

18
21



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE QUIMICA

**"VALIDACION DEL PROCESO DE MANUFACTURA
Y METODO ANALITICO DE CIMETIDINA EN LA
FORMA FARMACEUTICA DE TABLETAS."**

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA
P R E S E N T A :
ALICIA CERENO CRUZ



MEXICO, D. F.

1997

**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.

Jurado asignado:

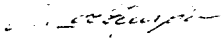
Presidente: Prof. Joaquin Perez Ruelas
Vocal: Prof. Jose Luis Ibarnea Avila.
Secretario: Prof. Jose de Jesus Mateo Villacampa Ramos.
1er. Suplente: Prof. Norma Trinidad Gonzalez Monzón.
2do. Suplente: Prof. Maria del Socorro Alpizar Ramos

Sitio donde se desarrolló el tema:

Laboratorios Liomont, S.A. de C.V.
Departamento de Produccion y Aseguramiento de Calidad.

Asesor del tema:

Q.F.B. Jose de Jesus Mateo Villacampa Ramos.


Supervisor tecnico

Q.F.B. Jaime Hernandez Mendiola

Sustentante

Alicia Cereno Cruz

*Este espacio fue reservado especialmente para dedicarlo a los personas que trabajó.
El deseo de agradecer su amistad y apoyo a mis amigos.*

Aunque ande en valle de sombra de muerte,

No temere mal alguno, porque tu estarás conmigo;

Tu vara y tu cayado me infundirán aliento.

*Esto solo se ha aplicado en mi vida día tras día, debido a que lo hace posible ese ser omnipotente,
omnipresente, omnisciente y ha convertido en realidad lo que por primera vez me permití soñar.*

GRACIAS.

Mamá

*El pilar fundamental en mi vida, que con su amistad, apoyo, comprensión, paciencia y gran amor,
fue posible concluir esta etapa. Gracias mamá.*

Abuel

*Las alegrías, experiencias, algunas discusiones y satisfacciones como esta son posibles
compartirlas solo con un hermano como tú.*

Sra. Adela, Lolita A. y Sergio

Guillermo B. y sus parientes

Sr. Roberto y Afrodita Tejuello.

*A estas personas tan especiales, solo les digo que todo lo que hicieron por mi persona, les será
recompensado en gran manera por DIOS, ya que el no se queda con nada.*

Amigos.

*El creer en mí y el alentarme a continuar al pie del cañón sin vacilar, es lo mismo que yo te haga
paciente.*

*Mami, Carlos, Elena, Eloy, Guadalupe D., Guadalupe M., Guaciles, María,
Manuel, Peter, Rocio, Tere, Yisela*

Mis mejores momentos de la vida como estudiante fueron los que pase en compañía de ustedes.

Laboratorio LAMAS S.F.S. de C.T.

Le doy las gracias por haberme brindado la oportunidad de realizar esta tesis en sus instalaciones

Ing. Rogelio H. Lucena H. Sergio G. Plaza R. Gonzalo G.

La confianza que ustedes depositaron en mí, espero no defraudarla

Salvino, Brando, Flavio, Gonzalo, Javier, Joaquín, Leonardo, Manuel, Pablo.

A todos ustedes les agradezco haber sido antes que todo mis compañeros en Liomont, así como su disposición en todo momento sin esperar algo a cambio y el compartir sus experiencias.

D. F. B. José Villacampa

Su valioso tiempo, apoyo, sugerencias para realizar esta tesis, solo pueden esperarse de una persona como usted, GRACIAS.

INDICE

	Página
I. INTRODUCCIÓN	1
II. OBJETIVOS	2
III. GENERALIDADES	3
IV. PARTE EXPERIMENTAL	37
V. RESULTADOS	60
VI. CONCLUSIONES	115
VII. BIBLIOGRAFÍA	117

CAPITULO I

INTRODUCCIÓN

La creciente transformación tecnológica en México en las últimas décadas está propiciando una evolución en la industria en general, esto incluye a la farmacéutica, la cual es una de las que ha puesto mayor énfasis en el mejoramiento de sus sistemas, que han conducido hacia un desarrollo industrial sin precedente en la producción de medicamentos. Tanto desde el punto de vista interno de cada compañía como desde el punto de vista de las dependencias oficiales, se ha dado este crecimiento también en lo referente a controles de calidad acorde a las tendencias internacionales.

La finalidad de obtener medicamentos cada vez mejores ha sido reforzada por la adopción y práctica de métodos de manufactura reconocidos como correctos y efectivos. Un aspecto de importancia central en el empleo de técnicas y procedimientos de fabricación, es la utilización de procesos y sistemas validados.

Aunque la validación conlleva elevados gastos, es una inversión a largo plazo ya que el beneficiado con esto es el consumidor al cual se le proporcionan productos con calidad, pero a su vez el empresario se ve beneficiado ya que sus productos son reconocidos y requeridos dentro de un mercado de gran competencia.

CAPITULO II

OBJETIVOS

- Optimizar el método analítico para el análisis de Cimetidina en tabletas, propuesto en la USP XXIII (pag. 373), para tener una mejor resolución cromatográfica.
- Validar el método analítico por Cromatografía de Líquidos de Alta Resolución, para determinar Cimetidina en granel y producto terminado en forma de tabletas.
- Validar un proceso de manufactura de Cimetidina en la forma farmacéutica de tabletas, para demostrar la confiabilidad, reproducibilidad y calidad lote tras lote.
- Establecer las condiciones de control del proceso de manufactura de Cimetidina tabletas.

CAPITULO III

GENERALIDADES

III.1 Generalidades de Validación

III.1.1 Antecedentes históricos

A finales de los sesentas y principios de los setentas en Estados Unidos se dan los primeros pasos encaminados a lo que hoy se conoce como validación, o sea la acción de comprobar y verificar cualquier proceso, técnica, sistema, mecanismo de manufactura o control efectivo y reproducible; esto fue propiciado por casos de adulteración en medicamentos, productos que no cumplían con especificaciones establecidas en la USP (United States Pharmacopeia), contaminaciones cruzadas, polvos y granulados mal mezclados, parenterales de mala calidad y contaminación microbiana en fármacos.

Este último aspecto dio pie a que durante la revisión de las normas de prácticas correctivas de manufactura en 1977, la FDA (Food and Drug Administration) mencione por primera vez el concepto de validación de procesos aplicados específicamente a la esterilización, este trabajo abarco hasta 1979

Posteriormente la FDA se enfocó a procesos asepticos durante el periodo de 1979 - 1987, alternamente, trató también los procesos de tratamiento de agua, esto fue durante 1981 - 1985.

En lo que respecta a procesos no asepticos o no esteniles, se definieron los puntos que se tenían que cumplir para considerarlo validado en el lapso de 1983 - 1987

Durante el proceso de validación uno de los instrumentos que se utiliza en la actualidad, para analizar los datos obtenidos ya sea de un método analítico, sistema o proceso de manufactura de una forma farmacéutica, es la computadora, la cual debe operar con un software validado para que proporcione resultados confiables que permitan llegar a una conclusión, este punto se considera dentro de la historia de la validación desde 1983 a la actualidad

El validar un proceso ha significado un aspecto importante en México durante estos últimos años ya que por medio de esto se ha podido garantizar la calidad del producto que finalmente llegara al consumidor, además de estar en línea con las normas legales y reglamentaciones oficiales

III.1.2 Ventajas y limitaciones de l. validación

Las principales ventajas a obtener en un programa de validación son:

A.- Reducir costos. La experiencia y el sentido común indican que un proceso validado es un proceso más eficiente que produce menos reprocesos, rechazos, mermas, re-análisis y re-inspecciones. Por todas estas razones es indispensable validar un proceso, ya que mediante ésta se puede lograr que un proceso sea consistente, reproducible, confiable, y de esta forma lograr la ventaja comercial del producto asegurando su confiabilidad y conseguir de esta manera beneficios comerciales tangibles. Dentro del marco de la validación debe tenerse en cuenta el costo en tiempo y dinero, pensando siempre como objetivo en la calidad del medicamento

B.- Aseguramiento de calidad. La validación es una extensión de los conceptos de garantía de calidad, puesto que es un estricto control de proceso, es necesario para asegurar la calidad del producto y no es posible controlar adecuadamente un proceso sin conocer a fondo las posibilidades del mismo (18)

C.- Cumplimiento de normas legales. El realizar el proceso de validación bajo las normas de las Buenas Prácticas de Manufactura, implica el cumplimiento de lo establecido por las autoridades sanitarias ya que se basan en ellas.

III.1.3 Limitaciones de la validación

El proceso de validación en sí no tiene límites ya que se puede validar absolutamente todo incluso lo más insignificante, pero se corre el riesgo de caer en lo absurdo, además en una validación se deben tomar en cuenta y controlar las variables críticas que pueden afectar el proceso o método

Como ya se mencionó anteriormente, la validación requiere de una gran inversión monetaria la cual puede ser una limitación, al igual que la disponibilidad de instalaciones, equipo, tecnología inadecuada y la concientización del personal

III.2 Generalidades de Validación de Procesos

III.2.1 Definición

Para comprender todo el trabajo de trasfondo que implica el validar un proceso se iniciara con la definición que establece la FDA " Una validación de proceso es un programa documentado que provee con un alto grado de seguridad que un proceso especifico podra producir en forma homogénea y repetidamente, un producto que cumple con las especificaciones y atributos de calidad predeterminados" (14)

III.2.2 Tipos de validación

Existen 4 tipos de validación que dependiendo de los aspectos que se quieran abarcar es la que se eligira

- 1) Retrospectiva
- 2) Concurrente
- 3) Prospectiva
- 4) Revalidación

1.- VALIDACIÓN RETROSPECTIVA

Es la evidencia documentada basada en los datos acumulados de producción, análisis y control de que un producto esta siendo fabricado con efectividad. (14)

Esta validación abarca situaciones donde un producto se elabora sin proceso de documentación validado, depende de un registro acumulado de datos históricos de varios lotes. Además de que se aplica a procesos cuyo producto ya se encuentra en el mercado.

2.- VALIDACIÓN CONCURRENTE

Solo se aplica a productos o procesos que se realizan esporadicamente, y que con solo analizar muestras representativas de diferentes etapas del proceso se puede decidir si se encuentra bajo control, esto sucedera cada vez que se inicie un lote. (14)

3.- VALIDACIÓN PROSPECTIVA

Es el tipo de validación que se aplica sobre un proceso cuyo producto involucrado aún no se ha lanzado al mercado, y se refiere a comprobar, que a través de un proceso predeterminado, se obtienen productos con calidad diseñada.

Suele mencionarse este tipo de validación cuando se logra controlar un proceso ya existente que no había sido controlado.

El número de lotes necesarios para considerar un proceso validado depende del mismo proceso; la FDA exige que por lo menos sean tres lotes.

Para obtener con éxito un programa de validación prospectiva se requiere de un programa organizado y bien planeado.

En la figura No. 1 se muestra un diagrama de flujo de la validación prospectiva.

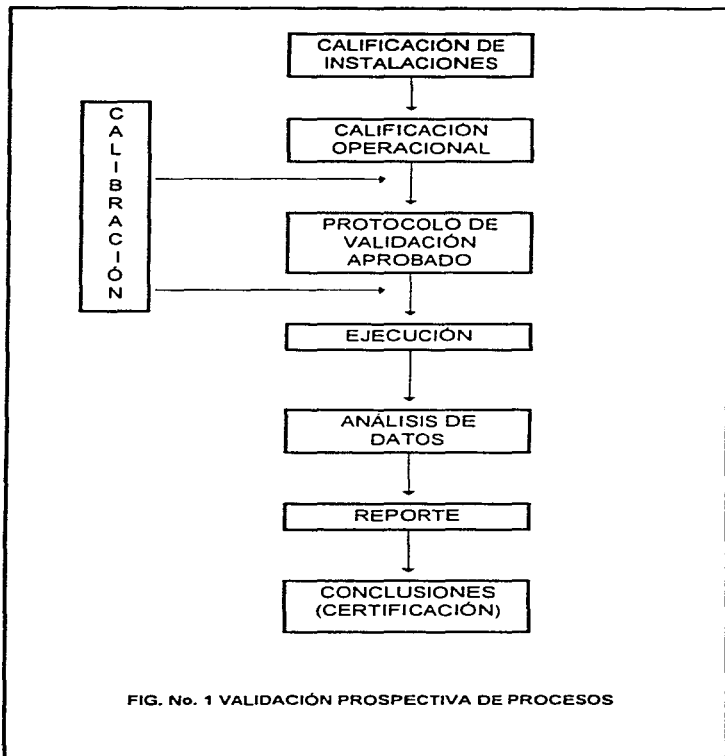


FIG. No. 1 VALIDACIÓN PROSPECTIVA DE PROCESOS

3.1 Prerequisitos de la validación prospectiva

- * **Calibración**
- * **Calificación operacional de sistemas**
- * **Calificación de instalaciones**
- * **Calificación de desempeño del proceso**
- * **Calificación de desempeño del producto**
- * **Calificación de personal**
- * **Calificación de equipo**

1.- Calibración

Es el método científico utilizado para demostrar la precisión, reproducibilidad y exactitud de cualquier instrumento de medición

2.- Calificación operacional

Es la verificación documentada de que los sistema (agua, vapor, gases) o subsistema realiza la función para la que fue diseñado, esto operándolo dentro de rangos ya especificados.

3 - Calificación de instalaciones

Son aquellas pruebas que permiten establecer que el equipo en proceso y los sistemas auxiliares son capaces de operar consistentemente dentro de los límites y tolerancias establecidas.

4 - Calificación de desempeño del proceso ⁽¹¹⁾

Son aquellas pruebas que proporcionan la confianza de que el proceso es efectivo y reproducible

5 - Calificación de desempeño del producto ⁽¹¹⁾

Establece la confianza a través de pruebas apropiadas de que el producto terminado ha sido producido mediante un proceso específico que cumple todos los atributos de calidad, funcionalidad y seguridad .

6.- Calificación de personal

Es la evidencia documentada de que una persona es capaz de desempeñar una actividad adecuadamente y dentro de las Buenas Prácticas de Manufactura.

7.- Calificación de equipo

Es la evidencia documentada del funcionamiento de un equipo en condiciones normales de operación y del cumplimiento de las especificaciones que marca el proveedor.

Alternamente se debe de contar con proveedores (de materia prima y excipientes) calificados, método analítico validado y contar los procedimientos estándares de operación necesarios.

La validación es un esfuerzo de equipo que involucra varios departamentos como: Control de calidad, Desarrollo de productos, Ingeniería, Producción, Asuntos regulatorios, Mantenimiento, Aseguramiento de calidad y Validación, los cuales forman el comité de validación, además de ser los encargados de aprobar el protocolo de validación.

Una vez que las calificaciones y calibraciones han sido realizadas, se preparará el protocolo de validación para que lo apruebe el comité y los puntos que contendrá son:

- Nombre
- Producto
- Objetivo
- Número de lotes a validar
- Frecuencia y condiciones
- Prerrequisitos (Procedimientos aprobados)
- Especificaciones del producto, diagrama del proceso de manufactura y formulación
- Equipo utilizado
- Descripción de las pruebas selectivas del producto en proceso y producto terminado
- Responsable y aprobaciones
- Certificado de validación

El protocolo tiene que contar con los siguientes atributos:

- estar escrito antes de la validación y debidamente autorizado.
- definir los objetivos de validación
- especificar como llevar a cabo los objetivos
- estar bien organizado
- ser fácilmente entendible
- ser específico
- ser un documento interdisciplinario

4.- REVALIDACIÓN

Después de haber realizado una validación prospectiva; si se requiriera de hacer una modificación menor en la formulación, equipo, proceso ó cambio de proveedor de materia prima, ó de algún excipiente de tal forma que con esto se sospecha que el producto pueda afectarse en sus atributos de calidad, será necesario revalidar o volver a validar

III.4 Auditoría

Una vez que el proceso ya ha sido validado se deberá establecer un programa de auditoría con el objeto de dar seguimiento al proceso y hacer correcciones antes de que el proceso exceda las especificaciones, si es que se observa que se está teniendo alguna desviación.

III.5 Control de Proceso

La forma de que un proceso no exceda las especificaciones es mantenerlo bajo control.

Un proceso se encuentra controlado cuando se puede predecir el rango en que varían las características del producto que arroja. (16)

El que un proceso esté controlado no significa que dichas características se encuentren dentro de especificación. De la misma manera que un proceso no controlado no significa que sus productos estén fuera de especificación.

Las herramientas estadísticas, más utilizadas para el control de procesos en la industria son:

Para variables continuas $\bar{X} - R$ y $\bar{X} - \sigma$

DONDE:

\bar{X} = media aritmética

R = rango

σ = desviación estándar

Para variables discretas: P (fracción rechazada)
np (artículos fuera de especificación)
C (número de defectos)
U (número de defectos por unidad)

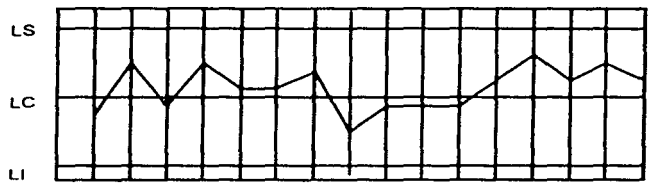
Para visualizar lo anterior se mostrará una gráfica \bar{X} - R (media - rango), para variables continuas. Aunque los cálculos y las gráficas son diferentes para cada herramienta, los principios de control estadístico son los mismos.

Una gráfica \bar{X} - R típicamente consta de:

GRÁFICA DE MEDIAS Y RANGOS

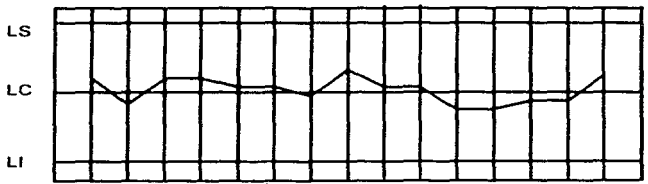
ZONA DE IDENTIFICACIÓN

P
R
O
M
E
D
I
O



DIA
HORA

R
A
N
G
O
S



NUMERO DE MUESTRAS

ELABORÓ

JEFE DE ÁREA

LS = LÍMITE SUPERIOR
 LC = LÍMITE CENTRAL
 LI = LÍMITE INFERIOR

El uso de estas gráficas puede representar dos tipos de causas de variación:

- 1.- Causas comunes: su variación se debe al azar exclusivamente.
- 2.- Causas especiales: debidas al proceso. Pueden investigarse, determinarse y corregirse.

Son causas especiales:

a) Que todos los puntos se encuentren fuera de los límites de control

b) ó Dentro de límites pero que su comportamiento presente:

> tendencias

> adhesión a la línea central

> cambio brusco

Si no se presentan estos fenómenos el proceso está controlado, pero no necesariamente dentro de especificaciones

III.6 Habilidad del proceso ₍₁₁₈₎

Un proceso es hábil cuando:

- * se encuentra controlado
- * su desviación estándar es menor o igual a 1/6 del rango especificado
- * su media está centrada con la media especificada

Los dos primeros puntos son indispensables. El tercero dependerá de la dispersión del proceso. La habilidad potencial (Cp) significa que el proceso "puede" cumplir con la especificación aunque en la realidad no lo haga. Su fórmula es:

$$Cp = \frac{LSE - LIE}{6 \sigma'}$$

La habilidad real (Cpk) señala que el proceso realmente está cumpliendo con la especificación. Su fórmula es:

$$Cpk = Cp (1 - k)$$

$$k = 2D / LSE - LIE ; M = LSE + LIE / 2 ; D = |M - \bar{X}|$$

LSE = Limite superior de especificación

LIE = Limite inferior de especificación

σ = Desviación estándar

\bar{X} = Media aritmética

$\bar{\bar{X}}$ = Media de medias aritméticas

Cpk puede ser igual o menor al Cp pero nunca mayor, cuando el:

* $Cp > 0 = 1$ el proceso es hábil potencialmente para $\pm 3\sigma$

* $Cp > 0 = 1.33$ el proceso es hábil potencialmente para $\pm 4\sigma$

* $Cp < 1$ el proceso no es hábil (ni real ni potencialmente). Por lo tanto no se están cumpliendo las especificaciones del cliente, ni se cumplirán.

Mientras mayor sea el Cp más hábil es el proceso potencialmente.

Los mismos parámetros que se aplican para el Cp se aplican al Cpk con la variante de que se sustituye la palabra potencial por realmente ó sea el proceso es hábil realmente.

Lo que se busca es que el Cpk sea al menos igual a 1, este valor indica que las lecturas que se toman en un proceso se encuentran dentro de especificación y que el proceso está controlado; garantizando así la calidad al cliente

III.7 Validación de métodos analíticos (3,17)

La validación de un proceso no estaría completa si no cuenta con un método analítico validado que respalde la confiabilidad de los resultados obtenidos.

La validación de métodos analíticos es parte fundamental del desarrollo de una nueva formulación y de la técnica de análisis de control de calidad de una forma farmacéutica, ya que es durante esta secuencia de pruebas y análisis en donde se puede detectar si el estudio, que se está evaluando sistemáticamente, cumple con los propósitos para los cuales fue diseñado. Con la validación del método analítico queda establecido, por estudios de laboratorio la capacidad del método, y que este satisface los requerimientos para las aplicaciones analíticas deseadas (18)

Es de tomarse en cuenta que en la aplicación de los criterios de evaluación de un método analítico prevalece la experiencia y el criterio de la persona que lleve a cabo la evaluación.

La información requerida para la validación de un método varía dependiendo de la naturaleza del método. En general los métodos analíticos se pueden agrupar dentro de las tres categorías siguientes

Categoría I Métodos analíticos para la cuantificación de los principales componentes o de los principios activos (incluyendo conservadores) en productos farmacéuticos terminados

Categoría II Métodos analíticos para la determinación de impurezas o productos de degradación en productos farmacéuticos terminados. Estos métodos incluyen análisis cuantitativos y pruebas para límite de detección de estas impurezas o sustancias de degradación.

Categoría III Métodos analíticos para la determinación de características de ejecución (por ejemplo disolución y liberación del fármaco de la matriz que lo contiene)

Ver tabla No. 1

TABLA No.1 CATEGORÍAS DE MÉTODOS ANALÍTICOS

PARÁMETRO ANALÍTICO	CATEGORÍA I	CATEGORÍA II CUANTITATIVO	CATEGORÍA II PBAS. LIMITE	CATEGORÍA III
Linealidad	si	si	no	*
Precisión	si	si	no	si
Exactitud	si	si	*	*
Lím. detección	no	no	si	*
Límite de cuantificación	no	si	no	*
Especificidad	si	si	si	*
Tolerancia	si	si	si	si

* Puede requerirse, dependiendo de la naturaleza de la prueba específica.

Parámetros de Validación.

III.7.1 Linealidad del sistema

La linealidad del sistema es la variación de la respuesta del sistema de medición con respecto a la concentración del analito. Se realiza para asegurar la proporcionalidad directa de la respuesta obtenida en el intervalo de concentración establecido en el método analítico.

Se determina preparando una curva de calibración (concentración vs respuesta), utilizando al menos 5 diferentes concentraciones preparadas a partir de un mismo patrón y haciendo análisis cuando menos por duplicado para cada punto de concentración.

El intervalo de las concentraciones a analizar depende del propósito del método, ya sea para control de calidad o para el seguimiento de la estabilidad de un fármaco en una forma farmacéutica, y en general varía de 0 % al 150 %, en cualquier caso se debe de incluir la concentración seleccionada como 100 %.

III.7.2 Precisión del sistema.

Se define como el grado de concordancia entre los resultados de prueba individuales. Este parámetro considera solo la contribución al error atribuible al sistema de operación o medición.

Se determina por el análisis sextuplicado de una misma solución estándar correspondiente al 100 %, establecido en la linealidad del sistema. Generalmente se expresa en términos de desviación estándar relativa o coeficiente de variación

III.7.3 Especificidad

Es la capacidad de un método analítico para medir exacta y específicamente al analito en presencia de otros componentes que estén presentes en la muestra

Se demuestra estableciendo experimentalmente que los excipientes y sustancias relacionadas al principio activo no interfieren con la medición del analito.

Se determina adicionando sustancias relacionadas, subproductos de síntesis o productos de degradación conocidos a placebos del producto. Las muestras degradadas son analizadas con la técnica propuesta, verificando que los productos de degradación puedan ser separados de la sustancia de interés

III.7.4 Linealidad del método.

Es la habilidad de un método analítico para asegurar que los resultados analíticos obtenidos directamente, o bien mediante una transformación matemática bien definida, son proporcionales a la concentración de la sustancia dentro de un intervalo de concentración en el cual la respuesta es lineal

Se determina por el método de recobro de sustancia de referencia o principio activo adicionado a placebo. Se adicionan al placebo, preparado íntegramente, cantidades conocidas del analito, cuando menos a seis niveles de concentración dentro de los cuales debe estar incluido el 100 %, además de una concentración por arriba y otra por abajo de éste.

La linealidad se expresa en términos de la varianza en torno a una recta de regresión lineal formada entre la cantidad recuperada y cantidad adicionada, donde la pendiente (m) debe de ser aproximadamente igual a uno y el intercepto (b) igual a cero.

Además se hacen pruebas de "t" de student, para establecer los límites de confianza para el porcentaje recuperado y se calcula también el coeficiente de variación existente entre las diferentes recuperaciones.

III.7.5 Exactitud del método

Es la medida de la concordancia entre los resultados del método analítico y el valor real de una muestra obtenidos experimentalmente.

Se determina de, cuando menos, seis placebos cargados de manera independiente con la cantidad necesaria de la sustancia de interés para obtener la concentración del 100 %. Haciendo el análisis propuesto en las mismas condiciones de operación y por el mismo analista. El porcentaje recuperado y el coeficiente de variación deberán de estar dentro del rango que especifique la metodología de análisis propuesta.

III.7.6 Precisión del método

Es una medida del grado de reproducibilidad y/o repetibilidad del método analítico, bajo las condiciones de operación. Generalmente se expresa en términos de desviación estándar o coeficiente de variación.

Repetibilidad

Es la concordancia obtenida entre determinaciones independientes realizadas por un solo analista, usando los mismos aparatos y técnicas de análisis.

Reproducibilidad

Es la concordancia entre determinaciones independientes realizadas por diferentes analistas, en diferentes días, en el mismo y/o en diferentes laboratorios, utilizando el mismo o diferentes equipos.

La prueba se lleva a cabo haciendo seis determinaciones, de un mismo lote de producto terminado. Los análisis se hacen por dos químicos distintos en dos días diferentes. Siendo en total doce muestras analizadas.

En esta prueba se calcula la desviación estándar relativa y análisis de varianza.

III.7.7 Estabilidad de la muestra

Es la propiedad de la muestra lista para su cuantificación, de mantener sus propiedades fisicoquímicas y la concentración de las sustancias de interés en un tiempo determinado.

Se determina mediante la comparación de los resultados de los análisis iniciales de tres muestras con los obtenidos de las mismas muestras después de permanecer por un tiempo determinado en diferentes condiciones.

Las muestras son almacenadas bajo distintas condiciones (por ejemplo: temperatura ambiente, refrigeración, protegidas de la luz, etc.), durante un tiempo pre-establecido por el analista dependiendo de las propiedades fisicoquímicas de la sustancia, y reanalizadas bajo las mismas condiciones de operación, utilizando una solución de referencia recientemente preparada, para cada tiempo, de acuerdo a lo establecido en el método analítico.

La determinación debe ser efectuada por un mismo analista.

III.7.8 Sensibilidad

Esta se evalúa tanto cualitativamente, como cuantitativamente mediante:

a) Límite de detección 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.

b) Límite de cuantificación Es la menor concentración de una sustancia en una muestra, la cual puede ser determinada con precisión y exactitud aceptables, bajo las condiciones de operación establecidas.

III.7.9 Tolerancia

Es la flexibilidad que tiene un método analítico para que los resultados analíticos obtenidos de el análisis de la misma muestra bajo condiciones diferentes de operación sean reproducibles en diferentes laboratorios o por diferentes analistas; cuando se varía lotes de reactivos, temperatura de operación, longitud y vida de columna, proporción de solventes del sistema de elución, velocidad de flujos, etc.

Al igual que en una validación de proceso, en una validación de método analítico se tiene que documentar toda evidencia y cumplir con una serie de requisitos como:

- a) Elaborar un protocolo de validación donde este incluido el diseño de experimentos para la evaluación de los parámetros.
- b) Tener equipos calibrados y validados.
- c) Personal técnico entrenado en la aplicación de métodos analíticos.
- d) Implementación del método validado bien documentado.

III.8 Generalidades de tabletas

Las tabletas se pueden definir como formas farmacéuticas sólidas de dosificación uniforme que contienen principios activos y excipientes adecuados, y se preparan por compresión o moldeado.

Las tabletas continúan siendo una forma farmacéutica popular por las ventajas que ofrecen al fabricante (sencillez, economía de la preparación, estabilidad, conveniencia para envasar, transportar y expedir), también al paciente le proporciona exactitud de dosis, así como fácil vía de administración.

III.8.1 Componentes

Los excipientes comúnmente empleados en la formulación de tabletas son:

- **Diluentes:** son sustancias que se utilizan para ajustar el peso de la tableta, algunos son: almidón, sacarosa, celulosa microcristalina (avicel), carbonato de calcio y sulfato de calcio.
- **Aglutinantes:** son agentes que se utilizan para dar cohesividad al material en polvo, ocasionando con esto granulados de dureza y tamaño considerable, evitando que las tabletas se rompan con facilidad o que se deshagan al manipularlas. Se usan rangos de 2 al 15 %, algunos son fécula de maíz, polivinilpirrolidona, carboximetilcelulosa, gretina y sacarosa (13).
- **Desintegrantes:** son sustancias que se adicionan a la formulación para facilitar la ruptura o desintegración de la tableta, los cuales funcionan hinchándose al absorber la humedad. Algunos son fécula de maíz, carboximetilcelulosa y celulosa microcristalina, en un rango del 5 al 20 %.
- **Deslizantes y Lubrificantes:** asegura la fluidez de los granulos (efecto deslizante), previene la adhesión del material en la superficie de la matriz, punzones y tolva alimentadora (efecto antiadherente); reduce la fricción interparticular y facilita la salida de la tableta de la matriz. el rango en que se utilizan es del 0.1 al 5 %, algunos son estearato de magnesio, ácido esteárico, talco, polietilenglicol y almidón.
- **Colorantes:** confieren color a las tabletas, haciendo su presentación más agradable, además se facilita la identificación del producto.

III.8.2 Métodos de fabricación

Las tabletas como todas las demás formas farmacéuticas requieren de procedimientos de fabricación confiables, que no ocasionen variaciones ó pérdidas en la actividad del medicamento, no obstante las elevadas velocidades de producción de éste.

Existen tres procedimientos de fabricación de tabletas: granulación húmeda, doble compresión y compresión directa. Los dos primeros procedimientos requieren de un tratamiento previo (granulación), para poder lograr la formación de la tableta.

1) Granulación húmeda

Es el procedimiento de fabricación más utilizado, consiste en preparar una mezcla de principio y diluyente, la cual se humedece con suficiente cantidad de solución aglutinante, hasta formar una pasta consistente.

Al pasar la masa por un tamiz adecuado adquiere la forma de granulado. Después de obtener el granulado, se mete a un horno para secarse a baja temperatura el tiempo necesario.

Ya seco el granulado se pasa por un tamiz más cerrado, adicionándose posteriormente el desintegrante y lubricante, quedando así la mezcla lista para la compresión.

2) Granulación por compresión

La precompresión se utiliza como método preliminar en los casos en que la granulación húmeda no es conveniente, por ejemplo: cuando el principio activo se descompone con la humedad o las temperaturas de secado.

La preparación del granulado se efectúa bajo condiciones secas. Se mezcla el principio activo con el aglutinante, desintegrante, lubricante y diluyente; posteriormente la mezcla se comprime en una máquina de compresión de gran potencia, formándose una tableta de gran tamaño.

Estas son molidas y pasadas por un tamiz apropiado al tamaño final del granulado. Finalmente se adiciona más lubricante al granulado, se mezclan y se comprime la mezcla.

3) Compresión directa

Es un procedimiento de fabricación en el que se debe contar con un material que reúna determinadas características y físicas.

La estructura cristalina de estos materiales es un factor determinante para que la sustancia pueda comprimirse directamente, además de la uniformidad de tamaño de partícula, cohesión, y buen flujo entre otras.

El procedimiento de fabricación por compresión directa consiste únicamente en tamizar y mezclar todos los componentes, para finalmente realizar la compresión.

III.9 Generalidades de Cimetidina

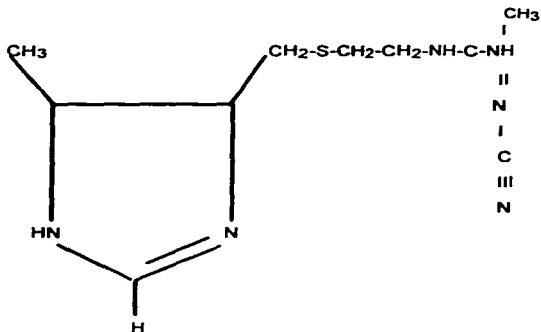
III.9.1 Nombres químicos (7,15)

- a) N⁺ - ciano-N-metil-N' - [2-[[[(5-metil-1H-imidazol -4-il)metil]tio]etil]guanidina,
- b) 1-ciano-2-metil-3-[2[[[(5metilimidazol-4il)metil]tio]etil]guanidina
- c) Cimetidina

III.9.2 Fórmula condensada:



III.9.3 Estructura:



III.9.4 Propiedades físicas y fisicoquímicas

Polvo blanco cristalino, inodoro o con suave olor a mercaptano; sabor amargo. Punto de fusión 140 - 143.5 °C. Solubilidad a 20 °C (mg/ml): agua 5, etanol 58, cloroformo 1, isopropanol 13.2, metanol 122.0 (8)

Presenta vanos máximos de absorción en la región ultravioleta: en ácido sulfúrico 0.1 N a 218 nm; en etanol 95 % a 220 nm, en ácido clorhídrico 0.1 N a 216 nm. La cimetidina tiene un pKa = 6.8

III.9.5 Usos

La cimetidina es un antagonista de los receptores histaminicos de las células parietales del estómago. Como consecuencia produce inhibición de las secreciones ácidas en el estómago, esta inhibición se presenta en otros procesos en donde existen de por medio receptores para la histamina.

Debido a estas propiedades, la cimetidina es empleada en el tratamiento de la úlcera gástrica y duodenal, así como en algunos otros procesos donde la inhibición de la secreción ácida del estómago pueda resultar benéfica, tal es el caso del síndrome de Zollinger-Ellison, esofagitis péptica y úlcera causada por tensiones.

III.9.6 Farmacocinética

El compuesto se absorbe rápidamente después de una administración oral; cerca del 15 - 20 % aparece ligado a proteínas plasmáticas, lo cual no tiene ningún significado farmacológico. En ratas y perros presenta una vida media de 90 a 120 minutos; en humanos se ha establecido una vida media de 123 ± 12 minutos en la sangre. La cimetidina presenta una biodisponibilidad promedio de 70 % cuando es comparada con una inyección intravenosa. Una pequeña porción es metabolizada por efecto del primer paso en el hígado; su distribución en todos los tejidos es uniforme de donde es rápidamente eliminada con excepción del hígado, riñón y corteza adrenal. Estudios por cromatografía de líquidos de alta resolución indican que del 56 al 85 % de la cimetidina es excretada sin cambios; 30 % es excretada como sulfóxido; de 5 a 8 % como hidroximetil; 2% como guanilurea y de 7 a 17 % como material no identificado.

III.9.7 Efectos adversos

Ocasionalmente puede ocurrir erupciones cutáneas, diarrea y disnea; así mismo se puede presentar confusión mental, sobretudo en pacientes de edad avanzada. Algunos otros efectos adversos reportados, incluyen ginecomastia, cambios reversibles en el funcionamiento del hígado, fiebre, arritmias cardíacas, entre otros. En ciertos casos se ha reportado neutropenia, aún cuando se han establecido superficialmente las causas de este efecto adverso. (9)

III.9.8 Dosis

La dosis usual por vía oral para adultos es de 300 mg, 4 veces al día y se ha establecido un rango de dosis máxima de 1.2 a 2.4 g diariamente.

Por vía intravenosa es administrada comúnmente en soluciones de 300 mg de cimetidina en 20 mL de cloruro de sodio 0.9 M o por infusión en 100 mL de dextrosa al 5 %.

III.10 Generalidades de Cromatografía

Las formulaciones farmacéuticas en la actualidad no solo cuentan con uno ó dos principios activos sino también con otros materiales inertes. Con el fin de asegurar la calidad y la estabilidad del producto final, se debe contar con un método capaz de separar el principio activo de los excipientes y aún más de los posibles productos de descomposición que puedan surgir durante su vida de anaquel.

Entre las técnicas más utilizadas para la cuantificación de estas formulaciones existe un grupo de métodos altamente eficientes llamados colectivamente cromatografía.

III.10.1 Definición

La cromatografía es un método físico de separación en el cual los componentes que se van a separar se distribuyen entre dos fases, una de estas fases constituye una capa estacionaria de gran área superficial, la otra es un fluido que eluye a través o a lo largo de la fase estacionaria.

(5)

III.10.2 Tipos de cromatografía

La fase estacionaria puede ser un sólido o un líquido y la fase móvil puede ser un líquido o un gas. De este modo, todos los tipos de cromatografía que se conocen se clasifican en 4 categorías como se muestra en la tabla No.2, líquido-sólido, gas-sólido, líquido-líquido y gas-líquido.

TABLA No. 2 TIPOS DE CROMATOGRAFÍA

FASE ESTACIONARIA	SOLIDO		LIQUIDO	
FASE MÓVIL	LIQUIDO	GAS	LIQUIDO	GAS
	Cromatografía de (exclusión)	Cromatografía (adsorción)	Cromatografía de partición gel	Cromatografía (partición)
	Filtración en gel		Cromatografía en papel	
	Permeación en gel		Cromatografía en capa delgada	
	Cromatografía de intercambio iónico			
	Cromatografía de (adsorción)			
	Fase enlazada (par iónico) (supresión iónica)			

1) Cromatografía de exclusión

La separación de los componentes de la muestra se realiza de acuerdo al tamaño de las moléculas, las mas pequeñas penetran en la mayoría de los poros de la fase estacionaria, por lo tanto serán retenidas mayor tiempo que las moléculas grandes, las cuales pasarán libremente a través de la columna que por su tamaño no penetraran en los poros. Los materiales usados como relleno en la fase estacionaria son geles poliméricos rígidos, con un tamaño de poro controlado.

El tiempo de retención de cada compuesto estara en relación inversa a su peso molecular; menor tiempo de retención para compuestos con mayor peso molecular

2) Cromatografía de intercambio iónico

La separación por intercambio iónico se basa en la competencia entre la fase móvil y la muestra iónica por los sitios o grupos activos de una resina intercambiadora de iones que conforman la fase estacionaria

3) Cromatografía de adsorción

Separa compuestos de acuerdo a la polaridad por grupos funcionales, a través de etapas de adsorción - desorción. La fase estacionaria está compuesta por partículas con grandes áreas de contacto que retienen a las moléculas de la muestra afines por atracción iónica

4) Cromatografía de partición.

La retención y separación de los compuestos se basa en las diferentes interacciones a las cuales se encuentran sometidos los solutos en el seno de la fase móvil y en el de la fase estacionaria, es decir, depende de las diferencias de solubilidad de los solutos entre las dos fases

Las fases móvil y estacionaria se usan de diferente polaridad. Si la fase móvil es polar y la fase estacionaria no polar, la cromatografía se refiere como de fase inversa, por el contrario si la fase móvil es no polar y la fase estacionaria polar la cromatografía se considera como de fase normal.

III.11 Cromatografía de líquidos de alta resolución

El desarrollo tecnológico durante la década pasada en cuanto a instrumentación y empaques de columnas dio como resultado que La Cromatografía de Líquidos de Alta Resolución (CLAR) o High Performance Liquid Chromatography (HPLC), sea uno de los métodos de separación más utilizados al igual que de cuantificación en una gran cantidad de muestras. Los análisis realizados en CLAR son rápidos y confiables (reproducibilidad) además de que se puede detectar cantidades muy pequeñas como de 200 picogramos

En cromatografía de líquidos la migración diferencial es la consecuencia del equilibrio de distribución de los componentes de una mezcla entre la fase estacionaria y la fase móvil

III.11.1 Equipo

Normalmente un cromatógrafo de líquidos cuenta con los componentes que se representan en la figura 2

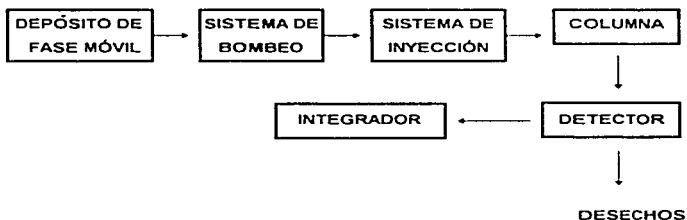


FIG. No. 2 COMPONENTES DE UN EQUIPO CROMATOGRÁFICO DE LÍQUIDOS

1) Fase móvil

La composición de la fase móvil influye de manera significativa en la eficiencia cromatográfica y debe ser controlada cuidadosamente (la composición puede tener un mayor efecto que la temperatura sobre el factor de capacidad). En la cromatografía de adsorción y partición, la fase móvil puede modificarse con otro disolvente, mientras que en la cromatografía de intercambio iónico tanto el pH como la fuerza iónica y la modificación del disolvente, pueden cambiar los factores de capacidad.

Los requisitos del disolvente para obtener una buena cromatografía son

- Todos los disolventes deben de ser filtrados antes de entrar al sistema cromatográfico
- La muestra debe ser soluble en la fase móvil
- Los disolventes deben tener alta pureza y no interferir con el análisis

- La polaridad del disolvente debe controlarse para producir valores de k' entre 1 y 10.
- Los disolventes deben de preferencia estar libres de conservadores.
- El agua destilada que se utiliza debe tener alta pureza y no guardarse por largo tiempo.
- Fácil disponibilidad a precio razonable.
- Punto de ebullición elevado.
- Baja viscosidad .

2) Sistema de bombeo

El sistema de bombeo de alta presión impulsa la fase móvil a través de la columna, manteniendo un flujo constante, esto debe ser preciso y reproducible.

3) Sistema de inyección

Existen varios mecanismos de introducción de la muestra en la columna.

- a) En forma directa, inyectando con una microjeringa a través de un sello localizado en el puerto de inyección ó justo a la cabeza de la columna y que comúnmente se conoce como séptum, el cual solo se cierra al sacar la microjeringa.
- b) Con válvula de inyección, algunos sistemas incorporan un depósito calibrado (loop) en el cual la muestra será transferida a la corriente del flujo de la fase móvil.
- c) En forma automática, mantiene la reproducibilidad y confiabilidad porque se eliminan factores que puedan contribuir a incrementar el error por manipulación.

4) Columna

La columna contiene a la fase estacionaria que debe ser térmicamente estable y químicamente inerte con la fase móvil al igual que con los solutos.

La tecnología de la columna está basada en el uso de columnas de diámetro interno pequeño (2-5 mm) y de empaques con tamaño de partícula pequeño (3-50 μm) que permiten el equilibrio rápido entre la fase móvil y la fase estacionaria.

Esta tecnología de columna de tamaño de partícula pequeño, requiere sistemas de bombeo de alta presión capaz de dispersar la fase móvil a alta presión y flujo de varios mililitros por minuto a través de esa gran superficie. Ya que frecuentemente es necesario emplear cantidades pequeñas de analito (usualmente menos de 20 μg), son necesarios detectores sensibles. Con

estas características la cromatografía de líquidos puede dar separaciones a alta velocidad comparables con las obtenidas en cromatografía de gases, con la ventaja de que pueden analizarse materiales no volátiles ó térmicamente inestables.

La forma en la que se separa una muestra por CLAR, es solubilizando la muestra en un solvente adecuado. Posteriormente la muestra se introduce por medio de un mecanismo de inyección a la columna. La muestra emigra en el interior de la columna debido al flujo continuo de la fase móvil, pero la velocidad con la cual emigra está en función del equilibrio de distribución, es decir, los componentes de la muestra que tienen afinidad preferente por la fase estacionaria emigrarán más lentamente que aquellos que tienen afinidad preferente por la fase móvil, los cuales se monitorean por un detector que manda una señal para que sea transmitida por el registrador el cual proporciona los datos en forma de gráfica.

Precauciones que se deben tener al utilizar una columna:

- Proteger la columna de vibración o golpes
- No sobrepasar el límite de presión
- No someter la columna a cambios bruscos de presión
- Proteger la columna de cambios rápidos en la composición de disolventes
- Usar la columna a pH adecuados según lo especifique el proveedor
- No usar soluciones reguladoras de citrato y carbonato de amonio cuando lo especifique el proveedor
- Evitar la precipitación de la muestra en el interior de la columna

Las diferentes formas de cromatografía líquida más usadas son:

intercambio iónico, partición, adsorción y exclusión. En la tabla No. 3 se mostrarán las fases estacionarias y fases móviles utilizadas para los diferentes métodos.

Tabla No. 3 Fases Estacionaria y Móvil más comunes en CLAR

TIPO		FASE ESTACIONARIA		FASE MÓVIL	APLICACIONES
ADSORCIÓN		GEL SÍLICE		HEXANO, CLOROFORMO ISOPROPANOL	ÉTERES. ESTERES. VITAMINAS LIPOSOLUBLES
		ALÚMINA		HEXANO, CLOROFORMO ISOPROPANOL	AMINAS
PARTICIÓN	FASE NORMAL	FASE ENLAZADA	AMINO CIANO DIOL. FENIL	HEXANO. CLOROFORMO ISOPROPANOL. HEXANO AGUA. Na_2PO_4 0.1 M	AZÚCARES NITRODERIVADOS PROTEÍNAS, PEPTIDOS
	FASE INVERSA		DIMETILSILANO OCTILSILANO OCTADECILSILANO	MeOH. H_2O . CH_3CN MeOH. H_2O . CH_3CN MeOH. H_2O . CH_3CN	AMINAS. FENOLES. VITAMINA CATECOLAMINAS ANALGÉSICOS. AMINAS
INTERCAMBIO IÓNICO		INTERCAMBIADOR FUERTE DE CATIONES		Na_2HPO_4 0.01 - 0.1 M	VITAMINAS PURINAS, AMINOACIDOS
		INTERCAMBIADOR FUERTE DE ANIONES		Na_2HPO_4 0.01 - 0.1 M	NUCLEÓTIDOS
		INTERCAMBIADOR DÉBIL DE ANIONES		H_3PO_4 0.01 - 0.05M	CARBOHIDRATOS

5) Detectores

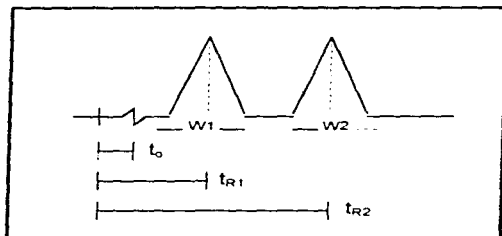
Pueden ser de dos tipos: aquellos que miden alguna propiedad del soluto y la fase móvil y los que miden alguna propiedad del soluto únicamente.

El detector más utilizado para medir las propiedades del soluto es el de absorción (UV/VIS); los hay con longitud de onda fija y con longitud de onda variable, los más sencillos se fijan a la longitud de onda de 254 nm, dado que la mayoría de los componentes orgánicos absorben a esta longitud o por lo menos cerca de ella. Los detectores de onda fija tienen la ventaja de que son menos caros y de alta sensibilidad, siendo capaces de detectar sustancias del orden de nanogramos. Por otra parte los detectores de longitud de onda variable la ventaja que presentan es la de poder analizar más sustancias que con el de onda fija, debido a que la lámpara utilizada es de deuterio ó de arreglo de diodos, implicando esto mayor costo.

Otros detectores utilizados aun que con menos frecuencia son: índice de refracción, electroquímicos, infrarrojo y de fluorescencia.

III.11.2 Parámetros fundamentales en cromatografía de líquidos de alta resolución

El objetivo fundamental en la cromatografía de líquidos es el de obtener una separación adecuada de los componentes de una muestra, la forma en que recoge los resultados es por medio de un gráfico llamado cromatograma.



Donde:

t_0 = tiempo requerido para que un componente no retenido pase a través de la columna.

t_{R1} y t_{R2} = tiempo de retención de los picos correspondientes.

W_1 y W_2 = ancho del pico medido en su base

Los parámetros que hay que considerar para que se lleve a cabo una buena separación son: tiempo de retención, factor de capacidad, número de platos teóricos, selectividad y resolución.

a) Tiempo de retención (t_R)

Es el tiempo que transcurre desde que se deposita la muestra en el sistema cromatográfico hasta el tiempo máximo de elución del soluto. El tiempo de retención es medido del inicio de la inyección a la altura máxima del pico del soluto; es una función que depende del largo de la columna o fase estacionaria, de la velocidad de la fase móvil, de la afinidad del soluto por la fase estacionaria y de la temperatura de la columna.

b) Factor de capacidad (k')

Es la medida de la retención de un componente. A mayor valor de k' , es mayor la capacidad de la columna y más retenido será el pico.

El rango óptimo de k' es $1 < k' < 10$

$$k' = \frac{t_R - t_0}{t_0}$$

Donde:

t_R = tiempo de retención del pico de interés

c) Número de platos teóricos (N)

Es una medida de la difusión de la banda de un pico a través del sistema cromatográfico.

$$N = 16 (t_R / W)^2$$

N es un valor útil para medir la habilidad relativa de la columna. A menor difusión de la banda, es más alto el número de platos teóricos.

d) Resolución (R)

Es el grado de separación entre dos picos.

Si R es 1 ó 1.5, se resuelven dos picos de igual área en un 95 ó 99.7 % respectivamente.

$$R = \frac{2(t_{R2} - t_{R1})}{W1 + W2}$$

Donde:

t_{R1} y t_{R2} = tiempo de retención

$W1$ y $W2$ = ancho del pico medido en su base

e) Selectividad (α)

Mide la habilidad de una columna para separar dos componentes debido a sus diferentes afinidades y por tanto a su diferente retención.

Cuando $\alpha = 1$, la resolución es cero. Las columnas con valores suficientemente altos, pueden proporcionar excelente separación.

$$\alpha = \frac{K_2}{K_1} = \frac{t_{R2} - t_0}{t_{R1} - t_0}$$

Donde:

K_2 = Factor de capacidad del pico 2

K_1 = Factor de capacidad del pico 1

CAPITULO IV

PARTE EXPERIMENTAL

IV.1 VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO

IV.1.1 Actividades a realizar

- a) Selección y optimización de la metodología analítica**
- b) Preparación del placebo**
- c) Ensayos de validación**
 - I Especificidad del método de medición**
 - II Linealidad del sistema**
 - III Precisión del sistema de medición**
 - IV Linealidad del método**
 - V Exactitud del método**
 - VI Precisión del método de medición (repetibilidad y reproducibilidad)**

A) Selección y optimización de la metodología analítica

Selección del método analítico

Existen dos métodos reconocidos oficialmente para la cuantificación de Cimetidina en tabletas, los cuales se encuentran señalados en la FEUM 5ed. (pag. 1057 y 1058) y en la USP XXIII. (pag. 373). Sin embargo, se decidió no emplear ninguno de ellos por las siguientes razones:

- En estos compendios no está descrito que excipientes son compactibles con el análisis y no se puede asegurar su especificidad.
- Al aplicar el método propuesto por la USP XXIII, se obtiene un pico de Cimetidina ensanchado y coleado. La fase móvil utilizada está compuesta de metanol - agua (20:80).
- El método de la FEUM 5ed. propone una fase móvil compuesta en su mayor parte de acetonitrilo, lo cual incrementa el costo por análisis, razón por la cual no fue utilizado. Sin embargo, se obtiene un pico agudo y simétrico, lo cual sugiere que el acetonitrilo es el disolvente que proporciona tales características del pico.

Optimización del método

La realización experimental de las técnicas propuestas en la revisión bibliográfica y oficial, tuvo resultados poco satisfactorios, que propiciaron el tomar la decisión de optimizar el método de la USP de la siguiente manera:

- Sustitución del metanol de la fase móvil por acetonitrilo en el mismo volumen.
- Adición de una pequeña proporción de trietilamina para disminuir el factor de coleo de la señal de la Cimetidina.
- Ajustar el pH de la fase móvil a un valor tal que la Cimetidina se encuentre en forma ionizada, y permitiendo así la solubilidad en la fase móvil.

En base a los resultados obtenidos experimentalmente se establecieron las condiciones cromatográficas adecuadas para el análisis cuantitativo de Cimetidina por Cromatografía de líquidos de alta resolución

I.- Sistema cromatográfico

Equipo:	Cromatógrafo de Líquidos Beckman DU 68
Columna:	Nova-Pak C ₁₈
Fase móvil:	Acetonitrilo - Agua - Tretilamina (200 : 799.2 : 0.8), ajustar pH con ácido fosfónico al 85 %
Detector:	U V $\lambda = 220$ nm
Vol. de inyección:	20 μ L
Vel. de flujo:	0.5 mL/min
Temperatura:	Ambiente
pH	3.0 \pm 0.2
Tiempo de corrida:	2.5 minutos

II.- Material, reactivos y equipo empleados

Material

Embudos de tallo largo de plástico
Filtro de membrana Durapore HVL P 0.45 μ y θ 47 mm
Matraces volumétricos de 10, 50, 100, 200 mL
Microjeringa Hamilton
Papel glassine
Papel Whatman No. 41
Pipetas graduadas 1 y 5 mL
Pipetas volumétricas de 1, 4, 5, 6, 10 y 15 mL
Probeta graduada de 1.0 L
Tubos de ensayo

Reactivos

Sustancia de referencia de Cimetidina USP

Materias primas para la elaboración del placebo:

Lactosa monohidratada USP

Almidón de maíz USP

Estearato de magnesio USP

Color amarillo

Color azul

Primojel

Metanol grado cromatográfico

Acetonitrilo grado cromatográfico

Ac. fosfórico al 85 % R.A

Trietilamina R.A

Agua destilada

Equipo

Balanza analítica Sartorius Basic Modelo Baillos

Baño de Ultrasonido

Bomba de vacío

Campana de extracción Alder

Cromatógrafo de Líquidos Beckman DU 68 System Gold Programmable Solvent Module 126

Equipo de filtración al vacío

Potenciometro Chemcadetl

III.- Preparación de la fase móvil

En una probeta graduada de 1000 mL medir 200 mL de acetoniitrilo grado cromatográfico, adicionar 0.8 mL de trietilamina y agregar agua en cantidad suficiente para completar 1.0 L, homogenizar. Ajustar el pH con ácido fosfórico al 85 %, el pH se debe encontrar entre 3.0 ± 0.3 .

Posteriormente filtrar la fase a través de un filtro de membrana de 0.45 micras. Finalmente, desgasificar 5 minutos en baño de ultrasonido.

IV.- Preparación de la sustancia de referencia de Cimetidina

Pesar 20 mg de sustancia de referencia Cimetidina y colocarlos en un matraz aforado de 100mL. Adicionar 5 mL de metanol grado cromatográfico. Llevar a baño de ultrasonido 5 minutos.

Aforar con fase móvil y llevar a baño de ultrasonido durante 10 minutos.

Filtrar la solución anterior a través de papel Whatman No. 41 desechar los primeros mililitros, de la solución filtrada medir una alícuota de 5 mL y colocarla en un matraz volumétrico de 50 mL.

Aforar con fase móvil y homogeneizar.

La concentración teórica de Cimetidina es de 20 mcg/mL. Inyectar 20 µL de esta solución al sistema cromatográfico, utilizando para ello una microjeringa.

V.- Preparación de la muestra analítica

Determinar peso promedio de 20 tabletas y molerlas hasta obtener un polvo fino.

Pesar de este, el equivalente a 20 mg de Cimetidina (27.3 mg de polvo) y transferirlos a un matraz volumétrico de 100 mL.

Adicionar 5 mL de metanol grado cromatográfico y llevar a baño de ultrasonido 10 minutos.

Filtrar la solución anterior a través de papel Whatman No. 41, desechar los primeros mililitros, de la solución filtrada medir una alícuota de 5 mL y transferirla a un matraz volumétrico de 50 mL.

Aforar con fase móvil y homogeneizar.

La concentración teórica de Cimetidina es de 20 mcg/mL. Inyectar 20 mL de esta solución al sistema cromatográfico, utilizando para ello una microjeringa.

Cálculos:

$$\frac{\text{Área Pb}}{\text{Área Sust. ref.}} \times [\text{Sust. ref}] \text{ final} \times \frac{\text{Aforos Pb}}{\text{Pesada Pb}} \times \frac{\text{Aforos Pb}}{\text{Alicuota Pb}} \times \text{Peso prom} \times P/100$$

= mg de CIMETIDINA

Donde:

Sust. ref = SUSTANCIA DE REFERENCIA
[Sust.ref] final = CONCENTRACIÓN FINAL DE SUSTANCIA DE REFERENCIA
Pb = PROBLEMA
P = PUREZA DE LA SUSTANCIA DE REFERENCIA
Peso prom. = PESO PROMEDIO

B) Preparación del placebo

Se prepararon 100 gramos de placebo (todos los excipientes excepto el principio activo) de la formulación, conforme a la orden de manufactura del proceso; y que en la parte experimental de la validación del proceso será explicada detalladamente

C) Ensayos de la validación

I. Especificidad del método de medición

Determinar el grado de respuesta que generan las siguientes variables: el solvente con el que se extrae la Cimetidina de la forma farmacéutica, el placebo de la formulación y la sustancia de referencia de Cimetidina en la concentración de 20 mcg/mL

Inyectar de cada variable 20 μ L al sistema cromatográfico con un microjeringa, para poder identificar posibles interferencias

II. Linealidad del sistema

La linealidad del sistema se determino preparando una curva de calibración de la respuesta del equipo contra la cantidad adicionada del principio activo, a los niveles de 50, 80, 100, 120 y 150 %, partiendo de una solución patrón preparada de la siguiente forma:

Pesar 40 mg de sustancia de referencia de Cimetidina y transferir a un matraz volumétrico de 200 mL. Adicionar 10 mL de metanol grado cromatográfico, llevar a baño de ultrasonido 5 minutos. Aforar con fase móvil y homogenizar. De esta solución preparar diluciones con fase móvil, para obtener concentraciones de 10, 16, 20, 24 y 30 mcg/mL

Inyectar 20 mL de la solución correspondiente en el sistema cromatográfico, utilizando para ello una microjeringa, esta operación se realizará por triplicado para cada concentración

Registrar los resultados de la respuesta obtenida en áreas de los pico calcular los valores de la pendiente (m), ordenada al origen (μ) y factor de correlación (r).

III.- Precisión del sistema

Preparar 100 mL de solución patrón (concentración 200 mcg/mL), como se indica en la linealidad del sistema.

De la solución patrón tomar una alícuota de 5 mL y transferirla a un matraz volumétrico de 50 mL. Aforar con fase móvil y homogeneizar, esta operación se realiza 6 veces consecutivamente. Inyectar 20 μ L de la solución correspondiente en el sistema cromatográfico, utilizando para ello una microjeringa.

Calcular los valores de media (\bar{x}), desviación estándar (σ) y desviación estándar relativa (DER).

IV.- Linealidad del método

Preparar una curva de calibración de cantidad recuperada contra cantidad adicionada de principio activo, a los niveles 80, 100 y 120 %, mediante el método de adición de sustancia de referencia de Cimetidina al placebo, de la siguiente manera:

Pesar 7.3 mg de placebo y transferirlo a un matraz volumétrico de 100 mL para cada nivel, adicionar la cantidad especificada de sustancia de referencia de Cimetidina en la tabla No.2, proceder como indica el método de análisis en el capítulo IV 1.1 (sección A fracción V)

Tabla No.2 Linealidad del método

Nivel %	miligramos adicionados	Vol. final (mL)	Concentración mcg / mL	No. de replicas
80	16	50	16	3
100	20	50	20	6
120	24	50	24	3

Calcular los microgramos recuperados, la m , b , r , y coeficiente de extinción (r^{-2})

V.- Exactitud del método al 100 %

Emplear los resultados del nivel al 100 % obtenidos en la linealidad del método.

Calcular el % recuperado y la DER (desviación estándar relativa).

VI.- Precisión del método de medición

Realizar el análisis como se indica en el capítulo IV 1.1 (sección A fracción V), con 2 analistas, en 2 días diferentes, por triplicado

Calcular los miligramos recuperados

Calcular la DER (desviación estándar relativa) y realizar el análisis de varianza.

IV.2 - VALIDACIÓN DE PROCESO

IV.2.1 Actividades a realizar

A) Protocolo de validación

La validación del proceso es guiada por medio de un plan experimental que se conoce como **PROTOCOLO DE VALIDACIÓN** y que a continuación se expone.

A) PROTOCOLO PARA LA VALIDACIÓN DEL PROCESO DE MANUFACTURA DE TABLETAS DE CIMETIDINA 300 mg

OBJETIVO :

Demostrar por medio de documentación escrita que el proceso de manufactura de tabletas de Cimetidina de 300 mg es confiable y reproducible bajo las mismas condiciones de operación, utilizando para ello los procedimientos, el equipo e instalaciones actuales.

1 NÚMERO DE LOTES A VALIDAR :

Los lotes a validar son 3, los cuales serán fabricados de manera consecutiva.

2. FRECUENCIA DE LA VALIDACIÓN

La frecuencia con la que se llevara a cabo la validación dependerá, de la modificación que se realice en la formulación, metodología, equipo, proveedor, instalación o límites fuera de control que alteren los atributos de calidad del producto.

3. PROCEDIMIENTOS DE APLICACIÓN :

Limpieza de áreas

Limpieza de equipo

Operación de equipos

Surtido de materias primas

Manufactura de tabletas de Cimetidina 300 mg

Preparación de solución aglutinante

Determinación de humedad por Karl Fisher

Determinación de friabilidad

Determinación de dureza

Tiempo de desintegración para tabletas

Método 1 para disolución de tabletas

Variancia de peso de tabletas

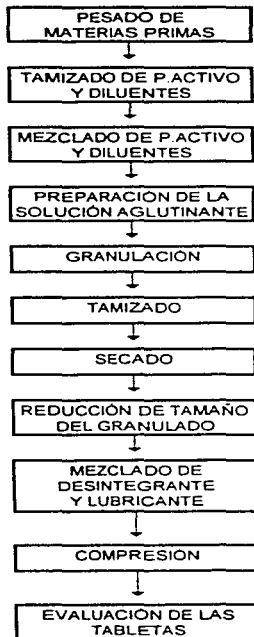
Determinación de dimensiones de tabletas

Valoración de principio activo en granulado y producto terminado

Determinación de uniformidad de contenido.

El proceso de manufactura se puede visualizar de forma simplificada en el siguiente diagrama:

Diagrama del proceso de manufactura



4. Material y Equipo :

Material

Cronómetro

Embudo de acero inoxidable altura 9 cm. $\theta = 10$ cm, abertura 1.0 cm

Malla de acero inoxidable No. 8, 18 y 20

Probeta de polietileno 25 mL

Recipiente de acero inoxidable 20 L

Regla de 30 cm

Equipo

Balanza granataria Marca: OHAUS

Báscula 10 K Marca BERKEL

Báscula 200 K Marca TOLEDO

Horno de charolas S/M

Marmita de 200 L

Mezclador de listón 100 K Sin Marca

Molino Oscilante Marca STOKES

Motor de base universal con aditamentos para distribución de tamaño de partícula ERWEKA

Tableteadora Fette P3100 (36 estaciones, punzones planos con diámetro de 10.5 mm y troquelados con el nombre del laboratorio).

Antes de iniciar el proceso de manufactura se debe verificar que:

- La orden de fabricación esté correcta
- El surtido de matenas primas y su identificación sean adecuadas
- La limpieza de áreas, equipos, material y personal se lleven a cabo de acuerdo a los procedimientos estándares de operación.
- El agua desmineralizada esté aprobada por el departamento de control de calidad

5. Formulación y Procedimiento de Manufactura

Formulación:

Cimetidina	73.17	%
Diluyente A	8.11	%
Diluyente B	15.77	%
Color	0.012	%
Desintegrante	2.44	%
Lubricante	0.5	%
Agua desmineralizada	cbp	1 tableta

Procedimiento de Manufactura

- 1.- Verificar el proceso correcto de los componentes de la formulación
- 2.- Tamizar por malla No. 20 la Cimetidina, el diluyente A y $\frac{1}{4}$ partes del diluyente B.
Se realizan 4 secciones iguales del paso 4 al 6.
- 3.- Mezclar 20 minutos la Cimetidina y los diluyentes.
- 4.- Preparar la pasta aglutinante (adicionar $\frac{1}{4}$ del diluyente B, a el agua en ebullición)
- 5.- Humedecer la mezcla del paso 3 con la pasta aglutinante y mezclar 5 minutos a 43 RPM.
- 6.- Granular y tamizar por malla No 8
- 7.- Secar el granulado a $60^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ por 25 a 30 horas.
- 8.- Tamizar por malla No.16 a 30 RPM
- 9.- Juntar las 4 secciones y mezclarlas con el desintegrante 30 minutos a 21 RPM.
- 10.- Mezclar el granulado del paso anterior con el lubricante 5 minutos a 21 RPM.
- 11.- Comprimir el granulado
- 12.- Evaluar la propiedades de las tabletas obtenidas

Se le dio seguimiento al proceso de manufactura de 3 lotes de Cimetidina tabletas antes de iniciar la validación, con el fin de determinar los parametros que se manejaran en el protocolo de validación del proceso de manufactura.

6. Variables a controlar durante el proceso de manufactura

ETAPA DEL PROCESO	VARIABLES	PRUEBAS A REALIZAR
MEZCLADO	TIEMPO DE MEZCLADO VELOCIDAD DEL MEZCLADOR TAMAÑO DE CARGA	
GRANULADO	CANTIDAD DE GRANULADO CANTIDAD DE PASTA AGLUTINANTE VELOCIDAD DEL MEZCLADOR TIEMPO DE GRANULACION TAMIZACIÓN EN HUMEDO	
SECADO	TAMAÑO DE CARGA TEMPERATURA DE SECADO TIEMPO DE SECADO	HUMEDAD
TAMIZADO EN SECO	No MALLA en Molino STOKES, a velocidad constante	DISTRIBUCIÓN DE TAMAÑO DE PARTICULA
MEZCLADO FINAL	TIEMPO DE MEZCLADO VELOCIDAD DEL MEZCLADOR TAMAÑO DE CARGA ORDEN DE ADICIÓN DE LOS EXCIPIENTES FINALES	VALORACIÓN DEL ACTIVO HUMEDAD ÁNGULO DE REPOSO DENSIDAD APARENTE DENSIDAD COMPACTADA RENDIMIENTO
COMPRESIÓN	VEL. DE COMPRESIÓN PRESIÓN PREVIA PRESIÓN DE COMPRESION TIEMPO DE COMPRESIÓN	VARIACIÓN DE PESO FRIABILIDAD DUREZA TIEMPO DE DESINTEGRACIÓN DISOLUCION DIMENSIONES DE TABLETAS. UNIFORMIDAD DE CONTENIDO

NOTA: LA CERTIFICACIÓN DE LA TABLETEADORA FUE REALIZADA PREVIAMENTE POR EL GRUPO DE CONSULTORIA " CAPE " .

VALIDACIÓN DEL PROCESO DE MANUFACTURA DE CIMETIDINA EN TABLETAS

Se fabricaran 3 lotes consecutivos fijando las variables a los parámetros enlistados a continuación:

Etapa No.1 MEZCLADO

TABLA No.1.1	
VARIABLES	PARÁMETROS
Tamaño de carga	68.6 K
Velocidad del mezclador de listón	45 rpm
Tiempo de mezclado	20.0 minutos

Etapa No.2 GRANULADO

TABLA No.2.1	
VARIABLES	PARÁMETROS
Tamaño de carga	87.6 K
Cantidad de pasta aglutinante	19.0 L.
Velocidad del mezclador de listón	43.0 rpm
Tiempo de granulación	6.0 minutos

El granulado húmedo tamizado por malla número 8 debe ser de 2.5 kilogramos por minuto

Se controlaran las variables y parámetros enlistados a continuación:

Etapa No.3 SECADO

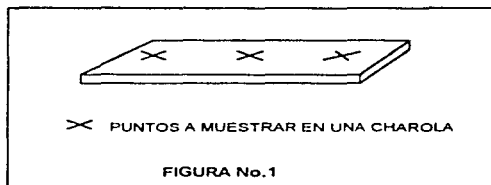
VARIABLES	PARÁMETROS
Granulado húmedo por charola	70 K
Temperatura de secado	60 - 65 °C
Tiempo de secado	25 - 30 horas

3.2 Se tomarán muestras representativas de todo el lote del granel de la siguiente forma:

De cada carro se seleccionarán las charolas de la parte superior, media e inferior, y se muestrearán 10 gramos de cada uno de los diferentes puntos de la charola, como se ilustra en la figura No. 1, posteriormente se reunirán todas las muestras y se mezclarán para tener solo una que represente cada carga.

Se determinará :

- Humedad



Criterios de aceptación

El proceso se considera válido si :

- La humedad de cada uno de los 3 lotes no se encuentra por arriba del 3.0 % ni por debajo del 1.0 %

Etapa No. 4 TAMIZADO (GRANULADO EN SECO)

Se muestrearan las 4 cargas de las que consta el total del lote una vez tamizado por malla No 16.

Se analizaran las muestras tomando para cada una, cantidades de 150 gramos para determinar

- Distribucion de tamaño de particula

Criteno de aceptacion

El proceso se considera valido si :

- Todas las muestras de todas las cargas de los 3 lotes presentan una retención de particulas no mayor según se indica a continuacion

Malla No	En no mas del
16	0 4 %
20	2 0 %
30	32 0 %
40	19 0 %
60	14 0 %
80	3 0 %
100	9 0 %
BASE	35 0 %

Se fijarán las variables a los parámetros enlistado a continuación .

Etapa No. 5 MEZCLADO FINAL

TABLA No. 5.1	
VARIABLES	PARÁMETROS
Tamaño de carga total	369 0 K
Velocidad del mezclador de doble cono	21 0 rpm
Tiempo de mezclado	5 0 min
Rendimiento	98 - 100 %

El orden de adición de los excipientes finales siempre debe ser el mismo, primero el desintegrante se mezcla 30 minutos y posteriormente el diluyente 5 minutos.

5.2 Se muestrearán todos los lotes de acuerdo a la siguiente tabla:

TABLA No. 5.2	
Muestra	Cuñete No.
A	1
B	3

5.3 Se analizarán las muestras por duplicado :

- Concentración de Cimetidina
- Humedad
- Características del granulado
 - * Ángulo de reposo
 - * Velocidad de flujo
 - * Densidad aparente
 - * Densidad compactada

Criterios de aceptación :

El proceso se considerará válido si :

- La concentración de Cimetidina en muestras representativas del lote no deben variar en $\pm 5.0\%$ del teórico.
- La concentración de Cimetidina entre lotes debe tener una DER $< 4.0 \%$
- La humedad en los graneles de cada lote se debe encontrar entre 1.0 y 3.0 %
- El ángulo de reposo debe estar entre: 27 y 30 °
- La velocidad de flujo debe ser mayor o igual a: 5.0 g/s (en condiciones de la prueba)
- La densidad del granulado debe ser mayor a:
 - * Densidad aparente 0.5 g/mL
 - * Densidad compactada 0.65 g/mL

Se controlarán las variables y parámetros enlistados a continuación.

Etapa No. 6 COMPRESIÓN

VARIABLE	PARÁMETRO
Velocidad de compresión	220,000 - 290,000 tabs/h
Presión de compresión	20 - 23 KN
Tiempo de compresión	3 - 4 horas
Rendimiento	98 - 100 %

6.2 Se muestrearán todos los lotes, tomando encuesta una muestra de 100 tabletas cada hora y se procederá a determinar en cada una de ellas:

- Peso individual y promedio cada hora de compresión
- Dureza
- Frabilidad
- Tiempo de desintegración
- Diámetro de la tableta
- Espesor de la tableta
- Valoración
- Disolución
- Uniformidad de contenido

NOTA La determinación de peso individual y promedio se realizará cada hora, las determinaciones restantes se efectuarán al inicio, mitad y final de la compresión

Criterio de aceptación :

- El peso individual (410 mg) de las tabletas analizadas en todos los lotes se debe encontrar en un rango de variación de $\pm 3 \%$ que es el equivalente a ± 12.3 mg con respecto al peso promedio.
- El peso promedio de las tabletas analizadas en todos los lotes durante cada hora de compresión se debe localizar dentro de un rango de variación de ± 3 DE (desviación estándar) con respecto al peso promedio.
- La dureza de las tabletas analizadas no debe ser menor de 6.0 Kilogramos ni mayor de 15.0 Kilogramos
- La friabilidad de todas las tabletas analizadas no debe ser mayor a 0.9 %.
- El tiempo de desintegración no debe ser mayor de 15 minutos
- El diámetro de las tabletas analizadas se debe encontrar en un rango de 10.4 -11.3 mm.
- El espesor de las tabletas analizadas se debe encontrar en un rango de 3.5 - 4.4 mm.
- La valoración promedio de todos los lotes debe presentar una variación no mayor del 3.5 % con respecto al marbete.
- La disolución de cada tableta analizada debe estar por arriba de 85 % del principio activo disuelto en 15 minutos
- La disolución promedio de todos los lotes debe presentar una DER $< 2.0 \%$
- La uniformidad de contenido al inicio, al punto medio y al finalizar la compresión debe mostrar una DER $< 2.0 \%$

IV.3 CONTROL DE PROCESO DE COMPRESIÓN DE TABLETAS DE CIMETIDINA

IV.3.1 Durante el proceso de compresión de tabletas de Cimetidina tomar muestras de 20 tabletas cada hora y registrar su peso.

Determinar:

- La capacidad de proceso de compresión (Cp)
- La capacidad de proceso real de compresión (Cpk)

Criterios de aceptación

- El Cp debe ser mayor o igual a 1.0
- El Cpk debe ser mayor o igual a 1.0

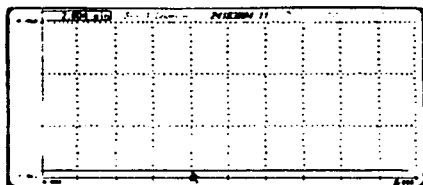
CAPITULO V

RESULTADOS

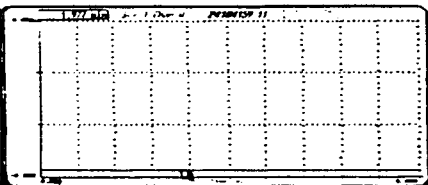
V.1 VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO

I.- Especificidad

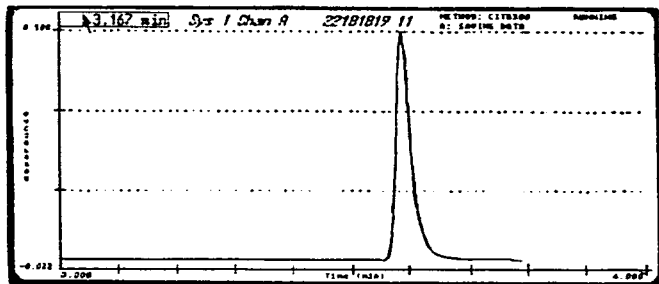
La especificidad del método se demostró ante el solvente de extracción de Cimetidina (Metanol) y ante el placebo de la formulación, de los cuales no se obtuvo ningún pico en las regiones de interés, cercano al tiempo de retención de la Cimetidina; permaneciendo sin alteración alguna la línea base. A continuación se muestran los cromatogramas correspondientes (solvente y placebo), confrontados con un cromatograma de sustancia de referencia de Cimetidina.



Cromatograma del solvente



Cromatograma del placebo



Cromatograma de la sustancia de referencia Cimetidina

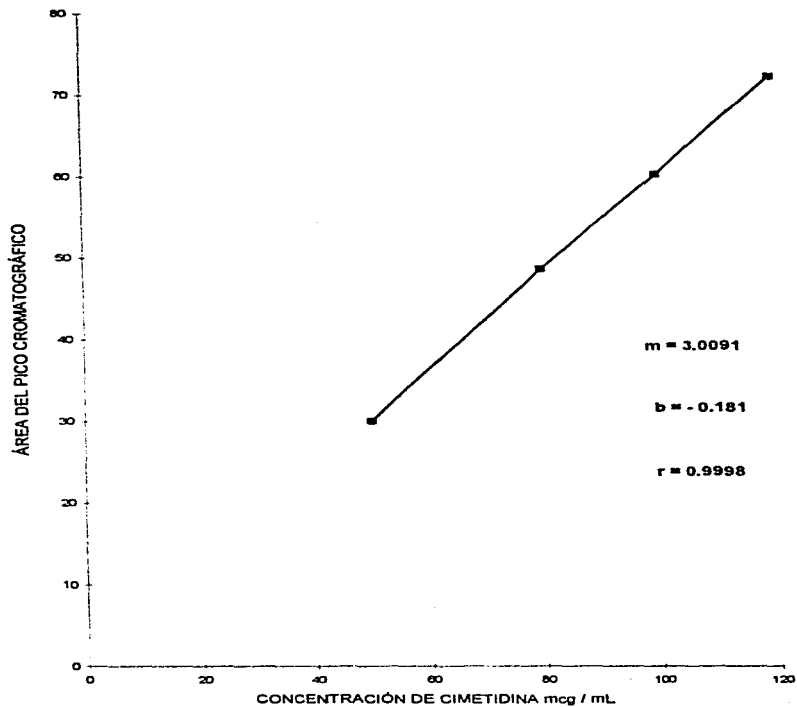
II.- Linealidad del sistema

Las tablas 1 y 2, al igual que en la gráfica 1 se muestran los resultados de la linealidad del sistema cromatográfico (detector), el cual es capaz de originar una respuesta lineal de Cimetidina en un intervalo de concentración del 50 al 150 % de la cantidad a cuantificar, en 5 diluciones preparadas en fase móvil por triplicado, de manera independiente apartir de una solución patron como lo indica el método analítico propuesto.

TABLA No. 1 Linealidad del Sistema

Nivel %	$\mu\text{g} / \text{mL}$ Cimetidina (x)	Área del pico (y)	Promedio de cada Nivel
50	10	29 9204	30 0302
50	10	30 0049	
50	10	30 1653	
80	16	48 6497	48 6571
80	16	48 7046	
80	16	48 6173	
100	20	60 3375	60 3435
100	20	60 2701	
100	20	60 4230	
120	24	72 4847	72 4652
120	24	72 4006	
120	24	72 5105	
150	30	90 2318	90 3178
150	30	90 4397	
150	30	90 2821	

LINEALIDAD DEL SISTEMA



Análisis Estadístico

1.- CRITERIO PARA LA ORDENADA AL ORIGEN

Prueba de hipótesis :

H_0 : La ordenada al origen es igual a cero

H_1 : La ordenada al origen es diferente a cero.

$$(X_i - \text{Med } X)^2 = 232.00 \quad \text{DER } X,Y = 0.224$$

Región de aceptación :

$$\begin{array}{l} \text{Si } t(\text{ tabs; } n - 2; 0.025) < t_{\text{cal}} < t(\text{ tabs; } n - 2; 0.975) \\ \text{y se tiene que : } -2.31 < 0.842 < 2.31 \end{array}$$

Por lo tanto:

La ordenada al origen (b) es significativamente igual a cero.

2.- CRITERIO PARA LA CORRELACIÓN

Coefficiente de determinación $(r)^2$ cercano a 1 ó \geq a 0.98

Por lo tanto:

Dado que el resultado obtenido $r^2 = 0.9996$ está muy cercano a 1 se considera que existe correlación lineal entre la concentración y la respuesta de Cimetidina.

III.- Precisión del sistema

La precisión del sistema fue determinada inyectando 6 veces un estándar teórico al 100 % del nivel de análisis, y en la tabla 3 se observan los resultados obtenidos que indican que la variación es pequeña.

TABLA No. 3 Repetibilidad del Sistema

No. de Inyección	Área	Parámetros estadísticos
1	64 9356	Suma= 391.3953
2	65.3557	No. = 6
3	65 1609	Media = 65.2326
4	65.4393	DE = 0.1767
5	65.2061	DER =0.2709%
6	65 2977	

1.- CRITERIO DE ACEPTACIÓN

La desviación estándar relativa debe ser menor o igual a: 2.0 %

La desviación estándar relativa obtenida: 0.2709 %

Por lo tanto:

El sistema es preciso

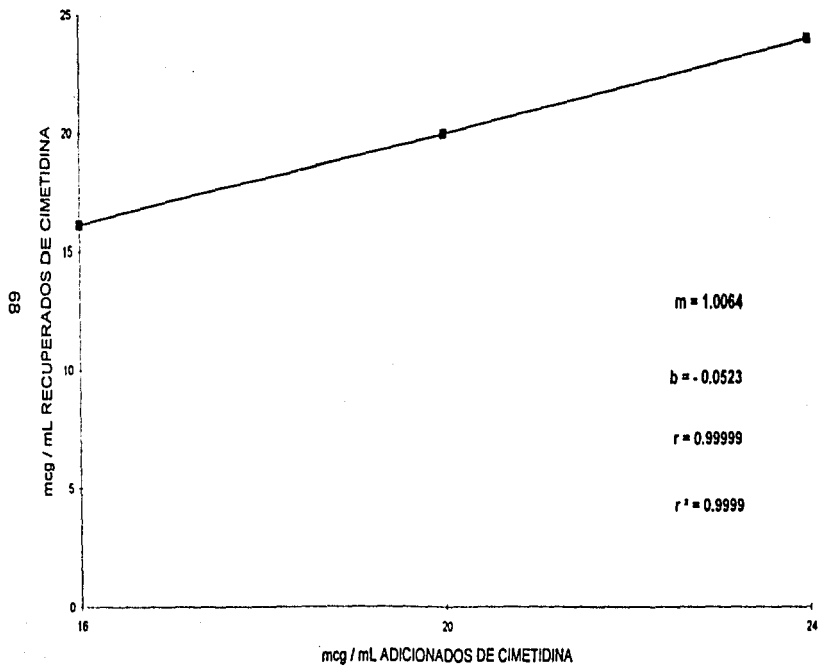
IV.- Linealidad del método

En las tablas 4,5 y la gráfica 2 son mostrados los resultados de la linealidad del método, quedando establecido que existe una relación lineal entre la cantidad adicionada de Cimetidina y la cantidad recuperada en un intervalo de concentración de 80 a 120 %

TABLA No 4 Linealidad del método

Nivel %	$\mu\text{g} / \text{mL}$ Adicionado Cimetidina (x)	$\mu\text{g} / \text{mL}$ Recuperado Cimetidina (y)	Promedio de cada Nivel
80	16	16.1111	16 0576
80	16	16.0399	
80	16	16.0218	
100	20	20.0014	20 0608
100	20	20.0808	
100	20	20.1001	
120	24	24.1231	24 1088
120	24	24.0919	
120	24	24.1114	
SUMA	180	180 6815	
SUMA ²	32400	32645 80	
D E		3 2871	

LINEALIDAD DEL MÉTODO



Análisis Estadístico

1.- CRITERIO DE ACEPTACIÓN PARA LA LINEALIDAD DEL MÉTODO DE MEDICIÓN

La relación entre la concentración ($\mu\text{g/mL}$ adicionados de cimetidina) y la concentración ($\mu\text{g/mL}$ recuperados de cimetidina) debe ser altamente significativa.

TABLA No. 5 ANÁLISIS DE LA VARIANZA					
FUENTE DE VARIACIÓN	GRADOS DE LIBERTAD	SUMA DE CUADRADOS	MEDIA DE CUADRADOS	F CALCULADA	F TABLAS
REGRESIÓN	1.0	97.2327	97.2327	59529.92	5.59
ERROR DE REGRESIÓN	7.0	0.0114	0.00163		
FALTA DE AJUSTE	1.0	0.001	0.00101	0.5792	5.99
ERROR PURO	6.0	0.0104	0.00174		

Si $F_{\text{rcal}} \geq F_{\text{tab}}$ Existe una relación altamente significativa entre la cantidad adicionada y la cantidad recuperada.

Si $F_{\text{rcal}} < F_{\text{tab}}$ No existe una relación altamente significativa entre la cantidad adicionada y la cantidad recuperada.

Si $F_{facal} \geq F_{tab}$ Existe falta de ajuste a la relación lineal simple; cantidad adicionada menos cantidad recuperada.

Si $F_{facal} < F_{tab}$ No existe falta de ajuste a la relación lineal simple; cantidad adicionada menos recuperada.

Por lo tanto:

Existe una relación altamente significativa entre la cantidad adicionada y la cantidad recuperada.

No existe falta de ajuste a la relación lineal simple; cantidad adicionada menos cantidad recuperada.

2.- CRITERIO PARA LA PENDIENTE

Prueba de hipótesis:

H_0 : La pendiente es igual a uno

H_1 : La pendiente es diferente a uno.

$S_{y/x} = 0.0404$ t calculada = - 1.4723

Región de aceptación :

Si $t (tabs; n - 2; 0.025) < t_{cal} < t (tabs; n - 2; 0.975)$
y se tiene que: - 2.3646 < 1.4723 < 2.3646

Por lo tanto:

La pendiente es significativamente igual a uno.

3.- CRITERIO PARA LA ORDENADA AL ORIGEN

Ho : La ordenada al origen es igual a cero

H1 : La ordenada al origen es diferente a cero.

$$(X_i - \text{Med } X)^2 = 32.0 \quad t \text{ calculada} = 0.36108$$

Region de aceptacion :

$$\begin{array}{l} \text{Si } t(\text{tabs; } n - 2; 0.025) < t_{\text{cal}} < t(\text{tabs; } n - 2; 0.975) \\ \text{y se tiene que: } \quad -2.3646 < 0.361 < 2.3646 \end{array}$$

Por lo tanto:

La ordenada al origen es significativamente igual a cero.

4.- CRITERIO PARA LA CORRELACIÓN

Coefficiente de determinación $(r)^2$ cercano a 1 o igual a 0.98

Por lo tanto

Dado que el resultado obtenido $r^2 = 0.9999$ está muy cercano a 1 se considera que existe correlación lineal entre la concentración adicionada y la concentración recuperada de Cimetidina.

V. Exactitud del método

Los resultados obtenidos en la determinación de la exactitud del método se encuentran en la tabla 6. Aquí se observa que la media de recobro obtenida es cercana al 100 % y la DER obtenida durante el ensayo fue menor del 0.4 % con lo cual se demuestra que el método es exacto para cuantificar la Cimetidina presente en tabletas de 300 mg.

TABLA No. 6 Exactitud del método

mcg / mL Adicionados	mcg / mL Recuperados	% Recuperado	Parámetros Estadísticos
20	20.001	100.006	Suma = 599.99
20	20.080	100.404	No. = 6
20	20.100	100.504	Media = 99.999
20	19.978	99.889	DE = 0.398
20	19.890	99.454	DER = 0.39%
20	19.948	99.742	

Prueba de hipótesis:

Ho : La media es igual al 100 %

H1 : La media es diferente del 100 %.

Región de aceptación :

$$\begin{array}{l} \text{Si } t(\text{tabs; } n-1; 0.025) < t_{\text{cal}} < t(\text{tabs; } n-1; 0.975) \\ \text{y se tiene que: } -2.5706 < 0.0005 < 2.5706 \end{array}$$

Por lo tanto:

El método es exacto

VI. Precisión del Método

La precisión del método fue evaluada analizando 3 muestras en diferentes días y por dos químicos diferentes. Como se puede ver en la tablas 7 y 8, tienen una DER menor del 0.2 %, que indica que el método es repetible y reproducible para determinar cuantitativamente Cimetidina en tabletas de 300 mg.

TABLA No. 7 Datos de Repetibilidad y Reproducibilidad

	QUÍMICO (Q1)	QUÍMICO (Q2)	SUMA Q1,Q2,D1
DÍA	99.20 %	99.11 %	594.26
(D1)	99.21 %	99.10 %	
	98.92 %	98.72 %	
DÍA	98.70 %	98.75 %	593.32
(D2)	99.09 %	98.81 %	
	99.01 %	98.96 %	
Suma	594.13	593.45	
Promedio		98.90 %	
DE		0.173	
DER		0.175 %	
Parámetros estadísticos de los 12 Datos	Promedio	98.9650	
	DE	0.1845	
	DER	0.1865%	

TABLA No.8 ANÁLISIS DE LA VARIANZA						
FUENTE DE VARIACIÓN	GRADOS DE LIBERTAD	SUMA DE CUADRADOS	MEDIA DE CUADRADOS	F CALCULADA	F TABLAS	RESULTADOS
QUÍMICO	1.0	0.0385	0.0385	32.1111	161.40	NO EFECTO POR QUÍMICO
DÍA	1.0	0.0736	0.0736	61.3611	161.40	NO EFECTO POR DÍA
INTERACCIÓN Q - D	1.0	0.0012	0.0012	0.0367	5.32	NO INTERACCIÓN POR QUÍMICO-DÍA
ERROR	8.0	0.2613	0.0327			

1.- Criterios de aceptación para la reproducibilidad.

- | | |
|--|--|
| 1) Si $F_{Qcal} < F_{Qtab}$ (gl Q; gl Q-D; 0.05) | No existe efecto por químico |
| 2) Si $F_{Dcal} < F_{Dtab}$ (gl D; gl Q-D; 0.05) | No existe efecto por día |
| 3) Si $F_{Q-Dcal} < F_{Q-Dtab}$ (gl Q-D; gl E; 0.05) | No existe efecto por interacción químico - día |

Por lo tanto:

El método es reproducible

Repetibilidad

1.- Criterio de aceptación para la repetibilidad

Si la desviación estándar relativa (DER) total es \leq al 2.0 % el método se considera repetible
La desviación estándar relativa obtenida es: 0.184 %

Por lo tanto:

El método es repetible

ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS DEL MÉTODO ANALÍTICO

Este método fue diseñado para el análisis rutinario del contenido químico de Cimetidina en tabletas de 300 mg.

La confiabilidad de la metodología propuesta fue evaluada estadísticamente en función de los parámetros de linealidad, exactitud y precisión del método, obteniendo resultados satisfactorios.

Especificidad.

El método analítico propuesto se considera que es específico debido a que el pico cromatográfico de Cimetidina se observa sin interferencia alguna por parte del placebo o de productos de degradación. Se tuvo la ventaja de que el proceso de manufactura no generara la formación de productos de degradación, además de que el placebo no interfiere a la longitud de onda en la que se efectúa el análisis.

Linealidad

El valor del factor de correlación (r) que se obtuvo en la linealidad del sistema indica que hay una relación lineal entre las cantidades adicionadas de Cimetidina y la respuesta obtenida por parte del cromatógrafo, principalmente por el detector, en un intervalo de concentraciones de 50 a 150 %, bajo las condiciones de trabajo.

Además del coeficiente de correlación (r) en la gráfica de linealidad del método se tomaron en cuenta los parámetros de la pendiente (m) y la ordenada al origen (b), para determinar el porcentaje de Cimetidina recuperado en función del porcentaje adicionado en un intervalo del 80 al 120 %, encontrándose que, $m = 1.005$, $b = -0.05$ y $r = 0.9999$; estos valores fueron analizados estadísticamente con un intervalo de confianza del 95 % y son satisfactorios.

Dicho análisis permitió establecer que existe una relación altamente significativa entre la cantidad adicionada de Cimetidina y la cantidad recuperada por lo cual se considera que el método analítico es lineal.

El valor de la ordenada al origen esta muy cercano al cero, y el análisis estadístico permite pensar que las pequeñas variaciones (no significativas) se deben a un error de tipo aleatorio.

Exactitud.

El error sistemático ó exactitud del método se determinó a través del valor medio del porcentaje de recobro de Cimetidina obtenido del análisis de placebos adicionados, y este fue de 99.99 %, valor que esta contemplado en el intervalo de confianza del 95 % (99.58 - 100.46 %). Con lo anterior se da por hecho que el método es exacto.

Precisión.

La repetibilidad y reproducibilidad fueron los lineamientos bajo los cuales se determinó la precisión del método.

La concordancia obtenida entre los porcentos de recobro de Cimetidina realizados en forma independiente y bajo las mismas condiciones de analista, equipo y laboratorio fue alta; por lo tanto la desviación estándar relativa tuvo un valor pequeño (0.1752 %); lo cual quiere decir que el método es repetible.

En lo que se refiere a la reproducibilidad del método analítico, este fue probado con diferentes químicos así como en diferentes días, observándose que la concordancia entre las determinaciones independientes es grande y la desviación estándar relativa lo indica ya que fue de 0.18 % valor muy por de bajo del límite superior establecido de 2 %.

Por lo que se refiere al error con el que contribuye al método, el sistema cromatográfico, este es mínimo ya que tanto el inyector, bomba y detector del cromatógrafo aportan una desviación estándar relativa de 0.27 %.

Lo anteriormente referido permite asegurar que el método es preciso debido a que es repetible y reproducible.

RESULTADOS

V.2 VALIDACIÓN DEL PROCESO DE MANUFACTURA DE CIMETIDINA TABLETAS 300 mg

En los lotes 40347, 40504 y 40505, utilizados para la validación del proceso de manufactura de Cimetidina tabletas 300 mg, las etapas No. 1 y 2 de mezclado y granulado respectivamente no presentaron variación alguna en los parámetros establecidos, por lo que se considera que estas etapas del proceso son constantes.

Etapa No. 3 SECADO

VARIABLE	Lote 40347	Lote 40504	Lote 40505
Carga por horno	176.0 K	176.0 K	176.0 K
Temperatura de secado	60.0 °C	60.0 °C	60.0 °C
Tiempo de secado	28.0 horas	27.0 horas	28.2 horas

TABLA No. 3 .2			
Prueba	Lote 40347	Lote 40504	Lote 40505
Humedad	1.26 %	1.40 %	1.10 %

En la tabla 3.1 se puede observar que con determinado tamaño de carga el tiempo de secado bajo las mismas condiciones de temperatura en los 3 lotes oscila alrededor de 28 horas aproximadamente; tiempo en el cual se pudo obtener en cada lote un granulado cuyo porcentaje de humedad esta dentro del rango fijado. La tabla 3.2 muestra que el porcentaje de humedad de cada lote no esta por arriba del 3.0 % ni por debajo del 1.0 %, pero cabe señalar que estos valores de humedad están cercanos a el rango inferior establecido, sin embargo se ha demostrado que a esta humedad el granulado se puede manipular bien en las siguientes etapas, sin que por ello se presenten problemas de laminación en la etapa de compresión. El lote 40504 por su valor de humedad de granulado da pie a sugerir que esta etapa de secado se puede optimizar con el fin de disminuir el tiempo en que se lleva a cabo esta operación unitaria, tomando en cuenta el no afectar la humedad con la que debe contar el granel para evitar laminación o adherencia de este a los punzones al momento de comprimir el granulado.

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

Etapa No.4 TAMIZADO

GRANULADO ACTIVO
Distribución de tamaño de partícula

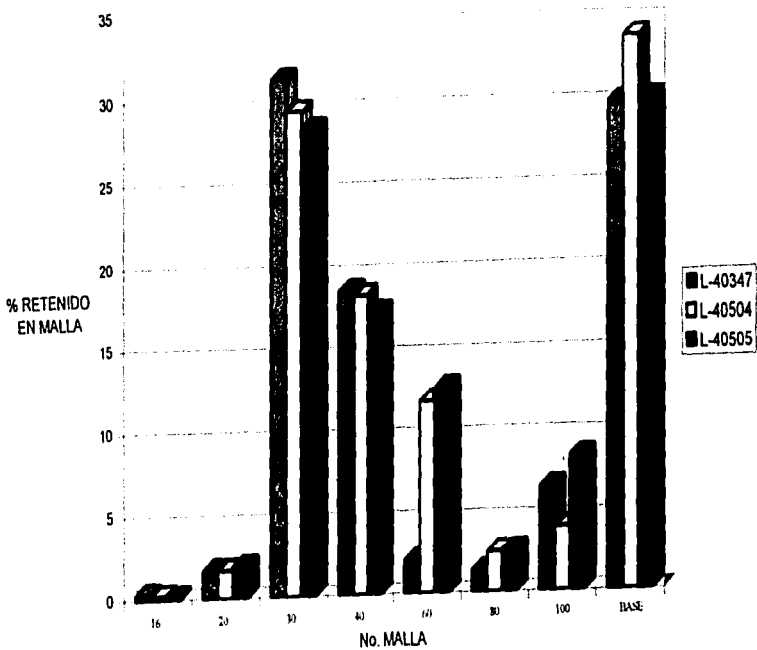
LOTE	40347	40504	40505		
No. malla	% Retenido	% Retenido	% Retenido	Promedio	DE
16	0.3	0.2	0.15	0.21	0.062
20	1.7	1.7	1.9	1.7	0.094
30	31.3	29.3	28.25	29.616	1.549
40	18.39	18.1	17.09	17.86	0.557
60	11.02	11.6	12.37	11.66	0.553
80	1.3	2.4	2.42	2.04	0.523
100	6.3	3.75	8.1	5.9	1.980
BASE	29.5	33.4	29.72	30.95	1.735

DE = Desviación estándar

DISTRIBUCIÓN DE TAMAÑO DE PARTÍCULA

Granulado para tabletas de Cimetidina 300 mg

81



En esta gráfica de barras se muestra la distribución de tamaño de partícula, en la cual se perciben 2 máximos de similar valor en cuanto al porcentaje retenido de partículas, el primero es en la malla No. 30 y el segundo en la base que equivale a todas las partículas que pasaron por malla 100; sin embargo esto no es causa de friabilidad elevada o variación de peso en las tabletas ya que los polvos finos ocupan los espacios de aire que se forman por las partículas grandes, esto se puede corroborar más adelante en la etapa de compresión.

Entre lotes se aprecia que hay variación en el porcentaje retenido en las diferentes mallas pero se mantienen la proporcionalidad de cantidad de partículas grandes y de polvos finos.

Los porcentajes retenidos de cada malla de los tres lotes se encontraron dentro de los rangos establecidos.

Etapas No 5 MEZCLADO FINAL

VARIABLE	Lote 40347	Lote 40504	Lote 40505
Carga total	367 3 K	367 0 K	365 8 K
Rendimiento	99 53 %	99 45 %	99 13 %

Los valores de rendimiento del granulado de Cimetidina que se muestran en la tabla 5.1 permiten inducir que en las etapas previas del proceso no existieron mermas considerables, ya que los rendimientos son mayores del 99 % en los 3 lotes. Por lo que respecta a la velocidad del mezclador de doble cono, al igual que la forma en que se adicionaron los excipientes finales y el tiempo de mezclado estos permanecieron constantes, durante la operación unitaria de mezclado en los 3 lotes.

Al granulado previo a la compresión se le realizó valoración de Cimetidina, humedad y reología, encontrándose los siguientes resultados.

VALORACIÓN DEL GRANULADO DE CIMETIDINA			
Lote	40347	40504	40505
Cuñete 1	100 0 %	99.99 %	100 23 %
Cuñete 3	100 15 %	99 15 %	100 71 %
	Promedio	100 038 %	
	DE total	0 368	
	DER total	0 368 %	

La valoración de Cimetidina de las muestras en cada lote no tuvieron variación considerable, además de que todas las muestras en los 3 lotes se encontraron alrededor del 100 %, lo cual indica que el tiempo de mezclado del principio activo y excipientes fue el adecuado, aunque pudiese ser que no es óptimo. En cuanto a la variación de concentración de Cimetidina entre lotes, esta fue mínima y queda demostrado con la desviación estándar relativa (DER) que fue de 0.368 %.

% HUMEDAD GRANULADO FINAL DE CIMETIDINA		
Lote 40347	Lote 40504	Lote 40505
1 2 %	1.34 %	1 08 %

La humedad de los graneles de los 3 lotes en esta etapa final de mezclado continua conservándose dentro del rango establecido y comparado con la determinación que se realizó en la etapa de secado, se mantuvieron sin una variación considerable, confirmando así que el granulado es estable a una temperatura de medio ambiente, por que no hubo aumento en los valores de humedad reportados, y la ligera disminución de humedad que se aprecia, es muy probable que se atribuya al rango de variación del instrumento.

REOLOGÍA DE GRANULADO DE CIMETIDINA

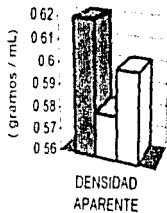
58

CARACTERÍSTICA	LOTE 40347	LOTE 40504	LOTE 40505	PROMEDIO	DE	DER
DENSIDAD APARENTE (g/mL)	0.62	0.58	0.6	0.6	0.016	2.72 %
DENSIDAD COMPACTADA (g/mL)	0.64	0.69	0.72	0.68	0.033	0.048 %
VELOCIDAD DE FLUJO (g/s)	5.45	4.68	5.33	5.15	0.34	6.56 %
ÁNGULO DE REPOSO (grados)	26.47	31.24	27.3	28.33	2.08	7.34 %

REOLOGÍA DE GRANULADOS DE CIMETIDINA TABS. 300 mg

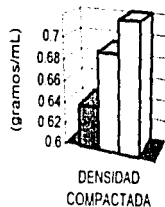
98

DENSIDAD APARENTE



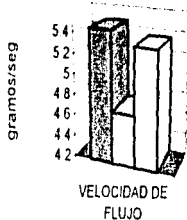
■ LOTE 40347 ■ LOTE 40504 ■ LOTE 40505

DENSIDAD COMPACTADA



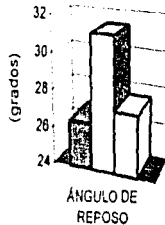
■ LOTE 40347 ■ LOTE 40504 ■ LOTE 40505

VELOCIDAD DE FLUJO



■ LOTE 40347 ■ LOTE 40504 ■ LOTE 40505

ÁNGULO DE REPOSO



■ LOTE 40347 ■ LOTE 40504 ■ LOTE 40505

Es importante señalar que las características reológicas del granulado son dependientes de la distribución de tamaño de partícula, esto se explica a continuación.

El lote 40504 es el que presenta el valor relativamente más bajo de densidad aparente, lo cual se debe a que en su distribución de tamaño de partícula presenta el 33.4 % de polvos finos, cifra importante porque estos ocupan espacios vacíos y son más ligeros que los granulos más compactos como son los gránulos gruesos ó grandes, por el contrario el lote 40347 tiene mayor cantidad de partículas grandes, hecho que confirma que su densidad aparente es la más grande de los 3 lotes como se esperaba. Pero cuando el granulado de lote 40347 se compacta, se desplazo el aire presente entre las partículas dando por consiguiente un valor bajo en su densidad compactada esto comparado con los otros 2 lotes.

La densidad compactada del granulado lote 40505 fue mayor debido a que la cantidad de partículas retenidas en la malla 30 y 40 es menor que en los otros dos lotes por lo tanto el aire entre partículas por desplazar fue menor.

El tener un granulado con la característica de tamaño de partícula grande obligara a que la resistencia al flujo o movimiento sea menor; por el contrario si predominan los polvos finos la resistencia aumentará. Este razonamiento se puede ejemplificar con el lote 40347 que al tener relativamente menos cantidad de polvos finos que los otros 2 lotes, su velocidad de flujo fue ligeramente más grande.

TABLA No. 6.1

VARIABLE	Lote 40347	Lote 40504	Lote 40505
Vel. Compresión	230,300 tabs /h	284,600 tabs./h	250,200 tabs./h
Promedio de Presión Comp.	IZQ. 21 77 KN DER. 21 89 KN	IZQ. 20 37 KN DER. 20.7 KN	IZQ. 20 37 KN DER. 21.05 KN
Tiempo	4 0 horas	3 0 horas	3 5 horas
Rendimiento	99.30 %	99.05 %	99.45 %

En la tabla 6.1 se aprecian los siguientes aspectos:

- 1.- La presión de compresión en los punzones del lado derecho requieren de mayor presión que el lado izquierdo; lo cual no implica que la dureza de la tableta del lado izquierdo se incremente, como se muestra posteriormente en este trabajo.
- 2.- El rendimiento del lote 40505 fue el más alto de los 3 lotes, hecho que no se esperaba ya que si se observa la tabla 5.1 esta indica que fue el lote con el rendimiento de granulado más bajo; pero si es justificable por el lado de que las tabletas obtenidas se encuentran por de bajo del peso promedio. En general el rendimiento de los 3 lotes es satisfactorio debido a que la merma obtenida durante todo el proceso de manufactura no fue mayor del 1.0 %.

CIMETIDINA TABS. 300 mg

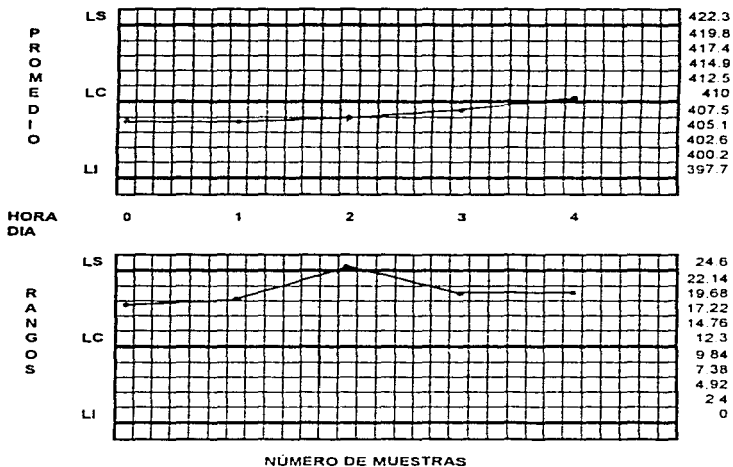
PESO INDIVIDUAL DE 20 TABS. POR HORA DE COMPRESIÓN					
LOTE 40347					
COMPRESIÓN	INICIO		MITAD		FINAL
HORAS	0	1	2	3	4
	(mg)	(mg)	(mg)	(mg)	(mg)
PROMEDIO	407.35	407.2	407.5	408.2	410.35
DE	5.3411141	5.268776	6.07042	5.732364	5.70328853
DER	1.311	1.2939	1.4896	1.4043	1.3898
MÁXIMO **	416	417	418	418	421
MÍNIMO **	397	397	393	397	400
RANGO	19	20	25	21	21
LOTE 40504					
COMPRESIÓN	INICIO		MITAD		FINAL
HORAS	0	1	2	0	1
	(mg)	(mg)	(mg)	(mg)	(mg)
PROMEDIO	407.05	405.05	407.1	407.25	409.75
DE	4.6848159	5.589946	4.918333	5.620276	5.19494947
DER	1.1509	1.3766	1.2081	1.38	1.2678
MÁXIMO **	419	413	419	417	419
MÍNIMO **	395	392	397	395	402
RANGO	24	21	22	22	17
LOTE 40505					
COMPRESIÓN	INICIO		MITAD		FINAL
HORAS	0	1	2	3	3.5
	(mg)	(mg)	(mg)	(mg)	(mg)
PROMEDIO	402.85	405.1	406.1	407.45	407.15
DE	7.0588597	5.923681	6.032413	5.044552	3.59548328
DER	1.7522	1.4586	1.4854	1.238	0.883
MÁXIMO **	416	419	416	417	413
MÍNIMO **	392	393	391	393	400
RANGO	24	26	25	24	13

** VALORES QUE SE REGISTRARON DURANTE EL PROCESO

CONTROL DE PESO EN PROCESO

PRODUCTO
FABRICACIÓN
CANTIDAD TOTAL
MÁQUINA
FRECUENCIA DE MUESTREO
LOTE
PESO
TAMAÑO DE MUESTRA

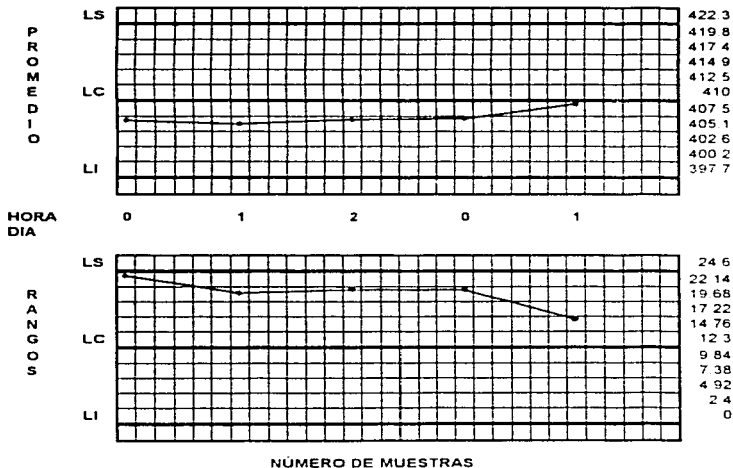
CIMETIDINA TABLETAS 300mg
FECHA : 28-03-1994
900,000 Tabletas
FETTE P3100
CADA HORA
No. 40347
410 mg
20 Tabletas



CONTROL DE PESO EN PROCESO

PRODUCTO
FABRICACIÓN
CANTIDAD TOTAL
MÁQUINA
FRECUENCIA DE MUESTREO
LOTE
PESO
TAMAÑO DE MUESTRA

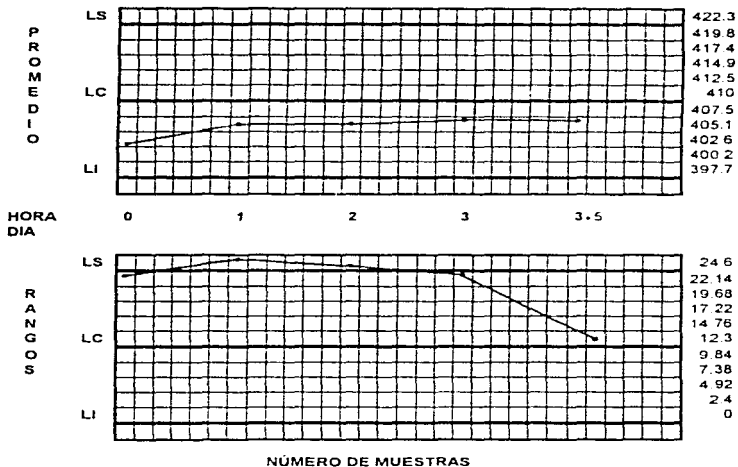
CIMETIDINA TABLETAS 300mg
FECHA : 10 Y 11 - 05 -1994
900,000 Tabletas
FETTE P3100
CADA HORA
No. 40504
410 mg
20 Tabletas



CONTROL DE PESO EN PROCESO

PRODUCTO
FABRICACIÓN
CANTIDAD TOTAL
MÁQUINA
FRECUENCIA DE MUESTREO
LOTE
PESO
TAMAÑO DE MUESTRA

CIMETIDINA TABLETAS 300mg
FECHA : 16 - 05 - 1994
900,000 Tabletas
FETTE P3100
CADA HORA
No. 40505
410 mg
20 Tabletas



Variación de peso

El peso individual de las tabletas de los 3 lotes se registraron en tablas, las cuales muestran que estas no sobrepasan el límite superior de especificación (422.3 mg) establecido, pero si una o más de una de cada toma de muestra se encuentra por de bajo del peso establecido para el límite inferior de especificación (397.7 mg).

Ahora bien como se mencionó anteriormente las primeras 10 tabletas de cada toma de muestra corresponden a las proporcionadas por el lado izquierdo de la tableteadora y las otras 10 al lado derecho; si se observa detenidamente se apreciará que las tabletas del lado derecho de la tableteadora son las que tienen el peso más bajo, lo cual descarta que el problema se deba a el granulado ya que solo es de un lado, quedando como única opción que sea la máquina y específicamente a falta de ajuste de peso en el lado derecho.

En lo correspondiente al peso promedio de las tabletas en los 3 lotes, estos están dentro del rango establecido pero por de bajo del peso promedio indicado, y esto se observa claramente en las gráficas de control en proceso; en los 3 lotes se inicia con pesos promedios entre 402 - 407mg manteniéndose durante el proceso en alrededor de 407mg aproximadamente, por lo que se cumple con el criterio de aceptación.

La gráfica de control en proceso no solo es el peso promedio también lo conforma el rango que existe entre el peso individual más alto y mas bajo en cada toma de muestra de tabletas, el lote 40347 y 40505 tienen algunos puntos fuera del límite superior establecido, el lote 40504 se encuentra muy cercano de este, siendo esto solo un reflejo de la falla de la tableteadora que se mencionó con anterioridad.

La desviación estándar relativa de los 3 lotes no es mayor del 2 % en ninguno de los casos.

PRUEBAS FÍSICAS DE CIMETIDINA TABS. 300 mg

	LOTE 40347						LOTE 40504					
	ESPESOR (mm)			DUREZA (K)			ESPESOR (mm)			DUREZA (K)		
	INICIO	MITAD	FINAL	INICIO	MITAD	FINAL	INICIO	MITAD	FINAL	INICIO	MITAD	FINAL
PROMEDIO	3.895	3.853	3.8715	12.72	12.675	12.7	3.8805	3.885	3.892	12.72	12.8	12.69
DE	0.0322	0.0446	0.032	0.2676	0.2321	0.1789	0.0365	0.0337	0.0325	0.186	0	0.2085
DER	0.8253	1.158	0.826	2.1	1.831	1.4085	0.9414	0.8671	0.835	1.462	0	1.642
MÁXIMO	3.97	3.91	3.93	13	13	13	3.95	3.97	3.95	12.8	12.8	12.8
MÍNIMO	3.84	3.8	3.81	12.1	12.2	12.5	3.8	3.83	3.82	12	12.8	12

94

	LOTE 40505					
	ESPESOR (mm)			DUREZA (K)		
	INICIO	MITAD	FINAL	INICIO	MITAD	FINAL
PROMEDIO	3.8685	3.8595	3.834	12.365	12.645	12.745
DE	0.0358	0.0248	0.0268	0.6036	0.3339	0.191
DER	0.9259	0.6423	0.6969	4.88	2.64	1.498
MÁXIMO	3.94	3.91	3.88	12.8	12.8	13
MÍNIMO	3.79	3.81	3.78	10.5	11.3	12

NOTA: EL DIÁMETRO FUE DE 10.4 mm, DURANTE TODO EL PROCESO EN LOS 3 LOTES.

Pruebas físicas

El espesor de las tabletas en los 3 lotes se mantuvo a lo largo de proceso con el valor de 3.8 mm, la diferencia se hizo notona en las centésimas de milímetros del lote 40347 y 40505, en donde a la mitad del proceso de compresión presentan el valor de 3.85 mm, hecho que confirma lo mostrado en la gráfica de control de variación de peso en proceso (gráfica lote 40505), específicamente en el rango donde los puntos salen del límite superior, en lo referente a los demás muestreos permanecen cercanos al valor de 3.88 mm, lo que denota un valor de desviación estándar muy pequeña.

El diámetro permaneció en 10.4 mm durante todo el proceso de los 3 lotes, lo cual confirma que los punzones no tienen defecto alguno.

La dureza de las tabletas no tuvo variación significativa durante el proceso en los 3 lotes; solo al inicio de compresión del lote 40505 la dureza fue de 12.3 K, hecho que era de esperarse debido a que también el peso promedio de la tableta fue el más bajo.

En general las pruebas físicas de espesor, diámetro y dureza, cumplen con los criterios de aceptación antes mencionados.

FRIABILIDAD DE CIMETIDINA TABS. 300 mg

LOTE	40347	40504	40505
	%	%	%
*			
INICIO	0.2143	0.1716	0.2216
MITAD	0.233	0.1784	0.2033
FINAL	0.218	0.1894	0.2147
PROMEDIO	0.22365	0.1798	0.21245
DE	0.00809	0.007334	0.007546
DER	3.617	4.078	3.553

TIEMPO DE DESINTEGRACIÓN

LOTE	40347	40504	40505
	minutos	minutos	minutos
*			
INICIO	3.2	2.075	2
MITAD	3.1	2.175	2.075
FINAL	3.15	2.05	2.15
PROMEDIO	3.15	2.125	2.0375
DE	0.04082	0.054006	0.061237
DER	1.295	2.541	2.951

* Promedio de 4 determinaciones

Friabilidad y Tiempo de Desintegración.

En la prueba de friabilidad en los 3 lotes se observa una relación inversa, a mayor dureza la friabilidad es menor, y en el caso de este producto es excelente ya que no llega a la mitad del valor establecido como límite.

La desintegración de una tableta esta relacionada con su peso y dureza, mientras mayor sea el valor de estas características el tiempo de desintegración aumentara; como se observa en el lote 40347, este tiene el tiempo de desintegración mas grande con respecto a los otros dos lotes y aunque en lo que respecta a la dureza por tableta tiene un valor semejante al del lote 40504, su peso promedio es ligeramente mayor. Por lo que se refiere al lote 40505 este tiene el peso promedio y dureza más bajo de los tres lotes hecho, que da como consecuencia un tiempo de desintegración relativamente menor.

Las observaciones mencionadas no son impedimento para decir que el tiempo de desintegración es menor de 3 minutos, con lo cual se cumple con lo establecido para esta prueba

**VALORACIÓN DE PRODUCTO TERMINADO
CIMETIDINA TABS. 300 mg**

LOTE	40347 (%)	40504 (%)	40505 (%)
*			
INICIO	97.23	97.79	98.33
MITAD	97.6	97.37	98.39
FINAL	98.48	97.53	97.36
PROMEDIO	97.415	97.58	98.36
DE	0.52428	0.17308	0.47204
DER	0.538 %	0.177 %	0.479 %

* Promedio de 3 determinaciones.

Valoración de Cimetidina como producto terminado.

En la tabla se puede observar que la valoración de Cimetidina en tabletas de 300 mg al inicio mitad y final de cada lote tiene una desviación estándar relativa (DER) menor de 1 %, y para todos los lotes; esto último permite mostrar que existe consistencia y repetibilidad lote tras lote

La valoración de Cimetidina en los 3 lotes se encuentran dentro de los criterios de aceptación indicados y por consiguiente cumplen con las normas establecidas oficialmente.

El hecho de que la valoración del producto terminado sea menor al del producto en granel antes de tabletear, se puede deber a que en la primera se toma en cuenta el peso promedio que se obtiene durante el proceso de tableteo, el cual como ya se mencionó anteriormente en los 3 lotes se encuentra por debajo del valor marcado en la especificación pero aun así dentro de especificaciones; mientras que en la valoración del granel se hace sobre el peso de una muestra determinada

DISOLUCIÓN DE CIMETIDINA TABS. 300 mg

	LOTE 40347			LOTE 40504			LOTE 40505		
	INICIO (%)	MITAD (%)	FINAL (%)	INICIO (%)	MITAD (%)	FINAL (%)	INICIO (%)	MITAD (%)	FINAL (%)
	95.21	93.58	93.27	94.55	95.29	97.74	97.71	99.6	99.37
	95.15	93.41	91.59	94.91	96.43	97.73	97.78	97.76	97.77
	95.93	93.8	93.04	95.07	97.18	98.17	97.72	97.47	98.22
	94.85	92.36	93.9	95.33	95.01	97.15	98.16	98.15	97.89
	94.89	91.93	92.92	94.8	96.44	96.9	99.46	97.81	99.39
	94.44	92.29	94.69	95.27	97.11	98.96	96.8	97.15	98.4
PROMEDIO	95.095	92.895	93.235	94.988333	96.41	97.775	97.938333	97.99	98.506667
DE	0.4482466	0.7230664	0.9490126	0.2697169	0.6453165	0.6732694	0.7942799	0.7830496	0.6509139
DER	0.471 %	0.778 %	1.02 %	0.283 %	0.669 %	0.688 %	0.811 %	0.799 %	0.660 %

Disolución de Cimetidina tabletas

En la disolución de Cimetidina tabletas de 300 mg ninguno de los 3 lotes se encuentra que tenga menos del 90 %, esto es tanto en forma individual (tableta) como en el promedio de cada etapa del proceso (inicio, mitad y final); además de que el porcentaje disuelto de Cimetidina es cercano a los valores reportados en la valoración de producto terminado.

La variación del porcentaje disuelto de Cimetidina esta ligada con el peso promedio y el rango de variación de las tabletas en cada una de las etapas del proceso de compresión de un lote. Lo anterior se ve ilustrado con los lotes 40347 y 40504, que al inicio y a la mitad del proceso, cuentan con un peso promedio muy semejante sin embargo su rango de variación es diferente sobre todo en el lote 40347, se acentúa más esta variante ya que el porcentaje disuelto desciende del 95 % al 92,8 %.

La dureza de la tableta es otro factor que influye en el porcentaje disuelto, pero en el caso de este producto no se puede atribuir como causa del porcentaje no disuelto, porque los tres lotes tienen una dureza semejante durante todo el proceso.

La DER en los 3 lotes es menor del 2 %.

UNIFORMIDAD DE CONTENIDO DE CIMETIDINA TABS. 300 mg

	LOTE 40347			LOTE 40504			LOTE 40505		
	INICIO	MITAD	FINAL	INICIO	MITAD	FINAL	INICIO	MITAD	FINAL
	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
	103.31	100.08	104.92	102.36	101.36	101.97	98.82	99.34	99.07
	100.16	101.86	101.43	102.18	102.1	101.92	99.96	100.27	100.87
	100.55	100.06	102.84	101.64	101.41	101.57	99.06	100.55	99.65
	99.77	100.1	102.93	101.65	101.21	100.48	100.12	99.82	98.65
	101.95	100.36	100.91	102.05	101.93	99.94	99.07	99.14	98.23
	100.63	102.78	104.56	102.38	100.88	100.25	98.87	100.21	99.85
	99.72	102.37	103.12	101.47	102.29	101.31	98.14	100.5	98.44
	104.73	100.86	101.97	102.07	100.67	101.89	98.42	98.65	101.14
	100.19	99.49	102.19	101.72	101.71	102.3	98.93	98.56	99.37
	98.36	103.53	101.91	102.39	101.95	101.55	99.19	100	101.24
PROMEDIO	100.937	101.149	102.678	101.991	101.551	101.318	99.058	99.704	99.654
DE	1.787003	1.311987	1.219269	0.328099	0.507414	0.770595	0.575948	0.699789	1.054165
DER	1.770 %	1.297 %	1.187 %	0.321 %	0.499 %	0.760 %	0.581 %	0.701 %	1.057 %

Uniformidad de contenido de Cimetidina tabletas.

La uniformidad de contenido de Cimetidina tabletas de 300 mg es cercano al 100 %, lo cual confirma que la incorporación del principio activo con los excipiente es uniforme y se mantiene durante todo el proceso de manufactura.

Si se observa los valores de uniformidad de contenido de cada lote en sus diferentes etapas son semejantes a los valores de valoración de granel antes de tabletear, esto es porque se toma en cuenta el peso individual de cada tableta para realizar el análisis y no el peso promedio como en la valoración, cerrando así la posibilidad de que el valor de la valoración del producto terminado se deba a un mal mezclado del producto, o a la degradación del principio activo.

La DER en los 3 lotes no es mayor del 2 %, de tal forma que se cumple con los criterios de aceptación, en los lotes 40504 y 40505 no es mayor de 1 %, pero el lote 40347 al inicio de compresión tiene 1.77 %, lo que indica un rango de variación en peso mayor, pero dentro de los límites de aceptación.

V.3 Capacidad de Proceso de Cimetidina tabletas 300 mg

La característica de calidad a analizar es el peso de la tableta, para lo cual se tomo durante cada hora de la etapa de compresión una muestra de 20 tabletas, que para fines del análisis estadístico a realizar se denominó subgrupo. Estas muestras también se utilizaron para determinar la variación de peso del proceso de tableteo, la cual se expreso en términos de desviación estándar (DE).

La especificación de peso con la cual debe cumplir la tableta de Cimetidina 300 mg es:

Limite superior : 422.3 mg

Limite central : 410.0 mg

Limite inferior : 397.7 mg

Abreviaturas que se utilizaran a continuación:

LCS = Limite de control superior

LCC = Limite de control central

LCI = Limite de control inferior

DE = Desviación estándar

Capacidad de Proceso

Lote 40347

Subgrupo	Promedio (mg)	Rango (mg)
1	407.35	19
2	407.2	20
3	407.5	25
4	408.2	21
5	410.7	21

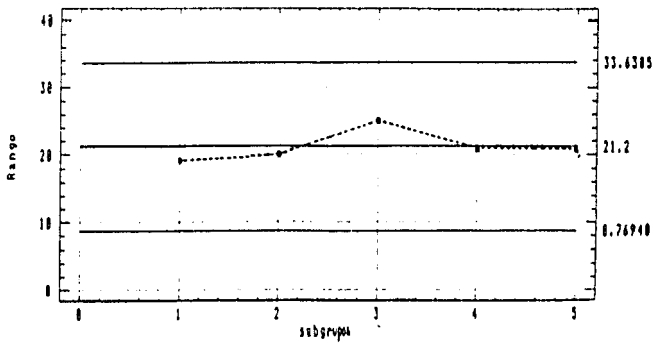
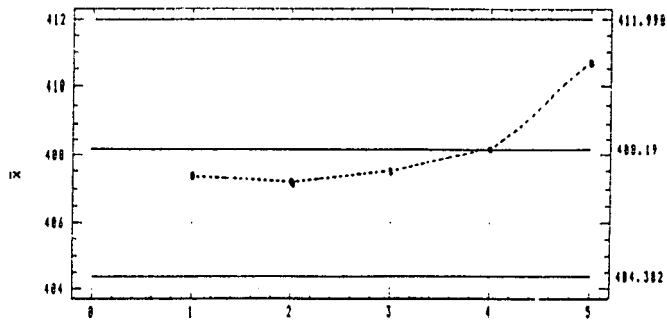
Las 100 tabletas que se obtuvieron del muestreo durante la etapa de compresión, proporcionan una DE = 5.84427

Capacidad de proceso (Cp) =		0.7015
Capacidad de proceso real (Cpk) =		0.5982

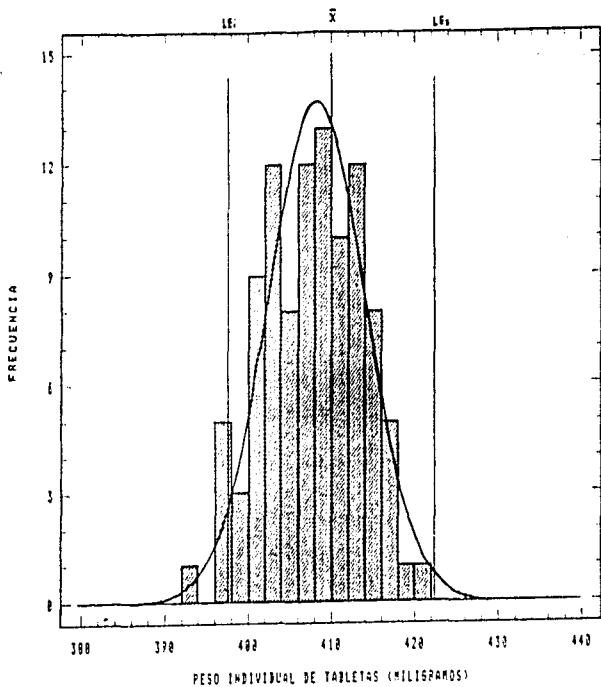
Límites de Control proporcionados por el proceso

	Promedio (mg)	Rango (mg)
LCS + 3 DE	411.998	33.630
LCC	408.190	21.20
LCI - 3 DE	404.382	8.769
Puntos fuera de límite	0	0

CINETIDINA TABS. L-48347 CONTROL PROCESO



CINETIDINA TABLETAS LOTE 40347



Capacidad de Proceso

Lote 40504

Subgrupo	Promedio (mg)	Rango (mg)
1	407.30	24
2	406.05	21
3	407.10	22
4	407.25	22
5	409.75	17

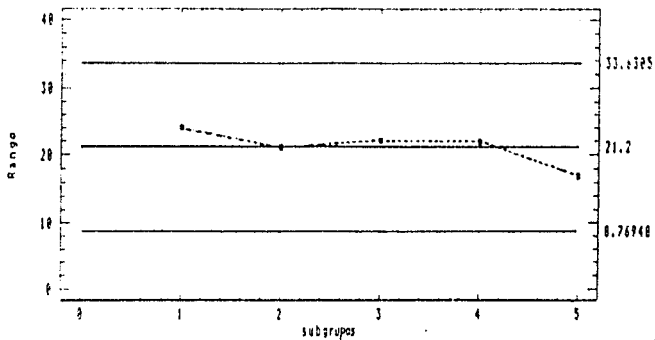
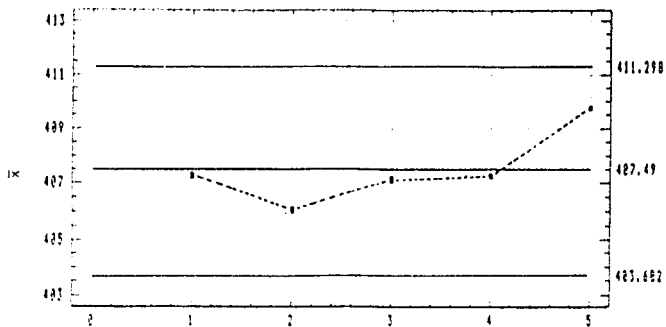
Las 100 tabletas que se obtuvieron del muestreo durante la etapa de compresión, proporcionan una DE = 5.37577

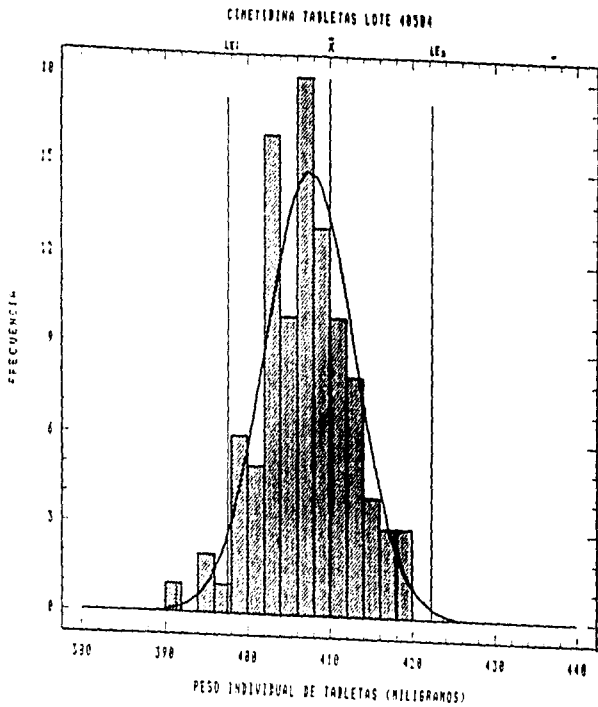
Capacidad de proceso (Cp) =	0.7626
Capacidad de proceso real (Cpk) =	0.6039

Límites de Control proporcionados por el proceso

	Promedio (mg)	Rango (mg)
LCS + 3 DE	411.298	33.630
LCC	407.49	21.2
LCI - 3 DE	403.682	8.769
Puntos fuera de límite	0	0

Cimetidina TABS. L-48584 CONTROL PROCESO





Capacidad de Proceso

Lote 40505

Subgrupo	Promedio (mg)	Rango (mg)
1	402.85	24
2	406.10	26
3	406.10	25
4	407.45	24
5	407.15	13

Las 100 tabletas que se obtuvieron del muestreo durante la etapa de compresión, proporcionan una DE = 5.91225

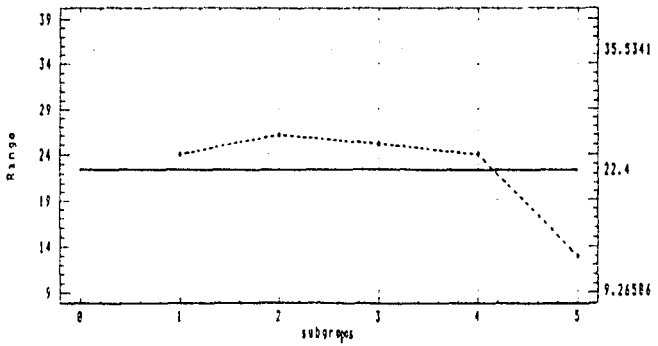
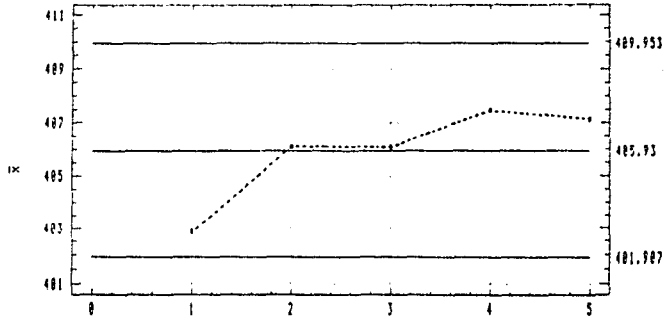
Capacidad de proceso (Cp) =	0.6934
Capacidad de proceso real (Cpk) =	0.4639

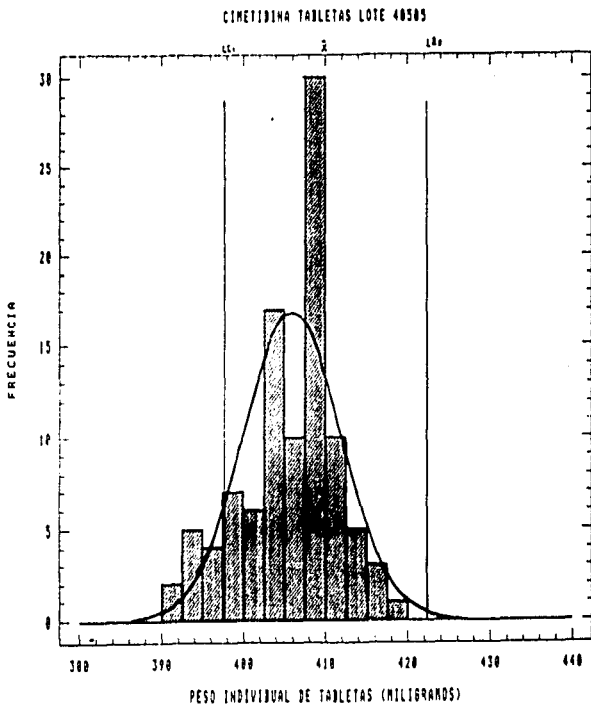
Límites de Control proporcionados por el proceso

	Promedio (mg)	Rango (mg)
LCS + 3 DE	409.953	35.534
LCC	405.930	22.400
LCI - 3 DE	401.907	9.265
Puntos fuera de límite	0	0

112

CINETIBINA TABS. L-48585 CONTROL PROCESO





La capacidad de proceso (Cp) en los 3 lotes es menor de uno, y por consiguiente la capacidad de proceso real (Cpk) también es menor de uno, lo cual indica que el proceso no es realmente hábil para cumplir con las especificaciones marcadas, tal como se muestra en los histogramas, que algunas tabletas quedan fuera del límite inferior y las restantes en su mayoría están por de bajo de 410 mg

El que en las gráficas de control en proceso se está mostrando que el peso de las tabletas se encuentran dentro de los límites de especificación, pero en los histogramas se advierte lo contrario siendo que los límites que se manejan son los mismos, no implica que se esté cometiendo algún error, sino solamente que para las gráficas se utiliza el peso promedio de cada uno de los muestreos realizados durante la etapa de tableado y en los histogramas se hace uso del peso individual de todas las tabletas que se obtuvieron de los muestreos en todo el lote

Ahora esto no significa que la etapa de tableado se encuentre fuera de control, si se observan las 3 gráficas de control, estas no muestran ningún punto fuera y que aunque la línea de control central no coincide con la línea central de especificación se puede predecir el rango de variación de peso. En general las gráficas de control de peso de los 3 lotes muestran ligera tendencia hacia el límite superior de control, lo que permite suponer que existe variación por causas asignables y no debidas al azar ya que si se debiera a esta última los tres lotes no tendrían valores semejantes de Cp. Es posible que la variación sea causada por el desajuste de peso del lado derecho de la tableadora, aspecto que se menciona con antelación en este trabajo. Para señalar realmente cual es la causa que ocasiona un $Cp < 1$, sería conveniente realizar un análisis estadístico más profundo y dar seguimiento a las sugerencias que este proporcione, posteriormente volver a calcular la capacidad de proceso real.

El valor de Cpk en los 3 lotes está indicando que se ponga énfasis durante la etapa de tableado ya que se está comiendo el negocio de que no solo unas tabletas se encuentren fuera de especificación sino la mitad de lote o que la mayoría de este se tenga que reprocesar, provocando pérdidas considerables de tiempo y dinero.

Se tiene la ventaja de que el proceso aunque no cumple con las especificaciones se mantiene bajo control, por lo tanto si la tableadora se encontrara en las condiciones deseadas, la etapa de tableado posiblemente cumpliría con las especificaciones de peso.

Los tres lotes no cumplen con los criterios de aceptación de Cp y Cpk establecidos.

CAPITULO VI

CONCLUSIONES

El método de análisis cumple con los siguientes lineamientos:

- I. Especificidad del método de medición.**
- II. Linealidad del sistema de medición**
- III. Precisión del sistema de medición**
- IV. Exactitud del método**
- V. Linealidad del método de medición**
- VI. Precisión del método de medición (repetibilidad y reproducibilidad)**

Por lo tanto:

Se considera que el método valida para este análisis.

El proceso de manufactura de los lotes 40347, 40504 y 40505 de Cimetidina tabletas 300 mg, cumple con los criterios de aceptación: establecidos para las etapas:

- Mezclado
- Granulado
- Secado
- Tamizado
- Mezclado final
- Compresión.

La variación de peso que se encontró en esta etapa, cuya causa se mencionó durante el presente trabajo, puede ser perfectible si se toma en cuenta la sugerencia de ajuste de máquina tableteadora.

Se considera que los resultados presentados por los lotes 40347, 40504 y 40505, son los suficientes para concluir que el proceso de manufactura para tabletas de Cimetidina en su presentación tabletas 300 mg es homogéneo y repetible con lo que se cumple con las especificaciones predeterminadas.

Los objetivos planteados en este trabajo tanto para el método analítico como para el proceso de manufactura se llevaron a cabo.

El beneficio que se obtuvo de este trabajo a corto plazo fue el de disminuir mermas y tiempos muertos durante el proceso de manufactura, así como tiempo de análisis. A mediano y largo plazo se pretende que el proceso sea continuo para dar paso a otros productos que así lo requieran, también que el análisis se realice solo a producto terminado. Esto desde el punto de vista Costos implica una disminución en el precio del producto final.

Por lo tanto:

El proceso de manufactura se considera válido para este producto.

CAPITULO VI

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Asociación Farmacéutica Mexicana A.C.
Validación de Procesos Farmacéuticos
Editado por Benito David Courmel
México 1982, p. 11 - 39
- 2.- Brian A. Bidling Meyer.
Practical HPLC Methodology and Applications.
Jhon Wiley & Sons
USA. 1992 . Cap. 1.
- 3.- Comité de Elaboración de Guías Oficiales de Validación.
Validación de Métodos Analíticos.
Ed. Secretaria de Salud - Colegio de Químicos Farmacéuticos Biólogos.
México 1991, p.1 - 67
- 4.- CAFET.
Material de apoyo AI: "Curso de Validación de Métodos Analíticos"
- 5.- Day, R.A Jr.
Química Analítica Cuantitativa
Ed. Prentice-Hall, Hispanoamericana 5 ed.
México, 1989. p. 587 - 687.

6.- Farmacopea Nacional de los Estados Unidos Mexicanos

5a. edición

7.- Florey Klaus

Analytical Profiles of Drugs Substances Vol. 13

Ed. Academic Press

1984, p. 128 - 181

8.- González Lara Enrique J.

Control Estadístico de Calidad

Asociación Nacional Mexicana de Estadística y Control de Calidad, A.C. 4a. edición

México 1985, cap. 7

9.- Goodman. A. Gilman A.

Bases Farmacológicas de la Terapéutica.

Ed. Interamericana

México 1980, p. 629 - 632

10.- Grupo Industrial Benavides

Laboratorios Fustery Betalactámicos.

11.- Kenneth G. Chapman.

A History of Validation in the United States: Part I

12.- Kume Hitoshi Herramientas Estadísticas Básicas Para el Mejoramiento de la Calidad.

Ed. Norma

España 1985, p. 50 - 163

13.- Lachman, L; Liberman, H.

The Theory and Practice of Industrial Pharmacy

Lea & Fenber. 2a. ed.

Philadelphia 1976, p 1 - 31, 296 - 319 y 321 - 387

14.- Robert A. Nash.

Drugs and the Pharmaceutical Sciences Vol. 57

Pharmaceutical Process Validation

Edited by Ira R. Berry

U.S.A. 1993. Caps. 1, 5, 7, 13, 20.

15.- Remington's Pharmaceuticals Sciences

Mack Publishing Company

Pennsylvania, U.S.A. 17 ed. 1985, p. 1401 -1423 y 1603 - 1624

16.- Rodriguez Cavazos Leticia

2do. Encuentro de Profesionales en PAM'S 22 - 23 Septiembre 1994

Procesos Bajo Control

Editado por CENCADE

17.- Seminario Basico de Cromatografia HPLC

Beckman

Noviembre 1994.

18.- United States Pharmacopeia XXIII

Mack Publishing Company

Easton Pa. 1995, p.373

19.- Waters Associates

Silica Analytical Column Liquid Chromatography

Folleto 1991.