

**PROTOCOLO PARA LA CALIFICACIÓN DE ÁREA Y EQUIPO DE
ENCAPSULADO COMO MATERIAL EDUCATIVO PARA LA ENSEÑANZA
DE LA VALIDACIÓN DE PROCESOS EN LA FES ZARAGOZA, UNAM.**

**Cervantes Martínez, M L; Cruz Antonio, L; Burgos Jara, D; Robles López, F;
y Sandoval López, MC**

Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, Universidad Nacional Autónoma de México.

Batalla 5 de mayo S/N esq. Fuerte de Loreto, Colonia Ejército de Oriente

C.P. 09230 México, D.F.

e-mail: cmml@puma2.zaragoza.unam.mx

PAPIME PE-207406

Rebut: maig 2008. Acceptat: setembre de 2008

ABSTRACT

The Validation of Processes of solid pharmaceutical forms, is an aspect that is contemplated in the education of the Pharmaceutical Technology, since fundamental part in the fulfillment of the NOM 059-SSA1-1993 "Good Practices of Manufacture for establishments of the pharmaceutical chemical industry dedicated to the medicine manufacture" that corresponds to the effective standardisation in Mexico. In this one work the Protocols of Qualification of the encapsulation area and capsule filling machine DOTT BONAPACE of the Pharmaceutical Laboratories Zaragoza were elaborated, like first stage of the validation of processes, like part of the documentary heap and educative material that the students of the race of Biological Pharmaceutical Chemistry require to assure that their experimental work in areas, equipment and processes are able consistently to operate within limits and tolerances settled down in these Protocols.

KEY WORDS: Validation, Protocol of Qualification, capsules, documentation

RESUMEN

La Validación de Procesos de formas farmacéuticas sólidas, es un aspecto que se contempla en la enseñanza de la Tecnología Farmacéutica, ya que se considera parte fundamental en el cumplimiento de la NOM 059-SSA1-1993 "Buenas Prácticas de Fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos" que corresponde a la normatividad vigente en

México. En éste trabajo se elaboraron, como primera fase de la validación de procesos, los Protocolos de Calificación del área de encapsulado y encapsuladora DOTT BONAPACE de los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza, como parte del acervo documental y material educativo que los alumnos de la carrera de Química Farmacéutico Biológica requieren para asegurar que su trabajo experimental en áreas, equipos y procesos son capaces de operar consistentemente dentro de límites y tolerancias establecidas en dichos Protocolos.

PALABRAS CLAVE: Validación, Protocolo de Calificación, cápsulas, documentación

INTRODUCCIÓN

La validación es una parte esencial de las Buenas Prácticas de Fabricación (BPF) esto es, un elemento del programa de Aseguramiento de Calidad asociado con un proceso o producto en particular. Prácticamente todas las regulaciones incluyen a la validación como un aspecto obligatorio. En México el Proyecto de Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-059-SSA1-2004 “Buenas Prácticas de Fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos” da gran peso y relevancia a este tema, así como mayor amplitud en su contenido en comparación con la NOM-059-SSA1-1993 vigente actualmente. La enseñanza de la Tecnología Farmacéutica en la carrera de Química Farmacéutico Biológica de la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, UNAM, se lleva a cabo mediante proyectos de docencia, que siguen la metodología de la investigación científica en su estructura, aplicando las Buenas Prácticas de Fabricación y de Laboratorio, que lleva al cumplimiento de la normatividad vigente en México, los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza son parte esencial en la formación profesional del Químico Farmacéutico Biólogo (QFB) que egresa, ya que cuenta dentro de sus instalaciones con una Planta Piloto donde los estudiantes fabrican distintas formas farmacéuticas llevando a cabo las BPF. Debido a que los Laboratorios Farmacéuticos tienen un registro sanitario ante la Secretaría de Salud, para la elaboración de productos odontológicos, es importante mantenerse actualizado con la regulación nacional dentro de las posibilidades que brinda la Universidad; haciendo hincapié en que los productos que aquí se fabrican sólo tienen como objetivo la Docencia, por lo que se procede a la elaboración de los Protocolos de Calificación del área y equipo de fabricación de Cápsulas de gelatina dura, documentos requeridos y necesarios que servirán como material didáctico de apoyo al proceso de enseñanza-aprendizaje de estos conceptos. Con base a lo anterior, éste trabajo tiene como objetivo evidenciar la reproducibilidad del proceso de encapsulación para asegurar que las características del producto relacionadas con esta etapa se mantienen constantes de lote a lote fabricado, al efectuar la calificación (como una etapa de la Validación de

Procesos) del área de encapsulación de los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza y del equipo que se encuentra en la misma (encapsuladora marca DOTT BONAPACE). La documentación e información generada, será una contribución al conocimiento científico-tecnológico de los alumnos en temas selectos de Tecnología Farmacéutica de la carrera de Química Farmacéutico Biológica (QFB) y que son de suma importancia dentro de la Industria Farmacéutica que actualmente utiliza la Validación como herramienta para demostrar que a través de un proceso específico se obtiene un producto que cumple consistentemente con las especificaciones de calidad establecidas para el consumo humano.

La validación (Cervantes M. 2003) se define como la evidencia documentada que demuestra que a través de un proceso específico se obtiene un producto que cumple consistentemente con las especificaciones de calidad establecidas. Mediante la validación se obtiene la confiabilidad en todos los factores que directa o indirectamente influyen en la calidad del producto; seguridad, eliminando todo tipo de riesgo o confusión. Efectividad, basada en la reproducibilidad de los productos y controles.

Beneficios:

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

DOCUMENTACIÓN

Todas las actividades de proceso dentro de una Planta Farmacéutica deben documentarse (CIPAM 2004). El no documentar es equivalente a decir que la actividad no se hizo ya que no hay forma de comprobar que fue efectuada, por quién, cuándo y dónde se realizó. El objetivo de la documentación es asegurar que existe evidencia para probar que el proceso o sistema trabaja como se desea, que es reproducible y que reúne las especificaciones establecidas y sus atributos de calidad. La documentación debe ser concisa, sin ambigüedad, detallada y completa.

Es esencial en el programa de validación documentar y que todos los documentos que se generen se mantengan en orden. Algunos de éstos importantes a desarrollar durante la Validación de Procesos son:

- Plan Maestro de Validación (PMV)
- Protocolos de calificación de la instalación, servicios y sistemas críticos.
- Protocolo de prueba del proceso y del sistema de cómputo.

- Procedimientos normalizados de operación.
- Informe de validación
- Sistema de Control de cambios.

Plan Maestro de Validación. (PMV). Es un documento que especifica la información necesaria para la validación donde se definen detalles y escalas de tiempo para cada trabajo de ésta a realizar. Las responsabilidades relacionadas con dicho Plan deben ser establecidas dentro de éste (Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme. 2004).

En este documento cada empresa plasmará su filosofía y sentir hacia la validación, cuales son sus objetivos y como pretende alcanzarlos. Se pueden encontrar diferentes tipos de PMV de acuerdo con los objetivos establecidos: a) Integrado, b) Por unidad de fabricación o producto, c) Por especialidad y d) Por planta o área.

El PMV debe ser un documento conciso y claro que incluya al menos: Procesos de producción, procesos de empaque primario, equipo productivo y de acondicionamiento, Métodos Analíticos, programa o aplicaciones computacionales que impactan a la calidad del producto, sistemas críticos, proveedores.

Debe contener además los siguientes datos: Política de validación, estructura organizacional para las responsabilidades de validación, resumen de las instalaciones, sistemas, equipo y procesos a validar, formato a usarse para protocolos y reportes, planeación y programación, Control de Cambios, referencia a documentos existentes.

Protocolo. Es un documento que proporciona los detalles de las partes críticas de un proceso de fabricación, los parámetros que se medirán, el intervalo permitido de variabilidad y la manera en que el sistema se probará. Incluirá la información requerida para producir evidencia documentada de que el proceso reúne las especificaciones predeterminadas para considerarse validado. Algunos de los beneficios de escribir un Protocolos son: proporcionar una imagen completa del proyecto, trabajar en equipo por la asignación de responsabilidades, identificar criterios de aceptación. (Cervantes M. 2003)

Cada entidad a evaluar contará con un protocolo que incluirá como mínimo lo siguiente:

- ◆ Código de identificación del documento.
- ◆ Alcance, depende de la identidad a evaluar.
- ◆ Objetivo de la evaluación.
- ◆ Responsabilidades para las actividades involucradas.
- ◆ Resumen de las características de las entidades a evaluar.

- ◆ Recursos a utilizar.
- ◆ Diagramas de flujo.
- ◆ Criterios de aceptación.
- ◆ Control de cambios.
- ◆ Mantenimiento del estado validado.
- ◆ Referencia a documentos existentes.
- ◆ Glosario.
- ◆ Referencias bibliográficas.
- ◆ Hoja de firmas de elaboración, revisión y aprobación, antes de su ejecución
- ◆ Anexos.

Reporte. Documento que establece la relación entre el Protocolo de Calificación y/o el de validación, que resumirá los resultados obtenidos, comentará las desviaciones observadas y extraerá las conclusiones pertinentes, incluidas las recomendaciones sobre cambios necesarios para corregir las deficiencias. Las partes que constituyen el Reporte son:

- ◆ Resultados.
- ◆ No conformidades detectadas.
- ◆ Dictamen.
- ◆ Fecha de próxima revalidación o calificación.
- ◆ Certificación.
- ◆ Anexos.

Calificación. Es la acción de evaluar y documentar que las cualidades o características de los sistemas, equipos e instalaciones funcionen correctamente y que se obtienen los resultados esperados. El concepto de Calificación solo aplica para evaluaciones hechas a instalaciones (áreas), equipos y sistemas. Las etapas de la Calificación se clasifican como:

- **Calificación de Diseño (CD).** Es la evidencia documentada de que el diseño propuesto de las instalaciones, sistemas y equipo es conveniente para el propósito proyectado. (2)
- **Calificación de la Instalación (CI).** Es la evidencia documentada de que las instalaciones, sistemas y equipo; instalados o modificados, cumplen con el diseño aprobado y con las recomendaciones del fabricante.
- **Calificación de Operación (CO).** Es la evidencia documentada de que las instalaciones, sistemas y equipos operan de acuerdo con los límites de operación

especificados por el fabricante. Debe realizarse basada en pruebas reales y no únicamente en las especificaciones del fabricante.

- **Calificación de Desempeño o Ejecución.** Es la verificación documentada de que el equipo ó sistemas operativos funcionen consistentemente y se tenga la reproducibilidad del proceso de fabricación dentro de las especificaciones y parámetros definidos (Cervantes M. 2003).

Descripción del Área de Fabricación de Cápsulas de los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza. Ubicada en el área de sólidos de la Planta Piloto Farmacéutica de los laboratorios Farmacéuticos Zaragoza, es un cuarto delimitado físicamente de otros cuartos adjuntos, de dimensiones de 236 x 214.2 x 227 cm de largo, ancho y alto, respectivamente, que hacen un volumen total de 11.475 m³, su terminado es con un acabado sanitario. Clasificada como clase “E” (Preparación de formas farmacéuticas no estériles), de acuerdo al Proyecto de Norma Oficial Mexicana (PROY-NOM-059-SSA1-2004) por el tipo de proceso que en ella se realiza; llenado de cápsulas de gelatina dura con formulaciones en polvo (Méndez S. 2008). (Ver fotografía 1 y 2).



Fotografía No. 1



Fotografía No. 2

Las fotografías 1 y 2 muestran el área de fabricación de cápsulas de gelatina dura en los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza, se observa su delimitación con otras áreas y sus acabados sanitarios

Descripción del Equipo. Encapsuladora semi-automática marca DOTT BONAPACE & C diseñada en dos partes, una Orientadora de cápsulas, en donde se realiza el acomodo preciso de las cápsulas vacías, y una Llenadora de cápsulas que consta de 150 cavidades para llevar a cabo una producción promedio de 3000 cápsulas/hora con dos operarios y 1,500 cápsulas/hora con un

operario. La encapsuladora puede utilizar los tipos de cápsulas: Snap-Fit o Lock, Coni Snap y estándar (DOTT BONAPACE & C Pharmaceutical Machinery Division. 2007). (Fotografías 3 y 4).

METODOLOGÍA

Como inicio se realizó una revisión bibliográfica sobre la terminología general de la Validación de Procesos y el Plan Maestro de Validación, posteriormente se continuó en el siguiente orden las actividades realizadas: (Méndez S. 2008)

1. Evaluar las condiciones físicas del área y equipo mediante una inspección visual.
2. Recopilar la documentación relacionada al área: planos arquitectónicos, Procedimiento Normalizado de Operación ya existente, limpieza (PNO).
3. Recopilar la documentación relacionada a la encapsuladora (manual del proveedor del equipo, PNO de Operación y Limpieza).
4. Actualizar PNO's recopilados (verificar vigencia, contenido y redacción).



Fotografía No. 3



Fotografía No. 4

La fotografía No.3 muestra la parte que corresponde a la Llenadora y la No. 4 a la Orientadora de la encapsuladora DOTT BONAPACE, equipo calificado como parte de la Validación de Procesos.

5. Elaborar PNO de limpieza, desarmado y armado de la encapsuladora de acuerdo al Procedimiento Normalizado para escribir, revisar y aprobar procedimientos PNO-0001-03-05.
6. Generar los PNO's para la elaboración de protocolos y reportes de calificación de acuerdo al PNO-0001-03-05.
7. Elaborar protocolo para la calificación del área de acuerdo al Procedimiento Normalizado de Operación para elaborar protocolos de calificación de áreas PNO-0134-07-01.
8. Elaborar protocolo para la calificación de equipo de acuerdo al Procedimiento Normalizado de Operación para elaborar protocolos de calificación de equipo PNO-0135-07-01.

Calificación de Área. Se realizó de acuerdo al protocolo para la calificación del área de encapsulado código P-0009-07-01.

- a. Calificación de Instalación: Se verificó que el área cumpla con las especificaciones establecidas por el PROY-NORM-059-SSA1-2004 en el numeral 8. Diseño y construcción de un establecimiento de la industria químico farmacéutica. (Iluminación, contactos eléctricos, extracción e inyección de aire, acabados, etc).
- b. Calificación de Operación: Se verificó que todos los elementos del área funcionen correctamente (Voltaje de contactos eléctricos, flujo de personal, encendido y apagado de lámparas, etc.)
- c. Calificación de Desempeño: Se verificaron las condiciones ambientales, midiendo Temperatura, % de Humedad Relativa, Número de partículas totales, Cambios de Aire por Hora, Presiones Diferenciales y monitoreo microbiológico por placa, tanto en condiciones estáticas como dinámicas establecidas por el PROY-NORM-059-SSA1-2004 en el Apéndice A.
- d. Se registraron los resultados obtenidos en el protocolo correspondiente.
- e. Se elaboró el informe final de la calificación del área de acuerdo al Procedimiento Normalizado de Operación para la elaboración de reportes de calificación PNO-0142-07-01, analizar los resultados y hacer las conclusiones pertinentes.

Calificación de la Encapsuladora. Se realizó de acuerdo al protocolo de calificación de la encapsuladora marca DOTT BONAPACE con número de código P-0010-07-01.

- a. Calificación de Instalación: Se verificó que el equipo cumpla con las especificaciones del manual del proveedor para su instalación.
- b. Calificación de Operación: Se verificó que todos sus componentes funcionen correctamente a acuerdo al PNO-0085-07-03 para el manejo de la encapsuladora marca BONAPACE.
- c. Calificación de Desempeño: Se fabricó un lote de 600 cápsulas de Pharmatose DCL 11 para cada tamaño de cápsula evaluada (0, 1, 2), muestreando 10 unidades entre cada llenado de 150 cápsulas en cinco puntos diferentes definidos. Se realizó la prueba de variación de masa y con los resultados obtenidos efectuando un análisis estadístico utilizando Cp y CPk para cada punto muestreado por lote.
- d. Se registraron los resultados obtenidos en el protocolo correspondiente.
- e. Elaboración del informe final de la calificación del área de acuerdo al Procedimiento Normalizado de Operación para la elaboración de reportes de calificación PNO-0142-07-01, analizar los resultados y hacer las conclusiones pertinentes.

RESULTADOS

Con los resultados obtenidos se logró la actualización en la vigencia de Procedimientos Normalizados de Operación (PNO's) ya existentes inherentes al área de encapsulado, así como la generación de nuevos documentos como los Protocolos de Calificación y los correspondientes Reportes finales de la misma, (ver cuadro No. 1), los cuales se aplicaron y mostraron en su información el cumplimiento en cuanto a la calificación de instalación, operación y desempeño del área y equipo de fabricación de cápsulas de gelatina dura, así como también se pudieron detectar todas aquellas no conformidades que llevaron a la toma de decisiones para efectuar los cambios pertinentes al área y equipo calificado.

A. Protocolo para la calificación del área de encapsulado: Consta de 26 hojas, el documento se encuentra organizado de acuerdo a las siguientes secciones, donde se encuentran registrados los resultados.

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

B. Protocolo de calificación de la encapsuladora marca DOTT BONAPACE. Consta de 45 hojas, el documento se encuentra organizado de acuerdo a las siguientes secciones, donde se encuentran registrados los resultados.

Sección 1 Información general.

Sección 2 Calificación de la Instalación.

- ◆ Sección 2.1 Calificación de Instalación de la Orientadora.
- ◆ Sección 2.2 Calificación de Instalación de la Llenadora.
- ◆ Sección 2.3 Accesorios.

Sección 3 Calificación de Operación.

- ◆ Sección 3.1 Verificación de Operación de la Orientadora.
- ◆ Sección 3.2 Verificación de Operación de la Llenadora.
- ◆ Sección 3.3 Verificación de Operación de los componentes de la Llenadora.

Sección 4 Calificación del Desempeño.

Sección 5 Reporte de calificación.

Sección 6 Anexos.

Discusión de Resultados.

Una gran parte del desarrollo de este proyecto se enfocó a reunir, revisar, actualizar y generar la documentación necesaria (PNO's relacionados al área y equipo, Protocolos y Reportes, Certificados de calibración) y requerida para efectuar la calificación de Instalación, Operación y Desempeño de cada entidad evaluada. Durante la calificación de área se observaron desviaciones, como el que no cerrara correctamente la puerta, la presencia de daños arquitectónicos y el número de partículas/m³ que no cumplían con las especificaciones establecidas en el PROY-NORM-059-SSA1-2004, sin embargo dado que estos problemas no pudieron ser solucionados de inmediato durante la calificación correspondiente, solo se informó

al responsable de la planta quien debe tomar las acciones correctivas pertinentes.

Cuadro No. 1 Documentos Generados, como parte documental necesaria para la calificación de área y equipo.

Nombre del documento	Código de identificación	Vigencia
Procedimiento Normalizado de Operación para elaborar protocolos de calificación de áreas (Ver anexo 1).	PNO-0134-07-01	abril del 2007-Abril 2009
Procedimiento Normalizado de Operación para la elaboración de protocolos de calificación de equipo (Ver anexo 2).	PNO-0135-07-01	abril del 2007-Abril 2009
Procedimiento Normalizado de Operación de limpieza, desarmado y armado de la encapsuladora BONAPACE.	PNO-0141-07-01	abril del 2007-Abril 2009
Procedimiento Normalizado de Operación para la elaboración de reportes de calificación (Ver anexo 3).	PNO-0142-07-01	Octubre del 2007- Octubre 2009
Protocolo de calificación del área de encapsulado.	P-009-07-01	N/A
Reporte de calificación del área de encapsulado.	P-009-07-01*	N/A
Protocolo de calificación de la encapsuladora marca DOTT BONAPACE.	P-0010-07-01	N/A
Reporte de calificación de la encapsuladora marca DOTT BONAPACE.	P-0010-07-01*	N/A

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

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

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

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

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

CONCLUSIONES

La generación de materiales educativos como son los Protocolos y Reportes de Calificación de área y equipo, han demostrado que la enseñanza teórica con su aplicación en escenarios reales, como los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza, contribuyen al conocimiento científico-tecnológico de los alumnos en temas selectos de Tecnología Farmacéutica como un modelo didáctico para que puedan generar proyectos similares a éste o nuevos proyectos, en su desarrollo profesional, en el área de Validación de Procesos de formas farmacéuticas sólidas.

La calificación del área de encapsulado y de la encapsuladora marca DOTT BONAPACE & C (llenadora modelo B/B-3/S con número de inventario UNAM 206279 y orientadora modelo A/B-A/S con número de inventario UNAM 206280) demuestra que cumplen con su principal objetivo que es propiciar el proceso de enseñanza-aprendizaje en los alumnos de la carrera Química Farmacéutico Biológica., dando cumplimiento de esta manera, a la normatividad vigente en México.

Este trabajo deja información teórica y práctica relacionada a la Validación de Procesos, que puede ser utilizada por los estudiantes que deseen conocer estos temas mas a fondo, dado que en el Plan de Estudios no contempla un análisis detallado del mismo, así mismo, con la documentación generada, sirve como fuente de información para la calificación posterior de otras áreas y equipos de la Planta Piloto Farmacéutica de los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza.

BIBLIOGRAFIA

- Cervantes M., Gómez C., et al. (2003) Tópicos selectos de tecnología farmacéutica. Validación de procesos. México: Asociación Farmacéutica Mexicana A.C. Págs. 14-17
- Comisión Interinstitucional de Buenas Prácticas de Fabricación (Cipam). Manejo de No Conformidades; Monografía Técnica No. 20, México, D.F, 2004.

- DOTT BONAPACE & C Pharmaceutical Machinery Division. Instruction manuals, semi-automatic capsule inserter (Mod.AB-4S) and capsule filling machine (Mod. BB-3S).
 - Méndez S., Olivares A. Calificación del área de Encapsulado y encapsuladora marca BONAPACE de los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza. Universidad Nacional Autónoma de México. Facultad de estudios Superiores Zaragoza. Tesis 2008
 - México. Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza. (2005). Procedimiento Normalizado de Operación para escribir, revisar y aprobar procedimientos PNO-0001-03-05.
 - México. Secretaria de Salud. (2005) Proyecto de Norma Oficial Mexicana, PROY-NOM-059-SSA1-2004, Buenas Prácticas de Fabricación para Establecimientos de la Industria Químico Farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos (modifica a la NOM-059-SSA1-1993, publicada el 31 de julio de 1998).
 - Panacea @. Notas galénicas: Cápsulas. [en Internet] Navascués I., Hernández F. [Citado el 20/feb/2007, 20:00], disponible en <www.medtrad.org/panacea/IndiceGeneral/n13-14_tradyterm-navascues.pdf>
 - Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme. Recommendations on Validation Master plan, installation and operational qualification, non-sterile process validation, cleaning validation. [en Internet] 1 July 2004. [citado el 14/mar/2007, 13:44] Disponible en <<http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-4/pdfs-en/cap2en200408.pdf>>
-