



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO**

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
"ZARAGOZA"

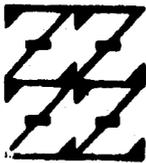
11  
m

"VALIDACION DEL PROCESO DE MANUFACTURA  
DE UN POLVO PARA SUSPENSION ORAL  
DE UN ANTIBIOTICO"

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
**QUIMICO FARMACEUTICO BILOGO**  
**P R E S E N T A :**  
**ELIZABETH CRUZ MARTINEZ**

U N A M  
F E S  
Z A R A G O Z A



LO MARCAN EN  
DE NUESTRA COLECCION

MEXICO, D. F.

1996.

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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  
AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

**FACULTAD DE ESTUDIOS  
SUPERIORES "ZARAGOZA"**

JEFATURA DE LA CARRERA DE  
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

ASUNTO: ASIGNACION DE SINODALES

**ESTIMADOS MAESTROS:**

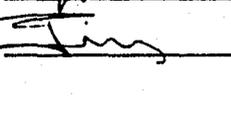
La Dirección de la Facultad de Estudios Superiores "Zaragoza", ha nombrado a ustedes como Sinodales del Examen Profesional del (la) señor (ita):

**ELIZABETH CRUZ MARTINEZ**

para obtener el Título de Químico Farmacéutico Biólogo.

Les agradeceré se sirvan revisar el trabajo escrito intitulado: "VALIDACION DEL PROCESO DE MANUFACTURA DE UN POLVO PARA SUSPENSION ORAL DE UN ANTIBIOTICO".

Y asistir en la fecha que después se les hará saber al Examen de Recepción Profesional.

PRESIDENTE	Q.F.B. MAURO ARRIETA SANCHEZ	
VOCAL	Q.F.B. RAMON RODRIGUEZ HERNANDEZ	
SECRETARIO	Q.F.B. MABEL CLARA FRAGOSO SERRANO	
SUPLENTE	Q.F.B. ANTONIO HERNANDEZ CARDOSO	
SUPLENTE	Q.F.B. ESPERANZA JIMENEZ CASTAÑEDA	

ATENTAMENTE.  
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"  
México, D.F. a, 10 de SEPTIEMBRE de 1986

  
Q.F.B. PATRICIA PARRA CERVANTES  
JEFE DE LA CARRERA

c.c.p. Departamento de Control de Egresados  
c.c.p. Interesado

**Jurado:**

**PRESIDENTE: Q.F.B. MAURO ARRIETA S.**

**VOCAL: Q.F.B. RAMON RODRIGUEZ H.**

**SECRETARIO: Q.F.B. MABEL FRAGOSO S.**

**SUPLENTE: Q.F.B. ANTONIO HERNANDEZ C.**

**SUPLENTE: Q.F.B. ESPERANZA JIMENEZ C.**

**Sustentante:**

**ELIZABETH CRUZ MARTINEZ**

**Asesores:**

**Q.F.B. RAMON RODRIGUEZ H.**

**Q.F.B. MABEL FRAGOSO S.**

**Q.F.B. AGUSTIN TELLEZ M.**

**Sitio donde se desarrollo la tesis: Lab. Searle - Lab. Keton.**

## *DEDICATORIAS*

*A Dios: Por iluminar cada instante de mi vida y porque hoy me permites culminar una de mis metas.*

*A mis padres: porque gracias a su apoyo, comprensión y cariño hicieron posible la realización de este trabajo y mi formación profesional.*

*A mis hermanos: por su ayuda, compañía y cariño.*

*A Juan José: porque tu impulso y apoyo fueron importantes para terminar este trabajo.*

## **AGRADECIMIENTOS**

*A mis asesores, gracias por su apoyo, ayuda y atención prestada en la dirección de mi tesis.*

*A mis sinodales: por su colaboración y apoyo.*

*Especialmente a todos los profesores que contribuyeron en mi formación profesional.*

*A mis amigos, a ustedes que me apoyaron y me ayudaron de manera incondicional, principalmente por brindarme su amistad.*

*A todas y cada una de las personas que de alguna manera contribuyeron en la realización de mi tesis.*

*A ti: F.E.S. "ZARAGOZA".*

**GRACIAS.....**

**ELI**

## CONTENIDO

I. INTRODUCCION	1
II. FUNDAMENTACION TEORICA	3
A. Validación de Procesos	3
1. Conceptos	3
2. Razones para validar	5
3. Componentes de la validación	7
4. Organización	11
5. Tipos de validación	12
6. Protocolo de validación	15
7. Documentación	16
8. Limitaciones de la validación	16
B. Cartas de control	17
1. Concepto	17
2. Tipos	18
C. Polvos para suspensión oral	19
D. Operaciones unitarias	20
1. Molienda	20
2. Mezclado	21
E. Antibióticos betalactámicos	22
1. Definición	22
2. Estructura	22
3. Mecanismo de acción	23
III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	24
IV. OBJETIVOS	25
V. HIPOTESIS	26

VI. PARTE EXPERIMENTAL	27
A. Descripción	27
B. Fórmula	27
C. Especificaciones	28
D. Equipo y Material	29
E. Procedimiento de manufactura	30
F. Organización del programa de validación	31
G. Plan de trabajo	32
H. Metodología	33
VII. RESULTADOS	40
A. Producto a granel	40
B. Producto terminado	50
VIII. ANALISIS DE RESULTADOS	62
IX. CONCLUSIONES	68
X. SUGERENCIAS	69
XI. BIBLIOGRAFIA	70
APENDICE	73

## I. INTRODUCCION

Uno de los principios generales en los que se basa en la actualidad la Industria Farmacéutica, es que la calidad de los productos sea construida a lo largo de un proceso de manufactura, cuyo diseño, evaluación y control permitan asegurar la reproducción fiel del producto diseñado originalmente, ésto puede conseguirse a través de las Buenas Practicas de Manufactura y la Validación de Procesos.

El concepto central de la Validación de Procesos busca, primero, tener un proceso bajo control, es decir, que produzca consistentemente productos que cumplan sus especificaciones y atributos de calidad diseñados; y segundo, poder demostrarlo, generando la documentación correspondiente.

La Validación de Procesos está implicada como un requisito que se desprende de la ley General de Salud y de las Buenas Practicas de Manufactura vigentes para productos farmacéuticos, y por lo tanto se aplica a la fabricación de medicamentos. También la Industria Farmacéutica debe validar sus procesos farmacéuticos para asegurar la calidad consistente de un medicamento, pues de esta manera sus procesos serán más eficientes, disminuyendo reprocesos y rechazos.

En el presente trabajo se realizó la Validación Prospectiva del proceso de manufactura del polvo para suspensión oral de un antibiótico. La calificación de los equipos, las instalaciones, los procedimientos analíticos y del personal fue realizada por diferentes áreas de la compañía.

Los resultados fueron satisfactorios, generándose la evidencia documentada de que se va a producir de manera consistente un producto que cumpla con las especificaciones y atributos de calidad diseñados, el cual será confiable, efectivo y de la calidad deseada.

## II. FUNDAMENTACION TEORICA

### A. Validación de procesos farmacéuticos

Dentro de la industria farmacéutica, una de las etapas de mayor importancia en la fabricación de medicamentos, es el proceso de validación, ya que mediante él, se determinarán las variables por controlar con el objeto de garantizar la fabricación consistente de un producto.

La validación implica el poner a prueba un proceso con el objeto de determinar sus parámetros óptimos de operación y su metodología de control, para así reproducir eficazmente lote tras lote, un producto farmacéutico acorde a las especificaciones de calidad establecidas (1).

#### 1. CONCEPTOS

La necesidad de validar un producto es el garantizar que cumpla con las características de calidad deseada. De ahí la importancia de definir algunos términos utilizados en la validación de procesos.

##### a. Validación:

La definición de validación dada por la FDA es la siguiente: "El proceso de validación es un programa documentado que prevee un alto grado de seguridad de que un proceso específico podrá producir en forma homogénea y repetida un producto que cumpla con las especificaciones y atributos de calidad predeterminados" (2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9).

b. Calificación:

Evaluación de las cualidades o características de personal, materiales, equipos y sistemas con referencia a exigencias previamente establecidas y demostración de que funcionan para el propósito a que se destina (10).

Calificación de instalaciones. Son aquellas pruebas que nos permiten establecer que el equipo de proceso y los sistemas auxiliares son capaces de operar consistentemente dentro de los límites y tolerancias establecidas (10, 11).

Calificación de desempeño de proceso. Son aquellas pruebas que nos proporcionan la confianza de que el proceso es efectivo y reproducible.

Calificación de desempeño de producto. Es la que establece la confianza a través de pruebas apropiadas de que el producto fabricado mediante un proceso específico cumple con todos los atributos de calidad, funcionalidad y seguridad (10).

c. Calibración:

Es la verificación de la exactitud funcional de un instrumento por comparación con un estándar de referencia, para confirmar, detectar, correlacionar, reportar o eliminar mediante un ajuste de cualquier variación en la exactitud del instrumento. El instrumento calibrado no debe ser de menor precisión que el instrumento o estándar de referencia (10).

d. Certificación:

Método científico que empleando técnicas de ingeniería permite demostrar que un equipo o instalación física cumple satisfactoriamente los requisitos mínimos establecidos por el fabricante, con el objeto de garantizar reproducibilidad y efectividad de la operación del equipo o instalación física de referencia (10).

e. Variables de operación:

Son todos los factores, incluyendo parámetros de control, que pueden afectar potencialmente el estado de control del proceso y/o las propiedades del producto final.

f. Parámetros de control:

Son aquellas variables de operación que se les puede asignar valores y ser usadas como niveles de control.

g. Estado de control:

Es una condición en la cual todas las variables de operación que pueden afectar el desempeño, permanecen dentro de rangos que el sistema o proceso establece consistentemente (11, 12).

2. RAZONES PARA VALIDAR

Existen tres razones por las cuales la industria farmacéutica debe validar sus procesos:

- a. Normas legales y reglamentaciones oficiales.
- b. Garantía de calidad.
- c. Reducción de costos.

a. Normas legales y reglamentaciones oficiales

La validación es una parte esencial de las Prácticas Adecuadas de Manufactura (PAM) y esta implícita en la FDA (Food and Drug Administration). Su aplicación es actualmente requerida por las autoridades de salud en el registro de productos.

b. Garantía de calidad

Sin una validación de proceso, no es posible confiar en la calidad de los productos fabricados. Las Buenas Prácticas de Manufactura y las validaciones de proceso son dos conceptos inseparables y esenciales para obtener Garantía de Calidad de los productos farmacéuticos (13).

### c. Reducción de costos

Un proceso validado es un proceso más eficiente, que genera 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(13).

Los costos de calidad se dividen en: costos de prevención, evaluación, fallas internas y fallas externas.

1) Costos de prevención: son los gastos efectuados para prevenir fallas y/o. reducir gastos de estimación, e incluye:

- a) Planificación de calidad.
- b) Sistemas de aprobación de proveedores.
- c) Entrenamiento.
- d) Documentación.
- e) Mantenimiento preventivo.
- f) Calibración.
- g) Sanitización.
- h) Validación del proceso.
- i) Auditorias de aseguramiento de calidad e inspecciones.
- j) Revisión anual de los datos y análisis de tendencias.

2) Costos de evaluación: son costos de inspección de análisis y de evaluación de la calidad. Algunos ejemplos son:

- a) Inspección y ensayo de materias primas y material de acondicionamiento.
- b) Inspección y ensayo de materiales en proceso.
- c) Inspección y ensayo de productos terminados.
- d) Ensayos de estabilidad.

3) Costos de fallas internas: son costos asociados con el material que no cumple los estándares de calidad, y que aún está en posesión de la compañía. Algunos ejemplos de este tipo de costos son:

- a) Rechazos.
- b) Reprocesos.
- c) Reinscripciones.
- d) Repetición de ensayos.
- e) Desechos (mermas).
- f) Productos con problemas.
- g) Selección y eliminación de materiales que no cumplen con el estándar.

4) Costos de fallas externas: son costos asociados con una condición no conforme después de que el producto ha salido de la compañía. Algunos ejemplos son:

- a) Retiro de productos del mercado.
- b) Quejas.
- c) Devoluciones (13).

### 3. COMPONENTES DE LA VALIDACION (10, 13)

La validación de un proceso requiere la calificación de cada uno de sus elementos más importantes. La importancia relativa de un elemento puede variar de un proceso a otro. Algunos de los componentes considerados de un estudio de validación de procesos son:

- a. Procedimientos analíticos.
- b. Calibración de instrumentos.
- c. Sistemas de apoyo críticos.
- d. Calificación del operario.
- e. Materias primas y materiales de empaque.
- f. Equipo.
- g. Instalaciones.

h. Etapas de fabricación.

i. Diseño del producto.

a. Procedimientos analíticos

Son los procedimientos utilizados para determinar la concentración o la cantidad de principio activo y los productos de degradación. La calificación de un procedimiento analítico requiere demostrar que la exactitud, precisión, especificidad, sensibilidad y reproducibilidad del método analítico son satisfactorias.

b. Calibración de instrumentos

La adecuada calibración del instrumento de medición es crítica para el proceso. Validar significa controlar las variables. Una variable es la exactitud del equipo, del instrumento y/o del aparato de medida. Esta variable se controla con la calibración.

c. Sistemas de apoyo crítico

Son sistemas que deben operar a un cierto nivel para mantener el nivel de calidad requerido del producto final.

Algunos ejemplos de sistemas de apoyo crítico son:

1. Aire: calefacción, ventilación y aire acondicionado.
2. Agua: agua para inyectables, agua purificada, agua potable.
3. Vapor.
4. Aire comprimido.
5. Nitrógeno.
6. Sistemas de desagüe.

La calificación de un sistema de apoyo crítico de planta tiene tres fases:

1. Diseño.
2. Instalación y desafío.
3. Comprobación o revisión periódica.

La primera fase es diseñar un sistema, o definirlo para un sistema existente.

La fase dos implica asegurar que el sistema instalado funciona según su diseño y si es posible, desafiar el sistema para asegurar que para requerimientos normales y razonables la respuesta del sistema es aceptable. Finalmente, el sistema debe ser comprobado a intervalos regulares para estar seguros de que sigue funcionando correctamente.

#### d. Calificación del operario.

La calificación del operador mediante entrenamiento y experiencia es absolutamente esencial para el éxito del programa de validación en su totalidad. El operador calificado esta entrenado en todos los aspectos de su trabajo: técnica, supervisión, productividad, GMP's, etc.

#### e. Materias primas y materiales de empaque.

La calificación de materiales implica el establecimiento de especificaciones para todos los parámetros críticos de estos materiales. En segundo lugar, deben ser calificados los proveedores. La calificación del proveedor generalmente incluye el análisis de muestras y una visita de inspección a las instalaciones del mismo.

#### f. Equipo.

La calificación del equipo comienza con el diseño o proceso de selección, seguido de la instalación y comprobación de que el equipo funcione como se desea. La calificación del equipo requiere también el desarrollo de procedimientos escritos que describen el correcto uso del equipo, la validación de los procedimientos de limpieza, desinfección y esterilización del mismo y el entrenamiento del personal que usa o supervisa el uso del equipo.

#### g. 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 GMP's y los requerimientos de productividad, así como el costo.

La fase de construcción requiere una supervisión cuidadosa para asegurar que todas las especificaciones están siendo cumplidas. El proceso de verificar que las instalaciones construidas cumplen con todos los requerimientos establecidos, comienza con la construcción y termina con la instalación y calificación del equipo y sistemas críticos. La fase de verificación debe estar documentada y las especificaciones de diseño y los planos de ingeniería modificados, si es necesario. La última fase de calificación de una instalación consiste en el establecimiento de procedimientos de mantenimiento, limpieza, desinfección y control ambiental.

#### h. Etapas de fabricación.

Para cada forma farmacéutica hay varias fases en el proceso de fabricación que necesitan ser calificadas para validar el proceso completo.

#### i. Diseño del producto

El diseño del producto consiste en la formulación, sistema contenedor y cierre, procedimiento de fabricación y especificaciones de control de calidad y metodología.

Un producto mal diseñado puede hacer imposible la validación y/o el control de un proceso (10, 13).

#### 4. ORGANIZACION

La validación como todo sistema de aseguramiento de la calidad debe ser establecido como política y aceptado como filosofía de la empresa. A partir de este hecho, en primer lugar deberán definirse responsabilidades y establecerse una organización específica para este propósito, que deberá asumir el compromiso del proyecto (14). La composición del equipo de validación dependerá del componente del proceso a estudiar, y de la formación técnica del personal. Normalmente las siguientes áreas están involucradas en el programa de validación de la planta:

- a. Control de calidad.
  - 1) Control químico.
  - 2) Control microbiológico.
  - 3) Garantía de calidad.
- b. Producción.
- c. Ingeniería.
- d. Desarrollo de producto.

Otras áreas que frecuentemente están involucradas son:

- e. Capacitación.
- f. Estadística: para diseño experimental y evaluación de datos
- g. Seguridad.
- h. Compras para calificación de proveedores.
- i. Normas legales (13).

## 5. TIPOS DE VALIDACION

### a. Validación prospectiva:

Evidencia documentada realizada antes de que el producto salga al mercado, que demuestre que las operaciones se encuentran bajo control (aplicable a nuevos productos, reformulaciones o cambios de equipos del proceso) (6, 10, 11, 12, 15). En la fig. 1 se muestra la secuencia para éste tipo de validación.

El protocolo de validación para un estudio de validación prospectiva debe incluir los criterios de aceptación (límites) para cada atributo que impacte o este relacionado a la calidad de producto o a la efectividad de proceso.

La validez del criterio de aceptación debe ser verificada hasta donde sea posible mediante análisis al producto en proceso, al producto terminado y retos al sistema de procesamiento (9).

En el presente trabajo se realizó éste tipo de validación.

### b. Validación retrospectiva:

Evidencia documentada basada en los datos de producción, análisis y control de calidad de un producto ya en distribución y que está siendo fabricado con efectividad (No se aplica a equipos) (6, 10, 11, 12, 15).

La validación retrospectiva es utilizada en aquellos casos cuando el proceso ha sido usado, sin cambios por un periodo de tiempo, y existen datos acumulados, suficientes y adecuados, disponibles para evaluar la efectividad del proceso. Los resultados analíticos específicos pueden ser estadísticamente evaluados para establecer la variabilidad y validez del proceso.

Este tipo de validación debe estar amparada por un protocolo que defina los datos que deben ser recolectados y evaluados, el tratamiento estadístico a ser usado, los resultados esperados y el criterio de aceptación.

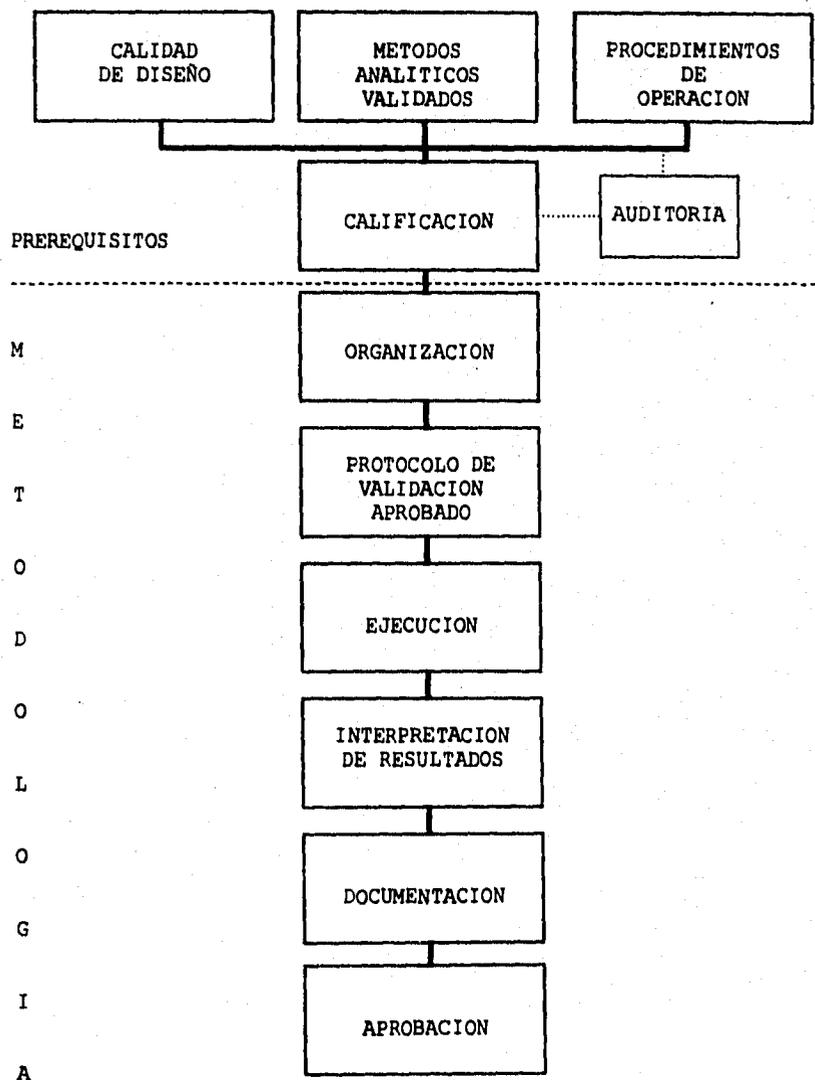


Fig. 1. Secuencia para la validación prospectiva (14).

Al igual que con la validación prospectiva es importante que la precisión de la instrumentación de control de proceso sea conocida y que existan registros disponibles los cuales demuestren que los parámetros de proceso permanecieron iguales durante el periodo de tiempo durante el cual se recolectaron los datos que fueron evaluados (9, 10).

c. Validación concurrente:

Es un tipo de validación prospectiva que se aplica exclusivamente a productos y procesos que se realizan esporádicamente, los que pueden decirse que están bajo control con el análisis de muestras respectivas de distintas etapas del producto cada vez que se fabrique un lote (10, 11, 12, 15).

d. Revalidación:

Es la repetición del proceso de validación o de una porción específica de ésta (10, 11, 12), es decir, la revalidación no va a implicar que se deba de hacer todo el trabajo de validación, ya que esta depende de la magnitud de los cambios en el proceso, aplicando criterios respecto si es necesario revalidar todo el proceso o simplemente esa porción que puede ser un parámetro crítico que afecte al producto final, entonces la revalidación se puede llevar a cabo de acuerdo a las condiciones de la planta, en base a los criterios y programas de revalidación que se llevan a cabo en algunas empresas o bien para mantener bajo control estos procesos, siendo esto, ya por procedimiento (10).

Cambios que ameritan revalidación:

- 1) Siempre que los resultados de control de calidad pongan en evidencia la necesidad de revalidar.
- 2) Cambio de proveedor de materia prima crítica.
- 3) Cambio de equipo o modificación significativa del equipo original.
- 4) Nuevo equipo y/o instalaciones.
- 5) Nuevas condiciones de operación.
- 6) Cambios de atributos o especificaciones del producto.
- 7) Cambios de formulación.

#### 6. PROTOCOLO DE VALIDACION

El desarrollo de un protocolo de validación constituye el primer paso en cualquier proceso de validación (2, 3, 16). La importancia de este primer paso es absoluta. Si no sabemos por donde vamos, no podemos saber cuando hemos llegado. Es absolutamente esencial el establecer por adelantado el programa, definiendo que es lo que se va hacer, como se van a manejar los datos y cuales son los resultados esperados (9, 10).

Los protocolos pueden tener muchas formas diferentes, pero todos deben contener esencialmente la misma información: el objetivo, el propósito y las características pertinentes de diseño del proceso o del equipo, el procedimiento real a seguir durante la validación, una descripción completa de cualquier prueba requerida y los resultados esperados o criterios de aceptación, el protocolo es simplemente el diseño experimental a seguirse para probar la hipótesis (9).

## 7. DOCUMENTACION

La documentación de la validación debe de incluir el protocolo de validación, todos y cada uno de los procedimientos de operación estándar, y especificaciones, los resultados obtenidos y recolectados durante la validación, resumen de datos resultantes utilizados para evaluaciones estadísticas, todos los resultados de evaluaciones realizados por control de calidad, ingeniería, manufactura, mantenimiento y desarrollo de proceso y finalmente, una revisión y certificación firmada por cada uno de los departamentos y/o individuos responsables de que todos los criterios de aceptación se han cumplido y la validación es completa (9, 10, 17).

La documentación de la validación es un registro completo de todo el proceso de validación, el cual de ser necesario, puede ser utilizado para reproducir la validación original en el futuro y determinar si han sucedido algunos cambios con el tiempo. También puede ser usado como prueba de que un proceso, sistema o equipo ha sido validado y ha sido apropiado para su uso. Puede establecer y probar efectividad y así como ser usado como base para programas de revalidación a intervalos periódicos (10).

## 8. LIMITACIONES DE LA VALIDACION (13, 18)

No existen limitaciones inherentes al concepto de validación relativa a su capacidad para asegurar la calidad y reducir costos pero observando el lado práctico, la validación no es el remedio total. Algunas de las limitaciones prácticas son la gente, disponibilidad de servicios y equipos, costos, tecnología inadecuada, etc.

Un proceso validado, para funcionar adecuadamente, requiere que el personal siga los procedimientos, haga su trabajo concientemente y sin errores, no modifique el sistema, etc. Las deficiencias del personal no se limitan a los operadores sino que las deficiencias de los supervisores y jefes son aún más significativas.

Un operador poco puede hacer si sus jefes no lo proveen de las herramientas adecuadas para hacer su trabajo y controlar su proceso; que incluye equipo, instalaciones, sistemas y procedimientos adecuados.

Esto lleva a la consideración de los costos del proceso de validación. La dirección designa recursos a un programa de validación, y puesto que los recursos son siempre limitados, esto lleva necesariamente a algún tipo de de compromiso en el programa de validación.

Aunque siempre habrá algún riesgo para la calidad del producto y los medicamentos seguirán costando dinero, la validación provee una alta garantía de calidad y puede cooperar en la reducción de los costos de fabricación.

## B. Cartas de control

### 1. CONCEPTO

Una carta de control es una comparación gráfica de los datos de funcionamiento del proceso con "límites de control" calculados que se dibujan en la carta como líneas límite. Los datos de funcionamiento del proceso suelen consistir en grupos de mediciones ("subgrupos racionales") seleccionados de la secuencia regular de producción, preservando su orden (19).

Las Cartas de Control son la herramienta más útil para detectar causas y corregir variaciones durante el proceso, así como establecer, monitorear y verificar la validación de un determinado proceso (4, 14).

Las variaciones del proceso se pueden deber a dos clases de causas:

1. Aleatorias, es decir, que se deben al azar exclusivamente.
2. Asignables, es decir, debidas a causas específicas que "se pueden averiguar". Lo ideal es que sólo estén presentes en un proceso las causas aleatorias, por que eso representa la mínima variación posible. Cuando un proceso funciona sin causas de variación asignables, se dice que está en "un estado de control estadístico", o dicho abreviadamente " bajo control" (19).

## 2. TIPOS

De acuerdo con las dos clases de datos de que se dispone en la industria, existen dos modelos fundamentales para las gráficas de control:

### a. Gráficas para mediciones o por "variables"

- 1) Gráficas de control del valor medio ( $\bar{X}$ )
- 2) Gráficas de control de rango (R)

Los límites de control de las desviaciones tipo vienen dados por las siguientes fórmulas:

Estadístico	Límite superior de control. (L.S.C.)	Límite inferior de control. (L.I.C.)
Medias	$\bar{X} + A2R$	$\bar{X} - A2R$
Rangos	D4R	D3R

b. Gráficas para datos que provienen de calibradores de paso-no-pasa o por atributos, empleándose las gráficas de fracción defectuosa o de porcentaje defectuoso (conocidas como las gráficas de p) (20).

### C. Polvos para suspensión oral

Numerosas preparaciones oficiales y comerciales consisten de una mezcla de polvos o gránulos, la cual es destinada a ser suspendida en agua o en algún otro vehículo previa administración oral.

La mayoría de fármacos preparados como polvos para suspensión oral son antibióticos, pues éstos son inestables cuando se mantienen en solución por un periodo de tiempo largo.

Estos productos contienen: antibióticos, colorantes, saborizantes, edulcorantes, algún agente suspensor, estabilizador y un conservador, los cuales aumentarán la estabilidad de la mezcla de polvos o gránulos así como la suspensión final. Cuando son denominados para "reconstituir", el polvo se golpea ligeramente contra las paredes del recipiente y entonces se adiciona la cantidad de agua purificada designada en la etiqueta, usualmente en porciones, y se agita hasta que todo el polvo haya sido suspendido. Es importante que se adicione con precisión la cantidad de agua purificada, con el fin de lograr la concentración del fármaco por dosis. También, es necesario que se utilice agua purificada para evitar la adición de impurezas que pudieran afectar la estabilidad de la preparación resultante. Los fabricantes proveen esta forma farmacéutica en envases de tamaño especial, con el fin de agitar adecuadamente el contenido después de que ha sido adicionada la cantidad total de agua. El farmacéutico debe informar al paciente acerca de las características e instrucciones de agitación previas a la administración así como el almacenamiento apropiado del medicamento (usualmente bajo refrigeración) (21).

#### D. Operaciones unitarias

Las operaciones unitarias involucradas en el proceso de fabricación del producto validado, en el presente trabajo, fueron: la molienda y el mezclado.

##### 1. MOLIENDA

Molienda es el proceso mecánico de reducción del tamaño de partículas o aglomeraciones (22, 23). Este proceso abarca una amplia variedad de operaciones que comprenden cortado, picado, aplastamiento, molienda, abrasión, micronizado y trituración, que dependen en particular del tipo de equipo que se use. A su vez, la elección del equipo depende de las características del material, del tamaño inicial de las partículas y del grado de reducción de tamaño que se desea (23).

Por lo general, se busca no sólo disminuir el tamaño de las partículas del sólido, sino obtener un producto que esté contenido dentro de una gama estrecha de tamaños.

Algunas de las razones por las cuales se efectúa la molienda en sólidos son:

a. Aumento de la superficie del sólido, con vistas a facilitar determinados procesos, en razón de la mayor área de intercambio (secado, extracción con solventes, reacciones químicas).

b. Modificar u obtener determinadas propiedades que dependen del tamaño de partícula.

c. Facilitar el posterior mezclado, ya sea de polvos (comprimidos) o polvos y líquidos (suspensiones). La disminución del tamaño supone mejorar la dispersión del sólido, disminuyendo su velocidad de sedimentación (24).

## 2. MEZCLADO

El mezclado de sólidos es una de las operaciones comunmente usadas en la industria y en la actualidad en una o varias etapas del proceso se efectua la mezcla de sustancias (24).

El mezclado permite homogeneizar determinados productos eliminando las variaciones con que se obtienen distintos lotes y permitiendo hacerlos uniformes. Existen tres mecanismos de mezclado:

a. Mezclado por convección: el movimiento de las partículas se realiza por partes moviendo continuamente la superficie; dependiendo del tipo de mezclador empleado, ocurre una inversión del polvo por cuchillas o paletas.

b. Mezclado por difusión: el mezclado se origina por una redistribución de las partículas y movimientos individuales con respecto a otras.

c. Mezclado por deslizamiento: las partículas son transferidas de una zona a otra a lo largo de planos de corte (24).

Las principales causas que afectan el mezclado son el tiempo, la velocidad y la forma del mezclado. El tiempo y la velocidad de mezclado son parámetros regulables de acuerdo a las condiciones que el proceso requiere.

Los factores que intervienen en el mezclado son la forma de las partículas, tamaño, densidad, fuerzas electrostáticas y proporción de la mezcla. Los cristales poseen una estructura molecular ordenada, el tiempo de mezclado puede alterar la forma cristalina por medio de una fragmentación; las características de los polvos influyen en las propiedades de flujo, así las formas esféricas tienen un flujo rápido, las partículas fracturadas o rugosas son menos móviles. La distribución del tamaño de partícula afecta al proceso de mezclado y se ve modificado por la aglomeración, rompimiento de partículas y segregación; las partículas pequeñas tienden a segregarse. Las diferentes densidades promueven la separación por estratos. Las fuerzas electrostáticas pueden provocar una repulsión

de cargas entre el material o adherirse a las paredes del mezclador (6).

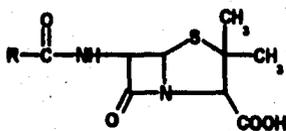
### E. Antibióticos betalactámicos

#### 1. DEFINICION

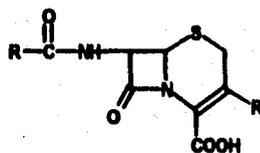
Los antibióticos son compuestos químicos producidos mediante las actividades metabólicas de células vivientes y que, en bajas concentraciones, inhiben la proliferación de microorganismos (23).

#### 2. ESTRUCTURA

El nombre que agrupa a penicilinas y cefalosporinas se debe a la existencia de un anillo betalactámico en la molécula de todos los derivados.



Penicilina



Cefalosporina

Fig.2. Estructura de Antibióticos Betalactámicos (25).

Su semejanza estructural explica el hecho de que los mecanismos de acción y resistencia bacterianos sean semejantes. Sin embargo, los cambios introducidos en el núcleo fundamental, adición o sustitución de determinados grupos químicos, son los que explican las diferencias existentes entre los distintos compuestos. Estas diferencias son notables tanto en su espectro antibacteriano como en sus aspectos farmacocinéticos o en sus efectos adversos.

Los antibióticos son los fármacos de elección para un gran número de enfermedades infecciosas (25).

### 3. MECANISMO DE ACCION

La eficacia de los antibióticos B-lactámicos se basa en dos posibilidades: la inhibición de la pared celular de la célula y la lisis de la misma.

En el primer caso se inhibe la síntesis de la pared celular interfiriendo con los peptidoglucanos, que son polímeros estructurales de la membrana superficial. Las transpeptidasas o proteínas receptoras de penicilina, las cuales catalizan la formación de las uniones entre péptidos para construir la pared celular exterior, reaccionan uniéndose a los antibióticos B-lactámicos deteniéndose la síntesis de la pared celular, resultando en la ruptura de la célula.

Para el segundo caso, se le atribuye a los B-lactámicos la activación de las autolisinas, enzimas que están involucradas en la división natural de la célula (26).

### III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La validación de procesos ha adquirido una gran importancia en los últimos años por razones regulatorias y como Garantía de calidad, lo cual ha tenido una gran trascendencia en el ámbito farmacéutico en la producción de medicamentos seguros y eficaces.

El laboratorio titular del registro del medicamento no cuenta con áreas separadas para la fabricación de antibióticos, como lo exige la regulación, por lo que es necesario maquilar el producto en estudio.

El cambio de maquilador, que llevó a un cambio en el equipo e instalaciones de fabricación, requiere que el proceso de manufactura del polvo para suspensión oral del antibiótico se valide; para que con ello se garantice la calidad del producto, satisfaciendo las exigencias del consumidor (paciente) a un menor costo de fabricación, no descartando el cumplimiento legal y la posibilidad de competir en el mercado.

La calificación de los equipos, las instalaciones, los procedimientos analíticos y del personal fue realizada por las áreas de: ingeniería, producción y control químico.

#### **IV. OBJETIVOS**

**Objetivo general:**

Realizar la validación del proceso de manufactura de un polvo para suspensión oral de un antibiótico.

**Objetivos específicos:**

1. Verificar que haya sido realizada y aprobada la calificación de los equipos, las instalaciones, los procedimientos analíticos y del personal por el área correspondiente.

2. Elaborar el Protocolo de Validación para el proceso de fabricación del polvo para suspensión oral de un antibiótico.

3. Determinar y controlar las variables críticas en cada etapa del proceso de manufactura de tres lotes del producto, evaluando su comportamiento a través de análisis físicos, químicos y microbiológicos.

4. Recopilar los resultados obtenidos y efectuar un análisis de los mismos.

5. Documentar las etapas realizadas.

## **V. HIPOTESIS**

El control de las variables que afectan al proceso de manufactura de polvo para suspensión oral de un antibiótico, permitirá tener un proceso bajo control; cuya finalidad será obtener un producto que reúna las especificaciones y atributos de calidad diseñados.

## VI. PARTE EXPERIMENTAL

### A. Descripción

Polvo granular de color rosa pálido con olor y sabor a fresa.

Concentración: 250 mg/ 5 ml.

Tamaño de lote: 5000 piezas.

### B. Fórmula

COMPONENTE	CONCENTRACION (%)
Principio activo	9.04
Conservador	0.12
Agente suspensor / viscosante	0.5
Colorante	0.01
Saborizante	2.0
Edulcorante / viscosante	88.32

### C. Especificaciones

DETERMINACION	ESPECIFICACION
<b><u>1. PRODUCTO A GRANEL</u></b>	
Descripción	Polvo granular de color rosa, con olor y sabor a fresa. Libre de partículas extrañas.
Humedad	No más 3.0%
Densidad aparente	Informativo
Densidad compactada	Informativo
Distribución del tamaño de partícula	Informativo
Uniformidad de mezclado	90 - 120 %
<b><u>2. PRODUCTO TERMINADO</u></b>	
Descripción	Polvo granular de color rosa, con olor y sabor a fresa. Libre de partículas extrañas.
Humedad	No más de 3.0 %
pH (reconstituido)	4.5 a 5.9
Identificación	El Rf de la muestra corresponde al del estándar.
Potencia (Yodométrica y microbiológica)	90 - 120 %
Uniformidad de la dosis	85 - 115 %
	C.V. < o = 3.0 %
Peso promedio	40 - 42 g.

## D. Equipo y material

### 1. EQUIPO

#### a. De fabricación

Granulador oscilante Yllescas  
Mezclador de listón Yllescas  
Llenadora de polvos Abamex B-100  
Balanza Mettler PM-400  
Balanza granataria Ohaus  
Cronómetro  
Tamiz no. 16  
Tamiz no. 20

#### b. De seguridad

Guantes de hule  
Cofia  
Cubreboca o mascarilla  
Lentes de seguridad  
Fajilla tipo alpinista  
Protección auditiva

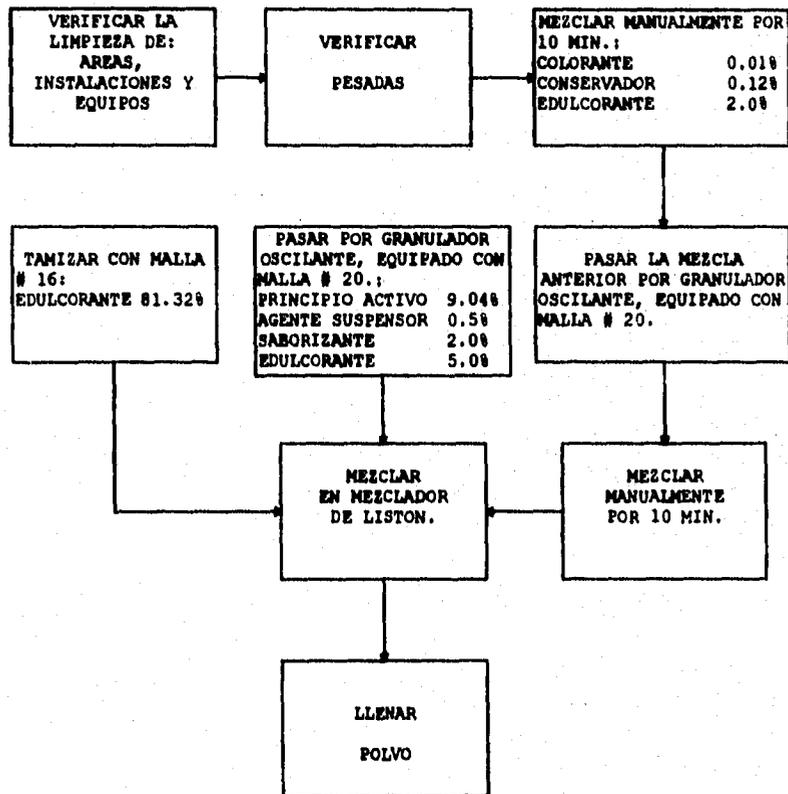
#### c. De Control Químico

Karl Fischer Mettler DL 18  
Vibrador de mallas Erweka GSA  
Compactador Vander Kamp

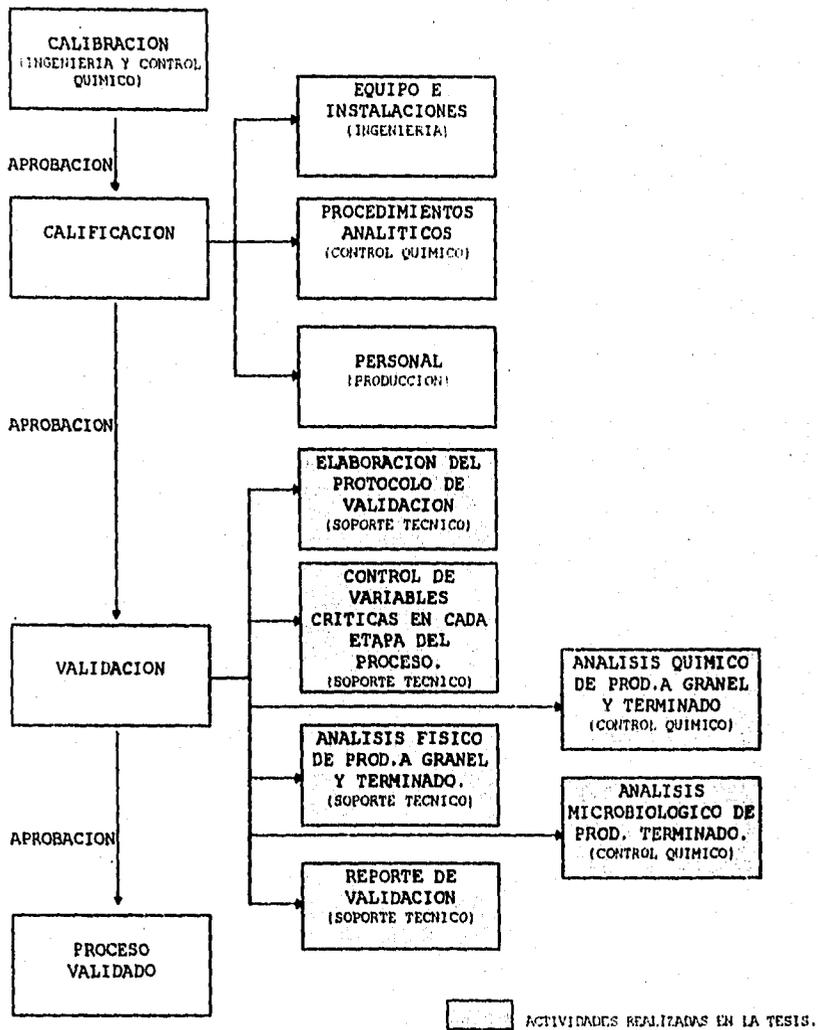
### 2. MATERIAL

Probetas 100 ml  
Mallas no.: 30, 40, 60, 80, 100, 150, 200

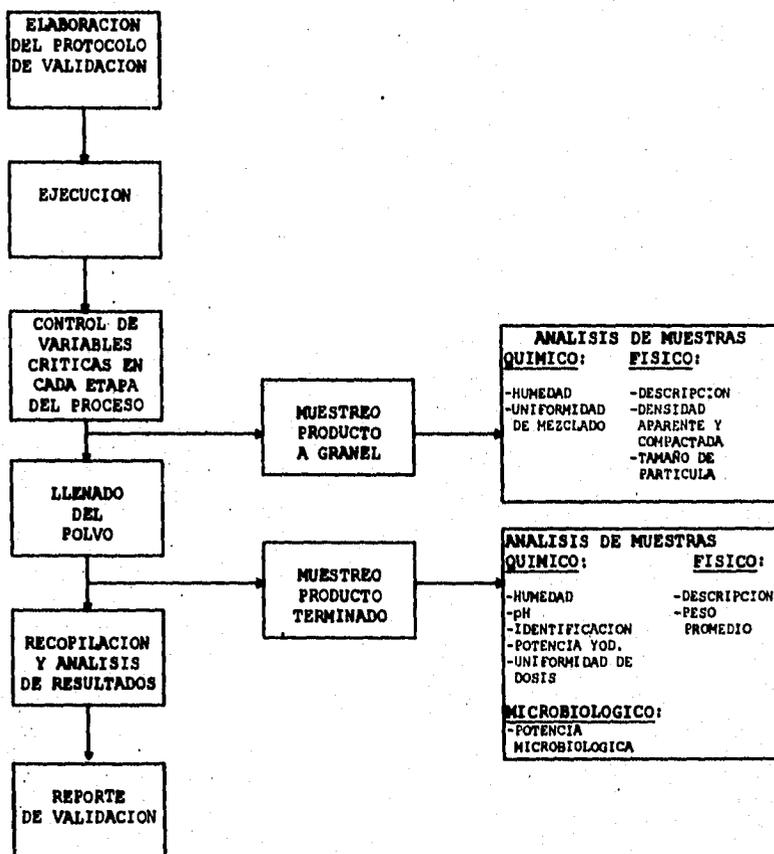
E. Procedimiento de manufactura



F. Organización del programa de validación



G. Plan de trabajo



## H. Metodología

La validación prospectiva del proceso de manufactura del polvo para suspensión oral se realizó de acuerdo a la siguiente metodología:

1. Se verificó que la calificación de los equipos, las instalaciones, los procedimientos analíticos y del personal fue realizada y aprobada.

2. Se elaboró el Protocolo de Validación.

3. Se determinaron y controlaron las variables críticas en cada etapa del proceso de manufactura:

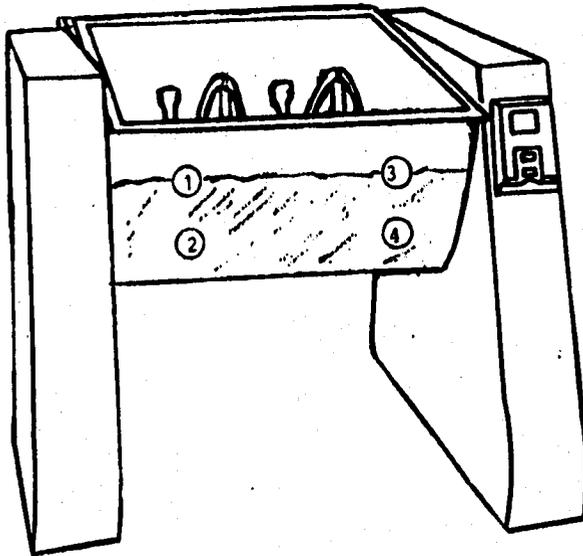
ETAPA	CONDICION DE OPERACION A CONTROLAR
A. Molienda	1. Tipo de molino 2. Tamaño de malla
B. Mezclado	1. Tipo de mezclador 2. Velocidad de mezclado 3. Tiempo de mezclado
C. Llenado	1. Tipo de llenadora 2. Velocidad de llenado

4. Análisis de muestras de etapa B

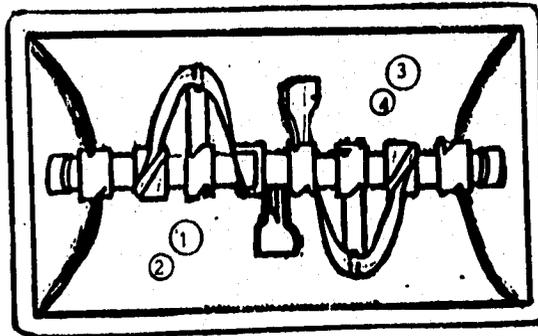
Se muestreo polvo a diferentes tiempos de mezclado (20, 40 y 60 min) y en diferentes puntos del mezclador, de acuerdo a la figura 3. Se realizaron las siguientes pruebas:

a. Descripción:

Se inspeccionó visualmente el polvo determinando su color, olor y sabor.



A) Vista lateral



B) Vista superior

Fig. 3. Puntos de muestreo

b. Humedad:

Se pesaron 300 mg. de polvo, determinando la humedad por el método de Karl Fischer de acuerdo al Método interno M-04 (Método proporcionado por el laboratorio titular del registro del medicamento).

c. Densidad aparente:

Se pesaron 25 g. de polvo adicionandolo a la probeta. Se registró el volumen ocupado por él mismo.

d. Densidad compactada:

Utilizando la muestra de la prueba de densidad aparente, se tapó y colocó en el compactador Vander Kamp (100 golpes). Enseguida se registró el volumen ocupado por el polvo.

e. Distribución del tamaño de partícula:

Se colocaron en forma ascendente los siguientes tamices: 200, 150, 100, 80, 60, 40 y 30; los cuales fueron previamente pesados, anotando el peso inicial (Pi). Se pesaron 25 g. de polvo y se transfirieron al tamiz superior, colocando los tamices sobre el vibrador de mallas. Se accionó el equipo durante 20 min.. Se pesaron nuevamente cada uno de los tamices y se registró el peso final (Pf).

Se determinó el peso retenido en cada uno de los tamices y se calculó el porciento retenido.

f. Uniformidad de mezclado (realizada por el departamento de control químico):

Se preparó una solución de la muestra equivalente a 1.2 mg/ml de principio activo y se tituló yodométricamente (Método interno M-04). Simultáneamente se trató un estándar bajo las mismas condiciones.

5. A través de gráficas de control se dió seguimiento al proceso de llenado del polvo; para lo cual se tomaron 10 unidades cada 30 min., obteniendo el peso individual y registrando el peso promedio en la gráfica.

6. Análisis de muestras de Etapa C (análisis efectuado por el departamento de Control Químico)

Se muestreo producto terminado durante la etapa de llenado, realizando las siguientes pruebas:

a. Descripción:

Se inspeccionó visualmente el producto determinando su color, olor y sabor.

b. Humedad:

Se pesaron 300 mg. de polvo determinando la humedad por el método de Karl Fischer (Método interno M-04).

c. pH:

Se "reconstituyó" el contenido de un frasco de producto con agua destilada determinando el pH (Método interno M-04).

d. Identificación:

Se preparó una solución de la muestra, equivalente a 3.5 mg/ml de principio activo, y un estándar. Mediante una cromatografía en capa fina (CCF) se determinó el Rf de ambas soluciones (Método interno M-04).

e. Potencia yodométrica:

Se preparó una solución de la muestra equivalente a 1.2 mg/ml de principio activo y se tituló yodométricamente. Se trató un estándar bajo las mismas condiciones (Método interno M-04).

f. Potencia microbiológica:

Se preparó una solución de la muestra equivalente a 0.1 mcg/ml de principio activo. Se realizó una curva estándar; posteriormente todas las preparaciones se trataron siguiendo el método por difusión cilindro-placa (Método interno M-04).

g. Uniformidad de la dosis:

Se pesó individualmente el contenido de 10 frascos y utilizando el valor de la potencia yodométrica se calculó el porcentaje de principio activo en cada unidad (Método interno M-04).

h. Peso promedio:

Se promediaron los pesos obtenidos en la prueba de uniformidad de la dosis (Método interno M-04).

En las siguientes tablas se muestra la metodología y las especificaciones para cada una de las pruebas descritas anteriormente.

**TABLA 1 METODOLOGIA PARA PRODUCTO A GRANUL**

DETERMINACION	ETAPA	METODO	ESPECIFICACION
DESCRIPCION	B	Visual	Polvo granular de color rosa, con olor y sabor a fresa. Libre de particulas extrañas.
HUMEDAD	B	Karl Fisher	N.M. 3.0 %
DENSIDAD APARENTE	B	Probeta de vidrio	Informativo
DENSIDAD COMPACTADA	B	Probeta de vidrio. compactador Vander Kamp	Informativo
DISTRIBUCION DE TAMAÑO DE PARTICULA	B	Tamizado	Informativo
UNIFORMIDAD DE MEZCLADO	B	Yodométrico	90 - 120 %

**TABLA 2. METODOLOGIA PARA PRODUCTO TERMINADO**

DETERMINACION	ETAPA	METODO	ESPECIFICACION
DESCRIPCION	C	Visual	Polvo granular de color rosa, con olor y sabor a fresa. Libre de partículas extrañas
HUMEDAD	C	Karl Fisher	N.M. 3.0%
pH (reconstituido)	C	"Reconstituir" el polvo y determinar pH.	4.5 a 5.9
IDENTIFICACION	C	C.C.F.	El Rf de la muestra corresponde al del estándar.
POTENCIA YODOMETRICA	C	Yodométrico.	90 - 120 %
POTENCIA MICROBIOLÓGICA	C	Difusión cilindro placa.	90 - 120 %
UNIFORMIDAD DE LA DOSIS	C	Por variación de peso	85 - 115 % C.V. < 6 = 3 %
PESO PROMEDIO	C	Obtener el peso individual del contenido de 10 fcos. y calcular el peso promedio.	40 a 42 g.

## VII. RESULTADOS

En el presente capítulo se reportan los resultados de los análisis realizados tanto al producto a granel como al producto terminado.

### A. Producto a granel

**TABLA 3. DESCRIPCION**

LOTE	DESCRIPCION
A	CUMPLE
B	CUMPLE
C	CUMPLE

**TABLA 4. DETERMINACION DE HUMEDAD**

LOTE	HUMEDAD (%)		
	20 min.	40 min.	60 min.
A	1.21	1.13	1.23
B	1.49	1.51	1.54
C	1.28	1.26	1.31

**TABLA 5. DENSIDAD APARENTE**

LOTE	DENSIDAD APARENTE (g/ml)		
	20 min.	40 min.	60 min.
A	0.71	0.72	0.73
B	0.74	0.72	0.76
C	0.84	0.87	0.86

**TABLA 6. DENSIDAD COMPACTADA**

LOTE	DENSIDAD COMPACTADA (g/ml)		
	20 min.	40 min.	60 min.
A	1.02	1.01	1.01
B	0.99	1.02	1.05
C	0.99	0.97	0.98

**TABLA 7. DISTRIBUCION DEL TAMAÑO DE PARTICULA**

LOTE	DISTRIBUCION DEL TAMAÑO DE PARTICULA (% RETENIDO)		
	20 min.	40 min.	60 min.
A	30 - 4.60	3.17	10.33
	40 - 17.90	18.23	26.63
	60 - 47.95	40.94	25.65
	80 - 12.66	20.25	17.91
	100- 12.98	16.68	11.04
	150- 0.47	0.08	6.36
	200- 0.31	0.60	0.27
	Base- 0.12	0.55	0.12
B	30 - 5.05	5.33	4.74
	40 - 22.80	14.54	15.41
	60 - 33.90	35.41	36.00
	80 - 21.30	28.77	24.00
	100- 7.56	13.67	6.04
	150- 6.41	1.82	8.04
	200- 1.75	0.55	3.60
	Base- 1.11	0.28	2.11
C	30 - 6.27	5.42	4.80
	40 - 17.08	17.52	17.82
	60 - 46.28	42.44	44.05
	80 - 19.08	14.11	16.43
	100- 9.91	11.51	13.41
	150- 1.53	8.45	1.51
	200- 0.51	0.08	1.47
	Base- 0.40	0.04	0.20

**TABLA 8. TAMAÑO DE PARTICULA PROMEDIO ( $\bar{Y}$ )**

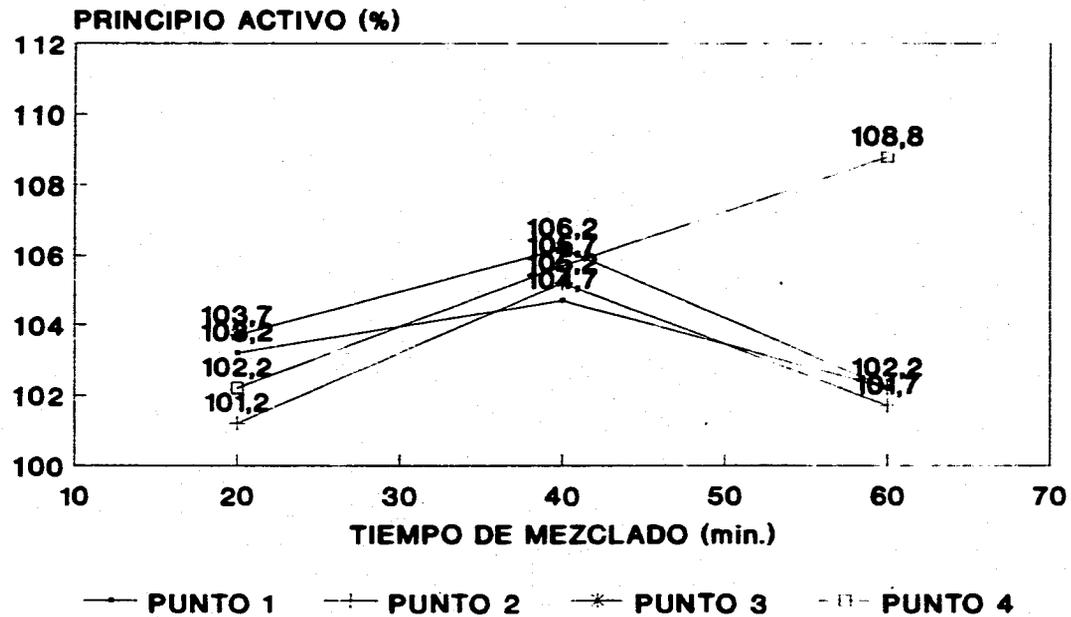
LOTE	TAMAÑO DE PARTICULA PROMEDIO ( $\bar{Y}$ ) (micras)		
	20 min.	40 min.	60 min.
A	338.15	318.40	353.10
B	328.02	309.71	303.20
C	335.07	324.43	327.89

**TABLA 9. UNIFORMIDAD DE MEZCLADO**

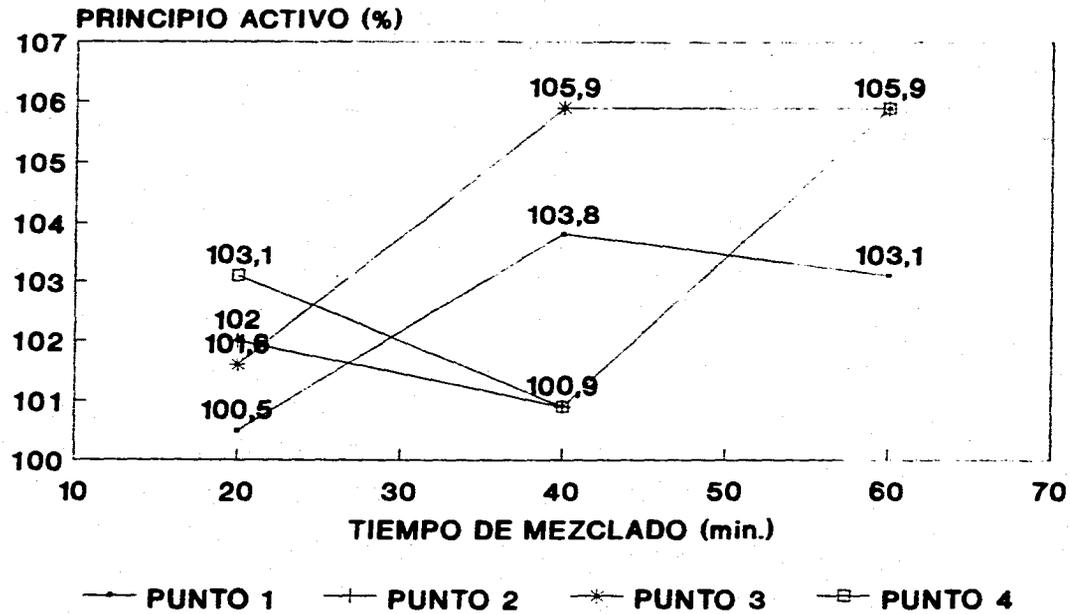
LOTE	UNIFORMIDAD DE MEZCLADO ( $\frac{1}{3}$ Principio activo)		
	20 min.	40 min.	60 min.
A	1) 103.2 2) 101.2 3) 103.7 4) 102.2  $\bar{X} = 102.6$ C.V.=1.1	104.7 105.2 106.2 105.7  105.4 0.6	102.2 101.7 102.2 108.8  103.7 3.3
B	1) 100.5 2) 102.0 3) 101.6 4) 103.1  $\bar{X} = 101.8$ C.V.=1.1	103.8 100.9 105.9 100.9  102.9 2.4	103.1 105.9 105.9 105.9  105.2 1.4
C	1) 104.9 2) 98.9 3) 101.1 4) 112.5  $\bar{X} = 104.4$ C.V.=5.7	103.9 106.5 107.6 108.2  106.5 1.8	103.1 100.7 101.8 106.1  103.1 2.3

C.V.= Coeficiente de variación

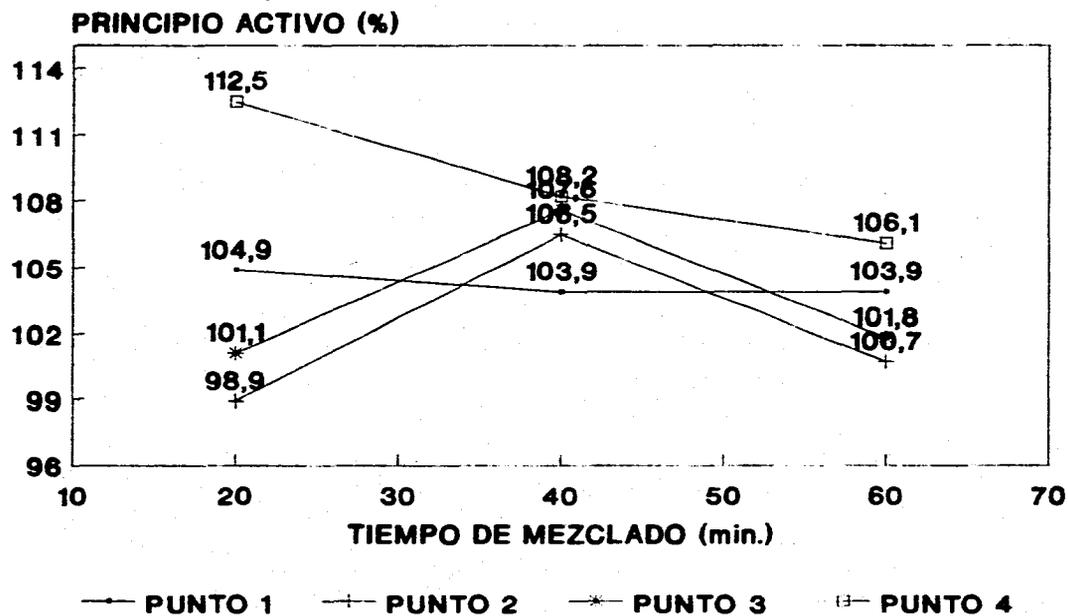
# GRAFICA 1. UNIFORMIDAD DE MEZCLADO LOTE A



## GRAFICA 2. UNIFORMIDAD DE MEZCLADO LOTE B

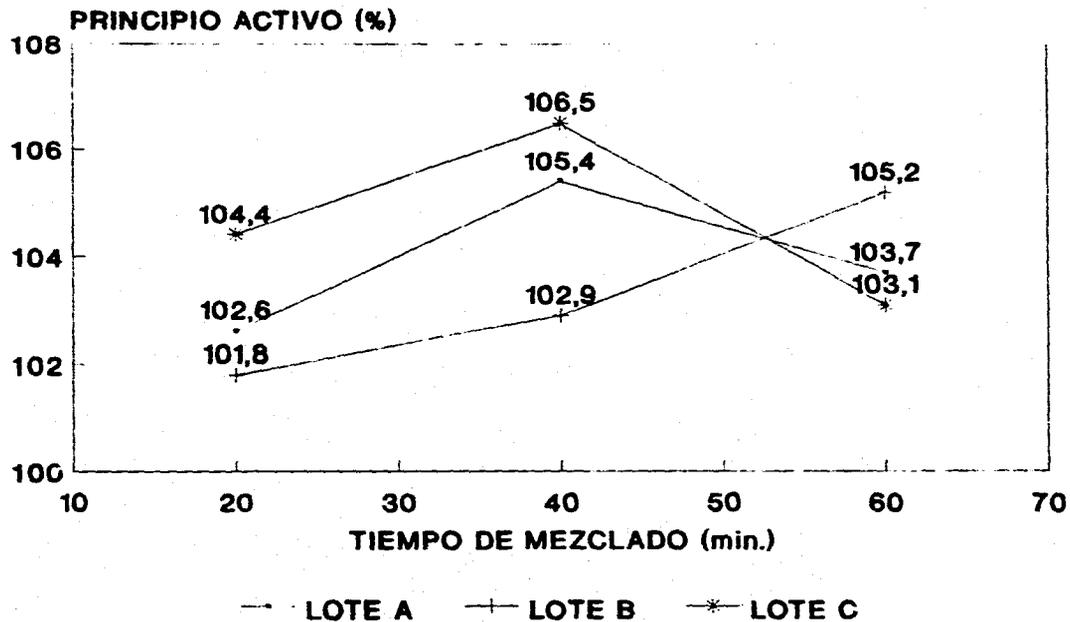


**GRAFICA 3. UNIFORMIDAD DE MEZCLADO  
LOTE C**



# GRAFICA 4. UNIFORMIDAD DE MEZCLADO PROMEDIO DE TRES LOTES

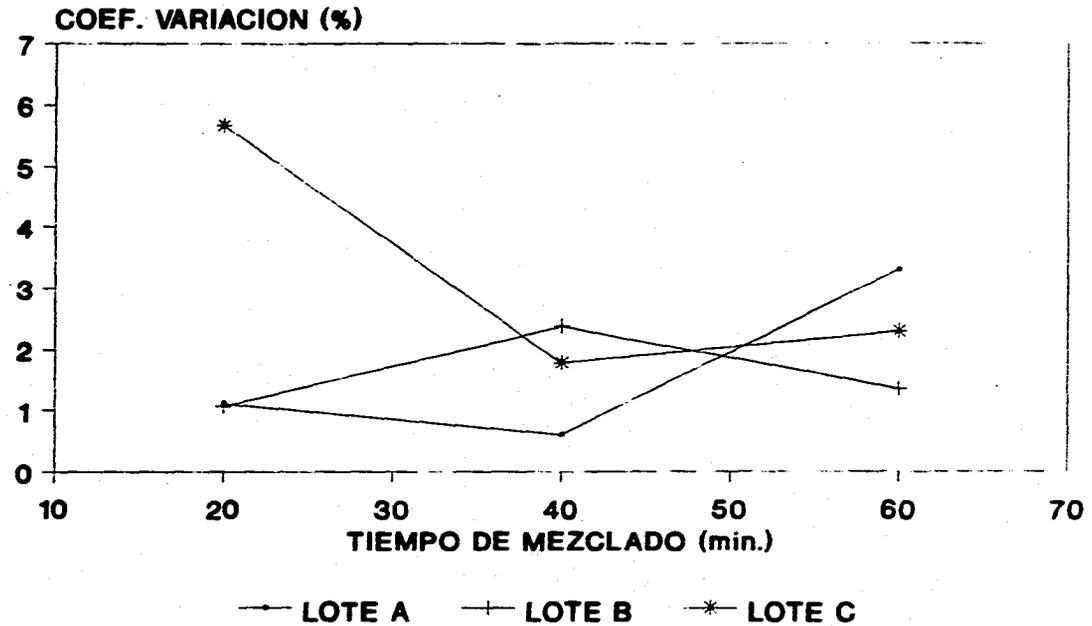
48



CONCENTRACION VS. TIEMPO

## GRAFICA 5. UNIFORMIDAD DE MEZCLADO PROMEDIO DE TRES LOTES

49



COEF.VARIACION VS. TIEMPO

B. Producto terminado

**TABLA 10. CARTA DE CONTROL PARA VARIACION DE PESO**

**LOTE A**

MUESTRA	PESO PROMEDIO (g)	VALOR MINIMO (g)	VALOR MAXIMO (g)	RANGO (g)	COEFICIENTE DE VARIACION
1	40.92	40.57	41.08	0.50	0.42
2	41.12	40.91	41.23	0.31	0.26
3	41.19	40.86	41.45	0.59	0.42
4	41.07	40.77	41.44	0.66	0.56
5	41.09	40.86	41.54	0.68	0.51
6	40.96	40.48	41.30	0.82	0.72
7	41.06	40.69	41.41	0.72	0.50
8	41.22	41.10	41.34	0.23	0.23
9	40.89	40.25	41.23	0.97	0.86
10	41.08	40.91	41.34	0.42	0.32
11	41.12	40.87	41.27	0.40	0.29
12	41.16	40.59	41.66	1.06	0.76

**LIMITES DE CONTROL**

**PARA MEDIAS ( $\bar{X}$ )**

n = 10  
X med = 41.07 g.  
A2 = 0.308

L.I.C.= 40.88 g.

L.S.C.= 41.26 g.

**LIMITES DE CONTROL**

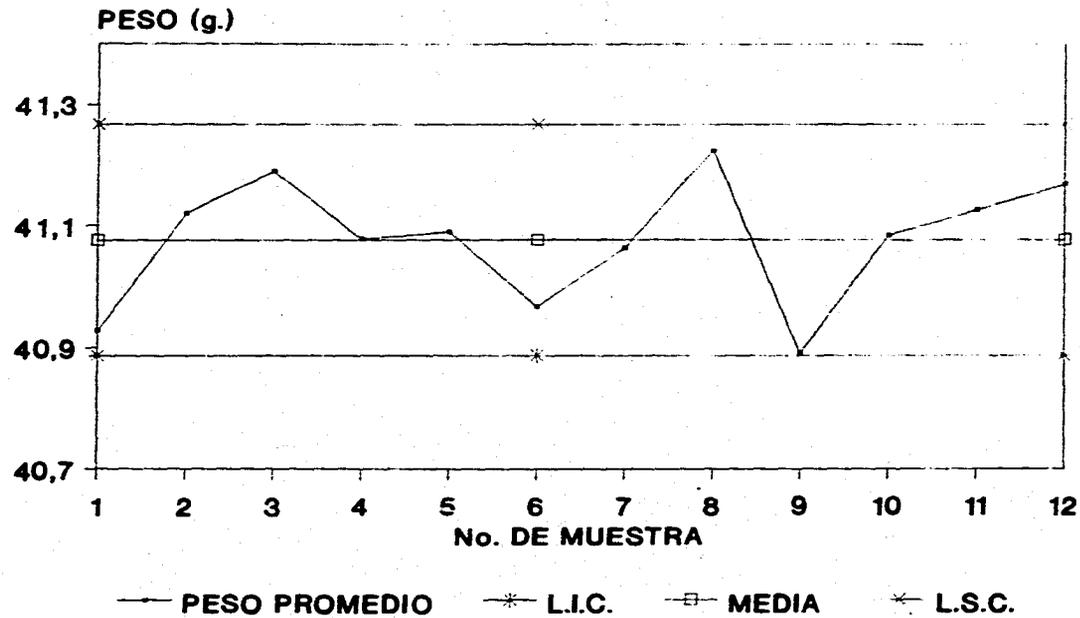
**PARA RANGOS (R)**

R med = 0.61 g.  
D3 = 0.223  
D4 = 1.777

L.I.C.= 0.13 g.

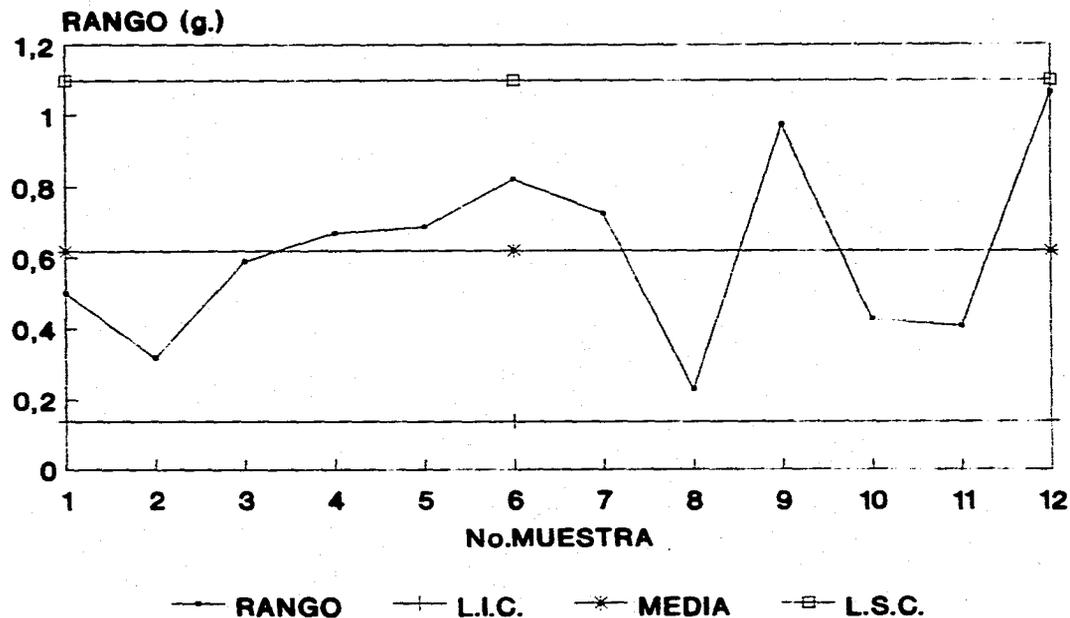
L.S.C.= 1.09 g.

## GRAFICA 6. CARTA DE CONTROL PARA VARIACION DE PESO. LOTE A



GRAFICA DE MEDIAS

### GRAFICA 7. CARTA DE CONTROL PARA VARIACION DE PESO. LOTE A



GRAFICA DE RANGOS

**TABLA 11. CARTA DE CONTROL PARA VARIACION DE PESO**

**LOTE B**

MUESTRA	PESO PROMEDIO (g)	VALOR MINIMO (g)	VALOR MAXIMO (g)	RANGO (g)	COEFICIENTE DE VARIACION
1	41.28	41.12	41.57	0.45	0.28
2	40.90	40.57	41.17	0.60	0.46
3	40.84	40.24	41.47	1.23	0.91
4	40.98	40.63	41.41	0.77	0.64
5	41.11	40.81	41.44	0.63	0.46
6	41.12	40.82	41.52	0.70	0.57
7	41.22	40.77	41.70	0.93	0.64
8	40.85	40.64	41.16	0.52	0.35
9	40.98	40.75	41.45	0.70	0.50
10	41.18	40.95	41.44	0.48	0.39
11	40.77	40.28	40.98	0.69	0.47
12	40.87	40.59	41.18	0.59	0.50

**LIMITES DE CONTROL**

**PARA MEDIAS ( $\bar{X}$ )**

n = 10  
 $\bar{X}$  med = 41.01 g.  
 A2 = 0.308

L.I.C. = 40.79 g.

L.S.C. = 41.22 g.

**LIMITES DE CONTROL**

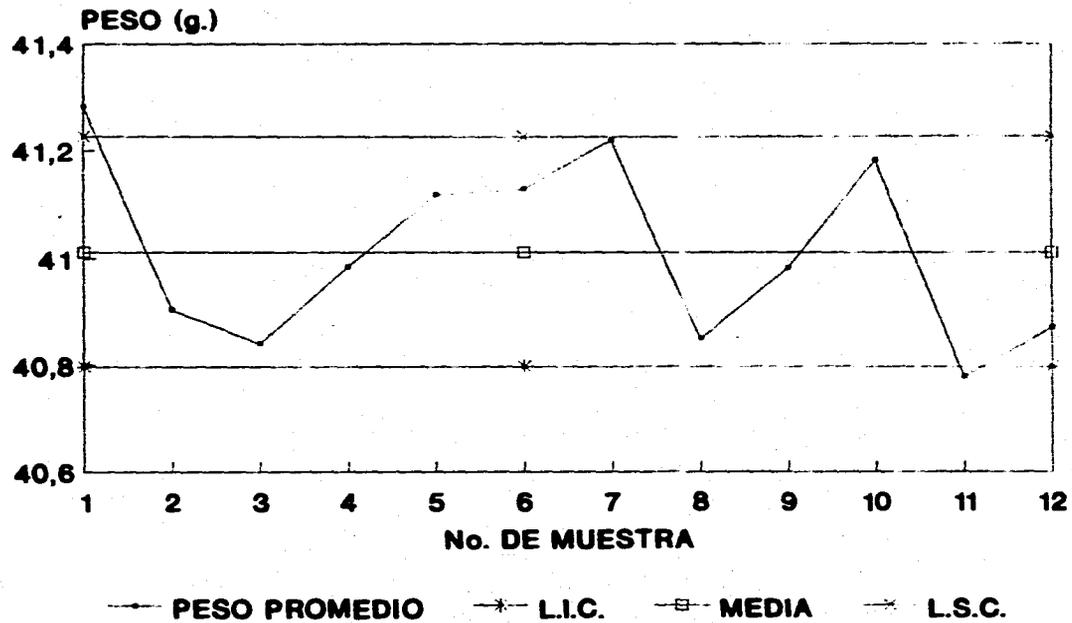
**PARA RANGOS (R)**

R med = 0.69 g.  
 D3 = 0.223  
 D4 = 1.777

L.I.C. = 0.15 g.

L.S.C. = 1.23 g.

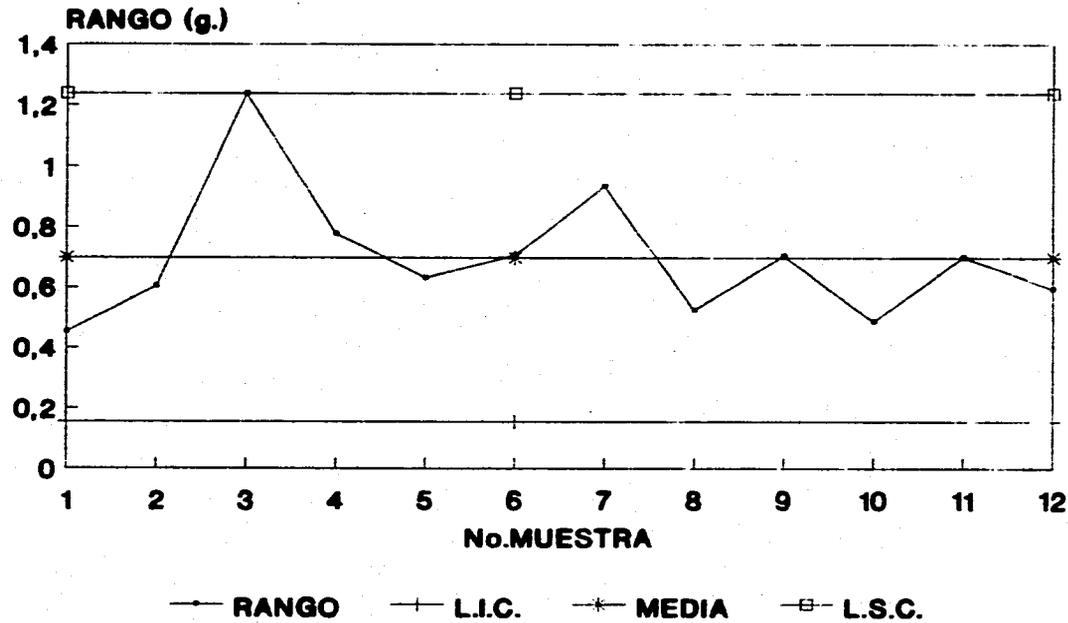
## GRAFICA 8. CARTA DE CONTROL PARA VARIACION DE PESO. LOTE B



54

GRAFICA DE MEDIAS

## GRAFICA 9. CARTA DE CONTROL PARA VARIACION DE PESO. LOTE B



**GRAFICA DE RANGOS**

**TABLA 12. CARTA DE CONTROL PARA VARIACION DE PESO**

**LOTE C**

MUESTRA	PESO PROMEDIO (g)	VALOR MINIMO (g)	VALOR MAXIMO (g)	RANGO (g)	COEFICIENTE DE VARIACION
1	41.07	40.71	41.41	0.70	0.64
2	40.84	40.66	41.11	0.45	0.38
3	41.21	40.84	41.73	0.89	0.76
4	41.09	40.52	41.42	0.89	0.71
5	40.91	40.51	41.22	0.70	0.52
6	41.14	40.93	41.36	0.43	0.30
7	41.09	40.84	41.32	0.48	0.43
8	41.17	40.83	41.38	0.54	0.44
9	40.88	40.63	41.14	0.50	0.36
10	41.11	40.70	41.48	0.77	0.70
11	40.89	40.59	41.13	0.53	0.51
12	41.03	40.70	41.19	0.49	0.34

**LIMITES DE CONTROL**

**PARA MEDIAS ( $\bar{X}$ )**

n = 10  
 X med = 41.04 g.  
 A2 = 0.308

L.I.C. = 40.84 g.  
 L.S.C. = 41.23 g.

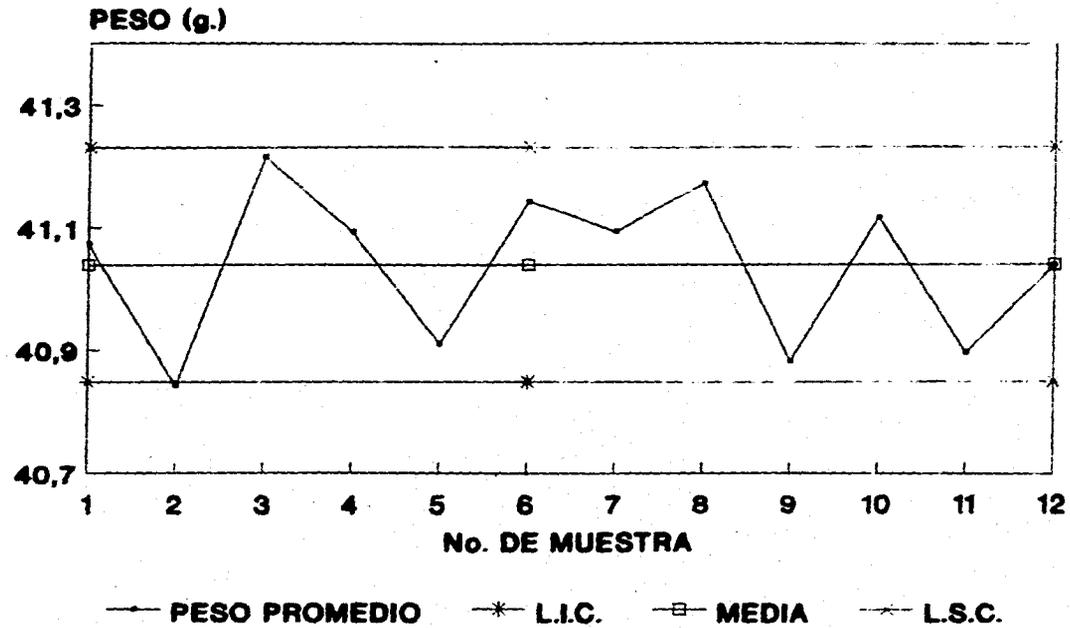
**LIMITES DE CONTROL**

**PARA RANGOS (R)**

R med = 0.61 g.  
 D3 = 0.223  
 D4 = 1.777

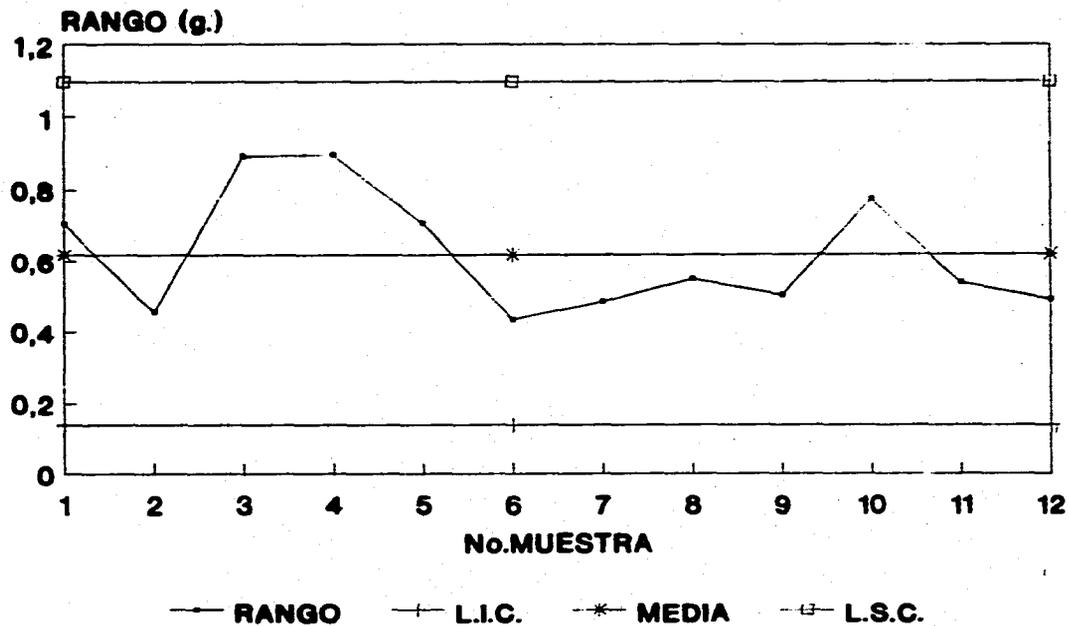
L.I.C. = 0.13 g.  
 L.S.C. = 1.10 g.

## GRAFICA 10. CARTA DE CONTROL PARA VARIACION DE PESO. LOTE C



GRAFICA DE MEDIAS

## GRAFICA 11. CARTA DE CONTROL PARA VARIACION DE PESO. LOTE C



**GRÁFICA DE RANGOS**

**TABLA 13. DESCRIPCION E IDENTIFICACION**

LOTE	DESCRIPCION	IDENTIFICACION
A	CUMPLE	CUMPLE
B	CUMPLE	CUMPLE
C	CUMPLE	CUMPLE

**TABLA 14. DETERMINACION DE HUMEDAD, pH Y PESO PROMEDIO**

LOTE	HUMEDAD (%)	pH	PESO PROMEDIO (g)
A	1.3	4.7	40.8
B	1.5	4.6	41.1
C	1.3	4.6	40.6

**TABLA 15. POTENCIA**

LOTE	POTENCIA YODOMETRICA (%)	POTENCIA MICROBIOLÓGICA (%)
A	Inicio: 98.8 Medio: 99.3 Final: 99.3  $\bar{X}$ = 99.1 C.V.= 0.3	100.0
B	Inicio: 101.8 Medio: 101.2 Final: 106.3  $\bar{X}$ = 103.1 C.V.= 2.7	108.1
C	Inicio: 97.5 Medio: 104.9 Final: 101.8  $\bar{X}$ = 101.4 C.V.= 3.7	104.7

C.V.= Coeficiente de variación

**TABLA 16. UNIFORMIDAD DE DOSIS**

LOTE	UNIFORMIDAD DE DOSIS (%)
A	V.B.= 98.9 V.A.= 104.5  $\bar{X}$ = 102.1 C.V.= 2.1
B	V.B.= 99.0 V.A.= 103.9  $\bar{X}$ = 100.8 C.V.= 1.3
C	V.B.= 99.2 V.A.= 103.6  $\bar{X}$ = 101.6 C.V.= 1.4

V.B.= Valor bajo V.A.= Valor alto  
 C.V.= coeficiente de variación

## VIII. ANALISIS DE RESULTADOS

### A. Producto a granel

La descripción del polvo se realizó con la finalidad de verificar la apariencia del mismo; para lo cual se efectuó una inspección visual, siendo éste un polvo de color rosa, con olor y sabor a fresa y libre de partículas extrañas (tabla 3). Esta apariencia indica que se llevó a cabo una correcta práctica de manufactura.

La determinación de humedad y el análisis granulométrico del polvo se realizó a los 20, 40 y 60 min. de mezclado. Debido a que los antibióticos son termolábiles, se utilizó el método de Karl Fischer para determinar la humedad. Como puede observarse en la tabla 4, la humedad del polvo se encuentra en un rango de 1.13 a 1.53 %, valores que cumplen con la especificación (< 3.0 %). También se puede apreciar que no hubo variación entre los lotes evaluados ni entre los diferentes tiempos de mezclado. Es importante llevar a cabo ésta determinación porque los antibióticos son inestables ante un exceso de humedad; y por otra parte, es necesario controlar el contenido de agua, pues un granulado con exceso de humedad se adhiere a las paredes del mezclador y además influye en el flujo de las partículas que tienden a formar aglomerados en la tolva de la máquina llenadora.

El análisis granulométrico comprendió la determinación de la densidad aparente, la densidad compactada y la distribución del tamaño de partícula; pruebas que permiten evaluar físicamente las características macroscópicas del polvo.

La **densidad** depende de la distribución del tamaño de las partículas, de la tendencia de adherirse unas con otras y de la forma de las mismas. Es importante que no exista gran diferencia en la densidad ya que puede ocurrir segregación en el mezclado. En las tablas 5 y 6 se muestran los resultados de densidad aparente y densidad compactada, respectivamente, observándose para cada parámetro que no hubo diferencia entre los lotes estudiados y que el tiempo de mezclado no influyó en éstos parámetros.

La determinación de la **distribución del tamaño de partícula** es sumamente importante, ya que es determinante para un mezclado homogéneo, lo cual posteriormente influirá en la variación de peso y en la uniformidad de la dosis. Dicha distribución fue similar en los tres lotes (tabla 7), esto es importante pues cuando existe diferente intervalo en el tamaño de las partículas puede producirse segregación o separación. El mayor porcentaje de polvo quedó retenido sobre malla no. 60. Es posible apreciar que a medida que se incrementa el tiempo de mezclado, la cantidad de partículas finas aumenta ligeramente; esto puede deberse a que el tiempo de interacción entre las partículas es mayor, por lo tanto hay ruptura de partículas. Esto también puede indicarnos que un tiempo de mezclado de 60 min. no sea muy conveniente, pues originaría problemas de segregación por aumento de partículas finas.

El **tamaño promedio de partícula** fue de alrededor de 300 micras (tabla 8).

A través del mezclado se consigue homogeneizar los componentes de la fórmula. Debido a que el mezclado es estadístico y al azar, esta cualidad se transmite a las partículas del polvo. Aunque el granulado fuera de distribución uniforme, tiene pocas probabilidades de exhibir un mezclado perfecto; por lo que fue necesario evaluar la **uniformidad en el mezclado**, muestreando y analizando el polvo en diferentes puntos del equipo, por cuantificación del principio activo. Los valores obtenidos cumplen con la especificación establecida (90 a 120 %), lo que demuestra una buena distribución del principio activo en el polvo (tabla 9). Simultáneamente se determinó el tiempo óptimo de mezclado, evaluando los siguientes tiempos de mezclado: 20, 40 y 60 min. Es de gran importancia determinar este parámetro, pues durante el mezclado se llega a un tiempo en que se produce la mezcla, continuando con él mismo hay segregación y las partículas finas van al fondo. En la tabla 9 y las gráficas 1, 2 y 3 se presenta el comportamiento del producto a los diferentes tiempos de mezclado y en los diferentes puntos de muestreo de los tres lotes. Para una mejor apreciación de estos resultados se presentan las gráficas 4 y 5, en donde se observa, respectivamente, que a un tiempo de 40 min. de mezclado se alcanzan concentraciones adecuadas de principio activo; y además, a este tiempo el coeficiente de variación es menor en comparación con los otros tiempos evaluados. Aún cuando a 20 min. de mezclado se observa una distribución adecuada, el coeficiente de variación es el más alto de los tiempos estudiados; mientras que a 60 min la concentración de principio activo tiende a disminuir. Por lo que el tiempo óptimo de mezclado fue de 40 min.

## B. Producto terminado

Durante la etapa de llenado del polvo se diseñaron cartas de control (tablas 10 a 12 y gráficas 6 a 11) de medias (X) y rangos (R) para **variación de peso**; mediante las cuales fue posible detectar causas y corregir variaciones durante él mismo, así como para establecer, monitorear y verificar la validación del proceso. Este control es muy importante pues es determinante en la uniformidad de la dosis.

Las gráficas 6, 8 y 10 muestran la variación de peso durante el llenado del polvo, con respecto a la media (gráfica de medias). Se aprecia que los valores se encuentran dentro de los límites de control, excepto en el lote B, en donde dos valores están fuera de dichos límites, sin embargo, se mantienen dentro de los límites especificados por el laboratorio (40 a 42 g.). En las gráficas de rangos (gráficas 7, 9 y 11) se presenta el comportamiento del llenado del polvo con respecto a la variabilidad del mismo; se observa que los valores se encuentran dentro de los límites de control, esto indica que cada valor individual cumple con la especificación establecida.

Para la **descripción** del producto se realizó una inspección visual del mismo, siendo éste un polvo de color rosa, con olor y sabor a fresa (tabla 13). Esta apariencia es indicio de que se llevó a cabo una correcta práctica de manufactura.

Con frecuencia existen productos físicamente similares, dentro de una compañía, lo cual podría provocar un error en el llenado y etiquetado de un producto por otro. Por ello se efectuó la **identificación** del principio activo del producto, siendo positiva la prueba (tabla 13).

La **humedad** del producto terminado osciló entre 1.3 y 1.5%, lo cual demuestra que no hubo variación con respecto a la encontrada para el producto a granel; esto demuestra que las condiciones de almacenamiento fueron adecuadas para mantener la humedad del producto, misma que se encuentra dentro de especificación (tabla 14).

Un parámetro a ser considerado es el **pH**, pues el antibiótico es más estable en medio ácido. Además, esta prueba debe ser realizada a las formas farmacéuticas líquidas, por lo que se determinó el pH del polvo "reconstituido". Los valores obtenidos fueron de 4.6 a 4.7 (tabla 14).

El **peso promedio** registrado para cada lote, respectivamente, fue: 40.8, 41.1 y 40.6 g., cumpliendo así con la especificación marcada (40 a 42 g.) (tabla 14). Esto demuestra que el control de peso durante el llenado del polvo fue satisfactorio.

La concentración de principio activo en la forma farmacéutica debe ser la especificada con la finalidad de asegurar que el efecto terapéutico sea el deseado. De ahí la importancia de cuantificarlo, lo cual se realizó a través de dos métodos: químico (potencia yodométrica) y microbiológico (potencia microbiológica).

La **potencia yodométrica** se determinó al inicio, mitad y final de la etapa de llenado para garantizar que la cantidad de principio activo fuera la especificada. Los valores promedio encontrados fueron: 99.1, 103.1 y 101.4%, respectivamente, para cada lote (tabla 15); estos valores son aceptables ya que se encuentran dentro de la especificación marcada (90 - 120%). Esto indicó que la distribución de principio activo fue satisfactoria.

La determinación de la **potencia microbiológica** del producto final es una valoración más específica. Los resultados cumplen con la especificación establecida (90 - 120%). La variación en los resultados entre un método y otro son inherentes a los propios métodos.

Como se mencionó anteriormente, dado que el mezclado es estadístico y al azar, y esta cualidad se transmite a las partículas del polvo y en consecuencia a cada unidad dosificada; ésta muestra al azar, proveniente de una población estadísticamente homogénea, tiene pocas probabilidades de mostrar un mezclado perfecto, por lo que es necesario realizar la prueba de **uniformidad de la dosis**. Se reportó el valor más bajo así como el valor más alto de las 10 unidades analizadas para cada lote. El rango de concentración de la uniformidad osciló entre 98.9 y 104.5 % de principio activo (tabla 16); lo cual demuestra que cada unidad contiene la cantidad de fármaco especificada (85 a 115 %) y además existe escasa variación entre ellas, pues los coeficientes de variación son menores a 3.0 %.

## **IX. CONCLUSIONES**

Por los resultados obtenidos en los análisis físicos, químicos y microbiológicos, realizados al producto a granel y terminado, los cuales cumplieron con la especificación marcada, se concluye que las variables críticas en cada etapa del proceso de manufactura fueron controladas.

Con respecto al producto a granel, los resultados de la uniformidad de mezclado indicaron que la homogeneidad del principio activo fue satisfactoria, favorecida por la adecuada distribución del tamaño de partícula, encontrando que el tiempo de mezclado fue de 40 min.

En el producto terminado, los parámetros de humedad y de pH se encuentran dentro de especificaciones, lo que garantiza la estabilidad del producto.

En cuanto a la uniformidad de la dosis y la potencia del polvo para suspensión oral se demostró que cada unidad contiene la cantidad de principio activo especificada; lo cual asegura que el producto realizará su efecto terapéutico eficazmente.

Se generó la evidencia documentada que demostró la confiabilidad, reproducibilidad y efectividad del proceso de manufactura; con lo que se espera que cualquier lote de polvo producido bajo las mismas condiciones va a cumplir con todas las especificaciones y atributos de calidad con que fue diseñado; dando en consecuencia un proceso validado.

## **X. SUGERENCIAS**

Efectuar la revalidación del proceso de manufactura cuando se realice cambio de maquilador, instalaciones, equipos, procedimientos.

Capacitar frecuentemente al personal encargado de la fabricación del producto, mediante cursos, con la finalidad de concientizarlo; para lograr éxito en la validación del proceso.

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

## XI. BIBLIOGRAFIA

1. Alvarado J., Couriel B. et al. "Validación de Procesos Farmacéuticos", Asoc. Farmacéutica Mexicana, pp 23-39 (1982).
2. Berry I. "Practical process validation of pharmaceutical products". Drug & Cosmetic Industry, 139 (3), pp 36-46 (1986).
3. Berry I. "Process validation: Practical applications to pharmaceutical products". Drug Development and Industrial Pharmacy, 14 (2 & 3), pp 377-389 (1988).
4. Bolton S. "Process validation for hard gelatin capsules". Drug & Cosmetic Industry, 135 (2), pp 42-47 (1984).
5. Colombo P. "Validation of tablet Formulation". Drug Development and Industrial Pharmacy, 15 (6, 7), pp 1047-1049 (1989).
6. Edwards C. "Validation of solid dosage forms the FDA view". Drug Development & Industry Pharmacy, 15 (6 & 7), pp 1119-1133 (1989).
7. Putteman P. "Process validation of non-sterile product forms". Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas, 20 (6), febrero - marzo, pp 18-21 (1990).
8. Silva C. "Validación y optimización del proceso de fabricación para tabletas efervescentes de ácido acetilsalicílico". Tesis Licenciatura, F.E.S. "Zaragoza", UNAM, pp 32-34 (1994).

9. Ylla M. "Validación de procesos en la Industria Farmacéutica". Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas, 21 (1), pp 17-23 (1990).
10. Santana L.A. "Material de apoyo al curso de validación de procesos". Sebiofar, pp 12-34 (1991).
11. Chapman K.G. "A suggested validation lexicon". Pharm. Technol., 7 (8), August, pp 51-57 (1983).
12. PMA'S. Validation Advisory Committe. "Process validation concepts for drug products". Pharm. Technol., 9, Sept., pp 78-82 (1985).
13. Agalloco J., Carleton F. "Validation of Aseptic Pharmaceutical Processes", Marcel Dekker Inc, New York, pp 1-16 (1986).
14. Román F. "Validación de procesos para productos farmacéuticos no estériles". Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas, 18 (3), pp 6-12 (1989).
15. Chapman K.G. "The PAR approach to process validation". Pharm. Technol., 8 (12), Dic., pp 22-36 (1984).
16. FDA. Alerts Generic Drug Makers. "Process validation in drug manufacture". Drug & Cosmetic Industry, 127 (2), pp 44-46, 111-113 (1980).
17. Gómez R. "Conceptos fundamentales y aspectos generales a describir en un manual de validación de los procesos farmacéuticos". Tesis Licenciatura, F.E.S. "Zaragoza", UNAM, pp 5-9 (1992).

18. Sandoval M. "Validación del proceso de manufactura de tabletas laxantes". Tesis Licenciatura, F.E.S. "Zaragoza", UNAM, PP 8-9 (1994).
19. Juran J. "Manual de Control de la Calidad". 2a.ed., Ed. Reverté, pp 718-724 (1990).
20. Feigenbaum A. "Control Total de la Calidad". 2a.ed., Ed. Continental, pp 431-434 (1986).
21. Ansel H. "Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms". 4a.ed., Ed. Lea & Febiger, Philadelphia, pp 220-221 (1985).
22. Lachman L., Lieberman A. "The Theory and Practice of Industrial Pharmacy". 3a.ed., Ed. Lea & Febiger, Philadelphia, pp 3-21 (1986).
23. Remington. "Farmacia" . 17 de., Ed. Médica Panamericana, pp 1598, 2153 (1987).
24. Helman J. "Farmacotecnia: Teoria y Practica". Ed. Continental, México, pp 1147, 1214-1215 (1982).
25. Goodman A. "Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica". 8a.ed., Ed. Médica Panamericana, pp 1035-1037 (1991).
26. De la Peña L. "Curso de Antibióticos Betalactámicos". Asoc. Farmacéutica Mexicana, México, pp 1-3 (1990).

## APENDICE

### FORMULARIO

#### FORMULA

En donde:

- Densidad aparente:

$$D_a = m/v$$

m = masa del polvo (g).

v = volumen ocupado (ml).

- Densidad compactada:

$$D_c = m/v$$

m = masa del polvo (g).

v = volumen compactado (ml).

- Distribución del tamaño de partícula:

$$\frac{P_r (100\%)}{P_i}$$

P<sub>r</sub> = peso retenido (g).

$$P_i$$

P<sub>i</sub> = peso inicial (g).

- Peso retenido:

$$P_r = P_f - P_i$$

P<sub>f</sub> = peso final (g).

- Tamaño de partícula promedio:

$$\bar{Y} = \frac{\sum(A_i B_i)}{\sum(B_i)}$$

A<sub>i</sub> = Abertura del tamiz.

B<sub>i</sub> = Peso retenido en cada malla.

- Límites de control para medias:

$$LSC = \bar{X} + A_2R$$

LSC = Límite superior de control.

$$LIC = \bar{X} - A_2R$$

LIC = Límite inferior de control.

$\bar{X}$  = Media.

A<sub>2</sub> = constante.

R = Rango medio.

- Límites de control para rangos:

$$LSC = D4R$$

$$LIC = D3R$$

R = Rango medio.

D4 = Constante.

D3 = Constante.

- Rango:

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

V<sub>max</sub> = Valor máximo.

V<sub>min</sub> = Valor mínimo.

- Media aritmética:

$$\bar{X} = \frac{\sum X}{n}$$

$\sum X$  = Sumatoria total de datos.

n = número de datos.

- Coeficiente de variación:

$$CV = \frac{S (100)}{\bar{X}}$$

CV = Coeficiente de variación.

S = Desviación estándar.