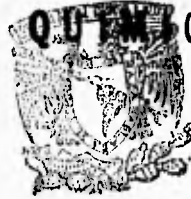


52
Zej



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA



EXAMENES PROFESIONALES
FAC. DE QUIMICA

VALIDACION DEL METODO ANALITICO Y PROCESO
DE FABRICACION DE CAPTOPRIL TABLETAS

T E S I S
Que para obtener el Título de
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA
P r e s e n t a

LAURA HERNANDEZ VAZQUEZ



Director de Tesis: QFB. Alfredo Garzón Serra

MEXICO, D. F.

1995

FALLA DE ORIGEN

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**VALIDACION DEL METODO ANALITICO
Y PROCESO DE FABRICACION
DE CAPTOPRIL TABLETAS**

**TESIS QUE PARA OBTENER EL TITULO DE QUIMICO FARMACEUTICO
BIOLOGO PRESENTA LAURA HERNANDEZ VAZQUEZ**

JURADO ASIGNADO

Presidente	Prof : Etelvina Medrano Barra
Vocal	Prof : Alfredo Garzón Serra
Secretario	Prof : Jose Luis Ibarnea Avila
1er Suplente	Prof : Aida Nava Perez
2do Suplente	Prof : Pedro Alfredo Gorgonio Hernández

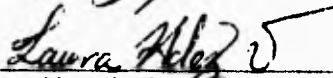
Sitio donde se desarrolló el tema: Laboratorios BEST, S.A.

Asesor del tema :



Q.F.B. Alfredo Garzón Serra

Sustentante :



Laura Hernández Vázquez

Dedico esta tesis con mucho cariño a mis padres
Lupita y Beto, por su apoyo incondicional durante
toda mi vida, por su comprensión y confianza en mí,
y por que todo esto no hubiera sido posible sin
ellos. Gracias.

A mis hermanos Fabiola y Humberto.

A mis tios Esther, Consuelo y José Luis.

A mis compañeros y amigos: Paty, Alma, Elizabeth, Alejandra y
Gabriel.

A Daniel, por todo lo que hemos vivido, por nuestros sueños y
esperanzas.

A todos mis maestros y a la Facultad de Química.

INDICE

GENERALIDADES

- INTRODUCCION	-----	1
- MONOGRAFIA DEL CAPTOPRIL	-----	3
* SINTESIS	-----	4
* PROPIEDADES FISICAS	-----	5
* PROPIEDADES EN ESTADO SOLIDO	-----	6
* DATOS EN SOLUCION	-----	7
* ESTABILIDAD	-----	8
* FARMACOLOGIA	-----	8
* METABOLISMO	-----	10
* METODOS DE ANALISIS	-----	10
- METODO ANALITICO	-----	12
- VALIDACION DE METODOS ANALITICOS	-----	13
- TITULACIONES	-----	16
- REQUISITOS PARA PODER LLEVAR A CABO LA VALIDACION DE UN PROCESO	-----	24
- VALIDACION DE PROCESOS	-----	27
* TIPOS DE VALIDACION	-----	28
* PRINCIPALES PASOS EN LA VALIDACION DE UN PROCESO	-----	29
- RAZONES PARA VALIDAR UN PROCESO	-----	32
- ESTUDIO DE CAPACIDAD DE PROCESO	-----	36
* INTRODUCCION	-----	36
* DEFINICIONES	-----	37
* PROCEDIMIENTO	-----	38

PARTE EXPERIMENTAL

- VALIDACION DEL METODO ANALITICO	-----	42
- VALIDACION DEL PROCESO	-----	45
* CALIFICACION	-----	45
* PREVALIDACION	-----	46
* VALIDACION	-----	46

RESULTADOS

- VALIDACION DEL METODO ANALITICO	-----	50
- CALIFICACION	-----	57
- PREVALIDACION	-----	61
* DIAGRAMA DE FLUJO	-----	62
* PUNTOS DE MUESTREO	-----	65
* CARACTERIZACION DE MATERIALES	-----	66

- VALIDACION DEL PROCESO	-----	71
* FUNCIONALIDAD DE EQUIPO	-----	72
* VELOCIDAD DE MEZCLADO EN SECO	-----	74
* TEMPERATURA DE ENTRADA DE AIRE	-----	76
* TEMPERATURA DE SALIDA DEL GRANULADO	-----	81
* PERFIL DE SECADO DEL GRANULADO	-----	83
* PERFIL DE MEZCLADO POR LOTE	-----	85
* ESTUDIO DE CAPACIDAD DE PROCESO	-----	93
* RESULTADOS DE ANALISIS INTERMEDIO DE LOTES DE VALIDACION	-----	109
* RESULTADOS DE PRODUCTO TERMINADO DE LOTES DE VALIDACION	-----	110
 <u>ANALISIS DE RESULTADOS</u>		
- ANALISIS DE RESULTADOS	-----	111
 <u>CONCLUSIONES</u>		
- CONCLUSIONES	-----	115
 <u>BIBLIOGRAFIA</u>		
- BIBLIOGRAFIA	-----	116

GENERALIDADES

INTRODUCCION

Los fabricantes de medicamentos han tratado por muchos años de asegurar que los productos que preparan tengan la calidad deseada de una manera reproducible. En los últimos años se han tenido cambios significativos en la forma de apreciar y obtener productos farmacéuticos de calidad. Los conceptos de Control Total de Calidad, de Validación y de las normas internacionales sobre Prácticas Adecuadas de Manufactura son herramientas que permiten conocer mejor los productos, los procesos y los factores que afectan su calidad, de tal manera que cuando se aplican adecuadamente, permiten lograr la producción de medicamentos que cumplan con las características de calidad diseñadas.

Es imperativo que el proceso de fabricación de un producto pueda ser reproducido lo más fielmente posible lote tras lote, por lo que es imprescindible operar y controlar a cada equipo de tal forma que efectúe de manera óptima y predecible el trabajo para el cual fue diseñado. Por ello la validez de un proceso de manufactura debe comprobarse y verificarse de manera continua.

La comprobación, verificación y documentación de la efectividad y reproducibilidad de una técnica, una operación o un proceso se ha llamado "Validación"

El término Validación ha sido empleado para describir al conjunto de pruebas que constituyen la evaluación crítica de la confiabilidad y reproducibilidad de toda operación o proceso relacionado con la fabricación de medicamentos.

Validar un determinado proceso significa comprobar, a través de un procedimiento formal y documentado que, en condiciones preestablecidas y con todos los parámetros significativos bajo control, se obtienen productos con la calidad establecida.

Un programa de validación implica el poner mayor énfasis en lo que se hace y en mantener una mejor documentación de tales actividades. Adicionalmente provee los medios para una permanente auditoría de calidad durante la etapa de comercialización del producto, para asegurar el cumplimiento de sus especificaciones.

Los métodos empleados en la validación farmacéutica, conjuntamente con las técnicas de optimización matemática, tienen una importancia primordial en la obtención de procesos productivos que den los resultados deseados, ajustándose a los lineamientos de las Prácticas Adecuadas de Manufactura PAM'S.

Los orígenes de validar desde el punto de vista regulatorio se localizan en los Estados Unidos, y se remontan

a la década de 1970. En esos años se comenzó a verificar en forma documentada la confiabilidad de las técnicas analíticas. En la revisión de las normas para las Prácticas Correctas de Manufactura de 1976, la Administración de Fármacos y Alimentos (FDA) menciona por primera vez el concepto de Validación de Procesos aplicado específicamente a la esterilización. Dado el interés despertado por el tema la FDA decide establecer directrices de tipo informativo para orientar acerca de la validación de procesos farmacéuticos en un sentido general. A partir de 1985, dicha administración considera que todo proceso que no esté validado está fuera de control. Circunstancias similares se han venido presentando en otros países, basados principalmente en los antecedentes establecidos por los Estados Unidos.

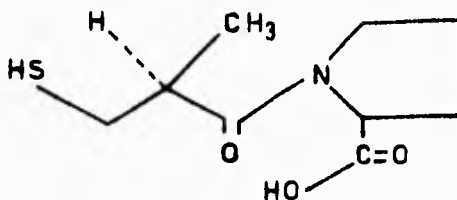
En la Validación de procesos farmacéuticos no estériles no es posible definir una metodología que sea utilizable indistintamente en todos los procesos, sino que debe desarrollarse una específica para el producto y el proceso que se desea validar.

Es por eso que las autoridades sanitarias se concretan a recomendar y a elaborar guías, y no a regular cuando se refiere a validar procesos no estériles.

MONOGRAFIA DEL CAPTOPRIL

NOMBRES QUIMICOS : 1-[(2S) - 3 mercapto 2-D-metil-1-oxopropil]-L- prolina, D-2-metil-3-mercaptopropanoil-1-prolina

FORMULA: $C_9 H_{15} NO_3 S$



SINONIMOS: Acediur, Alopresin, Capoten, Hypertil, Captopril, Dilabar, Lopril, Tesoprel.

PESO MOLECULAR: 217.28 G/MOL

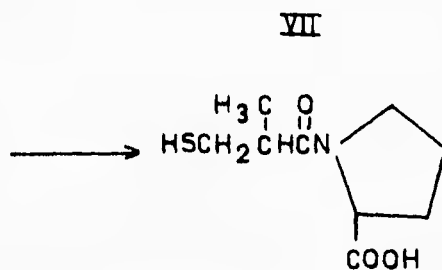
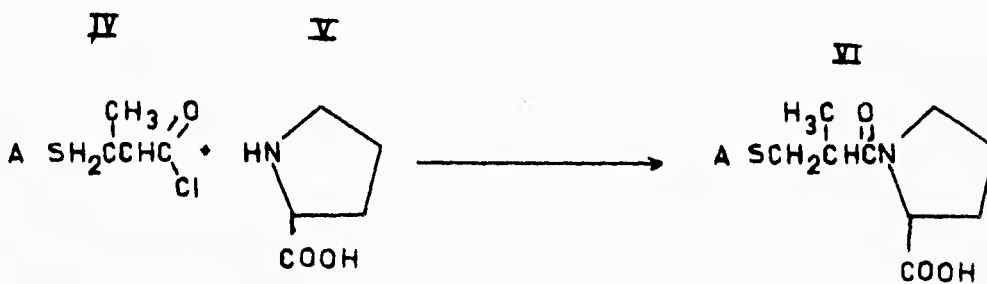
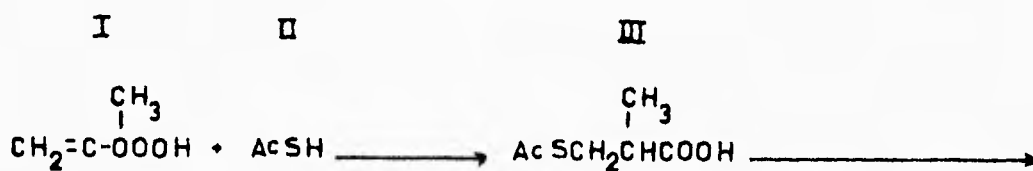
APARIENCIA, COLOR, OLOR : Es un polvo cristalino blanco o incoloro con un ligero olor a mercaptano. Poco denso.

SINTESIS:

La principal síntesis consta de los siguientes pasos:

El ácido metacrílico (I) es condensado con ácido tiolacético (II), dando el ácido 2 - metil - 3 - acetilpropiónico (III). La L-prolina es acilada con el clorhidrato del tioester (IV), resultando el tioester de prolina el cual es convertido a su forma R o S por cristalización acuosa. La saponificación del compuesto VI con hidróxido de sodio forma la sal sódica del captopril, la cual después de acidificación, da el captopril.

SISTESIS DEL CAPTOPRIL



PROPIEDADES FISICAS:

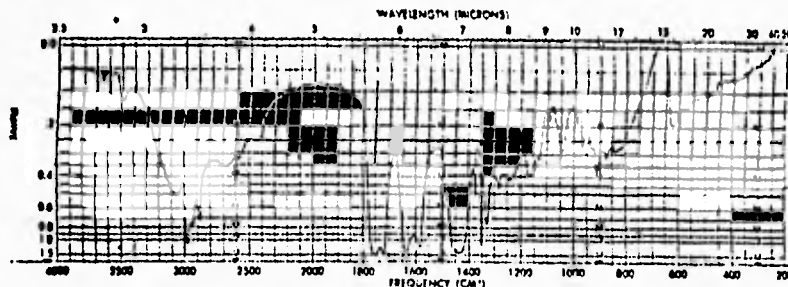
PROPIEDADES ESPECTRALES

ESPECTRO INFRARROJO

El espectro infrarrojo indica la presencia de las siguientes frecuencias y sus estructuras asignadas.

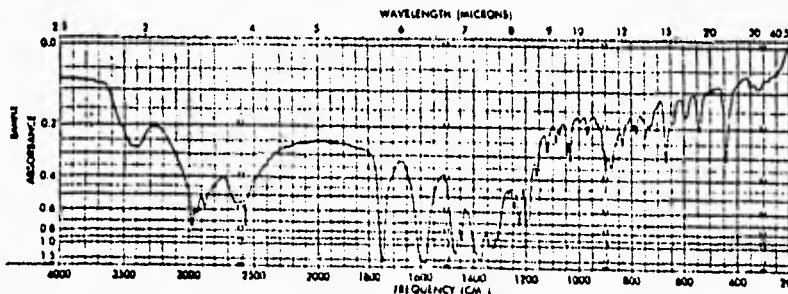
cm	Grupo asignado
1,750	C=O (Grupo COOH)
1,725	
1,640	C=O (amida)
2,560	S-H

Espectro Infrarrojo de captopril sustancia de referencia en cloroformo



Instrumento: Perkin-Elmer. Modelo 621

Espectro Infrarrojo de captopril sustancia de referencia en pellet de KBr



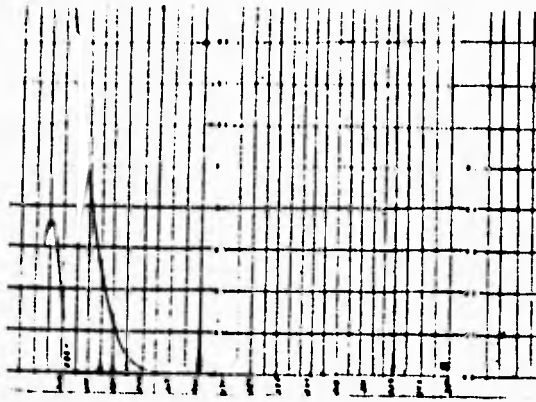
Instrumento: Perkin-Elmer Modelo 621

FALLA DE ORIGEN

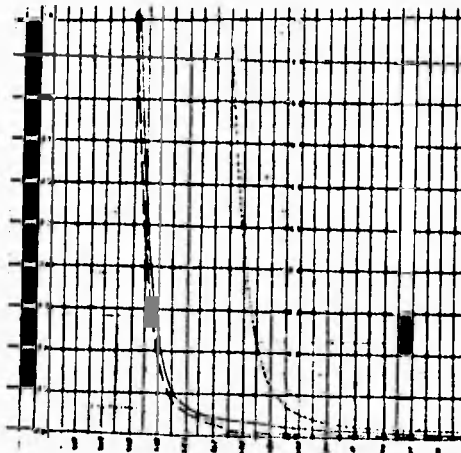
ESPECTRO ULTRAVIOLETA

En las siguientes figuras se presentan los espectros de captopril en solución al 10 % de metanol en agua, solución 0.1 M de hidróxido de sodio y solución 0.1 M de ácido clorhídrico. El espectro en hidróxido de sodio está considerablemente recorrido hacia altas longitudes de onda, de aquí que la absorción del sulfhidrilo es reportada a 220-230 nm, esta absorción puede ser debida a la ionización del sulfhidrilo por el álcali.

Espectro de absorción ultravioleta de captopril en solución al 10 % metanol en agua.



Espectro de absorción ultravioleta de captopril en agua, HCl 0.1 N y NaOH 0.1 N



FALLA DE ORIGEN
FALLA DE ORIGEN
6

PROPIEDADES DEL ESTADO SOLIDO

POLIMORFISMO

Un polimorfo de punto de fusión 86 °C y otro de 106 °C son las formas de captopril que han sido observadas. Estas formas exhiben diferentes unidades de celda en señales por análisis en rayos X, y diferencias en el espectro infrarrojo.

INTERVALO DE FUSION

El intervalo de fusión para el polimorfo de alto punto de fusión es 105.2 - 105.9 °C. El polimorfo de bajo punto de fusión presenta un intervalo de fusión de 87 - 88 °C

HIGROSCOPICIDAD

Bajo condiciones ordinarias el captopril no es higroscópico.

DATOS EN SOLUCION

SOLUBILIDAD

A 25 °C es libremente soluble en agua (160 mg/ml) , metanol, etanol, isopropanol, cloroformo, cloruro de metileno (1 a 10 partes de solvente por 1 parte de soluto). Es poco soluble en acetato de etilo. Un perfil de solubilidad contra temperatura de captopril en agua presenta una ecuacion lineal arriba de 40 °C

pKa

El pKa del carboxilo del captopril (pK1) ha sido reportado en 3.7. El pKa del sulfhidrilo (pKa2) ha sido estimado en 9.8 por Ondetti y Weiss.

ROTACION OPTICA

En etanol absoluto, $\alpha = -127.8^\circ$

COEFICIENTE DE PARTICION

En volúmenes iguales de solución acuosa saturada (pH 2) y cloruro de metileno es 1.39. En volúmenes iguales de solución 0.1 M de HCl y octanol es 1.9

ESTABILIDAD

ESTABILIDAD EN ESTADO SOLIDO

No ha sido detectada descomposición significativa en muestras almacenadas a 5, 33 y 50 °C por mas de seis meses o expuestas a la luz durante 30 dias. A las muestras se les examinó apariencia, color, olor, LD y analisis cuantitativo por cromatografía en capa delgada y cromatografía de líquidos de alta resolución, titulación yodométrica, infrarojo y rotación óptica.

ESTABILIDAD EN SOLUCION

En solución acuosa sufre una oxidación de primer orden por radicales libres del tiol, dando disulfuro de captopril. La oxidación es retardada por ajuste a bajos pH's, adición de agentes quelantes, incremento de la concentración de captopril, utilización de nitrógeno e incorporación de antioxidantes.

FARMACOLOGIA

El captopril es un inhibidor específico competitivo de la enzima convertidora de la angiotensina I en angiotensina II.

Los efectos benéficos del captopril en la hipertensión arterial y en la insuficiencia cardiaca parecen deberse, principalmente, a la supresión del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Sin embargo no se ha demostrado de manera consistente una correlación entre los niveles de renina y la respuesta al medicamento. La renina, una enzima sintetizada por los riñones, pasa a la circulación sanguínea donde actúa sobre un substrato de globulina del plasma, produciendo la angiotensina I, un decapeptido relativamente inactivo. Después la angiotensina I se convierte debido a la acción de la enzima convertidora de la angiotensina (ACE), en el octapeptido angiotensina II que es una sustancia vasoconstrictora endógena muy potente. La angiotensina II también estimula la producción de aldosterona en la corteza suprarrenal por lo cual contribuye a la retención de sodio y de líquido y a la pérdida de potasio.

Al inhibir el captopril a la enzima convertidora de la angiotensina, se impide la conversión de angiotensina I en angiotensina II, lo que se traduce en la disminución de la sustancia presora angiotensina II, y en un aumento de la actividad de la renina plasmática. Esto último se debe a la falta relativa de retroalimentación negativa sobre la liberación de renina, causada por la disminución de angiotensina II. En la sangre y en la orina se encuentran disminuidas las concentraciones de aldosterona, y como resultado puede producirse una ligera disminución del potasio en el suero, simultáneamente con la pérdida de sodio y líquidos.

METABOLISMO

Después de la administración oral de captopril, este se absorbe rápidamente, produciéndose concentraciones sanguíneas máximas en aproximadamente una hora. La absorción mínima, en promedio, es aproximadamente de 70 a 75 %. Aun cuando la presencia de alimentos en el tubo digestivo disminuye la absorción de captopril, esto no reduce sustancialmente su eficacia antihipertensiva.

Únicamente 25 a 30 % del fármaco se fija a las proteínas del plasma. La vida media del fármaco intacto es aproximadamente de dos horas; sin embargo, los efectos terapéuticos persisten durante un periodo más prolongado que el de la inhibición de la ACE en el suero.

Alrededor de 70 a 75 % de una dosis de captopril se excreta en la orina, estando constituido un 50 % de esa excreción por la molécula intacta y el resto conjugado con compuestos tiol endógenos (ejemplo: captopril-cisteína) y el dímero disulfuro del compuesto original.

DOSIS

Dosis inicial 50 mg diariamente, en niños 0.3 mg/Kg de peso con estricta vigilancia médica.

MÉTODOS DE ANÁLISIS

MÉTODOS ESPECTROFOTOMÉTRICOS

COLORIMETRÍA

+ Reacción de Ellman. En la cual la reducción del sulfhidrilo por el ácido 5,5-ditiobis-2 nitrobenzoico produce una mol de un anión intensamente amarillo de 2-nitro-5-tiobenzoato por mol de captopril.

+ Método de S-Nitroso-Bratton Marshall. En este método el tiol reacciona con ácido nitroso formando un derivado relativamente estable S-Nitroso. El exceso de ácido nitroso es destruido por ácido sulfámico. El derivado S-nitroso es hidrolizado por iones mercurícos liberando ácido nitroso. La sulfanilamida diazoada, presumiblemente proviene de una rápida destrucción del ácido nitroso por exceso de ácido sulfámico. La sulfanilamida diazoada es entonces copulada con N-(1-naftil) etilendiamina dando un azocompuesto medible de color rojo.

+ En pruebas coloridas también pueden nombrarse las siguientes: el captopril da coloración púrpura con nitroprusiato, azul con cloruro férrico, rojo por la adición de N-etilmaleimida seguida por un álcali fuerte y finalmente, amarillo-naranja (específica para prolina) en hidrólisis ácida seguida por neutralización en reacción con ninhidrina.

FLUOROMETRIA

+ El captopril reacciona con N-p-(2-benzoxazol)-fenil maleimida a pH 6.85 y se mide la fluorescencia del captopril-maleimida.

+ Por copulación con N-(7-dimetilamino-4-metil coumarinil) maleimida.

METODOS CROMATOGRAFICOS

CROMATOGRAFIA EN CAPA DELGADA

+ Se utiliza placa de sílica gel G, con un sistema de solventes benceno-ácido acético (75:25). Se revela con una solución en metanol básico de 5,5-ditiobis-2-ácido nitrobenzónico, aparece una zona amarilla, se remueve y se eluye con ácido tricloroacético al 5% y se hace reaccionar con una solución metanólica de 5,5-ditiobis-2-ácido nitrobenzónico, a un pH alcalino, formando un anión 2-nitro-5-tiobenzoato intensamente amarillo que se lee a 412 nm en un espectrofotómetro.

+ Un método semicuantitativo se realiza con la misma fase estacionaria y móvil del método anterior pero se revela la placa con vapores de yodo y se compara visualmente contra un estándar.

CROMATOGRAFIA DE LIQUIDOS DE ALTA RESOLUCION CLAR

+ Sistema No 1

Velocidad de flujo 0.6 ml/min. Volumen de inyección: 20 μ l. Columna: 250 X 4.6 mm Partisil SAX 10 μ m Strong anión Whatman. Fase móvil: 525 mg ácido cítrico, H₂O + 37.7 mg NH₄CIT a 1 litro con CH₃OH ajustando a pH 3.3 con HCl 0.1 N. Detector: U.V. 220 nm.

+ Sistema No 2

Velocidad de flujo: 1.0 ml/min. Volumen de inyección: 20 μ l. Columna: 300 X 3.9 mm Bondapak NH₂ 10 μ m Waters. Fase móvil: 0.01 M Na₂EDTA en 0.05 % HAC-CH₃CN, 95:5. Detector: U.V. 220 nm.

+ Sistema No 3
Velocidad de flujo: 1.0 ml/min. Volumen de inyección: 20 µl .
Columna: 250 X 4.6 mm. Partisil ODS 5 % 10 µm ODS monolayer
Whatman. Fase móvil CH₃OH H₂O 85 % H₃PO₄, 27:75 0.1 Detector:
U.V. 220 nm.

CROMATOGRAFIA GAS LIQUIDO.

+ Solo se utiliza para procesos de control de separación de isómeros. Los dos isómeros dan el mismo pico, pero después de la resolución con dicitclohexilamina se separan los dos picos.

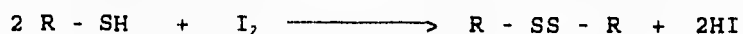
METODOS TITULOMETRICOS

La titulación yodométrica se ha utilizado como método específico para determinar el captopril, ya que el disulfuro de captopril no interfiere en la reacción, para detectar el disulfuro se utilizan técnicas como cromatografía de líquidos de alta resolución. La titulación yodométrica, utilizando almidón como indicador, es usualmente utilizada para ensayos de pureza del tiol. El punto final de la titulación puede detectarse por métodos potenciométricos.

METODO ANALITICO

FUNDAMENTO

El captopril en presencia de yoduro de potasio se titula con yodato de potasio (valoración indirecta). El yodato de potasio reacciona con el yoduro presente en el medio produciendo yodo, el cual reacciona a su vez con el captopril oxidándolo. La cantidad de yodato de potasio consumido es equivalente a la cantidad de yodo que reacciona con el captopril contenido en la muestra.



METODO

Triturar no menos de 30 tabletas hasta polvo fino, pesar el equivalente a 220 mg de captopril y transferir a un matraz Erlenmeyer de 250 ml, agregar 100 ml de agua destilada y mezclar, adicionar 5 ml de solución 3.6 N de ácido sulfúrico, aproximadamente 730 mg de yoduro de potasio y 1 ml de solución indicadora de almidón, agitar. Titular con solución 0.05 N de yodato de potasio hasta que la solución cambie de color azul claro a azul fuerte.

VALIDACION DE METODOS ANALITICOS

Una parte integral del desarrollo de un método analítico es la validación del mismo, es decir, el método debe probarse para determinar su efectividad. La validación generalmente incluye una evaluación de la precisión, linealidad, exactitud y especificidad, y proporciona una medida del comportamiento del método.

La validación del método puede definirse como el proceso por el cual queda establecido, por estudios de laboratorio, que la capacidad del método satisface los requisitos para las aplicaciones analíticas deseadas.

La capacidad se expresa en este caso en términos de parámetros analíticos.

El proceso de validación de un método en particular esta basado en principios científicos adecuados y ha sido optimizado para propósitos prácticos de medición. En la aplicación de los criterios de evaluación de un método analítico prevalecerá ante todo la experiencia y el criterio de la persona que lleve a cabo la validación.

DEFINICIONES

LINEARIDAD

La linealidad de un sistema o método analítico es su habilidad para asegurar que los resultados analíticos, los cuales pueden ser obtenidos directamente o por medio de una transformación matemática bien definida, son proporcionales a la concentración de la sustancia dentro de un intervalo determinado.

INTERVALO

El intervalo de un método analítico está definido por las concentraciones comprendidas entre los niveles de concentración superior e inferior de la sustancia (incluyendo estos niveles), en el cual se ha demostrado que el método es preciso, exacto y lineal.

EXACTITUD

La exactitud de un método analítico 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.

PRECISION

La precisión de un método analítico es el grado de concordancia entre resultados analíticos individuales cuando el procedimiento se aplica a diferentes muestreos de una muestra homogénea del producto. Usualmente se expresa en términos de desviación estándar o del coeficiente de variación.

La precisión es una medida del grado de reproducibilidad y/o repetibilidad del método analítico bajo condiciones normales de operación.

a) REPETIBILIDAD

Es la precisión de un método analítico expresada como la concordancia obtenida entre determinaciones independientes realizadas bajo las mismas condiciones, (analista, tiempo, aparato, laboratorio, etc.).

b) REPRODUCIBILIDAD

Es la precisión de un método analítico expresada como la concordancia entre determinaciones independientes realizadas bajo condiciones diferentes (diferentes analistas, diferentes días, en el mismo y/o diferentes laboratorios, utilizando el mismo y/o diferentes equipos, etc.)

LIMITE DE DETECCION

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.

LIMITE DE CUANTIFICACION

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

ESPECIFICIDAD

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 muestra.

TOLERANCIA

La tolerancia de un método analítico 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, lotes de reactivos, columnas, sistemas de elución, tipos de empaque (soporte, fase estacionaria, etc), condiciones ambientales, etc.

ESTABILIDAD DE LA MUESTRA

Es la propiedad de una muestra preparada para su cuantificación, de mantener su integridad fisicoquímica y la concentración de la sustancia de interés, después de mantenerse durante un tiempo determinado bajo condiciones específicas.

TITULACIONES

FUNDAMENTOS DEL ANALISIS VOLUMETRICO

En análisis volumétrico se denomina valoración a la operación experimental básica. En una valoración, una solución de un reactivo de concentración exactamente conocida, el valorante o solución estandar, se añade a un segundo reactivo, la solución de la muestra, cuya cantidad o concentración se va a determinar. Se adiciona el valorante a la muestra hasta que se completa exactamente la reacción, es decir hasta que la cantidad de valorante añadido equivale químicamente a la cantidad de muestra. El estado en que se produce esta equivalencia se conoce como punto de equivalencia de la valoración y corresponde al punto final de la valoración. A partir de la cantidad de valorante empleado para alcanzar el punto final, de su concentración y del conocimiento de la estequiometría de la reacción, se puede calcular la cantidad de la sustancia en la muestra.

El punto final de la valoración se aprecia por algun cambio brusco de alguna propiedad del sistema reaccionante, estimado mediante un indicador; este cambio debe presentarse idealmente en el momento en que se haya añadido una cantidad de reactivo equivalente a la sustancia buscada, es decir, en el punto estequiométrico de la reacción.

CONDICIONES NECESARIAS PARA REALIZAR UNA VALORACION

Para que un producto sea susceptible de valorarse por un método volumétrico se debe cumplir con un cierto numero de requisitos:

1.- Es necesario que se efectúe una reacción. La reacción entre el analito y el reactivo debe ser sencilla, estar definida y que sirva de base a los cálculos.

2.- La reacción debe ser estequiométrica. Se requiere conocer los coeficientes estequiométricos, es decir la reacción debe ser conocida y perfectamente definida bajo las condiciones de trabajo. En caso de no conocerse los coeficientes estequiométricos, es posible conocer la equivalencia del titulante con la sustancia problema, pesando un estandar y titulándolo en las condiciones de la valoración, determinando así la equivalencia de volumen de titulante con la cantidad de la sustancia problema.

3.- La reacción debe ser rápida, con objeto de que la valoración pueda realizarse en poco tiempo. La mayor parte de las reacciones iónicas son tan rápidas que pueden considerarse instantáneas. Algunas reacciones iónicas de óxido-reducción

son lentas, pero pueden convertirse en suficientemente rápidas por catálisis.

4.- La reacción debe completarse en el momento que se han añadido cantidades equivalentes, estequiométricas, de las sustancias reaccionantes, lo cual permite que puedan realizarse cálculos.

5.- Cuando se trata de una alícuota de la solución problema, este volumen debe ser medido con material volumétrico. En caso de conocer exactamente la densidad de la sustancia problema, el volumen puede conocerse por el peso de una cantidad determinada de la solución.

6.- Debe disponerse de una solución patrón, solución de concentración conocida como reactivo valorante. La concentración del titulante debe ser conocida con precisión, lo cual indica precauciones relativas a la preparación de esta solución, además debe estar disponible en estado puro.

7.- El volumen utilizado de la solución del reactivo titulante debe ser conocido con exactitud, debe utilizarse una bureta calibrada con la capacidad adecuada para tener un error mínimo.

8.- Cuando la sustancia por valorar se encuentre en solución, acompañada por otras sustancias, estas no deben interferir en el desarrollo de la reacción de titulación, es decir no deben impedirle ni deben consumir reactivo titulante.

9.- La cuantitatividad de la reacción de titulación debe ser grande. Dicho en otra forma, un valor de constante de equilibrio alta.

10.- Debe existir algún medio adecuado para detectar el punto de equivalencia.

11.- La sustancia a titular y el reactivo titulante deben ser estables en las condiciones de desarrollo de la reacción.

12.- La sustancia titulante debe, cuando sea posible, tener un peso equivalente alto para reducir los errores debidos a la determinación de peso.

TIPOS DE TITULACIONES

Las titulaciones se dividen en:

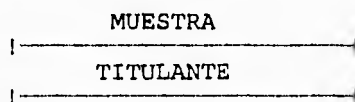
	DIRECTA	
Titulación		EN RETROCESO O POR EXCESO
	INDIRECTA	POR PRODUCTO

TITULACION DIRECTA

El reactivo titulante reacciona directamente con la sustancia problema. La adición del reactivo titulante se suspende cuando se llega al punto de equivalencia.

Siempre que sea posible se debe tratar de realizar las valoraciones por medio de una titulación directa.

Diagrama:



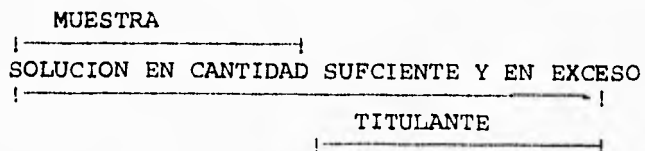
TITULACIONES INDIRECTAS

A) En retroceso o por Exceso

A la sustancia problema se le añade una cantidad conocida de una solución la cual es suficiente para reaccionar con esta, quedando además un exceso de la solución, el cual se valora con una solución patrón.

Conociendo la cantidad y la concentración de la primera solución y restando el exceso del mismo se tiene el número de equivalentes o moles que reaccionan con la sustancia problema.

Diagrama:



Este tipo de titulaciones se lleva a cabo principalmente porque la titulación directa no es cuantitativa. Por esta razón se requiere adicionar además de la cantidad suficiente de titulante, un exceso para desplazar el equilibrio hacia los productos, logrando así la cuantitatividad requerida en toda valoración.

Estas titulaciones tienen más error que las directas, debido a que intervienen dos soluciones con sus respectivas medidas de volumen.

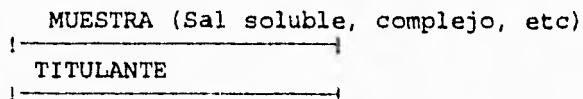
A veces se utiliza la valoración por retroceso para muestras volátiles e insolubles.

En el caso de hacer un blanco no es necesario conocer exactamente la concentración de la solución que se encuentra en exceso debido a que al hacer el blanco se obtiene la equivalencia del volumen de una concentración X con el volumen de concentración exactamente conocido del titulante con el que se determina el exceso presente en la muestra. Así para los cálculos se utilizan dos volúmenes pero una sola concentración.

B) POR PRODUCTO

En este caso la sustancia problema se transforma en otro compuesto (sal soluble, complejo, etc) el cual generalmente es necesario separar y valorar por titulación directa.

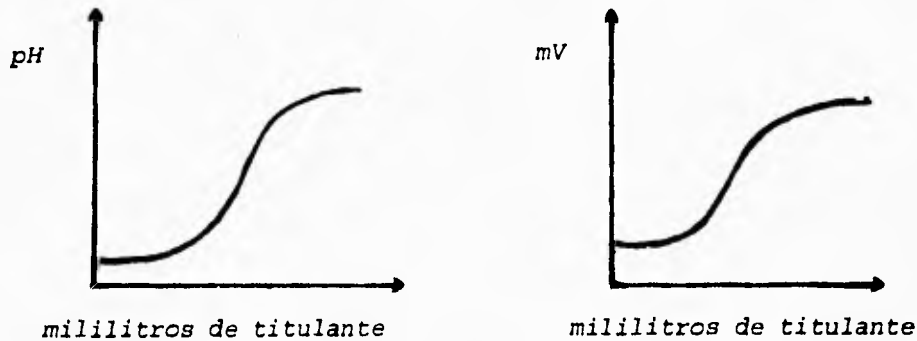
Diagrama:



CURVAS DE VALORACION

Una curva de valoración es una representación gráfica de alguna variable que está en función del volumen del titulante añadido durante la titulación. En el caso de una valoración ácido-base en medio acuoso se grafica pH vs ml de titulante, y para valoraciones en medio no acuoso, de precipitación, óxido-reducción y formación de complejos se grafica mv (milivoltios) vs ml de titulante.

Ver siguiente figura:



Es posible predecir estas curvas de valoración, conociendo la concentración de la sustancia problema, del titulante y las ecuaciones que definen la valoración al inicio, antes del punto de equivalencia y después de este.

TITULANTE. SOLUCION VALORADA

En primer lugar, debe conocerse exactamente la concentración de dicha solución, por lo general con cuatro cifras significativas. Existen dos formas para calcular la concentración. Una de ellas es añadir un peso conocido de un patrón primario (un reactivo de pureza conocida) a un matraz volumétrico y diluirlo al volumen del matraz. La otra forma es valorar una solución de concentración aproximada, titulándola en relación a una cantidad pesada de un patrón primario.

Otros requisitos para el titulante son:

- La solución debe ser estable durante la valoración su concentración no debe sufrir modificaciones durante estos procesos.

- La reacción del titulante con la muestra debe ser estequiométrica.

- La reacción del titulante y la muestra debe ser rápida y cuantitativamente completa. Por lo general esto significa 99.9 % de reacción.

ESTANDARIZACION

En todos los métodos analíticos se requiere de un estandar, con base al cual se realizan todos los cálculos, por lo que de su adecuada preparación dependerá en gran parte los resultados. En el caso de las titulaciones se utiliza como estandar una solución normalizada con un patrón primario, resultando así un patrón secundario con el que se efectúa la valoración, de ahí la importancia de realizar adecuadamente la normalización, la cual se puede definir como una titulación en donde se encuentra la concentración de una solución o el título, expresado en términos de alguna sustancia. Esta se realiza por titulación de una cantidad conocida de una sustancia llamada patrón primario, y debe realizarse cuando menos por triplicado.

Condiciones requeridas para una normalización

Disponer de un patrón primario que debe contar con los siguientes requisitos:

1.- Debe tener alta pureza (el contenido total de impurezas no debe exceder de 0.01 a 0.02 %), para lograrlo es necesario que la sustancia sea fácil de obtener, además de mantener su estado puro. Este requisito no se encuentra habitualmente en los hidratos ya que es difícil eliminar la humedad sin provocar una descomposición, lo cual conduce a sustancias de composición desconocida.

2.- La sustancia debe permanecer inalterada al contacto con el aire, en el transcurso de la pesada. Por tanto no debe ser higroscópico ni debe reaccionar con el oxígeno o con el dióxido de carbono.

3.- No debe reaccionar con el recipiente que lo contiene.

4.- Debe ser posible controlar las impurezas mediante ensayos cualitativos o de otra naturaleza.

5.- Debe tener una masa equivalente tan alta como sea posible con el fin de que los errores de pesada sean despreciables. Para que el error no sea mayor de 0.1 % se requiere pesar por lo menos 0.2 g cuando se utiliza una balanza con sensibilidad de 0.1 mg.

6.- Debe disolverse fácilmente en las condiciones que se va a utilizar.

7.- Debe satisfacer todas las condiciones mencionadas anteriormente para realizar una valoración.

Además se deben de cumplir los siguientes requisitos:

-La normalización debe efectuarse por titulación directa. No se recomienda utilizar titulaciones por retoceso porque como se mencionó anteriormente aumenta la posibilidad de error.

- Debe efectuarse realizando por lo menos tres determinaciones que deben coincidir con un error no mayor de 0.2 %

DETECCION DEL PUNTO FINAL. INDICADORES

El punto final de una valoración se detecta mediante algún cambio brusco de alguna propiedad de la mezcla reaccionante o de alguna sustancia que se añade a dicha mezcla. A continuación se mencionan los métodos principales de indicación del punto final que en general consisten en una observación visual del cambio o en la medida de alguna propiedad física del sistema.

METODOS VISUALES

- a) El reactivo es autoindicador.
- b) Indicadores ácido-base.
- c) Indicadores óxido-reducción.
- d) Formación de productos solubles de color diferente.
- e) Desaparición del color de la sustancia que se valora.
- f) Formación de un segundo precipitado de color diferente a partir del precipitado principal.
- g) Valoración hasta aparición de turbidez.
- h) Terminación de la precipitación o método del "punto claro"
- i) Indicadores de adsorción.

METODOS ELECTRICOS

- a) Potenciométrico.
- b) Conductométrico.
- c) Amperométrico.
- d) Culombimétrico.

TIPOS DE REACCIONES EN VOLUMETRIA

Son muchas las reacciones que cumplen las condiciones fundamentales para poderse aplicar en métodos volumétricos.

- 1.- Valoraciones ácido-base en medio acuoso.
- 2.- Valoraciones ácido-base en medio no acuoso.
- 3.- Valoraciones de precipitación.
- 4.- Valoraciones complejométricas.
- 5.- Valoraciones de óxido-reducción.

VALORACIONES OXIDO-REDUCCION

Las titulaciones de óxido-reducción, o redox, involucran reacciones en las que se produce una transferencia de electrones entre la sustancia reactante y la titulante.

Muchas titulaciones redox se realizan empleando indicadores que al virar su color, determinan con buena exactitud los puntos de equivalencia. Sin embargo las dos semireacciones de cualquier sistema de titulación redox siempre están en equilibrio luego de iniciada la titulación, de modo que los potenciales de reducción para las semireacciones involucradas resultan idénticos en todos los puntos. Así, el potencial de celda, o Ecel, modifica su valor durante el proceso de titulación, proporcionando un Ecel característico y relativamente grande en cercanía al punto de equivalencia para todas las titulaciones de conversión cuantitativa.

La gráfica del logaritmo del recíproco de la concentración de la sustancia reactante en función del volumen del titulante, da lugar a una curva de titulación típica, al igual que si se grafica Ecel en función del volumen del titulante.

El empleo del método potenciométrico elimina la necesidad de buscar un indicador cuyo intervalo de viraje de color corresponda al intervalo de cambio de la concentración de reactante, alrededor del punto de equivalencia, siendo así más general la adaptabilidad de las reacciones redox al análisis por titulación volumétrica.

REQUISITOS PARA PODER LLEVAR A CABO LA VALIDACION DE UN PROCESO

El primer requisito es que exista un comité , que es el que se hará responsable de que se lleve a cabo la validación.

El proceso debe revisarse para simplificarlo y optimizarlo en lo que sea posible. Es mas factible controlar todas las variables, en un proceso simplificado a unos cuantos pasos, que en uno de múltiples pasos.

El equipo utilizado en el proceso debe contar con los aparatos adecuados para calibrarlo, instalarlo y leer en el los parámetros críticos del proceso.

Antes de validar cualquier proceso se debe estar seguro que todo sistema, equipo o persona que intervenga en su realización este debidamente calificado.

CALIFICACION

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

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

Toda validación que se efectue en condiciones distintas a la especificadas estará 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.

Una vez que el equipo del proceso es seleccionado, este debe ser evaluado y analizado para ver si es capaz de funcionar satisfactoriamente dentro de los límites operacionales requeridos en el proceso. Esta fase de la validación incluye el examen del diseño del equipo, determinación de los requisitos de calibración, mantenimiento y ajustes, y la identificación de los puntos críticos del equipo que pudieran afectar el proceso o el producto. La información obtenida de estos estudios debe usarse para establecer procedimientos escritos sobre calibración, mantenimiento y control del equipo.

CALIFICAR

Es la demostración documentada de la capacidad de un equipo y/o sistema de operar consistentemente dentro de límites preestablecidos.

La calificación de equipo permite:

- * Determinar requerimientos de mantenimiento, calibración y ajuste a través de los procedimientos escritos.

- * Identificar partes críticas.

- * Establecer pruebas y criterios de aceptación (protocolo).

- * Identificar causas de falla.

- * Identificar partes de repuesto.

- * Documentar / Evaluar.

CALIFICACION Y CAPACITACION DEL OPERADOR

El operador es el componente más importante en un proceso, por ello su entrenamiento y experiencia es absolutamente esencial para el éxito del programa de validación en su totalidad. Un operador calificado esta entrenado en todos los aspectos de su trabajo, (técnica, supervisión, productividad, PAM's, etc.) Es importante en un programa de entrenamiento resaltar la necesidad de no hacer cambios en un proceso validado.

MATERIAS PRIMAS Y MATERIALES DE EMPAQUE

La calificación de materiales implica el establecimiento de especificaciones para todos los parámetros críticos de estos materiales. Estas especificaciones deben establecerse en base a su función en el producto y del uso final del mismo. Los proveedores deben ser también calificados generalmente a través del análisis de muestras y visitas de inspección a las instalaciones del mismo.

INSTALACIONES

La calificación de una instalación incluye cuatro fases: diseño, construcción, verificación y mantenimiento. En la fase de diseño debe considerarse la finalidad de la instalación, los productos a fabricar, las PAM's y los requerimientos de productividad, así como el costo.

La fase de construcción requiere de una supervisión cuidadosa para asegurar que todas las especificaciones están siendo cumplidas. Este proceso, comienza con la construcción y termina con la instalación y calificación del equipo y sistemas. La fase de verificación debe estar documentada. La última fase de calificación de una instalación consiste en el establecimiento de procedimientos de mantenimiento continuo, limpieza, desinfección y control ambiental.

CALIBRACION

La validación no tiene significado si no se tiene posibilidad de medir de manera confiable los parámetros críticos.

La calibración es la comparación de un instrumento con uno de exactitud conocida para confirmar, determinar o eliminar, mediante un ajuste cualquier variación en la exactitud del instrumento que está siendo comparado.

En un programa de calibración se deben establecer los siguientes parámetros:

- * Alcance.
- * Responsabilidades.
- * Frecuencia.
- * Patrones/estándares de referencia.
- * Procedimientos.
- * Especificaciones/tolerancia.
- * Registros.
- * Identificación.

VALIDACION DE PROCESOS

El concepto de validación de procesos esta definido por la FDA (Food and Drug Administration) como sigue: " La validación de procesos es un programa documentado que provee un alto grado de seguridad de que un proceso específico producirá consistentemente un producto con las especificaciones predeterminadas y los atributos de calidad apropiados. La validación de procesos es la identificación de todas las variables potenciales en un producto y un proceso que afectan la calidad; y el establecimiento de un programa para eliminar o controlar estas variables". El programa de validacion de procesos se convierte en una responsabilidad para la compañía de tener bajo control los programas desde la adquisición de materiales hasta el empaque del producto. La validación de procesos esta por tanto entrelazada con los procedimientos adecuados de manufactura PAM's.

Actualmente se considera como fuera de control todo aquel proceso que no este validado. Ademas todo proceso debe contar con un procedimiento de operación aprobado el cual debe haber sido previamente retado y validado.

Si se considera la validación de procesos no solo como una exigencia legal, sino como una medida necesaria para garantizar la seguridad , eficacia, potencia y pureza de los medicamentos se le da un valor real a esta práctica. Sin embargo si al cumplimiento de las exigencias legales y la garantía de producir medicamentos seguros , eficaces, potentes y puros, aunamos el reducir sustancialmente los costos de inspecciones y rechazos de producto, reprocesos, mermas, uso excesivo de materiales, inventarios y rechazos de obsoletos, concluimos que la validacion es obligada para asegurar la permanencia de la empresa en el mercado. La validación propiamente dicha se lleva a cabo una vez cumplidos los requisitos mencionados y consiste básicamente en generar y documentar información de las condiciones en las que se realice cada operación del proceso, y sobre las características de los productos intermedios y finales resultantes.

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

- Validación prospectiva
- Validación concurrente
- Reválidación
- Validación retrospectiva

VALIDACION PROSPECTIVA

La validación prospectiva se refiere a comprobar , que a través de un proceso determinado, se obtienen consistentemente productos con la calidad diseñada. Se efectua con un documento denominado protocolo de validacion, que es emitido en conjunto por el departamento de desarrollo y validación y autorizado por los departamento de producción y control de calidad.

Para afirmar que una validación prospectiva ha sido realizada con éxito se deben fabricar un número adecuado de lotes. Generalmente de tres a cinco, dependiendo del grado de complejidad del proceso. Los resultados de estos lotes deberán analizarse con sentido crítico. Adicionalmente se establecerán las condiciones en las que se requiere una revalidación y se definirá la periodicidad con la que se realizará la validación retrospectiva.

Toda conclusión y recomendación que provenga de la validación deberá ser aprobada por las areas involucradas.

VALIDACION CONCURRENTE

La validación concurrente es un tipo de validación prospectiva que se aplica exclusivamente a productos y procesos que se fabrican esporádicamente en los que puede decirse que estan bajo control con el análisis de muestras representativas de distintas etapas del proceso cada vez que se fabrique un lote.

REVALIDACION

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

VALIDACION RETROSPECTIVA

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 de varios lotes del producto, en este caso se llama validación retrospectiva.

El hecho de tener productos que rutinariamente han cumplido con las especificaciones de calidad oficiales, no quiere decir que el proceso este validado. Si bien es posible validar un proceso con un 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 esta información, pues suelen ocurrir variaciones entre lotes en equipo, material o procedimientos, o también puede suceder que se tenga una pobre calidad de diseño.

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

PRINCIPALES PASOS EN LA VALIDACION PROSPECTIVA

El primer principio de validación de procesos es diseñar un "protocolo de validación", el cual tiene de manera general, los siguientes elementos:

- 1.- Objetivos.
- 2.- Número de lotes a validar.
- 3.- Condiciones en las que se requeriría revalidación.
- 4.- Antecedentes y referencias.
- 5.- Descripción de la fórmula, técnica detallada de manufactura y recomendaciones de seguridad.
- 6.- Condiciones de operación críticas.
- 7.- Descripción de las pruebas selectivas de producto intermedio y terminado con las respectivas especificaciones.
- 8.- Indicación de métodos de muestreo, inspección y análisis de cada etapa.
- 9.- Nombres de operarios, supervisores y autorizaciones correspondientes.
- 10.- Cartas de control que permitan establecer límites para el proceso.
- 11.- Anexos de calificación verificada y de análisis específicos de los ingredientes que tengan mayor importancia en el producto.

El segundo principio de validación de procesos es establecer las variaciones que pueden permitirse en los parámetros del proceso. Esto se verifica durante la fabricación de tres lotes y se evalúan los resultados para establecer las especificaciones del producto.

El tercer principio básico es que el proceso de fabricación y control deben retarse para obtener información sobre controles, pruebas y especificaciones en proceso, que deberán adicionarse a las especificaciones del producto terminado.

El primer paso para la validación de procesos de productos farmacéuticos es verificar que la operación básica de fabricación este calificada.

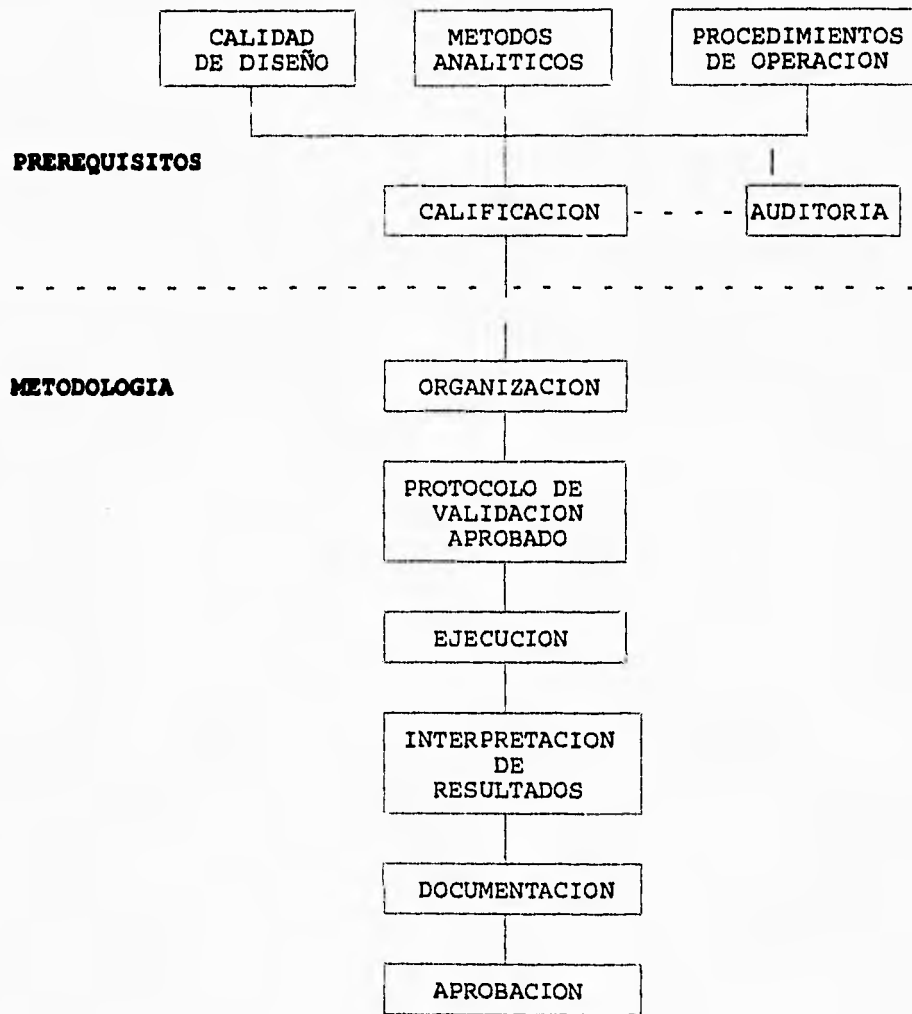
Es necesario la existencia de procedimientos que aseguren el cumplimiento con las PAM's; esto es un sistema de procedimientos de operacion que cubra areas tales como recepci3n de materiales, un programa de estabilidad, limpieza, mantenimiento, calibracion y personal.

El segundo paso es establecer las caracterísitcas medibles que describan el producto. Cada característica tendrá una prueba y una especificaci3n; por tanto el resultado de la prueba indicará si el lote esta fabricado como se espera.

Algunas características típicas del producto son:

- a) Físicas: Tamaño
Color
Forma
pH
Análisis térmico
Gravedad específica
- b) Químicas: Potencia y pureza de los activos
Productos de degradaci3n
- c) Microbiológicas: Límites microbianos
Esterilidad

El tercer paso es establecer las especificaciones para materias primas, materiales de empaque, producto en proceso y producto terminado. Las especificaciones incluyen las variaciones permisibles, para cada una de las características del producto basadas en pruebas y retos de lotes. Un elemento vital en la validaci3n es contar con suficientes controles de proceso, incluyendo pruebas y especificaciones apropiadas, para dar la seguridad de que cada lote del producto permanece bajo control y bajo las especificaciones establecidas. este lleva al cuarto paso a la validaci3n, el cual es el establecimiento de procedimientos de fabricaci3n y retos al proceso de manufactura. Previamente el equipo y el proceso han sido implementados, las especificaciones del producto se han establecido y el equipo ha sido calificado para satisfacer los requerimientos de operaci3n tales como velocidad de movimiento, temperatura y presi3n, etc. Después de que el proceso completo y sus controles han sido retados, si el producto terminado muestra ajustarse a todos los controles y pruebas y a la estabilidad del mismo, el proceso esta validado. El quinto paso en la validaci3n es la necesidad de revalidar en caso de que un cambio significativo pudiera ocurrir en el proceso. Deben tomarse medidas que permitan que cualquier cambio significativo del proceso pueda reconocerse y controlarse rápidamente. La siguiente figura muestra la secuencia típica para la validacion prospectiva de proceso.



RAZONES PARA VALIDAR UN PROCESO

Hay varias razones por las cuales la industria farmacéutica valida sus procesos:

- 1.- Normas legales y reglamentaciones oficiales.
- 2.- Garantía de Calidad.
- 3.- Reducción de costos.

NORMAS LEGALES Y REGLAMENTACIONES OFICIALES.

En los Estados Unidos, el gobierno exige que todos los procesos farmacéuticos sean validados. Un requerimiento legal similar existe en muchos otros países, tal es el caso de nuestro país, en donde una sección de las PAM's subraya especialmente la validación de procesos: " Para asegurar la uniformidad e integridad de un lote de un producto farmacéutico, deben establecerse y seguirse procedimientos escritos que describan las pruebas y controles en proceso y que conduzcan al muestreo apropiado de cada lote".

Existe una norma técnica que ha sido elaborada pensando en el constante desarrollo de la industria farmacéutica mexicana y es el resultado de los trabajos del Comité de Validación creado por la Dirección General de Control de Insumos para la Salud en colaboración con el Instituto Mexicano del Seguro Social, la Cámara Nacional de la Industria Farmacéutica, la Asociación Farmacéutica Mexicana, el Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos y los expertos profesionales reconocidos por su experiencia en el área.

En esta norma se describen los principios generales aceptables para la validación de los procesos involucrados en la fabricación de medicamentos, productos biológicos y equipos médicos, su actualización es permanente.

En esta norma técnica se presentan los elementos y conceptos de validación de procesos y productos que son considerados como parte aceptable de un programa de validación, sin intentar ser los únicos existentes. La Secretaría de Salud reconoce que debido a la gran variedad de productos, formas farmacéuticas, equipos médicos, procesos e instalaciones de fabricación, no es posible establecer en un solo documento todos los elementos específicos de validación que pueden aplicarse. Sin embargo los conceptos mencionados son de aplicación general y estos pueden ser utilizados como guía para validar cualquier proceso de manufactura.

Estas regulaciones subrayan la necesidad de un programa de aseguramiento de calidad que provea confianza y seguridad en la calidad del procedimiento de manufactura y en los controles

del proceso. Esta confianza puede asegurarse y verificarse únicamente por la validación del proceso.

GARANTIA DE CALIDAD

Sin una validación que garantice que el proceso esta bien conocido y bajo control, no es posible confiar en la calidad de los productos fabricados.

Las PAM's y la validación de procesos, dos conceptos inseparables, son esenciales para obtener una garantía de calidad de los medicamentos.

Frecuentemente la validación de un proceso conduce no solamente a la obtención de una calidad mas consistente, sino también a una mejora de la misma y a una optimización del proceso de manufactura.

Los principios de aseguramiento de la calidad que deben seguirse por un fabricante de medicamentos son:

1o. Deben establecerse las características del producto con objeto de que el producto sea seguro y eficaz.

2o. La calidad no puede inspeccionarse o probarse en un producto. Las deficiencias en el producto o en el proceso de fabricación y control no pueden corregirse por la inspección y pruebas del producto final. No se justifica que usando procedimientos para la inspección y análisis del producto final se compensen las fallas en el equipo, instalaciones o las cometidas por el personal para producir unidades defectuosas. Además no hay una manera confiable por medio de la cual pudieran eliminarse todas las unidades defectuosas de un lote.

3o. Hay muchos factores que pueden afectar la calidad de un producto; existiendo cuatro fuentes de error básicas en la fabricación y son:

- I) Materiales (materias primas y materiales de empaque
 - a) Diferentes proveedores del mismo material.
 - b) Diferencias entre el mismo proveedor.
 - c) Diferencias en un mismo lote.

- II) Equipo e instalaciones.
 - a) Diferentes máquinas para el mismo proceso.
 - b) Diferencia en el ajuste de la máquina.
 - c) Desgaste.
 - d) Mantenimiento preventivo inadecuado.
 - e) Condiciones de trabajo inadecuadas.

III) Procedimientos

- a) No claros y no específicos
- b) Inadecuados
- d) Diferencia entre las plantas de fabricación.

IV) Personal.

- a) Capacitación inadecuada.
- b) Falta de interés.
- c) Deshonestidad, fatiga, negligencia o descuido.
- d) Comunicación y cooperación deficientes.

4o. Es necesario controlar cada paso del proceso de manufactura para tener la seguridad de que el producto terminado cumplirá los criterios de calidad designados.

Esto proporciona los fundamentos para validar el proceso. Los controles y pruebas en proceso, establecidos y retados, pueden asegurar que el proceso sigue el camino correcto y que el resultado es la uniformidad del lote y la reproducibilidad entre lotes.

5o. Los resultados de las pruebas de un lote deben expresarse con datos específicos, si es posible indicar el resultado con números o de alguna forma medible para que los datos sean útiles para valorarse de acuerdo a las especificaciones predeterminadas. No debe utilizarse como resultado las palabras "aprobado" y "no aprobado" pues no se puede saber así, si un lote se encuentra en los límites de las especificaciones.

REDUCCION DE COSTOS

La experiencia y el sentido común indican que un proceso validado es un proceso más eficiente, que produce menos reprocesos, rechazos, pérdidas, etc. Aunque el cumplimiento de las disposiciones legales es importante, la principal razón para validar un proceso es garantizar la calidad a un costo reducido.

La validación debe reconocerse como un beneficio comercial tangible. Entre los beneficios que una compañía puede obtener al realizar la validación pueden citarse:

- a) Incrementar lanzamiento de nuevos productos.
- b) Reducción de rechazos y reprocesos.
- c) Evitar gastos innecesarios.
- d) Menor número de quejas por fallas relacionadas al proceso.

- e) Reducción de pruebas en proceso y producto terminado.
- f) Correcciones más rápidas y exactas de desviaciones al proceso.
- g) Cambios mas rápidos y confiables de equipo.
- h) Mejor mantenimiento de equipo.
- i) Adecuado entrenamiento del empleado.
- j) Automatización más rápida.

ESTUDIO DE CAPACIDAD DE PROCESO

Existen varios métodos de efectuar un estudio de habilidad de un proceso o máquina, todos ellos basados en la teoría estadística, y cada compañía emplea el método que más le conviene o simplemente el que más le gusta, ya que independientemente del método que se elija, el resultado del estudio deberá llevar a una misma conclusión.

INTRODUCCION

Las técnicas de control estadístico de un proceso o de una máquina, constituyen una parte muy importante en los programas de aseguramiento de la calidad. A este tipo de estudios se les denomina "Análisis estadístico de habilidad del proceso o de la máquina".

Un estudio de habilidad es un método analítico empleado para determinar la capacidad y predecir la consistencia de producción de una máquina o de un proceso, el cual permite asegurar que se satisfacen las especificaciones establecidas para el producto y verifica que el 99.73 % de la producción caiga dentro de los límites especificados en el diseño. El porcentaje indicado corresponde a más/menos 3 sigma ($\pm 3 \sigma$) de la distribución normal, donde σ es la desviación típica o estándar. Para máquinas u operaciones individuales, se requiere que el 99.994 % ($\pm 4 \sigma$) de la operación individual caiga dentro de los límites especificados en el diseño.

Un estudio de capacidad de máquina al que también se conoce como estudio a corto plazo, es aquel que se realiza sobre máquinas individuales para medir la variabilidad inherente al equipo. Los estudios de capacidad de máquina se requieren para determinar que el 99.994 % de la producción caiga dentro de los límites especificados.

El estudio de capacidad de máquina requiere, al igual que el estudio de capacidad de un proceso, de una muestra mínima de 30 piezas consecutivas o más, si se sospecha de anomalía. Los ajustes o acciones correctivas en la máquina deberán hacerse antes de efectuar el estudio de máquina. Los valores de las mediciones realizadas deberán registrarse en secuencia, y se deberán identificar y conservar las piezas medidas hasta que el análisis esté completo.

Existen otros métodos que pueden aplicarse para efectuar estudios de capacidad de máquinas pero no necesariamente pueden emplearse para determinar la capacidad de un proceso. Estos métodos se emplean principalmente para establecer el control continuo de un proceso; por esta razón estos métodos se designan como métodos de control estadístico de procesos, y se aplican para información variable o para información de

atributos de partes defectuosas.

La capacidad de un proceso debe volverse a establecer cuando ocurren cambios en el mismo, ya sean debidos al producto, material, herramienta, etc.

Para efectuar este tipo de estudio, es importante tener en cuenta varios factores, por lo cual es necesario establecer un procedimiento básico a seguir que consta de los siguientes pasos:

1) Determinar los diferentes elementos que contribuyen potencialmente a la variabilidad del proceso, incluyendo los efectos relativos al tiempo.

2) Establecer el esquema de muestreo que permita abarcar los elementos indicados en 1 incluyendo el tamaño de la muestra.

3) Obtener las muestras, asignándoles una identificación adecuada.

4) Registrar las mediciones realizadas, cuidando de hacer referencia, durante el registro, a la identificación de la muestra.

5) Efectuar el análisis de habilidad de acuerdo a los métodos establecidos.

DEFINICIONES

INDICE DE LA CAPACIDAD DE CALIDAD DEL PROCESO (Cp)

El índice de la capacidad de la calidad del proceso (Cp), es una expresión cuantitativa de precisión de un proceso industrial en condiciones normales de operación y control; respecto a sus límites de especificación o tolerancia establecidos previamente.

GRAFICAS DE CONTROL

Las gráficas para el adecuado control del proceso son dos y constituyen herramientas que detectan la variabilidad de un proceso y sirven para solucionar problemas de calidad y para su control.

En la primera se grafican los promedios (\bar{X}) de las determinaciones individuales de cada una de las muestras, (subgrupos). Esta gráfica indica cualquier desviación de los promedios de los subgrupos en relación al promedio del proceso (\bar{X}) y a los límites inferior y superior de control.

En la segunda se grafican los intervalos que existen entre los datos individuales de cada subgrupo. Esta gráfica indica la variación que existe entre los datos individuales de cada subgrupo y que tan cercanos están los datos del límite superior de control.

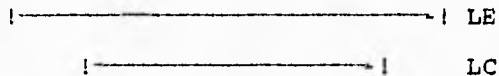
LIMITES DE CONTROL (LC)

Son los valores superior e inferior dentro de los cuales el proceso de producción es estable y aceptable. Si se presentan situaciones anormales en la gráfica de control, (los datos se salen de los límites), es necesario encontrar la causa para tomar la acción que lo corrija.

LIMITES DE ESPECIFICACION (LE)

Son establecidos para fijar las condiciones aceptables para el producto. Si se sobrepasan estos límites, los productos son rechazados.

Relacion entre los limites de especificacion y limites de control



El estudio se debe realizar para cada máquina y antes de iniciarlo es necesario conocer las especificaciones o tolerancias para la variable o característica de calidad a controlar o analizar. La máquina debe estar ajustada con el producto correspondiente, en este caso la variable es el peso de las tabletas.

PROCEDIMIENTO

1.- Pesar individualmente 5 tabletas cada 5 minutos y anotartar el peso en mg en el formato correspondiente, estos datos conforman un subgrupo.

2.- Obtener datos de 15 subgrupos bajo las mismas condiciones.

Calcular para cada subgrupo: Promedio (\bar{X}) y rango (\bar{R})

$$\bar{X} = \frac{X_1 + X_2 + \dots + X_n}{n}$$

n = No. de datos que conforman el subgrupo.

$$R = X_{\max} - X_{\min}$$

X_{max} = Valor máximo

X_{min} = Valor mínimo

3.- Obtener el gran promedio ($\bar{\bar{X}}$) y el rango promedio (\bar{R})

$$\bar{\bar{X}} = \frac{\bar{X}_1 + \bar{X}_2 + \dots + \bar{X}_N}{N}$$

X = Es la suma de todos los x de cada subgrupo dividido entre el número de subgrupos.

N = Número de subgrupos

$$\bar{R} = \frac{R_1 + R_2 + \dots + R_N}{N}$$

R = Es la suma de todos los R de cada subgrupo dividido entre el número de subgrupos.

4.- Calcular los límites de control usando las siguientes fórmulas correspondientes a la gráfica \bar{X} y a la gráfica \bar{R}

Gráfica \bar{X} :

Línea Central, LC = $\bar{\bar{X}}$

Límite Superior de Control, LSC = $\bar{\bar{X}} + A_2 R$

Límite Inferior de Control, LIC = $\bar{\bar{X}} - A_2 R$

Gráfica \bar{R} :

Línea Central, LC = \bar{R}

Límite Superior de Control, LSC = D₄R

Límite Inferior de Control, LIC = D₃R

Valores de los coeficientes A2, D4 y D3 que dependen del tamaño de la muestra n.

n	A2	D4	D3
2	1.880	3.267	0
3	1.023	2.575	0
4	0.729	2.282	0
5	0.577	2.115	0
6	0.483	2.004	0
7	0.419	1.924	0.076
8	0.373	1.864	0.136
9	0.337	1.816	0.184

5.- Trazar en la gráfica de control X - R: La línea central (continua) y los límites de control superior e inferior (punteado) en el eje horizontal y anotar los valores correspondientes.

6.- Graficar los valores de X y R para cada subgrupo y encerrar en un círculo los puntos que queden fuera de los límites de control.

7.- Calcular la dispersión o desviación estándar (σ), utilizando los datos de la gráfica de control R

$$\sigma = \frac{R}{d_2}$$

d2 es una constante de rango que depende del tamaño de la muestra (n).

n	d2
2	1.100
3	1.693
4	2.059
5	2.326
6	2.500
7	2.700
8	2.800
9	3.000

8.- Calcular Cp, que indica la relación entre la dispersión permitida del proceso, dada por los límites de especificación o de tolerancia y la dispersión que realmente tiene el proceso, que es calculada por 6σ (seis veces la desviación estándar).

$$C_p = \frac{LSE - LIE}{6\sigma}$$

LSE = Límite Superior de Especificación.
LIE = Límite Inferior de Especificación.

9.- Criterios de Evaluación:

Gráficas de control

Sirven para detectar anomalías en los procesos de producción, con el objeto de investigarlas y eliminarlas para lograr un adecuado control.

El proceso se encuentra bajo control cuando todos los puntos están dentro de los límites de control y no existen anomalías en la gráfica.

Anomalías

- Existe un punto fuera de los límites de control.
- Existen siete puntos consecutivos en un solo lado, ya sea sobre o bajo la línea central.
- 10 de 11 puntos o 12 de 14 están en un solo lado.
- Existe una serie de siete puntos continuos, ya sea en forma ascendente o descendente (tendencia).

Índice de la capacidad de calidad del proceso (Cp).

- Si Cp es mayor de 1.2 el proceso es bueno y requiere únicamente supervisión normal.
- Si Cp está entre 1.0 y 1.2 el proceso es regular y requiere supervisión estrecha.
- Si Cp es menor de 1.0 el proceso es malo y debe modificarse.

Cuando un proceso no es capaz, se deberá determinar la causa de la variación excesiva que afecta al proceso, y de esta forma llevar a cabo la acción o acciones correctivas necesarias en las operaciones individuales que contribuyen al proceso. Finalmente se deberán verificar la corrección o correcciones adoptadas con nuevos estudios de capacidad.

PARTE EXPERIMENTAL

VALIDACION DEL METODO ANALITICO

METODO

- a) Linearidad del sistema
- b) Precision del sistema
- c) Linearidad del método
- d) Exactitud del método
- e) Reproducibilidad
- f) Estabilidad de la muestra analítica
- g) Especificidad
- h) Tolerancia
- i) Sensibilidad del método

a) LINEARIDAD DEL SISTEMA

A partir de una solución patrón preparar diluciones que tengan 132, 176, 220, 264 y 308 mg de captopril, consideradas como muestras del 60, 80, 100, 120 y 140 % respectivamente.

Pesar con exactitud alrededor de 4.400 g de captopril sustancia de referencia, transferir a un matraz volumétrico de 100 ml, disolver con agua destilada y llevar a volumen con el mismo disolvente. Concentración de la solución patrón: aproximadamente 44 mg/ml.

De la solución patrón tomar las siguientes alícuotas y transferir a matraces Erlenmeyer de 250 ml.

Alícuota ml	captopril (mg)	Concentracion %
3	132	60
4	176	80
5	220	100
6	264	120
7	308	140

Agregar 100 ml de agua a cada matraz y titular las soluciones de acuerdo al método.

b) PRECISION DEL SISTEMA

Pesar aproximadamente con exactitud 1.100 g de captopril estandar, transferir a un matraz volumétrico de 50 ml, disolver con agua y llevar a volumen con el mismo disolvente.

De la solución patrón tomar 6 alícuotas de 10 ml y colocarlas en matraces Erlenmeyer de 250 ml, adicionar 100 ml de agua y titular de acuerdo al método.

c) LINEARIDAD DEL METODO

Se determina del análisis por triplicado de placebos cargados con una concentración de captopril que corresponda al 80 %, 100 % y 120 % de la linealidad del sistema de la siguiente manera:

80 %	Peso Captopril (g)	Peso placebo (g)
1	0.1763	0.4928
2	0.1761	0.4922
3	0.1763	0.4926
100 %	Peso Captopril (g)	Peso placebo (g)
1	0.2208	0.6161
2	0.2205	0.6164
3	0.2203	0.6163
120 %	Peso Captopril (g)	Peso placebo (g)
1	0.2648	0.7395
2	0.2647	0.7396
3	0.2646	0.7391

Valorar las muestras utilizando el método analítico descrito, y hacer una gráfica de cantidad adicionada contra cantidad recuperada.

d) EXACTITUD DEL METODO AL 100 %

Se hace a partir de 6 determinaciones de placebos cargados de manera independiente con la cantidad de captopril equivalente al 100 % (0.220g)

Peso Captopril (g)	Peso Placebo(g)
0.2208	0.6161
0.2205	0.6164
0.2203	0.6163
0.2201	0.6165
0.2200	0.6161
0.2201	0.6162

Se determina el % de recobro utilizando el método propuesto. Debe hacerse en las mismas condiciones de operación y por el mismo analista.

e) REPRODUCIBILIDAD

Se realiza a partir de una muestra homogénea cercana al 100 % de concentración de captopril.

Se lleva a cabo por dos analistas, en dos días diferentes y por triplicado; utilizando el método descrito. Se obtiene la concentración en por ciento (%) y se sigue el tratamiento estadístico.

f) ESTABILIDAD DE LA MUESTRA ANALITICA

Se lleva a cabo en las siguientes condiciones:

Las muestras listas para titularse y por triplicado se guardan durante 24 horas en refrigeración, a temperatura ambiente, y protegidas de la luz.

g) ESPECIFICIDAD

Para demostrar que el método propuesto es específico preparar muestras utilizando únicamente placebo y titularlas, el volumen gastado del titulante debe ser el mismo que para el blanco, para poder decir que los componentes de la tableta no interfieren en el método.

h) TOLERANCIA

Probar la repetibilidad de los resultados analíticos obtenidos mediante el análisis de muestras bajo las siguientes modificaciones:

- Utilizar agua deionizada sustituyendo el agua destilada.
- Modificar la cantidad de yoduro de potasio (0.5 g)
- Sustituir el ácido sulfúrico por ácido clorhídrico en la misma concentración 3.6 N.
- Cambiar a solución indicador de almidón por pasta de almidón.

Valorar las muestras siguiendo el método descrito sin cambiar alguna otra variable.

i) SENSIBILIDAD DEL METODO

Probar si el método es sensible a variaciones de $\pm 1\%$ de captopril en las muestras. Para lo cual se pesa una cantidad equivalente al 100.0 % de captopril, otra de 99.0 % y otra del 101.0 %. Valorar con el método propuesto.

VALIDACION DE PROCESO

La validación se realizó en tres pasos :

- 1.- CALIFICACION
- 2.- PREVALIDACION
- 3.- VALIDACION

CALIFICACION

Se evaluaron las características de todos los elementos que intervienen en el proceso de fabricación del producto. Se preparó un reporte de calificación en donde se anotaron los resultados y observaciones para discutirlos con las personas responsables de cada área y darle seguimiento a cada uno de los puntos detectados.

Se llevaron a cabo los siguientes pasos:

Verificar que la orden de fabricación del producto que esta en el archivo sea igual al del expediente maestro y a la del registro ante la SSA.

Revisar que las especificaciones de materias primas utilizadas en el captopril, producto intermedio y producto terminado esten actualizadas.

Verificar que el método analítico para la valoración del principio activo (captopril) este validado.

Revisar que los siguientes procedimientos esten vigentes:
+ Recepción, manejo, surtido, muestreo y aprobación o rechazo de materias primas.

+ Manejo, muestreo y aprobación o rechazo de producto intermedio y graneles.

+ Determinación de pruebas físicas (Variación de peso, dureza, friabilidad, desintegración).

+ Inspección de: Surtido de materia prima, limpieza de áreas y equipos.

Calificar las áreas de granulado y tableteado y el equipo que se indica en la Orden de Fabricación de acuerdo a los procedimientos de operación correspondientes: Se determinó la funcionalidad del granulador oscilante de 4 Kg de capacidad con diferentes cargas, la velocidad de mezclado del mezclador horizontal de 60 Kg de capacidad con diferentes tiempos de mezclado y cargas, el funcionamiento del medidor de tiempo del horno GLATT, la velocidad de mezclado del mezclador en "V" también a diferentes tiempos y con diferentes cargas, y la velocidad de las tableteadoras, además de otros puntos de la funcionalidad y aspecto del equipo.

Verificar que el personal que interviene en el proceso de fabricación del producto, tenga la capacitación adecuada en buenas prácticas de manufactura y en Procedimientos de Operación.

VALIDACION DEL PROCESO

Consiste en generar y documentar las condiciones en que se realiza cada operación o etapa del proceso y las características de los productos intermedios y finales resultantes.

Se realiza una vez que se cumplen y que se llevan a cabo todas las acciones correctivas que se detectaron en la calificación y prevalidación del proceso, una vez cumplido esto no se deben hacer modificaciones a la formulacion y/o proceso de fabricación.

La validación se debe guiar por medio de un plan experimental llamado PROTOCOLO DE VALIDACION en donde se debe anotar:

PRODUCTO

OBJETIVO

ANTECEDENTES

No DE LOTES:

FORMULACION Y PROCESO O.F. (Fecha del documento a validar).

OPERACIONES A VERIFICAR: Tamizado
Mezclado
Granulado
Secado
Mezclado final y lubricacion
Tableteado.

RESPONSABLES

APROBACION

Evaluar las condiciones de operación verificando los parámetros seleccionados en cada etapa. Anotar en un reporte los resultados y comentarios.

Verificar que la Orden de Fabricacion de cada lote seleccionado para la validación sea igual a la del expediente maestro. Verificar que el surtido de materias primas y la

limpieza de áreas, equipo y personal se lleven a cabo de acuerdo a los procedimientos de operacion establecidos. Verificar que las áreas sean inspeccionadas por control de calidad de acuerdo a su procedimiento. Revisar que la fabricaci3n se realice exactamente como se indica en la 3rden de fabricaci3n y siguiendo las Practicas Adecuadas de Manufactura. Anotar en cada uno de los reportes correspondientes los resultados que se piden para cada operaci3n unitaria.

OPERACION UNITARIA	CONDICIONES DE OPERACION
Tamizado	Velocidad de tamizado Tipo de malla
Mezclado y lubricaci3n	Velocidad de rotaci3n Carga Tiempo de mezclado
Granulaci3n Humeda	Velocidad de rotaci3n Cantidad de Aglutinante Temperatura de Soluci3n
Secado	Temperatura de entrada y salida del granulado Temperatura de entrada y salida del aire Tiempo de secado.
Tableteado	Velocidad de compresi3n Estudio de capacidad de proceso

El 3ltimo lote (910420) se utiliz3 como lote de reto, se le hicieron algunas modificaciones para retar al proceso tomando como base los par3metros cr3ticos en donde pudiera haber alguna variaci3n en el tiempo de mezclado por parte del operador.

Se tomaron las muestras para an3lisis en los puntos determinados y con los resultados anal3ticos se procedi3 a elaborar tablas y gr3ficas para facilitar su interpretaci3n

PREVALIDACION

Con objeto de establecer las condiciones óptimas del proceso y fijar los límites en los pasos críticos, se llevaron a cabo los siguientes pasos en tres lotes de fabricación:

Elaborar un diagrama de flujo del proceso indicando los pasos realizados, las condiciones de tiempo, temperatura, tipo de malla, etc. y el equipo que se utiliza. En el diagrama indicar el número de paso correspondiente a la orden de fabricación.

Solicitar una orden de fabricación del producto de cada lote de prevalidación, y llenarla conforme se va siguiendo el proceso, al verificar que los pasos se lleven a cabo conforme indica la orden de fabricación firmar de Visto Bueno en la misma.

Verificar que el surtido e identificación de materias primas se realice de acuerdo a los procedimientos respectivos, anotar el proveedor de cada materia prima en el reporte y el No. de análisis de control químico.

Solicitar al almacén una muestra de las materias primas que van por fuera del granulado, es decir de las que se agregan después de la granulación, el lubricante y principio activo con el mismo No. de análisis a las usadas en producción, en cantidad suficiente para caracterizarlas determinando:

- Angulo de reposo
- Velocidad de flujo
- Densidad aparente
- Densidad compactada

Al iniciar la fabricación verificar que se realice, de acuerdo a los procedimientos establecidos, el inspector de control de calidad verifica la limpieza de áreas, equipos y operarios, y libera el área para proceder a la fabricación, firmar de VoBo en la orden de fabricación.

Estar presente durante todos los pasos de la fabricación y verificar que esta se realice por los operarios exactamente como se indica en la orden de fabricación, siempre cumpliendo con las PAM's, firmar de VoBo en la orden y anotar las observaciones necesarias de cada etapa en la hoja respectiva. Verificar que el supervisor de producción esté presente en los pasos en que lo indica la orden y firme de VoBo.

Utilizar un tacómetro calibrado, medir las velocidades de cada uno de los equipos utilizados, con cada una de las cargas indicadas en la orden, por triplicado para obtener un promedio, y anexar los resultados en un reporte con el fin de

determinar las variaciones del equipo con diferentes cargas.

Hacer esquemas del equipo utilizado indicando el volumen que ocupa el producto en los pasos críticos del proceso con el objeto de determinar los puntos de muestreo para el análisis en los lotes de validación.

En los lotes de prevalidación no se tomaron muestras puesto que, basándose en los resultados del análisis intermedio de lotes anteriores, se puede ver que el producto no presenta problemas en este paso.

En base a las observaciones realizadas durante el proceso, determinar las modificaciones necesarias para optimizar la formulación y/o proceso de fabricación y sugerirlas a los departamentos de Desarrollo, Validación y Producción, para lo cual se elaboró un reporte de inspección de la calificación y prevalidación, el cual debe indicar:

- Fecha
- Area
- Nombre de la persona que realizó la inspección
- Observaciones
- Recomendaciones para la acción correctiva
- Responsables para el cumplimiento de esta

Después de analizar el reporte con los departamentos responsables establecer fechas para llevar a cabo los cambios y las acciones correctivas con el objeto de pasar a la validación del proceso.

RESULTADOS

VALIDACION DEL METODO ANALITICO

a) LINEARIDAD DEL SISTEMA (Grafica No 1)

CANTIDAD (mg)	RESPUESTA OBTENIDA (ml)	F (mg/ml)
131.6	11.95	11.0125
131.6	12.05	10.9211
131.6	12.00	10.9666
175.5	16.12	10.8870
175.5	16.15	10.8668
175.5	16.10	10.9006
219.4	19.90	11.0251
219.4	20.05	10.9426
219.4	20.10	10.9154
263.3	23.90	11.0167
263.3	23.82	11.0537
263.3	23.90	11.0167
307.2	27.90	11.0107
307.2	28.00	10.9714
307.2	28.00	10.9714

- Intercepto (b) = 0.1634
- Coeficiente de determinación (r2) = 0.9998
- Media F = 10.8653
- Coeficiente de variación (C.V.) = 0.523 %

CRITERIO

- b = 0
- r2 > 0.98
- C.V. < 1.5 %

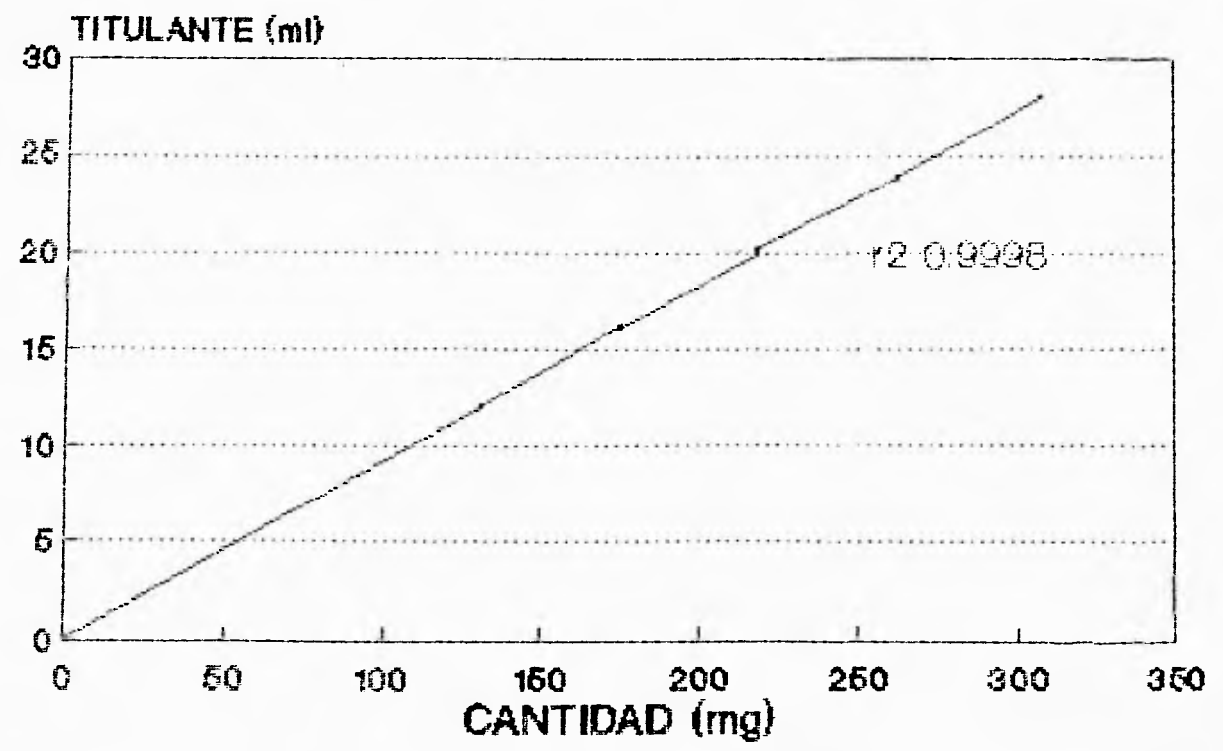
b). PRECISION DEL SISTEMA

ml del titulante gastados para titular 220 mg de captopril equivalente al 100 %

- 1) 19.90
- 2) 20.05
- 3) 20.10
- 4) 19.95
- 5) 20.10
- 6) 20.05

Media (\bar{X}) = 20.025
 Desviacion Estandar (D.E.) = 0.08216
 Coeficiente de Variacion (C.V.) = 0.41 %

LINEARIDAD DEL SISTEMA CAPTOPRIL TABLETAS



CRITERIO

Coefficiente de Variación (C.V.) < 1.5 %

c) LINEARIDAD DEL METODO (Grafica No 2)

CANTIDAD ADICIONADA (mg) RECUPERADO	CANTIDAD RECUPERADA (mg)	%
175.8	175.4	99.77
175.6	176.0	100.19
175.8	175.4	99.77
220.2	219.4	99.64
219.9	218.9	99.53
219.7	219.4	99.87
264.1	263.4	99.74
264.0	262.9	99.57
263.9	262.9	99.61

- Pendiente (m) = 0.9909
- Intercepto (b) = 1.40796
- Coeficiente de Determinación (r²) = 0.9999

CRITERIO

- Pendiente (m) = 1
- Intercepto (b) = 0
- Coeficiente de Determinación (r²) > 0.98

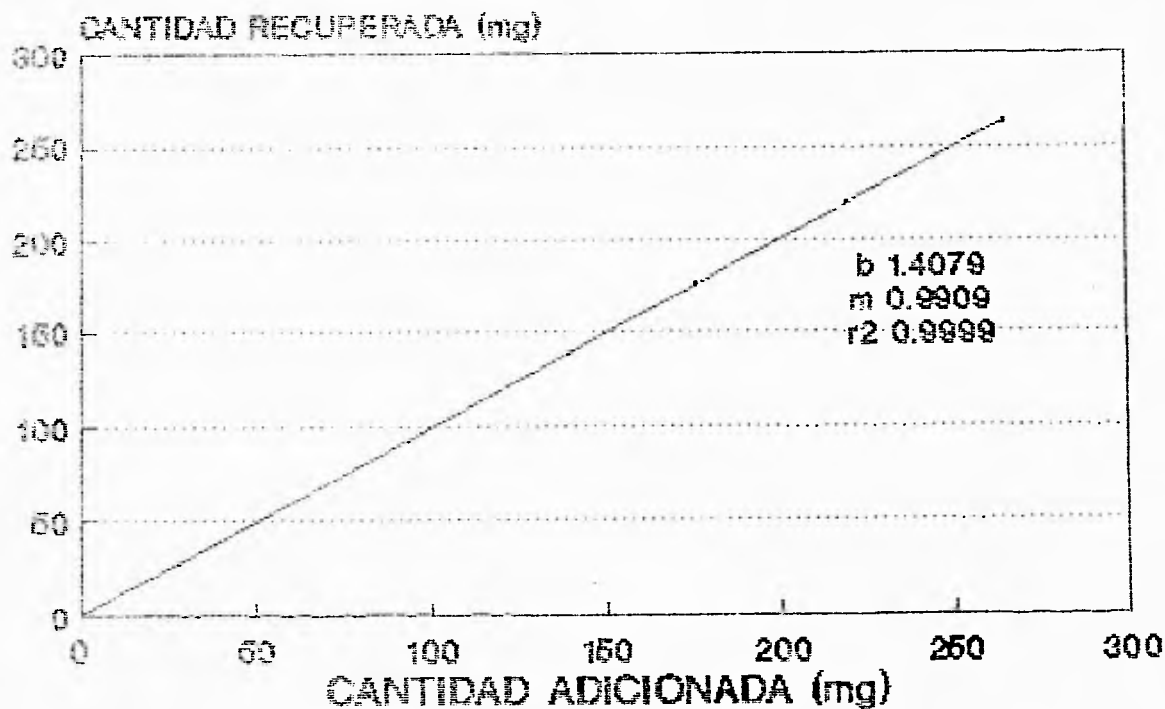
En base al porciento recuperado:

- Media (\bar{X}) = 99.74 %
- Desviación Estandar (D.E.) = 0.2 %
- Coeficiente de Variación (C.V.) = 0.2011 %

d) EXACTITUD DEL METODO AL 100 %

CANTIDAD ADICIONADA (mg)	CANTIDAD RECUPERADA (mg)	% RECUPERADO
220.2	219.4	99.64
219.9	218.9	99.53
219.7	219.4	99.87
219.5	220.0	100.20
219.4	219.4	100.00
219.5	220.0	100.20

LINEARIDAD DEL METODO CAPTOPRIL TABLETAS



Promedio del por ciento recuperado (\bar{X}) = 99.91 %
 Desviación Estandar (D.E.) = 0.2835 %
 Coeficiente de Variación (C.V.) = 0.2838 %

CRITERIO

Coeficiente de Variación (C.V.) < 3 %

e) REPRODUCIBILIDAD DEL METODO

		ANALISTA	
		1	2
DIA	1	100.00	100.23
		100.16	100.08
		100.04	99.97
2		100.05	100.68
		100.04	100.65
		100.02	100.47

LOTE: 910223

- Media (\bar{X}) = 100.20 %
 - Desviación Estandar (D.E.) = 0.2561 %
 - Coeficiente de Variación (C.V.) = 0.2556 %

CRITERIO

Coeficiente de Variación < 3 %

f) ESTABILIDAD DE LA MUESTRA ANALITICA

INICIAL	TEMP AMB/24 hs	CONDICION / TIEMPO	
		REFRIGERACION/24 hs	PROTEGIDO DE LUZ/24 hs
100.04	99.82	100.03	100.07
100.02	99.57	100.26	99.98
100.00	99.59	100.26	99.80

TEMPERATURA AMB / 24 Hs

- Intervalo de Confianza (I.C.) = -0.5492 a -0.1701
 - Media del factor I (I) = 99.64 %

REFRIGERACION / 24 Hs

- Intervalo de Confianza (I.C.) = -0.01772 a 0.34438
- Media del factor I (I) = 100.16 %

PROTEGIDO DE LA LUZ / 24 Hs

- Intervalo de Confianza (I.C.) = -0.2753 a 0.1173
- Media del factor I (I) = 99.92 %

CRITERIO

El intervalo de confianza I.C. para la diferencia de las medias del análisis inicial y final incluye el valor de cero o la media del factor I esta incluido entre 98 - 102 %.

g) ESPECIFICIDAD DEL METODO

PLACEBO	I	ML GASTADOS DEL TITULANTE
Blanco		0.05
1		0.05
2		0.05
3		0.05

CRITERIO

El placebo no debe presentar interferencia.

h) SENSIBILIDAD DEL METODO

CANTIDAD ADICIONADA (mg)	CANTIDAD RECUPERADA (mg)	ml KIO 0.05 N	% RECUPERADO
220.5	219.89	20.29	99.97
220.5	220.0	20.30	100.02
220.0	219.5	20.25	100.00
220.0	221.1	20.24	99.95
219.5	218.8	20.19	99.93
219.5	218.8	20.19	99.93

El método es sensible a una diferencia de + 0.0005 g de principio activo (captopril), contenidos en una muestra.

Sensibilidad del método en los límites de control de calidad (90-110%).

PESO CAPTOPRIL STD (g)	ML KIO 0.05 N	CANTIDAD RECUPERADA (g)	% RECUPERADO
0.1963	18.18	0.1969	100.59
0.1963	18.19	0.1970	100.65
0.1448	22.6	0.2449	100.33
0.2448	22.6	0.4490	100.33

j) TOLERANCIA

MODIFICACION: Tipo de agua

Agua destilada	!	Agua deionizada	
100.0	!	100.41	Media (\bar{X}) = 100.245 %
100.14	!	100.43	Coef. de Variación (C.V.) = 0.21

MODIFICACION: Indicador

Almidon SI	!	Pasta de almidon	
100.03	!	100.12	Media (\bar{X}) = 100.15 %
100.14	!	100.17	Coef. de Variación (C.V.) =

0.006 %

MODIFICACION: Cantidad de KI

0.7300 g	!	0.5037 g	
100.00	!	100.20	Media (\bar{X}) = 100.1 %
100.14	!	100.06	Coef. de Variación (C.V.) = 0.09

MODIFICACION: Tipo de Acido

H SO 3.6 N	!	HCl 3.6 N	
100.14	!	99.78	Media (\bar{X}) = 99.92 %
100.03	!	99.74	Coef de Variación (C.V.) = 0.193

CALIFICACION

A continuación se presentan las observaciones mas importantes que se hicieron durante la calificación de la documentación, áreas equipo y personal, junto con las recomendaciones y el departamento responsable que debe llevar a cabo los cambios para proceder a la validación del proceso.

DOCUMENTACION

AREA: ESPECIFICACIONES

OBSERVACIONES	RECOMENDACIONES	RESPONSABLE
En la orden de fabricación no se indica el grado del principio activo.	Especificar	Desarrollo Control de Calidad
No esta actualizado el método analítico para cuantificar y/o analizar el color azul No 1	Actualizar el método de análisis y anotar el grado	Control de Calidad
No esta actualizado el método analítico para lactosa m-200	Revisar y actualizar	Control de Calidad
El grado del agua purificada en la orden de fabricación indica USP y en el método FEUM	Cambiar el grado en la orden de fabricación, USP a FEUM	Validación Control de Calidad
El método para producto intermedio no esta actualizado	Actualizar de acuerdo a DA-029	Control de Calidad
En el método para producto intermedio la temperatura de secado no corresponde a la que se encuentra en el procedimiento actualizado de la balanza secadora	Actualizar	Control de Calidad

En el método para producto terminado se encontró lo siguiente: 1) El método para determinación de captopril no está actualizado	Actualizar de acuerdo a DA-029	Control de Calidad
2) Revisar el anteproyecto norma IMSS para captopril tabletas y determinar si es necesario hacer las pruebas de disolución, uniformidad de contenido y determinación de disulfuro de captopril	En caso de hacerse estas pruebas desarrollar el método más adecuado y validarlo	Control de Calidad Desarrollo Validación

DOCUMENTACION

AREA: PROCEDIMIENTOS DE OPERACION

OBSERVACIONES	RECOMENDACIONES	RESPONSABLE
Equipo Falta el procedimiento de operación de mantenimiento de la marmita de acero inoxidable de 50 l de capacidad	Elaborar procedimientos	Mantenimiento

DOCUMENTACION

AREA: ORDEN DE FABRICACION

OBSERVACIONES	RECOMENDACIONES	RESPONSABLE
En la hoja 10 inciso c Compresión, el diámetro de los punzones está dado en mm	Decidir si es conveniente cambiar a pulgadas	Producción Validación

OBSERVACIONES	RECOMENDACIONES	RESPONSABLE
En la hoja 4 en equipo de manufactura falta anotar que se utiliza vaso de 2 l de capacidad, olla de acero inoxidable de 10 y 20 l de capacidad	Incluir en la orden de fabricación	Producción Validación
En el paso 20 de la hoja 8 tiene varias líneas para firma de operario y supervisor en un solo paso	Se sugiere poner la líneas para operario y supervisor una sola vez	Producción Validación

AREA: GRANULADOS

OBSERVACIONES	RECOMENDACIONES	RESPONSABLE
En el código de colores de servicios, el color de energía eléctrica no coincide con el código	Actualizar el código	Mantenimiento
El manómetro del horno GLATT no está identificado	Identificar	Validación
Piso roto en el cubículo del mezclador "V", plataforma de carga sin escalones	Reparar la zona dañada, poner escalones	Mantenimiento
El cancel del frente del mezclador "V" no sella completamente en la parte inferior y superior	Sellar	Mantenimiento
El acrílico que se encuentra a la entrada del ducto de extracción del cubículo del mezclador "V" no esta bien sellado	Sellar	Mantenimiento

OBSERVACIONES	RECOMENDACIONES	RESPONSABLE
La manguera de extracción del cubículo del mezclador "V" está roto	Reparar	Mantenimiento

PREVALIDACION DEL PROCESO

Después de llevar a cabo las acciones correctivas a los puntos detectados en la calificación, como son elaboración de procedimientos faltantes, trabajos de mantenimiento en las áreas, actualización de documentos y formatos, etc. Se procedió a la prevalidación del proceso de manufactura, iniciando por la preparación del diagrama de flujo.

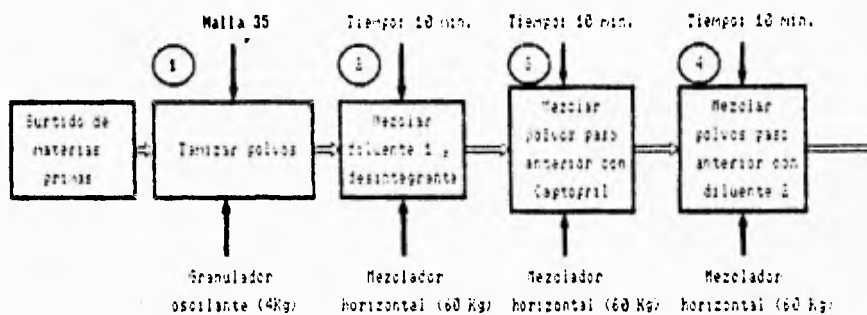
La prevalidación se llevó a cabo en los lotes 910403, 910406, y 910407.

En esta etapa no se llevaron a cabo muestreos del producto para determinar la uniformidad de mezclado ya que los resultados de control de calidad del producto intermedio y final se encuentran dentro de las especificaciones.

Se determinaron durante la prevalidación los puntos de muestreo en los dos mezcladores para verificar la uniformidad del producto durante los pasos de mezclado.

**DIAGRAMA DE FLUJO
FABRICACION DE : CAPTOPRIL, TABLETAS 25 mg**

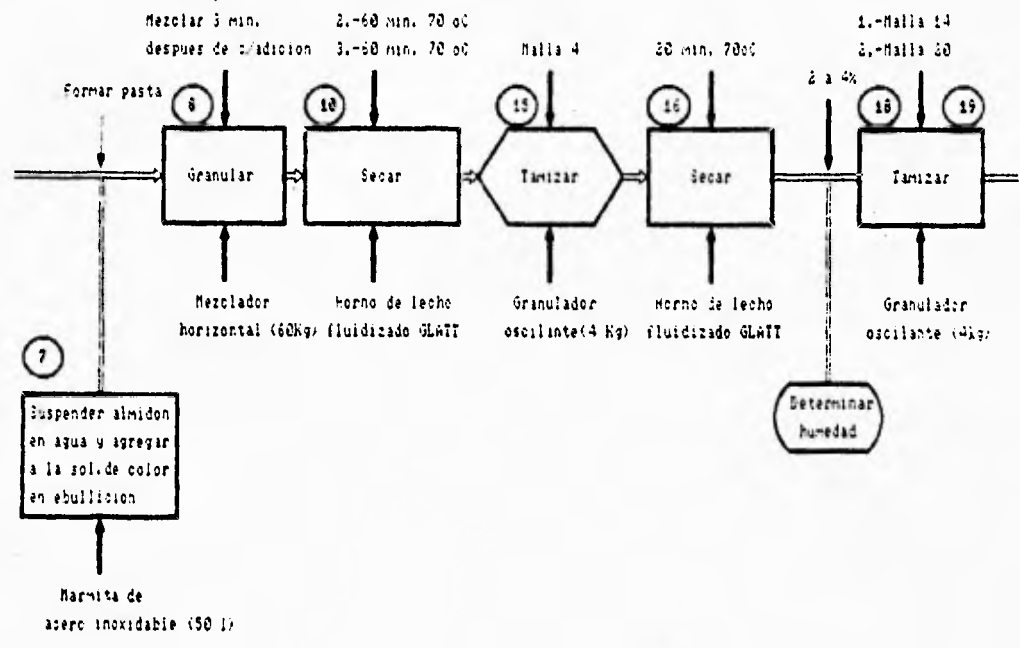
CONDICIONES:



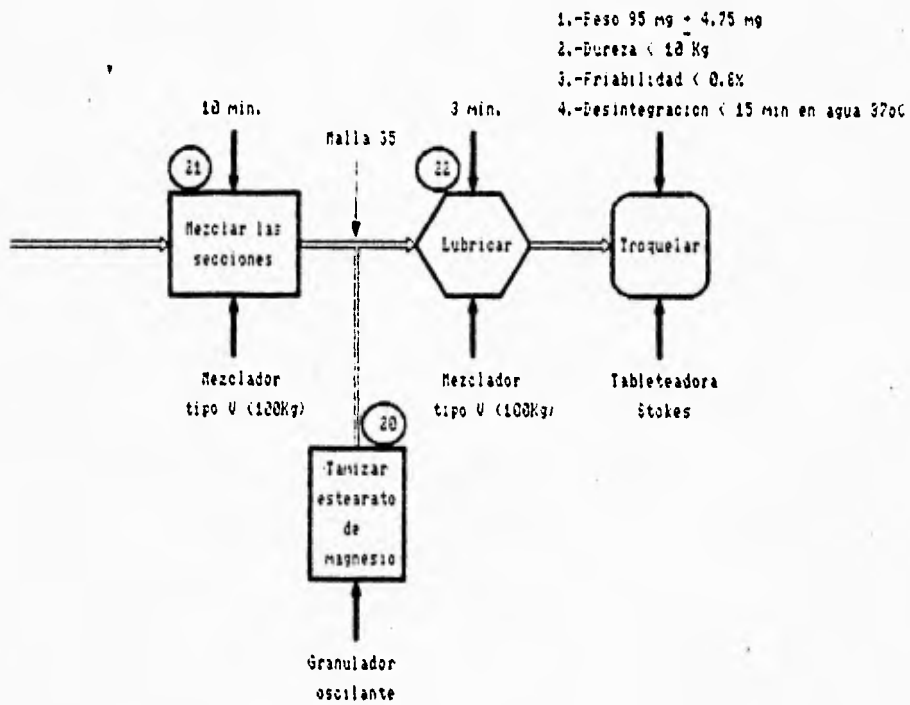
Dos secciones iguales
hasta paso 20 y luego
se mezclan las dos secciones.

FALLA DE ORIGEN

Adicionar el aglutinante
 en tres partes. 1.-60 min. 70 °C
 Mezclar 3 min. 2.-60 min. 70 °C
 despues de cada adicion 3.-60 min. 70 °C

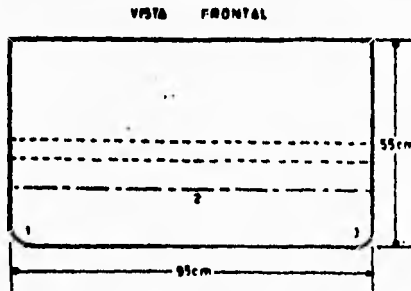
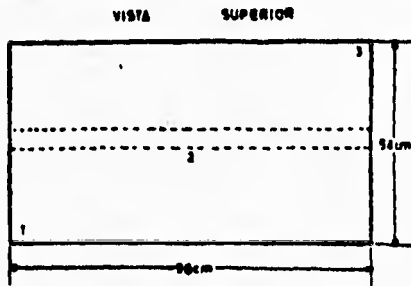


FALLA DE ORIGEN



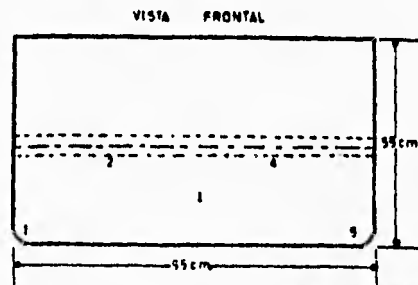
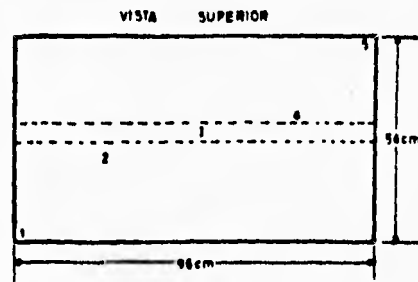
FALLA DE ORIGEN

PUNTOS DE MUESTREO PARA LAPTOPRIL TABLETAS 20 mg
MEZCLADOR DE ACERO INOXIDABLE TIPO HORIZONTAL
DE 7 50 kg DE CAPACIDAD
CODIGO: 200-016



FLECHA -----
NIVEL DE POLVO -----

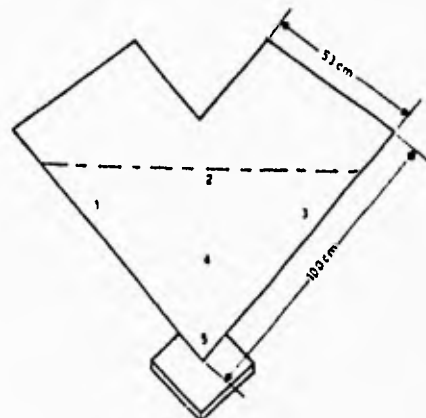
PUNTOS DE MUESTREO PARA CAPTOPRIL TABLETAS 25 mg
MEZCLADOR DE ACERO INOXIDABLE TIPO HORIZONTAL
DE 90 kg DE CAPACIDAD
CODIGO: 200-016



FLECHA -----
NIVEL DE POLVO -----

PUNTOS DE MUESTREO PARA CAPTOPRIL TABLETAS 25 mg
MEZCLADOR DE ACERO INOXIDABLE TIPO "V"
DE 130 kg DE CAPACIDAD
CODIGO: 200-016

VISTA FRONTAL



NIVEL D. POLVO -----

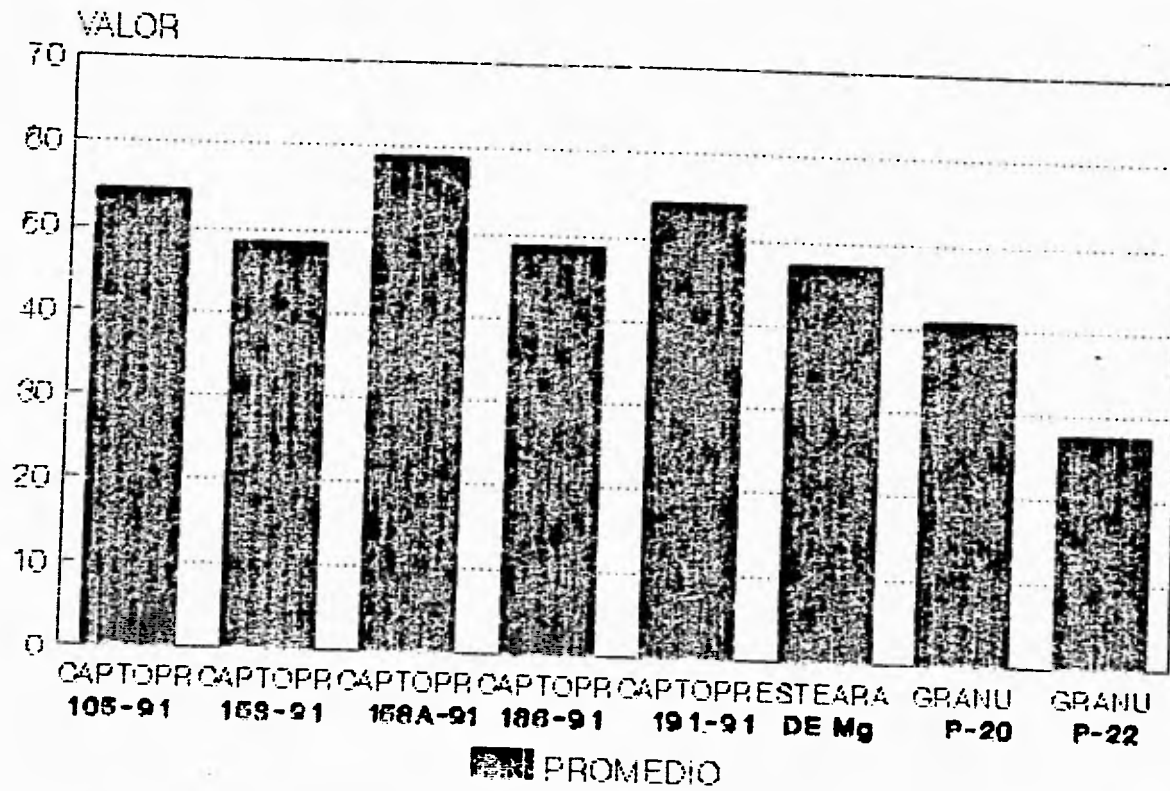
CARACTERIZACION DE MATERIALES

Después de que las materias primas y productos intermedios son aprobados de acuerdo a especificaciones, deben realizarse pruebas de funcionalidad que indiquen sus características de densidad, flujo y compactación.

Por el tipo de proceso y equipos con los que se cuenta (cargado de materiales manual y mezcladores de baja y mediana velocidad), se consideró el caracterizar aquellos que hasta antes de la compresión no sufren transformaciones físicas considerables, como lo son el granulado después de secar, el estearato de magnesio y la mezcla de granulado más estearato de magnesio; además se caracteriza el principio activo que aunque en este caso se granula, es importante obtener datos de estas características de diferentes lotes, para determinar si la variación que presenta no afectan el proceso y/o al producto.

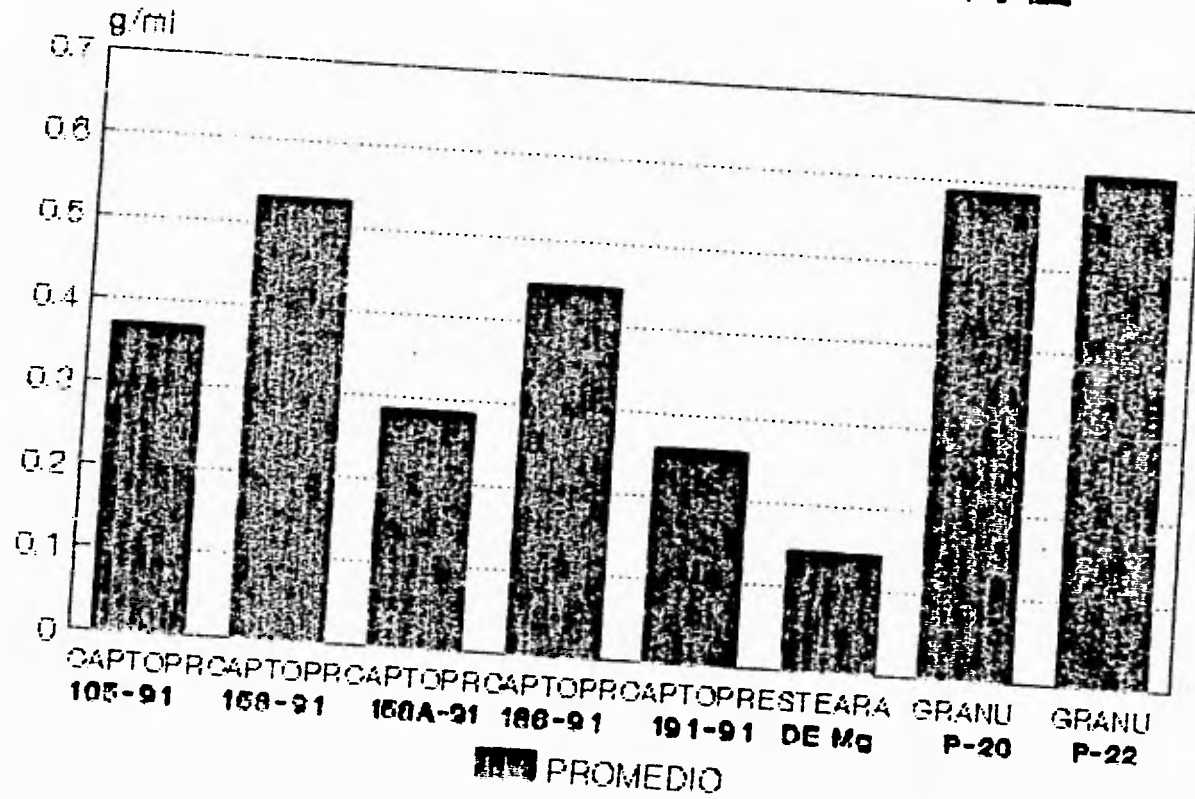
A continuación se presentan los resultados en gráficas de la caracterización de captopril, estearato de magnesio, granulado seco y granulado mas estearato de magnesio. Las pruebas que se realizaron son : ángulo de reposo, densidad aparente, densidad compactada y velocidad de flujo.

ANGULO DE REPOSO



CARACTERIZACION DE MATERIAS PRIMAS

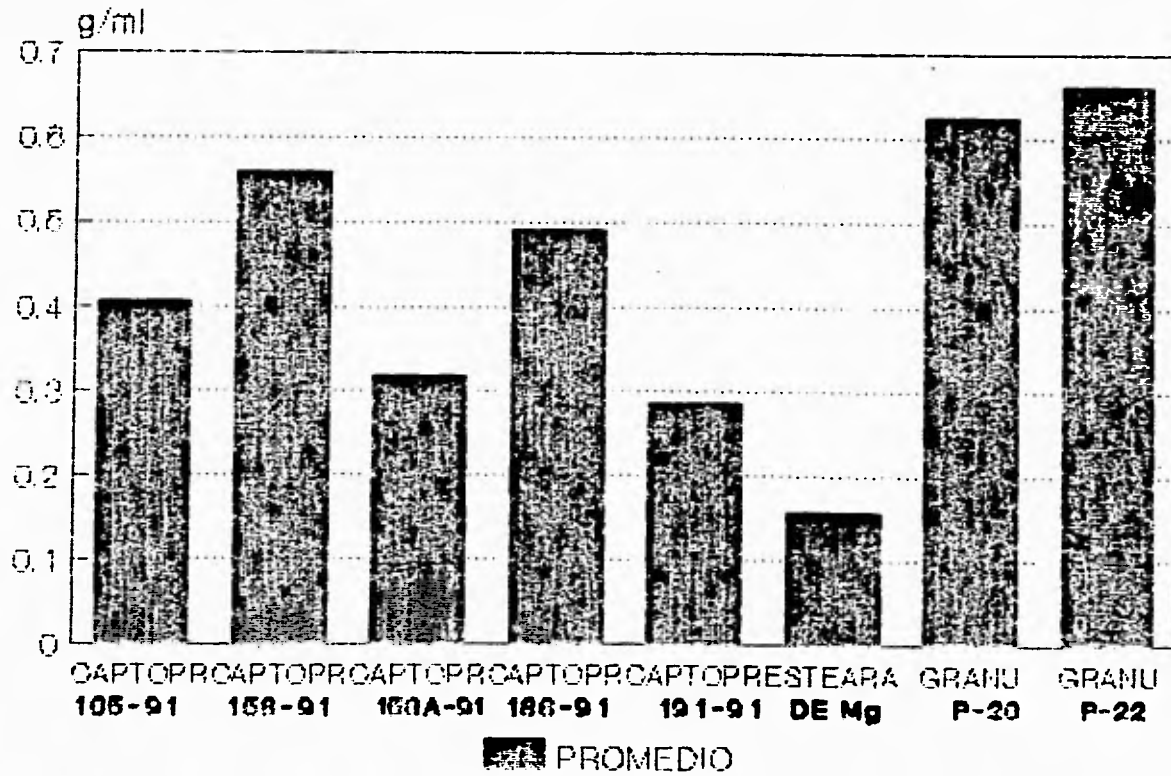
DENSIDAD APARENTE



CARACTERIZACION DE MATERIAS PRIMAS

FALLA DE ORIGEN

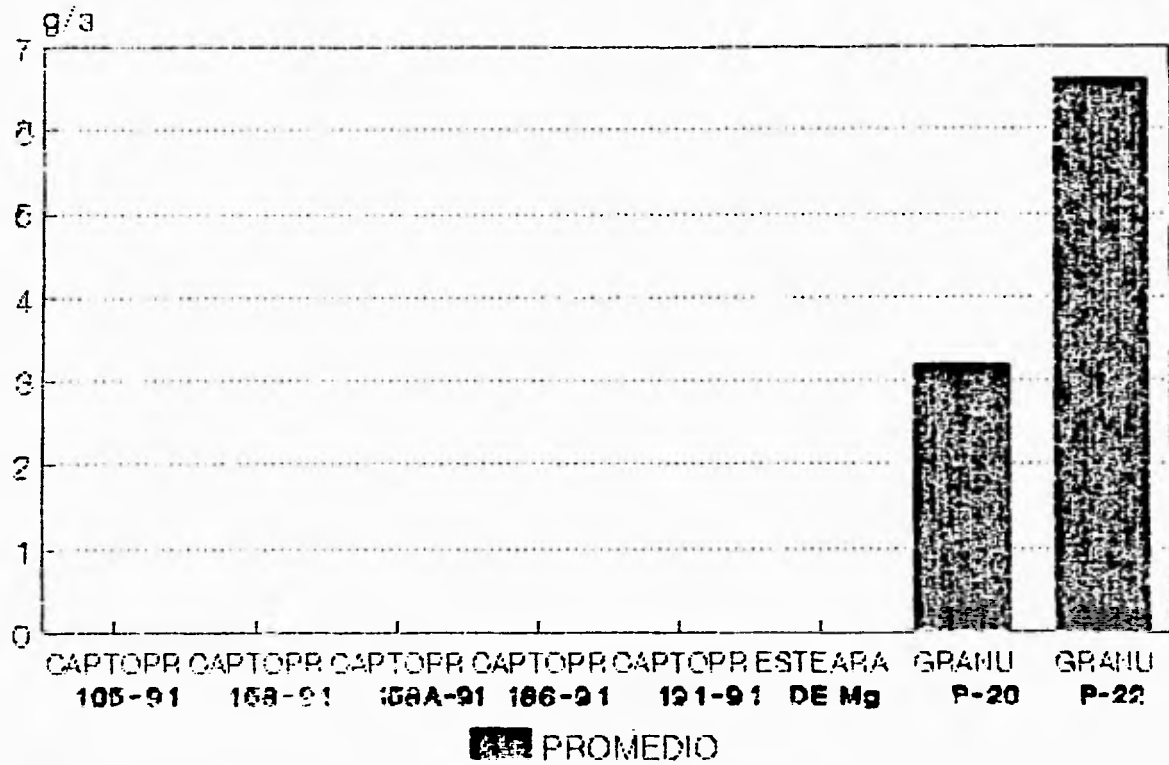
DENSIDAD COMPACTADA



CARACTERIZACION DE MATERIAS PRIMAS

69 FALLA DE ORIGEN

VELOCIDAD DE FLUJO



CARACTERIZACION DE MATERIAS PRIMAS

70 FALLA DE ORIGEN

VALIDACION DEL PROCESO

La única modificación que se llevó a cabo en el proceso es la referente a la preparación de la pasta de almidón. Una vez que se hizo este cambio a la orden de fabricación, se procedió a validar el proceso, haciendo que tanto el operario como el supervisor siguieran exactamente lo indicado en la orden.

Los lotes que se utilizaron para hacer la validación de la fabricación del producto fueron: 910415, 910416 y 910417.

Se utilizó el lote 910420 como lote de reto, se le hicieron algunas modificaciones para retar al proceso, tomando como base los parámetros críticos en donde pudiera haber alguna variación en el tiempo de mezclado por parte del operador.

El tiempo de mezclado en seco fué de 5 minutos más que el que indica la orden y en el mezclado final en el meaclador en V también fue de 5 minutos más.

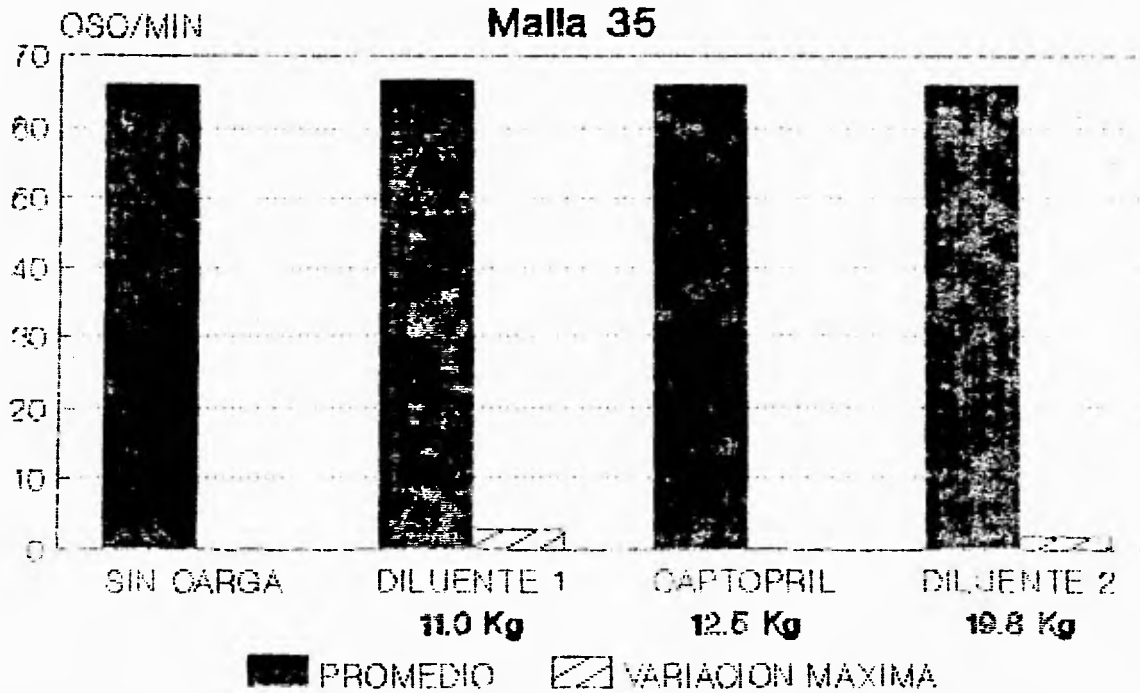
FUNCIONALIDAD DE EQUIPO

EQUIPO: Granulador oscilante.

PASO: 1. MALLA No 35

LOTE/SECCION	MATERIA PRIMA	RESULTADO osc/min	VARIACION
Sin lote	Sin carga	66	
Sin lote	Sin carga	66	
Sin lote	Sin carga	66	
	Carga = 0.0 kg	X = 66	Max = 0
910415/1	Diluyente 1	66	
910415/2	Diluyente 1	68	
910416/1	Diluyente 1	68	
910416/2	Diluyente 1	65	
910417/1	Diluyente 1	66	
910417/2	Diluyente 1	66	
910420/1	Diluyente 1	67	
910420/2	Diluyente 1	67	
	Carga = 11.0 kg	X = 66.625	Max = 3
910415/1	Captopril	66	
910415/2	Captopril	66	
910416/1	Captopril	66	
910416/2	Captopril	66	
910417/1	Captopril	66	
910417/2	Captopril	66	
910420/1	Captopril	66	
910420/2	Captopril	66	
	Carga = 12.5 kg	X = 66.0	Max = 0
910415/1	Diluyente 2	66	
910415/2	Diluyente 2	66	
910416/1	Diluyente 2	65	
910416/2	Diluyente 2	66	
910417/1	Diluyente 2	66	
910417/2	Diluyente 2	66	
910420/1	Diluyente 2	67	
910420/2	Diluyente 2	66	
	Carga = 19.8 kg	X = 66.0	Max = 2

FUNCIONALIDAD DE EQUIPO GRANULADOR OSCILANTE COD.200-015



OBTENIDOS DE LOS LOTES: 415,416,417,420

VALIDACION CAPTOPRIL TABLETAS

73

FALLA DE ORIGEN

VELOCIDAD DE MEZCLADO SECO

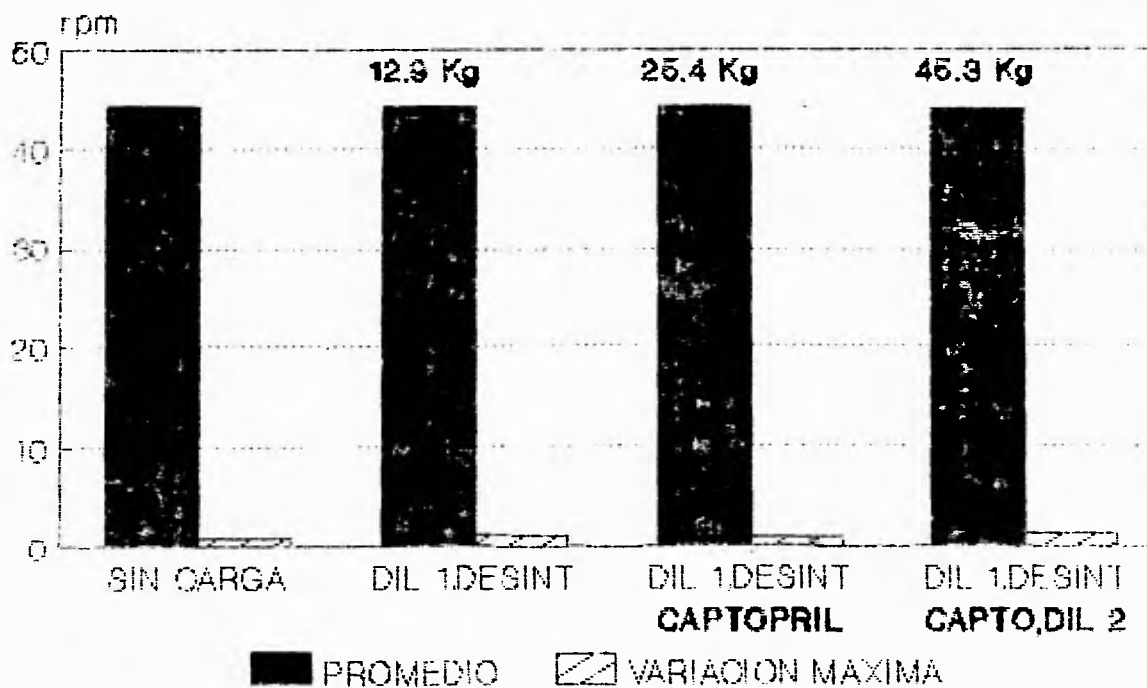
EQUIPO: Mezclador horizontal

PASO: 2, 3 y 4

LOTE/SECCIO	MATERIA PRIMA	RESULTADO			VARIACION
		osc/min			
Sin lote	Sin carga	44.1	43.8	44.7	0.9
	Carga = 0.0 kg	X = 66			Max = 0.9
910415/1	Dil1, desintegrante	44.2	44.6	44.2	0.4
910415/2	Dil1, desintegrante	44.6	44.1	44.5	0.5
910416/1	Dil1, desintegrante	44.9	44.5	44.5	0.4
910416/2	Dil1, desintegrante	44.8	44.2	44.1	0.7
910417/1	Dil1, desintegrante	44.2	43.8	44.8	1
910417/2	Dil1, desintegrante	44.1	44.5	44	0.5
910420/1	Dil1, desintegrante	44	43.9	44	0.1
910420/2	Dil1, desintegrante	44.1	43.9	44	0.2
	Carga = 11.0 kg	X = 44.27			Max = 1.0
910415/1	Dil1, Desint, capto	44	43.9	43.9	0.1
910415/2	Dil1, Desint, capto	44.1	44.1	43.9	0.2
910416/1	Dil1, Desint, capto	44.8	44.2	44.1	0.7
910416/2	Dil1, Desint, capto	44.1	43.9	44.5	0.6
910417/1	Dil1, Desint, capto	44.3	44.2	44.3	0.1
910417/2	Dil1, Desint, capto	43.9	44.8	44.1	0.8
910420/1	Dil1, Desint, capto	43.9	44.3	43.9	0.4
910420/2	Dil1, Desint, capto	44.6	44	44.5	0.6
	Carga = 12.5 kg	X = 44.18			Max = 0.9
910415/1	Dil1, Desint, capto, Dil2	43.6	44.2	44.1	0.6
910415/2	Dil1, Desint, capto, Dil2	44.5	44.1	44.5	0.4
910416/1	Dil1, Desint, capto, Dil2	43.9	44.1	44.9	1
910416/2	Dil1, Desint, capto, Dil2	43.9	44.1	44	0.2
910417/1	Dil1, Desint, capto, Dil2	44.1	43.9	43.9	0.2
910417/2	Dil1, Desint, capto, Dil2	43.9	44	44.1	0.2
910420/1	Dil1, Desint, capto, Dil2	43.6	44.1	43.8	0.5
910420/2	Dil1, Desint, capto, Dil2	44.5	43.9	44.9	1
	Carga = 19.8 kg	X = 44.11			Max = 1.3

Variación máxima con diferentes materiales y diferente carga: 1.3

VEL. DE MEZCLADO (SECO) MEZCLADOR HORIZONTAL COD.200-014



OBTENIDOS DE LOS LOTES:416,416,417,420.

VALIDACION CAPTOPRIL TABLETAS

75
FALLA DE ORIGEN

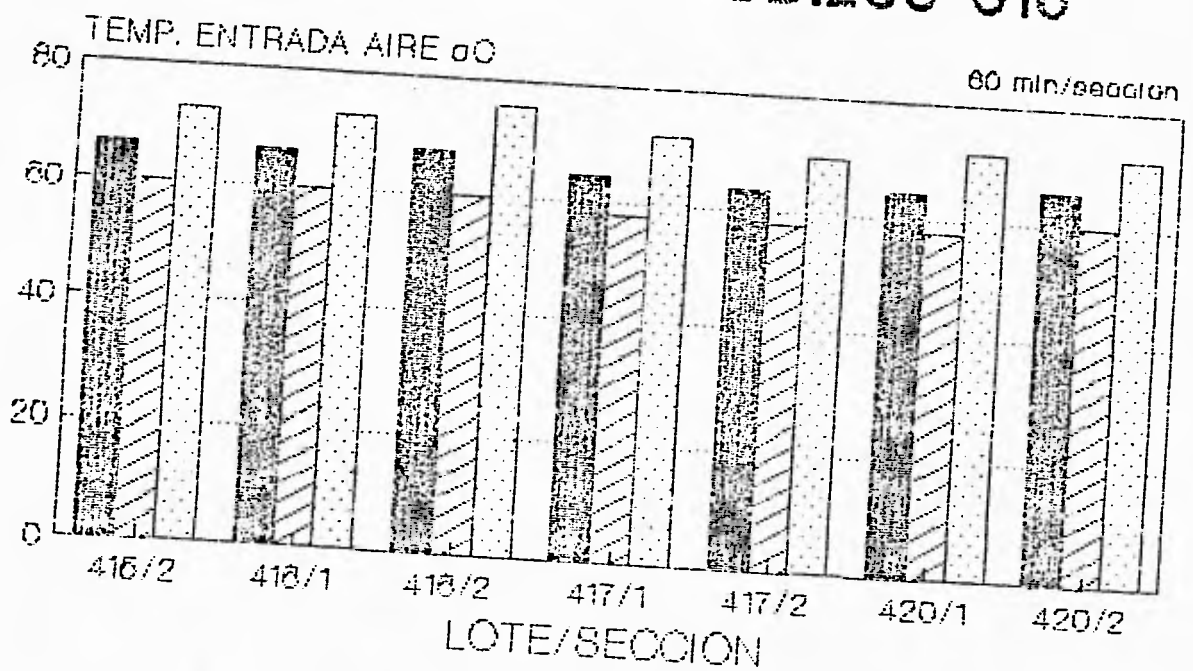
TEMPERATURA DE ENTRADA DE AIRE

EQUIPO: Horno GLATT

PRIMER SECADO		OBTENIDO DE LOS DOS CARROS		
LOTE/SECCION	TEMPERATURA DE ENTRADA EN °C			
	PROMEDIO	MINIMO	MAXIMO	
910415/1	66.3	60.0	73.0	
910415/2	66.5	60.0	73.0	
910416/1	66.5	60.0	73.0	
910416/2	68.0	60.0	76.0	
910417/1	65.0	58.0	72.0	
910417/2	64.0	58.0	70.0	
910420/1	65.0	58.0	72.0	
910420/2	66.0	60.0	72.0	
SEGUNDO SECADO		OBTENIDO DE LOS DOS CARROS		
LOTE/SECCION	TEMPERATURA DE ENTRADA EN °C			
	PROMEDIO	MINIMO	MAXIMO	
910415/1	67.5	62.0	73.0	
910415/2	65.5	58.0	73.0	
910416/1	66.0	60.0	72.0	
910416/2	67.0	60.0	74.0	
910417/1	64.5	58.0	71.0	
910417/2	66.5	61.0	72.0	
910420/1	66.0	60.0	72.0	
910420/2	65.0	58.0	72.0	
TERCER SECADO		OBTENIDO DE LOS DOS CARROS		
LOTE/SECCION	TEMPERATURA DE ENTRADA EN °C			
	PROMEDIO	MINIMO	MAXIMO	
910415/1	65.5	59.0	72.0	
910415/2	67.0	60.0	74.0	
910416/1	65.0	58.0	72.0	
910416/2	66.0	60.0	72.0	
910417/1	65.0	60.0	70.0	
910417/2	65.0	58.0	72.0	
910420/1	65.0	58.0	72.0	
910420/2	66.0	60.0	72.0	
CUARTO SECADO		OBTENIDO DE LOS DOS CARROS		
LOTE/SECCION	TEMPERATURA DE ENTRADA EN °C			
	PROMEDIO	MINIMO	MAXIMO	
910415/1	66.5	60.0	73.0	
910415/2	66.5	60.0	73.0	
910416/1	64.0	56.0	72.0	
910416/2	66.0	60.0	72.0	
910417/1	66.0	60.0	72.0	
910417/2	66.0	60.0	72.0	
910420/1	66.0	60.0	72.0	
910420/2	69.0	60.0	73.0	

PRIMER SECADO

HORNO GLATT COD.200-016



PROMEDIO
 MINIMO
 MAXIMO

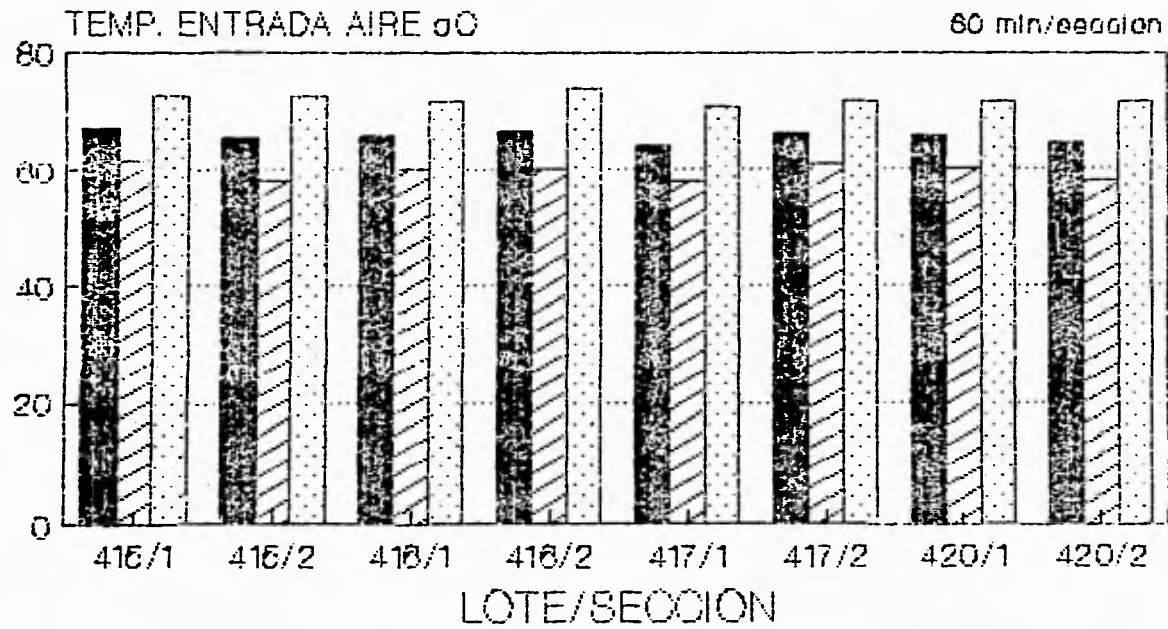
OBTENIDOS DE LOS DOS CARROS

VALIDACION CAPTOPRIL TABLETAS

77
 FALLA DE ORIGEN

SEGUNDO SECADO

HORNO GLATT COD.200-016



PROMEDIO
 MINIMO
 MAXIMO

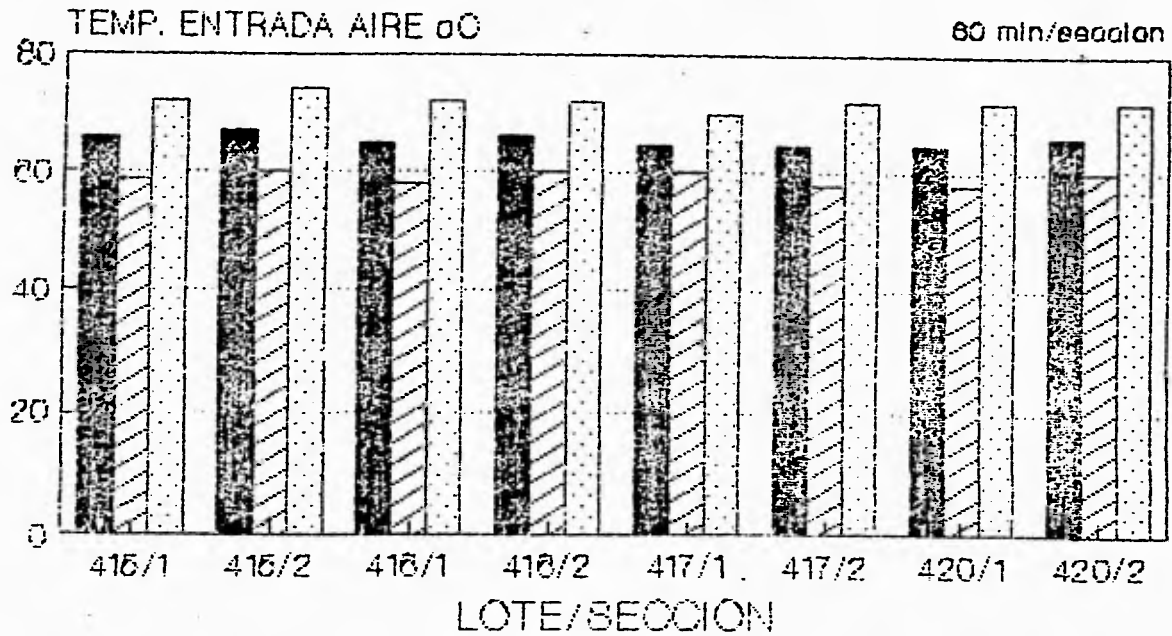
OBTENIDOS DE LOS DOS CARROS

VALIDACION CAPTOPRIL TABLETAS

78 FALLA DE ORIGEN

TERCER SECADO

HORNO GLATT COD.200-016



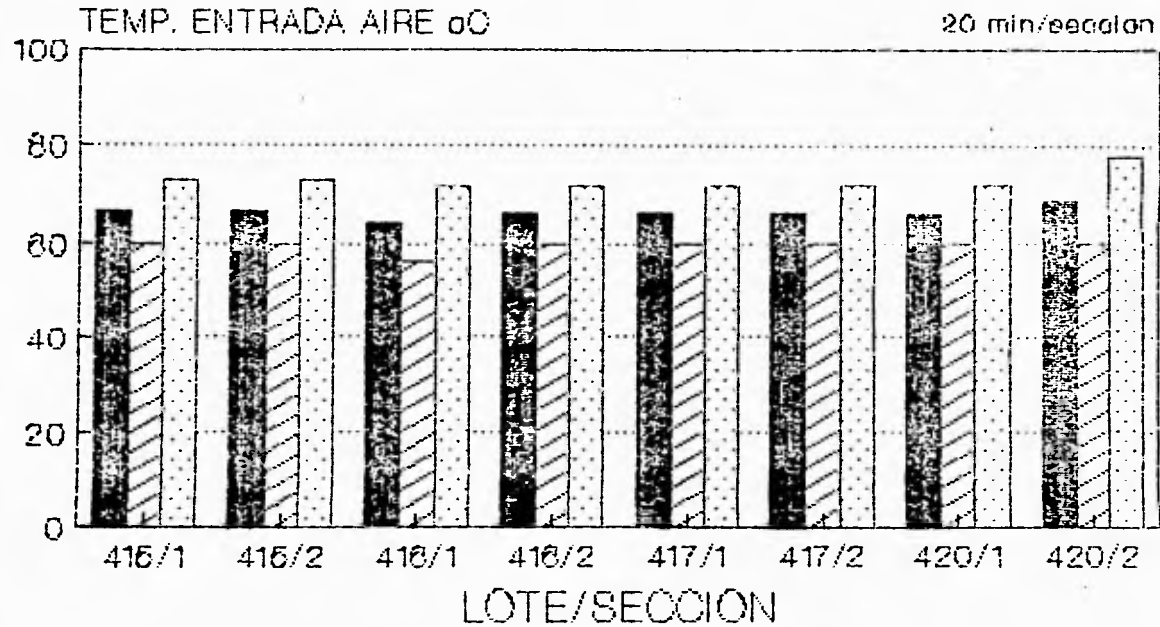
PROMEDIO
 MINIMO
 MAXIMO

OBTENIDOS DE LOS DOS CARROS

VALIDACION CAPTOPRIL TABLETAS

79
 FALLA DE ORIGEN
 ESTA TESIS NO DEBE
 SALIR DE LA BIBLIOTECA

CUARTO SECADO HORNO GLATT COD.200-016



PROMEDIO
 MINIMO
 MAXIMO

OBTENIDOS DE LOS DOS CARROS

VALIDACION CAPTOPRIL TABLETAS

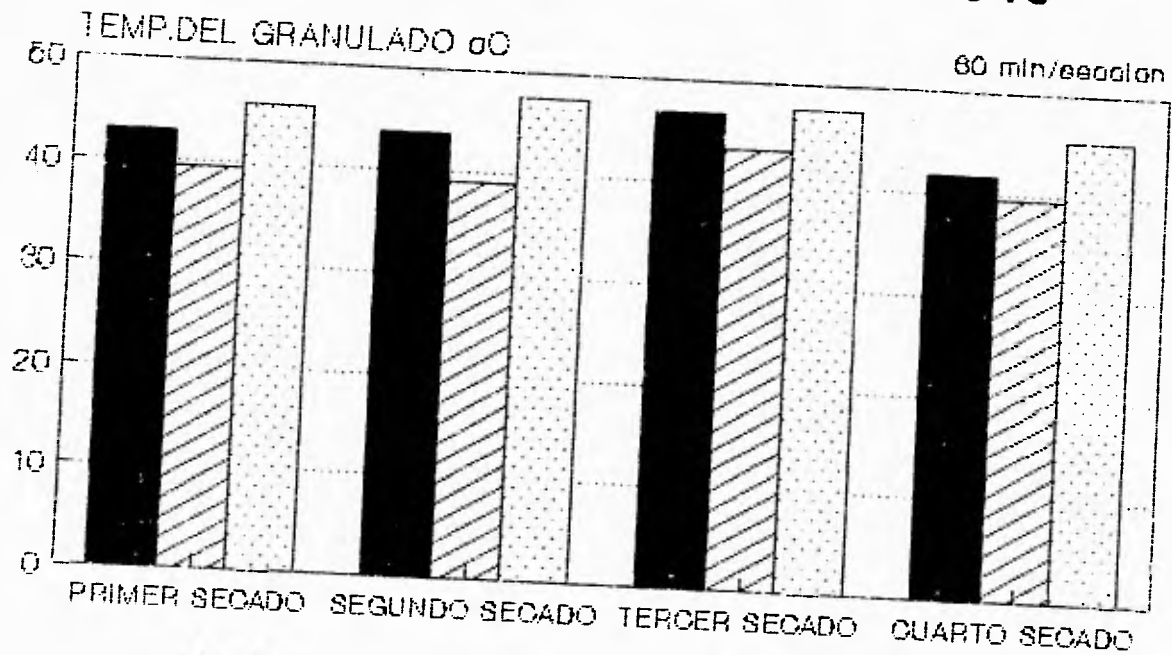
80
 FALLA DE ORIGEN

TEMPERATURA DE SALIDA DEL GRANULADO

EQUIPO: Horno GLATT

PRIMER SECADO		OBTENIDO DE LOS DOS CARROS		
LOTE/SECCION	TEMPERATURA DE ENTRADA EN °C			
	PROMEDIO	MINIMO	MAXIMO	
910415/1	35.0	35.0	35.0	
910415/2	35.5	35.0	36.0	
910416/1	36.5	36.0	37.0	
910416/2	37.0	35.0	39.0	
910417/1	37.5	37.0	38.0	
910417/2	37.0	37.0	37.0	
910420/1	36.5	36.0	37.0	
910420/2	39.0	38.0	40.0	
SEGUNDO SECADO		OBTENIDO DE LOS DOS CARROS		
LOTE/SECCION	TEMPERATURA DE ENTRADA EN °C			
	PROMEDIO	MINIMO	MAXIMO	
910415/1	41.5	41.0	42.0	
910415/2	35.0	34.0	36.0	
910416/1	39.5	39.0	40.0	
910416/2	39.0	38.0	40.0	
910417/1	37.0	36.0	38.0	
910417/2	39.0	38.0	40.0	
910420/1	38.0	38.0	39.0	
910420/2	37.0	36.0	38.0	
TERCER SECADO		OBTENIDO DE LOS DOS CARROS		
LOTE/SECCION	TEMPERATURA DE ENTRADA EN °C			
	PROMEDIO	MINIMO	MAXIMO	
910415/1	44.0	44.0	44.0	
910415/2	38.5	38.0	39.0	
910416/1	36.0	36.0	36.0	
910416/2	36.0	36.0	36.0	
910417/1	39.0	38.0	40.0	
910417/2	41.0	40.0	42.0	
910420/1	39.5	39.0	40.0	
910420/2	39.5	39.0	40.0	
CUARTO SECADO		OBTENIDO DE LOS DOS CARROS		
LOTE/SECCION	TEMPERATURA DE ENTRADA EN °C			
	PROMEDIO	MINIMO	MAXIMO	
910415/1	43.5	43.0	44.0	
910415/2	42.0	42.0	42.0	
910416/1	44.0	43.0	45.0	
910416/2	42.0	41.0	43.0	
910417/1	46.0	44.0	48.0	
910417/2	46.0	44.0	48.0	
910420/1	44.5	43.0	46.0	
910420/2	43.6	43.0	47.0	

TEMP. SALIDA GRANULADO HORNO GLATT COD.200-016



PROMEDIO
 MINIMO
 MAXIMO

OBTENIDO DE LOS LOTES 910416, 910418, 910417, 910420
VALIDACION CAPTOPRIL TABLETAS

82

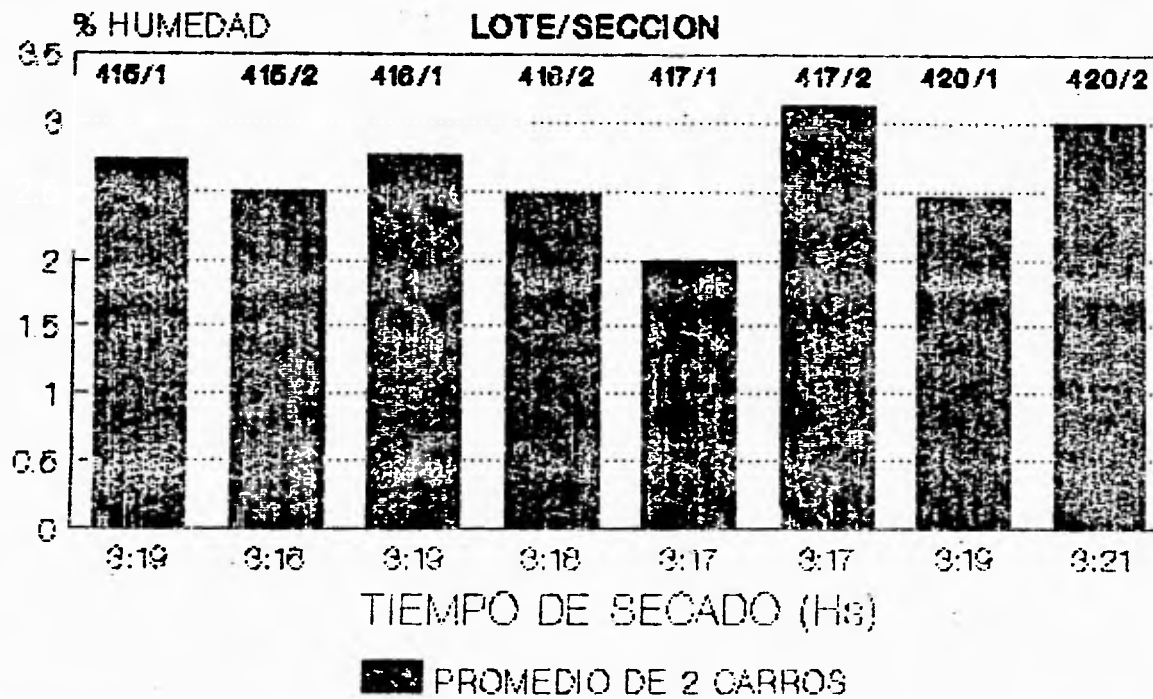
FALLA DE ORIGEN

PERFIL DE SECADO DEL GRANULADO

EQUIPO: Horno GLATT

LOTE/SECCION	% DE HUMEDAD	TIEMPO DE SECADO hs
910415/1	2.73	3:19
910415/2	2.50	3:16
910416/1	2.76	3:19
910416/2	2.49	3:18
910417/1	2.00	3:17
910417/2	3.13	3:17
910420/1	2.47	3:19
910420/2	3.00	3:21

PERFIL DE SECADO HORNO GLATT COD.200-016



VALIDACION CAPTOPRIL TABLETAS

84
FALLA DE ORIGEN

PERFIL DE MEZCLADO

LOTE: 910415

PASO/SECCION PUNTO DE MUESTREO	% DE CAPTOPRIL						
	3/1	3/2	4/1	4/2	8/1	8/2	22
1	96.74	95.36	104.7	102.96	101.58	102.85	99.46
	96.73	95.6	104.8	102.98	101.08	102.63	99.47
2	95.52	95.27	103.19	103.68	101.55	102.29	99.06
	95.74	95.27	103.45	103.92	101.09	101.57	99.20
3	94.57	95.96	100.94	102.06	102.91	101.35	98.71
	94.67	95.36	100.71	102.00	102.74	101.58	98.73
4	-	-	98.25	98.73	102.33	101.54	99.46
	-	-	98.53	98.51	101.34	101.07	99.44
5	-	-	98.26	96.77	101.56	101.78	99.48
	-	-	98.47	96.99	101.77	101.58	99.47
MEDIA % :	95.663	95.474	101.13	100.86	102.04	101.824	99.248
COEF. DE VARIACION % :	0.9854	0.2814	2.6862	2.7743	0.627	0.565	0.31418
INTERVALO (MIN,MAX) % :	94.57, 96.73	95.27, 95.96	98.25, 104.8	96.77, 103.92	101.08, 102.91	101.07, 102.85	98.71, 99.48

PERFIL DE MEZCLADO

LOTE: 910416

PASO/SECCION PUNTO DE MUESTREO	% DE CAPTOPRIL						
	3/1	3/2	4/1	4/2	8/1	8/2	22
1	102.87	104.36	102.45	104.79	99.79	101.58	99.41
	103.89	102.56	102.47	104.66	100.75	101.53	99.43
2	99.88	100.17	102.67	101.72	100.79	101.72	99.59
	100.74	100.92	104.57	101.38	100.80	101.83	99.48
3	101.30	98.65	99.45	101.02	100.29	101.83	99.42
	101.60	100.22	99.25	101.21	100.0	101.89	99.42
4	-	-	100.27	99.25	102.31	101.31	99.25
	-	-	100.47	99.51	100.83	101.33	99.35
5	-	-	101.46	102.47	100.26	101.55	99.48
	-	-	102.12	102.47	100.44	100.81	99.47
MEDIA % :	101.732	101.154	101.52	101.85	100.69	101.54	99.422
COEF. DE VARIACION % :	1.4257	1.9948	1.6371	1.8187	0.6922	0.3207	0.076
INTERVALO (MIN,MAX) % :	99.88, 103.89	98.65, 104.36	99.25, 102.67	99.25, 104.79	99.79, 102.31	101.31, 101.89	99.25, 99.51

PERFIL DE MEZCLADO

LOTE: 910417

PASO/SECCION PUNTO DE MUESTREO	% DE CAPTOPRIL						
	3/1	3/2	4/1	4/2	8/1	8/2	22
1	96.17	95.23	100.97	100.71	100.97	101.06	98.49
	96.15	96.55	100.86	100.51	100.98	101.03	98.46
2	98.58	95.29	100.99	100.00	100.51	100.76	98.94
	96.15	95.28	96.74	100.00	100.55	101.76	98.99
3	99.84	95.36	98.50	103.18	100.40	100.25	98.72
	99.28	94.90	98.29	102.96	100.23	100.24	98.99
4	-	-	98.02	99.22	100.07	100.47	98.72
	-	-	98.50	98.99	100.06	100.46	98.94
5	-	-	99.89	98.98	99.57	99.76	98.01
	-	-	99.76	99.41	99.58	100.22	97.99
MEDIA % :	98.122	95.356	99.25	100.39	100.29	100.500	98.622
COEF. DE VARIACION % :	1.6175	0.57005	1.4680	1.5257	0.4923	0.4046	0.387
INTERVALO (MIN,MAX) % :	96.15, 99.84	94.90, 96.55	96.74, 100.99	98.97, 103.18	99.57, 100.98	99.76, 101.06	97.99, 98.99

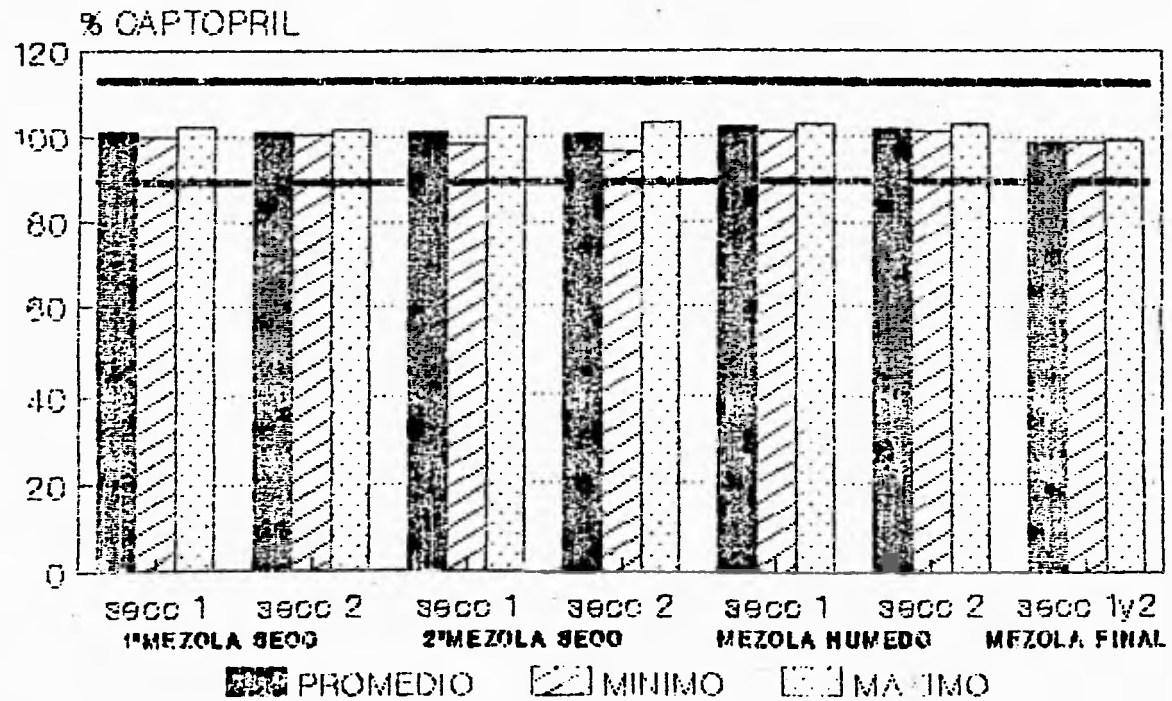
PERFIL DE MEZCLADO

LOTE: 910420

		% DE CAPTOPRIL						
PASO/SECCION	PUNTO DE MUESTREO	3/1	3/2	4/1	4/2	8/1	8/2	22
1		98.09	101.37	100.23	101.97	100.50	100.07	99.21
		101.26	102.32	100.00	101.96	100.49	100.01	99.22
2		99.97	102.81	101.99	100.69	100.24	100.52	99.41
		99.50	102.32	101.97	100.50	100.42	100.74	99.23
3		101.91	100.49	100.99	98.42	100.01	100.01	99.41
		101.91	101.19	100.99	98.51	100.24	99.99	99.04
4		-	-	100.42	101.54	100.03	99.78	99.98
		-	-	100.20	103.60	100.23	99.77	98.95
5		-	-	99.52	96.77	99.97	100.50	99.36
		-	-	100.23	97.05	99.75	100.50	99.37
MEDIA % :		100.432	101.652	100.65	100.90	100.18	100.19	100.218
COEF. DE VARIACION % :		1.5019	4.679	0.8163	3.7389	0.2457	0.3437	0.1769
INTERVALO (MIN,MAX) % :		98.09, 101.91	100.49, 102.81	99.52, 101.99	96.77, 109.59	99.75, 100.50	99.77, 100.74	98.95, 99.41

PERFIL DE MEZCLADO

LOTE-910415

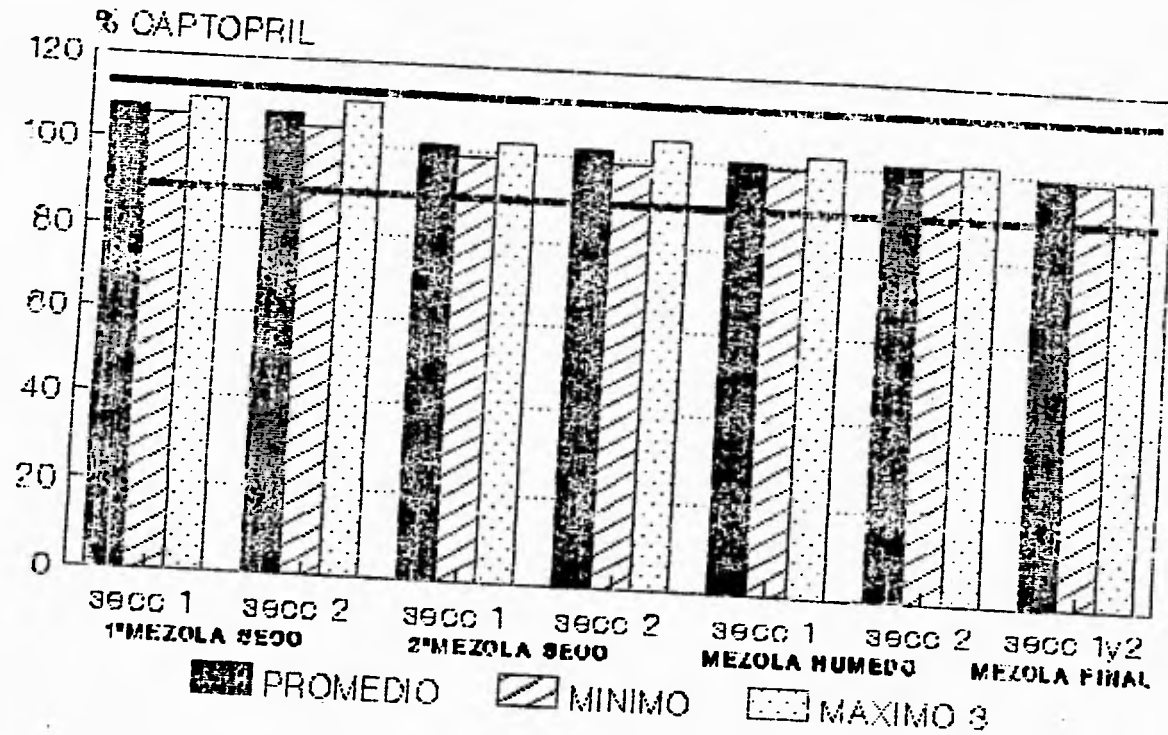


89
 FALLA DE ORIGEN

VALIDACION CAPTOPRIL TABLETAS

PERFIL DE MEZCLADO

LOTE-910416

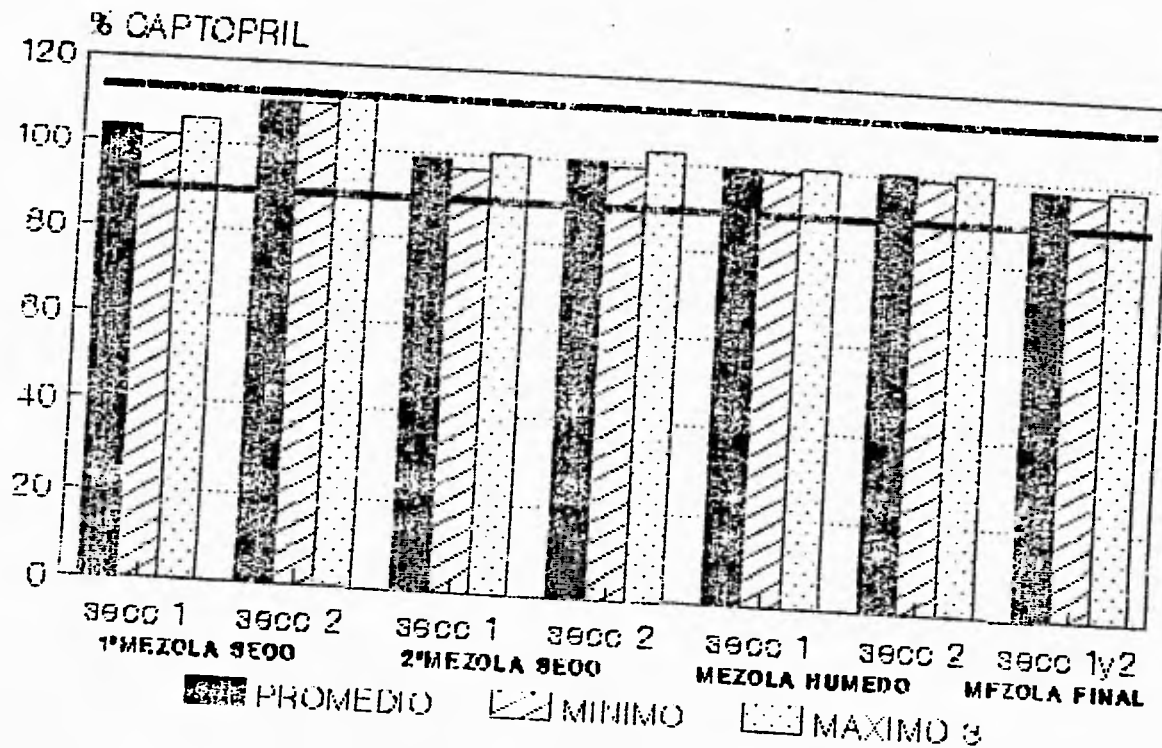


90 FALLA DE ORIGEN

VALIDACION CAPTOPRIL TABLETAS

PERFIL DE MEZCLADO

LOTE-910417

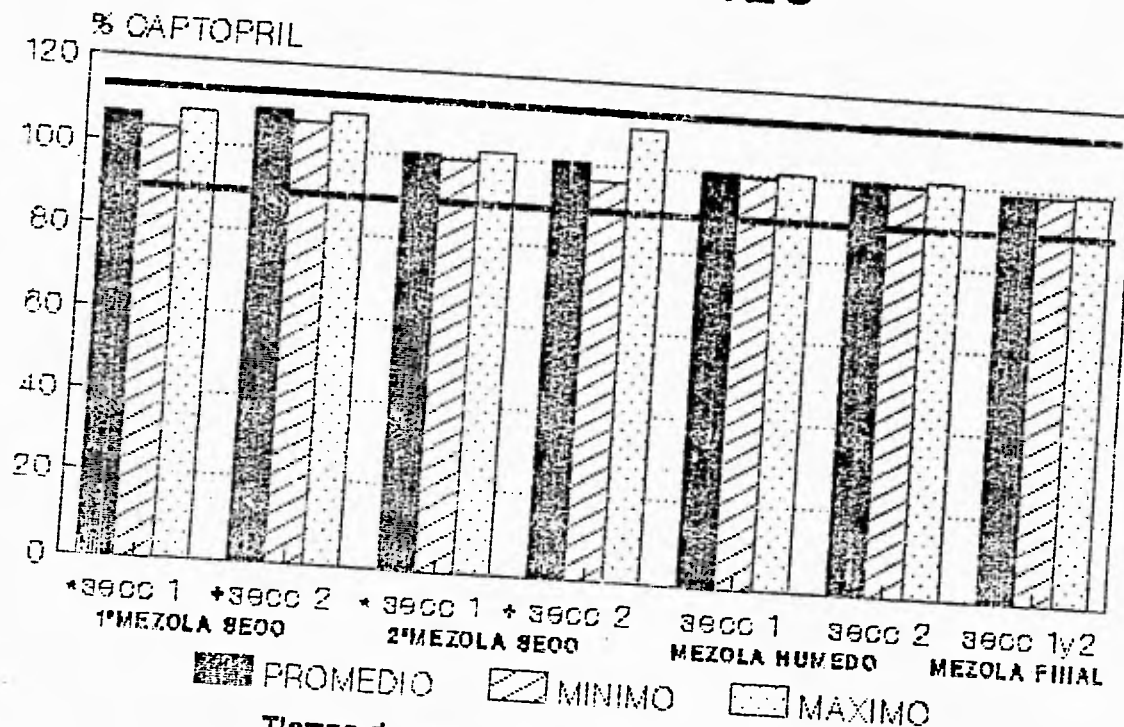


FALLA DE ORIGEN

91

VALIDACION CAPTOPRIL TABLETAS

PERFIL DE MEZCLADO LOTE-910420



Tiempo de mezclado: • 13min • 7min
 VALIDACION CAPTOPRIL TABLETAS

FALLA DE ORIGEN

ESTUDIO DE CAPACIDAD DE PROCESO

CAPTOPRIL TABLETAS LOTE : 910415
TABLETEADORA COD: 200-020 FECHA: 08-Mayo-1991

SUBGRUPOS	MEDIA (\bar{X}) mg	RANGO (R) mg
1	94.8	1
2	94.8	5
3	95.0	3
4	95.2	2
5	95.4	2
6	94.6	3
7	95.2	2
8	95.0	3
9	94.2	3
10	94.4	1
11	94.4	2
12	94.4	2
13	95.2	4
14	96.0	2
15	95.0	3

GRAN MEDIA ($\bar{\bar{X}}$) = 94.90

MEDIA DE LOS RANGOS (R) = 2.53

LIMITE SUPERIOR DE CONTROL DE MEDIAS (LSC) = 96.367 mg
LIMITE INFERIOR DE CONTROL DE MEDIAS (LIC) = 93.437 mg
LIMITE SUPERIOR DE CONTROL DE RANGOS (LSC) = 5.338 mg
LIMITE INFERIOR DE CONTROL DE RANGOS (LIC) = 0 mg
LIMITE SUPERIOR DE ESPECIFICACION (LSE) = 102.1 mg
LIMITE INFERIOR DE CONTROL DE CALIDAD (LIE) = 87.8 mg
DEVIACION ESTANDAR DEL PROCESO (σ) = 1.089

CONSTANTES:

A2= 0.577

D3= 0.0

D4= 2.115

d2= 2.326

RESULTADOS : VALOR DE Cp : 2.19

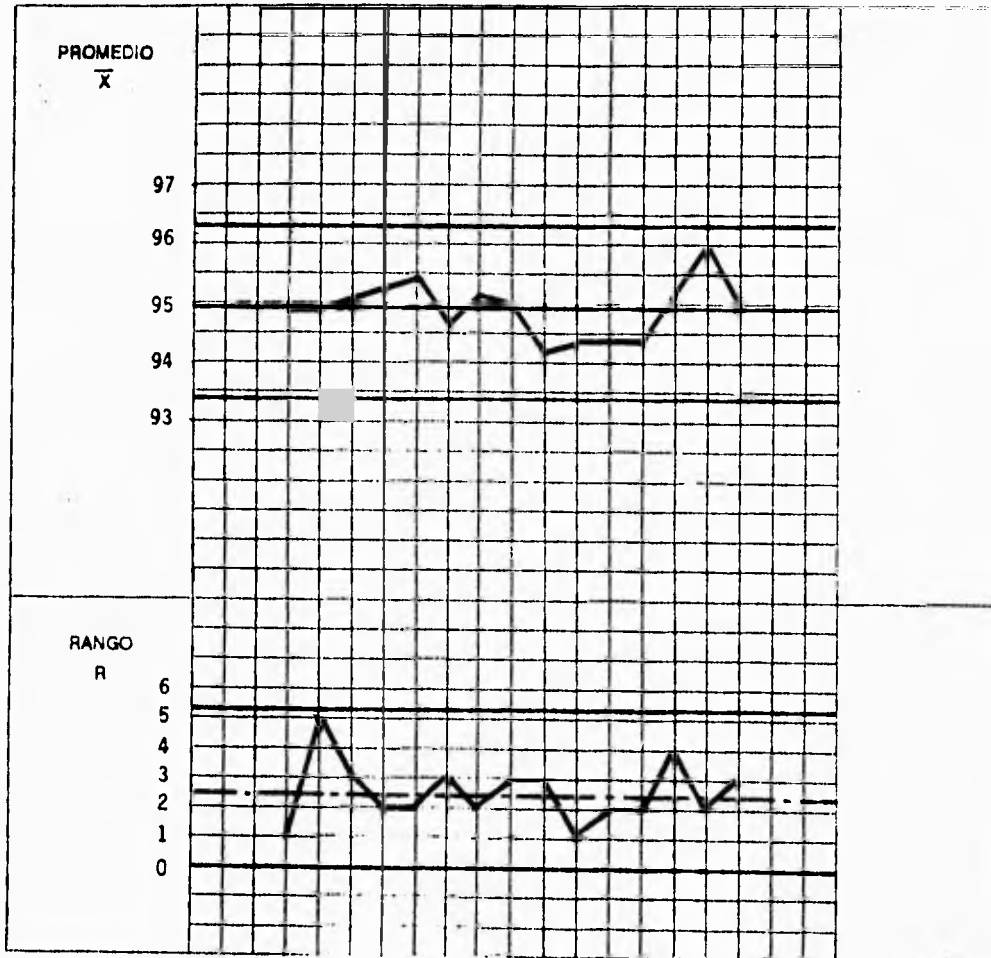
TIPO DE PROCESO: Bueno

OBSERVACIONES: Solo requiere supervisión normal.

ESTUDIO DE CAPACIDAD DE PROCESO

LIMITE SUPERIOR DE CONTROL (LSC): 96.3 DE MEDIAS
LIMITE INFERIOR DE CONTROL (LIC): 93.4 DE MEDIAS

LIMITE SUPERIOR DE CONTROL (LSC): 5.3 DE RANGOS
LIMITE INFERIOR DE CONTROL (LIC): 0.0 DE RANGOS



ESTUDIO DE CAPACIDAD DE PROCESO

CAPTOPRIL TABLETAS LOTE : 910415
TABLETEADORA COD: 200-021 FECHA: 08-Mayo-1991

SUBGRUPOS	MEDIA (\bar{X}) mg	RANGO (R) mg
1	94.2	2
2	94.8	2
3	94.4	3
4	95.2	2
5	94.6	3
6	94.2	2
7	94.2	3
8	94.6	2
9	94.2	2
10	95.2	1
11	95.0	1
12	95.0	2
13	95.2	3
14	94.8	2
15	94.6	4

GRAN MEDIA ($\bar{\bar{X}}$) = 94.68

MEDIA DE LOS RANGOS (R) = 2.33

LIMITE SUPERIOR DE CONTROL DE MEDIAS (LSC) = 96.03 mg
LIMITE INFERIOR DE CONTROL DE MEDIAS (LIC) = 92.326 mg
LIMITE SUPERIOR DE CONTROL DE RANGOS (LSC) = 4.92 mg
LIMITE INFERIOR DE CONTROL DE RANGOS (LIC) = 0 mg
LIMITE SUPERIOR DE ESPECIFICACION (LSE) = 102.1 mg
LIMITE INFERIOR DE CONTROL DE CALIDAD (LIE) = 87.8 mg
DEVIACION ESTANDAR DEL PROCESO (σ) = 1.003

CONSTANTES:

A2= 0.577

D3= 0.0

D4= 2.115

d2= 2.326

RESULTADOS : VALOR DE Cp : 2.37

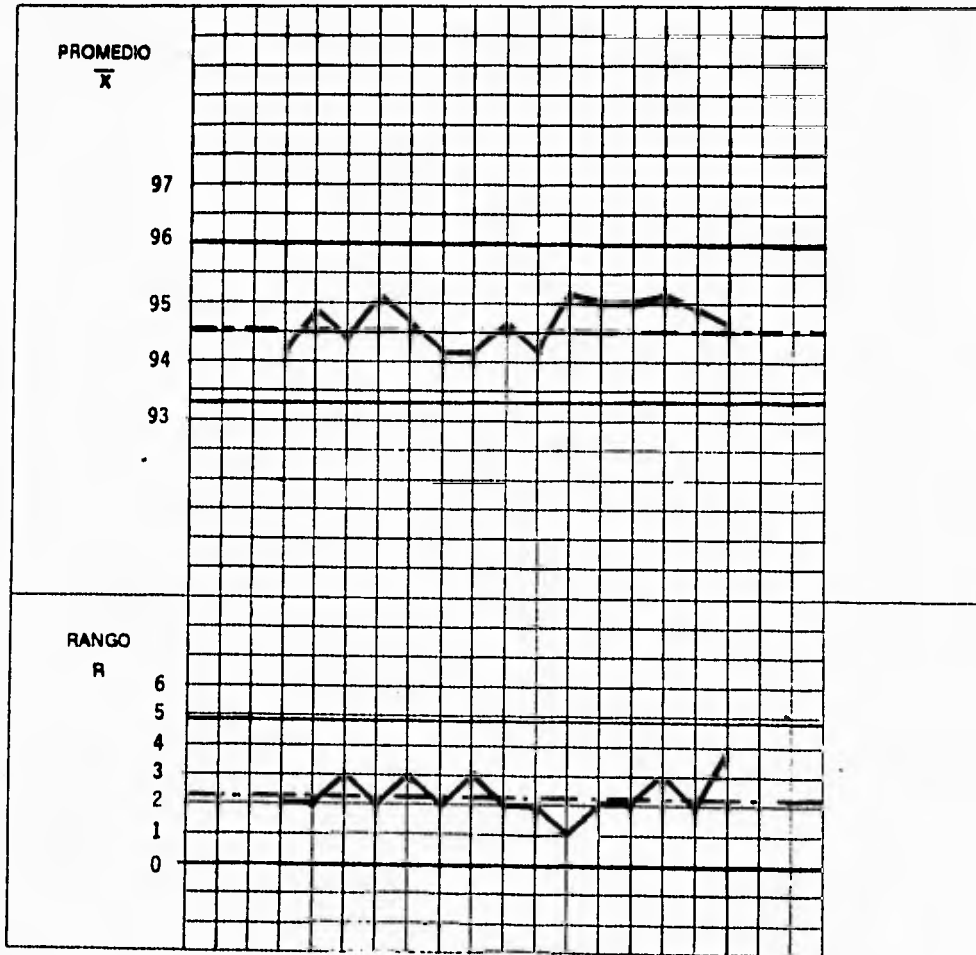
TIPO DE PROCESO: Bueno

OBSERVACIONES: Solo requiere supervisión normal.

ESTUDIO DE CAPACIDAD DE PROCESO

LIMITE SUPERIOR DE CONTROL (LSC): 96.03 DE MEDIAS
 LIMITE INFERIOR DE CONTROL (LIC): 93.32 DE MEDIAS

LIMITE SUPERIOR DE CONTROL (LSC): 4.92 DE RANGOS
 LIMITE INFERIOR DE CONTROL (LIC): 0.0 DE RANGOS



ESTUDIO DE CAPACIDAD DE PROCESO

CAPTOPRIL TABLETAS LOTE : 910416

TABLETEADORA COD: 200-020 FECHA: 08-Mayo-1991

SUBGRUPOS	MEDIA (\bar{X}) mg	RANGO (R) mg
1	95.8	2
2	94.8	3
3	95.4	3
4	95.0	2
5	94.6	2
6	94.4	1
7	94.6	3
8	94.0	2
9	95.0	3
10	94.6	4
11	93.6	3
12	94.8	3
13	96.6	4
14	97.6	2
15	96.2	2

GRAN MEDIA $(\bar{\bar{X}}) = 95.13$

MEDIA DE LOS RANGOS (R) = 2.6

LIMITE SUPERIOR DE CONTROL DE MEDIAS (LSC) = 96.64 mg
LIMITE INFERIOR DE CONTROL DE MEDIAS (LIC) = 93.62 mg
LIMITE SUPERIOR DE CONTROL DE RANGOS (LSC) = 5.48 mg
LIMITE INFERIOR DE CONTROL DE RANGOS (LIC) = 0 mg
LIMITE SUPERIOR DE ESPECIFICACION (LSE) = 102.1 mg
LIMITE INFERIOR DE CONTROL DE CALIDAD (LIE) = 87.8 mg
DEVIACION ESTANDAR DEL PROCESO (σ) = 1.117

CONSTANTES:

A2= 0.577

D3= 0.0

D4= 2.115

d2= 2.326

RESULTADOS : VALOR DE Cp : 2.13

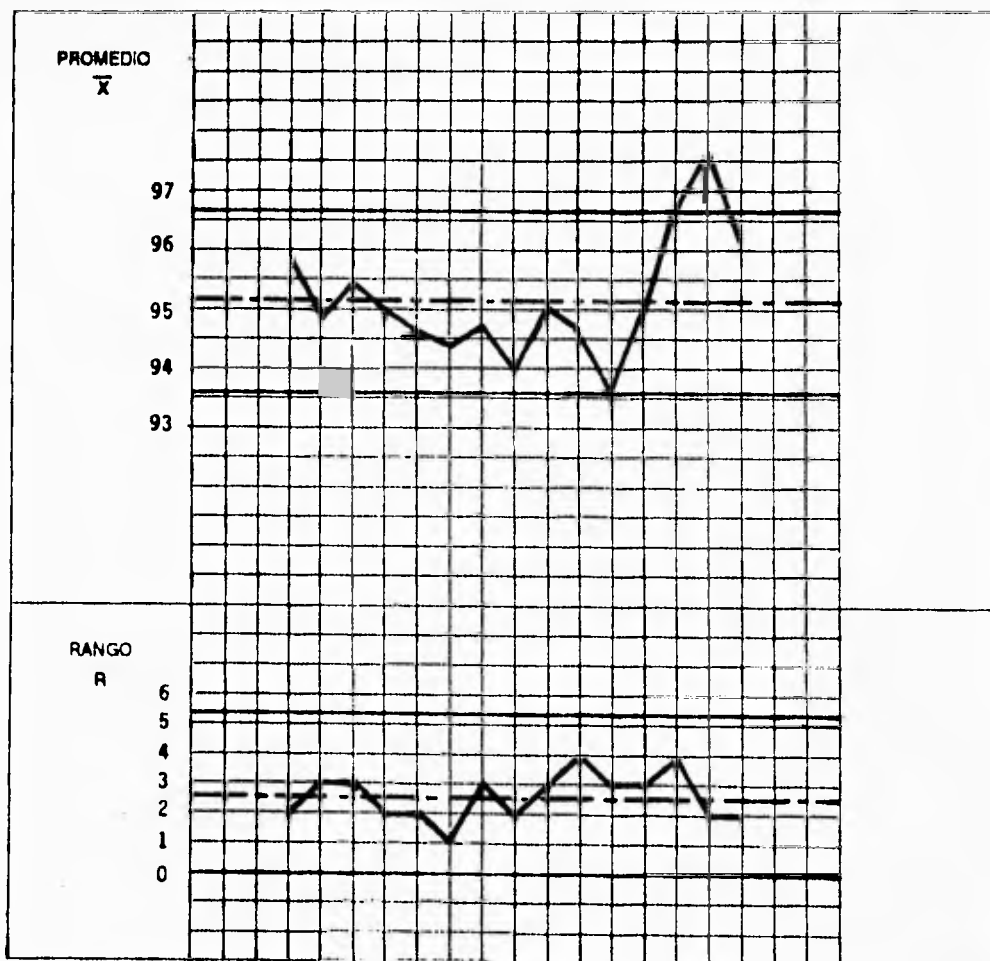
TIPO DE PROCESO: Bueno

OBSERVACIONES: Solo requiere supervisión normal.

ESTUDIO DE CAPACIDAD DE PROCESO

LIMITE SUPERIOR DE CONTROL (LSC): 96.54 DE MEDIAS
 LIMITE INFERIOR DE CONTROL (LIC): 93.62 DE MEDIAS

LIMITE SUPERIOR DE CONTROL (LSC): 5.48 DE RANGOS
 LIMITE INFERIOR DE CONTROL (LIC): 0.0 DE RANGOS



ESTUDIO DE CAPACIDAD DE PROCESO

CAPTOPRIL TABLETAS LOTE : 910416
 TABLETEADORA COD: 200-021 FECHA: 08-Mayo-1991

SUBGRUPOS	MEDIA (\bar{X}) mg	RANGO (R) mg
1	94.8	2
2	96.0	2
3	95.0	2
4	95.0	2
5	95.2	1
6	95.0	2
7	95.4	4
8	95.0	2
9	95.2	4
10	96.0	3
11	95.0	2
12	95.4	2
13	95.8	3
14	95.4	3
15	95.2	3

GRAN MEDIA ($\bar{\bar{X}}$) = 95.29

MEDIA DE LOS RANGOS (R) = 2.46

LIMITE SUPERIOR DE CONTROL DE MEDIAS (LSC) = 96.724 mg
 LIMITE INFERIOR DE CONTROL DE MEDIAS (LIC) = 93.863 mg
 LIMITE SUPERIOR DE CONTROL DE RANGOS (LSC) = 5.2 mg
 LIMITE INFERIOR DE CONTROL DE RANGOS (LIC) = 0 mg
 LIMITE SUPERIOR DE ESPECIFICACION (LSE) = 102.1 mg
 LIMITE INFERIOR DE CONTROL DE CALIDAD (LIE) = 87.8 mg
 DEVIACION ESTANDAR DEL PROCESO (σ) = 1.06

CONSTANTES:

A2= 0.577
 D3= 0.0
 D4= 2.115
 d2= 2.326

RESULTADOS : VALOR DE Cp : 2.247

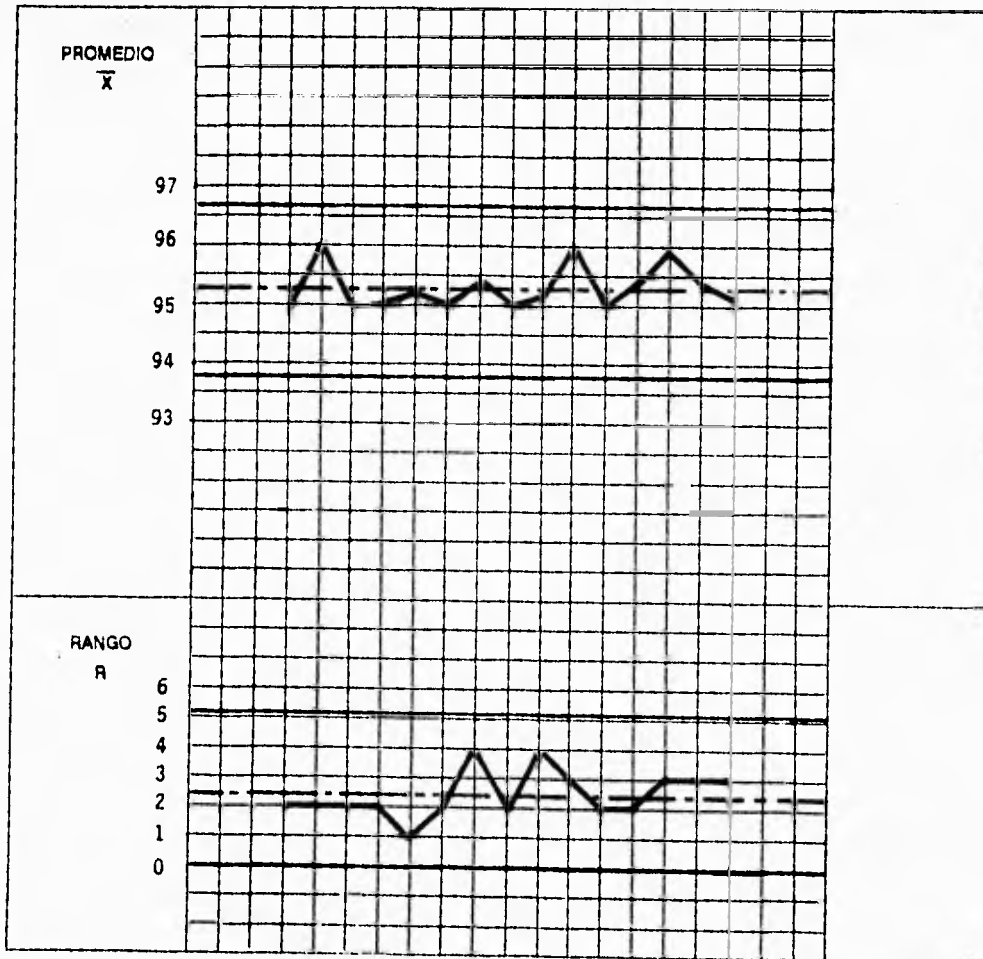
TIPO DE PROCESO: Bueno

OBSERVACIONES: Solo requiere supervisión normal.

ESTUDIO DE CAPACIDAD DE PROCESO

LIMITE SUPERIOR DE CONTROL (LSC): 96.724 DE MEDIAS
 LIMITE INFERIOR DE CONTROL (LIC): 93.863 DE MEDIAS

LIMITE SUPERIOR DE CONTROL (LSC): 5.20 DE RANGOS
 LIMITE INFERIOR DE CONTROL (LIC): 0.0 DE RANGOS



ESTUDIO DE CAPACIDAD DE PROCESO

CAPTOPRIL TABLETAS LOTE : 910417
 TABLETEADORA COD: 200-020 FECHA: 08-Mayo-1991

SUBGRUPOS	MEDIA (\bar{X}) mg	RANGO (R) mg
1	95.0	4
2	95.8	2
3	94.0	2
4	95.6	2
5	95.2	4
6	95.2	4
7	95.4	3
8	94.4	3
9	95.2	2
10	94.4	2
11	94.2	1
12	95.0	4
13	94.2	2
14	95.0	4
15	95.0	2

GRAN MEDIA ($\bar{\bar{X}}$) = 94.91

MEDIA DE LOS RANGOS (R) = 2.73

LIMITE SUPERIOR DE CONTROL DE MEDIAS (LSC) = 96.492 mg
 LIMITE INFERIOR DE CONTROL DE MEDIAS (LIC) = 93.32 mg
 LIMITE SUPERIOR DE CONTROL DE RANGOS (LSC) = 5.77 mg
 LIMITE INFERIOR DE CONTROL DE RANGOS (LIC) = 0 mg
 LIMITE SUPERIOR DE ESPECIFICACION (LSE) = 102.1 mg
 LIMITE INFERIOR DE CONTROL DE CALIDAD (LIE) = 87.8 mg
 DEVIACION ESTANDAR DEL PROCESO (σ) = 1.175

CONSTANTES:

A2= 0.577
 D3= 0.0
 D4= 2.115
 d2= 2.326

RESULTADOS : VALOR DE Cp : 2.028

TIPO DE PROCESO: Bueno

OBSERVACIONES: Solo requiere supervisión normal.

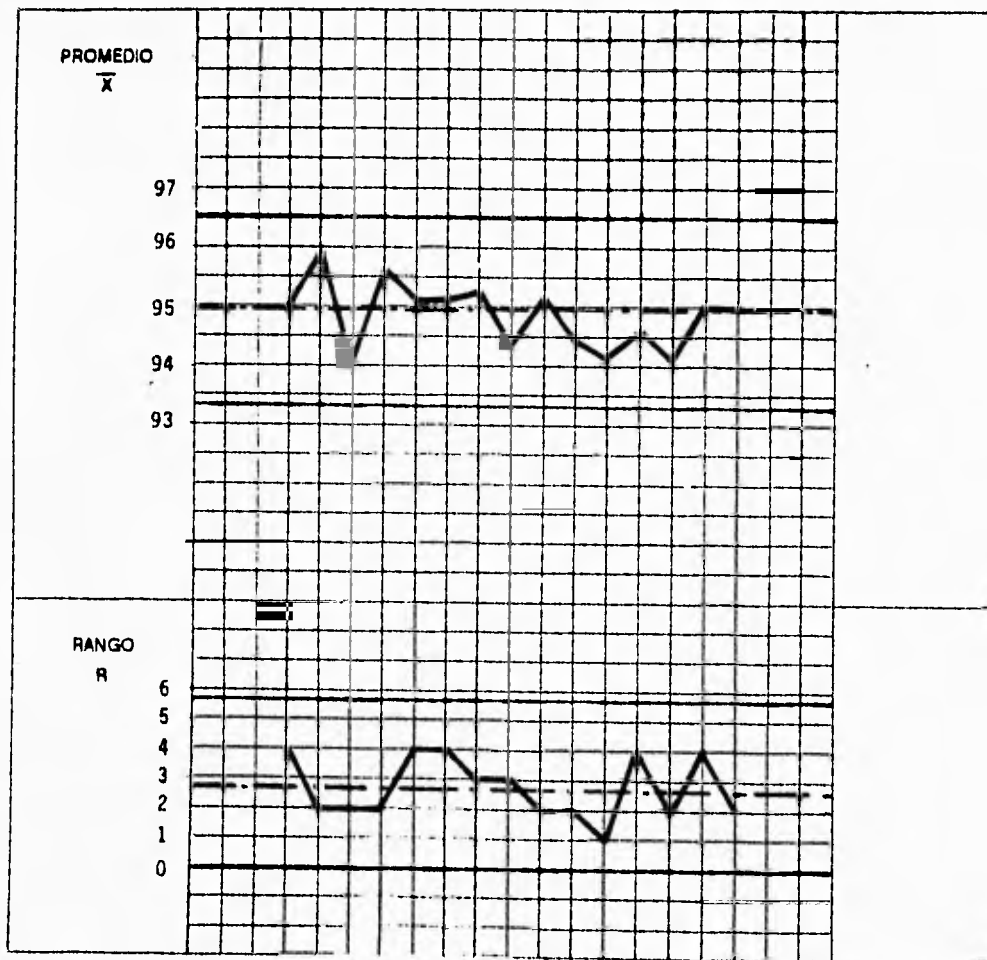
ESTUDIO DE CAPACIDAD DE PROCESO

LIMITE SUPERIOR DE CONTROL (LSC): 96.49 DE MEDIAS

LIMITE INFERIOR DE CONTROL (LIC): 93.32 DE MEDIAS

LIMITE SUPERIOR DE CONTROL (LSC): 5.77 DE RANGOS

LIMITE INFERIOR DE CONTROL (LIC): 0.0 DE RANGOS



ESTUDIO DE CAPACIDAD DE PROCESO

CAPTOPRIL TABLETAS LOTE : 910417
TABLETEADORA COD: 200-021 FECHA: 08-Mayo-1991

SUBGRUPOS	MEDIA (\bar{X}) mg	RANGO (R) mg
1	95.0	2
2	94.6	2
3	95.2	3
4	94.6	3
5	94.0	2
6	95.4	2
7	95.6	2
8	95.4	3
9	96.6	3
10	95.6	2
11	95.6	3
12	95.2	2
13	95.6	3
14	95.6	3
15	94.6	2

GRAN MEDIA ($\bar{\bar{X}}$) = 95.24

MEDIA DE LOS RANGOS (R) = 2.46

LIMITE SUPERIOR DE CONTROL DE MEDIAS (LSC) = 96.67 mg
LIMITE INFERIOR DE CONTROL DE MEDIAS (LIC) = 93.81 mg
LIMITE SUPERIOR DE CONTROL DE RANGOS (LSC) = 5.2 mg
LIMITE INFERIOR DE CONTROL DE RANGOS (LIC) = 0 mg
LIMITE SUPERIOR DE ESPECIFICACION (LSE) = 102.1 mg
LIMITE INFERIOR DE CONTROL DE CALIDAD (LIE) = 87.8 mg
DEVIACION ESTANDAR DEL PROCESO (σ) = 1.06

CONSTANTES:

A2= 0.577

D3= 0.0

D4= 2.115

d2= 2.326

RESULTADOS : VALOR DE Cp : 2.247

TIPO DE PROCESO: Bueno

OBSERVACIONES: Solo requiere supervisión normal.

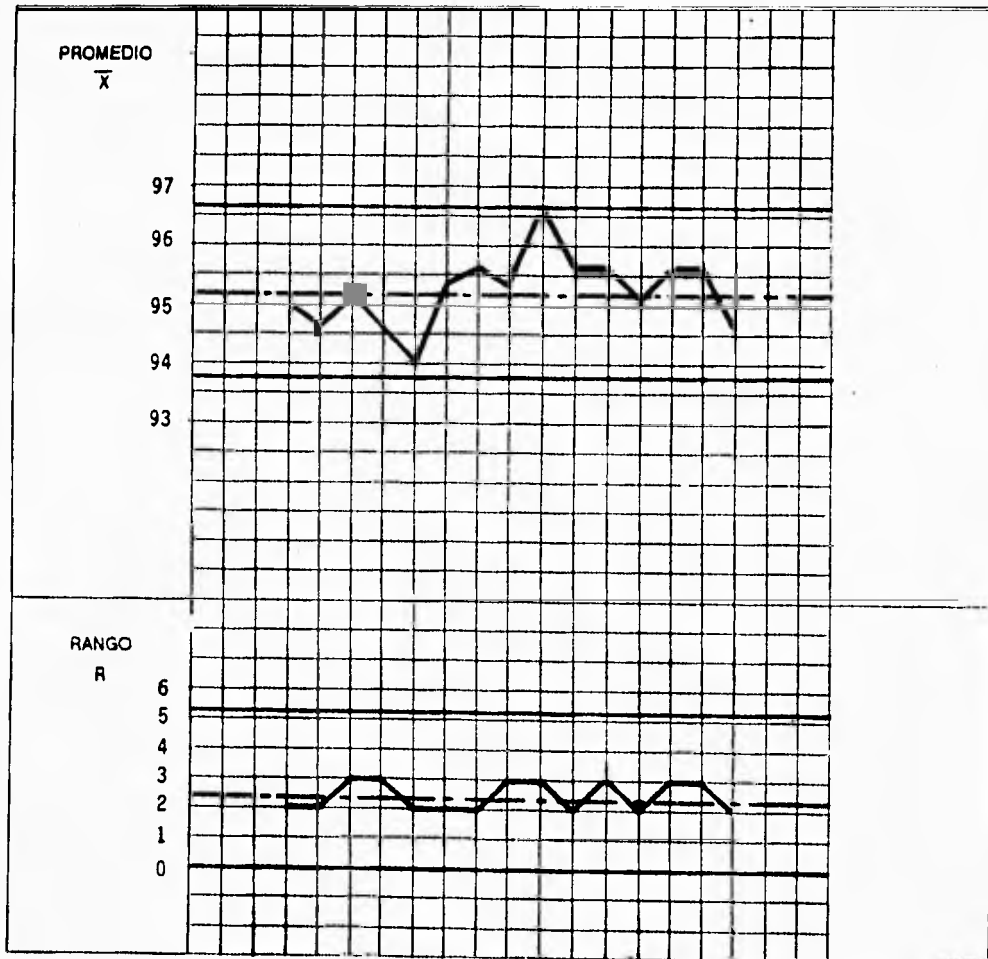
ESTUDIO DE CAPACIDAD DE PROCESO

LIMITE SUPERIOR DE CONTROL (LSC): 96.67 DE MEDIAS

LIMITE INFERIOR DE CONTROL (LIC): 93.81 DE MEDIAS

LIMITE SUPERIOR DE CONTROL (LSC): 5.20 DE RANGOS

LIMITE INFERIOR DE CONTROL (LIC): 0.0 DE RANGOS



ESTUDIO DE CAPACIDAD DE PROCESO

CAPTOPRIL TABLETAS LOTE : 910420
TABLETEADORA COD: 200-020 FECHA: 08-Mayo-1991

SUBGRUPOS	MEDIA (\bar{X}) mg	RANGO (R) mg
1	94.6	3
2	94.4	1
3	94.4	3
4	94.4	2
5	95.8	5
6	95.4	3
7	95.6	3
8	95.4	2
9	95.6	2
10	95.6	2
11	95	5
12	95	4
13	95.8	3
14	95.8	3
15	95.6	3

GRAN MEDIA ($\bar{\bar{X}}$) = 95.23

MEDIA DE LOS RANGOS (R) = 2.93

LIMITE SUPERIOR DE CONTROL DE MEDIAS (LSC) = 96.298 mg
LIMITE INFERIOR DE CONTROL DE MEDIAS (LIC) = 93.525 mg
LIMITE SUPERIOR DE CONTROL DE RANGOS (LSC) = 6.189 mg
LIMITE INFERIOR DE CONTROL DE RANGOS (LIC) = 0 mg
LIMITE SUPERIOR DE ESPECIFICACION (LSE) = 102.1 mg
LIMITE INFERIOR DE CONTROL DE CALIDAD (LIE) = 87.8 mg
DEVIACION ESTANDAR DEL PROCESO (σ) = 1.261

CONSTANTES:

A2= 0.577
D3= 0.0
D4= 2.115
d2= 2.326

RESULTADOS : VALOR DE Cp : 1.89

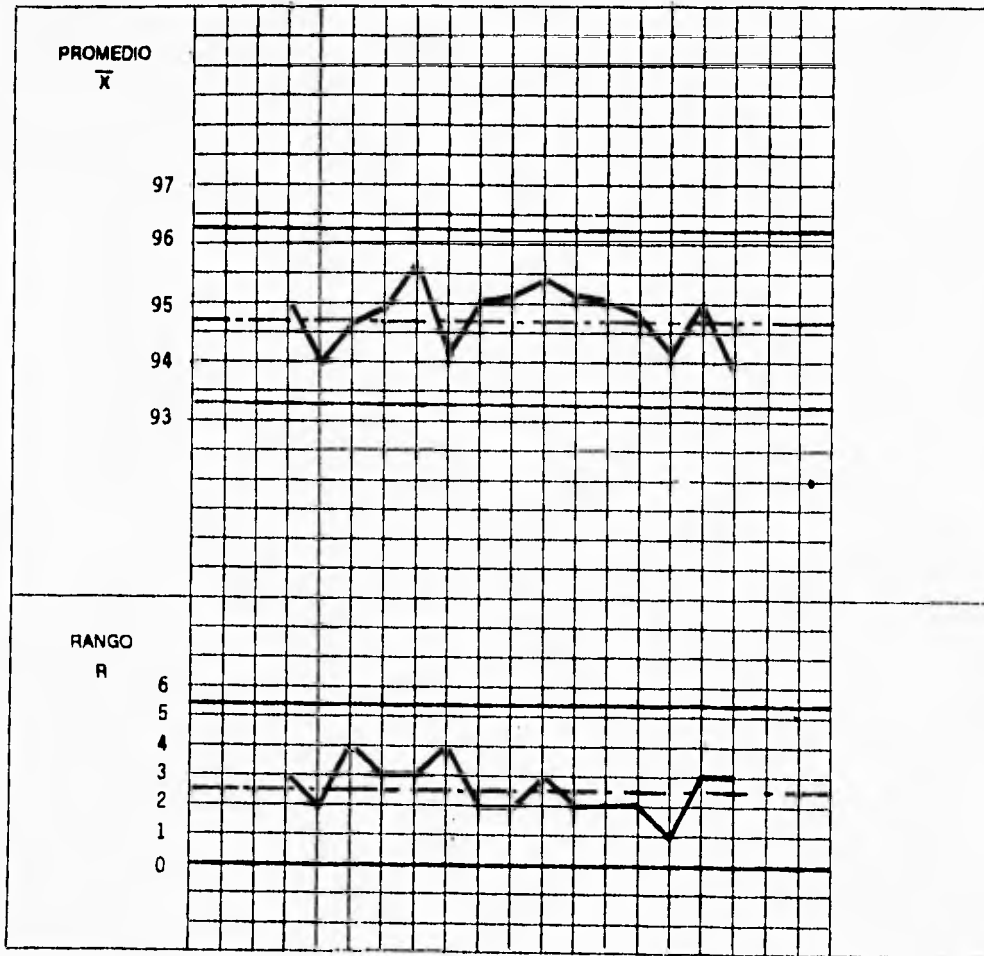
TIPO DE PROCESO: Bueno

OBSERVACIONES: Solo requiere supervisión normal.

ESTUDIO DE CAPACIDAD DE PROCESO

LIMITE SUPERIOR DE CONTROL (LSC): 96.29 DE MEDIAS
 LIMITE INFERIOR DE CONTROL (LIC): 93.28 DE MEDIAS

LIMITE SUPERIOR DE CONTROL (LSC): 5.486 DE RANGOS
 LIMITE INFERIOR DE CONTROL (LIC): 0.0 DE RANGOS



ESTUDIO DE CAPACIDAD DE PROCESO

CAPTOPRIL TABLETAS LOTE : 910420
 TABLETEADORA COD: 200-021 FECHA: 08-Mayo-1991

SUBGRUPOS	MEDIA (\bar{X}) mg	RANGO (R) mg
1	95.0	3
2	94.0	2
3	94.6	4
4	94.8	3
5	95.6	3
6	94.2	4
7	95.0	2
8	95.2	2
9	95.4	3
10	95.2	2
11	95.0	2
12	94.8	2
13	94.2	1
14	95.0	3
15	93.8	3

GRAN MEDIA $(\bar{\bar{X}}) = 94.78$

MEDIA DE LOS RANGOS (R) = 2.6

LIMITE SUPERIOR DE CONTROL DE MEDIAS (LSC) = 96.29 mg
 LIMITE INFERIOR DE CONTROL DE MEDIAS (LIC) = 93.28 mg
 LIMITE SUPERIOR DE CONTROL DE RANGOS (LSC) = 5.846 mg
 LIMITE INFERIOR DE CONTROL DE RANGOS (LIC) = 0 mg
 LIMITE SUPERIOR DE ESPECIFICACION (LSE) = 102.1 mg
 LIMITE INFERIOR DE CONTROL DE CALIDAD (LIE) = 87.8 mg
 DEVIACION ESTANDAR DEL PROCESO (σ) = 1.1178

CONSTANTES:

A2= 0.577
 D3= 0.0
 D4= 2.115
 d2= 2.326

RESULTADOS : VALOR DE Cp : 2.13

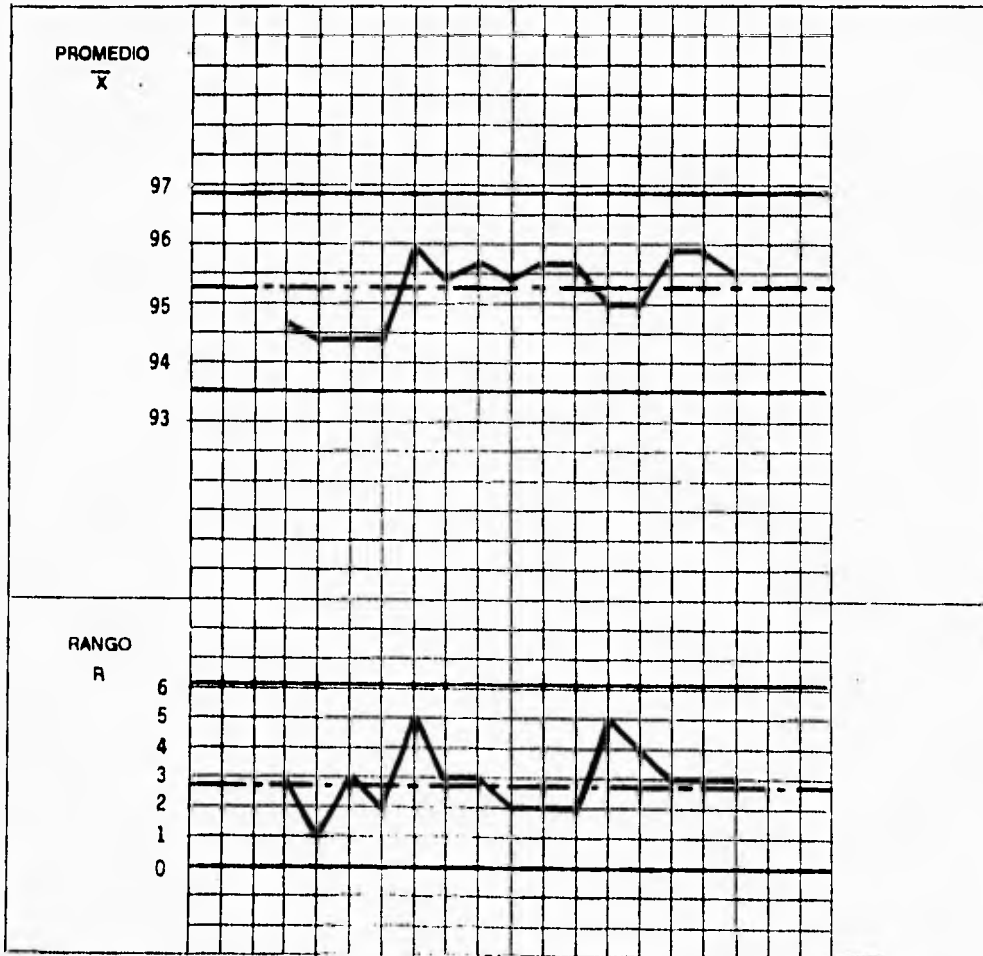
TIPO DE PROCESO: Bueno

OBSERVACIONES: Solo requiere supervisión normal.

ESTUDIO DE CAPACIDAD DE PROCESO

LIMITE SUPERIOR DE CONTROL (LSC): 96.97 DE MEDIAS
 LIMITE INFERIOR DE CONTROL (LIC): 93.52 DE MEDIAS

LIMITE SUPERIOR DE CONTROL (LSC): 6.189 DE RANGOS
 LIMITE INFERIOR DE CONTROL (LIC): 0.0 DE RANGOS



RESULTADOS DE ANALISIS INTERMEDIO DE LOTES DE VALIDACION

ESPECIFICACIONES	LOTE 910415	LOTE 910416	LOTE 910417	LOTE 910420
DESCRIPCION: Polvo granuloso de color azul claro.	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
HUMEDAD:	3.06 %	2.73 %	2.97 %	2.90%
IDENTIFICACION DE CAPTOPRIL:	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo
CONTENIDO TEORICO CAPTOPRIL:	25 mg/tab	25 mg/tab	25 mg/tab	25 mg/tab
CONTENIDO REAL DE CAPTOPRIL:	M1=24.92 99.68 % M2=24.87 99.48 % M3=24.88 99.52 %	M1=24.98 99.92 % M2=25.10 100.4 % M3=24.92 99.68 %	M1=24.60 98.40 % M2=24.60 98.40 % M3=24.90 99.80 %	M1=24.60 98.50 % M2=24.80 99.20 % M3=24.80 99.20 %
PROMEDIO: 90 - 110 %	24.89 mg 99.57 %	25.00 mg 100.00 %	24.70 mg 98.80 %	24.70 mg 98.90 %
RESULTADO:	APROBADO	APROBADO	APROBADO	APROBADO

RESULTADOS DE PRODUCTO TERMINADO DE LOS LOTES DE VALIDACION

DETERMINACIONES	ESPECIFICACIONES	LOTE	LOTE	LOTE	LOTE
		910415	910416	910417	910420
APARIENCIA	Tabletas lenticulares de 6 mm	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
COLOR	Azul claro	Azul claro	Azul claro	Azul claro	Azul claro
OLOR	Característico	carateristico	carateristico	carateristico	carateristico
FRIABILIDAD	No mas de 0.8 %	0.22 %	0.18 %	0.29 %	0.19 %
DUREZA	No mas de 10 Kg	3.370 kg	3.300 kg	3.320 kg	3.276 Kg
PESO PROMEDIO	95.0 mg / tab	94.9 mg /tab	95.2 mg / tab	94.5 mg/tab	94.5 mg/tab
VARIACION DE PES	87.8 - 102.1 mg / tab	91.7-99.2	90.7-99.4	90.4-98.7	90.2-98.0
DESINTEGRACION	No mas de 30 minutos	2'54"	2'20"	2'28"	2'11"
INDENTIFICACION	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva
CONCENTRACION	25.1 mg/tab	25.1 mg/tab	25.08 mg/tab	24.9 mg/tab	24.9 mg/tab

ANALISIS DE RESULTADOS

ANALISIS DE RESULTADOS

CALIFICACION

La orden de fabricación de captopril tabletas es igual a la del archivo que esta registrada ante la SSA y a la del expediente maestro. El método analítico utilizado esta validado. En las especificaciones de materia prima, producto intermedio y producto terminado se encontraron algunas desviaciones menores que fueron reportadas al departamento correspondiente para corregirlas. De los procedimientos de operación que se utilizan durante el proceso algunos estan actualizados y otros como: manejo de producto intermedio, manejo, muestreo, aprobación y rechazo de graneles, controles de proceso de peso y dureza y la inspección de limpieza de área y equipo se emitieron antes de iniciar la validación.

En la calificación de áreas y equipos se tomaron en cuenta varios parámetros y se hicieron mediciones en los equipos con carga y sin carga. En el granulador oscilante la variación máxima encontrada fue de 4 osc/min (6 % con respecto al promedio), el mezclador horizontal presenta una variación máxima de 1.9 rpm (4.3 % con respecto al promedio), el timer del horno GLATT se coloca en 35.5 para que el secado sea de aproximadamente 30 minutos. El mezclador en V presenta una variación máxima de 0.25 rpm (0.77 % con respecto al promedio). En la tableteadora Stokes No 200-020 la variación máxima en la corona es de 15 rpm 5.17 % con respecto al promedio) y de 18 rpm (3 % con respecto al promedio) en el volante, y la tableteadora Stokes No 200-021 presenta una variación máxima de 11 rpm (4.7 %) en la corona y el volante (2.24 %)

Las observaciones en la calificación de áreas y equipo fueron reportadas al departamento correspondiente para tomar acciones correctivas. Con respecto al personal que interviene en el proceso, este ha tenido capacitación reciente y adecuada.

PREVALIDACION

Se hizo un diagrama de flujo en el cual se detectaron como puntos críticos los tiempos de mezclado. Se verificó que el surtido de materias primas fué el adecuado. Se llevó a cabo la caracterización de diferentes lotes de materias primas para captopril, granulado y estearato de magnesio en donde se observa que el ángulo de reposo es mucho menor en el granulado final que en el captopril y el estearato. La gráfica de densidad aparente muestra que el captopril y el estearato son polvos muy poco densos y el granulado presenta una mayor densidad, esto da una idea del volumen que ocupará en el equipo. El granulado ya lubricado presenta una mayor densidad compactada lo que indica su mejor capacidad de compresión. El captopril por si solo no fluye pero ya granulado presenta una velocidad de flujo y, al ser lubricado esta aumenta considerablemente.

Durante la fabricación se observa que los operarios, área y equipo se encuentran en condiciones óptimas de limpieza. Se revisó que se sigue la orden de fabricación tal y como se indica. El proceso y las observaciones correspondientes se registraron en el reporte de prevalidación para darle seguimiento y así optimizar el proceso de fabricación. Las principales observaciones que se hicieron fueron las siguientes: se debe utilizar la tapa del granulador para evitar pérdidas por el sistema de extracción y se modificó la cantidad de agua para preparar la pasta de almidón mejorando la consistencia de la pasat y por consecuencia la granulación de los polvos.

Finalmente en los esquemas de los equipos se indica el volumen que ocupa el producto en cada paso y se detreminaron los puntos de muestreo.

VALIDACION

Siguiendo el protocolo planteado se obtuvieron los siguientes resultados. En la orden de fabricación se verificó que el surtido de materias primas y la limpieza de áreas, equipo y operarios fueron realizados adecuadamente de acuerdo a los procedimientos establecidos.

Resultados de validación de cada operación :

TAMIZADO

La funcionalidad del granulador oscilante con diferentes materiales y sin carga presenta una variación máxima de 3 osc/min /4.54 % con respecto al promedio). La velocidad del tamizado depende de la cantidad de material que se coloca en la tolva del granulador. La funcionalidad del equipo al pasar el granulado (47.25 kg) por diferentes mallas presenta una variación máxima de 2 osc/min (3.04 % con respecto al promedio). La velocidad del tamizado si varía dependiendo de la malla.

MEZCLADO

Perfil de mezclado de cada lote: Lote 910415.- El primer mezclado en seco presenta homogeneidad en las dos secciones dando como valor promedio 95.5 % y un C.V. de 0.6 %. El segundo mezclado en seco presenta una variación mayor entre las dos secciones C.V. 2.7 % y un promedio de 100.9 %, pero los resultados de todos los puntos estan dentro del 90-110 %. El mezclado en húmedo homogeniza nuevamente el granulado C.V. 0.6 % disminuyendo después del mezclado final, promedio 99.2 %, C.V. 0.3 %. Lote 910416.- En el primero y segundo mezclado en seco de las dos secciones todos los valores de los diferentes puntos de muestreo quedan cercanos al 100 %, dando un promedio de 101.8 % con un C.V. de 1.8 , estos resultados se conservan en el mezclado húmedo (101 %9, disminuyendo en el mezclado final (99.42 %, c.v. 0.07 %). Todos los puntos de muestreo presentan

valores dentro del 91-110 %. Lote 910417.- En el primer mezclado en seco la sección 1 da un valor promedio ligeramente más alto (98.1 %) que la sección 2 (95.3 %), en el segundo mezclado se observa mayor homogeneidad entre las dos secciones, sección 1 99.25 %, sección 2 100.29 % ambas con un C.V. de 1.5 %, en el mezclado en húmedo se obtiene un promedio de 100.3 % con un C.V. de 0.4 % y en el mezclado final se obtiene un promedio de 98.6 % con un C.V. de 0.4 %. Todos los valores están dentro del 90-110 %. Lote 910420.- El primer mezclado en seco tiene un valor promedio de 101.0 % entre las dos secciones aunque este presenta C.V. altos (sección 1 1.5 %, sección 2 4.6 %), en el segundo mezclado en seco se obtiene un promedio de 100.7 % entre las dos secciones presentando la sección 1 un C.V. de 0.8 % y la sección 2 un C.V. de 3.7 %. En el mezclado húmedo y final los resultados son mejores ya que el valor promedio muy cercano al 100.0 % (100.2 %) y el C.V. de 0.3 %. Todos los resultados de todos los puntos de muestreo están entre el 90-110 %.

Evaluación de cada paso de mezclado en seco con los diferentes lotes: Primer mezclado en seco.- Los cuatro lotes estudiados presentan homogeneidad en las dos secciones, el lote 910415 da un promedio de 95.5 % con un C.V. de 0.6 % siendo el valor promedio más bajo que se obtiene. El lote 910416 da un promedio de 101.4 % con un C.V. (el más alto que se obtiene) de 1.7 %. El lote 910417 da un promedio de 96.7 %, es en el que hay mayor diferencia entre las dos secciones y un C.V. de 1.1 %. En el lote 910420 se obtiene un promedio de 101.0 % y un C.V. de 1.0 %.

Segundo mezclado en seco.- Los resultados de los cuatro lotes en las dos secciones son más homogéneos que en el primer secado, el valor mínimo es el del lote 910417 sección 1 que da un valor promedio de 99.2 %, el valor más alto es de la sección 2 del lote 910416 que es de 101.5 % como se observa esta variación no es significativa. El C.V. más alto es de la sección 2 del lote 910420 3.7 %.

GRANULADO

La variación máxima encontrada en la velocidad de mezclado en húmedo con diferentes cargas fue de 1.1 rpm (2.4 % con respecto al promedio) de los cuatro lotes. En el mezclado en húmedo la valoración del contenido de captopril, en los diferentes puntos de muestreo en las dos secciones de los cuatro lotes es más homogéneo que en el mezclado en seco, los valores promedio (100.9 %), mínimo (99.7 %) y máximo (102.9 %) son muy cercanos al 100 %.

SECADO

El tiempo total de secado medido con cronómetro varió desde 3 horas con 15 minutos hasta 3 horas con 21 minutos. Al analizar el contenido de % de humedad en relación con el tiempo de secado se observa que los seis minutos de variación en el tiempo de secado no

influyen significativamente en el contenido de humedad del granulado. En los cuatro lotes el contenido de humedad se encuentra entre el 2 y 4 % cumpliendo con las especificaciones del granel.

Para determinar la funcionalidad del equipo se midió la temperatura de entrada del aire al horno GLATT, el promedio obtenido es de 66 °C y las variaciones máximas de aproximadamente 8 °C, este comportamiento es repetitivo en todos los secados de los cuatro lotes. La temperatura del granulado al salir del horno en los dos carros varió desde 25 hasta 45 °C en los tres primeros secados y en el último desde 42 hasta 48 °C. Dependiendo del tiempo en que el operario realizara la operación.

MEZCLADO FINAL Y LUBRICACION

Los resultados obtenidos en la valoración del contenido de captopril en los diferentes puntos de muestreo en el mezclador tipo V se encuentran muy cercanos al 100 % (98.75 % en promedio) y las variaciones observadas entre los valores son mínimas (C.V. < 0.4 %). La velocidad de mezclado en los 4 lotes presenta una variación máxima de 0.25 rpm (0.77 % con respecto al promedio).

TABLETEADO

Se determinó la capacidad de proceso de las dos máquinas tableteadoras en cada uno de los cuatro lotes. Ningún valor se sale de los límites de control de proceso ni de los de control de calidad. El método estadístico permite observar que el tipo de proceso es bueno y que el nivel de supervisión que requiere es el normal.

Finalmente se presentan los resultados analíticos de los 4 lotes en estudio para la validación y se observa que estos cumplen con las especificaciones de control de calidad.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

El área y equipo utilizado son adecuados para la fabricación de tabletas de captopril. Se utilizaron procedimientos de operación vigentes y el personal ha sido debidamente capacitado. Las observaciones efectuadas durante la fabricación de los lotes de prevalidación ayudaron a mejorar la orden de fabricación. En la caracterización de materias primas se observa que el granulado ya lubricado tiene las mejores propiedades: una mayor velocidad de flujo, menor ángulo de reposo y mejores propiedades de compresión lo que indica que la granulación es adecuada.

Para tamizado y mezclado la funcionalidad del equipo es adecuada aunque presenta pequeñas variaciones con diferente carga y diferentes materiales. La velocidad de tamizado varía dependiendo de la velocidad de carga. La velocidad de mezclado en el mezclador horizontal con diferentes materiales y carga no varía considerablemente, el mezclado en seco presenta ligera variación en el % de captopril, el mezclado en húmedo presenta valores más homogéneos y cercanos al 100 %. El tiempo de secado no se relaciona directamente con la humedad porque la temperatura de entrada de aire varía con cada sección pero se mantiene en un intervalo constante. El mezclador en "V" realiza un mezclado homogéneo, con poca variación en los diferentes puntos de muestreo. El proceso de tableteado es hábil y solo requiere supervisión normal.

Los tres lotes estudiados se encuentran dentro de las especificaciones del producto en cada uno de los pasos del proceso, se observa que todo el proceso es reproducible y consistente.

En el lote de reto las modificaciones realizadas no afectan al proceso ya que no se observó ninguna variación significativa en los resultados de las muestras tomadas.

El producto queda validado y se obtendrán lotes de calidad óptima en forma constante. El proceso es reproducible y se encuentra bajo control siempre y cuando no se presenten los siguientes cambios

- Los resultados de Control de Calidad indiquen que el proceso está fuera de control.
- Cambio de proveedores de materia prima crítica.
- Cambio de equipo o modificación significativa del equipo original.
- Equipo y/o instalaciones nuevas.
- Nuevas condiciones de operación.
- Cambio en las especificaciones del producto.
- Cambio de formulación.

BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFIA

1. Bowman W. C y Rand M. J.
**FARMACOLOGIA, BASES BIOQUIMICAS Y PATOLOGICAS
APLICACIONES CLINICAS**
Cap. Aparato Cardiovascular y doragas que afectan
la circulación.
Ed. Interamericana, 2da Edición
México, 1989. p.p. 23.1-23.58
2. Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biologos
GUIA PARA LA VALIDACION DE METODOS ANALITICOS
México, 1990.
3. Comité de elaboración de Guías Oficiales de Validación
**PROYECTO DE NORMA TECNICA QUE ESTABLECE LAS GUIAS
GENERALES DE VALIDACION**
Asociación Farmacéutica Mexicana. p.p. 2-16.
4. Connors Jenneth a.
CURSO DE ANALISIS FARMACEUTICO
Ed. Reverté.
 , 1979. p.p. 3-74 y 125-171
5. Curiel Benito David
VALIDACION DE PROCESOS FARMACEUTICOS
Revista mexicana de Ciencias farmaceuticas
México, 1987. p.p. 51 a 73
6. Dick John G.
QUIMICA ANALITICA
Ed. El Manual Moderno.
México, 1979. p.p. 88-91, 218-257 y 437-450
7. Facultad de Química, UNAM
MANUAL DE QUIMICA ANALITICA 1 (QFB)
UNAM, 1991. p.p. 58-67
8. Flaschka H. A., Bernard A. J. y Sturrack P.E.
QUIMICA ANALITICA CUANTITATIVA
Ed. C.E.C.S.A.
México, 1973. p.p. 209-215

9. Florey Klaus, Kadin Harold
ANALYTICAL PROFILES OF DRUG SUBSTANCES
Volume 11
p.p. 79-137
10. Kieffer R. G.
POR QUE VALIDAR ?
SAFYBI. Vol 5 No. 67
1985. p.p. 2091-2093
11. Lieberman Herbert A. and Lachman Leon
PHARMACEUTICAL DOSAGE FORMS: TABLETS
Volume 2
Marcel Dekker, Inc New York and Basel, 1981
12. Litter Manuel
COMPENDIO DE FARMACOLOGIA
4tha Edición. Ed. El Ateneo
Argentina, 1988. p.p. 313-335
13. **The Merk Index**
11 th Edition
p.p. 1742
14. Nash, Ph. D. Robert
PROCESS VALIDATION: SOLID DOSAGE FORMS
D & CL/ September 1981. p.p. 38-39 and 104-106
15. The National Formulary
THE UNITED STATES PHARMACOPEIA USP XXII
Ultima Edción, 1990. p.p. 221-222
16. PMAOs Validation Advisory Comittee
PROCESS VALIDATION CONCEPTS FOR DRUG PRODUCTS
Pharmaceutical Technology September, 1985. p.p. 78-82
17. Román García Fernando D.
**VALIDACION DE PROCESOS PARA PRODUCTOS FARMACEUTICOS
NO ESTERILES**
(REVISION Y GUIA GENERAL)
Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas
Septiembre, 1987. p.p. 2-12

18. Watty B. Margarita
QUIMICA ANALITICA
Ed. Alambra
México, 1982. p.p. 115-228