

7  
2 ej.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO**

**ESCUELA NACIONAL DE ESTUDIOS PROFESIONALES  
ZARAGOZA**

**VALIDACION DEL PROCESO DE  
MANUFACTURA DE UNA FORMA  
FARMACEUTICA**

**T E S I S**  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO  
P R E S E N T A :  
MARIA EUGENIA BOHORQUEZ MARTINEZ



México, D. F.

1989

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

## I N D I C E

	Página
I. INTRODUCCION .....	1
A. Antecedentes .....	2
B. Validación .....	3
C. Antimicrobicos .....	12
D. Objetivos .....	15
E. Hipótesis .....	16
II. DISEÑO EXPERIMENTAL .....	17
A. Materiales y Métodos .....	17
B. Procedimiento .....	19
C. Resultados .....	26
D. Análisis de Resultados .....	40
E. Conclusiones .....	41
BIBLIOGRAFIA .....	42

## I. INTRODUCCION

Uno de los objetivos de la Industria Farmacéutica es el de asegurar la calidad de sus productos mediante la validación de los procesos utilizados en la fabricación de los mismos.

Sin embargo, en ocasiones, por diversas presiones de tiempo, se realizan programas de validación sin planes bien organizados, lo cual trae como consecuencia la necesidad de revalidar los procesos.

La necesidad de asegurar la calidad de un gel de Nitrato de Miconazol, generó la validación del Proceso de Fabricación del mismo. Los resultados obtenidos se presentan en este trabajo.

Para llevar a cabo la validación de este Proceso de Fabricación, fue necesaria la colaboración del personal de los departamentos de Ingeniería y Mantenimiento y de Garantía de Calidad del Laboratorio donde se desarrollo este trabajo.

Por espacio de un mes se siguió el proceso de fabricación.

El análisis de la información generada, permite establecer la tendencia seguida por el proceso.

Finalmente se hacen algunas recomendaciones a seguir durante el proceso.

### A. Antecedentes

La validación nace de la necesidad de asegurar que los productos mantengan el mismo nivel de calidad.

El gel de Nitrato de Miconazol del que aquí se hace mención presentaba problemas en la concentración del principio activo, variación de peso y rendimiento en acondicionamiento.

El proceso de fabricación de dicho gel nunca había sido validado.

Por lo anteriormente expuesto, se penso que era necesario validar el Proceso de Fabricación del gel para que fuera confiable, y de esta manera obtener un producto con el nivel de calidad deseado.

## B. Validación

La Validación es la comprobación de que un sistema particular puede producir un medicamento con una misma calidad, considerando que los pasos y otros factores en el proceso en particular no son modificados y están adecuadamente controlados.(20)

El proceso de validación involucra la documentación y evaluación de datos recolectados durante la fabricación, que den un alto grado de seguridad de que el proceso bajo consideración se encuentra controlado y que se realiza uniformemente, produciendo siempre un medicamento con los atributos de calidad deseados.(17)

Validación es establecer una evidencia documentada de que un sistema hace lo que se pretende que haga.(6)

Cuando un proceso de fabricación es validado, se prueba que funciona. La prueba de validación se obtiene mediante la recolección de datos y su evaluación, de preferencia empezando por la fase de desarrollo y continuando con la fase de producción.(5)

La validación necesariamente incluye la calificación de sistemas,(materiales, equipo, instalaciones y personal).(1)

Estas definiciones del término validación son recientes, pero han ido evolucionando conforme se ha adquirido experiencia en este campo. Algunas de las primeras definiciones de validación se citan enseguida:

Los procedimientos se deben sujetar regularmente a evaluaciones críticas para asegurar que son capaces de obtener los resultados que se esperan de ellos.

El proceso de fabricación puede ser evaluado lo suficiente para determinar que es adecuado para las operaciones de producción de rutina, y su habilidad para dar un producto reproducible, adecuado y homogéneo que pueda ser comprobado.

Los procedimientos de producción y control incluirán todas las precauciones razonables, ..., para asegurar que los medicamentos producidos tienen potencia, calidad, pureza y la seguridad que se propone que posean.

(1)

#### Justificación para efectuar una validación

Los procedimientos de validación deben establecerse para monitorear la producción total y determinar si su realización puede ser responsable de causar la variabilidad en las propiedades del producto en proceso y terminado.

La validación es un requerimiento registrado y estipulado en las Buenas Prácticas de Fabricación, que establece los requerimientos mínimos que debe satisfacer un producto. Como resultado de esto se obtendrán productos con la calidad deseada, mayor uniformidad y características reproducibles. (17)

Hay cuatro posibles fuentes de error o variación en un proceso de fabricación: materiales, equipo, procedimientos y personal.

Entre las más posibles para cada fuente se encuentran:

- a) Materiales. (materias primas y material de empaque)
  - 1. Diferentes proveedores del mismo material
  - 2. Diferentes lotes del mismo proveedor
  - 3. Entre lotes
- b) Equipo.
  - 1. Diferentes máquinas para el mismo proceso
  - 2. Diferencia entre ajuste de máquina
  - 3. Deterioro
  - 4. Falta de mantenimiento preventivo
  - 5. Condiciones de trabajo inadecuadas
- c) Procedimientos. (Materiales, Métodos)
  - 1. Confusos e inespecíficos
  - 2. Inadecuados
  - 3. Negligencia
  - 4. Diferencias entre plantas
- d) Personal.
  - 1. Adiestramiento y entrenamiento inadecuados
  - 2. Falta de interés
  - 3. Fatiga y descuido
  - 4. Poca comunicación y cooperación



Para validar un proceso existen pasos básicos necesarios:

1. Documentación escrita
2. Parámetros de Fabricación
3. Parámetros de Prueba
4. Controles en proceso
5. Pruebas de producto final

La documentación escrita se refiere a que todos los procedimientos y especificaciones para la validación se encuentran escritos.

Los parámetros de fabricación pueden ser seleccionados para estudiar el proceso.

Los parámetros de prueba se emplean para evaluar el proceso y demostrar que las especificaciones se satisfacen. Esto incluye parámetros químicos, físicos y microbiológicos.

Los procesos poseen controles que constituyen una parte crítica del programa de validación, se identifican los puntos a verificar durante el proceso de fabricación Usando estos controles puede demostrarse que el proceso es reproducible.

Con las pruebas del producto final se verifica que el producto cumpla con las características de calidad establecidas. (20)

Existen tres tipos de validación, dependiendo de la forma farmacéutica que se trate y del proceso de fabri-

cación.

#### Validación Prospectiva.

Es la evidencia establecida y documentada de que un sistema hace lo que se espera que haga, y se basa en un protocolo planeado con anticipación. Involucra la demostración de que el proceso funciona por ejecución de un plan experimental llamado protocolo de validación, antes de que el proceso opere rutinariamente.

#### Validación Concurrente.

Es la evidencia establecida y documentada de que un proceso hace lo que se espera que haga, basada en información generada durante la implementación del actual proceso.

Cuando se valida de esta forma, el proceso está sujeto a mas muestreos y pruebas que son necesarias después de que un gran número de lotes han sido fabricados y en los que se establezca su reproducibilidad.

#### Validación Retrospectiva.

Es la evidencia establecida y documentada de que un sistema hace lo que se propone que haga, basandose en un resumen y análisis de la información histórica.

Este proceso ha sido empleado con mayor frecuencia porque genera la mayor cantidad de información y por tanto su validez genera la base de comparación más adecuada.

El objetivo de cualquiera de los datos, o mejor dicho, de los estudios es establecer un rango de variación

aceptable para los parámetros que son considerados, esto se completa con pruebas posteriores.

La prueba puede también ser acompañada por procedimientos que modifican intencionalmente una variable en un tiempo dado, por ejemplo: presión, temperatura, etc.

La validación específica del producto en la fase de desarrollo debe dar la evidencia de que las materias primas estipuladas en las instrucciones de fabricación, permitan la reproducibilidad especificada del producto terminado, previendo que las condiciones del proceso cumplan con esto.

El conocimiento obtenido de la validación en esta etapa da bases para efectuar la validación en la etapa de producción, la cual comprende un conocimiento de los parámetros de trabajo, de todas las máquinas empleadas, para asegurar que son adecuados para la fabricación de los productos.

Todas las condiciones críticas del proceso deben ser supervisadas.

Los puntos críticos para la validación se fijan y se les da prioridad, especialmente donde se han detectado riesgos, que pueden tener graves efectos sobre la calidad del producto. (17)

#### Calificación de Sistemas

Este trabajo debe efectuarse previamente a la validación.

Es necesario conocer la capacidad de trabajo que tiene cada equipo, además de todas y cada una de las facetas del proceso de fabricación.(10)

Dentro de los sistemas se incluyen:

<u>Sistemas</u>	<u>Calificación</u>
Personal - - - - -	Responsabilidades.
Edificios - - - - -	Diseño, Construcción.
Servicios - - - - -	Agua, Iluminación, Ventilación, etc.
Equipo - - - - -	Diseño, Tamaño, Localización, Mantenimiento, etc.
Materias primas - - - - -	Control, Almacenamiento, etc.
Procedimientos - - - - -	Muestreo, Cálculos de rendimiento, limitaciones de tiempo, etc.
Empaque Etiquetado - - - - -	Impresión de etiquetado, Materiales, etc.
Almacenado Distribución - - - - -	Procedimientos generales.

<u>Sistemas</u>	<u>Calificación</u>
Controles de - - - - - Laboratorio	Pruebas especiales de estabilidad, aproba-- ción.
Registros y - - - - - Reportes	Limpieza y uso de equipo, componentes, contenedores, cierres, resumen de registros de producción, etc.

Además los procesos de control se establecen para monitorear la producción total y el cumplimiento de los procesos de fabricación que pueden ser los responsables de causar la variabilidad de las características del producto en proceso y terminado.(5)

#### Validación de Métodos Analíticos

La siguiente lista de criterios analíticos debe considerarse antes de empezar cualquier programa de validación.

- Exactitud del método. Capacidad del método para medir el verdadero valor del principio activo en la muestra.
- Precisión del método. Capacidad del método para reproducir, dentro de un límite tolerable, cualquier valor dado, pero no necesariamente el valor verdadero.

- Variación de un día a otro. La precisión y la exactitud del método pueden cambiar cuando se realiza el análisis, el mismo día pero en diferentes momentos y cuando se repite un día diferente, por lo que resulta necesario determinar esta variación.

- Variación entre analistas. Repetición de los estudios de precisión y exactitud dentro del mismo laboratorio usando los mismos instrumentos, pero diferentes analistas para evaluar la reproducibilidad del método.

- Variación entre los instrumentos de medición. Pueden afectar la precisión y la exactitud del método aun cuando se utilicen el mismo día, por el mismo operador, en el mismo laboratorio y bajo condiciones similares.

- Variación entre laboratorios. En este aspecto pueden influir muchos factores, como por ejemplo el instrumental de medición, analistas, tiempo, instalaciones, etc.(17)

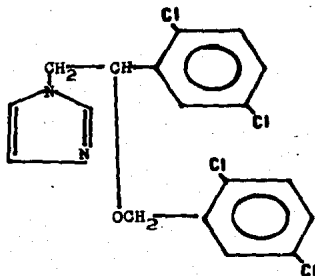
### C. Antimicóticos

La lista de sustancias químicas que poseen acciones antimicóticas es muy larga.

La mayor parte de los antibacterianos poseen propiedades fungistáticas o fungicidas. En consecuencia, muchos de los antisépticos y desinfectantes se han empleado para el tratamiento local de la micosis.(12)

#### Nitrato de Miconazol

El Miconazol es derivado Imidazolínmetilo del eter bis-(2,4-diclorobencilo). Tiene la siguiente estructura:



El Miconazol es un agente antimicótico de amplio espectro, cuya aplicación tópica produce efectos fungicidas. Su mecanismo de acción radica en la interacción con la quitina de la pared celular del hongo, haciendo por ello más permeable la membrana a diversas sustancias intracelulares.(19)

Es efectivo contra varias especies de Trichophyton, Epidermophyton, Microsporium, Candida, Criptococcus, Aspergillus, Cladosporium, Madurella, Blastomyces, Coccidioides e Histoplasma.

In vitro también es activo contra bacterias gram--positivas y, en altas concentraciones es tricomonocida. Aplicado tópicamente penetra con facilidad el estrato córneo de la piel y permanece allí por más de cuatro días; no obstante, sólo vestigios de Miconazol suelen encontrarse en sangre y orina. Por vía endovenosa, produce buenos resultados en las infecciones provocadas por Candida albicans, Criptococcus y Aspergillus. Por esta vía su efecto suele ser fungistático y no se alcanzan concentraciones fungicidas ni en la orina ni en el líquido cefalorraquídeo.

#### Contraindicaciones y Precauciones.

La administración de este agente deberá suspenderse en aquellos casos que provoque reacciones de hipersensibilidad o dermatitis por contacto. Puede emplearse en forma tópica en pacientes embarazadas, ya que no se absorbe en forma importante.

#### Reacciones Adversas.

La frecuencia de reacciones adversas que desencadena la aplicación tópica del Miconazol es baja. Consiste en irritación, quemaduras y maceración. La aplicación



intravaginal puede provocar ardor, prurito, urticaria, cefalea y molestias pélvicas. Por vía endovenosa puede provocar tromboflebitis, prurito, erupciones cutáneas, vómito, diarrea, náuseas, trombocitopenia, hiperlipidemia, hiponatremia, broncoespasmo, etc.(19)

**D. Objetivos**

Realizar el estudio de la información del proceso de fabricación de lotes de un gel de Nitrato de Miconazol.

Proponer un modelo para efectuar la validación del proceso de fabricación.

Realizar la Validación del Proceso de Fabricación.

### E. Hipótesis

Realizando la validación del Proceso de Fabricación de un gel de Nitrato de Miconazol se obtendrán los parámetros de control de las variables que lo afectan y determinan la seguridad de tener un medicamento con el nivel de calidad deseado.

## II. DISEÑO EXPERIMENTAL

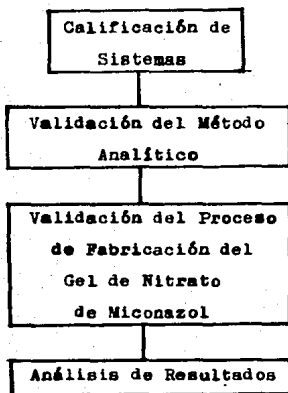
## A. Materiales y Métodos

- Espectrofotómetro Beckman modelo 26
- Balanza analítica Mettler H 10
- Potenciómetro pH Mettler Corning Modelo 26
- Embudos de separación de 125 ml.
- Vasos de precipitados de 50 y 250 ml.
- Matraces volumétricos de 50 ml.
- Papel Filtro Wattman # 20
- Soportes Universal
- Anillo de Hierro
- Placas de Sílica Gel Merck
- Tubos de ensaye estériles
- Cajas Petri
- Equipo de agitación para la fabricación de cremas
- Tanques de acero inoxidable de 350 litros de capacidad
- Marmita de 270 litros de capacidad
- Termómetro Taylor de 0° a 100°C
- Molino Coloidal Greenco
- Recipientes de acero inoxidable de 1, 5 y 50 litros

## REACTIVOS

- Metanol Merck para análisis (6009)
- Cloroformo Merck para análisis (15854)
- Amoniaco en solución mínima al 25% Merck (5432)
- 2-Propanol para análisis Merck (9634)

- Hidróxido de sodio en lentejas para análisis (6498)
- Hidróxido de Sodio, solución al 40%
- Solución de Acido Clorhídrico 0.1N
- Acido Clorhídrico para análisis fumante min 37% (317)
- Nitrato de Miconazol
- Carbopol 934
- Trietanolamina
- E.D.T.A.
- Propilenglicol
- Acido Benzoico
- Solución Buffer pH 4.0 Merck, citrato - ácido clorhídrico (9435)
- Solución Buffer pH 7.0 Merck, fosfato (9439)
- Agua Destilada

**B. Procedimiento****Calificación de Sistemas**

Mediante esta operación se conocieron a fondo cada uno de los sistemas involucrados en la fabricación del medicamento bajo estudio.

En cada sistema se llevo a cabo una verificación de su funcionamiento, mantenimiento, localización e historial.

Reunidos estos elementos se efectuó un reporte de requisitos cumplidos, analizados y verificados.

Validación del Método Analítico

## PREPARACION DE LA MUESTRA

Pesar exactamente un gramo de la muestra y transferirlo cuantitativamente a un embudo de separación usando 25 ml. de agua.

Añadir 0.5 ml. de la solución de Hidróxido de Sodio al 40% para alcalinizar.

Extraer con tres porciones de Cloroformo de 25, 15 y 15 ml. respectivamente.

Colectar las capas de Cloroformo en un segundo separador.

Lavar con diferentes porciones de agua hasta que el lavado tenga un pH neutro.

Pasar el extracto cloroformico a un vaso de precipitados de 250 ml. y evaporar a sequedad.

Secar el residuo en una estufa a 60°C, disolver en aproximadamente 20 ml. de una solución de ácido clorhídrico 0.1N y 2-Propanol (10/90, v/v) y transferir cuantitativamente a un matraz volumétrico de 50 ml.

Diluir al volumen con la misma mezcla de disolventes.

Filtrar a través de papel filtro libre de cenizas, desechando los primeros mililitros del filtrado. (Solución conteniendo 40 mg. de Nitrato de Miconazol/ 100 ml).

FREPARACION DE LA SUSTANCIA DE REFERENCIA

Proceder de la misma forma descrita para la muestra pero haciendo la extracción sobre 200 mg. del estandar de Nitrato de Miconazol.

Medir las absorbancias de la muestra y de la sustancia de referencia en celdas de un cm. contra un blanco de una solución al 10% de ácido clorhídrico en 2-Propanol a una longitud de onda de 272 nm.

La preparación de los placebos empleados para la validación se realizó con las siguientes concentraciones de Nitrato de Miconazol:

PLACEBO	CONCENTRACION DE NITRATO DE MICONAZOL(%)
A	120
B	100
C	90
D	70
E	50

Cada placebo fue analizado por dos analistas, por duplicado.

Se realizó también la prueba de linealidad del sistema en este rango de concentraciones.

Validación del Proceso de Fabricación.

Se efectuó por espacio de un mes, a lo largo del cual se fabricaron 27 lotes del gel de Nitrato de Miconazol.



Durante esta operación se tomaron en cuenta los siguientes parámetros:

En Proceso:

- Tamaño de partícula antes de pasar por molino coloidal.
- Tamaño de partícula después de pasar por molino coloidal. (Esto se realizó para observar la homogeneidad de la preparación y que tanto afecta este parámetro en la calidad del producto).

Producto Terminado:

- pH
- Identificación de Nitrato de Miconazol
- Determinación química de Nitrato de Miconazol
- Peso promedio
- Rendimiento

Especificaciones del Gel de Nitrato de Miconazol

- pH: 5 a 7
- Identificación: Para este fin se emplea el método de C.C.F.

Preparación de la Muestra

Pesar 1g de muestra y disolverlo en 10 ml de metanol. ( 2 mg de Nitrato de Miconazol/-ml.)

Preparación del estandar  
.....

Pesar una cantidad de estandar de Nitrato de Miconazol para tener una solución al 0.2 % en Metanol.

Procedimiento  
.....

Aplicar sobre una placa de sílica gel neutra, 15  $\mu$ l de la preparación de la muestra y 15  $\mu$ l de la preparación del estandar.

Desarrollar la placa en una cámara cubierta con papel filtro usando como solvente una mezcla de metanol-cloroforno-hidróxido de amonio concentrados ( 50-40-10 ; v-v-v)

Sacar la placa cuando el solvente haya ascendido aproximadamente 15 cm sobre la línea de aplicación, seque en una estufa a 60°C aproximadamente.

Resultado  
.....

La mancha de la muestra presenta el mismo color, intensidad y valor Rf que la mancha del patrón.

- Determinación

Química

Cuantitativa: 19.0 a 21.0 mg/g de Nitrato de Miconazol  
95 % a 105 % de Nitrato de Miconazol

- Límites

Microbiológicos: Bacterias - 100 colonias / gramo

Hongos - 10 colonias / gramo

- Prueba de

Patógenos: Negativo a E. coli

Salmonella sp.

Ps. aeruginosa

S. aureus

Método de Fabricación

Disolver el ácido benzoico en agua destilada, a una temperatura de 50 a 65 °C.

Enfriar lentamente a 25°C.

Incorporar Nitrato de Miconazol con agitación continua.

Agregar Carbopol 934.

Homogeneizar esta suspensión pasandola por molino coloidal, 10 minutos por carga.

Enjuagar el molino coloidal con agua destilada e incorporar esta agua a la suspensión.

Recibir la suspensión en un tanque de acero inoxidable de 350 litros de capacidad.

Colocar el tanque con la suspensión en agitación continua a 12 r.p.m.

En otro recipiente de acero inoxidable de 50 litros de capacidad, disolver E.D.T.A. en agua destilada; una vez disuelto, adicionar en la misma solución, Propileno-

**glicol y Trietanolamina.**

**Agitar esta solución e incorporarla en la sustancia o suspensión anteriormente preparada.**

**Aforar inmediatamente a 300 kg con agua destilada.**

**Mezclar toda la preparación durante cuatro horas.**

**El seguimiento del proceso de fabricación se inicio desde el momento en que se surten las materias primas para la preparación de cada lote.**

## C. Resultados

Los resultados obtenidos son los siguientes con respecto a la linealidad del método analítico.

Concentración de Nitrato de Miconazol en una mezcla (10/90) v/v de ácido clor- hídrico 0.1 N en 2-Propanol (%)	Recobros (%)
	120.01
	120.00
120	119.97
	119.98
	120.01
	100.02
	100.01
100	99.99
	100.00
	99.98
	70.01
	70.02
70	69.99
	69.98
	70.00

Concentración de Nitrato  
de Miconazol en una mezcla  
(10/90) v/v de ácido clor-  
hídrico 0.1N en 2-Propanol

Recobros

(%)

(%)

50

50.01

50.00

50.01

49.99

49.99

Los datos obtenidos de la regresión lineal son los  
siguientes:

$$b = 0.00465$$

$$y = ax + b$$

$$a = 0.99992$$

$$y = 0.99992 x + 0.00465$$

$$r^2 = 0.999999987$$

Los resultados obtenidos de la replicación del en-  
sayo químico, realizados por dos analistas, se presentan  
a continuación:

Analista A

Analista B

100.00

99.98

99.98

99.99

99.99

100.00

100.01

100.00

100.01

100.01

Analista A

99.98  
100.00  
99.99  
99.98  
100.00

 $\bar{X} = 99.994$  $s = 0.0117378$  $s^2 = 1.3777 \times 10^{-4}$  $R = 0.03$  $n = 10$ 

Valor extremo: 100.01

Analista B

99.99  
99.98  
99.98  
99.99  
100.00

 $\bar{X} = 99.992$  $s = 0.010327956$  $s^2 = 1.0666 \times 10^{-4}$  $R = 0.03$  $n = 10$ 

Valor extremo: 100.01

Diferencia entre analistas $H_0: \bar{X}_1 = \bar{X}_2$  $H_1: \bar{X}_1 \neq \bar{X}_2$ 

$$s = \left( \frac{s_1^2 + s_2^2}{(n_1 - 1) + (n_2 - 1)} \right)^{\frac{1}{2}}$$

$$t = \frac{\bar{X}_1 - \bar{X}_2}{s} \sqrt{\frac{n}{2}}$$

$$g.l. = (n_1 - 1) + (n_2 - 1)$$

$$g.l. = 18$$

$$t \text{ calculada} = 1.08767$$

$$t \text{ tablas} = 2.11$$

$$\alpha = 0.05$$

Con estos resultados se acepta  $H_0$ , lo que significa que no hay interferencia significativa entre analistas

### Precisión

$$I.C. = \bar{X}_1 \pm A \sqrt{R}$$

$$I.C._1 = 100.00096 \% - 99.98704 \%$$

$$I.C._2 = 99.99896 \% - 99.98504 \%$$

Los intervalos de confianza son muy reducidos, lo cual significa que el método es preciso.

### Exactitud

$$t = \frac{\bar{X} - \mu}{s} \sqrt{n}$$

$$t_1 = 1.6164584$$

$$t_2 = 2.4495029$$

$$t_{\text{tablas}} = 3.25$$

$$\alpha = 0.01$$

Con estos resultados se comprueba que el método es exacto, ya que el valor de  $t$  de tablas es mayor que los valores de las  $t$  calculadas.

A continuación se reportan los resultados obtenidos al calcular los límites de cada uno de los parámetros empleados durante la validación del proceso de Fabrica-



ción del gel de Nitrato de Miconazol

pH

Total = 162.28

s = 0.192782

s<sup>2</sup> = 0.037165

3s = 0.5783

Límites =  $\bar{x} \pm 3s$

Límite superior = 6.5887

Límite inferior = 5.4320

$\bar{x}$  = 6.01037

Peso Promedio

Total = 806.74

s = 0.478313

s<sup>2</sup> = 0.228784

3s = 1.4349

Límites =  $\bar{x} \pm 3s$

Límite superior = 31.3142

Límite inferior = 28.4443

$\bar{x}$  = 29.87925

Tamaño de partícula, antes de paso por molino coloidal

Total = 243.10

s = 1.136014

s<sup>2</sup> = 1.290530

3s = 3.4080

Límites =  $\bar{x} \pm 3s$

Límite superior = 13.9776

Límite inferior = 7.1616

$\bar{x}$  = 10.56965

Tamaño de partícula, después de paso por molino coloidal

Total = 171.10

s = 0.807518

s<sup>2</sup> = 0.652086

3s = 2.4226

Límites =  $\bar{x} \pm 3s$

Límite superior = 9.5517

Límite inferior = 4.7066

$\bar{x}$  = 7.12916

Rendimiento de Acondicionamiento

Total = 2689.48

Límites =  $\bar{x} \pm 3s$ 

s = 1.941087

Límite superior = 105.4336

s<sup>2</sup> = 3.767819

Límite inferior = 93.7871

3s = 5.8233

 $\bar{x}$  = 99.61037

En la tabla número 1 se muestran los resultados obtenidos del seguimiento del proceso de fabricación de 27 lotes del gel de Nitrato de Miconazol.

Los datos reportados en dicha tabla son los siguientes:

**En Proceso:**

- Tamaño de partícula antes del paso por molino coloidal.
- Tamaño de partícula después de paso por molino coloidal.

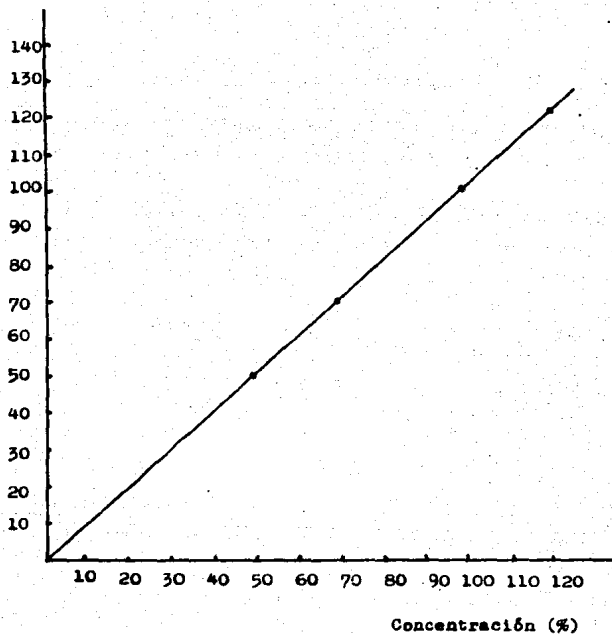
**Producto Terminado:**

- Determinación química cuantitativa del principio activo.
- pH
- Variación de peso
- Peso Promedio
- Rendimiento de producción

Para que pueda observarse más fácilmente la variabilidad de los resultados reportados en la tabla número 1, se encuentran graficados en seguida de la tabla.

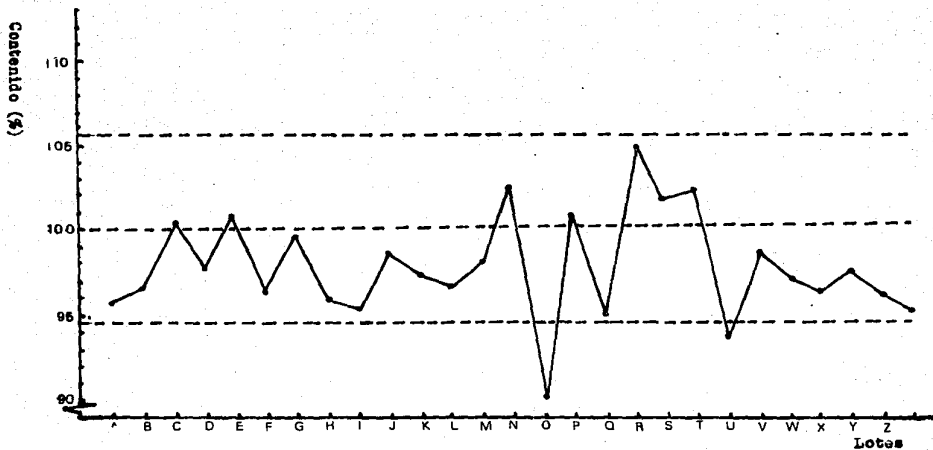
Resultados obtenidos durante el desarrollo del Proceso de Fabricación del Nitrato de Miconazol, por espacio de un mes

Lote	Análisis químico	pH	Variación de peso	peso Procedio	Tamaño de part. antes de peso seco (μ)	Tamaño de part. después de peso seco (μ)	Rendimiento de Acondicionamiento	Rendimiento de Producción
	(%)		(%)	(%)			(%)	(%)
A	95.57	6.02	100.55 99.55	98.83	9.66	7.52	96.50	100.00
B	96.50	6.15	101.00 96.66	98.83	9.98	7.52	98.29	100.00
C	100.25	6.25	106.00 104.00	105.15	9.65	6.52	97.90	100.00
D	95.55	6.22	101.55 98.66	99.40	10.28	6.98	98.04	100.00
E	100.55	6.26	100.00 99.55	99.60	9.22	6.76	99.75	100.00
F	96.28	5.91	100.00 99.55	99.66	10.12	6.50	99.10	100.00
G	99.50	5.91	99.55 98.55	99.00	10.61	6.98	100.70	100.00
H	99.68	6.10	94.66 95.60	97.60	10.79	6.71	100.90	100.00
I	95.15	6.33	102.55 97.55	99.20	10.07	6.66	99.55	100.00
J	98.83	6.10	101.00 100.55	100.75	9.11	5.97	100.55	100.00
K	97.55	6.00	101.00 96.66	100.60	10.98	6.28	99.10	100.00
L	96.35	6.12	100.66 98.55	99.40	9.22	7.14	99.20	100.00
M	98.15	5.97	100.66 100.55	100.46	11.40	7.62	99.00	100.00
N	102.95	6.17	100.56 99.55	99.85	11.29	8.58	104.00	100.00
O	87.25	6.15	101.66 100.00	100.83	9.50	8.59	104.00	100.00
P	100.45	5.98	99.66 96.00	97.86	15.22	8.69	99.10	100.00
Q	95.15	6.00	102.00 93.66	100.75	10.29	6.28	99.20	100.00
R	104.50	5.60	99.00 95.00	97.26	8.79	8.79	99.30	100.00
S	101.35	5.70	101.00 99.55	100.15	9.67	8.50	98.50	100.00
T	102.25	5.80	100.00 98.00	99.00	9.00	8.25	97.00	100.00
U	95.55	6.12	99.55 97.00	98.20	11.94	6.38	104.00	100.00
V	98.45	5.95	99.66 95.66	97.73	10.24	6.13	99.10	100.00
W	97.75	5.60	102.55 100.00	101.00	12.68	7.75	99.50	100.00
X	97.60	6.02	101.00 98.66	99.86	9.54	7.24	98.90	100.00
Y	96.50	5.98	100.66 99.00	99.93	11.56	6.55	99.40	100.00
Z	96.40	5.70	99.55 97.00	98.17	12.21	8.15	98.70	100.00
	95.80	6.11	99.66 96.54	98.00	9.64	7.04	99.80	100.00



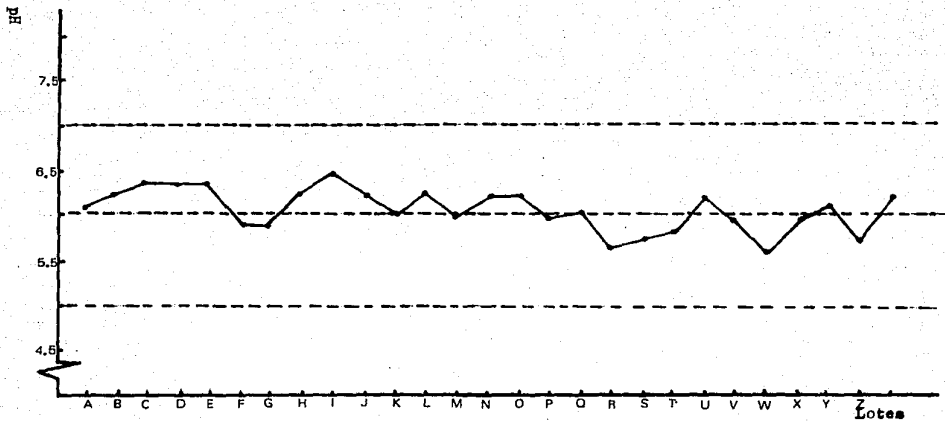
Gráfica número 1

Linealidad del Método Analítico para la determinación  
de Nitrate de Miconazol.



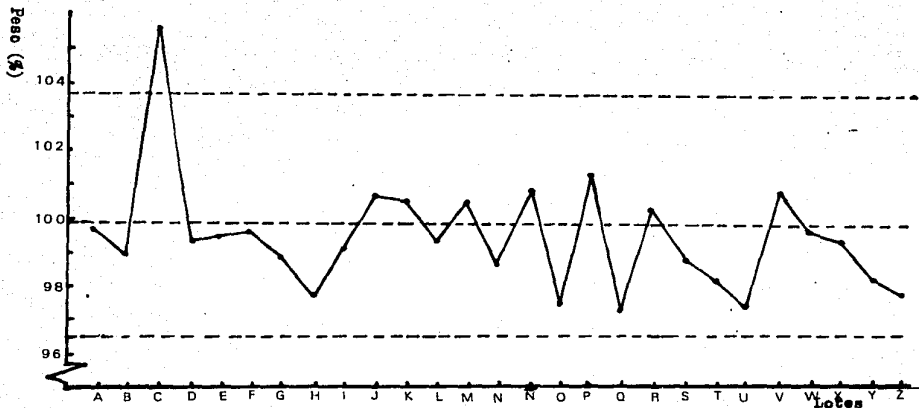
Gráfica número 2

Resultados obtenidos del Análisis Químico para la determinación de Nitrato de Miconazol de 27 lotes de este producto.



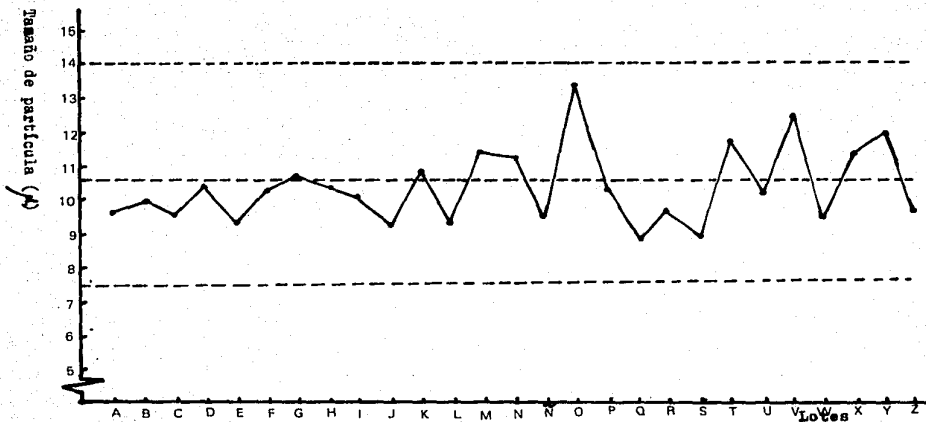
Gráfica número 3

Resultados obtenidos de la determinación del pH de 27 lotes del Gel de Miconazol, de una solución al 10% del gel.



Gráfica número 4

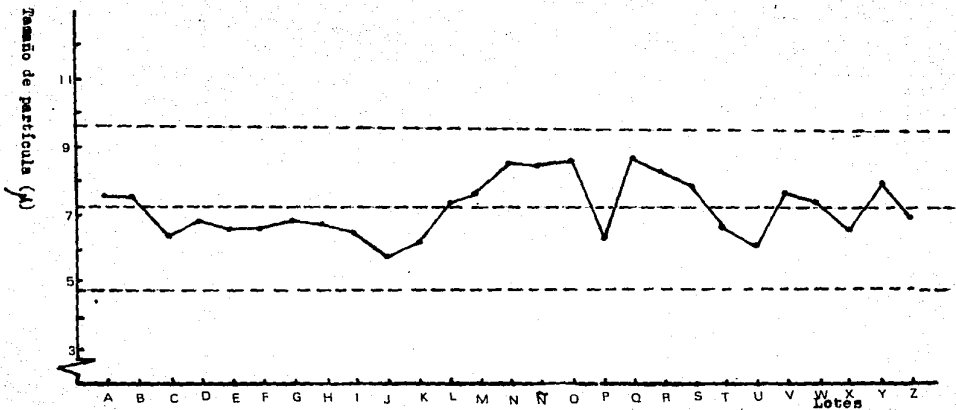
Resultados obtenidos de la determinación del peso promedio de tubos colapsibles con Gel de Nitrato de Miconazol de 27 lotes.



Gráfica número 5

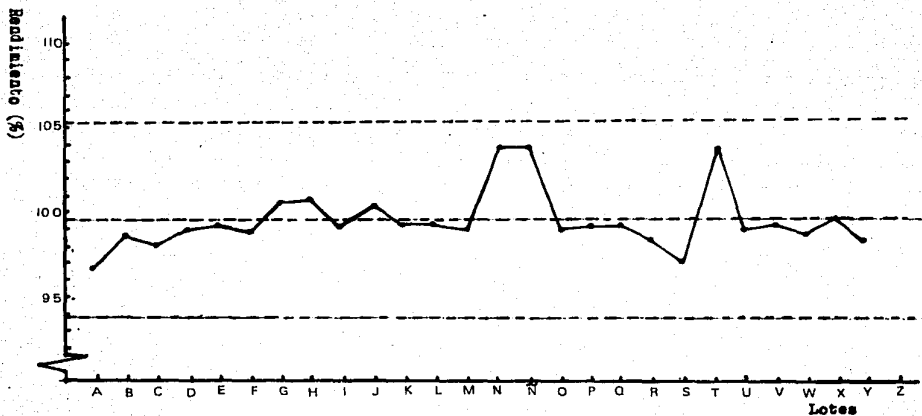
Resultados obtenidos de la Determinación del Tamaño de Partícula antes del paso por molino coloidal durante el Proceso de Fabricación del Gel de Nitrato de Miconazol, de 27 lotes.





Gráfica número 6

Resultados obtenidos de la Determinación del Tamaño de Partícula después del paso por molino coloidal durante el Proceso de Fabricación del Gel Nitrato de Miconazol, de 27 lotes.



Gráfica número 7

Rendimiento obtenido en la etapa de Acondicionamiento durante la Producción de 27 lotes del gel de Nitrato de Miconazol.

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

#### D. Análisis de Resultados

##### Método Analítico

Con respecto al método analítico puede observarse, a partir de los resultados obtenidos, que no hay diferencias entre analistas; también se encuentra que el método es preciso, exacto y reproducible. La respuesta del método es lineal en el rango de concentraciones estudiadas.

##### Proceso de Fabricación

En relación con los parámetros tomados en cuenta durante el proceso de fabricación del gel de Nitrato de Miconazol, se encontró que los datos registrados se encuentran dentro de los límites previamente fijados, lo que significa que el proceso se encuentra bajo control.

En los resultados reportados en la tabla 1 puede observarse que existe una relación directamente proporcional entre el rendimiento obtenido en el departamento de Acondicionamiento y los resultados obtenidos de la determinación química cuantitativa del principio activo. Esto se debe a que en muchas ocasiones se agrega mayor cantidad de agua de la indicada en la técnica de fabricación.

### E. Conclusiones

El método de Fabricación del gel de Nitrato de Miconazol esta dentro de los límites de control establecidos para el proceso, pero tendiendo hacia el límite inferior.

Se obtuvieron los parámetros de control de las variables que afectan el Proceso de Fabricación del gel de Nitrato de Miconazol y así se obtuvo el producto con el nivel de calidad deseado.

Es importante crear conciencia en el personal de Producción acerca de la importancia de seguir paso a paso la Técnica de Fabricación de cada Producto, de no ser así, continuamente se obtendrán productos con una calidad no deseada y, por tanto, serán rechazados.

## BIBLIOGRAFIA

1. Avallone, H.L., "Process Validation for Drug Manufacturing", FDA by Lines, 4 , 171-178, (1980)
2. Avallone, H.L., "Validation of Solid Oral and Topical Dosage Forms", Pharmaceutical Engineering, 5 , 1 ; 14-17, (1985)
3. Bauer, E.L., "A Statistical Manual for Chemists" , Second Edition, Academic Press, New York, 1971 , pp. 10-75.
4. Catala, M.Y., "La Validación : Un reto Actual - Normas para una correcta Validación", C.I.F., 2 , 1 ; 25-28, (1983)
5. Chapman, K.G., "A Suggested Validation Lexicon", Pharmaceutical Technology, Aug , 51-57 , (1983)
6. Chapman, K.G., "The PAR approach to process validation" Pharmaceutical Technology, Dec ; 22-36 , (1984)
7. Daniel, W.W., "Bioestadística" , Cuarta Reimpresión, Editorial Limusa, México 1983, pp. 155-289
8. De Navarre, M.G., "The Chemistry and Manufacture of Cosmetics" , N.D. Van Nostrand Co., Inc., Princenton, N.J. 1962, Vols. I y II
9. Diding, N., et.al., "Guidelines for Good Validation Practice, (GVP)", Int. J. Pharm. Tech. & Prod. MFR., 4 , 2 ; 45-46, (1983)
10. Estes, G.K.; Luttrell, G.H., "An Approach to Process Validation in a Multiproduct Pharmaceutical Plant" , Pharmaceutical Technology, Apr., 74-84 , (1983)

11. Ganderton, D., "Unit Processes in Pharmacy", Ed. William Heinemann Medical Books LTD, London 1968, pp. 75-125
12. Goodman, L.S., et al., "Bases Farmacológicas de la Terapéutica", Quinta Edición, Editorial Interamericana, México 1978, pp. 847
13. Grant, E.L.; Leavenworth, R.S., "Control Estadístico de Calidad", Séptima Impresión, Edit. C.E.C.S.A., México 1984, pp. 185-237.
14. Ira, R.B., "Process Validation - A US Viewpoint", Manufacturing Chemistry, 54, 1; 34-35, (1983)
15. Kavanagh, F., "Analytical Microbiology", Academic Press, New York, 1963
16. Lachman, L., et al., "The Theory and Practice of Industrial Pharmacy", Second Edition, Lea & Febiger Philadelphia, 1976, pp. 215-244, 466-502
17. Loftus, B.T.; Nash, R.A., "Pharmaceutical Process Validation", Ed. Marcel Dekker, INC., New York, 1983, pp. 35-59, 110-208
18. Massart, D.L., et al., "Evaluation and Optimization of Laboratory Methods and Analytical Procedures", Elsevier Scientific Publishing Company, New York 1978, pp. 25-78
19. Rodríguez, C.R., et al., "Vademécum Académico de Medicamentos", Editorial U.N.A.M., México 1984, pp. 586

20. Sharpe, J., "Process Validation", *Manufacturing Chemist*, Aug ; 33-35, (1982)
21. Sprows, J.B., "American Pharmacy", Seventh Edition, J.B. Lippincott Co., Philadelphia, 1974, pp.233-276
22. Willoughby, S.S., "Probabilidad y Estadística", Octava edición, Publicaciones Cultural, México 1980, pp. 56-78