el descubrimiento y posible eliminación de causas de la variación del proceso. El uso de cartas de control de calidad se considera como la mejor herramienta estadística disponible para establecer, controlar, y verificar la validación de un producto y/o proceso tal como son usados en la fabricación del sistema disperso. La carta de control se compone de una línea central o promedio general \bar{X} y una línea del límite superior (límite de control superior, UCL) e Inferior (límite de control inferior, LCL) de la línea central. Estos dos límites de control representan ± 3 desviaciones estándar alrededor del promedio general \bar{X} .

**TABLA 42: DETERMINACIÓN DE VARIABLES CRÍTICAS DEL PROCESO
USANDO DATOS DE UNIFORMIDAD DE MEZCLADO**

ENSAYO	X ₁	X ₂	X ₃	X ₄	X ₅	X ₆	X ₇	X ₈	Valor de DER
1	-5.4	-5.4	-5.4	-5.4	-5.4	-5.4	-5.4	-5.4	5.4
2	-4.7	+4.7	-4.7	-4.7	-4.7	-4.7	-4.7	-4.7	4.7
3	-4.2	-4.2	-4.2	-4.2	+4.2	-4.2	-4.2	-4.2	4.2
4	-4.2	+4.2	-4.2	-4.2	-4.2	+4.2	+4.2	-4.2	4.2
5	+2.9	-2.9	+2.9	-2.9	+2.9	-2.9	+2.9	-2.9	2.9
6	+3.3	+3.3	+3.3	+3.3	-3.3	-3.3	-3.3	-3.3	3.3
7	+4.3	-4.3	-4.3	+4.3	+4.3	+4.3	-4.3	+4.3	4.3
8	-5.2	+5.1	+5.1	+5.1	-5.1	+5.1	+5.1	+5.1	5.1
9	+6.3	-6.3	+6.3	+6.3	+6.3	-6.3	+6.3	+6.3	6.3
10	+5.7	+5.7	+5.7	+5.7	+5.7	+5.7	+5.7	+5.7	5.7
(prom. de desviación)	-0.2	0.0	+0.1	+0.7	+0.1	+1.0	+0.4	+1.0	--

<<Lieberman, H;1998.pág.510>>

La carta de control se puede usar para determinar los siguientes efectos en el proceso:

- Datos no al azar (inclinación o tendencia), una serie larga de puntos de datos que se mueven gradualmente hacia los límites de control superior o inferior.

- Datos inconsistentes (cambio en dirección), los cambios repentinos en el nivel de un lado del promedio general al otro lado

- La Inestabilidad, un patrón de datos inestables con grandes fluctuaciones o amplias oscilaciones y donde puntos de datos a menudo se encuentran fuera de los límites de control superior e inferior.

- El Azar y los datos consistentes (ruido normal del proceso), las fluctuaciones o variabilidad en el proceso con una distribución al azar de datos en ambos lados del promedio general y dentro de los límites de control superior e inferior.

TABLA 43: CONJUNTO DE DATOS DEL ANALISIS DE UNIFORMIDAD DE MEZCLADO^a

NUMERO DE LOTE	VALOR PROMEDIO	DESV. STD. (±)	VALOR DE DER (%)
1	96.2	5.19	5.4
2	97.3	4.57	4.7
3	96.8	4.06	4.2
4	95.8	4.02	4.2
5	101.0	2.93	2.9
6	98.6	3.25	3.3
7	97.5	4.19	4.3
8	98.3	5.01	5.1
9	102.6	6.46	6.3 ^p
10	97.1	5.53	5.7
(PROM.)	98.1	4.52	4.6

<<Lieberman, H;1998.pág.510>>

^a La especificación basada en la USP XXIII. Un DSR de no más del 6% para 10 muestras y no más del 7.8% para 30 muestras.

^b El valor de DER fue 6.6 después de probar con 30 muestras.

1.2.3. DESVIACIÓN ESTANDAR RELATIVA.

La desviación estándar relativa (DER), formalmente llamada el coeficiente de variación (CV), es una popular y excelente manera de estimar, el tiempo mismo, la tendencia central x y la variabilidad de un grupo de datos numericos. El valor de la DER representa la razón de la desviación estándar (DE) y la media x. Esto es:

$$DER (\%) = (SD/ x) \times 100$$

La técnica de cartas de control de calidad consiste en preparar dos cartas diferentes, una para promedios (x) y otra para rangos R, i.e., la diferencia entre el valor más alto y más bajo en un grupo de datos numericos.

Usando el concepto del valor de la DSR, se puede preparar una carta cubriendo ambas influencias en la tendencia central y la dispersión o variabilidad R. En suma para la DER de una

VALIDACIÓN DE PROCESOS NO ASÉPTICOS EN AMBIENTE MULTIMEDIA.
XIII. Validación de procesos para sistemas farmacéuticos dispersos.

carta de control robusta, la cual es una ventaja en análisis estadísticos, cada grupo de datos (lote o serie manufacturada) es representado por un valor, de DER (%).

Para la preparación de la carta de control se requiere un valor simple, el más bajo valor de x obtenido para los promedios de valores de DER de dos lotes consecutivos. De esta manera 10 lotes producen nueve valores de x y nueve valores de R del análisis de 10 valores de DER individuales para los 10 lotes. Para la construcción de los límites para la DER de la carta de control de calidad, el promedio del rango R es multiplicado por la escala del factor A_2 , donde el tamaño de la muestra N es igual para dos lotes consecutivos. La escala del factor para propósitos de cálculo es igual a 1.8. El análisis de la DER de la carta de control de calidad asume que tales valores de DER para lotes de distribución normal.

La construcción de una carta de control usada para la evaluación retrospectiva de la uniformidad de mezclado para 10 lotes manufacturados de una sistema disperso se presentan adelante.

El promedio de los valores de DSR fue obtenido promediando evaluaciones consecutivas de uniformidad de mezclado en dos lotes. Los valores del rango R fueron obtenidos por la toma de la diferencia de valores de R de dos lotes consecutivos.

Con excepción de el último punto (6.0) en la carta de control, todos los otros valores se encuentran dentro de los límites superior e inferior de control. El análisis de la carta de control, además, muestra algunos descubrimientos interesantes.

Los primeros seis lotes parecen tener una tendencia hacia el límite de control inferior (valor de la DER de 3.1), después hay un cambio en la dirección con un tramo de tendencia hacia el límite de control superior (valor de la DER de 5.9) y más allá (movimiento fuera de control).

Las condiciones de procesamiento y/o materias primas de los seis primeros lotes consecutivos muestran un curso favorable con respecto a la optimización del proceso (i.e., valores por debajo de la DER).

Después las condiciones de proceso y/o materias primas para los cuatro lotes consecutivos muestra un cambio dramático en la dirección y de continuar la producción sin la debida inspección podría provocar procesos fuera de control. Tales cortes claros en los datos no son siempre percibidos desde las cartas de control. Sin embargo, el uso de cartas de control de la DER es una herramienta importante que provee a la validación retrospectiva de documentación para sistemas dispersos.

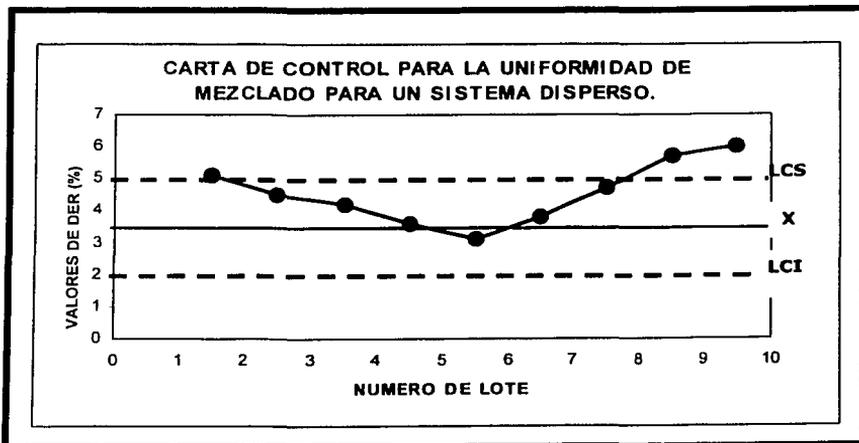
**VALIDACIÓN DE PROCESOS NO ASÉPTICOS EN AMBIENTE MULTIMEDIA.
XIII. Validación de procesos para sistemas farmacéuticos dispersos.**

TABLA 44 : DETERMINACION DE LA DESVIACION ESTANDAR RELATIVA PARA LA CONSTRUCCION DE UNA CARTA DE CONTROL PARA LA PRUEBA DE UNIFORMIDAD DE MEZCLA DE UN SISTEMA DISPERSO.

VALORES PROMEDIO DE DER	VALORES DE R	N = 2
5.1	0.7	
4.5	0.5	LIMITE DE CONTROL SUPERIOR
4.2	0.0	$UCL = 4.5 + 1.88 (0.72)$
3.6	1.3	$UCL = 5.9$
3.1	0.4	LIMITE DE CONTROL INFERIOR
3.8	1.0	$LCL = 4.5 - 1.88 (0.72)$
4.7	0.8	$LCL = 3.1$
5.7	1.2	
6.0	0.6	
X = 4.5	R = 0.72	

<<Lieberman, H;1998.pág.511>>

FIGURA 114: CARTA DE CONTROL PARA LA UNIFORMIDAD DE MEZCLADO DE UN SISTEMA DISPERSO. LOS PUNTOS DE DATOS SON COLOCADOS A LA MITAD DE DOS LOTES CONSECUTIVOS. <<Lieberman, H;1998.pág.511>>



ASPECTOS COMPUTACIONALES



PARTE 2: ASPECTOS COMPUTACIONALES

En los capítulos anteriores se habló sobre diferentes temas involucrados en la validación de procesos no asépticos (VALIDA); asunto que en el sector farmacéutico se basa profundamente en el conocimiento científico y que por otro debe considerarse como punto importante en la formación del estudiante de QFB y carreras afines.

Hablemos ahora de algunos tópicos que nos ayudarán a entender el porque de la creación de un sistemas multimedia; tales como el uso de la computadora en la educación, generalidades y antecedentes del multimedia, etc.

1. Las computadoras en la educación.

"Hablar de computación, es hablar de un tema apasionante en todos los sentidos, nos hace soñar sobre el futuro, nos hace discutir sobre las tecnologías apropiadas y sus costos, las políticas para desarrollar una industria, institución y un país. Pero fundamentalmente hablar de computación o informática es hablar de la necesidad de recursos humanos capacitados, de los cambios en la forma de trabajar y los nuevos empleos, de las nuevas posibilidades de desarrollo individual y hasta de aprendizaje con la inserción de la computadora; hablar de computación es hablar de educación.

Específicamente, en cuanto a informática educativa se refiere, el avance -independientemente del estrictamente tecnológico- se ha dado en cuatro aspecto, que se señalan a continuación:

- ♣ La aceptación generalizada de las herramientas informáticas como una necesidad para adecuar a los alumnos al nuevo ritmo que marca la sociedad.
- ♣ El enfoque, ya casi consensuado de las computadoras como instrumentos que permiten la integración curricular y no como objetos de estudio en sí mismos.
- ♣ La producción nacional y la importación de software educativo en español en casi todas las áreas y niveles de la currícula escolar en un número impensado dos o tres años atrás.
- ♣ La proliferación de cursos de posgrado en informática educativa, posibilitando la jerarquización de los profesionales de esta área, elevando de esta forma el nivel académico de las clases.

Es importante promover la utilización de la computadora en la escuela, como herramienta tecnológica, orientadora del "saber saber" y del "saber hacer", con el objeto de contribuir con el mejoramiento de la calidad de la Educación, que permita al estudiante según Rivera "entender el mundo en que vive, adaptarse activamente a la sociedad y conscientes de que el conocimiento aquí y ahora, es dinamizador del crecimiento y herramienta fundamental para el cambio y la transformación social." << Rivera, E.1993 >>

1.1. Las nuevas tecnologías en la educación.

La revolución informática iniciada hace cincuenta años e intensificada en la última década mediante el incesante progreso de las nuevas tecnologías multimedia y las redes de datos en los distintos ambientes en los que se desenvuelven las actividades humanas, conjuntamente con la creciente globalización de la economía y el conocimiento, conducen a profundos cambios estructurales en todas las naciones. La Informática incide a través de múltiples facetas en el proceso de formación de las personas y del desenvolvimiento de la sociedad.

Cada sujeto aprende de una manera particular, única, y esto es así porque en el aprendizaje intervienen los cuatro niveles constitutivos de la persona: organismo, cuerpo, inteligencia y deseo. La utilización de la computadora en el aula implica un mayor grado de abstracción de las acciones, una toma de conciencia y anticipación de lo que muchas veces hacemos "automáticamente", estimulando el pasaje de conductas senso-motoras a conductas operativas, generalizando la reversibilidad a todos los planos del pensamiento. <<

www.unsl.edu.ar/ie >>

2. Definición de software educativo.

Software educativo, programas educativos y programas didácticos son sinónimos para designar genéricamente los programas para ordenador creados con la finalidad específica de ser utilizados como medio didáctico, es decir, para facilitar los procesos de enseñanza y de aprendizaje. Esta definición engloba todos los programas que se elaboran con fin didáctico, desde los tradicionales programas basados en los modelos conductistas de la enseñanza, los programas de Enseñanza Asistida por Ordenador (EAO), hasta los aun programas experimentales de Enseñanza Inteligente Asistida por Ordenador (EIAO), que utilizan técnicas propias del campo de los Sistemas Expertos y de la Inteligencia Artificial en general.

2.1. Clasificación del software educativo.

Dentro del software educativo cabe diferenciar varios grupos de programas con características comunes.

2.1.1. Programas de autoestudio.

Denominamos programa de autoestudio a aquellos que permiten al usuario adquirir conocimientos de una determinada materia de forma autónoma.

Podemos citar al menos tres puntos básicos que deben contemplarse en cualquier caso:

Introducción: Con objeto de ofrecer una primera aproximación a la materia estudiada y a la forma en la que ésta se introducirá, el programa debe empezar con una presentación.

Exposición: Después de la introducción el programa debe ofrecer al usuario, de forma interactiva, la posibilidad de que elija uno de los capítulos. Una vez seleccionado empezará su exposición, que estará basada, fundamentalmente, en textos resumidos con abundantes cuadros y gráficos.

Test de control: Una vez finalizada la exposición de un capítulo, el programa interrogará al usuario para que él mismo llegue a decidir si sus conocimientos son suficientes como para pasar a otro capítulo.

FIGURA 115: Los programas educativos de autoestudio se caracterizan por la concurrencia exclusiva del alumno y el sistema didáctico (software, ordenador y documentación).



2.1.2. Programas de apoyo

La "filosofía" de esta categoría del software didáctico es completamente distinta. En este caso el programa servirá de complemento a las exposiciones realizadas por un profesor humano.

Generalmente, suelen hacer especial hincapié en ejercicios prácticos que sirvan para estudiar. Un factor importante, al igual que en el caso anterior, es la aleatoriedad en las preguntas realizadas al alumno.

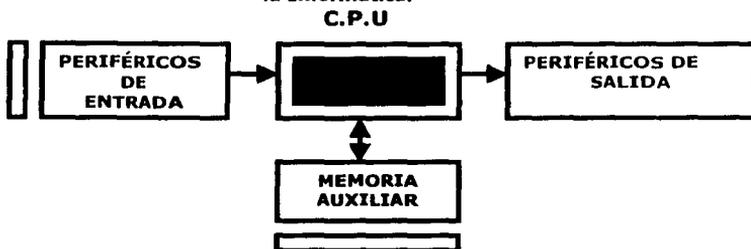
FIGURA 116: Los programas educativos de apoyo, además de establecer un diálogo directo con el alumno, necesitan la participación de un Profesor.



2.1.3. Programas de educación informática.

Los dos grupos anteriores de programas pueden prestar sus servicios sobre prácticamente cualquier materia: Historia, Geografía, Matemáticas, Química, Idiomas, etc. Por supuesto, dentro de los programas de educación informática encontraremos algunos de tipo autoestudio y otros de tipo apoyo.

FIGURA 117: Un grupo importante, dentro del software educativo, lo constituyen los programas destinados a la enseñanza de la Informática.



2.1.4. Programa educativos especiales.

Existen ciertos programas educativos especiales que se utilizan para la formación de profesionales altamente calificados. Tal vez el ejemplo más típico de programas educativos especiales se encuentre en los dedicados a la formación de pilotos comerciales o militares.

Es importante no confundir los programas educativos especiales con los juegos de simulación. Mientras los primeros persiguen (siguiendo el mismo ejemplo) formar auténticos pilotos, los segundos se limitan a entretener y divertir. << Informática, 1986. pág. 177. >>

De acuerdo a las definiciones mencionadas; ubiquemos al sistema "VALIDA", por un lado VALIDA busca que el usuario conozca la validación de procesos no asépticos y sirva como un complemento en las exposiciones realizadas por el profesor o bien el capacitador; no integra ningún tipo de interrogatorio al usuario, por ello y en referencia a las características expuestas no tipificamos a "VALIDA" dentro de alguno de los grupos de software educativo anteriores.

3. Cómo definir multimedia.

Para el desarrollo de VALIDA se realizó un trabajo interdisciplinario y de una metodología que permitiera mostrar al usuario una integración de audio, imágenes y texto; buscando lograr una aplicación multimedia pero necesitamos saber primero: ¿Qué es multimedia? Al igual que muchas otras preguntas sobre la tecnología moderna, la respuesta de esta pregunta no es simple ni fácil de elaborar. Si comparamos las páginas de un libro con el material que se observa en una pantalla. Mientras los textos comunes yacen sobre una hoja inanimada en blanco y negro, los datos multimedia brillan con luz propia.

En multimedia, como en cualquier arte, la forma dicta el contenido. Las imágenes impresas no tienen otra opción que permanecer estáticas y en silencio, con datos de color gris y plasmados en una hoja de papel. Sin embargo, la pantalla multimedia agrega una dimensión para crear una experiencia sensorial. Aunque tanto las imágenes de su pantalla como los textos impresos sólo tienen dos dimensiones, la mutabilidad de la pantalla agrega una tercera dimensión temporal, pues las imágenes cambian (aparecen, se mueven, se modifican y desaparecen). La dimensión del tiempo marca la diferencia entre la vida y la muerte (las presentaciones vivas y muertas, en este caso). La acción brinda movimiento a los elementos, ya sean criaturas vivientes o el tiempo utilizado en la comunicación.

Una definición común en la industria de la electrónica califica a multimedia como la combinación de las tecnologías de computación y de manejo de video. De hecho, gran parte del software multimedia actual tiene esa función, al proporcionar un sistema de control computarizado que permite visualizar diversas imágenes.

Para algunas personas, multimedia significa algo más que su representación concreta. Para estos individuos se trata de un estándar de hardware, es decir, las características y el poder que debemos esperar en los nuevos sistemas computarizados. Una vez más, si ese fuera el caso, multimedia ya sería un elemento del pasado, pues la capacidad de las PCs se duplica en promedio cada 18 meses.

Multimedia presenta información, comparte ideas, despierta emociones, hace reír o llorar a las personas e incluso las aburre. Además, también permite observar, escuchar y entender las ideas de los demás. En otras palabras, se trata de un conducto de telecomunicaciones.

Más que presentar múltiples imágenes, multimedia permite conocer varias fuentes de información. << Rosch, W 1996 pág. 3. >>

3.1. Un poco de historia sobre multimedia.

1945: Vannevar Bush en "*As we may think*" propuso que las computadoras deberían usarse como soporte del trabajo intelectual de los humanos. Bush diseñó una máquina llamada MEMEX (MEMory EXTension) el sistema Memex.

1965: Las ideas de Bush son retomadas por Ted Nelson en el proyecto Xanadu donde se propone el concepto de hipertexto.

1968: Douglas Engelbart propone en la descripción de NLS (OnLine System) un sistema en donde no se procesan datos como números sino ideas como texto estructurado y gráficos, dando mayor flexibilidad a manejar símbolos de manera natural que forzar la reducción de ideas a formas lineales como sería el texto impreso.

Inicios del PC y su sistema operativo: El MS-DOS, no estaban diseñados para satisfacer requerimientos capaces de soportar un ambiente de multimedia y se quedaban en clara desventaja frente a los primeros aparatos realmente multimedia.

Aparición de Microsoft Windows 3: Un factor determinante para la aparición de un entorno gráfico que incorporaba primitivas características multimedia (*Windows Multimedia Extention*), soporte para sonido (*Windows Sounds System*), Super VGA y el uso sistemático del ratón para la entrada de datos.

Sucesivas versiones de Windows: Incorporaron mejoras a su interfaz y soporte de redes respectivamente, pero hasta la aparición de Windows 95, sistema operativo de 32 bits con nuevas características como una extensión multimedia claramente integrada en el sistema, que unifica a todos los componentes de hardware y software, que anteriormente se instalaban según el fabricante del dispositivo. <<<http://www.utp.ac.pa/seccion/topicos/multimedia/antecedentes.html>>>

3.2. CARACTERÍSTICAS DE LOS SISTEMAS MULTIMEDIA.

Primordialmente lo que busca una aplicación multimedia es mejorar el proceso de interacción y comunicación entre usuario y aplicación. Se pueden analizar cuatro características fundamentales en los programas Multimedia.

3.2.1. INTERACTIVIDAD

Denominamos interacción a la comunicación recíproca, a la acción y reacción. Una máquina que permite al usuario hacerle una pregunta o pedir un servicio es una "máquina interactiva". Un cajero automático es una típica máquina interactiva, responde a las preguntas, facilita datos o dinero, según la intención del cliente. La interacción, a nivel humano, es una de las características educativas básicas como construcción de sentido. La interacción como acceso a control de la información está muy potenciada con los sistemas Multimedia. Dependerá del contexto de utilización de los recursos multimedios en qué medida potencien interacción comunicativa.

3.2.2. RAMIFICACIÓN.

Es la capacidad del sistema para responder a las preguntas del usuario encontrando los datos precisos entre una multiplicidad de datos disponibles. Es una metáfora, utilizada hace tiempo por la enseñanza programada, inspirada en la forma en que crecen los árboles, con un tronco

central del que nacen distintas ramas, que se van haciendo cada vez más estrechas a medida que se alejan del tronco. Gracias a la ramificación, cada alumno puede acceder a lo que le interesa, prescindiendo del resto de los datos que contenga el sistema, favoreciendo la personalización.

3.2.3. TRANSPARENCIA.

En cualquier presentación, la audiencia debe fijarse en el mensaje, más que en el medio empleado. En nuestro caso debemos insistir en que el usuario, el alumno, debe llegar al mensaje sin estar obstaculizado por la complejidad de la máquina. La tecnología debe ser tan transparente como sea posible, tiene que permitir la utilización de los sistemas de manera sencilla y rápida, sin que haga falta conocer cómo funciona el sistema.

3.2.4. NAVEGACIÓN.

En los sistemas multimedia llamamos navegación a los mecanismos previstos por el sistema para acceder a la información contenida realizando diversos itinerarios a partir de múltiples puntos de acceso, y que dependen de la organización lógica del material elaborada en el diseño (secuencial, en red, en árbol de decisiones), las conexiones previstas entre los nodos y la interfase diseñada para ser utilizada por el usuario. Los sistemas Multimedia nos permiten "navegar" sin extraviarnos por la inmensidad del océano de la información contemporánea, haciendo que la "travesía" sea grata y eficaz al mismo tiempo.

<<<http://www.utp.ac.pa/seccion/topicos/multimedia/antecedentes.html> >>

3.3. HIPERTEXTO E HIPERMEDIA.

El hipertexto es una tecnología de la información cuya principal característica es su capacidad para emular la organización asociativa de la memoria humana. En una labor tan compleja como está hay que tener en cuenta factores sociológicos, psicológicos, lingüísticos e Informáticos, por lo que tanto su estudio como su desarrollo se convierten en tareas multidisciplinares en las que convergen diversas ciencias.

Desde un punto de vista técnico, Hipertexto es una tecnología que organiza una base de información en bloques discretos de contenido llamados nodos, conectados a través de una serie de enlaces cuya selección provoca la inmediata recuperación de la información destino. La principal innovación que aporta el hipertexto no es el método de organización en sí, fiel reflejo de la estructura asociativa empleada por la mente humana para relacionar conceptos, sino su automatización.

El término Hipertexto fue utilizado por primera vez a mediados de los sesenta por (Teodoro Nelson 1967) para describir la idea de un sistema que permitiese una escritura y lectura no estrictamente lineales, sino ajustadas a procesos más próximos al modelo humano, de forma que al ser conocida a la perfección por los usuarios su utilización sería más intuitiva. La técnica del Hipertexto se puede utilizar para escribir o para leer; como herramienta de lectura el autor debe tener en cuenta que las necesidades particulares de cada lector determinan el estilo que va a seguir: secuencial (como una novela), navegación (paso aleatorio de un concepto a otro) o búsqueda (mediante consultas).

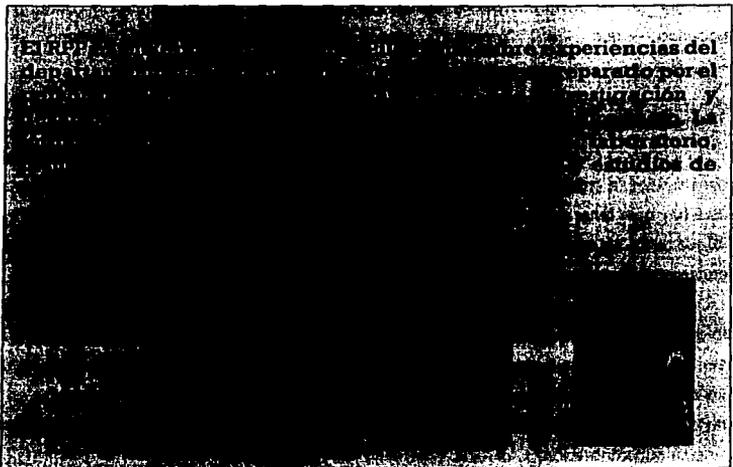
El término hipermedia es prácticamente un sinónimo, pero recalca los componentes no textuales del hipertexto, como animaciones, sonido, vídeo e hipervínculos a sitios remotos.

Tolhurst (1995) trata de establecer las relaciones y diferencias que se establecen entre el hipertexto, hipermedias y multimedias diferenciando a los 3 en los siguientes términos.

<<http://roble.pntic.mec.es/~sblanco1/pagina_n4.htm >>

En VALIDA contamos con "palabras clave" que pueden considerarse dentro de la técnica del hipertexto ya que estas palabras nos permiten tener acceso a cuadros de texto (viajar de texto a más texto) ejemplo:

FIGURA 118: Ejemplo de palabra clave.



Al dar un clic en la palabra producto, en la pantalla aparece el siguiente cuadro de texto.

CUADRO DE TEXTO

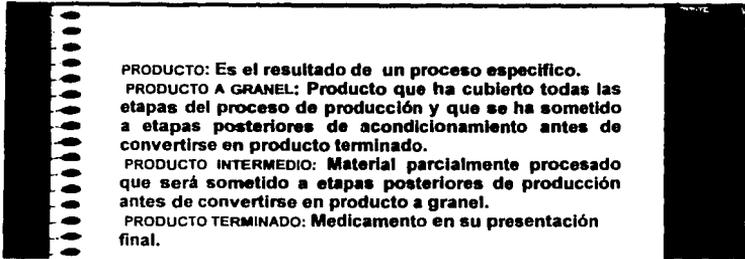


TABLA 45: DIFERENCIAS ENTRE HIPERTEXTO, HIPERMEDIOS Y MULTIMEDIA.

HIPERTEXTO	HIPERMEDIOS	MULTIMEDIA
Como una organización no lineal de acceso a la información textual.	Como uniones interactivas de información que esta presentada en múltiples formas que incluyen texto, imágenes y múltiples formatos que incluyen gráficos animados, segmentos en movimiento, sonido y música.	Múltiples formatos de medios para la presentación de la información.

Pasemos ahora a lo referente a la elaboración de sistemas multimedia.

4. Elaboración de sistemas multimedia.

Al inicio de esta década, la palabra multimedia no faltaba en los congresos de computación por las implicaciones en los cambios de interacción entre los usuarios de computadoras. La necesidad de los usuarios de tener una mayor manipulación de los recursos que la computadora ofrece a través de estos medios ha incrementado la aparición de aplicaciones multimedia, que van desde sistemas operativos gráficos hasta navegadores de Internet y aplica tanto a usuarios en su hogar como en empresas.

4.1. Etapas de elaboración.

El desarrollo de un producto multimedia profesional requiere de un equipo de trabajo multidisciplinario. Al igual que el rodaje de una película o un documental, requiere de productores, editores, directores, guionistas, diseñadores, programadores, técnicos audiovisuales y operadores de tratamiento digital de sonido y vídeo.

Las etapas de elaboración son a rasgos generales:

- ◊ Diseño del producto: elaboración del proyecto, guionización, estructuración.
- ◊ Producción: redacción de los textos, elaboración de los vídeo, efectos de sonido, animaciones virtuales, captura y retoque de imágenes.
- ◊ Integración y prueba: incluye todos los trabajos de programación destinados a colocar las piezas en su sitio con los enlaces previstos.
- ◊ Promoción y distribución: para procesos fuera de línea el CD-ROM debe empacarse de acuerdo al mercado objeto, promoverse y distribuirse por los canales seleccionados.

4.2. Componentes necesarios para crear recursos multimedia.

La creación de aplicaciones multimedia supone el conocimiento de diversas plataformas de hardware y de software , así como la existencia de componentes tales como el disco flexible, el popular CD-ROM o las cintas de vídeo, que son los más conocidos, como se muestra en la tabla.

En la creación y gestión de recursos multimedia, ToolBook incorpora dos utilidades para el tratamiento de bipmaps (BitEdit) y para la modificación de la paleta de colores (PalEdit). Multimedia ToolBook incluye una utilidad para el tratamiento de sonido (WaveEdit) y Digital Video Producer (DVP) para el tratamiento de vídeo, con estos programas prácticamente dispondrá de todo lo necesario para crear cualquier tipo de aplicación sin salir del entorno de programación.

5. MULTIMEDIA TOOLBOOK.

Multimedia *ToolBook* (fabricado por *Asymetrix Corp.*) se basa en una metáfora de los libros, pero aumenta el poder hipertexto con la capacidad de incorporar bases de datos, funciones financieras e interfaces personalizadas. Asimismo, permite ejecutar aplicaciones externas, además de enviar y recibir datos de otras aplicaciones. Este programa opera en dos modos: autor y lector. En el modo del autor, usted debe construir un libro con una página en blanco donde podrá agregar textos, vínculos, controles y elementos multimedia. Para extender su trabajo, también es posible incluir páginas extra. Además, podrá definir algunas propiedades de

fondo para mantener la uniformidad en todas las páginas del libro. El modo del lector permite visualizar y verificar su libro antes de compilarlo para su distribución.

Al igual que las herramientas de autoría de Microsoft, *ToolBook* puede importar textos con formato *Rich Text*. Asimismo, este programa entiende la mayoría de los formatos gráficos y estándares, incluidos video para Windows, *PhotoCD*, *QuickTime*, movimiento JPEG y mapas de bits.

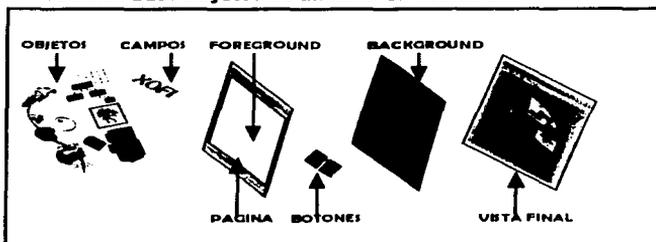
Una aplicación elaborada con *ToolBook* puede constar de uno o más archivos o libros, que son fácilmente enlazados entre sí. Un libro está dividido en páginas, las cuales están representadas por cada una de las pantallas que lo conforman. Una página o pantalla está constituida por dos capas, el *foreground* y el *background*.

El *foreground*. Corresponde a la última capa (delantera) de la pantalla; puede contener gráficas, campos de texto, botones, imágenes y palabras clave (*hotwords*).

El *background*. Corresponde al fondo de la pantalla y puede ser compartido por más de una página. Además de los objetos del *foreground*, puede contener los llamados *record fields*.

Para definir el comportamiento de los objetos, *ToolBook* utiliza un lenguaje de programación llamado *Open script*. Este es un lenguaje muy poderoso y fácil de usar, porque su sintaxis es muy sencilla, tiene un amplio rango de comandos y una naturaleza orientada a objetos.

FIGURA 119: Objetos de un libro en *ToolBook*.



Con la programación Open Script se puede:

- Definir la apariencia de los objetos.
- Definir el comportamiento de los objetos.
- Ejecutar las tareas interactivas y de programación.
- Tener un enlace de tipo dinámico (DDLs). Los *DDLs Dinamic Link Library* (Bibliotecas de Enlace Dinámico) son códigos de programación que se cargan y descargan de la memoria RAM de acuerdo a la aplicación que se esta utilizando.

→ Utilizar el teclado, mouse o pantallas de contacto (*Touch Screen*) para interactuar con los diferentes medios y controlar el aspecto y secuencia del sistema.

Una de las aplicaciones ampliamente utilizadas en la creación de VALIDA fue *Corel PhotoPaint* (creado por *Corel Systems*), que es una nueva herramienta para presentación de fotografías, desarrollada por Corel como una adición para el popular programa *CorelDraw*. Esta característica se incluye en la familia Corel del software para manejo de imágenes y sigue muchos de los acuerdos ya aceptados, como el uso de pantallas enrollables (sobre todo menús flotantes). Pero también ofrece una gran variedad de filtros para modificar colores, tonos, nitidez y crear efectos artísticos, así como un amplio rango de herramientas de barrido y clonación mediante pinceles duros y suaves. Sin embargo, el programa demuestra su gran actualidad en el manejo de calidad puntillista en las transformaciones de formato de archivo realizadas en algunas profundidades de color. Además podemos mencionar algunas otras herramientas necesarias para crear los distintos medios (soporte en inglés) o formatos para los sistemas multimedia en la tabla 46.



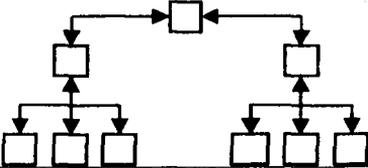
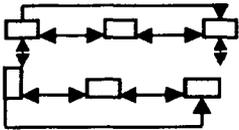
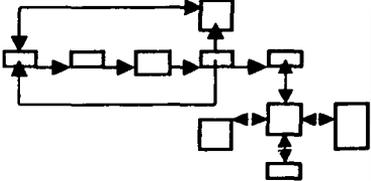
TABLA 46: Herramientas necesarias para crear las distintas medias (soporte en inglés) o formatos.

MEDIAS O FORMATOS	Ejemplos para: Software	Hardware
Texto	Procesador de textos con filtros de exportación en distintos formatos, como *.TXT, *.DOC y *.RTF.	Escáner con programa de tratamiento OCR capaz de trabajar con las extensiones anteriores
Animaciones	Programa como <i>Autodesk Animator</i> o uno capaz de trabajar con extensiones *.FLC, *.MMM o *.FLI; por ejemplo, el programa <i>Presentation de Asymatrix</i> .	-----
Gráficos	Programas <i>BitEdit</i> y <i>PalEdit</i> que se incluyen con las versiones de <i>ToolBook</i> o programas más sofisticados, como <i>Adobe PhotoShop</i> o <i>Aldus PhotoStyler</i> , también es aconsejable algún programa que trabaje en modo vectorial, como <i>Coreldraw</i> o <i>Aldus FreeHand</i> .	Tarjeta de vídeo para capturar una imagen fija, escáner en color de 24 bits (16.7 millones de colores), una cámara de vídeo o una cámara de foto con almacenamiento magnético.
Audio	Programa <i>WaveEdit</i> que se suministra con <i>ToolBook</i> para el tratamiento de ficheros *.WAV, un programa como <i>MidiSoft</i> para el tratamiento de ficheros MIDI con extensión *.MID.	Tarjeta de captura de audio del al menos 16 bits, micrófonos, bibliotecas de sonidos y efectos especiales, un teclado con conexión MIDI.
Vídeo	Programa Digital Vídeo <i>Producer</i> suministrado con <i>ToolBook</i> o <i>Adobe Premiere</i> .	Tarjeta de captura de vídeo capaz de trabajar con 24 bits, una cámara de vídeo, un videodisco, una aparato reproductor en vídeo, cámara fotográfica de imagen fija con almacenamiento magnético.

6. TIPOS DE NAVEGACIÓN DENTRO DE LAS APLICACIONES.

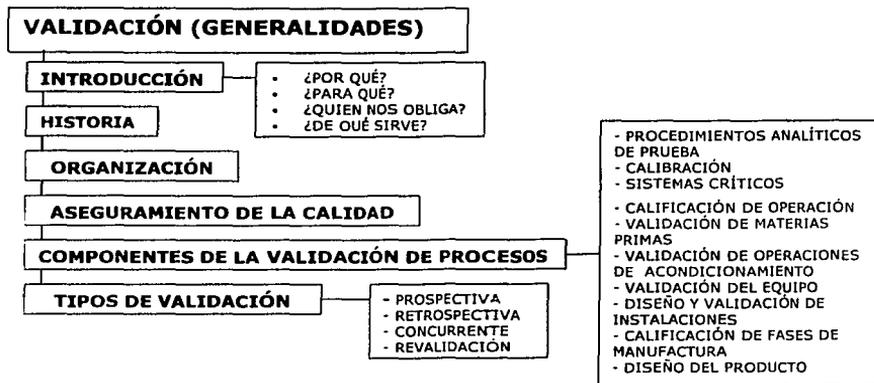
Con la herramienta empleada se pueden tener aplicaciones con diferente tipo de navegación, lo cual da como resultado tener aplicaciones interactivas y pasivas.

TABLA 47: TIPO DE NAVEGACIÓN DENTRO DE LAS APLICACIONES.

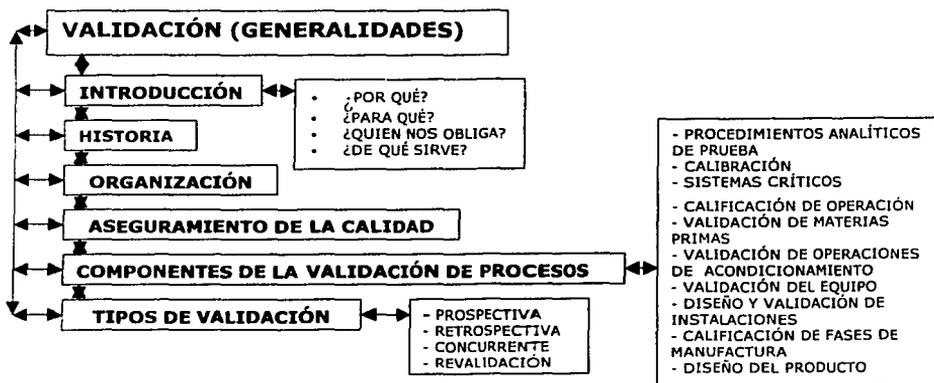
TIPOS DE APLICACIÓN	DEFINICIÓN	
PASIVAS	<p>Están caracterizadas por un tipo de navegación lineal, en donde el usuario navega sucesivamente, de un cuadro o fragmento de información a otro. Como puede observarse, el usuario no tiene control sobre la secuencia de la presentación y por ende pueden ser comparados con un vídeo-grabación o un documental televisivo.</p> 	
INTERACTIVAS	<p>JFRARQUICA</p> <p>Navegación a través de las ramas de una estructura de árbol, la cual se forma de acuerdo a la lógica natural del contenido.</p>	
	<p>NO LINEAL</p> <p>Navegación a través del contenido sin restringirse a vías determinadas.</p>	
	<p>COMPUESTA</p> <p>Navegación en forma libre y en algunos casos limitada por una organización con más lógica.</p>	

La tabla 47 puede servirnos como referencia para explicar el tipo de navegación aplicado a VALIDA:

1. El diseño de VALIDA fue basado en una estructura de árbol, la cual puede ser observada en el diagrama de flujo de datos elaborado a continuación de muestra un fragmento de dicho programa:



2. Y por otro lado el tipo de navegación aplicable a VALIDA es compuesta en la que el usuario puede elegir la secuencia de información en forma libre aunque en algunos caos esta navegación tiene limites de acuerdo a la organización de los temas del sistema.



7. SISTEMAS MULTIMEDIA EN FARMACIA INDUSTRIAL.

Multimedia es aplicable en cualquier área, siempre y cuando sea bien desarrollada y se cumpla con las necesidades básicas para que una aplicación multimedia tenga sentido; exista un problema o una necesidad de solucionar y se tenga una metodología adecuada que permita un desarrollo interdisciplinario. Una de las áreas en donde ha habido gran aplicación y aceptación para los sistemas multimedia, es el área de la industria farmacéutica.

Dentro de estos sistemas multimedia tenemos los siguientes.

PROYECTO MEZCLADO: Aborda la operación de mezclado de polvos farmacéuticos empleando para ello: 98 pantallas, 13 palabras clave, 66 imágenes y 7 archivos de sonido.

Donde: Se explica como ocurre el mezclado y la segregación así como las causas y mecanismos de ambos procesos. Se muestran los equipos más representativos. Se mencionan los factores que influyen sobre la operación unitaria y se explica el modo en que lo hacen. Se define la validación y se explica como realizarla en operación de mezclado.

BUPRAMA: Presenta una breve historia de cómo surgieron las buenas prácticas de manufactura. Está constituido por 200 pantallas, 142 imágenes, 60 palabras clave, 14 objetos gráficos y 4 animaciones vinculadas a archivos de sonido.

Donde: Aborda qué son, que función tienen, la importancia y la relación de las Buenas Prácticas de Manufactura, el control de calidad y el aseguramiento de calidad. Se mencionan las características de forma general de la FDA, las normas ISO9000 y las Normas Oficiales Mexicanas.

FLUIDIZA: Explica el proceso de fluidización. Lo conforman: 178 pantallas, 137 imágenes y 47 palabras clave.

Donde: Explica como ocurre, muestra el equipo empleado en la fluidización, hace referencia a procesos como mezclado, secado y granulaciones.

DISPOLTAB: Aborda un panorama de la disolución, definiciones importantes y explica para qué sirve realizar un ensayo de disolución In-Vitro. Este sistema está conformado por: 140 pantallas, 45 palabras clave, 50 imágenes y 46 objetos gráficos.

Donde: Se da una visión retrospectiva de la disolución para entender como ha ido evolucionando. Se describe cómo se lleva a cabo el proceso de disolución de polvos y tabletas en términos reales. Se abarcan las teorías y mecanismos ideales que explican un determinado comportamiento de cinética de disolución de un fármaco sólido. **MACALI:** En este trabajo se tratan los conceptos de calidad y aseguramiento de la calidad, normas ISO9000 y Buenas Prácticas de Fabricación. El sistema tiene un total de 120 pantallas, 37 palabras clave, 45 imágenes, 12 archivos de video y 17 objetos gráficos.

Donde: Se da un panorama general de las normas ISO9000, los modelos que maneja, sus requisitos y la importancia de su aplicación. Se aborda el proceso de certificación según ISO9000.

Los requisitos básicos de las BPM. Se aborda la importancia del Manual de la Calidad dentro del Sistema de Documentación.

MACROMIL: Es un sistema cuyo contenido trata de aspectos cromatográficos y el manejo del cromatógrafo.

8. DESARROLLO DEL SISTEMA MULTIMEDIA SOBRE "VALIDACIÓN DE PROCESOS NO ASÉPTICOS".

Para el desarrollo del sistema multimedia se establecieron etapas particulares, considerando.

- 1º. Las etapas del proceso que según Marton (1992) son: Planificación, concepción, desarrollo, evaluación y corrección.
- 2º. Meyer (1997) enumera los pasos del proceso de construcción de software educativo como: Especificación, Diseño, Implementación, Verificación/validación y finalmente Generalización.
- 3º. La experiencia obtenida durante la elaboración de trabajos posteriores en el área, determinando entonces:

ETAPA I. Planeación, justificación y especificación:

La "validación de procesos no asépticos", es un tema de gran trascendencia dentro del funcionamiento de la industria farmacéutica, se planeó entonces crear un material que abordara este tema y pudiera ser empleado a nivel de estudios universitarios y en la propia industria en la que la obtención de medicamentos cada vez mejores reviste en la actualidad un gran interés.

Se contaba ya con la experiencia de desarrollo de tesis en ambiente multimedia; ¿Por qué no aplicar esta experiencia, para la elaboración de un sistema multimedia sobre validación de procesos no asépticos?, que pudiera emplearse para apoyar la asignatura de control de calidad, del área de farmacia.

En cuanto a las especificaciones de los requerimientos fue importante aprender lo referente al empleo de herramientas como: Toolbook, CorelDraw y Photopaint. Con el fin de aprovechar al máximo los recursos humanos y materiales con los que se contó:

- ☐ Computadora con procesador Pentium III.
- ☐ Memoria RAM de 128 MB.

- Almacenamiento en disco duro de 10 GB.
- CD-ROM.
- Tarjeta de sonido.
- Tarjeta de video.
- Escáner.
- Cámara de video.
- Cámara fotográfica.
- Internet.

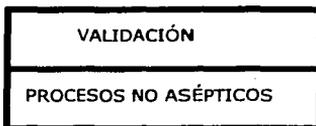
ETAPA II: DISEÑO Y CONCEPCIÓN.

Una vez revisada la información sobre la validación de procesos no asépticos con la que se contaba; se plantearon objetivos y se delimitaron los temas abarcados en el trabajo.

Posteriormente se formaron índices de acuerdo a los textos seleccionados, para esto fue necesario elegir, clasificar y ordenar las fuentes de información de manera que pudiera tenerse un panorama de los temas que necesitaban ser investigados más arduamente o bien actualizarse.

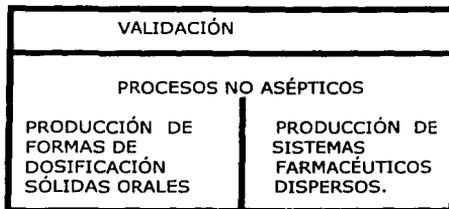
Es claro que estos primeros índices fueron revisados y corregidos varias veces, porque al adentrarse y documentarse más sobre el tema, se conocen puntos que las fuentes de información tratan de manera diferente. La elaboración de fichas de trabajo permitió tratar cada uno de los puntos de manera personal y analizada. Para el sistema fue necesario la construcción de un diagrama de flujo de datos (figura 120) basado en el texto y el contenido de los temas a desarrollar, este diagrama se construyó así:

- 1º. Se dividió el título "Validación de Procesos no asépticos", en dos partes:



- 2º. Se considero abordar primero lo referente a la validación donde pudimos incluir puntos como: Definición, historia, tipos, organización y componentes.

- 3º. Dentro de la Industria farmacéutica encontramos dos tipos de procesos no asépticos, los aplicables a la producción de formas de dosificación sólidas orales (tabletas, cápsulas, etc) y los aplicables a la producción de sistemas farmacéuticos dispersos (jarabes, geles, emulsiones, etc). Dividiendo nuevamente nuestro titulo tenemos:



Fue necesario tomar en cuenta que aunque se trata de procesos diferentes, los temas abordados en la primera parte, funcionan como introducción, en ambos casos.

Una vez con el diagrama de flujo de datos, fue muy fácil establecer la navegación del sistema basados en los puntos anteriores; en la figura 121 podemos ver el diagrama de navegación.

ETAPA III: DESARROLLO DEL SISTEMA EN AMBIENTE MULTIMEDIA.

Es necesario que el alumno cuente con programas que lo introduzcan gradualmente en la estructura fundamental de variados temas, dentro de los cuales podemos situar a los procesos farmacéuticos y más profundamente a la validación de procesos no asépticos. Para lograr el desarrollo del sistema multimedia esto, se consideraron los puntos siguientes:

1. Establecer fondos para cada uno de los capítulos, temas y subtemas, y colocar en ellos una barra de menú que permita al usuario la navegación entre los temas del capítulo así como una barra superior que permita saber el capítulo y tema que se está revisando.
2. Tener un submenú colocado en la parte superior izquierda de la pantalla de los subtemas para que el usuario navegue o bien consulte los subtemas de su interés.
3. Dar un diseño unido y diferente a los botones del menú así como a los de navegación a nivel pantalla y entre capítulos, temas y subtemas. Escoger tipos de letra que permitan su fácil lectura; considerando para ello el tamaño y los colores del texto y su fondo.
4. Seleccionar fotografías, diagramas, dibujos que ilustraran los conceptos del tema; a partir del material escrito que se incluiría, esta selección se hizo en internet, folletos, libros y diversas publicaciones.
5. Probar y elegir diversos iconos, barras y animaciones que complementen el sistema.
6. Integrar texto, sonido, imágenes y animaciones para su navegación entre páginas.

FIGURA 120: DIAGRAMA DE FLUJO DE DATOS

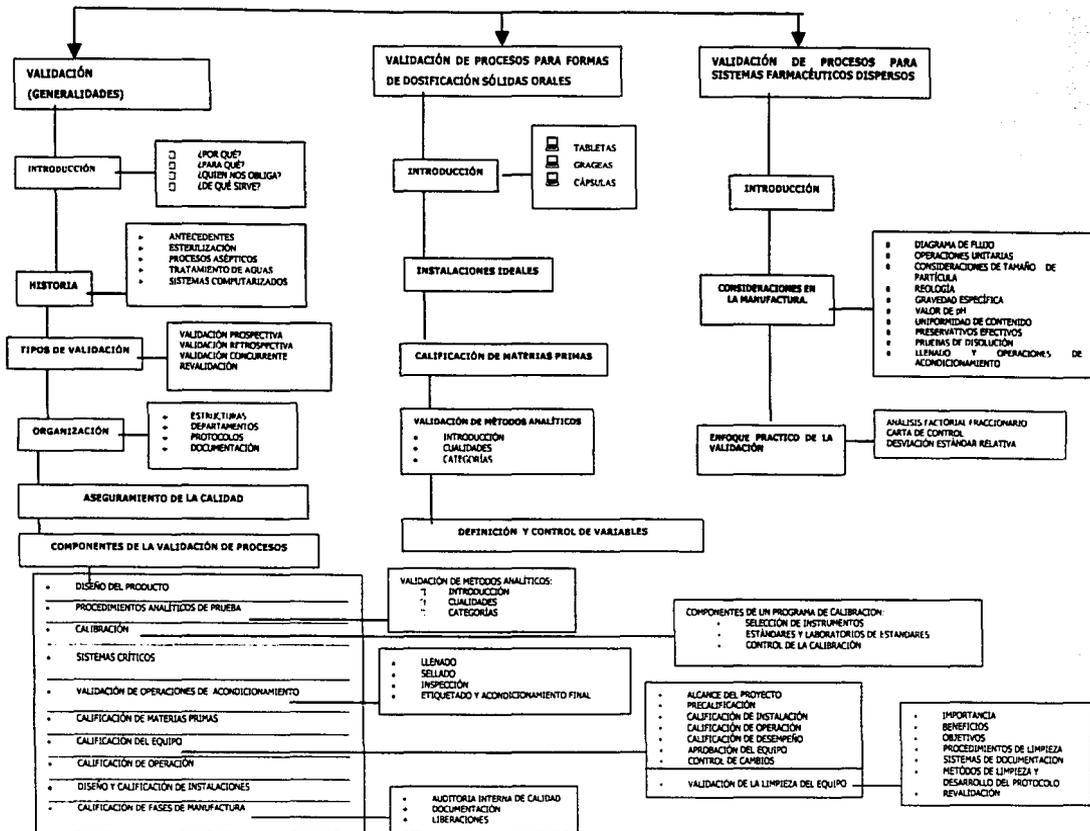
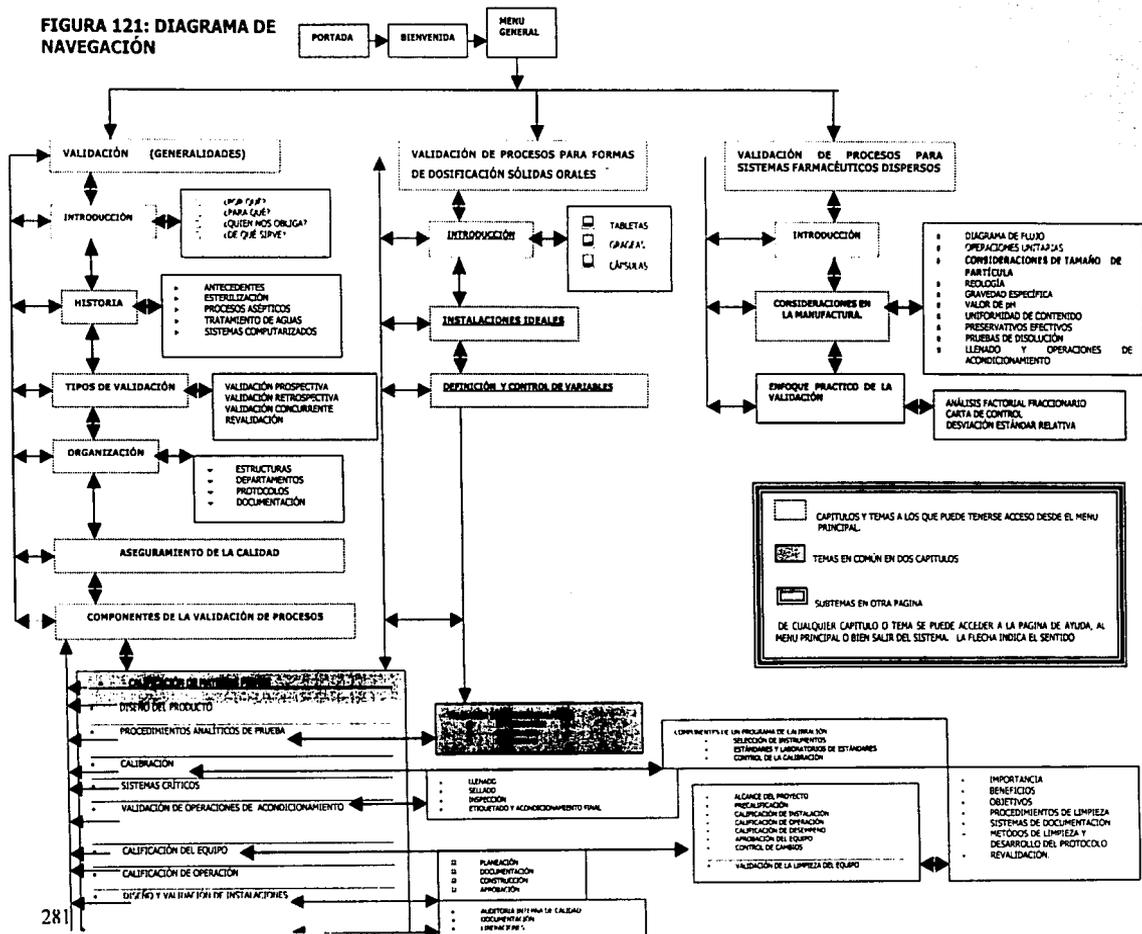


FIGURA 121: DIAGRAMA DE NAVEGACIÓN



ETAPA IV: ELABORACIÓN.

De acuerdo a los puntos anteriormente mencionados fue necesario:

- Digitalizar las imágenes y editar aquellas que lo necesitaran.
- Capturar la información, cuidando que dicha información fuera condensada y que se ilustrara de manera complementaria, conjuntando así una idea reforzada y atrayente para el usuario .
- Colocar la definición de las palabras claves necesarias para el sistema.
- Designar sonido a cada uno de los botones de modo que llamen la atención del usuario.

ETAPA V: DEPURACIÓN Y CORRECCIÓN.

Para adecuar la ejecución del sistema y determinar el rol de su mantenimiento, se verifico que el sistema cumpliera, con la secuencia y orden definidos, que cada objeto (botón, palabra clave) se desarrollara de acuerdo a la función asignada y que la navegación entre páginas (pantallas) fuera correcta.

ETAPA VI: EMPAQUETAMIENTO Y DOCUMENTACIÓN.

En esta etapa se elaboraron los manuales técnicos necesarios para la descripción de instalación del sistema y los requerimientos para su ejecución. Además el manual de usuario donde es necesario explicar o bien describir:

1. El sistema de forma general.
2. La navegación dentro del mismo.
3. El significado de los iconos, botones u otras indicaciones para facilitar el uso de VALIDA.

Y finalmente se realiza el "empaquetamiento" del sistema.

RESULTADOS



RESULTADOS

1. DESCRIPCIÓN DEL SISTEMA.

El sistema multimedia desarrollado se integra de tres grandes capítulos:

1. Generalidades de la validación de procesos.



2. Validación de procesos para formas de dosificación sólidas orales.



3. Validación de procesos para sistemas dispersos farmacéuticos.



Dichos capítulos se abordaron en un total de 48 pantallas que quedan definidas como.

CAPÍTULO	No. DE PANTALLAS
1	30
2	8
3	5

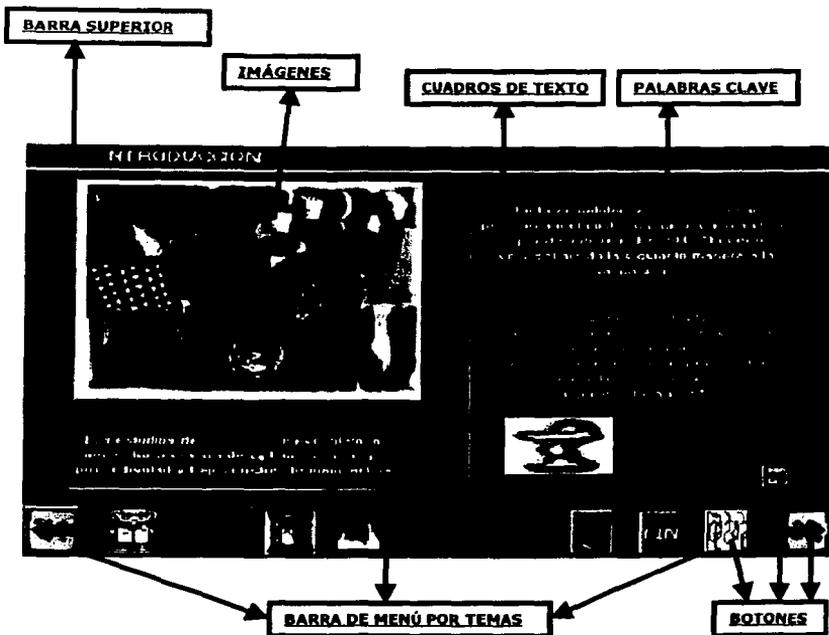
Además de contar con una página de ayuda, un menú general, la portada y la bienvenida.



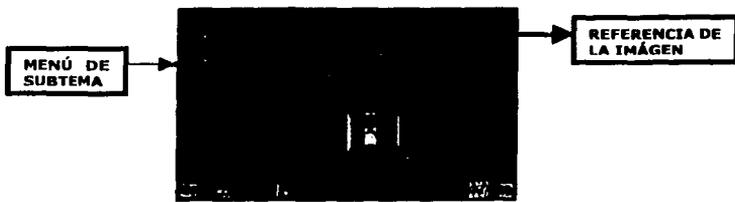
2. ORGANIZACIÓN DEL CONTENIDO EN EL SISTEMA.

En cada una de las pantallas se cuenta con:

1. **Con una barra superior:** Que permite conocer el capítulo y tema que se está consultado
2. **Imágenes:** Que funcionan como apoyo de la información escrita; cada una de estas imágenes cuenta con un cuadro de texto que permite conocer la referencia de donde proviene dicha imagen.
3. **Cuadros de texto:** Que contienen la información de manera resumida de cada uno de los temas tratados; pueden además desplegarse cuadros de texto en cuyo interior se encuentra la explicación de un gráfico o información adicional.
4. **Botones:** Que permiten la navegación entre páginas, capítulos, o bien ir a la página de ayuda, salida o menú principal.
5. **Palabras clave:** A partir de las cuales se pueden visualizar definiciones información adicional.
5. **Una barra de menú por temas en cada capítulo:** Que permite la navegación entre ellos, salir o bien ir a la página de ayuda.

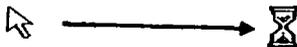


2. En la página donde inicia un tema nuevo podemos encontrar además:
- **Un menú de subtemas**, la cual se ubica en la parte superior izquierda de la pantalla.

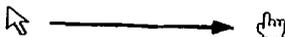


Durante la navegación dentro del sistema, el puntero del cursor puede presentar cambios.

- Si el puntero cambia de flecha a reloj de arena, esto indica que el usuario tiene que esperar para poder seguir explorando el sistema, una vez que el puntero regrese a la forma de flecha.



- Si el puntero cambia de flecha a manita, esto indica que el usuario debe dar un clic para descubrir alguna información adicional, imagen, gráfico o bien cerrar el texto.



3. GUÍA DE INSTALACIÓN.

Para instalar VALIDA:

Basta con insertar el CD y seguir las instrucciones que aparezcan en pantalla.

4. MANUAL DE USUARIO.

Para disfrutar al máximo y que la exploración del sistema sea efectiva; es necesario conocer el modo de:

A. LA NAVEGACIÓN DEL SISTEMA.

- A. La primera pantalla del sistema muestra los créditos de elaboración del mismo; a continuación la pantalla 2 permite ver una pequeña bienvenida.



B. La página que contiene el menú general se encuentra en la página siguiente:



Donde:

Para visitar los temas, basta con situar el *mouse* en él y dar un click, con el botón izquierdo; el viaje lo diriges tu y puedes visitar los temas a tu total gusto.

O si prefieres puedes visitar los temas en el orden del sistema, empleando los botones (flecha izquierda y flecha derecha) que permiten el desplazamiento similar al de hojear un libro.



C. Una vez seleccionado el modo de navegación se llega a pantallas (páginas), las cuales cuentan con:

☐ Una barra de menú por capítulo: Esta barra te permite ingresar al tema de tu preferencia dentro del mismo.



☐ En las barras de menú, existen botones que tienen las funciones siguientes:

☐ Te permiten retroceder entre los diferentes temas:



- Te permiten avanzar entre los diferentes temas:



- Te permite regresar al menú principal:

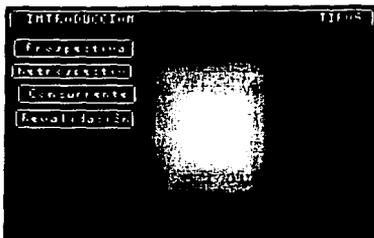


- y a la primera página:



B. LA NAVEGACIÓN DENTRO DE UN CAPITULO.

- A. Dentro de algunos de los capítulos, encontraras un menú que te permitirá navegar a través de diferentes subtemas:



- B. Además de otros botones que te permitirán:

- Obtener más información en la misma página:



- Regresar al submenú de donde se partió:



- Y regresar a la página de donde se partió:



C. LOS CAMBIOS EN EL PUNTERO.

- A. Cuando el puntero cambie de forma de flecha a forma de manita indica que se debe presionar para descubrir alguna información adicional, imagen, gráfico o bien cerrar el texto.



- B. Cerrar: Es importante que cuando encuentres este botón lo oprimas para evitar confusiones e información amontonada.

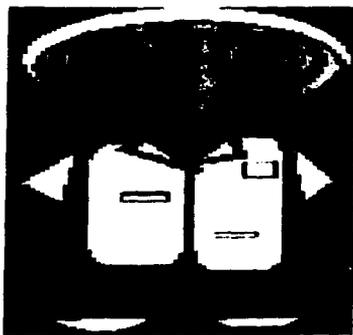


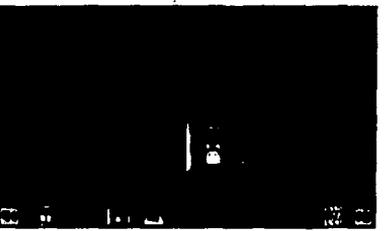
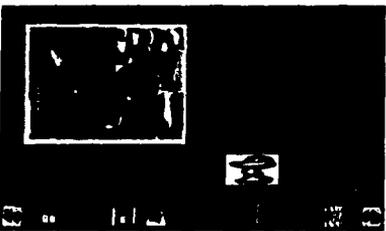
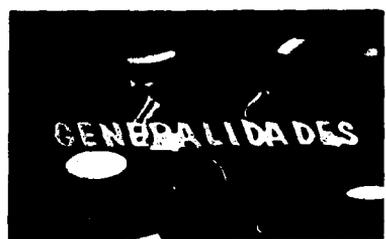
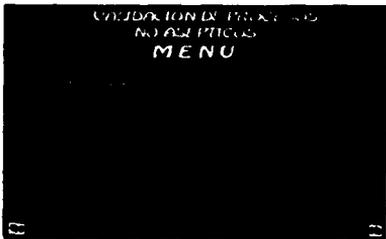
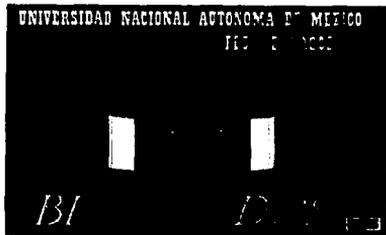
- C. Palabras clave: Se muestran de un color diferentes a la del texto en el que se encuentran.

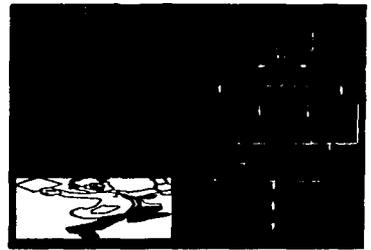
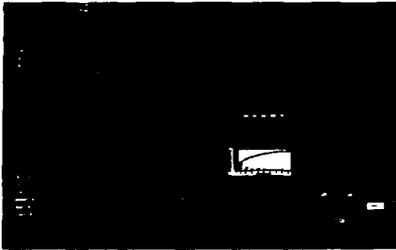
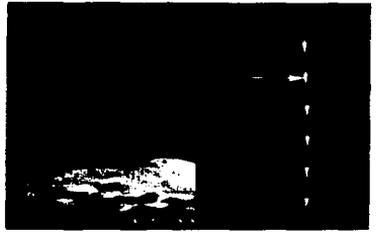
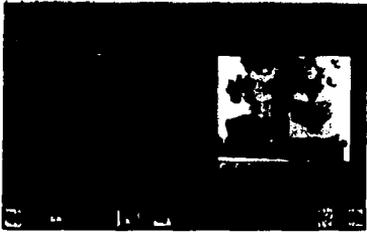
6. LIBRO ELECTRÓNICO.

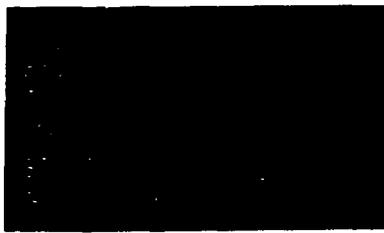
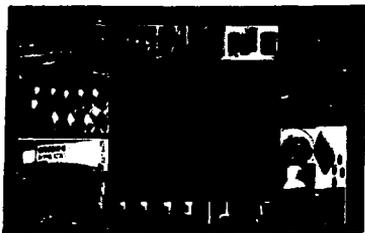
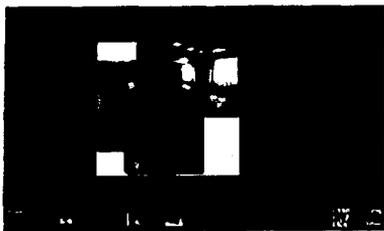
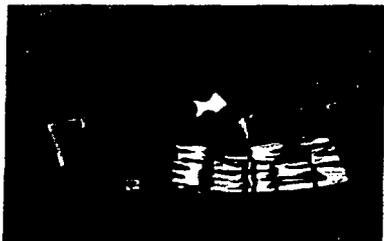
La información en extenso, que abarca del capítulo 1 al capítulo 14 de esta tesis, puede ser consultada de manera electrónica, en un documento en formato PDF, con enlaces de navegación del índice a los temas o subtemas específicos.

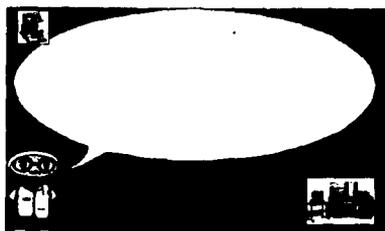
PANTALLAS
DE
VALIDA

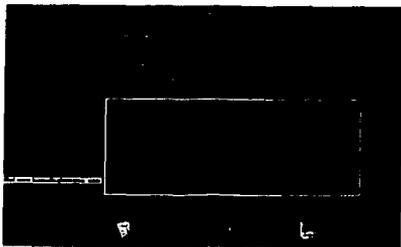
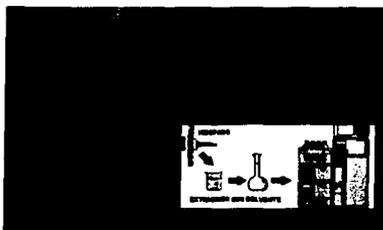




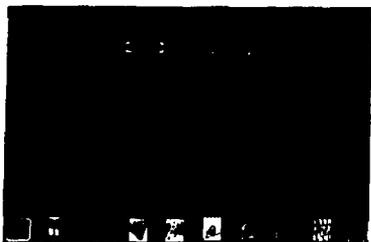


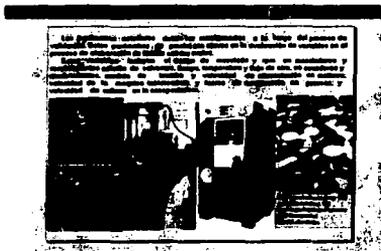
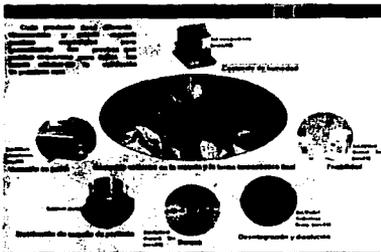
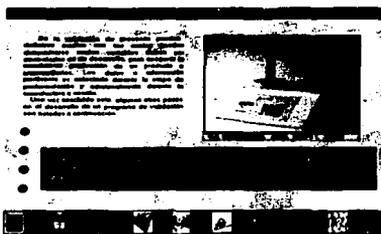
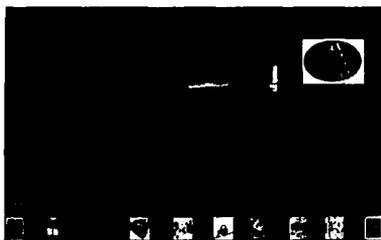
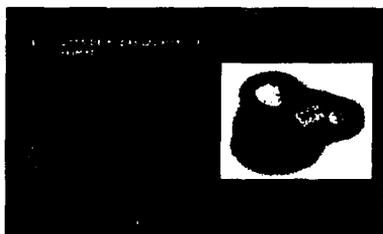
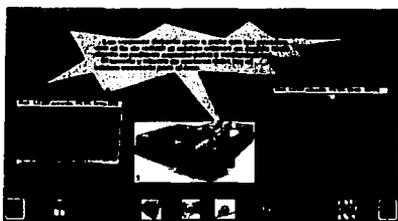






VALIDACION DE PROCESOS PARA
TEMA DE DOSIFICACION
CÉLULAS LEALES





DISCUSIÓN

VALIDA es un sistema interactivo multimedia, que se elaboró teniendo como base la importancia que tiene el tema de la validación de procesos en la producción de medicamentos que aseguren que el paciente tiene a su alcance un producto que cumple con las especificaciones de calidad, efectivo y confiable, por ello se eligieron los principales aspectos que se abordan en la literatura sobre la validación de procesos tanto asépticos como no asépticos.

La validación de procesos es un tema básico en la formación del QFB. De manera que VALIDA se planeo con el fin de apoyar la enseñanza a estudiantes del área de las ciencias farmacéuticas y del personal de la industria farmacéutica relacionado con las áreas de control de calidad, aseguramiento y desarrollo farmacéutico.

Dentro de la validación de procesos, se incluye una serie de conocimientos sobre métodos analíticos, equipo, instrumentos así como regulaciones tanto nacionales como internacionales que dificultan su aprendizaje, y por otro lado la información existente, en su mayoría se encuentra en inglés y se encuentra diseminada en diversas fuentes como:

- 📖 Libros
- 📖 Revistas
- 📖 Direcciones electrónicas
- 📖 Catálogos de proveedores de equipo y servicios
- 📖 Información sobre agencias reguladoras y asociaciones profesionales
- 📖 Compendios y Farmacopeas.

En el trabajo se tiene información sobre los siguientes temas:

- Definiciones de validación de procesos, sus objetivos, ventajas y, limitaciones, tipos.
- Puntos que incluye la regulación para la validación de procesos.
- Temas relacionados con la organización para la validación, estructuras, departamentos responsables, su mantenimiento, la documentación.
- La relación entre la validación de procesos y el aseguramiento de la calidad.
- Los componentes de la validación de procesos, calificaciones, sistemas críticos, procedimientos.
- Lo referente a la validación de procesos para formas de dosificación sólidas orales y para sistemas dispersos.
- Finalmente aspectos computacionales relacionados con la elaboración del sistema, tales como.
 - i. La computadora en la educación, el software educativo.

- ii. Multimedia y la elaboración de sistemas multimedia
- iii. Toolbook.

Esta información puede ser consultada de manera electrónica, en un documento en formato PDF. Además de que dentro de los temas incluye algunos ejemplos de formatos empleados en la documentación, tablas recapitulativas y ejemplos aplicativos.

El sistema multimedia VALIDA, muestra un panorama de la información que se requiere para introducir al estudiante en las materias relacionadas en el control y aseguramiento de la calidad; brindando información condensada y un gran número de material gráfico que refuerza los conceptos presentados. El vasto número de elementos gráficos (ilustraciones, animación, fotografías, diagramas, formatos) da al sistema un enfoque novedoso que busca introducir al usuario en el conocimiento de la metodología y las técnicas empleadas en la validación de procesos no asépticos.

Para la captura de los elementos de VALIDA fue necesario:

1. Elaborar un diagrama de flujo de datos que funcione como un apoyo importante para el análisis del cúmulo de información, en el que se organizaron los capítulos tratados en la parte escrita, definiendo su importancia, las palabras claves necesarias y planeando además la profundidad con la que estos se abordaron. El uso del diagrama de flujo de datos evitó la presencia de problemas o situaciones tales como:
 - Pérdida de tiempo en la búsqueda de información
 - Información repetida.
 - Información importante no considerada.
 - Dificultad para establecer la relación entre un tema y otro.

2. Seleccionar imágenes provenientes de internet como fotografías, diagramas y dibujos, empleando además el escáner y dibujos elaborados en Corel Draw u otra aplicación. Fue necesario también aplicar a las imágenes modificaciones en Paint, Corel Draw y Corel Photo Paint, con el fin de que se tuvieran las características siguientes:
 - Tamaño: de tal modo que en pantalla resultaran llamativas y claras
 - Color y nitidez, cuidando que la combinación de colores no resultara molesta para el usuario
 - Formato JPEG, GIF o BMP
 - Efectos. Que provoquen que la navegación sea activa y permita al usuario descubrir imágenes ocultas, ampliar o bien recibir información sobre las mismas.

3. Establecer animaciones que en ciertos puntos del sistema sirvieran como ejemplo o bien simulaciones.
4. Emplear clips de sonido que nos permitieran resaltar efectos de los iconos y botones de navegación, que mantengan y estimulen la atención del usuario.

De manera general para facilitar la elaboración del sistema multimedia "VALIDA" fue necesario seguir un procedimiento practica y ordenado, como se menciona en seguida:

- 1º. Se planeo, justifico y reunieron especificaciones.
- 2º. Diseño y concepción; donde se delimitó el tema, se fijaron los objetivos, metas y alcances.
- 3º. Se realizó una investigación bibliográfica y hemerográfica.
- 4º. Desarrollo del sistema en ambiente multimedia.
- 5º. Posteriormente una vez terminado el sistema, se verificó que cumpliera con la secuencia y orden definidos.

VALIDA a diferencia del documento en extenso capturado en Microsoft Word en cada página presenta textos e imágenes así como botones que buscan estimular la curiosidad del usuario, facilitando además el aprendizaje en el orden y velocidad que el mismo decida, dando al sistema la característica de interactivo.

VALIDA está pensado y organizado para cubrir cursos con diferentes intereses y diversas secuencias de presentación. Esta flexibilidad es posible porque está estructurado de tal manera que se puede hojear sin saltarse ninguna página (pantalla) o bien el usuario puede cambiar a cualquiera de los temas y retornar al menú principal, submenú, ayuda o bien salir del sistema, cubriendo así cualquier requerimiento de secuencia y profundidad.

Para la elaboración del sistema y el trabajo escrito, fue necesario, sin lugar a dudas, el contar con el apoyo de un grupo interdisciplinario capaz de orientar en aspectos computacionales así como en el área farmacéutica de modo que pudiera verificarse por una parte el buen funcionamiento del sistema y por otra que la información que se desea transmitir sea expuesta correctamente.

Cabe mencionar que para la realización de esta tesis no se llevó a cabo ningún trabajo experimental, sino que se recopiló, depuro y sistematizo información para obtener una parte escrita en donde se aborda ampliamente el tema y destacar esta información presentándola en un sistema multimedia que trata la validación de procesos farmacéuticos no asépticos, de forma atractiva, amena e interactiva.

La navegación del sistema se estableció empleando el diagrama de flujo de datos ya mencionado, que nos permitió relacionar los temas y subtemas de manera lógica construyendo un diagrama de navegación en el que se muestran las rutas por las cuales el usuario puede llegar hasta un tema o subtema determinado, este diagrama fue de gran ayuda además en la elaboración de VALIDA, porque en él se determinaron los enlaces entre la página principal, el menú, temas, subtemas y ayuda; así como los objetos necesarios para realizar dichos enlaces (botones, barras) que llevaron a formar una red conceptual.

Muchos autores coinciden en que los sistemas Multimedia ofrecen aspectos positivos y negativos que conviene tener presentes para potenciar unos y minimizar otros.

Analicemos algunas de estas ventajas aplicables al sistema desarrollado VALIDA:

- VALIDA cuenta con información audiovisual que puede ser utilizada para varias finalidades de la institución educativa. Tales como material de apoyo en las clases, como información autodidacta para los alumnos incluida en el programa de alguna materia o bien como un tema adicional en una investigación.
- VALIDA es un sistema multimedia que no corre el peligro de obsolescencia, puesto que pueden actualizarse con facilidad los contenidos con pequeños cambios en el software.
- VALIDA puede brindar una oportunidad de mejora en el aprendizaje ya que el alumno avanza por el sistema según su ritmo individual de aprendizaje. Puede pedir información, animarse a penetrar en temas nuevos cuando tenga dominado los anteriores, seguir sus intereses personales.
- VALIDA puede incrementar la retención. La memorización de núcleos de información importantes aumentará significativamente gracias a la interacción y a la combinación de imágenes, gráficos, textos,... junto con ejemplos con representaciones de casos reales aplicados a la industria.
- VALIDA puede aumentar la motivación y el gusto por aprender. El aprendizaje se convierte de este modo en un proceso que tiene similitudes con un juego.
- VALIDA puede, eventualmente, reducir el tiempo del aprendizaje debido a que:
 - El alumno impone su ritmo de aprendizaje y mantiene el control.
 - La información es fácilmente comprensible.
 - La instrucción es personalizada y se adecua a cada estilo de aprender.
 - El refuerzo es constante y eficaz.
- VALIDA puede convertirse en forma creciente y en función de la evolución de las tecnologías que lo sustentan en uno de los medios de instrucción de más calidad.

- VALIDA puede cubrir la falta de programas en cantidad y calidad en lengua castellana, ya que existen muchos en lengua inglesa.

En vista de que VALIDA es interactivo, pueden ser manipulado al paso que se desee. En lugar de accionar con la velocidad de un proyector, el material puede responder a las necesidades de cada persona. Esto permitirá omitir explicaciones ya conocidas y concentrarse en los detalles más importantes. Pero tampoco se tendrán que utilizar sus neuronas hasta conseguir un dolor de cabeza o hacer que la materia gris se presione demasiado. La persona que conoce bien su capacidad de aprendizaje es quien controla el proceso: el usuario. Desde luego, este tipo de aplicación multimedia (VALIDA) es como una calle de dos sentidos, pues involucra un proceso de enseñanza y aprendizaje. Los sistemas multimedia actuales manejan bien ambos factores. De hecho, el programa que se utiliza para aprender quizá también le permita enseñar, pues se pueden crear presentaciones con un esfuerzo menor (en ocasiones, el esfuerzo es mínimo) al que se necesita para clasificar elementos tradicionales como películas o folletos.

El libro electrónico, el trabajo escrito así como el programa multimedia, ofrecen la ventaja de una gran flexibilidad en su empleo, ya que pueden ser adoptados como libro de texto, como material complementario de los textos escogidos en las escuelas o cursos de capacitación en la industria, como medios de consulta para estudiantes en el ciclo profesional o como fuente de conocimiento para lectores autodidactas.

Es importante resaltar el hecho de que el sistema no pretende suplir al profesor, sino proponer su uso como una herramienta excelente para la transmisión de información, permitiendo al usuario: Hacer uso del sistema y conocer todo lo que envuelve a la validación de procesos farmacéuticos no asépticos de forma condensada.

Posteriormente si el usuario así lo considera y requiere de información amplia sobre alguno de los puntos tratados en el sistema, consultarlo en el libro electrónico y además imprimirlo. O bien si lo prefiere hacer su consulta en el trabajo escrito, cuantas veces le sea necesario.

Resumiendo, el sistema VALIDA es interactivo y flexible; permite una relación entre el usuario y la computadora donde este, tiene el control y dirige el acceso a la información de acuerdo a sus intereses y necesidades. En VALIDA se ha revisado que se cumplan las características de funcionamiento de cada uno de los elementos que lo conforman (botones, animaciones, sonidos) esperando sea útil para los estudiantes del área de las ciencias farmacéuticas, profesores así como el personal de la industria farmacéutica y cumpla así con la función de transmitir la información que lo conforma.

CONCLUSIONES

- ❖ "VALIDA", permite a usuario, tener acceso a información referente a la validación de procesos no asépticos proveniente de la selección de diversas fuentes, en su mayoría en el idioma inglés; de manera sencilla, amena e interactiva.
- ❖ El sistema multimedia denominado "VALIDA", brinda una manera diferente de mostrar la información, que puede emplearse como una herramienta alternativa, para apoyar la formación de los estudiantes relacionados con las ciencias farmacéuticas así como para la capacitación y consulta del personal de la industria farmacéutica.
- ❖ Para el desarrollo de un sistema multimedia pueden enumerarse los pasos siguientes:
 - La investigación, recopilación, organización y condensación de la información.
 - La elaboración de un diagrama de flujo de datos.
 - La elección de material de apoyo (imágenes, animación, gráficas, sonidos, palabras clave).
 - La integración de estos en un sistema de fácil manejo.
- ❖ VALIDA permite tener acceso a la información en el orden que el usuario decida, personalizando así su aprendizaje.
- ❖ El diagrama de flujo de datos, fue de gran utilidad para la estructuración de la información tratada en la parte escrita, permitiendo además establecer la navegación del sistema, es por ello que puede considerarse como una parte de suma importancia en la elaboración de sistemas multimedia.
- ❖ El diagrama de navegación, por su parte, es fundamental en la formación de la red conceptual del sistema y en la determinación de los medios de enlace entre temas, páginas, subtemas y el menú o la salida del sistema.
- ❖ "VALIDA" es un material flexible, que puede cubrir diversas necesidades de información y cursos con diferentes intereses como material complementario de los textos, en los cursos de capacitación en la industria, como medio de consulta para estudiantes en el ciclo profesional o como fuente de conocimiento para lectores autodidactas.
- ❖ Para el desarrollo de este tipo de sistemas se requiere la participación de un grupo interdisciplinario, que facilite la conjunción de conocimientos en el área farmacéutica y de aspectos computacionales, para la elaboración de un producto informático útil como herramienta educativa.
- ❖ El sistema se propone como una herramienta para la recopilación y la transmisión de información en el aula, permitiendo además crear presentaciones, empleando las imágenes y

texto de las pantallas del sistema. Por lo que no pretende suplir al profesor, sino complementar y apoyar su actividad.

- ❖ En la etapa final se elaboró un manual de usuario y una guía de instalación; que permite tener una visión global del contenido de información y de cómo instalarlo para acceder fácilmente a todas las ventajas y bondades del sistema VALIDA.

REFERENCIAS

- Baltasar, B;** 1994. Desarrollo, optimización y validación de Procesos Aplicados en una fórmula para tabletas. Tesis de Licenciatura. UNAM; FESZ. 163 págs.
- Becerril, G;** 1997. Control Estadístico de Calidad para el Control de los Procesos Farmacéuticos. Tesis de Licenciatura. UNAM; FESC. 262 págs.
- Berkland, R;** 1991. Validatable Software Design Pharmaceutical Technology. Septiembre. Pp. 160-162
- Bretzin, Mónica;** 1992. Quality Assurance of the Computer Validation Process in the Contract Laboratory. Pharmaceutical Engineering. Vol. 13. No. 2.
- Carbajal, B;** 1992. Validación del Método Microbiológico para la Detección de trazas de Penicilina como contaminación cruzada en una planta farmacéutica. Tesis de Licenciatura. UNAM. FESC. 114 págs.
- Carleton, F;** 1986. Validation of Aseptic Pharmaceutical Processes. MARCEL DEKKER. 696 págs.
- Cole, G;** 1990. Pharmaceutical Production Facilities Design and Applications. ELLIS HORWOOD. 270 págs.
- Chapman, Kenneth;** 1991. A history of Validation in the United States: Part 1. Pharmaceutical Technology. Octubre. Pp. 82-96.
- Chapman, Kenneth;** 1991. A history of Validation in the United States: Part 2. Pharmaceutical Technology. Noviembre. Pp. 54-68.
- Deits, David;** 1992. Reconciling a software Development Metodology with the PMA Validation Life Cycle. Pharmaceutical Technology. Junio. Pp. 76-84.
- Escobar, F;** 1995. Calificación de Equipo e Instalaciones para la Óptima Realización de la Operación Unitaria de Compresión. Tesis de Licenciatura. UNAM; FESZ. 152 págs.
- Espinosa, M;** 1994. Calibración y validación de Instrumentos de Medición de Temperatura (Termopares). Tesis de Licenciatura, UNAM; FESC. 159 págs.
- Espinosa, I;** 1986. Guía para el Control de Materiales de empaque y envase en la Industria Farmacéutica. Tesis de Licenciatura. UNAM; FESC. 150 págs.
- FDA, CIDER;** 1994. Guide to Inspections of Oral Solid Dosage Forms pre/post approval issues for development and validation. Enero. Pp. 4-14.
- Ferrer, Tatiana;** 2000. Especialidad en procesos farmacéuticos. "Criterios Generales para la Elaboración de un Manual de Calidad para la Industria farmacéutica, en Ambiente Multimedia". 137 págs.
- García, J;** 1995. Desarrollo, optimización y validación de Procesos Aplicados en una Fórmula para Tabletás. Tesis de Licenciatura. UNAM; FESZ. 163 págs.

- García, J;** 1997. Validación de un Proceso para Tabletas. UNAM; FESZ. 11 págs.
- García, J;** 1998. El laboratorio de Metrología en la Actual Industria Farmacéutica, su importancia y su funcionamiento. Tesis de Licenciatura. UNAM; FESC. 248 págs.
- Garduño, J;** 1985. Establecimiento y Validación de un método Espectrofotométrico Ultravioleta para Determinar Tolbutamida en Plasma. Tesis de Licenciatura. UNAM; FESC. 56 págs.
- Gómez, E;** 1995. Seminario de Procesos Farmacéuticos. Especialidad en Farmacia Industrial. UNAM. FESZ.
- Green, S;** 1987. Validation of Pharmaceutical Processes. Cyanamid of Great Britain Limited. 13 págs.
- GUIA PARA INSPECCIONES DE FORMAS DE DOSIFICACIÓN SÓLIDAS ORALES PRE Y POST APROBATORIAS EMITIDA PARA EL DESARROLLO Y VALIDACIÓN.**
- Informática y Computación: Aplicaciones (2ª parte)**. 1986. Argos-Vergara. Barcelona. págs.177-180
- Johnson-Johnson, Quality & Compliance Services;** 1998. Validation Workshop. Septiembre
- Kieffer and Torbeck;** 1999. Validación y capacidad de procesos. Pharmaceutical Technology. Vol. 3, No. 4. pp. 44-52.
- Lieberman, H;** 1997. Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems. Marcel Dekker. Vol. 3, pp.479-511.
- López, R;** 1998. Validación de Procesos no Asépticos. Diplomado en validación (primer ciclo, módulo 6). AFM; UAM.
- Jordan, M;** 1997. Mi filosofía del triunfo. SELECTOR. pp. 44
- Magaña, B;** 2001. Sistema Computacional Multimedia: Elaboración de comprimidos farmacéuticos. Tesis de Licenciatura. UNAM-FESC. 234 págs.
- Manual de Herramientas Básicas para el Análisis de datos. Guía de Bolsillo con las herramientas para el Mejoramiento continuo, GOAL/QPC.** 1990. 89 págs.
- Mendoza, A;** 1998. Desarrollo y Validación de un Método Analítico por Cromatografía Líquida de Alta Resolución (CLAR), para determinar la Pureza de la Sulfametazina Sódica. Tesis de Licenciatura. UNAM. FESC. 80 págs.
- Meyer, B;** 1999. Construcción de software orientada a objetos. 2ª ed. Prentice Hall. 1248 págs.
- Morales, M;** 1996. Optimización y Validación del Proceso de Secado en Lecho fluido de Atenolol Tabletas Empleando la Ingeniería de Calidad. Tesis de Licenciatura. UNAM. FESC. 139 págs.
- Nash, R;** 1999. Pharmaceutical Process Validation. MARCEL DEKKER.
- NOM-059-STPS-1998**
- NOM-072-STPS-1993**
- Ortiz, M;** 1995. Validación de Procesos Farmacéuticos de comprimidos a base de metronidazol. Tesis de Licenciatura. UNAM; FESC: 144 págs.

- PMA** *Computer System Validation Committes*; 1990-Computer System Validation Staying Current: Change Control. *Pharmaceutical Technology*. Enero. Pp. 28-75
- PMA** *Computer System Validation Committes*; 1990- Installation Qualification Pharmaceutical Technology. Septiembre. Pp. 88-102.
- PMA** QC. *Section Bulk Pharmaceutical Committes*; 1993. Concepts for the Process Validation of Bulk Pharmaceutical Chemicals. *Pharmaceutical Technology*. Diciembre. Pp. 33-40
- Rivera, E**; 1993. La computadora en la educación. Publicaciones Portorriqueñas. San Juan.
- Rosch, W**; 1996. Todo sobre multimedia. Prentice Hall Hispanoamericana. Estado de México. Págs. 3-6.
- Sarabia, M**; 2001. "Elaboración de programas interactivos en multimedia para la enseñanza de la Tecnología Farmacéutica". "Desarrollo de un programa en Ambiente Multimedia para la estabilidad de fármacos y medicamentos." Informe de Servicio Social-Titulación. UNAM-FESC. 263 págs.
- Sawyer, Charles**; 1992. Validation requeriments for Bulk Pharmaceutical Chemical Facilities. *Pharmaceutical Engineering*. Vol. 12. No. 1.
- Ufret, Carlos**; 1995. Total Quality though Computer Integrated Manufacturing in the Pharmaceutical Sciences and Technology. Vol. 49. pp. 20-28.
- Web** del Centro de Informática Educativa (CIE) de la Universidad Nacional de San Luis. San Luis. 2000.

DIRECCIONES ELECTRONICAS.

- <http://www.unsl.edu.ar/cie>
- <http://www.utp.ac.pa/seccion/topicos/multimedia/antecedentes.html> 24/01/2001.
- <http://www.horizonte.com.ar>
- http://roble.pntic.mec.es/-sblanco1/página_n4.htm
- <http://www.jenck.com>
- <http://www.pgimenez.com>
- <http://www.tagliabuepaini.com>
- <http://www.adege.es>
- <http://www.liomont.com>
- <http://www.rioquimica.com.br>
- <http://www.litoplast.com.mx>
- <http://www.mausa.com.br>
- <http://www.albonova.com>
- <http://www.merck.com>

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**