



DOI: 10.23857/dc.v5i2.946

Ciencias técnica y aplicada
Artículo de investigación

Validación de tabletas de carbonato de calcio

Validation of calcium carbonate tablets

Validação de comprimidos de carbonato de cálcio

Frella Soraya García-Larreta ^I
soraya.garcial@ug.edu.ec

Ana Mercedes Grijalva-Endara ^{II}
ana.grijalvae@ug.edu.ec

Jorge Enrique Vera-Santos ^{III}
j.verasantos@hotmail.com

Walter Enrique Mariscal-Santi ^{IV}
walter.mariscals@ug.edu.ec

***Recibido:** 08 de febrero de 2019 ***Aceptado:** 10 de marzo de 2019 *** Publicado:** 05 de abril de 2019

^I Magíster en Diseño Curricular, Química y Farmacéutica. Docente de la Universidad de Guayaquil, Guayaquil, Ecuador.

^{II} Magíster en Auditoria de Gestión de la Calidad, Magister en Cambio Climático, Química y Farmacéutica, Docente de la universidad de Guayaquil, Guayaquil, Ecuador.

^{III} Químico y Farmacéutico, Docente de la universidad de Guayaquil, Guayaquil, Ecuador.

^{IV} Magíster en Diseño Curricular, Abogado de los Tribunales y Juzgados de la República del Ecuador, Licenciado en Ciencias Sociales y Políticas, Químico y Farmacéutico, Docente de la Universidad de Guayaquil, Guayaquil, Ecuador.

Resumen

La realización del presente trabajo consistió en llevar a cabo la validación del proceso de acondicionamiento y empaque de tabletas de Carbonato de calcio en sus diferentes presentaciones comerciales debido al cambio de proveedor en el proceso, por medio de un Protocolo de Validación que es donde se identificó los pasos a seguir, el diagrama de flujo de la fabricación incluyendo los ensayos a realizar y el criterio de aceptación de cada uno, el método de validación junto con el plan de muestreo por cada etapa del proceso a evaluar y los datos que se recolectarán y como serán evaluados. Realizando el levantamiento de datos de los dos lotes productivos y documentándolo en el informe técnico utilizando la herramienta estadística Minitab Statistical Software con la cual se realizaron cartas de control, estudios de capacidad Cp y Cpk, controles estadísticos de procesos, gráficas de control e histogramas de capacidad de proceso. Obteniendo resultados dentro de especificaciones y bajo control, demostrando que el proceso es adecuado, lineal y centrado por lo cual se puede reducir la inspección o muestreo durante los procesos productivos debido a que la probabilidad de que ocurra una no conformidad es mínima. Se validó el proceso acondicionamiento y empaque con un proveedor Nacional confirmando que su producto es apto para la necesidad requerida, además en relación con el proveedor Internacional (Alemania), se obtiene tiempos de entregas más cortos y por ende costos bajos. Si bien es cierto la calidad de los materiales de proveedores internacionales es muy alta, el presente trabajo buscó fomentar el consumo de materiales nacionales siempre y cuando cumplan con las exigencias y especificaciones para la cual son destinadas. Finalmente se sugiere continuar con el estudio realizando la Estabilidad On Going con el propósito de monitorear el producto durante su vida útil.

Palabras claves: Validación; estabilidad; On Going; Cp y Cpk.

Abstract

The purpose of this paper was to design a forensic audit strategy for the prevention of business fraud, which allows to cover the methodologies and steps in a simpler and direct way, in order to contribute to the proper handling of the opinion on the incidence of the financial statements. As a contribution for administrative systems. Based theoretically on the conceptions that on forensic audit and corporate fraud expose Rodríguez (2002) and Ciro (2017), respectively. The materials and methods used are

Validación de tabletas de carbonato de calcio

inclined towards empirical research (Martínez and Martínez: 1996), Qualitative (Hernández, Fernández and Baptista: 2014), Documentary type (Arias 2012), with a broad and systemic approach based on a holistic configuration. Hurtado (2010). The information collection techniques were bibliographic field design, general reading of texts, documentary observation (meta-analysis) and registration, analysis of sources, review of specialized literature and extraction of bibliographic data. The instruments used are limited to underlining, signing, appointments and reference notes, text extension, construction and presentation of indexes. Similarly, the unit of analysis is comprised by the paradigm and the research itself. The analysis techniques were oriented to bibliographic verification of documentary sources, as well as reading, interpretation and analysis in a deep epistemic exploration. From what was found in the investigative investigation process, a series of information relevant to the construction of the strategy design aimed at the prevention of business fraud was compiled, so that the fundamental aspects of the internal controls affecting the companies could be characterized. accounting processes.

Keywords: Validation, stability, On Going, Cp and Cpk.

Resumo

A realização do presente trabalho consistiu em realizar a validação do processo de condicionamento e empacotamento de pastilhas de carbonato de cálcio em suas diferentes apresentações comerciais devido à mudança de fornecedor no processo, através de um Protocolo de Validação que é onde foi identificado os passos a seguir, o fluxograma de fabricação incluindo os testes a serem realizados e os critérios de aceitação de cada um, o método de validação juntamente com o plano de amostragem para cada estágio do processo a ser avaliado e os dados a serem coletados e Como eles serão avaliados? Realizando a coleta de dados dos dois lotes produtivos e documentando-os no relatório técnico usando a ferramenta estatística Minitab Statistical Software com os quais gráficos de controle, estudos de capacidade Cp e Cpk, controles estatísticos de processo, gráficos de controle e histogramas de capacidade de processo Obtenção de resultados dentro das especificações e sob controle, demonstrando que o processo é adequado, linear e focado para que a inspeção ou amostragem possa ser reduzida durante os processos de produção, pois a probabilidade de ocorrência de uma não conformidade é mínima. O processo de acondicionamento e embalagem foi validado com um fornecedor Nacional confirmando que seu produto é adequado para a necessidade requerida, além do

Validación de tabletas de carbonato de calcio

fornecedor internacional (alemão), tempos de entrega mais curtos e, portanto, baixos custos são obtidos. Embora seja verdade que a qualidade dos materiais de fornecedores internacionais é muito alta, este trabalho procurou incentivar o consumo de materiais nacionais, desde que atendam aos requisitos e especificações a que se destinam. Por fim, sugere-se continuar com o estudo executando Stability On Going com o objetivo de monitorar o produto durante sua vida útil.

Palavras-chave: Validação; estabilidade; No indo; Cp e Cpk.

Introducción

Actualmente para satisfacer las necesidades del consumidor: identidad, pureza, potencia, seguridad y eficacia, las industrias farmacéuticas buscan desarrollar productos de excelente calidad de tal manera que cumplan con las características esperadas.

El esfuerzo de estas industrias se ve representado en el control de cada uno de los productos que fabrican, tanto en diseñar, mantener y asegurar la calidad; mismo que se traduce en las Buenas Prácticas de Manufactura cuyo objetivo es enlazar criterios orientados a obtener la calidad del producto, verificar el proceso paso a paso y reproducibilidad lote a lote.

La aparición de nuevas tecnologías, así como el aumento de la competencia en las industrias farmacéuticas, generan la necesidad de tener procesos óptimos que proporcionen medicamentos de alta de calidad, por medio de procesos capaces y robustos para cumplir con especificaciones, minimizando las posibilidades de errores de cada una de las etapas del proceso de fabricación.

Para las certificaciones de las Buenas Prácticas de Manufactura es indispensable como requisito la Validación de Procesos, el cual garantizará la calidad absoluta del producto.

El cambio de proveedores tanto de materias primas, material de acondicionamiento y empaque en procesos definidos, pueden acarrear problemas al producto final, debido a la calidad inestable de estos variando de lote a lote, perjudicando a la empresa por las quejas, reclamos y devoluciones que se generan por parte de los consumidores, de aquí la importancia de tener un proceso validado donde se puede identificar de manera rápida la causa de una No conformidad, ya sea por fallas en el proceso (maquinaria) o por problemas en materiales y materias primas utilizados.

Validación de tabletas de carbonato de calcio

El requerimiento de las materias primas, material de acondicionamiento y empaque que ingresa a la planta pasa por un control de calidad en donde se aprueba o se rechaza dependiendo del cumplimiento de especificaciones, al realizar un cambio en proveedores de estos elementos es necesario validarlo para confirmar que estos no afecten negativamente las características de calidad del producto final.

En la actualidad se trabaja con un proveedor de material de acondicionamiento (PVC + ALUMINIO) y empaque originario de una empresa Alemana. La planificación, compra y recepción de los mismos está representado en largos tiempos de entrega y costos elevados debido al importe de estos materiales hacia Ecuador, por este motivo se considera la posibilidad de un cambio de proveedor de internacional a nacional aminorando dichos costos y tiempos de entrega, validando que los materiales no perjudiquen la calidad final del producto. En el Ecuador estas empresas de materiales de acondicionamiento se encuentran en sus primeros años y en crecimiento, y no todas han completado la implementación de las BPM ni validado sus procesos. Por lo que la calidad de sus productos es cuestionable variando de lote en lote, afectando los procesos de sus clientes (empresas farmacéuticas), representado en paros imprevistos, horas muertas, reprocesos y rechazos. De aquí surge la necesidad de validar todo cambio que se realice en cualquier etapa del proceso de fabricación.

Si bien es cierto la calidad de los materiales de proveedores internacionales es muy alta, se quiere fomentar el consumo de materiales nacionales siempre y cuando cumplan con las exigencias y especificaciones para la cual son destinadas.

La empresa donde se efectuará el presente trabajo de investigación elabora y comercializa productos farmacéuticos entre ellos sólidos orales que constituye un 45% de la producción total, inserto aquí están las tabletas de Carbonato de calcio en tres presentaciones comerciales que son PTO (producto terminado Original) x 12 tabletas, PTI (producto terminado Institucional) x 24 tabletas y PTMM (producto terminado muestra médica) x 2 tabletas. Con una producción anual de 28'312'500 de tabletas el cual el 70% está destinado para la venta Institucional al Ministerio de Salud Pública, el 20% a farmacias locales y el 10% entregado como muestras médicas a Hospitales y Centros de Salud.

Validar un proceso de fabricación, en teoría, debería realizarse solo una vez, el proceso de producción de tabletas de Carbonato de calcio se encuentra validado en la empresa objeto del estudio. Sin embargo, el cambio de proveedor del material de acondicionamiento y empaque amerita una re-

Validación de tabletas de carbonato de calcio

validación que asegure que estos no perjudicarán las características del proceso ni la calidad del producto resultante.

La validación es resultado de la constante búsqueda del sector farmacéutico privado y oficial de asegurar la calidad de los medicamentos. (Moreno, López, & Alvarado, 2017)

El presente trabajo de investigación pretende realizar la re-validación del proceso de acondicionamiento y empaque de tabletas de Carbonato de calcio, desde la recepción de la materia prima en el área de fabricación hasta el empaque final del producto.

Metodología

El presente trabajo de investigación es desarrollado con una metodología Estadística Descriptiva, por medio de una Re-validación del proceso debido a cambios de materiales de empaque y acondicionamiento. Basada en la recolección de datos generados durante la actual operación del producto de tabletas de Carbonato de Calcio.

El estudio requiere de la evaluación del proceso, seleccionando un porcentaje de muestras representativo en las etapas de fabricación (mezcla de activo + excipientes), compresión (peso promedio, dureza, friabilidad, desintegración), acondicionamiento (control visual de blíster, blíster completo, prueba de sellado y hermeticidad) y empaque (correcto codificado, fechas de elaboración y expiración, empaque completo: inserto+blíster)

El Protocolo de Validación aplica al proceso de fabricación del producto de tabletas de Carbonato de calcio, desde la recepción de la materia prima en el área de fabricación hasta el empaque final del producto.

Se toma como fuente de evaluación los atributos y variables propios del proceso de manufactura, acondicionamiento y empaque, tales como:

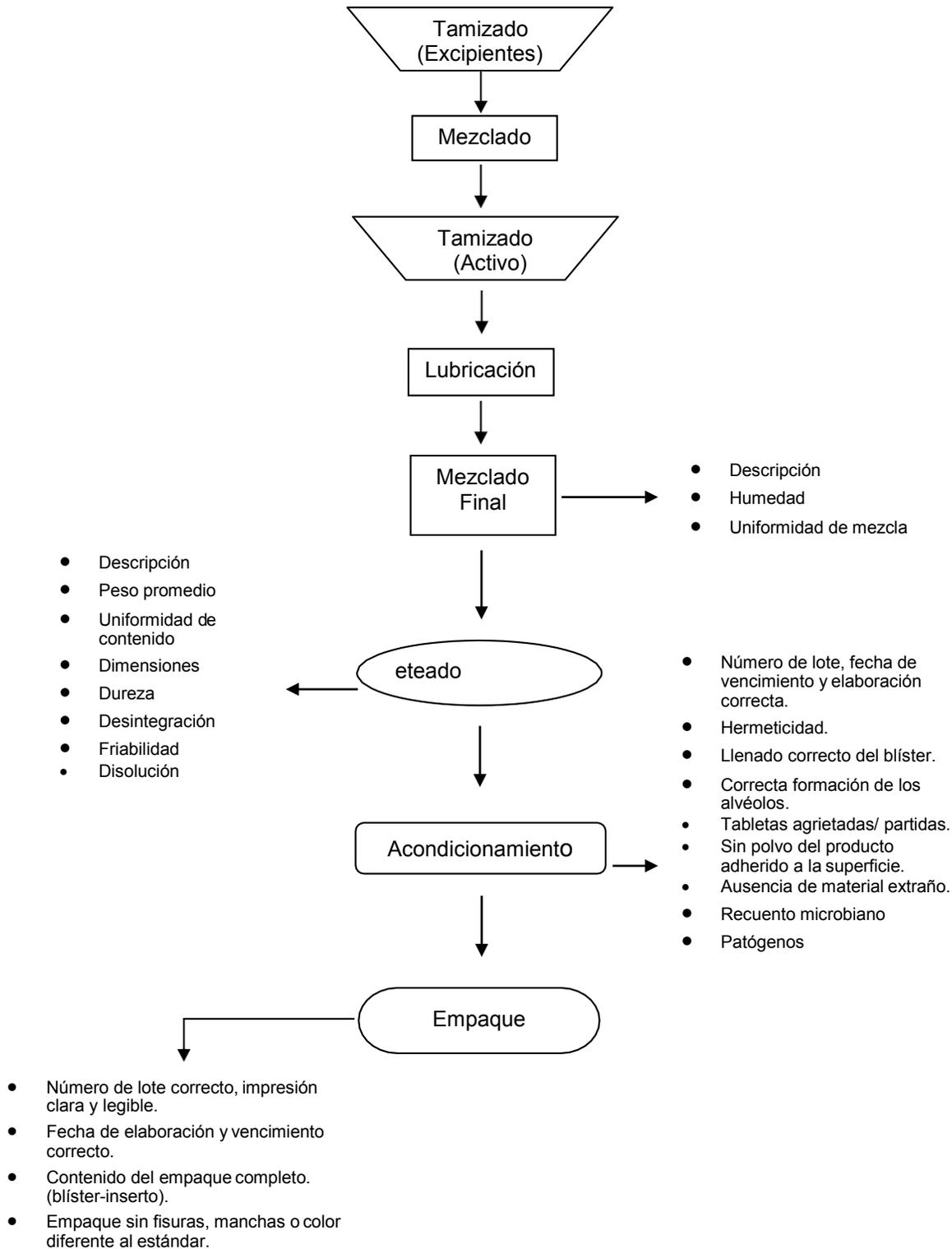
El número de muestras a tomar para la evaluación de cada uno de los parámetros establecidos durante el proceso, debe asegurar la representatividad del lote, para ello se tomará muestras durante el: inicio, medio y final del proceso. La cantidad de muestra a tomar se define en el Protocolo de Validación.

Validación de tabletas de carbonato de calcio

Se identifica en el Protocolo de Validación, el producto deberá cumplir con las especificaciones establecidas en la empresa.

Validación de tabletas de carbonato de calcio

DIAGRAMA DE FLUJO DEL PROCESO



Análisis de puntos críticos

Para la evaluación de los puntos críticos del proceso de fabricación, acondicionamiento y empaque, se realizarán cartas de control que es una representación gráfica de una característica de un proceso, detectándose los problemas antes de que ocurran, o en el momento en que aparecen, y aplicándose inmediatamente las acciones correctivas.

Metodología de validación

Se describe detalladamente las pruebas a realizarse en cada etapa:

Elaboración de la mezcla:

Para confirmar que todos los parámetros considerados durante la preparación de la mezcla están dentro de especificaciones previamente establecidas se procedió de la siguiente manera:

Al finalizar el mezclado final se realiza el respectivo muestreo (aprox. 50g c/u), éstas se extraerán de 10 lugares distintos del mezclador correspondientes a dos profundidades distintas dentro del equipo.

Estas muestras serán debidamente rotuladas indicando nombre del producto, lote y posición del mezclador de donde fue tomada, las cuales serán entregadas al departamento de Control de Calidad Físico-químico para análisis respectivos cuyos resultados serán anexados en el reporte final.

Luego se realizan los siguientes ensayos:

Uniformidad de mezcla

Descripción

Humedad

Compresión:

Para comprobar la producción de tabletas dentro de especificaciones durante el proceso de compresión de manera reproducible se tomó en cada lote muestras de la siguiente manera: y se realizaron los siguientes ensayos:

Acondicionamiento (Blisteadado):

Se tomaron 10 blíster cada 15 min durante las horas que se prolongue el proceso. Los parámetros a controlar durante el proceso de acondicionamiento son los siguientes:

Criterios de aceptación

Los límites de aceptación considerados para cada uno de los parámetros a controlar de cada fase del proceso de fabricación se detallan en las especificaciones del producto terminado.

Reporte de desvíos

Si durante la realización de la validación del proceso surge cualquier No Conformidad o Desvío éstos han sido registrados debidamente en el reporte de validación, y se tomaron las acciones correspondientes para solucionar la deficiencia detectada.

Resultados

Uniformidad de mezcla:

De la toma realizada en los diferentes puntos de muestreo de cada uno de los lotes, se obtienen resultados dentro de especificaciones entre 95% - 105%, cumpliendo con el ensayo de uniformidad de mezcla.

Descripción:

Ambos lotes cumplen con el ensayo de descripción descritos en el PT.VAL.001.

Humedad:

Tanto L1024F17-L1025F17 presentan la humedad del polvo inferior al límite superior, por lo cual ambos lotes cumplen con el ensayo de humedad descrito en el PT.VAL.001.

Validación de tabletas de carbonato de calcio

Compresión:

L1024F17: 7 tabletas defectuosas no excediendo la cantidad máxima permitida de 10 tabletas. Cumpliendo con el ensayo de descripción de tabletas de Carbonato de calcio descrito en el PT.VAL.001.

L1025F17: 6 tabletas defectuosas no excediendo la cantidad máxima permitida de 10 tabletas. Cumpliendo con el ensayo de descripción de tabletas de Carbonato de calcio descrito en el PT.VAL.001.

Peso promedio:

Control L1024F17: podemos afirmar que los pesos se encuentran ligeramente de la media hacia el límite inferior, pero se encuentran bajo control y dentro de especificación. Esta tendencia no representa un patrón fuera de control debido a que es una política interna de la empresa manejarse en ese rango por mermas durante todas las etapas del proceso para el cumplimiento del total de unidades previstas.

Capacidad de proceso de peso promedio L1024F17: Se obtiene un Cp y Cpk de 1,81 indicando que nuestro proceso es lineal y se encuentra centrado, con el Cp de 1,81 demuestra que el proceso es adecuado por lo cual se puede reducir la inspección o muestreo durante los procesos productivo debido a que la probabilidad de que ocurra un fuera de control es mínima.

Histograma de capacidad: El proceso productivo de tabletas de Carbonato de calcio en el lote L1024F17 cumple con el ensayo de peso promedio descrito en el PT.VAL.001.

Control L1025F17: Los pesos se encuentran ligeramente de la media hacia el límite inferior, pero se encuentran bajo control y dentro de especificación. Esta tendencia no representa un patrón fuera de control debido a que es una política interna de la empresa manejarse en ese rango por mermas durante todas las etapas del proceso para el cumplimiento del total de unidades previstas.

Capacidad de proceso de peso promedio L1025F17: Se obtiene un Cp y Cpk de 1,71 indicando que nuestro proceso es lineal y se encuentra centrado, con el Cp de 1,71 demuestra que el proceso es

Validación de tabletas de carbonato de calcio

adecuado por lo cual se puede reducir la inspección o muestreo durante los procesos productivo debido a que la probabilidad de que ocurra un fuera de control es mínima.

Histograma de capacidad: la tendencia hacia donde está dirigido los resultados es hacia el límite inferior.

El proceso productivo de tabletas de Carbonato de calcio en el lote L1025F17 cumple con el ensayo de peso promedio descrito en el PT.VAL.001.

Uniformidad de contenido:

Las tabletas de Carbonato de calcio del lote L1024F17 cumplen con los requisitos de uniformidad de contenido descrito en el PT.VAL.001 obteniendo un resultado de $AV=4,307\%$.

Las tabletas de Carbonato de calcio del lote L1025F17 cumplen con los requisitos de uniformidad de contenido descrito en el PT.VAL.001 obteniendo un resultado de $AV=3,912\%$.

Diámetro y Altura:

Diámetro: Los valores de diámetros de tabletas de Carbonato de calcio se encuentran bajo control y dentro de especificación.

Altura: Los valores de altura de tabletas de Carbonato de calcio se encuentran bajo control y dentro de especificación.

Lote 1024F17 cumple con ensayo de diámetro y altura de tabletas de Carbonato de calcio descrito en el PT.VAL.001.

Diámetro: Los valores de diámetros de tabletas de Carbonato de calcio se encuentran bajo control y dentro de especificación.

Altura: Los valores de altura de tabletas de Carbonato de calcio se encuentran bajo control y dentro de especificación.

Lote 1025F17 cumple con ensayo de diámetro y altura de tabletas de Carbonato de calcio descrito en el PT.VAL.001.

Validación de tabletas de carbonato de calcio

Dureza:

L1024F17: Los valores de dureza como se observa en el grafico control se encuentran de la media hacia el límite superior, pero se encuentran bajo control y dentro de especificación. Si bien es cierto los valores tienen la tendencia hacia el límite superior esta no representa un problema debido al peso de la tableta que requiere de una dureza alta, este ensayo se corroborara con los ensayos de desintegración y disolución de las tabletas.

L1025F17: Los valores de dureza como se observa en el grafico control se encuentran de la media hacia el límite superior, pero se encuentran bajo control y dentro de especificación. Si bien es cierto los valores tienen la tendencia hacia el límite superior esta no representa un problema debido al peso de la tableta que requiere de una dureza alta, este ensayo se corroborara con los ensayos de desintegración y disolución de las tabletas.

Los lotes L1024F17 y L1025F17 cumplen con el ensayo de dureza descrito en el PT.VAL.001, encontrándose dentro de especificación entre 10 - 18 kp.

Friabilidad:

De las tomas realizadas en los diferentes puntos de muestreo de cada uno de los lotes, se obtienen resultados dentro de especificaciones máximo 1.5% p/p, cumpliendo con el ensayo de friabilidad descrito en el PT.VAL.001.

Disolución:

L1024F17: Cumple con el ensayo de disolución, ninguna de las unidades es menor que Q+5%. Obteniendo un resultado promedio de 93.66%.

L1025F17: Cumple con el ensayo de disolución, ninguna de las unidades es menor que Q+5%. Obteniendo un resultado promedio de 95.33%

Desintegración:

De las tomas de muestras realizadas en los diferentes puntos de muestreo de cada uno de los lotes, se obtienen resultados dentro de especificaciones máximo 30 min., cumpliendo con el ensayo de desintegración descrito en el PT.VAL.001.

Acondicionamiento (Blistead)

PTO X 12 TABLETAS - L1024F17:

Iniciado el proceso de acondicionamiento y empaque se trabaja con un nuevo proveedor nacional de PVC y aluminio, teniendo inconveniente en el proceso de blistead del PTO (producto terminado original), presentando problemas con la correcta formación del alveolo: presencia de material quemado y arrugado, esto debido a las características termoformables del material (PVC+ACLAR) al contacto con las temperaturas de las placas de formado de la máquina, se realizaron pruebas de temperaturas óptimas (placa superior: 110°C y placa inferior: 115°C) para el correcto formado del material, esto represento tiempo muerto y consumo de material. Una vez definidas temperaturas de trabajo se proceden a documentarlas en un Plan de Control (ON TARGET) que es en donde se define los parámetros para el proceso de acondicionamiento de tabletas de Carbonato de calcio, evitando que en la calibración de un nuevo lote exista tiempo muerto y desperdicio de material. Como acción preventiva se realiza la revisión del 100% del lote para evitar posibles no conformidades y reclamos de los clientes.

El acondicionamiento de PTO es aprobado cumpliendo con especificaciones.

PTI X 24 TABLETAS - L1024F17:

Se trabaja con parámetros definidos en ON TARGET, el material no presenta ningún inconveniente, ni paros imprevistos.

El muestreo se lo realiza conforme a lo establecido en el Protocolo de Validación, 10 blíster cada 15 minutos durante el proceso de acondicionamiento.

El acondicionamiento de PTI es aprobado cumpliendo con especificaciones.

Validación de tabletas de carbonato de calcio

PTMM X 2 TABLETAS - L1024F17:

Se trabaja con parámetros definidos en ON TARGET, el material no presenta ningún inconveniente, ni paros imprevistos.

El acondicionamiento de PTMM es aprobado cumpliendo con especificaciones.

PTO X 12 TABLETAS - L1025F17:

Se trabaja con parámetros definidos en ON TARGET, el material no presenta ningún inconveniente, ni paros imprevistos.

El acondicionamiento de PTO es aprobado cumpliendo con especificaciones.

PTI X 24 TABLETAS - L1025F17:

Se trabaja con parámetros definidos en ON TARGET, el material no presenta ningún inconveniente, ni paros imprevistos.

El acondicionamiento de PTI es aprobado cumpliendo con especificaciones.

PTMM X 2 TABLETAS - L1025F17:

Se trabaja con parámetros definidos en ON TARGET, el material no presenta ningún inconveniente, ni paros imprevistos.

El acondicionamiento de PTMM es aprobado cumpliendo con especificaciones.

La Validación del proceso de acondicionamiento y empaque de tabletas de Carbonato de calcio en diferentes presentaciones comerciales, queda definida con el proveedor Nacional confirmando que su producto es apto para la necesidad requerida, además en relación con el proveedor Internacional (alemán), se obtiene tiempos de entregas más cortos y por ende costos bajos.

Conclusión

El material de empaque, no presenta ningún inconveniente, ni paros imprevistos en las presentaciones comerciales, PTO, PTI y PTMM.

El envase secundario tanto del PTO, PTI y PTMM del lote L1025F17 es aprobado cumpliendo con especificaciones descritas en el PT.VAL.001.

Se presenta el desvío en el acondicionamiento PTO por incorrecta formación del alveolo donde se sitúan las tabletas de Carbonato de calcio presentando quemaduras y partes arrugadas, cerrando el desvío definiendo los parámetros de trabajo descritos en el ON TARGET.

Realizado el levantamiento de datos de los dos lotes productivos se obtienen resultados dentro de especificaciones y bajo control declarados en el PT.VAL.001, demostrando que el proceso es adecuado, lineal y centrado, por tanto, se considera el proceso de acondicionamiento y empaque de tabletas de Carbonato de calcio Validado.

Referencias Bibliográficas

González González, C. (2005). *Validación retrospectiva y control estadístico de procesos en la industria farmacéutica*. Obtenido de (Unidad de práctica para optar al título de Químico Farmacéutico, Universidad de Chile): http://www.tesis.uchile.cl/tesis/uchile/2005/gonzalez_c/sources/gonzalez_c.pdf

Instituto de Salud Pública de Chile. (Julio de 2010). *GUÍA DE INSPECCIÓN DE BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA (GMP) PARA LA INDUSTRIA DE PRODUCTOS FARMACEUTICOS - CAPÍTULO VALIDACIÓN*. Obtenido de Gobierno de Chile: http://www.ispch.cl/sites/default/files/u24/Guia_Validacion_GMP.pdf

Jacobson, E. (1 de Septiembre de 2005). *Orientación de Validación de Proceso*. Obtenido de GHTF.SG3.N99-10: http://www.paho.org/hq/dmdocuments/2010/sg3_n99_10_spa.pdf

Moreno, L., López, P., & Alvarado, V. (Febrero de 2017). *Importancia en la validación en la industria Farmacéutica*. Obtenido de Pharma News:

Validación de tabletas de carbonato de calcio

<http://www.revistapharmanews.com.mx/?q=content/importancia-de-la-validaci%C3%B3n-en-la-industria-farmac%C3%A9utica>

Real Farmacopea Española. (9 de Mayo de 2012). *FORMAS FARMACÉUTICAS*. Obtenido de REAL FARMACOPEA ESPAÑOLA, 2.^a edición:

http://depa.fquim.unam.mx/amyd/archivero/Lecturageneralidades-3_15034.pdf

Ríos Tapia, S. (23 de Octubre de 2014). *Curso Validación de procesos productivos farmacéuticos*. Obtenido de Instituto de Salud Pública. Gobierno de Chile: http://www.ispch.cl/sites/default/files/Presentacion_Taller_Validacion_Procesos14_10_2014_Soledad_Rios.pdf

Rubio Cubas, Y. (Julio de 2014). *VALIDACION CONCURRENTE DEL PROCESO DE MANUFACTURA DE ACETAMINOFEN 500 mg + CAFEINA 65 mg TABLETA RECUBIERTA*.

Obtenido de (Tesis para optar el título profesional de Químico Farmacéutico, Universidad Nacional de Trujillo, Perú):

<http://dspace.unitru.edu.pe/bitstream/handle/UNITRU/3798/Rubio%20Cubas%20Ladi%20Yanelit.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

Secretaría de Salud de México. (Marzo de 2013). *Buenas prácticas de fabricación de medicamentos*.

Obtenido de NORMA Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2013,: http://www.dof.gob.mx/nota_detalle_popup.php?codigo=5307536

Soriano, M., Sánchez, C., Álvarez, J., & Holgado, M. (29 de Septiembre de 2011). *Acondicionamiento de medicamentos: funciones y tipos de envasado*. Obtenido de Dpto. de Farmacia y Tecnología Farmacéutica.Facultad de Farmacia. Universidad de Sevilla:

<http://www.innovacion.gob.sv/inventa/attachments/article/505/11articulos.pdf>