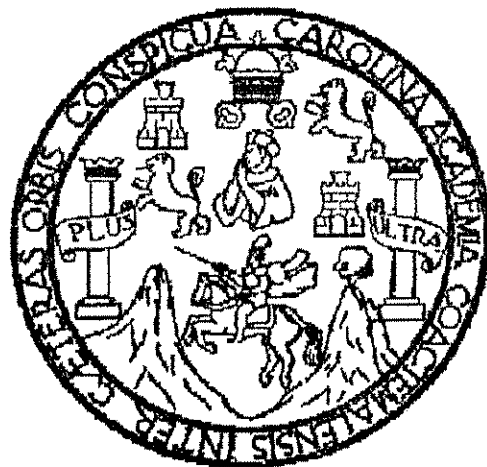


UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



FACULTAD DE INGENIERÍA

GUÍA PARA LA VALIDACIÓN DE PROCESOS EN LA
MANUFACTURA DE PRODUCTOS
FARMACÉUTICOS Y ALIMENTICIOS.

POR **PROPIEDAD DE LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA**
Biblioteca Central

Paola Inés Marroquín Tello

AL CONFERIRSELE EL TÍTULO DE
INGENIERO INDUSTRIAL

Guatemala, mayo de 1997

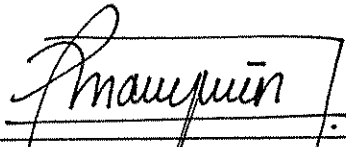
08
+(3932)
C.4

HONORABLE TRIBUNAL EXAMINADOR

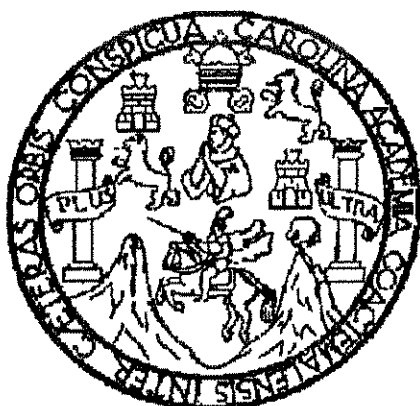
Cumpliendo con los preceptos que establece la ley de la Universidad de San Carlos de Guatemala, presento a su consideración mi trabajo de tesis titulado:

GUÍA PARA LA VALIDACIÓN DE PROCESOS EN LA MANUFACTURA DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y ALIMENTICIOS

tema que me fuera asignado por la Dirección de la Escuela de Ingeniería Mecánica Industrial.


Paola Inés Marroquín Tello

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



FACULTAD DE INGENIERÍA

MIEMBROS DE JUNTA DIRECTIVA

DECANO:	Ing. Herbert René Miranda Barrios.
VOCAL 1:	Ing. Miguel Angel Sánchez Guerra.
VOCAL 2:	Ing. Jack Douglas Ibarra Solórzano.
VOCAL 3:	Ing. Juan Adolfo Echeverría Méndez.
VOCAL 4:	Br. Victor Rafael Lobos Aldana.
VOCAL 5:	Br. Wagner Gustavo López Cáceres.
SECRETARIO:	Ing. Gilda Marina Castellanos de Illescas.

TRIBUNAL QUE PRACTICÓ EL EXAMEN GENERAL PRIVADO

DECANO:	Ing. Julio I. González Podszueck .
EXAMINADOR:	Ing. Carlos Humberto Pérez Rodríguez
EXAMINADOR:	Ing. Edgar Saúl Barrios
EXAMINADOR:	Ing. Marcia Morales de Morales
SECRETARIO:	Ing. Francisco Javier González López.

Guatemala, octubre 1 de 1996


Ingeniero
Sergio Torres
Coordinador Area de Producción
Escuela Mecánica Industrial.

Ingeniero Torres:

Le notifico que he revisado el trabajo de tesis titulado: **GUIA PARA LA VALIDACION DE PROCESOS EN LA MANUFACTURA DE PRODUCTOS FARMACEUTICOS Y ALIMENTICIOS**, de la estudiante universitaria Paola Inés Marroquín Tello.

Al informarle que dicho trabajo satisface los objetivos que motivaron la elección del tema, hago de su conocimiento que junto al autor me hago responsable de su contenido y por lo tanto apruebo el trabajo realizado.

Atentamente,


Ing. Adolfo de León
ASESOR



FACULTAD DE INGENIERIA

Escuelas de Ingeniería Civil, Ingeniería
Mecánica Industrial, Ingeniería Química,
Ingeniería Mecánica Eléctrica, Técnica
y Regional de Post-grado de Ingeniería
Sanitaria.

Ciudad Universitaria, zona 12
Guatemala, Centroamérica

El Catedrático Revisor de Tesis de la Escuela de Ingeniería Mecánica Industrial de la Facultad de Ingeniería de la Universidad de San Carlos de Guatemala, luego de conocer el dictamen del Asesor de Tesis al trabajo de tesis titulado **GUIA PARA LA VALIDACION DE PROCESOS EN LA MANUFACTURA DE PRODUCTOS FARMACEUTICOS Y ALIMENTICIOS** presentado por la estudiante universitaria Paola Ines Marroquín Tello, aprueba el presente trabajo y recomienda la autorización del mismo.

ID Y ENSEÑAD A TODOS

Ing. Cecilio Baeza Gamar
Catedrático Revisor de Tesis
INGENIERIA MECANICA INDUSTRIAL

Guatemala, abril de 1997



FACULTAD DE INGENIERIA

Escuelas de Ingeniería Civil, Ingeniería
Mecánica Industrial, Ingeniería Química,
Ingeniería Mecánica Eléctrica, Técnica
y Regional de Post-grado de Ingeniería
Sanitaria.

Ciudad Universitaria, zona 12
Guatemala, Centroamérica

El Director de la Escuela de Ingeniería Mecánica Industrial de la Facultad de Ingeniería de la Universidad de San Carlos de Guatemala, luego de conocer el dictamen del Asesor con el Visto Bueno del Coordinador de Área, del Coordinador General de Tesis y del Licenciado en Letras, al trabajo de tesis titulado **GUIA PARA LA VALIDACION DE PROCESOS EN LA MANUFACTURA DE PRODUCTOS FARMACEUTICOS Y ALIMENTICIOS**, presentada por la estudiante universitaria Paola Inés Marroquín Tello, aprueba el presente trabajo y solicita la autorización del mismo.

ID Y ENSEÑAD A TODOS


Ing. Francisco Gómez Rivera
DIRECTOR
INGENIERIA MECANICA INDUSTRIAL



Guatemala, abril de 1997

emds

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
Biblioteca Central



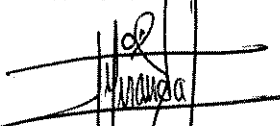
FACULTAD DE INGENIERIA

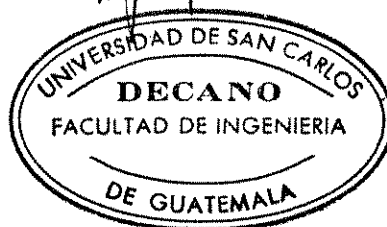
Escuelas de Ingeniería Civil, Ingeniería
Mecánica Industrial, Ingeniería Química,
Ingeniería Mecánica Eléctrica, Técnica
y Regional de Post-grado de Ingeniería
Sanitaria.

Ciudad Universitaria, zona 12
Guatemala, Centroamérica

El Decano de la Facultad de Ingeniería de la Universidad de San Carlos de Guatemala, luego de conocer la aprobación por parte del Director de la Escuela de Ingeniería Mecánica Industrial, al trabajo de tesis titulado GUIA PARA LA VALIDACION DE PROCESOS EN LA MANUFACTURA DE PRODUCTOS FARMACEUTICOS Y ALIMENTICIOS, presentada por la estudiante universitaria Paola Inés Marroquín Tello procede a la autorización para la impresión de la misma.

IMPRIMASE:


Ing. Herbert René Miranda Barrios
DECANO



Guatemala, mayo de 1997

emds

ACTO QUE DEDICO

A DIOS TODOPODEROSO:

Por guiarme cada día de mi vida.

A MIS PADRES:

Mario René Marroquín Velásquez
Liliana Tello Sanchez

A MIS HERMANOS:

Mario René, Mynor Eduardo y Juan
Carlos

A MIS ABUELOS:

Maria Dolores Sanchez Vda. de Tello
José Domingo Marroquín Oliva

A MI NOVIO:

Hector Manuel Hernández Fuentes

A LA FACULTAD DE INGENIERÍA

A LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

ÍNDICE

Introducción

Objetivos

1. Antecedentes de la validación de procesos.	
1.1. Reseña histórica. _____	1
1.2. Conceptos de validación. _____	2
2. Procedimiento de validación.	
2.1. Principios para realizar el proceso de validación. _____	7
2.2. Pasos a seguir en el proceso de validación. _____	8
2.3. Procedimiento de validación. _____	9
2.3.1. Revisión de procedimientos. _____	10
2.3.2. Calibración. _____	10
2.3.3. Calificación. _____	13
2.3.4. Protocolo de validación. _____	21
2.3.5. Documentación de validación. _____	26
2.3.6. Revalidación. _____	27
3. Desarrollo. _____	28
3.1. Características de calidad del producto. _____	29
3.2. Tecnología y materiales. _____	30
3.3. Relación de variables. _____	31
3.4. Experimentación. _____	31
3.5. Límites y especificaciones. _____	32
3.6. Documentación. _____	32

4. Validación de procesos.	
4.1. Validación prospectiva.	36
4.2. Validación retrospectiva.	40
4.2.1. Diagrama de flujo.	41
4.2.2. Definición de tamaño de muestra.	41
4.2.3. Examen de registros.	42
4.2.4. Pruebas adicionales.	43
4.2.5. Interpretación de resultados.	44
4.2.6. Recomendaciones.	44
4.3. Revalidación.	45
5. Beneficios potenciales	50
Conclusiones	52
Recomendaciones.	54
Bibliografía.	56
Anexos.	
1.1. Tarifa de servicios.	61
1.2. Ficha de control de equipo.	65
2. Protocolo para la validación de proceso de un producto alimenticio.	68
3. Métodos analíticos.	78

INTRODUCCIÓN

Los fabricantes de medicamentos y alimentos han tratado, por muchos años, de asegurar que los productos que preparan tengan la calidad deseada. A la fecha el concepto de validación, es sin duda, una herramienta que permite conocer mejor los productos y los factores que afectan su calidad, de tal manera que cuando se aplica adecuadamente, logra el objetivo primordial de todo fabricante de medicamentos y alimentos, y que es asegurar que cada unidad cumpla con las características de calidad, diseñadas.

Los orígenes de la validación se localizan en los Estados Unidos en la década de los años 70's. Dado el interés despertado por el tema la FDA (Food and Drug Administration) considera que todo proceso que no esté validado está fuera de control y establece directrices de tipo informativo para orientar acerca de la validación de procesos en un sentido general. Circunstancias similares se presentan en países de la comunidad europea, basados en los antecedentes establecidos por los Estados Unidos. Ha sido tal el beneficio de su utilización, que la gran mayoría de las empresas internacionales lo están estableciendo como norma.

El presente trabajo de tesis pretende revisar algunos conceptos y procedimientos sobre la validación aplicados a procesos de formas farmacéuticas y alimenticias, así como, mostrar una metodología sencilla para colaborar con las industrias guatemaltecas.

OBJETIVOS GENERALES

1. Proporcionar a las empresas de fármacos y alimentos, una guía para la validación de procesos en la manufactura de productos farmacéuticos y alimenticios que les sirva de base para construir la calidad diseñada de un producto por medio de un procedimiento formal y documentado.
2. Presentar este documento a la comunidad de ingeniería para que se conozcan otras técnicas y métodos utilizados en las industrias farmacéuticas y alimenticias.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Proporcionar conceptos sobre la validación aplicada a procesos de formas farmacéuticas y alimenticias.
2. Presentar un procedimiento sencillo y una técnica apropiada que va a proporcionar resultados confiables de un sistema de control total de calidad en medicamentos y alimentos.
3. Describir la importancia de la validación para mantener en control los procesos de manufactura en las industrias farmacéuticas y alimenticias.

I. ANTECEDENTES DE LA VALIDACIÓN DE PROCESOS

I.1 RESEÑA HISTÓRICA.

"Validación de Proceso", no ha sido siempre parte del vocabulario diario, ni siquiera el concepto comenzó con la industria; se sabe que la industria aeroespacial y la de procesamiento de datos se involucraron en validación de proceso con anterioridad, aunque la terminología usada era diferente. Sin embargo, validación de proceso ha sido parte de la industria por lo menos desde la mitad de la década de 1970.

Los orígenes de la validación se localizan en los Estados Unidos en la década de los 70's. En 1976, la Administración de Fármacos y Alimentos (FDA) menciona por primera vez el concepto de validación de procesos aplicado específicamente a la esterilización. Debido al interés despertado por el tema, la FDA decide establecer directrices de tipo informativo para orientar acerca de la validación de procesos farmacéuticos y alimenticios en un sentido general. A partir de 1985, dicha información considera que todo proceso que no esté validado está fuera de control.

Los profesionales que se dedican a las áreas de alimentos, elaboración de fármacos e industriales, han contribuido en forma simultánea a utilizar la validación de procesos en el aseguramiento de la calidad de los medicamentos y alimentos. Tal ha sido el beneficio de su utilización, que la gran mayoría de las empresas internacionales lo han establecido como norma.

1.2. CONCEPTOS DE VALIDACIÓN.

Históricamente, la calidad del producto era asegurada por la manufactura del producto, seguida de la evaluación de muestras de producto terminado tomadas al azar por el departamento de control de calidad.

El análisis de las materias primas, productos en proceso y componentes de empaque proveen garantía adicional de la calidad del producto terminado. Las visitas de inspección y la auditoría a los proveedores también son muy útiles. Sin embargo, sin el estudio y evaluación de las relaciones entre materias primas y su proceso de manufactura y de los productos resultantes, la calidad de los productos terminados no puede ser completamente asegurada.

Esto trae al concepto de validación del proceso total; desde las materias primas a los procesos de manufactura, a sistemas relacionados y un círculo completo hasta el análisis del producto terminado. Validación es el proceso de juntar todos esos aspectos; de conocer los límites de operación del proceso y de asegurar que ese proceso se mantiene dentro de esos límites; de saber que el proceso es efectivo. Esencialmente, validación es sentido común organizado y bien documentado. Validación es conocer tan bien como se pueda, la calidad de todas y cada una de las unidades producidas. Es calidad que se elabora en cada segmento del ciclo de producción; no se analiza o se inspecciona o se segrega.

La FDA define validación como:

"El establecimiento de evidencia documentada la cual provee un alto grado de garantía de que un proceso específico producirá consistentemente un producto que cumple con sus especificaciones y atributos de calidad predeterminados".

La Asociación de Fabricantes de Productos Farmacéuticos de los Estados Unidos (PMA) define validación como:

"Establecimiento de evidencia documentada de que un proceso hace lo que implica que debe hacer".

Existen muchas definiciones, sin embargo, los elementos claves comunes a todas ellas son la determinación de lo que el proceso intenta hacer, el diseño de una serie de experimentos para demostrar que ese proceso cumple con las intenciones e igualmente importante, el documentar de que el trabajo fue hecho.

Existen dos formas básicas de validación de procesos:

- ◆ Prospectiva y
- ◆ Retrospectiva.

La validación prospectiva debe ser usada antes de producir un producto totalmente nuevo o cuando hay cambios en el proceso de manufactura que puedan afectar atributos básicos del producto tales como identidad o uniformidad.

La validación retrospectiva debe ser usada en aquellos casos en que el proceso ha sido usado, sin cambios, por un período y existen datos acumulados, suficientes y adecuados, disponibles para evaluar la

efectividad del proceso. Como ejemplo de procesos que podrían ser validados retrospectivamente en forma exitosa se pueden mencionar las operaciones de mezclado, secado, molienda, tableteado, encapsulación y ciertas operaciones de llenado.

Existe un tercer tipo de enfoque de validación, el de la concurrente o como fue definida por la FDA "aceptabilidad de análisis de producto", la cual debe ser usada para la manufactura de un lote único.

NORMAS ISO 9000.

El Comité de la International Organization for Standardization conocida como ISO desarrolló y publicó una serie de normas conocidas como ISO de la serie 9000. Éstas pretenden asegurar la calidad del proceso de la producción, de un bien o un servicio. Las empresas que utilicen estas normas serán conocidas como empresas productoras de calidad mundial.

VENTAJAS Y DESVENTAJAS DEL ASEGURAMIENTO DE CALIDAD.

Ventajas de las Normas ISO 9000:

- ◆ Sistema efectivo del aseguramiento de la calidad.
- ◆ Lograr y mantener la calidad del producto o servicio.
- ◆ Ofrecer al consumidor la confianza de calidad en el producto o servicio.
- ◆ Certifica a la empresa a nivel mundial.
- ◆ Desarrolla una cultura hacia la calidad mundial.

Principales ventajas de la validación:

CONCEPTOS PARA GERENTES (GENERALES, OPERACIONALES)

- ◆ Reducción de costos de calidad.
- ◆ Incremento de productividad (optimización de procesos).
- ◆ Aseguramiento de calidad.
- ◆ Incremento de ganancias.
- ◆ Reducción de gastos.
- ◆ Cumplir con los requerimientos regulatorios.
- ◆ Certificar el producto.

CONCEPTOS PARA OPERADORES Y PERSONAL DE PLANTA (PRODUCCIÓN, ACONDICIONAMIENTO, ALMACENES Y CONTROL DE CALIDAD)

La validación:

- ◆ Evita desacuerdos.
- ◆ Pérdida de tiempo.
- ◆ Pérdida de materiales.
- ◆ Mejora la calidad de su trabajo.
- ◆ Incrementa la productividad.

Desventajas de las normas ISO 9000:

- ◆ Se necesita una considerable inversión en capacitación.
- ◆ Requiere de disciplina y consistencia.
- ◆ Exige que la organización lleve a cabo un programa intensivo de auditorías internas.

- ◆ Exige una documentación detallada para cumplir con los requerimientos de las normas ISO 9000.

Desventajas de la validación:

- ◆ Requiere de una inversión inicial relativamente alta, de gastos adicionales y de un esfuerzo multidisciplinario.
- ◆ Los beneficios se obtienen a mediano y largo plazo.
- ◆ Un cambio por mínimo que sea exige realizar el proceso de validación desde el inicio, provocando esto, altos costos.

INTERRELACIÓN QUE PUEDA LOGRARSE ENTRE VALIDACIÓN Y NORMAS ISO 9000.

La validación y las normas ISO 9000 se interrelacionan por un mismo fin que es el de asegurar la calidad de sus productos y proporcionar un alto nivel de confianza para el público consumidor.

La validación se centra en los métodos y al equipo utilizados, mientras que ISO 9000 se enfoca hacia todo el sistema de la empresa.

ISO 9000 exige que se documente todo lo que afecta la calidad de los productos y los servicios. Para cumplir con esta demanda, la mayoría de las empresas usan una gran variedad de documentos o manuales de aseguramiento de calidad. Un documento de nivel superior es el de validación de procesos, el cual puede servir como guía a los auditores a través del sistema durante las evaluaciones que realizan.

La validación se puede utilizar dentro de una empresa para principiar con la etapa de la certificación de las normas ISO 9000.

2. PROCEDIMIENTO DE VALIDACIÓN

2.1. PRINCIPIOS PARA REALIZAR EL PROCESO DE VALIDACIÓN.

PRIMER PRINCIPIO

- ◆ Diseñar el protocolo de "Qué hacer" y "Cómo hacer".
- ◆ Los lotes de prueba deben incluir los más severos retos al sistema.
- ◆ El programa de validación debe llevarse a cabo en la fase de desarrollo del producto.

SEGUNDO PRINCIPIO

- ◆ Establecer la variación de los parámetros del proceso que puede permitirse para la realización de cada prueba individual.
- ◆ Identificar la variación de las especificaciones que podrían causar la falla de un lote.

TERCER PRINCIPIO

- ◆ Las pruebas finales al producto terminado no son suficientes para asegurar la calidad del producto.

2.2. PASOS A SEGUIR EN EL PROCESO DE VALIDACIÓN

PRIMER PASO

- ◆ Verificar que la operación básica esté bajo control.
- ◆ Deben de ser sistemas y procedimientos para asegurar el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura (GMP'S). Deben incluirse áreas como la recepción de materias primas, programas de estabilidad, limpieza, mantenimiento, calibración y calificación de personal.

SEGUNDO PASO

- ◆ Establecer características medibles que describan el producto.

Algunas características típicas del producto son:

- Físicas: tamaño, color, forma, pH, análisis térmico, gravedad específica, etc.
- Químicas: potencia y pureza de activos y productos de degradación.
- Microbiológicas: límites, esterilidad.
- De actuación: tiempos de disolución.

TERCER PASO

- ◆ Establecer especificaciones para las materias primas, materiales de empaque, pruebas en proceso y producto terminado.
- ◆ Un elemento vital en el proceso de validación, es establecer

suficientes controles de proceso y con la frecuencia apropiada para asegurar que cada parámetro permanece bajo control y dentro de las especificaciones establecidas.

CUARTO PASO

- ◆ Establecer un procedimiento de manufactura.
- ◆ Un protocolo de validación debe incluir todos los parámetros que se quieren controlar.

QUINTO PASO

- ◆ La necesidad de revalidación debe ser evaluada antes de que un cambio mayor sea hecho en un proceso ya validado.

SEXTO PASO

- ◆ Este paso incluye todo lo antes mencionado e involucra una documentación precisa de todas las etapas de validación y manufacturas posteriores.

2.3. PROCEDIMIENTO DE VALIDACIÓN

ESTRUCTURA BÁSICA:

- 2.3.1. Revisión de procedimientos
- 2.3.2. Calibración
- 2.3.3. Calificación
- 2.3.4. Protocolo de validación
- 2.3.5. Documentación de validación
- 2.3.6. Revalidación

A continuación se describen cada una de estas actividades:

2.3.1. Revisión de procedimientos.

Es necesaria la revisión y la actualización de:

- ◆ Procedimientos estándar de operación
- ◆ Procedimientos y manuales de operación y manejo de equipo
- ◆ Planos de la instalación
- ◆ Procedimientos y programas de mantenimiento
- ◆ Procedimientos y programas de seguridad
- ◆ Procedimientos y programas de capacitación personal.

2.3.2. Calibración

Es el método científico que se usa para demostrar la precisión, reproducibilidad y exactitud de cualquier instrumento de medición.

Es la comparación de un estándar o instrumento de exactitud conocida con uno de menor exactitud para confirmar, determinar o eliminar, mediante un ajuste, cualquier variación en la exactitud del instrumento que es comparado.

Exactitud: es el término que permite conocer la confiabilidad de una medición realizada de acuerdo con una metodología específica (la exactitud se corrige con la calibración).

Presición: es el término que permite conocer la confiabilidad y efectividad de una medición realizada de acuerdo al instrumento utilizado y sus características inherentes.

- Ventajas:
- ◆ Medición y control confiable del proceso
 - ◆ Mejor eficiencia y duración de equipos
 - ◆ Prevención de rechazos del producto terminado
 - ◆ Aseguramiento de un mejor control de calidad del producto

- Desventajas:
- ◆ La validación no tiene significado si no se tienen posibilidades de medir de manera confiable los parámetros críticos.
 - ◆ Requiere de gastos y de mucha disciplina.

FRECUENCIA RECOMENDADA PARA LA CALIBRACIÓN DE INSTRUMENTOS

MAGNITUD	INSTRUMENTO	FRECUENCIA
Peso	Balanzas	Semestral (verificación semanal)
	Básculas	Mensual
pH	Potenciómetro (pH-metro)	Antes de usar
Temperatura	Registradores	Semestral
	Termómetro	Anual
Viscosidad	Viscosímetro	Anual
Conductibilidad	Conductímetro	6 meses - 1 año
Dimensión	Microscopio	Semestral
Rotación	Tacómetro	Semestral

CONTENIDO DE UN PROGRAMA DE CALIBRACIÓN POR PASOS.

PASO I

- ◆ Sistemas de numeración para identificar todos los instrumentos que necesitan calibración.
- ◆ Archivo del historial del instrumento.
- ◆ Archivo recordatorio del calendario de nueva calibración.
- ◆ Certificado de calibración.
- ◆ Etiquetas de calibración.
- ◆ Órdenes de calibración.
- ◆ Cuaderno de datos sobre calibración.

PASO II

- ◆ Contar con los manuales de procedimientos de operación.

PASO III

- ◆ El programa de calibración deberá ser administrado por gerencia de aseguramiento de la calidad. (Paso I)
- ◆ La calibración deberá ser de manera ordenada y continua.
- ◆ La calibración deberá ser debidamente documentada.

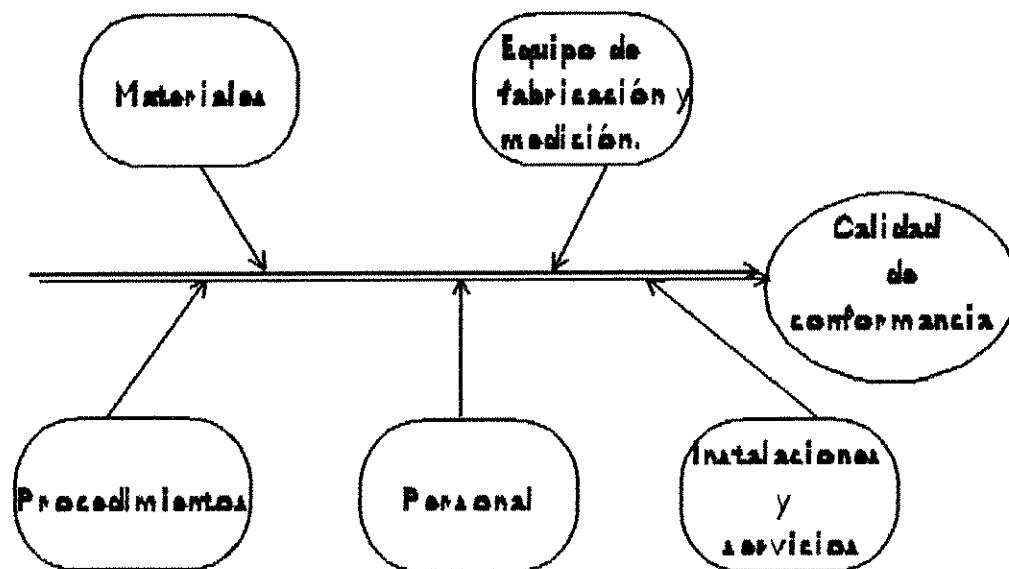
En Guatemala existen medios para la calibración de equipo. El Instituto Centroamericano de Investigación y Tecnología Industrial (ICAITI) cuenta con un laboratorio de metrología que es muy completo. En el ANEXO 1.1 se presentan los servicios que proporciona este laboratorio.

2.3.3. Calificación.

Antes de validar cualquier proceso, debemos estar seguros que todo aquello que va a intervenir para su realización, esté debidamente calificado.

Es la demostración documentada de la capacidad de un equipo y/o sistema de operar consistentemente dentro de límites pre-establecidos para un proceso.

Calificar significa evaluar las cualidades o características de todo aquello que pueda afectar la CALIDAD DE CONFORMANCIA del producto, es decir: los materiales, los equipos, los sistemas e instalaciones, el personal y los procedimientos de operación, en base a exigencias establecidas previamente.



Calificación de instalaciones:

Son aquellas pruebas que permiten establecer que el equipo de proceso y los sistemas auxiliares son capaces de operar consistentemente dentro de sus límites y tolerancias establecidas.

Se evalúan los pisos, las paredes, techo, ventanas, puertas, drenajes, instalaciones eléctricas, sistema de ventilación, sistema de colección de polvos, etc. Para calificar una instalación también se tienen que considerar las condiciones de seguridad del área, así como, realizar análisis microbiológicos.

Calificación de equipo:

Son aquellas pruebas que permiten evaluar las cualidades o características del equipo y verificar que éstas cumplan con los requerimientos de la operación que se va a realizar en dicho equipo.

Se evalúa la funcionalidad del mismo, contando con los procedimientos de operación, así como, un programa de mantenimiento preventivo.

Pasos a seguir para calificar el equipo:

- ◆ Conocer el proceso a validar.
- ◆ Seleccionar el equipo.
- ◆ Identificar el equipo, a través de un listado donde se le asigne un código a cada uno de ellos.
- ◆ Llenar el formato de información básica del equipo el cual se incluye en el ANEXO 1.2.
- ◆ Examinar su diseño
- ◆ Determinar requerimientos de mantenimiento, calibración y ajuste. Procedimientos.
- ◆ Identificar partes críticas
- ◆ Establecer pruebas y criterios de aceptación
- ◆ Incluir la peor condición
- ◆ Identificar causas de falla
- ◆ Identificar partes de repuesto
- ◆ Documentar y evaluar.

Calificación de personal:

Son aquellas pruebas que permiten evaluar el comportamiento del personal y entrenarlo mediante un programa de entrenamiento.

FASES DE UN PROGRAMA DE ENTRENAMIENTO

ORIENTACIÓN

- a) Historia de la empresa.
 - ◆ Puntos básicos de su filosofía como empresa.
 - ◆ Sus instalaciones (pasado, presente y futuro).
- b) Los productos.
 - ◆ Señalamiento sobre los tipos de productos fabricados y la línea líder de la empresa.
- c) La responsabilidad de fabricar medicamentos.
- d) La organización de la Planta.
 - ◆ Layout.
 - ◆ Flujo de producción.
 - ◆ Actividades conexas:
 - ◆ Control y aseguramiento de la calidad.
 - ◆ Mantenimiento (Ingeniería).
 - ◆ Higiene y seguridad.
 - ◆ Desarrollo.
- e) Prácticas adecuadas de manufactura. (PAM).
 - ◆ Historia y evolución.
 - ◆ Regulación vigente.
 - ◆ Filosofía de los PAM (Asociación de fabricantes de productos farmacéuticos de los Estados Unidos).
 - ◆ PAM'S.
- f) Higiene y seguridad.
 - ◆ Regulación al respecto.

- ◆ Las políticas de la empresa al respecto.
- ◆ Entrenamientos específicos.

ENTRENAMIENTO DEPARTAMENTAL

- a. Orientación departamental.
- b. Normas y procedimientos generales.
- c. Trabajo específico. Especificaciones y procedimientos involucrados.
- d. Documentación relacionada.

ENTRENAMIENTO ANUAL

- a. Refrescar conceptos generales.
- b. Reforzar aspectos específicos.
- c. Actualizar con cambios e innovaciones.

DOCUMENTACIÓN

- a. Todo el programa debe ser dividido para cada tipo de posición.
- b. Cada trabajador debe tener un registro con el entrenamiento que ha recibido.
- c. Debe evaluarse el resultado del entrenamiento de manera periódica, objetiva y cuantificable.
- d. Debe contarse con reforzamientos específicos cuando las evaluaciones señalen su necesidad.

Una buena documentación muestra:

- ◆ La existencia de lo que se ha realizado y porqué.
- ◆ Especificaciones.
- ◆ Procedimiento de cada equipo y cada sistema.

- ◆ Métodos y procedimientos de operación de las pruebas de laboratorio y de las operaciones en línea.
- ◆ Control de los diagramas de ingeniería.
- ◆ Ordenes de trabajo de mantenimiento y servicio.
- ◆ Pruebas de ingeniería.

Los documentos deben:

- ◆ Estar donde se les necesita.
- ◆ Usarse por quien debe.
- ◆ Usarse sin aplicar cambios que no estén autorizados.

Guía de documentación para la calificación de sistemas.

CALIFICACIÓN DE SISTEMAS

EQUIPO

- ◆ Definición: tipo, marca, modelo, serie, historial, localización, capacidad, motor, material de fabricación.
- ◆ Dimensiones: capacidad máxima y mínima en volumen.
- ◆ Accesorios: definición, historial, material de fabricación.
- ◆ Características generales de funcionamiento (dirección de rotación).
- ◆ Verificación de funcionamiento de acuerdo a diseño y a recomendación del fabricante (velocidad, presión temperatura) criterio de aceptación.
- ◆ Calibración de sistemas de medición -Criterio de aceptación, procedimiento por equipo (frecuencia).
- ◆ Procedimiento de limpieza -Criterio de aceptación.
- ◆ Procedimientos de operación.

INSTALACIONES

- ◆ Ubicación, historial.
- ◆ Condiciones de temperatura y humedad ambiental (registros). Criterio de aceptación.
- ◆ Servicios, agua, aire, extracción (procedimientos de uso y verificación), criterio de aceptación.
- ◆ Espacio, aislamiento, flujo y dirección de aire, flujo de materiales, flujo de personal.
- ◆ Control microbiológico ambiental.
- ◆ Métodos de colección de datos.

MATERIALES

- ◆ Métodos de muestreo.
- ◆ Especificaciones de control -Criterio de aceptación-Evaluación.
- ◆ Calidad del agua.
- ◆ Caracterización física.
- ◆ Control microbiológico.
- ◆ Funcionalidad.
- ◆ Procedimientos de manejo, almacenamiento y surtido (recipientes, integridad, sellado, etc.).
- ◆ Diferentes lotes del mismo proveedor.
- ◆ Proveedor, historial, grado.
- ◆ Potencia de ingredientes activos.

PERSONAL.

- ◆ Entrenamiento - Entendimiento- Evaluación
- ◆ Procedimientos de comportamiento
- ◆ Historial.

PRODUCTO.

- ◆ Atributos y especificaciones -Criterio de aceptación.
- ◆ Tamaño de lote
- ◆ Métodos de muestreo
- ◆ Método de fabricación, escala de producción
- ◆ Sistema de almacenamiento a granel
- ◆ Procedimiento de llenado.

La siguiente tabla muestra diferentes áreas de calificación, las características que son evaluadas con más frecuencia, y algunos ejemplos de las condiciones que se controlan.

AREA	CARACTERÍSTICA	EJEMPLOS
INSTALACIONES Y SERVICIOS	Verificación contra diseño en condiciones reales de trabajo, si es posible extremas.	Temperatura de aire, humedad ambiental, calidad del aire, del agua.
EQUIPO DE FABRICACIÓN Y MEDICIÓN	Verificación contra diseño en condiciones reales de trabajo, si es posible, extremas. Calibración cuando sea el caso.	Capacidad real, control y variación de temperatura, presión, velocidad, programa de calibración.
MATERIALES	Límites de aceptación oficiales y funcionalidad.	Integridad, densidad, granulometría, contenido de humedad.

PROCEDIMIENTOS	Específicos en condiciones reales de trabajo, si es posible extremas.	Limpieza, tratamiento de desechos, operación de equipos.
PERSONAL	Método predeterminado de evaluación.	Conocimiento, experiencia, actitud y temperamento.

Un recurso valioso para calificar es la auditoría interna, en la que intervienen las áreas responsables de cada sección que se desea calificar.

Toda validación que se efectuó en condiciones distintas a las especificadas estará seriamente limitada y no permitirá controlar el proceso en el futuro, ni conocer las fuentes reales de posible variación, lo que es precisamente el fundamento de la validación de procesos.

2.3.4. Protocolo de validación

El protocolo de validación es un documento que delinea los pasos que debemos seguir para validar. Es un plan escrito que propone cómo se va a llevar a cabo la validación, e incluye los parámetros de análisis, las características del producto, el equipo de producción y los parámetros para decidir si los resultados de los análisis son aceptables.

El desarrollo de un protocolo de validación constituye el primer paso en cualquier proceso de validación. La importancia de este primer paso es absoluta. "Si no sabemos para dónde vamos, no podemos saber cuando hemos llegado".

Es absolutamente esencial el establecer por adelantado el programa, definiendo qué es lo que se va a hacer, cómo se van a manejar los datos y cuáles son los resultados esperados.

Los protocolos pueden tener muchas formas diferentes, pero todos deben contener esencialmente la misma información:

- ◆ El objetivo.
- ◆ El propósito.
- ◆ Características pertinentes de diseño del proceso o del equipo.
- ◆ Procedimiento real a seguir durante la validación.
- ◆ Descripción completa de cualquier prueba requerida.
- ◆ Criterios de aceptación.
- ◆ Resultados esperados.

Es muy deseable que los protocolos se desarrollen con una base multidisciplinaria de tal manera que representen diferentes perspectivas, todas enfocadas hacia la realización del objetivo final, el cual es el de operar dentro un estado validado de control. Típicamente las disciplinas envueltas son ingeniería, manufactura y control de calidad adicionalmente, mantenimiento, investigación y desarrollo, servicios técnicos y otras disciplinas claves pueden también participar y contribuir al estudio. También es deseable envolver al departamento de compras y al de procesamiento de datos en el caso de sistemas automatizados con computadoras.

El objetivo.

Es un enunciado sobre lo que se trata de obtener con la validación, mostrando que un sistema está efectivamente controlando un proceso

determinado dentro de los límites necesarios preestablecidos para la operación satisfactoria del sistema. Por ejemplo, para cumplir con requerimientos de proceso, un desionizador de agua debe producir cierto volumen de agua con cierta conductividad; debe ser regenerado a intervalos específicos y debe ser sanitizado periódicamente para reducir los niveles microbianos. El objetivo del protocolo es el de asegurar que estos parámetros se cumplan.

El propósito.

El propósito del proceso o equipo debe también incluirse en el objetivo del protocolo. El protocolo debe describir lo que el proceso hace y la manera en que es afectado por procesos anteriores y como a su vez afecta a procesos posteriores.

Características pertinentes de diseño del proceso o del equipo.

Debe contener información específica cubriendo los procedimientos de operación normal, diseño, características, materiales de construcción y una serie completa de especificaciones o parámetros de operación: incluye velocidad de flujo, temperaturas, presiones y ciclos cuando sea aplicable. Estos deben incluir los límites de operación normales, máximos y mínimos, así como, también las consecuencias que se esperan cuando dichos límites se exceden. Las especificaciones deben incluir los requerimientos de calidad de las materias primas, el rendimiento de procesos o equipo y una anotación sobre como éstos están interrelacionados. Cuando sea necesario, también debe anotarse la energía, localización y requerimientos ambientales. Los requerimientos de mantenimiento deben ser detallados e incluir de ser posible las consecuencias que se esperan si dichos requerimientos no se cumplen.

También se debe incluir una descripción completa de componentes desechables tales como filtros, y de substitutos aceptables. Indudablemente, si un sistema nuevo va a ser validado, este aspecto de la validación requiere muchos pensamientos y revisiones por adelantado y debe ser decidido en la etapa de diseño del sistema.

Procedimiento real de la validación.

Esta sección cubre los experimentos y pruebas a ser realizados los cuales demostrarán que el proceso o equipo funciona de una manera satisfactoria y reproducible. Idealmente, esta sección debe estar construida en tal forma que provea prueba científicamente válida de que el sistema o equipo opera de la manera en que está supuesto a hacerlo. Una de las mejores maneras de realizar esto es subdividir el sistema en una serie de secciones menores, trabajables, las cuales tienen impacto sobre el sistema en total. De esta manera es más fácil determinar lo que es importante y lo que no es importante; cuales variables son dependientes y cuales son independientes y la determinación de cuales son los sistemas, subsistemas o parámetros indicativos del funcionamiento correcto del sistema completo, proceso o equipo. De la misma manera que con el concepto de validación total, es muy importante que varios departamentos participen y aporten sus puntos de vista en esta etapa. Así tenemos que ingeniería, manufactura y control de calidad deben involucrarse en la tarea de decidir lo que es importante y lo que no lo es, cuales segmentos son realmente críticos, que parámetros deben ser vigilados y en que orden deben completarse las varias etapas del proceso de validación.

La sección más importante del protocolo es el diseño experimental. Si éste es incompleto o débil, la validez de los resultados puede ser cuestionable y por lo tanto compromete la validación entera. El

procedimiento debe ser lógico y cada paso debe conducirse al tiempo apropiado. Por ejemplo, sería impropio calibrar el equipo al final de la validación, las calibraciones deben ser al principio de la validación y recomprobadas al final.

El procedimiento de validación es el corazón del protocolo. Si se omite un parámetro, función o proceso el cual es crítico, esto podría anular la validación entera.

Pruebas requeridas.

Las pruebas requeridas pueden variar con cada sistema o proceso y dentro de razones científicas, deben estar únicamente limitadas por la validez de los resultados, obtenidos para soportar las conclusiones en que se basan dichos resultados.

Criterios de aceptación.

Estos son las especificaciones que deben ser cumplidas si el sistema o proceso está funcionando en forma adecuada para producir la calidad de producto deseada. Las pruebas experimentales y el procedimiento de validación se usan para verificar las condiciones reales de operación del proceso. Si éstas se encuentran dentro de las especificaciones previamente establecidas, entonces el criterio de aceptación se ha cumplido y el proceso puede considerarse validado. Si los valores obtenidos no están dentro de las especificaciones se puede tomar varias acciones. El sistema o proceso puede ser físicamente modificado para producir el cambio deseado, los parámetros de operación pueden ser ajustados o los criterios de aceptación o especificaciones de proceso pueden ser cambiados de tal manera de que los resultados de la validación caigan dentro del criterio de aceptación modificado.

Si el protocolo fue diseñado en forma apropiada, la probabilidad de que esta situación ocurra es remota y cuando ocurre es muy probable que se deba a una omisión o uso de datos equivocados en alguna fase del proceso o sistema. Esto quiere decir que es muy importante que el protocolo, las pruebas, los resultados y los criterios de aceptación sean minuciosamente revisados antes de hacer alguna decisión concerniente a acciones a ser tomadas para resolver el problema en el caso de no cumplir con el criterio o los criterios de aceptación.

El plan de acción correctiva debe prepararse únicamente después de descubrir la causa del fallo. En ocasiones, puede ser necesario repetir la validación, pero en todo caso la causa o causas que produjeron el fallo original deben ser suficientemente documentadas. Esto sirve para prevenir la repetición de situaciones similares en el futuro y también proveen justificación para aceptar parte de los datos del protocolo original cuando esto sea posible. En la práctica, es muy útil consultar con la función de investigación y desarrollo quienes pueden aportar ayuda valiosa en estos casos.

Para resumir, el protocolo de validación es un documento que describe lo que se intenta lograr con el proceso y de que manera, que equipo de proceso debe ser utilizado, el diseño y la construcción de ese equipo, las pruebas requeridas para demostrar que el equipo y proceso funcionaron apropiadamente y los criterios de aceptación que deben cumplirse. (ANEXO 2).

2.3.5. Documentación de validación.

La documentación de la validación debe incluir el protocolo de validación, todos y cada uno de los procedimientos a los cuales se hace referencia, procedimientos de operación estándar, y especificaciones, los

resultados obtenidos y recolectados durante la validación, resúmenes de datos resultantes para evaluaciones estadísticas, todos los resultados de evaluaciones realizados por control de calidad , ingeniería, manufactura, mantenimiento y desarrollo de proceso y finalmente, una revisión y certificación firmada por cada uno de los departamentos y/o individuos responsables de que todos los criterios de aceptación se han cumplido y la validación es completa.

La documentación de validación es un registro completo de la validación, el cual de ser necesario, puede ser usado para recrear la validación original en el futuro y determinar si han sucedido algunos cambios con el tiempo. También puede ser usado como prueba de que un proceso, sistema o equipo ha sido validado y es apropiado para su uso. Puede establecer y probar efectividad y puede ser usado como base para programas de revalidación a intervalos periódicos.

2.3.6. Revalidación.

Al completar la validación tenemos la garantía de que el sistema, proceso o equipo está funcionando de una manera aceptable y reproducible y se puede asegurar de que cualquier lote de producto producido de la misma manera cumplirá con todas las especificaciones y será consistente con lotes producidos antes y después. Desafortunadamente, aún no podemos olvidarnos de todo, ya que los ajustes de instrumentos de medida pueden cambiar, los equipos se desgastan, los procedimientos se modifican y las personas tienen tendencia a volverse complacientes.

Cuando haya cualquier tipo de cambio en el proceso o en el equipo que impacte el proceso de validación ya efectuado, entonces hay que REVALIDAR.

3. DESARROLLO

Los industriales japoneses han encontrado que 40% de todos los problemas de calidad se localizan en el diseño del producto. Un diseño de alta calidad nos permitirá reducir considerablemente los problemas potenciales para conseguir calidad de conformancia en la manufactura.

Se considera como calidad de diseño o desarrollo al grado en que se han definido las características de calidad de un producto y en que se conocen los factores esenciales que la afectan y la controlan. Calidad de conformancia decimos que es simplemente el grado de consecución de la calidad diseñada, durante la fabricación rutinaria del producto.

Es por lo antes mencionado que la comprobación de que un proceso se encuentra validado se obtiene de preferencia con el análisis de la información generada desde el desarrollo.

A lo largo de la fase de desarrollo es preciso seguir una metodología racional encaminada a la futura validación que incluya las siguientes etapas:

- 3.1. Definición de las características de calidad del producto (variables dependientes).
- 3.2. Selección la de tecnología y materiales (variables independientes).
- 3.3. Relación de variables.
- 3.4. Experimentación racional.
- 3.5. Establecimiento de límites y especificaciones.
- 3.6. Preparación del documento de transferencia.

A continuación se describen cada una de estas actividades:

3.1. Características de calidad del producto.

Se dice que cualquier producto tiene características de calidad, éstas pueden ser FUNCIONALES, que son los atributos del producto que el consumidor percibe, o NO FUNCIONALES, que son aquéllas que medimos para asegurar que se cumplen las anteriores y que matemáticamente se les conoce también como variables dependientes. La siguiente tabla presenta algunos ejemplos de dichas características referidas a medicamentos.

CARACTERÍSTICAS FUNCIONALES	CARACTERÍSTICAS NO FUNCIONALES
SEGURIDAD	Control microbiológico, uniformidad de contenido/dosis, variación de peso, esterilización, pirógenos, identificación.
EFICACIA	Disolución, biodisponibilidad, desintegración, potencia, uniformidad de contenido/dosis.
PRESENTACIÓN	Apariencia, friabilidad, densidad, viscosidad, volumen de sedimentación, contenido.
CADUCIDAD	pH, % de humedad, crecimiento de cristales, eficacia de conservadores, velocidad de sedimentación, claridad de solución, estabilidad.
PRECIO	Rendimiento, costos y gastos.

Este primer paso en desarrollo farmacéutico o alimenticio es fundamental, pues muestra directamente el objetivo básico de todo el trabajo que se va a efectuar.

3.2. Tecnología y materiales.

Una vez definido el producto y sus atributos, se deben analizar las diferentes opciones de procesos y materiales desde un punto de vista funcional (como variables independientes), y con racionalidad teniendo en mente la necesidad de validación posterior.

El sentido común señala que todo proceso que se seleccione debe ser económico, sencillo, por lo tanto reproducible y fácil de controlar a nivel de la producción, de preferencia disponible y conocido en la compañía, y adecuado a los volúmenes de fabricación, requeridos.

En el caso de las materias primas, durante la etapa de preformulación se debe seleccionar y caracterizar a la forma física y química más conveniente del fármaco, mientras que para la elección de los excipientes se considerará lo siguiente: que estén disponibles en la calidad y en la cantidad requerida, de bajo costo, que sean estables y compatibles con los demás ingredientes de la fórmula y por supuesto que sean aceptados internacionalmente en el aspecto legal y sanitario. Asimismo, no debe perderse de vista que mientras menor sea el número de ingredientes distintos que se utilicen, más sencilla será la calificación y menor probabilidad de interacción.

Debe contemplarse en forma rutinaria, también en esta etapa, la evaluación de las características fisicoquímicas y funcionales de los ingredientes que jueguen un papel esencial en el producto. Dentro de esta evaluación se tratarán de conseguir diferentes lotes de los materiales -de preferencia con propiedades extremas- y verificaremos variaciones tanto entre proveedores, inter e intralotes, como aquellas debidas al envejecimiento.

3.3. Relación de variables.

Las variables antes descritas deberán asociarse en una relación de causalidad en la que cada variable dependiente o atributo del producto sea función de una o varias variables independientes. En el caso de medicamentos, ésta relación de variables ha sido estudiada por diferentes autores, que han observado una complejidad tal, que hace que en la realidad todas las variables estén íntimamente relacionadas y dependan una de otras. Algunas publicaciones hacen referencia a relaciones matemáticas o gráficas, sin embargo están restringidas a casos muy específicos. Debido a que no existe una función universal que las defina es frecuente efectuar relaciones empíricas basadas en el conocimiento y en la experimentación. Una herramienta útil para entender la dependencia de dichas variables ha resultado ser el diagrama de Ishikawa, o mejor conocido como DIAGRAMA DE CAUSA EFECTO.

El conocimiento de los factores que van a controlar las características fundamentales del producto será indispensable para comenzar la experimentación orientándonos a conocer el sistema y por lo tanto a poder controlarlo.

3.4. Experimentación.

Tanto en la fórmula más simple como en las complicadas, existen varias posibilidades de utilizar diferentes ingredientes y niveles de los mismos, y experimentar distintas condiciones de operación del proceso, cualquier resultado de dicha variación es útil para el formulador y por lo tanto, toda experimentación que se realice debe tener una secuencia lógica, estar perfectamente controlada y documentada, se debe modificar de preferencia, una sola variable en cada experimento, y los resultados así obtenidos deberán evaluarse con profundo sentido crítico. Ésta

metodología, cuando es efectuada con la experiencia necesaria, lleva a obtener formulaciones cualitativamente satisfactorias. La utilización apropiada de técnicas de diseño experimental y optimización permite conocer con mayor detalle el sistema y obtener, en algunos casos, medicamentos o alimentos que tendrán características también satisfactorias desde el punto de vista cuantitativo.

3.5. Límites y especificaciones.

Durante ésta etapa normalmente se fabrican lotes con el objeto de conocer el comportamiento que tendrá el producto a nivel industrial. Partiendo de una formulación que cumpla con los requisitos de calidad establecidos, el propósito de la experimentación en éste momento, será de corroborar las especificaciones del producto y establecer límites para las condiciones de operación durante las diferentes etapas del proceso, de tal manera que podamos recomendar LÍMITES DE TOLERANCIA y en lo posible excederse sin afectar las propiedades del producto.

3.6. Documentación.

PROPIEDAD DE LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
Biblioteca

Documento de transferencia.

Si se ha concluido exitosamente el trabajo anterior y el producto ha sido evaluado y ha demostrado cumplir con las características de calidad esperadas, se debe ser capaz de emitir un documento que permita transferir la tecnología a las áreas productivas. Las secciones que podrían integrar dicho documento están indicadas en la siguiente tabla:

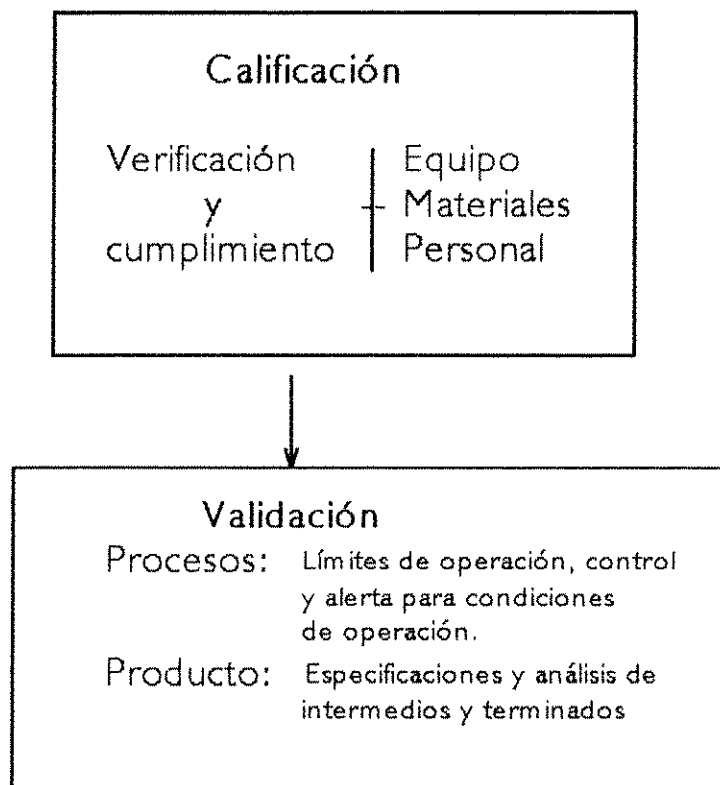
- ◆ Descripción del producto, precauciones, recomendación de almacenaje.
- ◆ Fórmula. Por unidad de dosis y por lote. Peso total.
- ◆ Descripción del equipo usado y recomendado para producción.

- ◆ Diagrama de flujo del proceso.
- ◆ Procedimiento detallado de manufactura.
- ◆ Opciones de procesos y materiales. Límites de operación, control y alerta. Precauciones, rendimiento teórico esperado.
- ◆ Protocolos de validación de proceso.
- ◆ Especificaciones de los ingredientes y pruebas de funcionalidad. Métodos de muestreo. Conservación y reanálisis.
- ◆ Especificaciones de material de empaque, métodos de muestreo.
- ◆ Especificaciones de producto. Métodos de muestreo. Límites de tolerancia.
 - A. En proceso
 - B. A granel
 - C. Terminado
 - D. En estabilidad.
- ◆ Resultados de estabilidad y tiempo de caducidad recomendado. Pruebas de eficiencia de conservadores cuando sea el caso.

4. VALIDACIÓN DE PROCESOS.

La validación propiamente dicha vendrá a cumplirse una vez cumplidos los requisitos mencionados y consistirá básicamente en generar y documentar información sobre las condiciones en que se realice cada operación del proceso, así como las características en los productos intermedios y finales resultantes.

La siguiente figura presenta un diagrama para ejemplificar las etapas que suceden en la validación de procesos:



Dependiendo de las circunstancias en que se lleve a cabo la validación, se puede clasificar en:

- ◆ VALIDACIÓN PROSPECTIVA
CONCURRENTE
REVALIDACIÓN
- ◆ VALIDACIÓN RETROSPECTIVA

La validación prospectiva se refiere a comprobar que, a través de un proceso predeterminado, se obtienen productos con la calidad diseñada. Se efectúa con un documento denominado protocolo de validación, que es emitido por el departamento de desarrollo y autorizado por los departamentos de producción y control de calidad.

La validación concurrente es un tipo de validación prospectiva que se aplica exclusivamente en productos y procesos que se realizan esporádicamente.

Se denomina revalidación a un tipo de validación prospectiva que se desarrolla en procesos ya validados en los que se ha efectuado una modificación. El procedimiento es el mismo que para una validación prospectiva, pero los controles se efectúan principalmente en las áreas donde se haya realizado el cambio.

Se denomina validación retrospectiva cuando es posible validar un proceso a través del examen crítico de información sobre condiciones de operación y controles analíticos acumulados a lo largo de la fabricación del producto.

4.1. VALIDACIÓN PROSPECTIVA.

En la actualidad todavía es frecuente evaluar un producto o proceso nuevo por medio de un lote piloto fabricado con un procedimiento establecido -normalmente con técnicas utilizadas en productos similares y analizar el producto final. Si sale "bien el lote" se dice que el problema está concluido y se procede de inmediato a su producción rutinaria. El concepto de validación considera que esto no es suficiente, pues no es posible "cerrar el caso", sin comprobar que el proceso se realiza de manera reproducible en todas sus etapas, que es posible controlarlo y que el producto obtenido muestra las características deseadas, aún bajo condiciones extremas de operación.

La validación prospectiva se refiere a comprobar, a través de un plan experimental denominado "Protocolo de validación", que un proceso realiza lo que está destinado a hacer antes de comercializar un producto. (Requiere normalmente de un alto grado de experimentación preliminar a nivel de desarrollo).

Requisitos para poder efectuarla:

- ◆ Trabajo previo dentro de prácticas correctas de manufactura.
- ◆ Programa de calificación de sistemas continuo.
- ◆ Programa de calibración y mantenimiento de equipo continuo (historial registrado).
- ◆ Información suficiente y confiable de registros de producción y de controles de proceso.
- ◆ Uso del mismo proceso, equipo y materiales durante un período de más de un año.
- ◆ Conservar muestras de retención y resultados de estabilidad en el mercado.
- ◆ Métodos analíticos exactos. (ANEXO 3).

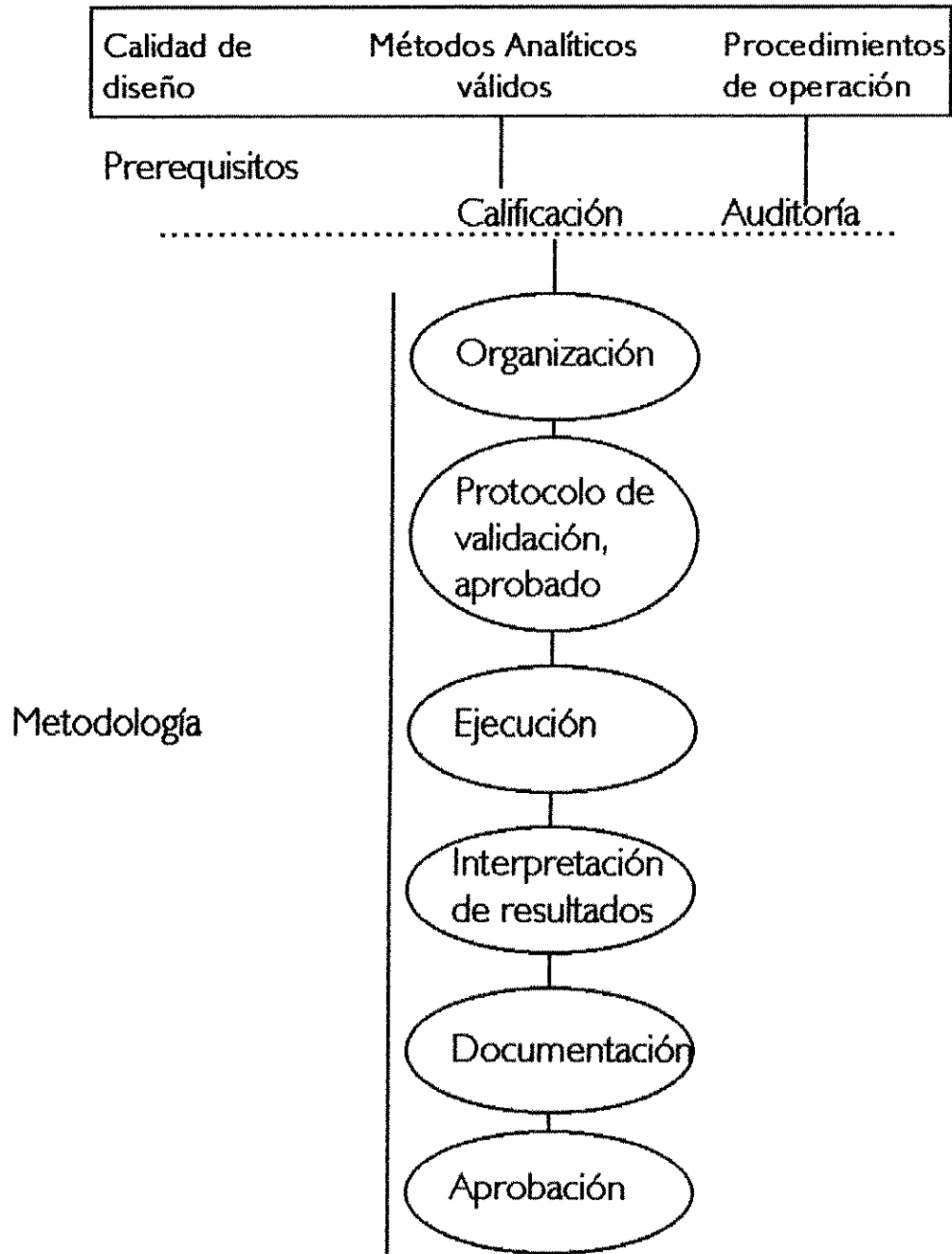
- ◆ Tener un sistema que asegure la revalidación periódica.

Frecuencia: Cuantos lotes sea necesario validar para asegurar la reproducibilidad del proceso y que se encuentre bajo control. Productos de alto volumen: de 2 a 6 lotes en las mismas condiciones de operación (normalmente 3). Productos de pequeño volumen (1 a 2 lotes por año): todos y cada uno de los lotes.

Metodología:

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

La siguiente figura muestra la secuencia de eventos que se realizan durante la validación prospectiva.



Cubiertos los prerequisites, lo primero que debe tenerse es una organización adecuada donde se definan responsabilidades. Con dicha organización normalmente corresponde al departamento de desarrollo preparar el "protocolo de validación", el cual contiene de manera general los siguientes elementos:

- ◆ Objetivos.
- ◆ Número de lotes a validar para considerar la transferencia terminada.
- ◆ Condiciones en las que se requeriría una revalidación.
- ◆ Antecedentes y referencias.
- ◆ Descripción de la fórmula, técnica detallada de manufactura y recomendaciones de seguridad.
- ◆ Condiciones de operación críticas. Puede incluir extremos de las condiciones de operación.
- ◆ Descripción de pruebas selectivas de producto intermedio y terminado con las respectivas especificaciones.
- ◆ Indicación de métodos de muestreo, inspección y análisis de cada etapa.
- ◆ Nombres de operarios, supervisores y autorizaciones correspondientes.
- ◆ Cartas de control que permitan establecer límites para el proceso.
- ◆ Anexos de calificación verificada y de análisis específicos de los ingredientes que tengan mayor importancia en el producto.

Para afirmar que una validación prospectiva ha sido realizada con éxito se deben producir un número adecuado de lotes en los que se haya tenido la oportunidad de verificar distintas posibilidades que tendrían todas las áreas que intervendrán en la calidad de conformancia del producto. El número que permite lograr éste objetivo es generalmente

de tres a cinco lotes dependiendo del grado de complejidad del proceso. Los resultados de estos lotes deberán analizarse con profundo sentido crítico. Adicionalmente, se establecerán las condiciones en las que se requerirá revalidación y se definirá la periodicidad con que se realizará la validación retrospectiva.

4.2. VALIDACIÓN RETROSPECTIVA.

Examen crítico de condiciones de operación y de resultados de pruebas acumuladas en control de calidad y producción con objeto de evidenciar, en un documento, que bajo ciertos límites demostrados, el proceso realiza lo que está destinado a hacer.

Requisitos:

- Prácticas adecuadas de manufactura
- Información confiable (métodos y registros)
- Al menos 10 lotes fabricados con el mismo equipo, materiales y proceso
- Muestras de retención disponibles
- Registro de condiciones críticas de operación.

El hecho de tener productos que rutinariamente han cumplido con las especificaciones de calidad oficiales, no constituye haber validado el proceso. Si bien es posible validar un proceso con el análisis histórico de información, es necesario haber trabajado durante un tiempo razonable bajo condiciones correctas de manufactura y tener completa la documentación correspondiente. No es frecuente contar con toda ésta información, pues suelen ocurrir variaciones entre lotes en equipo, materiales, personal o procedimientos, o también pueden suceder que se tenga una pobre calidad de diseño. Algo de la información faltante

puede generarse en el proceso de validación, sin embargo, su obtención presenta a menudo serias dificultades.

Si se tiene la confianza de contar con información suficiente de por lo menos 7 lotes del producto fabricados en las mismas condiciones, se puede proceder a efectuar la validación retrospectiva de acuerdo a la secuencia siguiente:

- 4.2.1. Diagrama de flujo.
- 4.2.2. Definición del tamaño de la muestra.
- 4.2.3. Examen de registros.
- 4.2.4. Pruebas adicionales
- 4.2.5. Interpretación de resultados.
- 4.2.6. Recomendaciones.

4.2.1. DIAGRAMA DE FLUJO.

El primer paso que se recomienda para realizar una validación retrospectiva es dibujar un diagrama de flujo del proceso de acuerdo con la técnica de fabricación vigente, éste diagrama nos permite identificar aquellas etapas del proceso que se consideren fundamentales, definir las condiciones de operación ideales y señalar aquellos controles en proceso y producto que deben efectuarse.

4.2.2. DEFINICIÓN DE TAMAÑO DE LA MUESTRA.

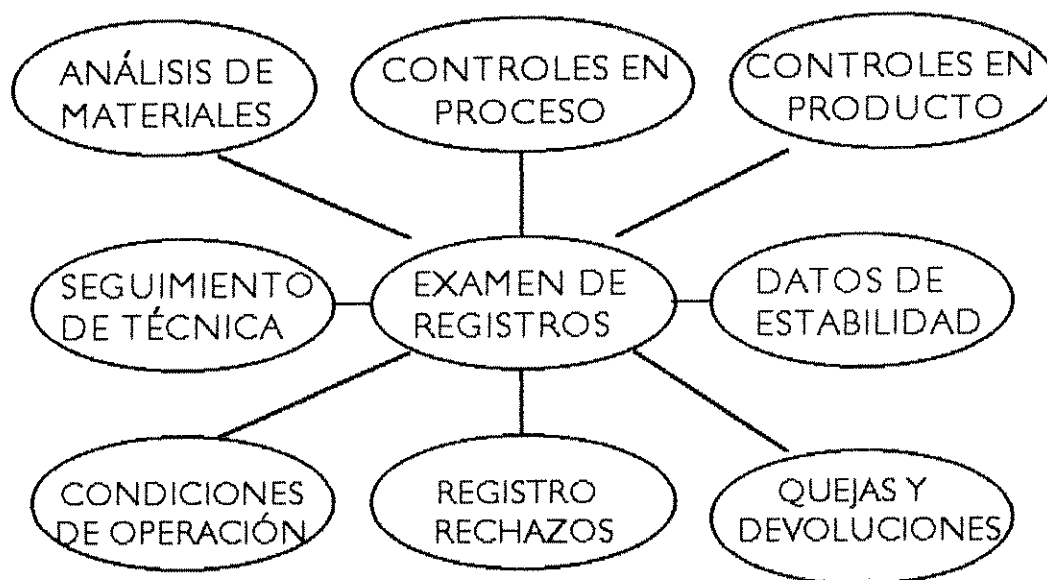
El procedimiento general para seleccionar el número de lotes que se deben evaluar, recomienda lo siguiente :

Si se han realizado más de 100 lotes, tomar un 10 por ciento de ellos, aleatoriamente; si son menos de 100 lotes los producidos, seleccionar 10 al azar y si son menos de 15; deberán considerarse toda la documentación histórica del producto para proceder al examen de registros.

4.2.3. EXAMEN DE REGISTROS.

A continuación se procederá a examinar la información registrada para apreciar si los lotes se fabricaron normalmente y para seleccionar los datos que sean de mayor utilidad.

El siguiente diagrama presenta el tipo de documentación que se revisa durante ésta etapa. Es aquí donde interviene principalmente la experiencia y el conocimiento que se tenga sobre el producto y el proceso, pues será necesario elegir solamente la información útil para su análisis posterior, basándose de manera general en la revisión de las características de calidad del producto y de los factores que pueden afectarlas.



Además de la información inherente al producto y a las condiciones críticas de manufactura, deberá integrarse la que exista sobre: calificación, reportes de mantenimiento y calibración, y la comprobación de la validez de los métodos analíticos utilizados, pues todo ello será requisito indispensable para juzgar si se puede o no validar ese proceso.

4.2.4. PRUEBAS ADICIONALES.

En muchas ocasiones es necesario realizar pruebas complementarias en muestras de retención del producto o de las materias primas, o bien efectuar los análisis con un muestreo distinto cuando todavía se cuente con producto. Los resultados de todas estas pruebas deberán anexarse a la documentación original.

4.2.5. INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS

Con los datos seleccionados, el siguiente paso será clasificar, tabular y graficar la información. Es recomendable realizar figuras o tablas con el correspondiente análisis estadístico, una para cada atributo de calidad. Se pueden analizar los resultados entre lotes o dentro de un mismo lote empleando métodos estadísticos sencillos tales como: cartas de control, análisis de regresión, análisis de varianza o límites de tolerancia. Las cartas de control son la herramienta más útil para detectar causas y corregir variaciones durante el proceso, así como, para establecer, monitorear y verificar la validación de un determinado proceso. El análisis de regresión tiene la utilidad cuando se quiere ver la relación existente entre una variable dependiente y una o dos variables independientes. El análisis de varianza se puede utilizar para efectuar comparaciones entre las características de calidad de diferentes lotes, y por último, los límites de tolerancia con el análisis de histogramas para evaluar y si es necesario modificar las especificaciones del producto.

Las pruebas adicionales realizadas se emplearán además como referencia para comprobar aquellos casos en que el resultado se aparte del esperado.

4.2.6. RECOMENDACIONES

No se puede decir que la validación ha terminado si no se han obtenido conclusiones y se han hecho recomendaciones a partir del análisis de los resultados. Estas recomendaciones serán hechas para cada característica analizada y pueden incluir nuevos límites de operación, o especificaciones diferentes o adicionales en los productos o en los materiales.

Una revisión profesional de la información, puede ser de excepcional utilidad para evaluar si el proceso cumple el propósito para el que se destina y para determinar las condiciones de trabajo en el futuro.

4.3. REVALIDACIÓN

Al completar la validación, tenemos la garantía de que el sistema, proceso o equipo está funcionando de una manera aceptable y reproducible y se puede asegurar con una confianza razonable de que cualquier lote de producto producido de la misma manera cumplirá con todas las especificaciones y será consistente con lotes producidos antes y después.

Desafortunadamente, los ajustes de instrumentos de medida pueden cambiar, los equipos se desgastan, los procedimientos se modifican y las personas tienen tendencia a volverse complacientes. Esto muestra la necesidad de establecer programas rutinarios de verificación diseñados para medir algunos de los parámetros críticos identificados o seleccionados durante el estudio de validación y de desarrollar un sistema de control de cambios que evite modificaciones desautorizadas al equipo o los procesos.

El programa de verificación deberá incluir los parámetros y procedimientos críticos previamente identificados que afectan el funcionamiento normal del proceso o equipo. El alcance y la frecuencia de estos programas deben ser suficientes para garantizar que el proceso continúa funcionando en la misma forma en que fue validado.

Es siempre aconsejable empezar con verificaciones frecuentes y gradualmente, disminuir la frecuencia hasta alcanzar el nivel óptimo. Solamente la experiencia y los procesos o equipos específicos pueden

determinar cuántas y qué clase de verificaciones son suficientes y adecuadas para mantener la validación.

Se debe establecer un sistema de control de cambios como parte integral de los procedimientos de post-validación. Este sistema debe estar diseñado en forma tal que requiera una revisión documentada de cualquier cambio propuesto por todas las partes envueltas. El cambio solamente podrá ser implementado después de que haya sido debidamente aprobado. Es deseable desarrollar un formato estándar para éste tipo de situación, el cual lógicamente deberá ser incluido dentro de los procedimientos de operación estándar. Tanto el equipo como los procedimientos asociados deben ser claramente marcados con una nota indicando que está prohibido hacer cambios sin la autorización apropiada.

Cuando un cambio o reparación es necesario, se debe evaluar su impacto sobre la validación original y se debe tomar una decisión en este caso. Estas evaluaciones y decisiones deben documentarse en forma apropiada. Un sistema de control de cambios apropiadamente diseñado debe ser capaz de prevenir la implementación de cambios a equipos y sistemas críticos, sin la autorización correspondiente, solamente de esta manera se puede mantener la integridad de la validación. En ocasiones es necesario revalidar ya sea como parte del programa periódico de revalidación o como consecuencia de cambios planeados de equipo o proceso. Se encontrará que varios sistemas tienden a degradarse con el tiempo. Esto puede determinarse durante las verificaciones rutinarias de proceso.

Se puede desarrollar una tendencia que eventualmente resulte en una situación donde es imposible mantener el proceso o sistema dentro de las especificaciones de validación previamente establecidas. Se espera

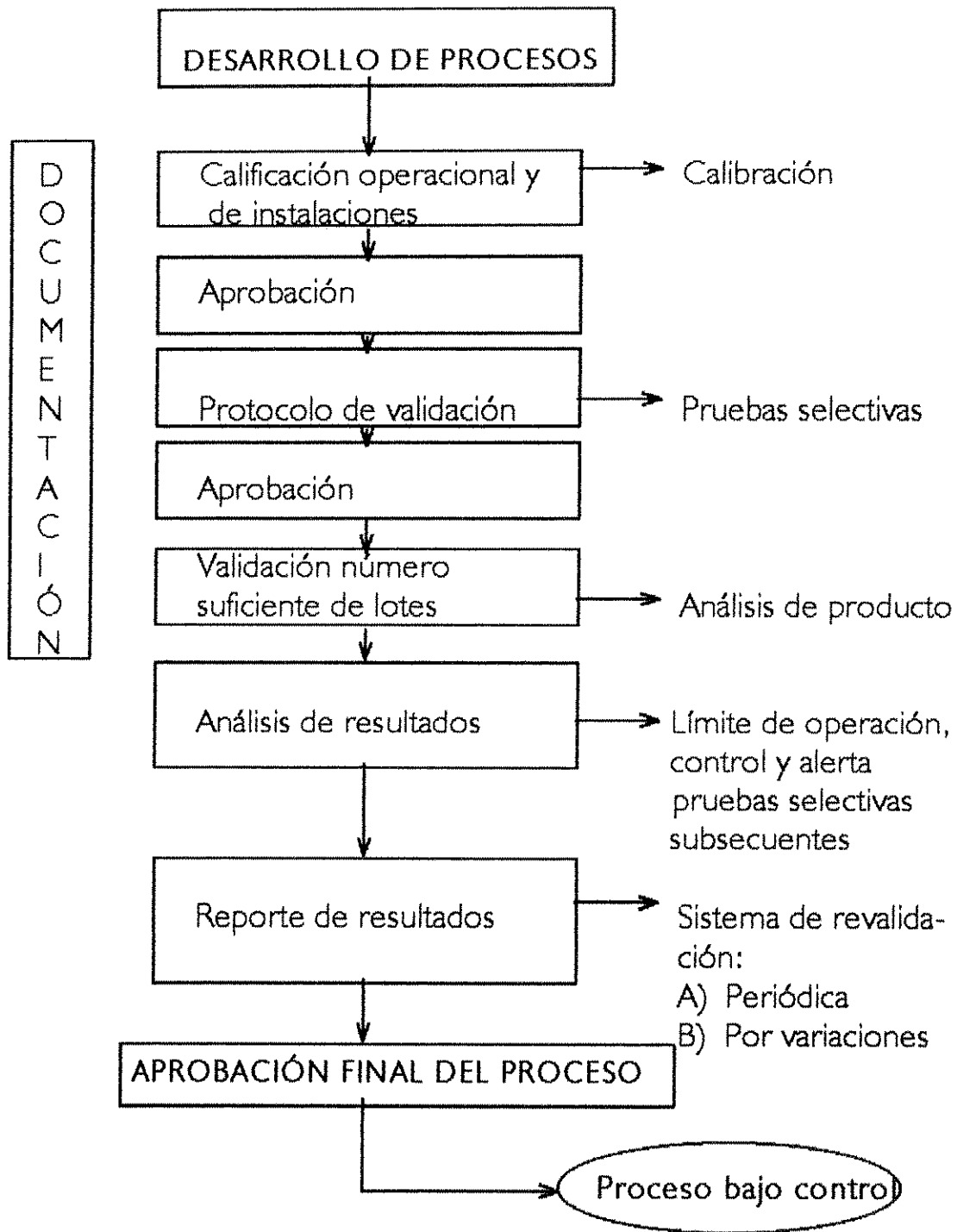
que este tipo de situación sea anticipado mediante análisis de tendencia lo cual permitirá programar una revalidación que coincida con cualquier reparación al sistema, que sea necesaria.

Cambios que ameritan revalidación:

- ◆ Siempre que los resultados de control de calidad pongan en evidencia la necesidad de revalidar. (Resultados frecuentes en proceso con variación mayor a 2 desviaciones estándar).
- ◆ Cambio de proveedor de materia prima crítica.
- ◆ Cambio de equipo o modificación significativa del equipo original.
- ◆ Nuevo equipo y/o instalaciones.
- ◆ Nuevas condiciones de operación.
- ◆ Cambios en atributos o especificaciones del producto.
- ◆ Cambios de formulación.

Al igual que con las validaciones originales, las revalidaciones pueden estar amparadas con protocolos y reportes de validación.

Etapas de validación de procesos



Variaciones como causas frecuentes de error en los procesos:

A. Instalaciones y equipo.

- Diferentes equipos en un mismo proceso
- Diferentes ajustes a un mismo equipo
- Envejecimiento
- Mantenimiento preventivo inadecuado
- Condiciones de uso inadecuados

B. Materiales.

- Diferente proveedor
- Diferente lote
- Variaciones en un mismo lote

C. Procedimientos.

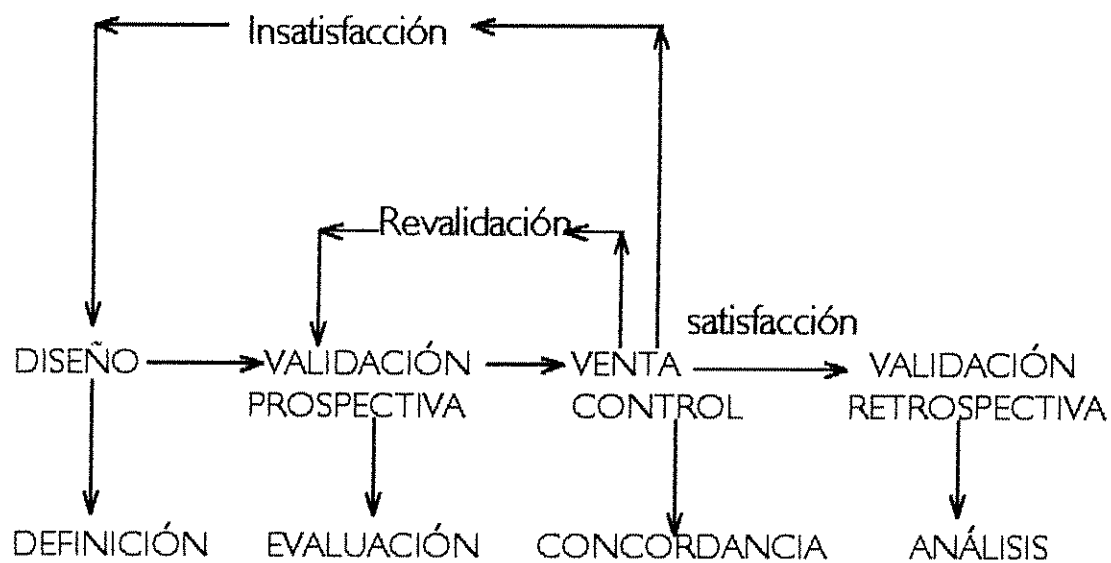
- Inespecíficos
- Confusos
- Negligencia

D. Personal.

- Mal entrenamiento (mal entendimiento)
- Falta de interés

5. BENEFICIOS POTENCIALES

Si se agrupan y se relacionan los conceptos revisados hasta el momento, se puede observar el efecto directo y de "rebote" que puede tener validar los procesos. La siguiente figura muestra lo que se denomina "diagrama de calidad", en él se observa el ciclo del aseguramiento de calidad teniendo como base a la validación.



El diagrama comienza con el diseño, donde se define la calidad del producto, la validación prospectiva nos permitirá evaluar la capacidad real que tiene el proceso para obtener calidad, y la fabricación continua deberá realizarse con calidad de conformancia. En caso de proporcionar al consumidor satisfacción, se continuarán utilizando los mismos estándares de calidad establecidos, y se efectuará la validación retrospectiva, periódicamente. Si el usuario queda insatisfecho, será necesario revisar el diseño e iniciar de nuevo el ciclo. Si por circunstancias ajenas, se tiene que realizar algún cambio, el proceso estará sujeto a una revalidación.

En resumen, se puede decir que la calidad de un medicamento o alimento debe investigarse con el usuario, diseñarse durante el desarrollo y asegurarse con la validación.

La calidad es un beneficio difícilmente cuantificable, sin la cual no es posible permanecer ni crecer como compañía. La calidad da beneficios tangibles al tener mayor confiabilidad en el trabajo, mejor utilización de los recursos, reputación y respeto, y por lo tanto, una potencial extensión de la participación en el mercado, así como una mayor productividad por el orgullo laboral que se puede conseguir.

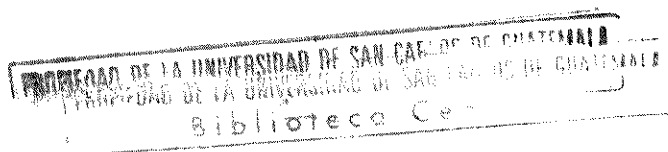
En lo que a beneficios cuantificables se refiere, se tendrá un ahorro efectivo sustancial en los costos de calidad, mejores rendimientos y mayor productividad.

CONCLUSIONES

- 1 La validación de procesos es un requerimiento regulatorio que ahorra tiempo y dinero mediante la reducción de análisis, de reprocesos y de controles en proceso.
- 2 Los análisis de producto, materias primas y producto en proceso son inadecuados para garantizar la calidad del producto en el desarrollo del concepto de validación.
- 3 Existen dos formas básicas de validación de procesos:
 - **prospectiva** debe ser usada antes de producir un producto totalmente nuevo o cuando hay cambios en el proceso de manufactura
 - **retrospectiva** debe ser usada en aquellos casos cuando el proceso ha sido usado, sin cambios, durante un período determinado y existen datos acumulados, suficientes y adecuados, disponibles para evaluar la efectividad del proceso.
- 4 El elemento clave para la validación efectiva y exitosa de un proceso de manufactura de un producto farmacéutico o alimenticio es el de primero, decir exactamente que es lo que el proceso está dispuesto a hacer; determinar las variables que afectan el proceso, diseñar experimentos para evaluar el impacto de estas variables en el producto resultante del proceso; documentar el experimento, revisar y aprobar los resultados, desarrollar un sistema efectivo de control de cambios y revalidar el proceso periódicamente para asegurarse de que continúa funcionando de la manera esperada.

La ciencia y tecnología disponibles hoy en día acompañadas con una buena dosis de sentido común deben asistir en el cumplimiento exitoso de la misión de mercadear productos farmacéuticos y alimenticios de una calidad tal en la que el público consumidor tenga un alto nivel de confianza.

5. Las empresas que ya cuentan con validación pueden utilizarla e involucrarla en todos sus productos y principiar con la etapa de la certificación con las normas ISO 9000.



RECOMENDACIONES

- ◆ El simple interés en establecer un programa de validación en una empresa no es suficiente, es necesario contar con un plan que asegure la permanencia y la continuidad del sistema. La validación, como todo sistema de aseguramiento de la calidad, debe ser establecido como política y aceptado como filosofía de la empresa. A partir de este hecho, en primer lugar deberán definirse responsabilidades y establecerse una organización específica para este propósito, que deberá asumir el compromiso del proyecto.

- ◆ Se recomienda que además de una organización paralela de grupos de trabajo y de círculos de calidad, se tenga una estructura lineal de personas exclusivamente responsables de validar. Es posible tener un programa de validación considerando a no más de 4 personas dedicadas, aún en compañías con gran variedad de productos.

- ◆ Las actividades necesarias para conseguir los requisitos deberán realizarse dentro de las prácticas correctas de manufactura de la empresa con la participación de todas las áreas operativas. Por otro lado, todas las acciones relativas a la validación de procesos tendrán un orden y una prioridad. La prioridad dentro de la validación de procesos para productos estará relacionada con la importancia y el rango terapéutico del producto, su volumen de venta y su frecuencia de fabricación, y considerará el grado de novedad y/o de complejidad del proceso. De esa manera, se iniciará validando aquellos procesos donde más se requiera.

- ◆ Establecer la validación total de procesos se vuelve más difícil a medida que se tenga que cubrir mayores requisitos previos, requiere de una inversión inicial, de gastos adicionales y de un esfuerzo multidisciplinario, sin embargo; los beneficios a mediano y largo plazo pueden ser sustanciales y sobre todo no se debe olvidar que, cuando se habla de medicamentos o alimentos, cualquier trabajo que se realice con objeto de conseguir mejor calidad, vale mucho más de lo que pueda costar.

- ◆ Si no se cuenta con el departamento de investigación y desarrollo el encargado de realizar los protocolos de validación sería el departamento de ingeniería industrial; si tampoco se cuenta con éste, el departamento de control de calidad sería el encargado de preparar el protocolo de validación.

BIBLIOGRAFÍA

ALVARADO, José de Jesús et.al.

Validación de procesos farmacéuticos. Asociación farmacéutica mexicana, A. C. México, D. F. 1990.

ASOCIACIÓN FARMACÉUTICA MEXICANA, A.C.

Comité de redacción de guías generales de validación. México, D.F. 1991

CÍA. MEDICINAL LA CAMPANA, S.A.

Protocolo de validación para producto farmacéutico. México, 1991.

CÍA. MEDICINAL LA CAMPANA, S.A.

Cómo organizar un programa integral de validación. México 1987.

CÍA. MEDICINAL LA CAMPANA, S.A.

Política general de validación. México, 1990.

COMITE NACIONAL DE VALIDACIÓN

Güfa de validación de medios de cultivo. México, agosto 1990.

CÓRDOBA, M. et. al.

Valoración de un ciclo de esterilización de ampollas por autoclavado. Departamento de farmacia y tecnología farmacéutica. Facultad de farmacia. El Sousi. marzo 1989.

CHICLE ADAMS, S.A. DE C.V.

Protocolo de validación para producto alimenticio. Puebla, México, 1990.

CHICLE ADAMS, S.A. DE C.V.

Procedimiento general de validación. México, 1990.

HDEZ. CARDOSO, Antonio.

Sistema güfa para la validación de procesos. Versión 1.2. México, 1995.

ICATI.

Tarifa de servicios de los laboratorios. Instituto centroamericano de investigación y tecnología industrial. Guatemala, 1996.

LOFTUS, Bernard T.

Process validation. Virginia , E.U.A.
1985.

NASH, Robert A.

Pharmaceutical process
validation. 2a. edición. E.U.A.
1993.

National center for drugs biologics and national center for devices and
radiological health, food and drug administration.

Guideline on generaland
principles of process and
validation. E.U.A. marzo 1984.

RODRIGUEZ, Claudia R.

Procedimiento para la validación
de métodos analíticos, aplicado a
cromatografía líquida de alta
precisión. Tesis: Facultad de
ingeniería, Universidad de San
Carlos de Guatemala, Guatemala,
1993. 49pp.

SHARP, Juan.

Reglas de calidad. Edición internacional. México, 1991. 31pp.

U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION.

Guidelines on general principles of process validation. E.U.A. mayo 1987.

ANEXOS

ANEXO 1.1

ICAITI

TARIFA DE SERVICIOS.

LABORATORIO DE METROLOGÍA	
PRODUCTOS VARIOS	
ANÁLISIS	PRECIOS POR MUESTRA EN \$CA
Balanzas clase I (Analíticas)	
- 0 g a 160 g	50.00
- 0 g a 300 g	50.00
Balanzas clase II	
- 0 g a 2 Kg	25.00
- 9 g a 5 Kg	30.00
- 0 g a 10 Kg	35.00
- 0 g a 100 Kg	40.00

Balanzas clase III y IV	
- 0 g a 5 Kg	25.00
- 0 g a 100 Kg	40.00
- 0 g a 400 Kg	65.00
- 0 g a 800 Kg	80.00
- 0 g a 3000 Kg	160.00
- 0 g a 20000 Kg	500.00
- 0 g a 40000 Kg	600.00
- 0 g a 60000 Kg	600.00
Juego de masas F2 o F1	
- 1 mg - 10 mg	200.00
- 2 mg - 100 mg	200.00
- 200 mg - 1 g	180.00
- 1g - 2 g	180.00
- 100 g - 1 Kg	140.00
- c/una se 1, 5, 10 Kg	40.00
Juego de masas F2	
- 1 mg - 1g	200.00
- 10 mg - 100g	180.00
- 1 g - 1000 g	180.00
- 1 Kg - 2 Kg	130.00
- 5, 10, 20 Kg	20.00
- 50 Kg	30.00
- 100 Kg	40.00

PROPIEDAD DE LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
Biblioteca Central

Juego de masas M1, M2	
- 1 mg - 1 g	125
- 10 mg - 100 g	150.00
- 1 g - 1000 g	150.00
- 1 Kg - 2 Kg	179.00
- 5, 10, 20 Kg	200.00
Manómetros para aire y aceite	
- De 0 psi a 300 psi	15.00
- De 0 bar a 200 bar	15.00
Dimensional:	
- Vernier	20.00
- Micrómetros	20.00
- Cintas (1 m)	25.00
- Bloques patrón C/U	10.00
- Espesor de lámina	60.00
Volumen:	
- Buretas	20.00
- Pipetas	20.00
- Balón aforado	15.00
- Probeta	15.00
Serafines	
+0.1% (3 litros)	20.00
+0.1% (300 litros)	100.00
+0.1% (600 litros)	150.00
+0.3% (1000-5000 litros)	200.00
+0.6% (10000-15000 litros)	300.00
+1.0% (20000 litros)	450.00

Fuerza:	
- Celda de fuerza (hasta 4 kN)	700.00
- Máquina de fuerza (10 kN)	800.00
- Máquina de fuerza (de 2.5 kN)	500.00
Caja para juegos de masas de 5 unidades	40.00
Fabricación de patrones de masa	
- 2.5 x 2.5 cm (masa nominal de 100 g Clase F2)	50.00
Clase M1	30.00
- 3.8 x 2.2 cm (masa nominal de 200 g Clase F2)	50.00
Clase M1	30.00
- 4.5 x 4.0 cm (masa nominal de 500 g Clase F2)	55.00
Clase M1	35.00
-5.7 x 4.9 cm (masa nominal de 1 Kg Clase F2)	98.00
Clase M1	64.00
- 7.0 x 10 cm (masa nominal de 2 Kg Clase F2)	142.00
Clase M1	96.00
- 15 x 10 cm (masa nominal de 10 Kg Clase M3)	40.00
- Paralepipédica (masa nominal 20 Kg Clase M3)	75.00
Nota: El precio es 25% menor sin certificar.	

ANEXO 1.2.
FICHA DE CONTROL DE EQUIPO

Nombre:	Control:
Localización:	
Marca:	Modelo:
No. Serie:	Rango de operación:
Nombre del fabricante:	
Nombre del proveedor:	
Frecuencia de mantenimiento:	
Frecuencia de calibración:	
Escala de calibración:	
No. de procedimiento estándar de calibración:	
No. de procedimiento estándar de operación:	
No. de procedimiento estándar de limpieza:	
Características del aparato.	
Tipo de voltaje:	
Utiliza regulador de voltaje:	sí no
Requiere humedad controlada:	sí no
Necesita pre-calentamiento:	sí no

Tiempo de calentamiento:	
Precauciones de operación:	
Rasgos del equipo.	
Dimensiones:	Altura:
	Ancho:
	Longitud:
Tipo de pantalla:	Analógica: Digital:
Genera calor:	sí no
Produce ruido	sí no
Aditamentos auxiliares.	Localización.
Repuestos.	Localización.
Ventajas y servicios de fábrica.	
Años de garantía:	

Posee contrato de servicio:	sí	no
Duración del contrato:		
El servicio incluye: repuestos:	sí	no
lubricación:	sí	no
limpieza:	sí	no
calibración:	sí	no
ajuste:	sí	no
Diseño de instalación.		

ANEXO 2.

PROTOCOLO PARA LA VALIDACIÓN DEL PROCESO DE UN PRODUCTO ALIMENTICIO

" X " = Producto alimenticio.

1. PROPÓSITO

Definir el procedimiento para llevar a cabo la validación del proceso de fabricación y empaque de " X " en línea continua.

2. OBJETIVO

Demostrar que el proceso de fabricación y empaque de " X ", empleando la línea continua modificada, es capaz de producir un producto que cumple con las especificaciones internacionales de calidad y de apariencia, en forma efectiva, consistente y reproducible.

3. DESCRIPCIÓN DEL PROCESO

- 1.- Dosificación de materia prima.
- 2.- Preparación o solución de mezcla de base.
- 3.- Cocción de masa del caramelo.
- 4.- Tratamiento bajo vacío de la masa.
- 5.- Dosificación y mezcla de los ingredientes agregados, como ácido colorante, aromas.
- 6.- Troquelado
 - 6.1 Temperado de la masa de caramelo
 - 6.2 Dosificación del caramelo
 - 6.3 Formado del cordón de caramelo o egalizado
 - 6.4 Troquelado estampado caramelo duro

7. Enfriamiento de los caramelos troquelados.
8. Empaque

4. DESCRIPCIÓN DEL EQUIPO

El listado del equipo es el siguiente:

- a. Paila dosificadora, disolvedora y precocinadora.
- b. Cocinador continuo automático con dos serpientes.
- c. Banda de enfriamiento de acero inoxidable de 8 mts. de longitud con sistema de enfriamiento de agua helada.
- d. Mezclador estático.
- e. Bombas de ácido y color.
- f. Bomba de esencia.
- g. Bastonadoras.
- h. Igualadoras.
- i. Troqueladoras.
- j. Túneles de enfriamiento, con sistema de ventilación y enfriamiento.
- k. Máquinas de empaque.

5. EQUIPO DE MEDICIÓN

- ◆ Termómetro digital con resolución de un décimo de gramo
- ◆ Termopares de penetración y superficie con un rango de medición de -250 a 1350 grados C.
- ◆ Vernier electrónico certificado con resolución de 0.01 mm y repetibilidad de 0.01 mm.
- ◆ Titulador automático con resolución de 0.001 unidades equipado con un dosificador automático.
- ◆ Cromatógrafo de gases con columnas de vidrio de 6 mts. de

longitud y 1/4 de pulg.

- ◆ Tacómetro con un rango de trabajo de 1 a 10,000 rpm.
- ◆ Cronómetro digital con una resolución de 0.01 segundos.
- ◆ Refractómetro.
- ◆ Exhibits de defectos de referencia.

6. SEGURIDAD

Inspeccionar y evaluar el proceso de manufactura en relación a seguridad. Verificar la apropiada operación del equipo y de las condiciones de servicio.

7. PROCEDIMIENTOS DE VALIDACIÓN

7.1. Variables de operación.

El comportamiento de las siguientes variables deberá ser documentado detalladamente para establecer que el proceso y los controles del equipo son adecuados y asegurar el cumplimiento de las especificaciones:

ETAPA	VARIABLE	ESPECIFICACIÓN
Precocinado	Presión de vapor Temperatura de jarabe Velocidad % Sólidos de precocinado	3.5 - 4.0 kg/cm ² 108 - 110 °C 18 - 20 kg/min 78 - 80 %
Cocinado	Presión de vapor T. de cocinado Presión de vacío Contenido de humedad Relación azúcar / glucosa Flujo	5.0 - 5.5 kg/cm ² 134 - 136 °C 19.5 - 20 pulg Hg Max. 3% 60/40 B.H. A ser determinada
Mezclado	Presión interna de mezclador. Velocidad de bomba de extracción. Flujos de ácido y esencias.	A ser determinada. A ser determinada. A ser determinada.
Enfriado	Temperatura del producto al salir del mezclador. Velocidad de la banda.	A ser determinada. A ser determinada.
Troquelado	Temperatura del producto antes del troquel. Velocidad del troquel. Espesor del producto.	90 - 94° C 56 RPM. 9.9 - 10.01 mm.
Área de empaque.	Tiempo máximo antes de empaque. Temperatura ambiente. Humedad relativa.	12 horas. 20 - 22°C 30 - 40 %

PRUEBA	FRECUENCIA DE MUESTREO	VARIABLE ANALIZADA
Precocido. a. Consistencia	Cada 2 horas durante 3 turnos de producción.	Relación azúcar/glucosa en jarabe precocinado.
Cocinado y Mezclado a. Consistencia y uniformidad	Cada hora durante tres turnos de producción.	Contenido de ácido. Porcentaje de humedad y azúcares
Troquelado. a. Consistencia	De acuerdo al procedimiento de inspección del troquel.	Peso. Espesor Presencia de : Burbuja, grietada, deforme, despostillada, tono, opaca, contaminada.
Empaque a. Consistencia en máquinas	De acuerdo al procedimiento de inspección de empaque.	Sellado de cabezas, sellado longitudinal. Paquete dañado, incompleto o impresión defectuosa.
b. Consistencia en encelofanadoras	De acuerdo al procedimiento de inspección de empaque.	Display mal pegado. Código de producción.

7.2. Criterios de aceptación.

7.2.1. Estudio de consistencia relación azúcar/glucosa.

La variación promedio de las muestras con respecto a su relación teórica azúcar/glucosa 60:40 debe ser menor o igual al $\pm 5\%$.

7.2.2. Estudio de consistencia y uniformidad.

La variación promedio de los diferentes lotes con respecto a la medida total para los parámetros de los niveles de acidez, humedad y azúcares reductores debe ser menor o igual al $\pm 5\%$.

La medida de los lotes en cuanto a los parámetros antes mencionados, así como su variación, deben caer dentro del rango determinado en las especificaciones.

7.2.3. Evaluación de la cuadreta.

El máximo número permitido de cuadretas con el mismo defecto será de 1 pieza en cada muestra de 20 cuadretas. Dos piezas requerirán de un remuestreo de 80 unidades de producto donde el máximo número permitido de defectuosos será de 5 por cada defecto. Seis piezas defectuosas determinarán rechazo.

El peso promedio deberá estar entre 3.9 y 4.1 g., permitiéndose un máximo de 5% de la producción 5% abajo del peso mínimo.

7.2.4. Evaluación de producto terminado.

Se tomará una muestra de cuatro tubos consecutivos para revisión de todos los defectos tanto de empaque como de producto. Si se encuentra

un tubo o una unidad con defecto mayor se tomará una muestra adicional del mismo tamaño, en caso de encontrar dos defectos mayores deberá tomarse la acción correctiva.

Si en el remuestreo de cuatro tubos no se encuentran defectos la producción es aprobada, si se encuentra un defecto se tomará la acción correctiva.

Para el caso de defectos en banda continúa se tomará una muestra de 2 displays si no se detecta ningún defecto mayor la producción es aceptada, si se encuentra 1 o más defectos mayores se tomará la acción correctiva.

8. ESTABILIDADES

8.1. Muestreo

Se formarán 15 displays compuestos por tubos de los diferentes turnos de producción, por cada uno de los sabores para ser enviados a Investigación y Desarrollo para ser sometidos a pruebas de estabilidad de acuerdo al método establecido en la compañía. Además serán preparados 30 displays más para su envío a Centros Ambientales con el fin de realizar la confirmación de estabilidades.

9. CONCLUSIONES

Control de Calidad preparará un reporte de los resultados, previo análisis de la documentación reunida, en el cual se señalará la aprobación o desaprobarción del proceso.

PROPIEDAD DE LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
Biblioteca Central

PROTOCOLO DE VALIDACIÓN PARA UN PRODUCTO FARMACÉUTICO

" Y " = Producto farmacéutico

1. OBJETIVO

El presente protocolo tiene como objetivo describir los pasos a seguir para realizar la Validación de " Y ".

2. FINALIDAD

Demostrar que " Y " cumple de manera efectiva y consistente con sus especificaciones de diseño y calidad.

3. DESCRIPCIÓN DEL PROCESO DE MANUFACTURA

Se prepara la solución de gelatina en primer término y se mantiene caliente hasta su uso.

Se agrega el carbonato de magnesio, el clorhidrato y la lactosa en el mezclador y se mezclan. Se agrega la solución de gelatina a la mezcla y se sigue mezclando, hasta obtener el punto final del granulador.

Se seca el granulado por un período corto de tiempo en el secador granulador Master. El granulado se muele en el oscilador y el granulado resultante se pone a secar de nuevo en el granulado secador hasta obtener la humedad final requerida.

Ya seco, se adiciona manualmente sobre el granulado, todo el poliplasdone y posteriormente se muele en el molino. El granulado resultante se coloca en la mezcladora de 120 kg de capacidad, se

mezclan. Después se agrega el estearato de magnesio previamente tamizado y se mezcla con el granulado. El polvo se tabletea y las tabletas se recubren y se acondicionan en la línea de empaque de tabletas exclusiva para "Y" en frascos de vidrio.

Durante todo el proceso se deberán tener registros inferiores al 35 % de humedad relativa y 30 g C de temperatura en el área controlada para fabricación de "Y".

4. METODOLOGÍA

4.1. Documentación.

- ◆ Procedimiento estándar de operación.
- ◆ Calibración de instrumentos (Reportes)
- ◆ Calificación de instalaciones (Reportes)
- ◆ Calificación de equipos (Reportes)

4.2. Equipo de operación.

- ◆ Marmita de 20 lts.
- ◆ Mezclador
- ◆ Oscilador
- ◆ Granulador secador
- ◆ Molino
- ◆ Mezcladora en V
- ◆ Tableteadora
- ◆ Máquina para recubrimiento

4.3. Procedimiento de validación.

Este procedimiento no deberá modificar en ninguno de los

parámetros al procedimiento estándar de operación de " Y ".

Como requisito para efectuar la validación de " Y " deben tomarse calibrados o verificados los instrumentos de medición relacionados con la fabricación de este producto y los equipos deberán ser calificados al igual que las instalaciones.

El procedimiento de validación comienza con el análisis de las operaciones realizadas en la fabricación de " Y ", enseguida se determinan los pasos críticos del proceso de manufactura del producto en cuestión y se plantean las diferentes pruebas de validación que se realizan, así como, establecer los criterios de aceptación para dichas pruebas.

4.4. Pasos críticos y pruebas de validación.

ANEXO 3.

MÉTODOS ANALÍTICOS

1. LINEALIDAD.

Es la habilidad para asegurar que los resultados analíticos son proporcionales a la concentración de la sustancia dentro de un intervalo determinado. Los resultados analíticos pueden ser obtenidos directamente o por medio de una transformación matemática bien definida.

Criterio de aceptación.

- Pendiente = 1
- Ordenada de origen = 0
- Coeficiente de correlación = $r \geq 0.99$
- Desviación estándar relativa = $DER \leq 0.7\%$

Coeficiente de variación.

- | | |
|---|---------------|
| - Métodos cromatográficos | $CV \leq 2\%$ |
| - Métodos químicos y espectrofotométricos | $CV \leq 3\%$ |
| - Métodos microbiológicos | $CV \leq 5\%$ |

2. EXACTITUD.

Es la concordancia entre un valor obtenido experimentalmente y el valor de referencia. Se expresa como el porcentaje de recobro obtenido del análisis de muestras a las que se les ha adicionado cantidades conocidas de la sustancia.

Criterio de aceptación.

El intervalo de confianza para la media muestral debe incluir el 100%. El coeficiente de variación debe cumplir con los criterios establecidos en la linealidad.

Coeficiente de variación.

	<u>Promedio de recobro</u>	
Métodos titrimétricos	99 - 101%	DER <= 1%
Métodos de disolución	96 - 104%	DER <= 3%

3. PRECISIÓN.

Es el grado de concordancia entre resultados analíticos individuales cuando el procedimiento se aplica repetidamente a diferentes muestreos de un producto homogéneo. La precisión está comunmente expresada en términos de desviación estándar o de coeficiente de variación de una serie de resultados sobre la misma muestra.

Las mediciones de la precisión deben de calificarse en términos de posibles fuentes de variabilidad, como son:

3.1. REPETIBILIDAD.

Es la precisión de un método analítico expresado como la concordancia obtenida entre determinaciones independientes realizadas por un solo analista, usando los mismos aparatos y técnicas de análisis.

Criterio de aceptación.

Considerando el coeficiente de variación del porcentaje de recobro: $CV \leq 2\%$, considerando el estadígrafo de contraste del porcentaje de recobro en el intervalo de confianza para la media, debe localizar el 100%.

Coeficiente de variación.

	<u>Promedio de recobro</u>	
Métodos espectrofotométrico	98-102%	DER $\leq 2\%$
Métodos volumétricos	98-102%	DER $\leq 2\%$
Métodos de disolución	96-104%	DER $\leq 4\%$

3.2. REPRODUCIBILIDAD.

Es la precisión de un método analítico expresado como la concordancia entre determinación independientes realizadas por diferentes analistas, en diferentes días, en el mismo y/o en diferentes laboratorios utilizando el mismo y/o diferentes equipos.

Criterio de aceptación.

El coeficiente de variación debe cumplir con los fines para los cuales el método será utilizado.

Coeficiente de variación.

Métodos cromatográficos	2%
Métodos químicos y espectrofotométricos	3%
Métodos microbiológicos	5%

4. ESPECIFICIDAD.

Es la medida del grado de interferencia en el análisis de mezclas complejas. Es la habilidad de un método analítico para obtener una respuesta debida únicamente a la sustancia de interés y no a otros componentes de la mezcla.

Criterio de aceptación.

Muestra:	Respuesta:
Placebo	No da respuesta (menos del 2%)
Estándar	Da respuesta (100%)
Placebo cargado	Da respuesta (100%)

Coefficiente de variación.

Métodos espectrofotométricos	2.0%
Métodos volumétricos	2.5%

5. SENSIBILIDAD.

Es la misma cantidad de sustancia que puede detectar el método analítico cuantitativamente bajo las condiciones de operación establecidas. Se evalúa tanto cuantitativamente como cualitativamente respectivamente en base a:

5.1 LÍMITE DE DETECCIÓN.

Es la mínima concentración de una sustancia en una muestra la cual puede ser detectada pero no necesariamente cuantificada, bajo las condiciones de operación establecidas.

Criterio de aceptación.

El intercepto de la línea horizontal trazada dos veces, la longitud del movimiento de la línea base con el límite inferior de confianza de la recta de regresión, se considera el límite inferior de detección al 95% de probabilidad.

5.2. LÍMITE DE CUANTIFICACIÓN.

Es la menor concentración de la sustancia en una muestra que puede ser determinada con precisión y exactitud aceptables bajo condiciones de operación establecidas.

Criterio de aceptación.

Localizar el límite hasta el cual la cantidad detectada corresponde a la cantidad agregada de la sustancia de interés $\pm 5\%$.

5.3. TOLERANCIA DEL SISTEMA.

Es el grado de reproducibilidad de los resultados analíticos obtenidos por el análisis de la misma muestra, bajo modificaciones de las condiciones normales de operación, tales como; diferentes temperaturas, tipos de empaque, condiciones ambientales, etc.

Criterio de aceptación.

Calcular los parámetros cromatográficos en cada caso y establecer el efecto de la variación.

Coefficiente de variación.

	<u>Coefficiente de variación</u>
Métodos cromatográficos	2%
Métodos espectrofotométricos	3%
Métodos volumétricos	3%
Métodos microbiológicos	5%

6. ESTABILIDAD DE LA MUESTRA.

Son las condiciones en las cuales la muestra mantiene constante su propiedad medible en un lapso de tiempo determinado.

Criterio de aceptación.

Si las muestras presentan algún cambio químico o físico, establecer las condiciones de almacenamiento adecuado para las muestras preparadas y analizadas.

PROPIEDAD DE LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
Biblioteca Central