

17  
2ej.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA



EXAMENES PROFESIONALES  
FAC. DE QUIMICA

"VALIDACION DEL PROCESO DE FABRICACION  
DE RIBAVIRINA CAPSULAS"

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

P R E S E N T A

MAXIMINO CAMARGO SANCHEZ



MEXICO, D. F.

258326

1998

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional  
Autónoma de México



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

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

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

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

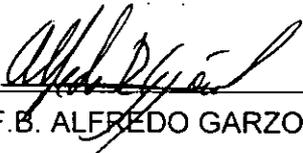
**JURADO ASIGNADO:**

Presidente      Prof. GARZON SERRA ALFREDO  
Vocal            Prof. MORA-TOVAR Y CHAVEZ ROSA LORENIA  
Secretario      Prof. CARDENAS GUTIERREZ JOSE MANUEL  
1er. Suplente   Prof. PEGUERO ZAMBRANO JUAN MANUEL  
2o. Suplente    Prof. RODRIGUEZ JUAN MANUEL

Sitio donde se desarrolló el tema:

Nysco de México, S.A. de C.V.

Asesor de tesis:

  
\_\_\_\_\_  
Q.F.B. ALFREDO GARZON SERRA

Supervisor técnico:

  
\_\_\_\_\_  
Q.F.B. ROSALINDA MOTA PINEDA

Sustentante:

  
\_\_\_\_\_  
MAXIMINO CAMARGO SANCHEZ

## VIVENCIAS

Con el tiempo, aprendes la sutil diferencia que hay entre tomar la mano de alguien y encadenar a un alma; aprendes que el amor no significa apoyarte en alguien, y que la compañía no significa seguridad.

Empiezas a entender que los besos no son contratos, ni los regalos promesas; y empiezas a aceptar tus derrotas con la cabeza en alto, con los ojos bien abiertos, con la compostura de un adulto; no con el rostro compungido de un niño.

Aprendes a construir todos tus caminos en el hoy, porque el terreno del mañana es demasiado incierto para hacer planes. La vida está hecha de pequeñas vidas de un día cada una; no todos los días son fantásticos, pero casi todos tienen algo bueno que no encontramos en los otros y tienes que vivir cada minuto, cada "ahora", como el momento más importante de tu vida.

Con el tiempo, aprendes que incluso los agradables rayos del sol quemar, si te expones a ellos demasiado.

Por lo tanto, siembra tu propio jardín y adorna tu propia alma, en vez de esperar a que alguien te lleve flores; y así aprenderás que en realidad puedes sobrellevarlo todo, que en verdad eres fuerte y que en realidad vales mucho.

Hagas lo que hagas, estés con quien estés, vive con ilusión; y así, viviendo intensamente el ahora, sin casi darte cuenta, estarás avanzando hacia el invierno de tu vida a fuerza de primaveras.

*AGRADECIMIENTO:*

**Al ser que me concedió la existencia, y con ello la posibilidad de descubrir y disfrutar las maravillas que él creó, y las que la vida misma guarda. A quien me guía y ayuda en todo momento, a Dios.**



**A mis padres por su cariño, comprensión, sacrificios, apoyo y confianza para conmigo; por haber sido la base principal para lograr esta meta, permitiéndome así afrontar con más facilidad las adversidades de la vida.**



**A mi hermana por su apoyo, por todos sus consejos y por motivarme para lograr ver realizados mis objetivos.**

**A la Universidad Nacional Autónoma de México, a la Escuela Nacional Preparatoria No. 3, a la Facultad de Química y en especial a mis profesores, ya que ellos me brindaron su amistad y sus conocimientos para tratar de comprender los complicados mecanismos que hacen funcionar de manera sorprendente nuestra existencia.**

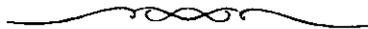


**A mis amigos: Miriam Benitez, David Roque, Luis R. Silva, Gustavo Rodríguez, J. Enrique Balderas, Juan Paredes, Elena Olvera, Yanira Nájera, Hugo Garrido, Omar Rangel, Ivón Avila, Guadalupe Barrera, Blanca E. Mojica, José A. Bautista, Sofía Rojas, Magali Reza, Leticia Correa, Luis E. Herrera, Cecilia Sánchez, Anelly Martínez, A. Berenice Castañeda, Alicia Soto, Lourdes Cervantes, Concepción Escobar; con los cuales compartí momentos de felicidad así como de dolor, y que saben que tienen guardado un lugar especial en mi mente por haberme ofrecido, de alguna manera, un poco de ellos.**

**Al personal de Nysco de México, encabezado por el Q.F.B. Alfredo Garzón y la Q.F.B. Rosalinda Mota, por la confianza depositada en mí, por apoyarme en la realización de esta tesis, y por impulsarme hacia mi vida profesional.**



**A mis amigos y primeros compañeros de trabajo dentro de mi profesión: Claudia L. Mereles, Alicia Ortiz, Yadira E. Martínez, Gissel Síkota, Heriberto Bautista y Daniel Muñoz; por compartir conmigo sus experiencias, por sus enseñanzas y consejos tan oportunos; pero sobre todo por ayudarme cuando más lo necesitaba y hacerme confiar en mí mismo al integrarme a una nueva experiencia como lo es un laboratorio farmacéutico.**



**A todo el personal de los laboratorios ICN Farmacéutica y USV-Grossman por su amistad, orientación y apoyo incondicional, creándome así un ambiente agradable de trabajo, y por brindarme la oportunidad de adentrarme en las actividades propias de la industria farmacéutica.**

**INDICE**

| <b><u>CONTENIDO</u></b>                    | <b><u>PAGINA</u></b> |
|--|----------------------|
| <b>CAPITULO I: INTRODUCCION</b>            |                      |
| Introducción                               | 1                    |
| <b>CAPITULO II: OBJETIVOS</b>              |                      |
| Objetivos                                  | 4                    |
| <b>CAPITULO III: GENERALIDADES</b>         |                      |
| 3.1 Monografía de ribavirina               | 5                    |
| 3.1.1 Propiedades fisicoquímicas           | 5                    |
| 3.1.2 Farmacología                         | 11                   |
| 3.2 Validación                             | 17                   |
| 3.2.1 Validación de métodos analíticos     | 18                   |
| 3.2.2 Validación de procesos farmacéuticos | 24                   |
| <b>CAPITULO IV: PARTE EXPERIMENTAL</b>     |                      |
| 4.1 Etapa de calificación                  | 30                   |
| 1) Procedimientos de operación             | 30                   |
| 2) Especificaciones y Método analítico     | 30                   |
| 3) Equipo                                  | 30                   |
| 4) Areas                                   | 31                   |
| 5) Personal                                | 31                   |
| 6) Materiales                              | 31                   |
| 4.1.1 Método analítico                     | 31                   |
| 1) Desarrollo del método analítico         | 31                   |
| 2) Validación del método analítico         | 33                   |
| a) Especificidad                           | 33                   |
| b) Linealidad y precisión del sistema      | 33                   |

|   |    |
|---|----|
| c) Linearidad del método                      | 33 |
| d) Exactitud al 100%                          | 33 |
| e) Reproducibilidad                           | 34 |
| f) Tolerancia                                 | 34 |
| 4.2 Etapa de prevalidación                    | 34 |
| 4.3 Etapa de validación                       | 35 |
| <br><b>CAPITULO V: RESULTADOS Y DISCUSION</b> |    |
| 5.1 Etapa de calificación                     | 44 |
| 5.1.1 Procedimientos de operación             | 44 |
| 5.1.2 Especificaciones                        | 44 |
| 5.1.3 Equipo                                  | 45 |
| 5.1.4 Areas                                   | 47 |
| 5.1.5 Personal                                | 48 |
| 5.1.6 Materiales                              | 48 |
| 5.1.7 Validación del método analítico         | 49 |
| 1) Especificidad                              | 49 |
| 2) Linearidad del sistema                     | 51 |
| 3) Precisión del sistema                      | 53 |
| 4) Linearidad del método                      | 54 |
| 5) Exactitud al 100%                          | 56 |
| 6) Reproducibilidad                           | 57 |
| 7) Tolerancia                                 | 58 |
| 5.2 Etapa de prevalidación                    | 59 |
| 5.2.1 Uniformidad de mezclado                 | 59 |
| 5.2.2 Caracterización del producto            | 61 |
| 5.2.3 Encapsulado                             | 61 |
| 5.2.4 Estudio de perfil de disolución         | 62 |
| 5.3 Etapa de validación                       | 64 |
| 5.3.1 Uniformidad de mezclado                 | 64 |
| 5.3.2 Caracterización del producto            | 65 |
| 5.3.3 Encapsulado                             | 66 |
| 5.3.4 Capacidad del proceso de encapsulado    | 66 |

**CAPITULO VI: CONCLUSIONES**

|                            |    |
|----------------------------|----|
| 6.1 Etapa de calificación  | 73 |
| 6.2 Método analítico       | 73 |
| 6.3 Etapa de prevalidación | 73 |
| 6.4 Etapa de validación    | 74 |
| 6.5 Conclusiones finales   | 74 |

**CAPITULO VII: APENDICES**

|              |  |    |
|--------------|--|----|
| Apéndice I   | "Fórmulas matemáticas empleadas en la validación del método analítico"             | 75 |
| Apéndice II  | "Determinación de densidades aparente, compactada y porcentaje de compresibilidad" | 76 |
| Apéndice III | "Determinación del ángulo de reposo"   | 77 |
| Apéndice IV  | "Determinación de la capacidad del proceso de encapsulado"                         | 78 |

**CAPITULO VIII: BIBLIOGRAFIA**

|                            |    |
|----------------------------|----|
| Referencias bibliográficas | 80 |
|----------------------------|----|

---

# **CAPITULO I**

## **INTRODUCCION**

*"La oscura cabaña del alma, destruida y  
desecha, a través de las grietas que el  
tiempo ha hecho deja entrar la luz nueva"*

### **I. INTRODUCCION.**

Para garantizar la óptima calidad de los productos, en la Industria Farmacéutica, además de llevar controles en las materias primas, producto en proceso y producto terminado, se realiza un control muy estricto durante el proceso de fabricación, incluyendo todos los factores involucrados en dicho proceso como son equipos, documentación, áreas, personal, entre otros; además es necesario conocer las variables críticas del proceso, poder controlarlas y de esta forma tener un proceso bajo control y reproducible lote a lote. Debido a esto hay un especial interés en la validación de procesos como una parte importante del control de calidad en la fabricación de medicamentos.

En términos generales, la validación puede definirse como el estudio científico mediante el cual se determina que el proceso en estudio, cumple eficazmente con los propósitos para los cuales fue diseñado. De manera específica, la validación de procesos, es el estudio científico por medio del cual se pone a prueba un proceso con el objeto de determinar sus parámetros óptimos de operación y su metodología de control, para así reproducir eficazmente un producto lote a lote de acuerdo a sus especificaciones y atributos de calidad predeterminados.

Los principales propósitos de llevar a cabo la validación de un proceso son:

- \* Asegurar la calidad de los medicamentos elaborados, para ofrecer al consumidor un excelente producto en cuanto a eficacia y seguridad terapéuticas.
- \* Optimizar el proceso de fabricación para obtener una máxima eficiencia sin que el producto se vea afectado en su calidad.

- \* Reducir costos, ya que se evitan rechazos del producto y el consecuente reproceso, reanálisis, atraso en la salida del medicamento para su venta, inversión extra de horas de trabajo, etc.; lo cual repercutiría en gastos adicionales o pérdidas por parte de la empresa.
- \* Cumplir con los requisitos que se exigen por parte de las autoridades sanitarias para la fabricación de productos farmacéuticos.

La validación del proceso de fabricación de ribavirina cápsulas, se llevó a cabo en tres etapas, las cuales se realizaron en el orden indicado a continuación:

- 1) Etapa de calificación, donde se evaluaron cada uno de los elementos importantes del proceso tales como procedimientos de operación, equipos, personal, áreas y métodos de análisis, entre otros.
- 2) Etapa de prevalidación, en la que se logró optimizar el proceso; se determinaron los pasos críticos y se fijaron límites a cada uno de ellos para llevar un control adecuado y poder asegurar la credibilidad de los datos obtenidos.
- 3) Etapa de validación, en la cual sin realizar modificación alguna al proceso, se evaluaron los pasos críticos localizados anteriormente, para conocer la confiabilidad del proceso en condiciones normales de operación.

Uno de los factores que se involucran en la validación de un proceso (durante la etapa de calificación), es contar con un método de análisis adecuado para conocer la calidad del producto que se está fabricando, además de que es útil en la evaluación de los pasos críticos del proceso; dicho método debe ser sometido a estudios de laboratorio que indiquen que satisface los requisitos para las aplicaciones analíticas deseadas; es decir, el método analítico debe estar validado.

El método de análisis que determina ribavirina en cápsulas, se desarrolló en base a la adecuada solubilidad del principio activo en agua (además de que los excipientes no son solubles en este disolvente, por lo que no interfieren en la determinación) y a su capacidad de absorber en la región ultravioleta del espectro electromagnético, específicamente a una longitud de onda de 210 nm. Se seleccionó un método espectrofotométrico debido a lo expuesto anteriormente y también por su sencillez, rapidez y bajo costo.

En la validación del método analítico se incluyó la evaluación de la especificidad del método, linealidad y precisión del sistema; así como la linealidad, exactitud al 100%, reproducibilidad y tolerancia del método.

De esta manera, al validar el proceso de fabricación de ribavirina cápsulas de 400 mg, se tendrá la seguridad de que se está produciendo un medicamento de manera homogénea y repetidamente lote a lote, con los atributos de calidad requeridos, a un costo razonable y en el menor tiempo posible.

---

## **CAPITULO II**

### **OBJETIVOS**

*"Un montón de rocas deja de serlo en el momento en que un hombre que lo contempla lleva dentro la imagen de una catedral"*

*Antoine de Saint-Exupéry*

**II. OBJETIVOS.**

- 1) Llevar a cabo la calificación del proceso de fabricación de ribavirina cápsulas.
  - a) Calificar materias primas, procedimientos de operación, equipo, áreas, personal, método analítico y especificaciones.
  
- 2) Validar el método espectrofotométrico que determina ribavirina en cápsulas.
  - a) Evaluar linealidad y precisión del sistema.
  - b) Evaluar especificidad, linealidad, reproducibilidad, exactitud y tolerancia del método.
  
- 3) Realizar la prevalidación del proceso de fabricación de ribavirina cápsulas.
  - a) Verificar las etapas del proceso.
  - b) Localizar, evaluar y controlar las variables críticas del proceso.
  - c) Optimizar el proceso.
  
- 4) Realizar la validación del proceso de fabricación de ribavirina cápsulas en tres lotes de producción.
  - a) Supervisar las diferentes etapas del proceso.
  - b) Evaluar las variables críticas del proceso.
  - c) Determinar la confiabilidad del proceso de encapsulado en condiciones normales de operación y control, mediante el cálculo de la capacidad del proceso.

---

## **CAPITULO III**

### **GENERALIDADES**

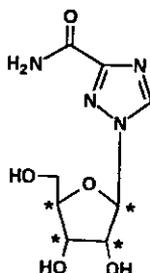
*"Lee no para confundir y refutar, ni para confiar y dar por hecho, ni para saber hablar y disertar, sino para reflexionar y considerar"*

**III. GENERALIDADES.**

**3.1 Monografía de Ribavirina.**

**3.1.1 Propiedades fisicoquímicas.**

**Fórmula estructural<sup>(1,2,3,5)</sup>**



**Fórmula molecular.** <sup>(1,2,3,4)</sup> C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>

**Masa molecular.** <sup>(1,2,3,4)</sup> 244.21

**Nomenclatura.** <sup>(1,2,3,4)</sup>

Nombre químico: 1-β-D-ribofuranosil-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

INN y USAN: Ribavirina.

BAN: Tribavirina.

**Aspecto.** <sup>(1,2,4,5)</sup>

Polvo cristalino de color blanco, inodoro, insaboro, libre de partículas extrañas.

**Solubilidad.** <sup>(1,4,5)</sup>

Solubilidades en base a una temperatura de 25°C

En agua: 142 mg / mL

En etanol: 100 mg / mL

**Estabilidad.** <sup>(3,5)</sup>

Como polvo, es estable por aproximadamente cinco años a una temperatura de 15 - 25°C. Las soluciones libres de conservadores son estables por 24 h almacenadas a temperaturas de 20 - 30°C.

**Punto de fusión.** <sup>(1,3)</sup>

Funde en un intervalo que va de 165°C a 171°C (168° C como promedio).

**pH**<sup>(1)</sup>

El valor de pH de una solución (1 en 50) de ribavirina en agua, a la cual se le han agregado 0.2 mL de una solución saturada de cloruro de potasio por cada 50 mL de solución de ribavirina, está entre 4.0 y 6.5

**Rotación óptica.** <sup>(1,3)</sup>

La molécula de ribavirina contiene cuatro carbonos asimétricos (carbonos 1,2,3 y 4 de la ribosa, indicados por un asterisco en la fórmula estructural); así, las soluciones del compuesto exhiben rotación óptica. La rotación específica determinada a 20°C y calculada sobre la base seca de una solución conteniendo 1g de ribavirina en cada 10 mL de agua, está entre -35.0° y -38.0° (-36.5° como promedio).

**Polimorfismo. <sup>(1,3)</sup>**

La ribavirina existe en dos formas polimórficas.

Forma I: punto de fusión 176°C - 179°C (etanol)

Forma II: punto de fusión 167°C - 169°C (etanol acuoso)

**Análisis elemental. <sup>(1,3)</sup>**

La composición elemental de una muestra típica de ribavirina es la siguiente:

|           | C (%) | H (%) | N (%) |
|-----------|-------|-------|-------|
| TEORICO   | 39.35 | 4.96  | 22.90 |
| CALCULADO | 39.34 | 4.95  | 22.94 |

**Espectroscopía de absorción ultravioleta. <sup>(1)</sup>**

Una solución de ribavirina en agua (10 µg/mL), presenta el siguiente espectro de absorción ultravioleta en el intervalo de 200 a 400 nm; presentando un máximo de absorción a una longitud de onda de 207 nm ( $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 451$ ).

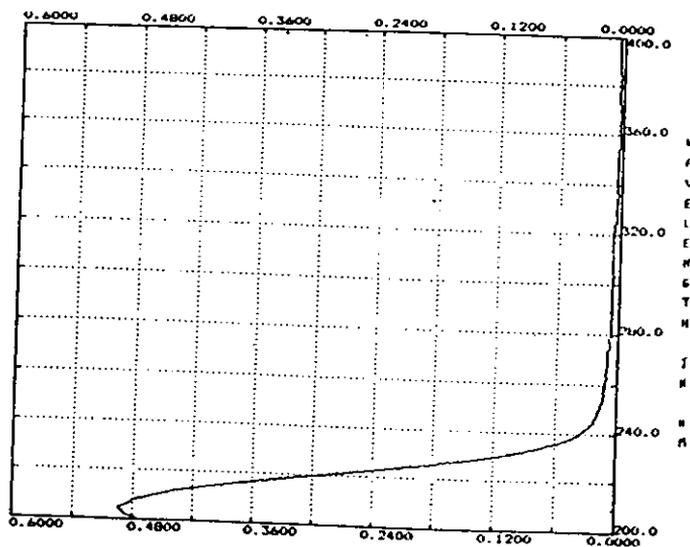


Figura 3.5 Espectro de absorción ultravioleta para Ribavirina.

### Métodos de análisis.<sup>(1)</sup>

#### 1. Cromatografía de Líquidos de Alta Resolución (CLAR).

Para la determinación de ribavirina emplear el siguiente sistema:

- Columna: Cartucho radialpak  $\mu$ Bondapak C18 (10 cm x 8 mm)
- Fase móvil: Agua CLAR : Acetonitrilo [100:2]
- Velocidad de flujo: 2.0 mL / min
- Volumen de la inyección: 20  $\mu$  L
- Detector: absorción ultravioleta 207nm, 0.02UA
- Tiempo de retención de ribavirina:  $\approx$ 3 min

Solución de la muestra y del estándar en agua grado CLAR, a una concentración aproximada de 0.20 mg/mL

#### 2. Absorción ultravioleta.

Preparar soluciones de la muestra y estándar en agua, a una concentración de 10 mcg / mL; se determina la absorbancia a una longitud de onda de 210 nm, empleando agua como blanco.

#### 3. Método Kjeldahl.

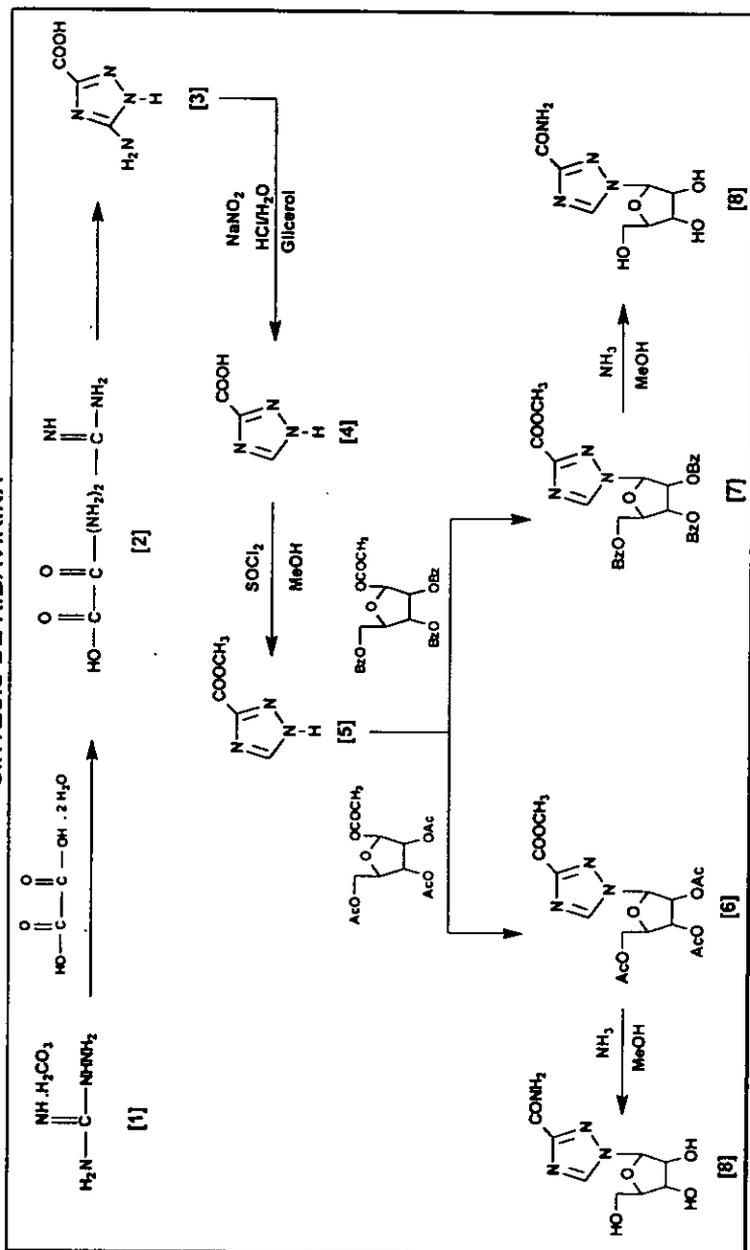
Apartir de una muestra representativa, pesar el equivalente a 400 mg de ribavirina y depositarla en un matraz kjeldahl. Adicionar 10 g de sulfato de potasio, 500 mg de sulfato cúprico y 20 mL de ácido sulfúrico concentrado. Calentar a ebullición manteniendo el matraz en un ángulo de 45°, suspender el calentamiento cuando la mezcla adquiera coloración verde clara o casi incolora (alrededor de 2 h), dejar enfriar. Agregar 200 mL de agua, 40 mL de una solución al 40% de hidróxido de sodio y una pequeña porción de zinc en granallas; mezclar y destilar. Recibir el destilado en 100 mL de una solución valorada 0.1 N de ácido clorhídrico, usando como indicador el reactivo de Janssen. Hacer una determinación simultánea de un blanco de reactivos.

**Síntesis. <sup>(1)</sup>**

La compañía Heinrich Mack de Alemania, es la responsable de la síntesis, purificación, análisis, empaque y distribución de la sustancia. El método de síntesis es el siguiente:

Hacer reaccionar bicarbonato de aminoguanidina [1] con ácido oxálico dihidratado, para formar oxalil-monoguanil hidrazida [2]. Ciclizar para formar ácido 1,2,4-triazol-5-amino-3-carboxílico [3]. Desaminar este compuesto para producir ácido 1,2,4-triazol-3-carboxílico [4]. El ácido carboxílico se esterifica y el resultante metil éster del ácido triazolcarboxílico se copula a la ribofuranosa modificada, teniéndose ésta como 1-O-acetil-2,3,5-tri-O-benzoil-ribofuranosa o como 1,2,3,5-tetra-O-acetil-ribofuranosa, formándose así el correspondiente producto triazol ribonucleósido "protegido" [6 y 7]. Los grupos protectores benzoilo y acetilo se remueven por la acción de amoníaco en metanol para obtener la ribavirina cruda [8]. El producto crudo se purifica empleando carbón activado y por recristalización en etanol, se lava con acetona y finalmente se seca. En el Esquema No. 1 se ilustra el curso de la reacción:

ESQUEMA No. 1  
SINTESIS DE RIBAVIRINA



### **3.1.2 Farmacología.**

La ribavirina es un nucleósido sintético con propiedades antivirales. Es un análogo de la guanosina, ya que en la ribavirina el oxígeno del carbonilo y el nitrógeno amídico en las posiciones 7 y 8 respectivamente, ocupan lugares estereoquímicamente similares al oxígeno del carbonilo y al nitrógeno en las posiciones 10 y 1 de la guanosina. Esta similitud estructural ha sido la principal guía en los estudios relacionados con el mecanismo de acción de la ribavirina, sugiriendo que los nucleótidos de guanosina pueden estar involucrados de alguna manera. <sup>(2)</sup>

La ribavirina es única entre las moléculas de estructura semejante por poseer propiedades antivirales. Virtualmente, es necesaria la estructura intacta para que mantenga su actividad farmacológica; así, alteraciones en la molécula de la D-ribosa, del triazol o de la carboxamida dan como resultado una disminución o pérdida de la actividad antiviral. Sin embargo, la acetilación o fosforilación de los grupos hidroxilo, o conversión de la carboxamida de la molécula triazolcarboxamida a carboxamidina, no afecta dicha propiedad. <sup>(2)</sup>

#### **1. Mecanismo de acción.** <sup>(2,5,6)</sup>

El mecanismo de acción más importante de la ribavirina es la inhibición del "capping", es decir, la guanilación y triple adenilación del extremo 5' del RNA mensajero viral.

Para que ejerza su acción antiviral, la ribavirina debe fosforilarse; ésto se realiza cuando el producto entra al organismo, donde inicialmente es desribosilado quedando el compuesto como triazolcarboxamida. Esta reacción es reversible y, al formarse nuevamente el nucleósido de ribavirina, éste es fosforilado por la acción de la nucleosidoquinasa en presencia de ATP, formándose el trifosfato de ribavirina.

Es importante analizar lo que sucede con el extremo 5' del RNA mensajero, sitio en el que la ribavirina ejerce su acción para inhibir la replicación viral. Un gran número de virus y virtualmente todas las células eucarióticas remodelan o reprocesan su RNA mensajero ya sintetizado al elaborar una estructura química consistente de una guanosina metilada, la cual a través de un puente de trifosfato se une al penúltimo nucleótido del RNA. Para que ésto ocurra es necesario que se efectúen las siguientes reacciones:

Primero una transferencia de guanosinmonofosfato, a partir del guanosintrifosfato, al extremo 5' del RNA mensajero. Después hay una metilación en la guanosina y finalmente una metilación del penúltimo nucleótido; para la primera reacción se necesita la presencia de la enzima guaniltransferasa, para la segunda y tercera reacción se requiere la presencia de la metiltransferasa. Todo ésto da lugar a la formación del "cap", gorro o ensamble del RNA mensajero.

La ribavirina inhibe la reacción de guanilación y, por lo tanto, impide el "capping" del RNA mensajero, lo que trae como consecuencia una inhibición significativa de la traducción del mensaje genético. La formación de esta estructura, denominada "cap", es fundamental para que se efectúe una traducción de la información del RNA mensajero hacia los ribosomas. Así, puede decirse que la ribavirina es un inhibidor competitivo de guaniltransferasa, enzima que une la guanosina al ácido nucleico. Este es el mecanismo más aceptado como responsable de la actividad antiviral de amplio espectro del producto, aunque también posee otros mecanismos, como por ejemplo, en los herpesvirus y en el virus de la influenza, la ribavirina inhibe la DNA polimerasa, enzima relacionada a la síntesis del DNA.

Actualmente se están efectuando estudios para comprobar la efectividad de la ribavirina contra el HTLV-III, agente etiológico del SIDA. Este virus requiere para su replicación de una transcriptasa retrógrada, es decir, una enzima que permite la formación del DNA a partir del RNA. Se ha observado que "in vitro", esta enzima es inhibida por la ribavirina.

### 2. Actividad antiviral. <sup>(2,5,6)</sup>

La ribavirina tiene un espectro de actividad antiviral mayor que otros agentes de este tipo. Es activa contra virus RNA, incluyendo las familias Arenaviridae, Bunyaviridae, Orthomyxoviridae, Paramyxoviridae, Picornaviridae, Reoviridae, Retroviridae y Togaviridae. También es activa contra algunos virus DNA como los de las familias Adenoviridae, Herpesviridae, Poxviridae y Hepadnaviridae.

La ribavirina es ligeramente activa "in vitro" contra algunas bacterias aerobias gram-negativas y contra algunos hongos (*Brucella suis*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Phialophora verrucosa* son ejemplos), empleando concentraciones de 500 µg/mL o mayores son suficientes para lograr la inhibición.

El desarrollo de resistencia "in vitro" o "in vivo" a la actividad antiviral de la ribavirina, no se ha evaluado adecuadamente, pero se ha observado que durante repetidas exposiciones del fármaco sobre los virus más susceptibles no se presenta resistencia, lo cual puede deberse a los diversos mecanismos de acción de la ribavirina.

### 3. Farmacocinética. <sup>(2,5)</sup>

#### •Absorción.

La ribavirina es rápidamente absorbida después de una administración oral, la mayor concentración plasmática del fármaco ocurre después de 1 a 2 h de la administración.

La administración intravenosa única de 600, 1200 ó 2400 mg de ribavirina, origina 30 minutos después, concentraciones de 47, 72 y 160  $\mu\text{g/mL}$  respectivamente.

### •Distribución.

La ribavirina y/o sus metabolitos tienden a acumularse en los eritrocitos. En estas células el nivel estacionario se alcanzan a los 4 días y entonces declina gradualmente, con una vida media de 40 días.

La ribavirina alcanza concentraciones adecuadas en músculo esquelético, glándulas suprarrenales, riñón, hígado y bazo. Se encuentra en cantidades inferiores en cerebro, intestino grueso, glándulas salivales y estómago. Pasa a líquido cefalorraquídeo en concentraciones de 66 - 95% en relación a las plasmáticas. No se ha encontrado en placenta ni en la leche materna. Hay una mínima unión a proteínas plasmáticas.

### •Eliminación.

El mayor porcentaje de eliminación de la ribavirina se realiza a nivel renal. Los estudios de recuperación urinaria del producto, realizados a las 12, 24 y 72 h, posteriores a la administración, muestran que el 25, 33 y 53% respectivamente de la dosis administrada puede recuperarse en la orina. Los metabolitos encontrados en la orina de los humanos, entre 1.5 y 2 h después de la administración del medicamento, son: 1,2,4-triazol-3-carboxamida y el ácido 1,2,4-triazol-3-carboxílico.

En base a otros estudios, se observó que la ribavirina se elimina en pequeñas cantidades por vías biliares y aproximadamente el 2% de la dosis administrada se elimina por vía pulmonar.

**4. Toxicología.** <sup>(2,5)</sup>

Es importante hacer notar la prácticamente nula toxicidad de la ribavirina cuando se administra a dosis terapéuticas. Por ejemplo, la administración de 1200 mg por vía oral, durante 8 días, no produce efectos colaterales; dosis de 900 mg durante 28 días o 1200 mg por 14 días, producen una leve y rápidamente reversible disminución en el número de eritrocitos y en los valores de hemoglobina y hematócrito; no hay modificación en granulocitos, linfocitos, en la cuenta diferencial entre los diferentes glóbulos blancos, en la cuenta plaquetaria ni en los megacariocitos. Es importante recalcar que estos efectos son totalmente reversibles al suprimir el medicamento.

Por lo anterior, los efectos colaterales, de intensidad ligera y completamente reversibles, no es una contraindicación para el uso de ribavirina en las diferentes enfermedades para las cuales se ha desarrollado su investigación y uso.

**5. Precauciones y contraindicaciones.** <sup>(2,5)</sup>

El uso de ribavirina está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad al fármaco y en mujeres embarazadas.

**6. Interacciones farmacológicas.** <sup>(2,5)</sup>

Los resultados de pruebas "in vitro" de varios cultivos celulares indican que la ribavirina puede potenciar la actividad antiviral de didanosina contra virus de inmunodeficiencia humana (HIV, formalmente HTLV III / LAV). Contrariamente, estos estudios revelan que la ribavirina antagoniza la actividad antiviral de zidovudina y zalcitabina contra HIV. Datos de estudios relacionados, revelan que la actividad de la ribavirina contra algunos virus, puede aumentarse por la acción de otros agentes antivirales como la amantadina y la rimantadina.

7. Usos. <sup>(2,5,6)</sup>

El uso de la ribavirina está indicada para el tratamiento de enfermedades como: bronquiolitis (virus sincicial respiratorio), influenza A y B, sarampión, varicela (tanto inmunocompetentes como inmunodeprimidos), herpes zoster, herpes genital, gingivostomatitis herpética, fiebre de Lassa, hepatitis A, B y C aguda o crónica, parotiditis. Actualmente se está realizando investigación clínica para conocer la utilidad de la ribavirina en el tratamiento de la fiebre hemorrágica coreana y SIDA.

8. Dosis y duración del tratamiento. <sup>(2,5)</sup>

En general, para los usos que tiene la ribavirina, las dosis empleadas son las siguientes:

Adultos: 1200 mg / día dividida en tres dosis.

Niños: 15 - 20 mg / Kg / día dividida en tres dosis.

Para casos de hepatitis aguda A se administra por 10 días, hepatitis aguda B o C por 20 días, herpes zoster, herpes simple, herpes genital, infecciones respiratorias, varicela y otras enfermedades virales infantiles, se aplica durante 6 días.

### **3.2 Validación.**

Históricamente, se tiene idea de que el concepto de validación surgió en la industria aeroespacial y en el procesamiento de datos, aunque la terminología usada era diferente. Sin embargo, la validación ha sido parte de la industria farmacéutica por lo menos desde la mitad de la década de 1970, siendo la FDA una de las entidades regulatorias que dió inicio a dicho concepto.

El término validación significa, establecer evidencia documentada de que un sistema lleva a cabo de manera reproducible, adecuada y satisfactoriamente los propósitos para los cuales fue creado. Entre los "sistemas" que pueden ser validados están: equipo, materiales y/o productos, métodos de análisis, procedimientos, procesos y sistemas computacionales. <sup>(7,9)</sup>

Los propósitos primarios de la validación son, cumplir con ciertos lineamientos regulatorios, mejorar y asegurar la calidad de los productos, y reducir costos; pero un propósito fundamental es que se puede aumentar el conocimiento sobre el sistema que va a ser validado, y de esta manera hacer más efectiva y rápida la investigación de fallas, por lo que se puede tener un mejor control sobre dicho sistema. <sup>(10)</sup>

Las formas de llevar a cabo una validación son dos, de manera retrospectiva o de manera prospectiva, aunque frecuentemente se emplea una combinación de ambas. La validación prospectiva se realiza poniendo a prueba el sistema basándose en un protocolo preestablecido; la validación retrospectiva se basa en un análisis y revisión histórica de la información necesaria para establecer que el sistema está validado. Si la validación se basa en información generada durante la implementación del sistema, se dice que se lleva a cabo una validación concurrente. <sup>(7,8,10)</sup>

Cuando un sistema ha sido validado, se considera que está bajo control, y permanece en este estado cuando todas las condiciones y parámetros de control no sufren algún cambio significativo. Si ocurren estos cambios, se lleva a cabo la acción correctiva adecuada lo más pronto posible para preservar el estado de control del sistema; también se determina el impacto sufrido sobre la validación realizada, lo cual puede llevar a una revalidación. La revalidación es la repetición total o parcial del proceso de validación, para identificar los parámetros críticos, establecer un rango aceptable para éstos y proporcionar un medio para controlarlos; de esta manera se tendrá evidencia documentada de que el sistema está una vez más bajo control. <sup>(7,10)</sup>

### **3.2.1 Validación de métodos analíticos.**

Hacia finales de los años 70's y principios de los 80's, la validación de métodos analíticos fue adquiriendo gran importancia dentro de la industria farmacéutica; ya que ha sido aceptado que un buen producto es el resultado de un buen proceso y que ambos deben probarse y controlarse para asegurar la calidad final. De igual manera es necesario asegurar la calidad de los procedimientos empleados en el laboratorio y esto se logra con la validación. <sup>(7)</sup>

La validación de un método analítico se define como el proceso por el cual queda establecido en forma documentada, por estudios de laboratorio, que la capacidad del método satisface los requisitos para las aplicaciones analíticas deseadas. Las características de capacidad se expresan en términos de parámetros analíticos que al ser evaluados a través de un análisis estadístico, permiten demostrar la confiabilidad del método analítico y que éste cumple con su propósito <sup>(11,12)</sup>.

En otras palabras, la validación es el proceso por el cual se determina la adecuabilidad de la metodología para obtener resultados analíticos seguros y útiles para los requerimientos deseados. <sup>(13)</sup>

Hay dos razones importantes para validar métodos analíticos en la industria farmacéutica. La primera y más importante, es que la validación de métodos analíticos es una parte integral del sistema de control de calidad, la segunda es que diversas entidades regulatorias requieren la validación de la metodología analítica empleada por una empresa para conocer el control aplicado a cualquier preparado farmacéutico. Estas entidades regulatorias son entre otras: la Secretaría de Salud, en México; la Administración de Alimentos y Fármacos, en los Estados Unidos, y la Agencia de Control de Medicamentos en Rusia. <sup>(7,13,14)</sup>

Por lo anterior y por definición, el proceso de validación debe documentarse; esta documentación permite llevar a cabo un seguimiento posterior a cada uno de los pasos de la validación. En la documentación debe constar como mínimo: los parámetros de la validación, la denominación de lotes, origen de las pruebas y sustancias de referencia así como su calidad, los instrumentos utilizados, los resultados, cálculos, y las conclusiones. <sup>(15)</sup>

La validación y el desarrollo del método analítico van de la mano; el primer paso en el desarrollo del método es establecer qué es lo que se va a medir y con qué exactitud y precisión se quiere medir; además se toman en cuenta otros aspectos como costos, automatización o sencillez del método y rapidez de ejecución. Cuando finalmente se ha definido total y adecuadamente el método de análisis, se llevan a cabo una serie de experimentos para validar dicho método; estos experimentos evalúan: la linealidad y precisión del sistema, la especificidad, linealidad, exactitud, repetibilidad y reproducibilidad del método <sup>(7,12,15)</sup>.

Con la linealidad y precisión del sistema, se tiene cierta medida sobre la adecuabilidad del equipo para esa técnica de análisis, con la exactitud del método se ve la efectividad del proceso de preparación de la muestra, y con la linealidad, reproducibilidad y especificidad se cubren ambos aspectos. <sup>(14)</sup>

### Especificidad<sup>(11,14,16)</sup>

#### *Definición*

Es la capacidad de un método analítico para obtener una respuesta debida únicamente al fármaco de interés y no a otros componentes de la muestra.

Este parámetro se puede evaluar de dos formas, una es como indicador de estabilidad (en donde se toma en cuenta los productos de degradación del fármaco de interés) y otra para análisis de control de calidad (se manejan placebo, fármaco de interés y muestra completa), la aplicación de uno u otro va a depender del objetivo del método .

#### *Determinación (para control de calidad)*

Analizar muestras que correspondan al fármaco de interés, a placebo y a producto terminado; comparar los resultados de cada muestra.

#### *Criterio de aceptación*

La respuesta por parte del placebo no debe presentar señal o ésta no debe interferir con la cuantificación, y la del fármaco de interés debe ser igual a la presentada por la muestra del producto terminado.

### Linealidad del sistema. <sup>(11,16)</sup>

#### *Definición.*

Es la habilidad para asegurar que los resultados analíticos obtenidos directamente, o bien mediante una transformación matemática bien definida, son proporcionales a la concentración del analito dentro de un intervalo.

### *Determinación*

Trabajar con la sustancia de referencia de interés a niveles de 50,75,100,125 y 150%, a partir del considerado como 100% (concentración del analito en la solución final a analizar obtenida en la preparación de la muestra aplicando el método propuesto), utilizando si es posible, una misma solución patrón para preparar las diferentes concentraciones del analito en el disolvente final previo a la cuantificación. Utilizar tres muestras independientes por cada nivel. Graficar respuesta (eje de las "Y") contra concentración (eje de las "X"), calcular el factor de respuesta (concentración/respuesta) para cada punto y obtener los datos de regresión lineal.

### *Criterio de aceptación.*

$$r^2 \geq 0.99$$

$$C.V. \leq 1.5\% \text{ (para factor de respuesta)}$$

### Precisión del sistema (evaluada como repetibilidad)<sup>(11,16)</sup>

#### *Definición.*

Es la repetibilidad expresada como la concordancia entre los valores de los resultados que se obtienen de determinaciones independientes, realizadas bajo las mismas condiciones (analista, instrumento, tiempo, laboratorio, etc.)

#### *Determinación*

Obtener la respuesta por sextuplicado de una misma solución de la sustancia de referencia de interés, correspondiente al 100% de la linealidad del sistema.

#### *Criterio de aceptación*

$$C.V. < 1.5\%$$

### Linealidad del método<sup>(14,16)</sup>

#### *Definición*

Es la capacidad de un método para obtener una respuesta directamente proporcional a la concentración o cantidad del analito en una muestra, dentro de un intervalo determinado.

#### *Determinación*

Analizar placebos adicionados con 3 a 5 cantidades diferentes de principio activo de manera independiente. Las cantidades a adicionar deben ser pesadas de preferencia, o de lo contrario, se podrán adicionar por medio de una solución concentrada. Las cantidades a adicionar deben ser tales que llevando a cabo el método propuesto, las concentraciones que se obtengan de las muestras para analizar deben ser, de preferencia, las mismas utilizadas en la linealidad del sistema, o cuando menos deben caer dentro del mismo intervalo y siempre se debe tener la correspondiente al 100%. Homogeneizar perfectamente cada una de las muestras y analizarlas utilizando tres muestras independientes por cada nivel. Graficar cantidad recuperada (eje de las "Y") contra cantidad adicionada (eje de las "X"), obtener los datos de regresión lineal.

#### *Criterio de aceptación*

Datos de regresión lineal  $m \cong 1, b \cong 0, r^2 > 0.98$

Porcentaje recuperado en el intervalo trabajado  $\bar{X} = 97-103\%$

C.V. de cada nivel y de todo el intervalo  $< 3\%$

### Exactitud<sup>(11,14,16)</sup>

#### *Definición*

Es el grado de aproximación entre un valor obtenido experimentalmente y su valor de referencia considerado como verdadero. Se expresa como el porcentaje de recobro obtenido del análisis de placebos adicionados con cantidades conocidas de fármaco.

*Determinación*

Cargar placebos con una cantidad de activo que proporcione, después de llevar a cabo el método, una concentración final del 100%. Homogeneizar perfectamente y analizar seis muestras independientes por el mismo analista, bajo las mismas condiciones, llevando a cabo el método propuesto. Determinar el porcentaje recuperado y su coeficiente de variación.

*Criterio de aceptación*

% recuperado = 97-103%,            C.V. < 3%

Reproducibilidad<sup>(11,16)</sup>

*Definición*

Es la precisión del método analítico expresada como la concordancia entre determinaciones independientes realizadas bajo diferentes condiciones; como distintos analistas, en diferentes días, en el mismo o diferente laboratorio, utilizando el mismo o distinto equipo, etc.

*Determinación*

Homogeneizar perfectamente una muestra del producto terminado y analizarla empleando el método propuesto por dos analistas, en dos días diferentes y por triplicado cada uno, preparando soluciones estándar independientemente por analista y por día.

*Criterio de aceptación*

El C.V. de las 12 determinaciones  $\leq$  3%

**Tolerancia**<sup>(11,16)</sup>

*Definición*

Es el grado de reproducibilidad de los resultados analíticos obtenidos por el análisis de la muestra bajo modificaciones de las condiciones normales de operación (temperatura, longitud de onda, pH, columnas, fase móvil, etc.).

*Determinación*

Analizar una misma muestra homogénea cambiando alguna de las condiciones de la técnica analítica (pH, proporción de disolventes, longitud de onda, etc.), al igual que la solución del estándar.

*Criterio de aceptación*

La diferencia en los resultados debe ser  $< 2\%$

*\*Los criterios de aceptación corresponden a los designados para métodos espectrofotométricos.*

**3.2.2 Validación de procesos farmacéuticos.**

Desde el año 1976, en los Estados Unidos, la Food and Drug Administration (FDA), puso énfasis sobre el término validación aplicado a diversos aspectos relacionados con los fármacos; uno de éstos se enfocaba a la fabricación de medicamentos, pero sólo se involucraba a los procesos farmacéuticos estériles, y fue hasta alrededor del año 1980 cuando se incluyeron a los procesos farmacéuticos no estériles; de esta manera se consideró a toda la gama de medicamentos que se pudieran fabricar dentro de la industria farmacéutica.<sup>(7,8)</sup>

Los requisitos para la validación de procesos están directa o implícitamente definidos en varias secciones de las regulaciones de "buenas prácticas de manufactura actuales" (CGMP) para productos farmacéuticos usadas en Europa,

Canadá, Estados Unidos y otros países. Estas regulaciones sugieren varios puntos importantes, como la forma de demostrar razonablemente, que el equipo y los procesos funcionan de la manera que se supone deben hacerlo, y de que los procedimientos y controles son adecuados para proporcionar información positiva para todas las fases de producción y control de productos. Por lo tanto, la validación ayuda a asegurar la producción de un producto de calidad consistente, ya que en sí, un proceso validado es un proceso consistente.<sup>(7.17)</sup>

Aún cuando existen obvios costos iniciales asociados con la validación del proceso, también existen ahorros a largo plazo de costos potenciales, ya que entre otras cosas, se pueden evitar reprocesos o rechazos, se pueden omitir ciertos análisis a productos en procesos y aún a productos terminados, y se pueden reducir averías del equipo empleado; además se ahorra tiempo, lo cual constituye otro ahorro indirecto de costos, por lo que después de un tiempo, la validación puede pagarse por sí misma. Lo anterior representa reducción real de tiempo y gastos al fabricante en conjunción a una mayor confianza en la calidad del producto, lo cual es una razón primordial para llevar a cabo la validación de un proceso farmacéutico.<sup>(17.18)</sup>

Anteriormente, la calidad de un producto era asegurada por el análisis de materia prima, por la manufactura del producto, seguida de la evaluación de muestras de producto terminado tomadas al azar; sin embargo, sin el estudio y evaluación de las relaciones entre materias primas y el proceso de manufactura para dar el producto resultante, la calidad de los productos terminados no puede ser completamente asegurada. Esto nos lleva al concepto de validación del proceso total; desde la evaluación de las materias primas y los procesos de manufactura, a los sistemas relacionados y un círculo completo hasta el análisis de producto terminado. Validación es el proceso de conjuntar todos esos aspectos; de conocer los límites de operación y de asegurar que ese proceso se mantiene dentro de dichos límites, de saber que el proceso es efectivo.<sup>(7.18)</sup>

Específicamente, la validación de procesos es el establecimiento de evidencia documentada la cual provee un alto grado de garantía de que un proceso específico producirá consistentemente un producto que cumple con sus especificaciones y atributos de calidad predeterminados. Por otra parte, validación es asegurar la calidad de las unidades producidas; es calidad que se elabora en cada segmento del ciclo de producción, no es calidad que se analiza o se inspecciona y se segrega.<sup>(18)</sup>

Un programa de validación puede ser descrito convenientemente en tres etapas secuenciales: una etapa de calificación, etapa de prevalidación y una etapa de validación. Cada una de estas etapas debe ser documentada adecuadamente para tener precisamente, la evidencia documentada de que el proceso estuvo, está y/o estará realizando los propósitos esperados, de una manera repetida y confiable<sup>(19)</sup>.

### Etapa de calificación<sup>(19,20)</sup>

En esta fase se realiza una evaluación de cada uno de los elementos que son importantes en el proceso de fabricación, con el fin de determinar si las condiciones son adecuadas para llevar a cabo el proceso y poder proceder a validarlo. Se pueden tomar los siguientes pasos:

- Enlistar y verificar los diferentes elementos o parámetros involucrados, como procedimientos de operación, especificaciones, equipo y personal.
- Verificar que todos los aspectos de las instalaciones cumplan con las especificaciones y recomendaciones de diseño para la fabricación adecuada de medicamentos (calificación de instalaciones).
- Verificar que todos los sistemas o subsistemas funcionan adecuadamente dentro de los intervalos de operación establecidos (calificación de funcionamiento).

- Determinar que todos los instrumentos a utilizar se encuentren calibrados.
- Trabajar sobre las pruebas o métodos de control adaptados para el monitoreo de los parámetros principales, definir sus límites y en dado caso validarlos.
- Comprobar que el personal lleva a cabo satisfactoriamente sus actividades, cumpliendo con las buenas prácticas de fabricación.

### Etapa de prevalidación<sup>(19,20)</sup>

Durante esta etapa se pueden llevar a cabo los siguientes pasos:

- Definir totalmente el sistema a validar.
- Separar convenientemente dentro del sistema, módulos definidos e identificar los propósitos de cada uno.
- Identificar los parámetros críticos del proceso o módulo y definir sus intervalos de operación.
- Evaluar mediante pruebas apropiadas los parámetros críticos, para llevar un control de ellos y asegurar la credibilidad de los datos obtenidos en la siguiente etapa.

En esta fase de la validación se pueden hacer los cambios necesarios al proceso para optimizarlo, de tal forma que no se realice ninguna modificación durante la etapa de validación, pero al mismo tiempo para tener antecedentes sobre el comportamiento del proceso modificado; en si, esta es una fase de preparación para la siguiente etapa.

### Etapa de validación<sup>(18,20)</sup>

Siguiendo los pasos de la prevalidación, durante esta fase se evalúan, por métodos adecuados, los parámetros críticos del proceso o módulo (identificados anteriormente) en un cierto número de lotes del producto; por lo general se consideran tres lotes como suficientes (aunque no para una validación

retrospectiva); además se verifica la calidad de los productos obtenidos al final de cada operación principal. Se demuestra, mediante los datos obtenidos, que se cumple con los rangos de operación preestablecidos y que el proceso en su totalidad funciona confiablemente cuando se enlazan todos los módulos.

La validación debe guiarse en un documento denominado protocolo de validación, el cual describe lo que se intenta lograr con el proceso y de qué manera, qué equipo debe ser utilizado, el diseño y construcción de ese equipo, las pruebas requeridas para demostrar que el equipo y proceso funcionan apropiadamente y los criterios de aceptación que deben cumplirse.

Ningún método de validación es apropiado para todas las situaciones; sin embargo, existen dos formas básicas de validación, prospectiva y retrospectiva. La validación prospectiva debe ser usada antes de producir un producto totalmente nuevo o cuando hay cambios en el proceso de manufactura que puedan afectar atributos básicos del producto tales como identidad o uniformidad; también es usada para procesos de esterilización. Por otro lado, la validación retrospectiva puede ser empleada en aquellos casos en que el proceso ha sido usado sin cambios por un período de tiempo, y existen datos acumulados, suficientes y adecuados para evaluar la efectividad del proceso.<sup>(17)</sup> De igual manera, un tercer tipo de enfoque de validación, el de validación concurrente o también llamado "aceptabilidad de análisis de producto", tiene valor bajo ciertas circunstancias apropiadas, como cuando se fabrica un lote único o cuando se trata del primer lote de manufactura.<sup>(18)</sup>

La documentación de la validación debe incluir el protocolo de validación, todos y cada uno de los procedimientos a los cuales se hace referencia, procedimientos normalizados de operación, especificaciones, resultados obtenidos y recolectados durante la validación, resúmenes de datos resultantes de evaluaciones estadísticas, todos los resultados de evaluaciones realizados por

control de calidad, ingeniería, manufactura, mantenimiento y desarrollo ( que son los departamentos responsables de la validación) y finalmente, una revisión y certificación firmada por cada uno de los departamentos y/o individuos responsables de que todos los criterios de aceptación se han cumplido y de que la validación está completa.<sup>(7,18)</sup>

Al completar la validación, se tiene la garantía de que el proceso está funcionando de una manera aceptable y reproducible, y se puede asegurar que cualquier lote de producto fabricado de la misma forma cumplirá con todas las especificaciones y será consistente con lotes producidos antes y después. Desafortunadamente, en la industria existen condiciones dinámicas que pueden desviar el estado validado, ya que los ajustes de instrumentos de medida pueden cambiar, los equipos se desgastan, los procedimientos se modifican; por lo que se hace necesario establecer programas rutinarios de verificación para medir algunos de los parámetros críticos identificados o seleccionados durante el estudio de validación, y desarrollar un sistema de control de cambios que evite modificaciones desautorizadas al equipo o los procesos, para así mantener la integridad de la validación.<sup>(18)</sup>

En ocasiones es necesario realizar un revalidación, ya que puede haber cambios en la formulación, proceso de manufactura o tamaño de lote, uso de equipo nuevo, cambios drásticos en las instalaciones, cambios en métodos usados para control de calidad o algún otro cambio crítico que pueda repercutir en los resultados de calidad para productos en proceso o terminado.<sup>(20)</sup> Al igual que con las validaciones originales, las revalidaciones deben estar amparadas con protocolos y reportes de validación.<sup>(18)</sup>

---

## CAPITULO IV

### PARTE EXPERIMENTAL

*"Los descubrimientos se hacen a menudo cuando no se siguen instrucciones, cuando se sale del camino trillado, cuando se intenta lo que no se habia intentado"*

*Frank Tyger*

#### **IV. PARTE EXPERIMENTAL.**

El trabajo experimental consistió en la validación del proceso de fabricación de ribavirina cápsulas de 400 mg, el cual se lleva a cabo en las instalaciones de ICN Farmacéutica, ya que, por sugerencia de la Dirección General, se debe realizar una reformulación y modificaciones al proceso para optimizarlo. La validación se dividió en tres etapas: etapa de calificación, etapa de prevalidación y etapa de validación.

##### **4.1 Etapa de calificación.**

Se evaluaron cada uno de los factores que son importantes en el proceso de fabricación, con el propósito de saber si las condiciones eran las adecuadas para llevar a cabo el proceso y así poder continuar con la siguiente etapa de la validación. Los factores a los cuales se realizó la calificación fueron:

- **Procedimientos de operación.** Se verificó que los procedimientos normalizados de operación involucrados en el proceso estuvieran vigentes y que fueran específicos para cada equipo, operación y/o área; de la misma manera se comprobó que la orden de fabricación y directiva de manufactura fueran igual a las del expediente de registro.
- **Especificaciones y método analítico.** Se comprobó que las especificaciones para materias primas, producto en proceso y producto terminado estuvieran vigentes; además que el método analítico para la determinación de ribavirina estuviera validado
- **Equipo.** Se confirmó que el equipo a utilizar se encontrara en condiciones aceptables de funcionamiento, y que los instrumentos a utilizar estuvieran calibrados.

- **Áreas.** Se inspeccionaron las áreas en donde se lleva a cabo el proceso, para determinar si las condiciones y servicios son los necesarios para la apropiada fabricación del producto.
- **Personal.** Se verificó que el personal que interviene en el proceso haya recibido capacitación en los procedimientos de operación de las actividades que realizan y en Buenas Prácticas de Fabricación.
- **Materiales.** Se realizó la caracterización del principio activo (por ser el predominante en la formulación) mediante las determinaciones de densidad aparente, densidad compactada, ángulo de reposo y humedad a varios lotes del mismo.

Al realizar esta etapa de la validación, se encontró que el método analítico no estaba validado, por lo que se procedió a hacerlo. En base a lo ya expuesto en este trabajo en la parte denominada introducción, el método espectrofotométrico que determina ribavirina en cápsulas de 400 mg, quedó establecido como se muestra a continuación.

#### **4.1.1 Método analítico.**

##### **1) Desarrollo del método analítico.**

###### **A) Reactivos.**

- Agua destilada.
- Ribavirina, sustancia de referencia.

###### **B) Material, equipo e instrumentos.**

- Matraces volumétricos de 100 mL.
- Pipetas volumétricas de 1 y 5 mL.
- Embudos de filtración rápida.
- Papel filtro Whatman No. 42
- Baño de ultrasonido.

-Celdas para espectrofotómetro UV - Visible de 1 cm.

-Espectrofotómetro UV - Visible.

-Balanza analítica.

**C) Preparación de soluciones.**

*1. Solución de Referencia.*

Pesar con exactitud 20 mg de ribavirina sustancia de referencia y transferirla a un matraz volumétrico de 100 mL, disolver con agua destilada, llevar a volumen y mezclar. Tomar una alícuota de 5 mL y transferirla a un matraz volumétrico de 100 mL, llevar a volumen con agua destilada y mezclar. La solución final (solución R), tiene una concentración de 10 µg/mL.

*2. Solución de la Muestra.*

Preparar una muestra representativa del contenido de las cápsulas y pesar el equivalente a 100 mg de ribavirina, transferirla a un matraz volumétrico de 100 mL, agregar aproximadamente 80 mL de agua destilada y colocar en el baño de ultrasonido durante 15 min, llevar a volumen y mezclar. Filtrar la solución resultante a través de papel filtro Whatman No. 42, desechando los primeros mililitros del filtrado, tomar 1 mL y transferirlo a un matraz volumétrico de 100 mL, llevar a volumen con agua destilada y mezclar. La solución final (solución P) tiene una concentración de 10 µg/mL.

**D) Procedimiento.**

Determinar las absorbancias de la solución R y de la solución P en un espectrofotómetro adecuado, a una longitud de onda de 210 nm, empleando agua destilada como blanco.

**E) Cálculos.**

Para conocer el contenido de ribavirina por cápsula, emplear la siguiente fórmula:

$$AP \times \left( \frac{CR}{AR} \right) \times \left( \frac{100 \times 100}{1 \times 1000} \right) \times \left( \frac{pp}{pm} \right) = \text{mg de ribavirina por ca'psula}$$

Donde:

AP : Absorbancia de la solución de la muestra (solución P).

CR: Concentración en  $\mu\text{g/mL}$  de la solución de referencia (solución R).

AR: Absorbancia de la solución de referencia (solución R).

pp: peso promedio del contenido de las cápsulas, expresado en mg.

pm: peso de la muestra, expresado en mg.

## 2) Validación del método analítico.

La validación del método analítico se realizó evaluando los siguientes parámetros:

A) **Especificidad.** Se realizaron espectros de absorción ultravioleta de las siguientes muestras (preparadas aplicando el método propuesto) a un intervalo de longitud de onda entre 200 y 400 nm:

- Solución de la sustancia de referencia de ribavirina.
- Solución de la muestra de granel de ribavirina cápsulas de 400 mg.
- Solución del placebo.

B) **Linealidad y precisión del sistema.** Se prepararon soluciones estándar de ribavirina a concentraciones de 5.0, 7.5, 10.0, 12.5 y 15.0  $\mu\text{g/mL}$ , analizándose cada una de ellas por triplicado, siguiendo el método antes descrito. La precisión del sistema se probó determinado seis veces la absorbancia de una solución estándar a una concentración de 10.0  $\mu\text{g/mL}$ .

C) **Linealidad del método.** Se analizaron muestras de placebos, a los que se les adicionó ribavirina, para obtener concentraciones finales correspondientes a 5.0, 7.5, 10.0, 12.5 y 15.0  $\mu\text{g/mL}$ . Cada muestra se analizó por triplicado.

- D) **Exactitud al 100%.** Se realizó mediante el análisis sextuplicado de placebos adicionados de ribavirina, para obtener una concentración final de 10.0 µg/mL.
- E) **Reproducibilidad.** Esta determinación se probó analizando muestras del granel de ribavirina cápsulas de 400 mg, analizándose por triplicado por dos analistas en dos diferentes días.
- F) **Tolerancia.** Con objeto de determinar cómo afectan en el porcentaje de recobro las modificaciones en la longitud de onda, se obtuvieron lecturas de absorbancia de tres soluciones de muestra del granel de ribavirina cápsulas de 400 mg, a longitudes de onda de 207, 210 y 213 nm.

#### **4.2 Etapa de prevalidación.**

Una vez concluida la etapa de calificación y en base a los estudios realizados a lotes piloto fabricados con las modificaciones requeridas para mejorar el producto, se sometieron tres lotes de producción a la etapa de prevalidación para ajustar las condiciones de tiempos, temperaturas, etc. a las diferentes fases del proceso y tener suficientes antecedentes para la etapa de validación. Los cambios propuestos para la formulación y el proceso de fabricación se presentan en el Diagrama de Proceso No. 1 (página 42).

En esta etapa se realizaron las siguientes actividades:

- 1) Se verificó que la fabricación de los lotes de producción se realizaran de acuerdo con la orden de producción y directiva de manufactura, y que los cambios propuestos y los requeridos durante el proceso, se anotaran directamente en dichos documentos y en el reporte de operaciones extraordinarias que se adjunta a los mismos, de acuerdo a los procedimientos aprobados por los departamentos de producción y control de calidad de ICN.

- 2) Se realizó un muestreo del producto en granel en los pasos de mezclado en seco (a los 5 y 10 min de mezclado), producto humectado y mezclado final (considerados pasos críticos del proceso) para conocer la homogeneidad del producto respecto al principio activo y a la humedad, al igual que los tiempos óptimos de mezclado y secado. Los puntos de muestreo se presentan en el Esquema del Mezclador Diosna (páginas 39 y 40), y son los mismos empleados para la etapa de validación.
- 3) Se determinó densidad aparente, densidad compactada, ángulo de reposo y humedad a las muestras tomadas para tener una caracterización del producto.
- 4) En la etapa de encapsulado se determinó el peso neto promedio por cápsula, su coeficiente de variación y el rendimiento obtenido.
- 5) Se efectuó un estudio de perfil de disolución comparativo, utilizando el producto resultante de los lotes de producción (fórmula nueva) y el producto de la formulación anterior, para que en caso de obtener resultados semejantes, se solicitara a la Secretaría de Salud aceptar los cambios como intrascendentes y poder utilizar la nueva formulación.

#### **4.3 Etapa de validación.**

Al terminar la fase de prevalidación, el proceso de fabricación quedó establecido finalmente como se muestra en el Diagrama de Proceso No. 2 (página 43). La última etapa de este estudio se realizó de acuerdo con el protocolo de validación que se presenta a continuación:

**PROTOCOLO DE VALIDACION**

**PRODUCTO:** Ribavirina Cápsulas 400 mg.

**No. DE PROYECTO:** NY 002/96 VP 001.

**OBJETIVO:** Validar el proceso de fabricación de Ribavirina Cápsulas 400 mg para tener un proceso consistente de lote a lote, controlado, documentado y que cumpla con las Buenas Prácticas de Fabricación

**ANTECEDENTES:** Pruebas piloto llevadas a cabo en el laboratorio de formulaciones (lotes 6KY002, 6KY002A, 6KY002B, 6LY006, 6LY007 y 6LY007A).

Tres lotes de prevalidación de 100,000 cápsulas, fabricados en el equipo de producción y las instalaciones de ICN ( 6L1286, 7A1674 y 7A1296).

**No. DE LOTES:** 3 lotes de producción de 100,000 cápsulas cada uno.

**OPERACIONES A REALIZAR:**

- Documentación.-Verificar que la Orden de Producción, y la Directiva de Manufactura tengan las modificaciones aprobadas en base al reporte de prevalidación.
- Surtido de Materias Primas.-Verificar que se realice de acuerdo a las Buenas Prácticas de Fabricación y a los procedimientos específicos.
- Areas, equipos y personal.-Verificar que la limpieza de áreas y equipos esté aprobado por Control de Calidad y los operarios utilicen la indumentaria adecuada.
- Procedimiento de fabricación.-Revisar que la fabricación se realice como indica la Directiva de Manufactura, siguiendo las Buenas Prácticas de Fabricación.
- Tamizado o molienda.

Condiciones de operación: Velocidad de tamizado (oscilaciones por minuto), apertura y tipo de malla.

Calificación de la operación: tiempos de tamizado.

**- Mezclado.**

Condiciones de operación: Velocidades del mezclador (rpm), orden de adición de los ingredientes, tiempo de mezclado.

Calificación de la operación: Uniformidad de la mezcla (muestrear 6 zonas del mezclador y cuantificar el activo), aspecto, volumen ocupado, ángulo de reposo, densidad aparente y densidad compactada.

**- Humectación.**

Condiciones de operación: Velocidad(es) de rotación (rpm), velocidad de adición y cantidad de agua adicionada, tiempo de mezclado, tiempo y forma de descarga.

Calificación de la operación: Aspecto del granulado, volumen ocupado, humedad, uniformidad de mezcla, muestrear 6 zonas del mezclador y cuantificar el contenido de humedad.

**- Secado.**

Condiciones de operación: Temperatura de entrada y salida del aire, tiempo de secado, flujo de aire, volumen de la carga en las cubas.

Calificación de la operación: Uniformidad del contenido de humedad, volumen ocupado, ángulo de reposo, densidad aparente y densidad compactada.

**- Mezclado final.**

Condiciones de operación: Velocidades del mezclador (rpm), orden de adición de los ingredientes, carga y tiempo de carga, tiempo de mezclado, tiempo y forma de descarga.

Calificación de la operación: Uniformidad de la mezcla (muestrear 6 zonas del mezclador y cuantificar el activo), aspecto, volumen ocupado, ángulo de reposo, densidad aparente y densidad compactada.

- Encapsulado.

Condiciones de operación: Velocidad de llenado, nivel del granulado en la tolva, tiempo de encapsulado, ajuste de dosificación.

Calificación de la operación: Aspecto, variación de peso (capacidad de proceso), volumen (altura de llenado), rendimiento, análisis del activo y disolución.

RESPONSABLES: NYSCO

Q.F.B. Maximino Camargo  
Q.F.B. Alfredo Garzón

ICN

Q.F.B. Ramiro Berlanga  
Operario. Manuel Zúñiga  
Operario. Eloina Guzmán

APROBACIÓN:

Q.F.B. Alfredo Garzón

NYSCO

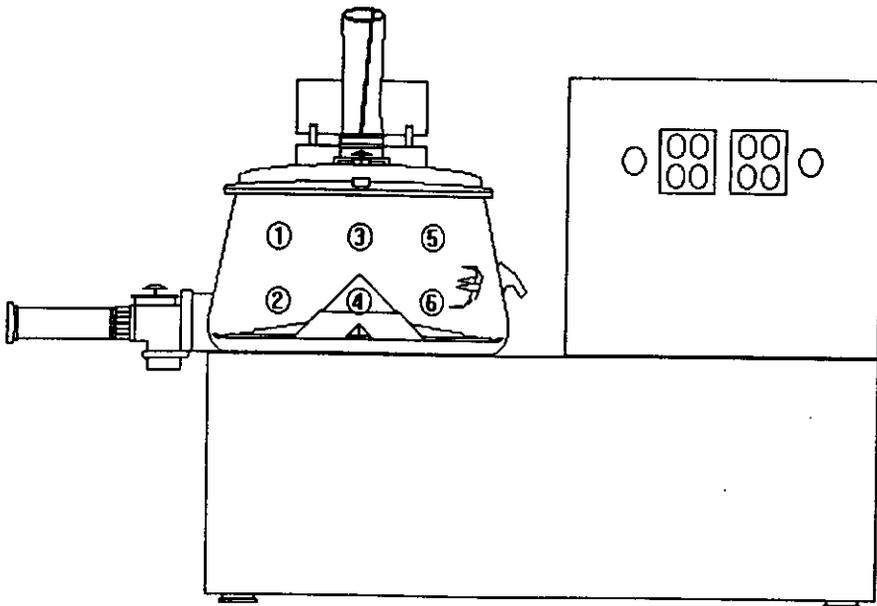
Q.F.B. Carlos Salzillo

ICN

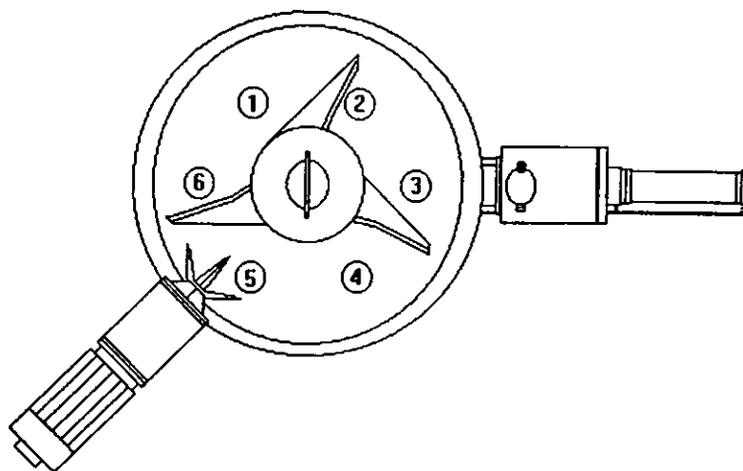
Q.F.B. Joaquín López

ICN

**PUNTOS DE MUESTREO EN LA MEZCLADORA DIOSNA  
(VISTA LATERAL INTERIOR).**

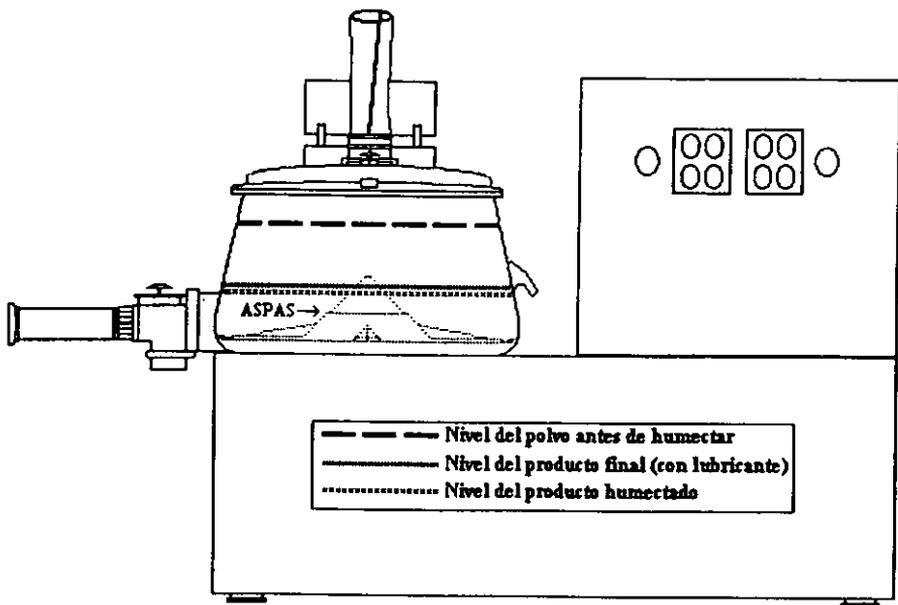


**PUNTOS DE MUESTREO EN LA MEZCLADORA DIOSNA  
(VISTA SUPERIOR).**



**MEZCLADORA DIOSNA VISTA LATERAL.**

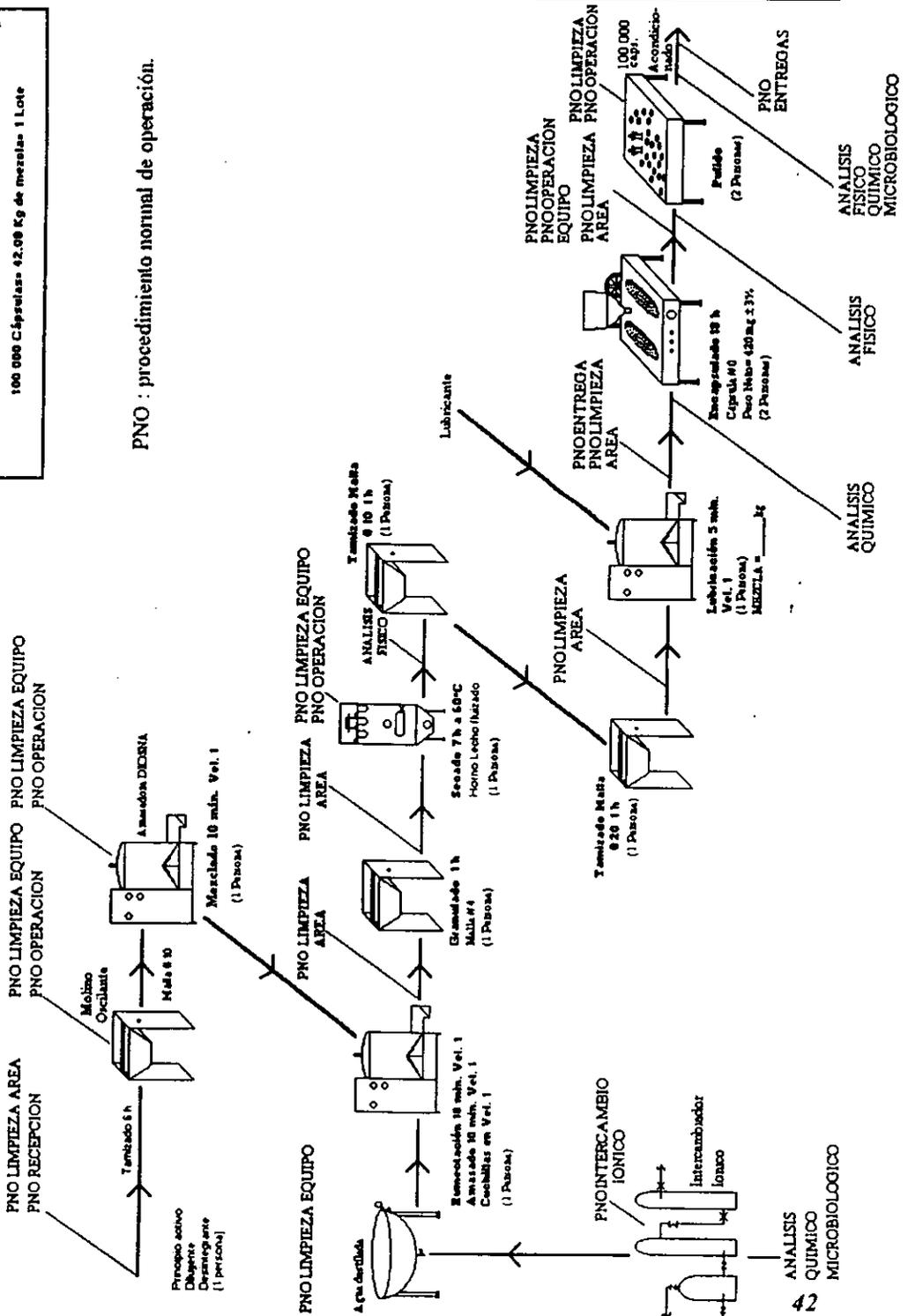
**NIVEL DE PRODUCTO EN DIFERENTES ETAPAS DEL PROCESO**



# PARTE EXPERIMENTAL

**DIAGRAMA N.º 1**  
**PROCESO DE FABRICACION DE FENSAVERINA CAPSULAS 400 mg**  
**100 000 Cápsulas- 42.09 Kg de mezcla- 1 Lote**

PNO : procedimiento normal de operación.





---

## CAPITULO V

# RESULTADOS Y DISCUSION

*"Hay una diferencia entre interés y compromiso: quien tiene interés en hacer algo, lo hace sólo cuando las circunstancias lo permiten; en cambio, quien tiene el compromiso de hacer algo no se pone pretextos: se exige resultados"*

*Art Turock*

**V. RESULTADOS Y DISCUSION.**

**5.1 Etapa de calificación.**

**5.1.1 Procedimientos de operación.**

Se encontraron vigentes los siguientes procedimientos normalizados de operación:

- Recepción de materias primas y materiales.
- Manejo y surtido de materias primas.
- Muestreo y aprobación o rechazo de materias primas.
- Entrega y verificación de materias primas surtidas.
- Manejo, muestreo y aprobación o rechazo de graneles y producto terminado.
- Limpieza del área, utensilios y equipo en el surtido de materias primas.
- Limpieza del mezclador Diosna.
- Limpieza del secador de lecho fluidizado Glatt.
- Limpieza del molino oscilante Montaña.
- Limpieza de la encapsuladora Lilly y mesa de pulido con auxiliares..
- Determinación de humedad, variación de peso y disolución.

La orden de fabricación y directiva de manufactura se encontraron igual a la del expediente de registro.

*Observaciones:* Es necesario emitir los procedimientos que hacen falta, como los relacionados al manejo de equipos.

*Responsable:* Producción ICN.

**5.1.2 Especificaciones.**

Se encontraron especificaciones vigentes para materias primas, producto intermedio y producto terminado.

*Observaciones:* Es necesario validar el método analítico.

*Responsable:* Nysco de México.

**5.1.3 Equipo.**

La calibración de los instrumentos a utilizar es externa y se encontró vigente.

**I. Molino oscilante, marca Montaña, sin número de serie**

Código: MM-2

PNO limpieza: DPO/016-1

Ubicación: Mezcla y granulación I

PNO manejo: No existe.

**A) Desviaciones encontradas.**

No se encontró ninguna desviación.

**B) Calificación operacional.**

Se determinó la velocidad promedio de trabajo, no encontrándose una variación significativa:

Sin carga: 57 rpm

Con carga: 56 rpm

**C) Dictamen.**

El equipo se encuentra en óptimas condiciones para su uso.

**II. Mezcladora Diosna, marca Dierks & Shone, tipo P250A, No. Serie 255-067.**

Código: MD-1

PNO limpieza: DPO/020-1

Ubicación: Mezcla y granulación I

PNO manejo: No existe.

**A) Desviaciones encontradas.**

- No funciona el sensor de seguridad que detiene automáticamente el mezclado cuando se abre la tapa.
- El controlador de tiempo no funciona.
- Falta un seguro de la tapa.
- Se encuentra sobre unas plantillas de goma perforadas, las cuales acumulan residuos

### B) Calificación operacional.

Se determinó la velocidad promedio de las aspas del mezclador y del triturador, sin carga (con carga se impedía realizar esta determinación), a las dos velocidades del mezclador. No se encontró una variación apreciable.

| Velocidad | Mezclador (rpm) | Triturador (rpm) |
|-----------|-----------------|------------------|
| I         | 180             | 1800             |
| II        | 350             | 3597             |

### C) Dictamen.

El equipo es apropiado, en cuanto a funcionalidad, para llevar a cabo el proceso de fabricación.

### III. Horno de lecho fluidizado, marca Glatt, tipo TF30, No. Serie 100052

Código: HS-3

Ubicación: Horno 3

PNO limpieza: DPO/018-1

PNO manejo: No existe.

#### A) Desviaciones encontradas.

- El sello de la puerta en la esquina inferior izquierda, permite el ingreso de aire del exterior a una velocidad de 45 m/s.
- El sello de la puerta en su parte media no está completo.
- El controlador de tiempo no funciona.
- El control de la temperatura se realiza con la válvula de la línea de vapor.
- El filtro de aire de ingreso está tapado en aproximadamente el 80%.
- La unión de la cuba con el horno no sella completamente.

### B) Calificación operacional.

Se evaluó la distribución de calor dentro del horno colocando termopares en la cuba y en el "pulpo", y se encontró lo siguiente:

Durante 2 h de encendido el horno, en la cuba sólo se alcanzó una temperatura de 45°C y en el "pulpo" se lograron temperaturas entre 55 y 63°C. La temperatura del aire de ingreso se mantuvo 5°C por abajo de la temperatura del aire de salida, lo cual se debió al ingreso de aire frío por la parte inferior de la puerta.

### C) Dictamen.

El equipo no es apropiado para llevar a cabo el secado en el proceso de fabricación, ya que su funcionalidad no es la óptima.

*Observaciones:* Es indispensable corregir los problemas presentados en el mezclador Diosna y sobre todo en el horno de lecho fluidizado Glatt, para poder llevar a cabo la validación del proceso de fabricación.

*Responsable:* Mantenimiento ICN.

### 5.1.4 Áreas.

Se inspeccionaron las áreas de trabajo denominadas Almacén de materias primas (surtido), Mezcla y granulación I (mezclado, amasado y granulado), Horno 3 (secado) y Lilly 3 (encapsulado y pulido), encontrándose las siguientes desviaciones; valiendo la pena señalar que eran comunes en las cuatro áreas.

- Paredes y techos con cuarteaduras y desprendimiento de pintura.
- Pisos con picaduras.
- Deficiente identificación de los servicios

- Rejillas de alumbrado y extracción de aire mal selladas al techo.

*Observaciones:* Es necesario corregir las irregularidades encontradas en las diferentes áreas de trabajo, para evitar posibles daños a los productos que se fabrican.

*Responsable:* Mantenimiento ICN.

### 5.1.5 Personal.

El personal involucrado en la fabricación del granel, encapsulado y pulido de las cápsulas recibió con anterioridad cursos sobre Buenas Prácticas de Fabricación, además cuentan con bastante experiencia en las operaciones que realizan.

*Observaciones:* Es necesario recordar al operador y al supervisor que los espacios en la directiva de manufactura, para llevar el control de las diferentes operaciones y para las firmas del operador y supervisor deben llenarse inmediatamente después de haberse efectuado los pasos respectivos.

*Responsable:* Dirección de Planta ICN.

### 5.1.6 Materiales.

Para tener caracterizados los materiales, se determinó densidad aparente, densidad compactada, humedad, ángulo de reposo y compresibilidad al principio activo solamente, ya que constituye la mayor parte de la formulación. Los resultados obtenidos de las determinaciones realizadas se muestran a continuación.

| Lote   | No. de control | Densidad aparente (g/mL) | Densidad compactada (g/mL) | Angulo de reposo | Compresibilidad | Humedad (%) |
|--------|----------------|--------------------------|----------------------------|------------------|-----------------|-------------|
| 960618 | 96-520         | 0.114                    | 0.137                      | 33.94            | 16.78           | -           |
| 960510 | 96-370         | 0.143                    | 0.175                      | 33.94            | 18.28           | -           |
| 960510 | 96-333         | 0.133                    | 0.162                      | 36.66            | 17.46           | -           |
| 960510 | 96-350         | 0.165                    | 0.200                      | 33.94            | 17.5            | -           |
| 960618 | 96-430         | 0.145                    | 0.189                      | 36.66            | 23.28           | -           |
| 960665 | 96-577         | 0.133                    | 0.169                      | 35.24            | 21.30           | -           |
| 960802 | -              | 0.129                    | 0.155                      | 34.11            | 16.77           | 0.16        |
| 970052 | -              | 0.132                    | 0.157                      | 35.51            | 15.92           | 0.20        |

**5.1.7 Validación del método analítico.**

Se llevó a cabo la validación del método analítico de acuerdo a los parámetros mencionados en la parte experimental. Los resultados son los siguientes:

**1. Especificidad para ribavirina.**

A continuación se presentan los espectros de absorción ultravioleta para:

- A) Ribavirina, sustancia de referencia (Figura 5.1).
- B) Granel de ribavirina cápsulas de 400 mg (Figura 5.2)
- C) Placebo de ribavirina (Figura 5.3)

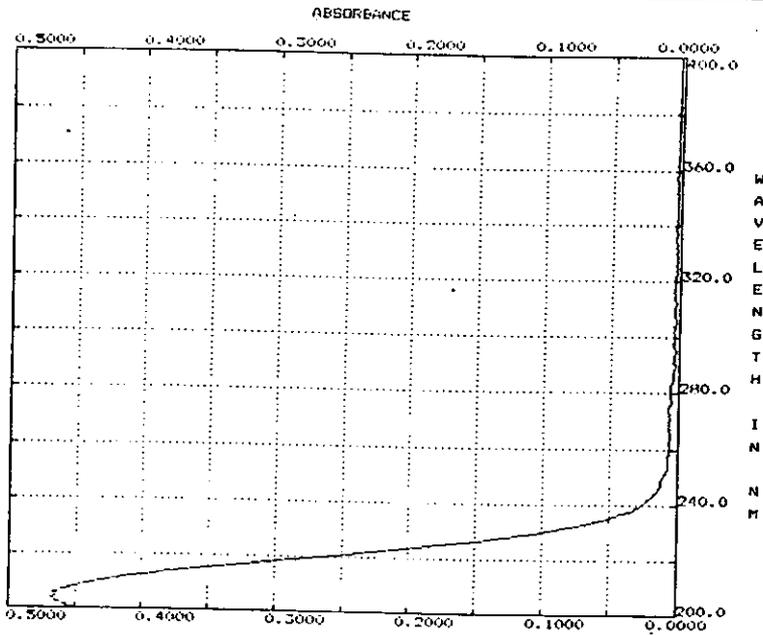


Figura 5.1 Ribavirina sustancia de referencia, lote: 960510.

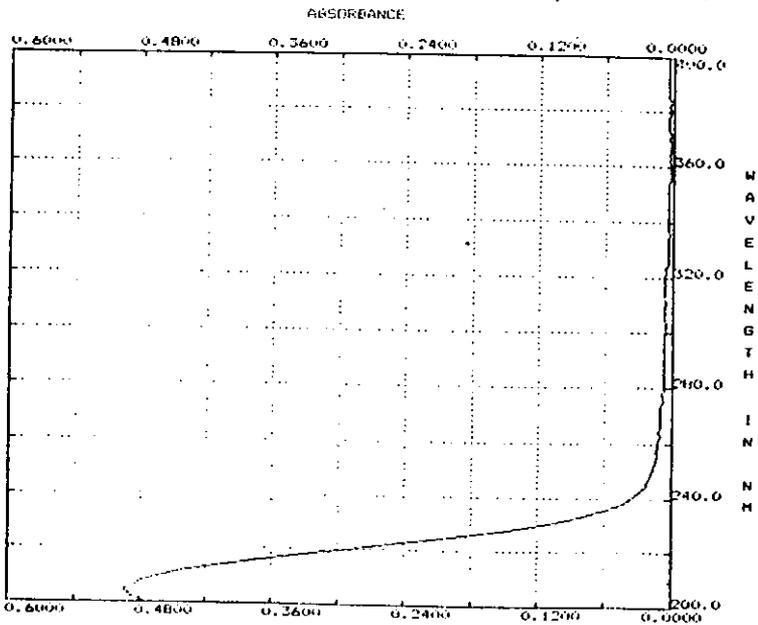
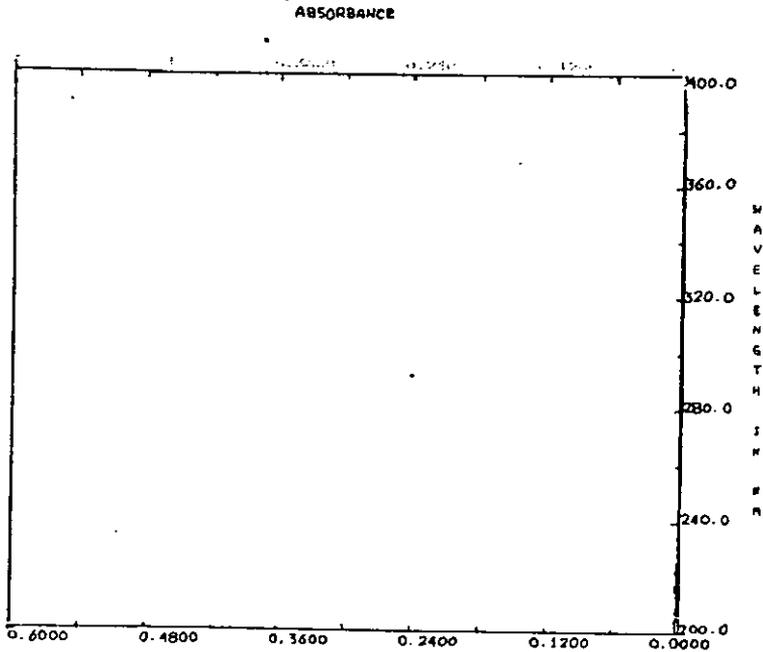


Figura 5.2 Granel de ribavirina cápsulas de 400 mg, lote: 6LY004.



**Figura 5.3** Placebo de ribavirina, lote: 6LY005.

Como se puede ver, el espectro de absorción obtenido al llevar a cabo el método propuesto para la determinación de ribavirina en la solución del placebo, no presentó una absorbancia significativa, por lo que no se aprecia ningún pico de absorción ; por otro lado, la solución de referencia y de la muestra problema muestran espectros de absorción semejantes. Lo anterior indica que en la determinación de ribavirina no interfieren los otros componentes de la formulación, es decir, el método es específico para ribavirina enfocado a análisis de control de calidad.

**2. Linearidad del sistema para ribavirina.**

La tabla No. 1 muestra los resultados obtenidos al realizar la prueba de linealidad del sistema, y en la gráfica No. 1 se observa la tendencia lineal de los datos.

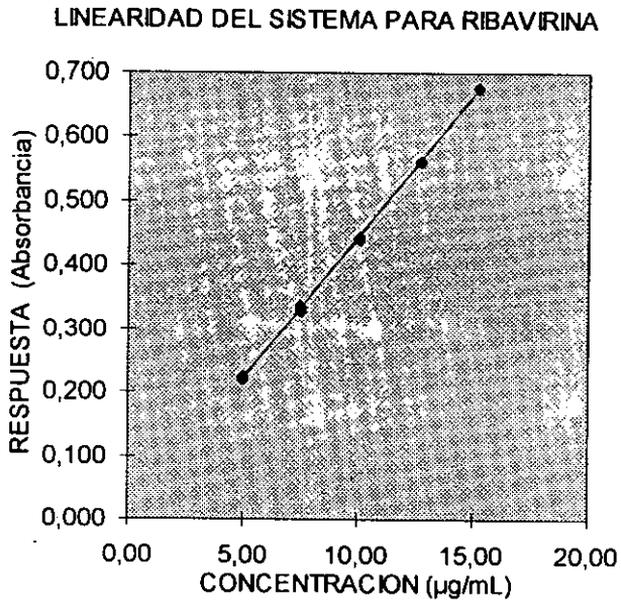
TABLA No. 1

| NIVEL      | CONCENTRACION<br>(C) µg/ml | RESPUESTA<br>(R)        | FACTOR<br>(C/R) |
|------------|----------------------------|-------------------------|-----------------|
| 50%        | 5.02                       | 0.221                   | 22.7149         |
|            | 5.02                       | 0.224                   | 22.4107         |
|            | 5.02                       | 0.223                   | 22.5112         |
| 75%        | 7.53                       | 0.333                   | 22.6126         |
|            | 7.53                       | 0.330                   | 22.8182         |
|            | 7.53                       | 0.336                   | 22.4107         |
| 100%       | 10.04                      | 0.441                   | 22.7664         |
|            | 10.04                      | 0.442                   | 22.7149         |
|            | 10.04                      | 0.444                   | 22.6126         |
| 125%       | 12.70                      | 0.565                   | 22.4779         |
|            | 12.70                      | 0.562                   | 22.5979         |
|            | 12.70                      | 0.563                   | 22.5577         |
| 150%       | 15.24                      | 0.678                   | 22.4779         |
|            | 15.24                      | 0.676                   | 22.5444         |
|            | 15.24                      | 0.676                   | 22.5444         |
| r = 0.9999 |                            | r <sup>2</sup> = 0.9999 | C.V. = 0.55%    |

r<sup>2</sup> > 0.99  
C.V. < 1.5%

**CRITERIOS DE ACEPTACION PARA LINEARIDAD DEL SISTEMA**

**Gráfica No.1** Linearidad del sistema.  
Solución de ribavirina, sustancia de referencia.



De acuerdo con los resultados, el sistema de medición es lineal, ya que el coeficiente de correlación y el coeficiente de variación cumplen con los criterios de aceptación marcados.

### 3. Precisión del sistema para ribavirina.

La tabla No. 2 presenta los resultados obtenidos para evaluar este parámetro.

TABLA No. 2

| MUESTRA       | RESPUESTA |
|---------------|-----------|
| 1             | 0.447     |
| 2             | 0.447     |
| 3             | 0.446     |
| 4             | 0.452     |
| 5             | 0.448     |
| 6             | 0.449     |
| Media = 0.448 |           |
| C.V. = 0.48%  |           |

Con una concentración al 100% de ribavirina = 10 µg/mL

CRITERIOS DE ACEPTACION PARA PRECISION DEL SISTEMA

C.V. < 1.5%

El sistema de medición es preciso, ya que el coeficiente de variación obtenido experimentalmente es menor de 1.5%.

4. *Linearidad del método para ribavirina.*

La tabla No. 3 muestra la cantidad adicionada de ribavirina a placebos, la cantidad encontrada en la muestra y el porcentaje de recobro correspondiente. En la gráfica No. 2 se observa la tendencia lineal de los datos obtenidos.

**TABLA No. 3**

| NIVEL | CONCENTRACION ( $\mu\text{g/mL}$ ) * | ADICIONADO (mg) | RECUPERADO (mg) | RECOBRO (%) |
|-------|--------------------------------------|-----------------|-----------------|-------------|
| 50%   | 5.00                                 | 10.10           | 10.00           | 99.01       |
|       |                                      | 9.90            | 10.10           | 102.02      |
|       |                                      | 10.00           | 10.10           | 101.00      |
| 75%   | 7.50                                 | 14.80           | 15.00           | 101.35      |
|       |                                      | 15.00           | 14.80           | 98.67       |
|       |                                      | 14.90           | 15.00           | 100.67      |
| 100%  | 10.00                                | 20.10           | 20.00           | 99.50       |
|       |                                      | 20.00           | 20.20           | 101.00      |
|       |                                      | 20.20           | 20.40           | 100.99      |
| 125%  | 12.50                                | 25.30           | 25.40           | 100.40      |
|       |                                      | 24.70           | 24.90           | 100.81      |
|       |                                      | 25.00           | 25.00           | 100.00      |
| 150%  | 15.00                                | 29.70           | 30.20           | 30.30       |
|       |                                      | 30.20           | 30.30           | 100.33      |
|       |                                      | 30.00           | 30.20           | 100.67      |

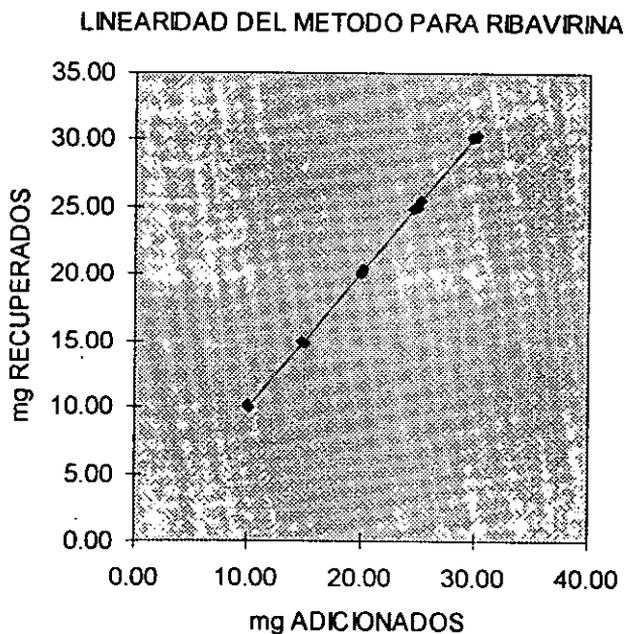
\* Concentración final teórica de la solución ( $\mu\text{g/mL}$ ).

| DATOS DE CORRELACION   | DATOS DE RECOBRO                                |
|--|---|
| $b = 0.0758$<br>$m = 0.9906$<br>$r = 0.9998$<br>$r^2 = 0.9996$ | $X = 100.54\%$<br>D. E. = 0.93<br>C. V. = 0.93% |

**CRITERIOS DE ACEPTACION PARA LINEARIDAD DEL METODO**

|            |              |                      |
|------------|--------------|----------------------|
| b aprox. 0 | $r^2 > 0.98$ | m aprox. 1           |
| C. V. < 3% |              | % Recobro: 97 - 103% |

**Gráfica No. 2** Linearidad del método.  
Placebos cargados con ribavirina.



El método de medición es lineal, ya que los datos de correlación como los datos de recobro cumplen con sus respectivos criterios de aceptación.

**5. Exactitud al 100% para ribavirina.**

En la tabla No. 4 se muestran los datos de la cantidad adicionada, cantidad recuperada y su correspondiente porcentaje de recobro, necesarios para evaluar este parámetro.

**TABLA No. 4**

| <b>MUESTRA</b>                  | <b>ADICIONADO<br/>(mg)</b> | <b>RECUPERADO<br/>(mg)</b> | <b>RECOBRO<br/>(%)</b> |
|---------------------------------|----------------------------|----------------------------|------------------------|
| 1                               | 19.70                      | 19.80                      | 100.51                 |
| 2                               | 19.70                      | 19.70                      | 100.00                 |
| 3                               | 19.70                      | 20.10                      | 102.03                 |
| 4                               | 19.70                      | 19.90                      | 101.02                 |
| 5                               | 19.70                      | 20.00                      | 101.52                 |
| 6                               | 19.70                      | 20.10                      | 102.03                 |
| Media = 101.18%    C.V. : 0.82% |                            |                            |                        |

Concentración de la solución = 10 µg/mL

**CRITERIOS DE ACEPTACIÓN PARA EXACTITUD AL 100%**

Media: 97 - 103%    C.V. < 3%

Como la media y el coeficiente de variación obtenidos experimentalmente cumplen con los criterios de aceptación, se puede decir que el método es exacto, al trabajar con una muestra al 100% del nivel de análisis.

**6. Reproducibilidad para ribavirina.**

En la tabla No. 5 se presentan los porcentajes de recobro obtenidos al analizar una muestra homogénea de producto terminado con el método analítico propuesto para la determinación de ribavirina, por dos analistas, en dos días diferentes.

TABLA No. 5

|             |   | ANALISTA<br>(% DE RECOBRO) |              |
|-------------|---|----------------------------|--------------|
|             |   | 1                          | 2            |
| D<br>I<br>A | 1 | 99.07                      | 98.33        |
|             |   | 100.06                     | 98.34        |
|             |   | 98.75                      | 99.56        |
|             | 2 | 98.36                      | 99.82        |
|             |   | 98.96                      | 98.74        |
|             |   | 98.41                      | 98.87        |
|             |   | Media : 98.94%             | C.V. : 0.60% |

**CRITERIO DE ACEPTACION PARA REPRODUCIBILIDAD**

|           |
|-----------|
| C.V. < 3% |
|-----------|

Como el coeficiente de variación obtenido es menor que 3%, el método es reproducible.

**7 Tolerancia para ribavirina.**

La tabla No. 6 muestra el porcentaje de recobro obtenido al variar ligeramente la longitud de onda de trabajo.

TABLA No. 6

| LONGITUD DE ONDA<br>(nm) | RECOBRO<br>(%) |
|--------------------------|----------------|
| 207                      | 101.70         |
| 210                      | 101.50         |
| 213                      | 101.60         |

### **CRITERIO DE ACEPTACION PARA TOLERANCIA**

La diferencia en los resultados debe ser menor al 2%

Como la diferencia de los resultados es menor a 2%, se puede decir que el sistema es tolerante a variaciones de  $\pm 3$  nm de la longitud de onda de trabajo.

## **5.2 Etapa de prevalidación.**

### **5.2.1 Uniformidad de mezclado.**

Como se indicó anteriormente, el proceso de fabricación incluye tres pasos de mezclado, uno en seco en el que se mezcla el principio activo, el diluyente y el desintegrante, otro en húmedo al añadir a la mezcla de polvos el agua purificada para poder formar el granulado, y uno final al lubricar el granulado seco. Se tomaron muestras del producto contenido en la mezcladora de acuerdo con los puntos de muestreo presentados en el esquema correspondiente, para cuantificar el principio y la humedad, y conocer así la homogeneidad del producto en los pasos antes descritos.

Uniformidad del principio activo

| LOTE   | ETAPA DEL PROCESO         | PRINCIPIO ACTIVO (%) |       |       |       |       |       |           |          |
|--------|---------------------------|----------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-----------|----------|
|        |                           | 1                    | 2     | 3     | 4     | 5     | 6     | $\bar{X}$ | C.V. (%) |
| 6L1286 | Mezclado en seco (5 min)  | 102.3                | 102.0 | 100.5 | 100.2 | 103.9 | 103.7 | 102.1     | 1.50     |
|        | Mezclado en seco (10 min) | 101.0                | 100.5 | 100.3 | 99.5  | 99.7  | 101.3 | 100.4     | 0.70     |
|        | Mezclado final            | 101.3                | 101.2 | 100.5 | 100.6 | 100.6 | 99.9  | 100.7     | 0.50     |
| 7A1674 | Mezclado en seco (10 min) | 98.2                 | 98.4  | 98.2  | 98.1  | 97.8  | 98.0  | 98.1      | 0.20     |
|        | Mezclado final            | 99.0                 | 98.9  | 99.0  | 99.7  | 98.9  | 98.7  | 99.0      | 0.40     |
| 7A1296 | Mezclado en seco (10 min) | 99.7                 | 100.0 | 99.2  | 99.7  | 99.0  | 99.5  | 99.5      | 0.40     |
|        | Mezclado final            | 100.2                | 100.3 | 100.0 | 100.1 | 100.0 | 100.9 | 100.3     | 0.30     |

\*Los números del 1 al 6 representan los puntos de muestreo en la mezcladora.

\*  $\bar{X}$  representa la media y C.V. el coeficiente de variación.

De acuerdo con los anteriores resultados, se puede ver que el tiempo óptimo de mezclado en seco es a los 10 min, ya que el principio activo está mejor distribuido que a los 5 min. De igual manera, se puede apreciar que en el mezclado final la ribavirina está adecuadamente distribuida en el producto, debido a que no hay una diferencia apreciable entre las muestras analizadas (el coeficiente de variación es bajo).

Uniformidad en la humectación.

| LOTE   | HUMEDAD (%) |       |       |       |       |       |           |      |
|--------|-------------|-------|-------|-------|-------|-------|-----------|------|
|        | 1           | 2     | 3     | 4     | 5     | 6     | $\bar{X}$ | C.V. |
| 6L1286 | 27.76       | 27.55 | 27.77 | 28.25 | 28.30 | 27.95 | 27.93     | 1.06 |
| 7A1674 | —           | 20.39 | 19.94 | 20.19 | 20.25 | 20.03 | 20.16     | 0.88 |
| 7A1296 | 28.04       | 28.14 | 27.63 | 27.91 | 28.00 | 28.09 | 27.97     | 0.66 |

\*Los números del 1 al 6 representan los puntos de muestreo en la mezcladora, para el mezclado en húmedo.

\*Se empleó la balanza de humedad marca Sartorius, a una temperatura de 100°C por 30 min.

Con los datos del porcentaje de humedad en el mezclado en húmedo, se puede decir que el producto adquiere una humectación uniforme, ya que la diferencia de los resultados entre las muestras no es muy significativa.

**5.2.2 Caracterización del producto.**

Como una forma de caracterizar al producto, se realizaron las siguientes determinaciones reológicas y de humedad, obteniéndose los resultados que se muestran a continuación:

| LOTE   | ETAPA DEL PROCESO | DENSIDAD APARENTE (g/mL) | DENSIDAD COMPACTADA (g/mL) | COMPRESIBILIDAD (%) | ANGULO DE REPOSO | HUMEDAD (%) |
|--------|-------------------|--------------------------|----------------------------|---------------------|------------------|-------------|
| 6L1286 | Mezclado en seco  | 0.173                    | 0.213                      | 18.77               | 34.39°           | 0.47        |
|        | Mezclado final    | 0.571                    | 0.696                      | 17.95               | 35.82°           | 0.33        |
| 7A1674 | Mezclado en seco  | 0.166                    | 0.212                      | 21.88               | 36.11°           | 0.53        |
|        | Mezclado final    | 0.572                    | 0.698                      | 18.05               | 36.11°           | 0.13        |
| 7A1296 | Mezclado en seco  | 0.162                    | 0.203                      | 20.20               | 32.55°           | 0.51        |
|        | Mezclado final    | 0.607                    | 0.682                      | 10.99               | 37.04°           | 0.25        |

Comparando los productos resultantes de cada etapa de los tres lotes de prevalidación, se puede apreciar que los resultados son muy semejantes, por lo que se asume que los lotes siguientes a fabricar tendrán resultados parecidos a éstos. Por otro lado, se puede decir que un producto con resultados como los reportados, para las diferentes determinaciones involucradas, se considera como aceptable.

**5.2.3 Encapsulado.**

En la etapa de encapsulado se determinó el peso neto promedio por cápsula, su coeficiente de variación y el rendimiento obtenido.

| LOTE   | PESO NETO PROMEDIO POR CAPSULA (mg) | COEFICIENTE DE VARIACION (%) | RENDIMIENTO (%) |
|--------|-------------------------------------|------------------------------|-----------------|
| 6L1286 | 413.28                              | 0.85                         | 97.62           |
| 7A1674 | 414.83                              | 1.31                         | 99.98           |
| 7A1296 | 428.85                              | 2.04                         | 88.50           |

Como se puede ver, el peso neto promedio por cápsula presenta variación, comparando los tres lotes (aunque con la variación previamente establecida para esta etapa del proceso) y el rendimiento en el último lote está un poco bajo a comparación de los otros dos. En la etapa de validación se hará un estudio de la capacidad del proceso de llenado para conocer la confiabilidad de dicho proceso.

**5.2.4 Estudio de perfil de disolución.**

Se efectuó un perfil de disolución comparativo entre muestras de producto fabricado con la anterior fórmula y muestras de producto elaborado con la fórmula nueva, los resultados son los siguientes:

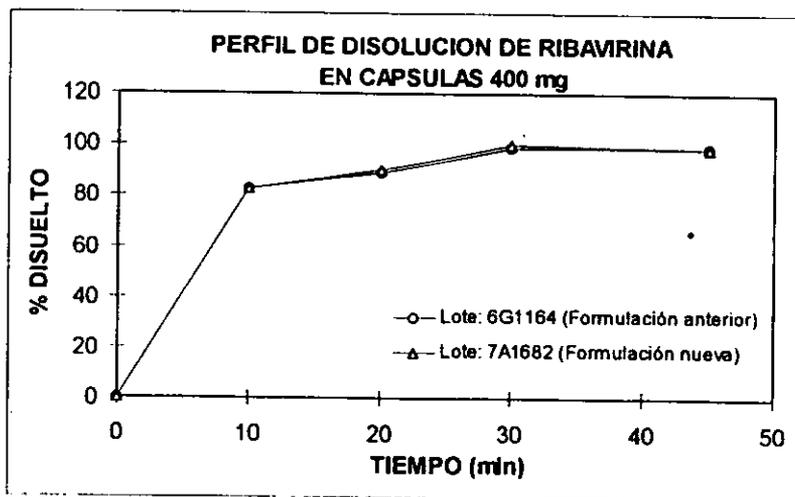
**Perfil de disolución de ribavirina cápsulas 400 mg  
(lote 6G1164, formulación anterior)**

| Muestra | 1                     | 2                     | 3                     | 4                     | 5                     | 6                     | Promedio              |
|---------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| 10 min  | 353.16 mg<br>(88.29%) | 341.26 mg<br>(85.32%) | 284.76 mg<br>(71.19%) | 347.96 mg<br>(86.99%) | 361.34 mg<br>(90.34%) | 292.94 mg<br>(73.24%) | 330.24 mg<br>(82.56%) |
| 20 min  | 355.14 mg<br>(88.79%) | 357.35 mg<br>(89.34%) | 346.30 mg<br>(86.58%) | 351.46 mg<br>(87.87%) | 369.14 mg<br>(92.29%) | 358.82 mg<br>(89.71%) | 356.37 mg<br>(89.10%) |
| 30 min  | 398.23 mg<br>(99.56%) | 398.23 mg<br>(99.56%) | 393.13 mg<br>(98.28%) | 395.66 mg<br>(98.92%) | 394.59 mg<br>(98.65%) | 396.05 mg<br>(99.01%) | 395.98 mg<br>(99.00%) |
| 45 min  | 399.23 mg<br>(99.81%) | 398.51 mg<br>(99.63%) | 396.34 mg<br>(99.09%) | 392.73 mg<br>(98.18%) | 394.18 mg<br>(98.55%) | 398.51 mg<br>(99.63%) | 396.58 mg<br>(99.15%) |

## RESULTADOS Y DISCUSION

**Perfil de disolución de ribavirina cápsulas 400 mg  
(lote 7A1682, formulación nueva )**

| Muestra | 1                      | 2                     | 3                     | 4                      | 5                     | 6                     | Promedio              |
|---------|------------------------|-----------------------|-----------------------|------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| Tiempo  |                        |                       |                       |                        |                       |                       |                       |
| 10 min  | 346.18 mg<br>(86.55%)  | 325.25 mg<br>(81.31%) | 346.93 mg<br>(86.73%) | 330.48 mg<br>(82.62%)  | 343.19 mg<br>(85.80%) | 298.33 mg<br>(74.58%) | 331.73 mg<br>(82.93%) |
| 20 min  | 363.82 mg<br>(90.96%)  | 357.89 mg<br>(89.47%) | 364.56 mg<br>(91.14%) | 360.85 mg<br>(90.21%)  | 362.33 mg<br>(90.58%) | 355.66 mg<br>(88.92%) | 360.85 mg<br>(90.21%) |
| 30 min  | 412.22 mg<br>(103.06%) | 382.88 mg<br>(95.72%) | 396.82 mg<br>(99.21%) | 414.42 mg<br>(103.61%) | 396.09 mg<br>(99.02%) | 393.15 mg<br>(98.29%) | 399.26 mg<br>(99.82%) |
| 45 min  | 406.57 mg<br>(101.64%) | 378.25 mg<br>(94.56%) | 392.77 mg<br>(98.19%) | 411.65 mg<br>(102.91%) | 394.23 mg<br>(98.56%) | 391.32 mg<br>(97.83%) | 395.80 mg<br>(98.95%) |



Al comparar los resultados de disolución de la formulación anterior, con producto empleando la nueva formulación, se puede apreciar que presentan un perfil de disolución en el cual no hay diferencias relevantes entre ambos, por lo que en base a este estudio, se solicitó a la Secretaría de Salud aceptar los cambios como intrascendentes para poder utilizar la nueva formulación y así proceder con la siguiente etapa de la validación.

**5.3 Etapa de validación.**

Una vez corregidas todas las desviaciones encontradas durante la etapa de calificación y teniendo como antecedentes los lotes de producción de la fase de prevalidación, se procedió finalmente con la etapa de validación, obteniéndose los siguientes resultados.

**5.3.1 Uniformidad del mezclado.**

Se tomaron muestras de producto (utilizando los mismos puntos de muestreo de la etapa de prevalidación) para cuantificar el principio activo y de esta manera conocer la uniformidad de los pasos de mezclado en seco y mezclado final.

| LOTE   | ETAPA DEL PROCESO | PRINCIPIO ACTIVO (%) |       |       |       |       |       |       | C.V. (%) |
|--------|-------------------|----------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|----------|
|        |                   | 1                    | 2     | 3     | 4     | 5     | 6     | X     |          |
| 7A1682 | Mezclado en seco  | 101.6                | 99.9  | 100.2 | 99.6  | 99.9  | 99.8  | 100.2 | 0.73     |
|        | Mezclado final    | 101.1                | 101.0 | 101.1 | 101.1 | 100.8 | 100.9 | 101.0 | 0.13     |
| 7B1697 | Mezclado en seco  | 100.1                | 99.6  | 100.6 | 99.2  | 99.5  | 102.4 | 100.2 | 1.16     |
|        | Mezclado final    | 100.2                | 99.9  | 100.1 | 99.3  | 98.7  | 98.5  | 99.5  | 0.74     |
| 7D1354 | Mezclado en seco  | 99.9                 | 99.5  | 100.4 | 99.9  | 100.5 | 99.2  | 99.9  | 0.50     |
|        | Mezclado final    | 99.9                 | 99.4  | 100.4 | 99.9  | 98.7  | 100.2 | 99.7  | 0.63     |

\* Los números del 1 al 6 representan los puntos de muestreo en la mezcladora.

\* X representa la media y C.V. el coeficiente de variación.

La tabla anterior nos muestra que a la velocidad y en el tiempo de mezclado establecidos se logra tener al principio activo distribuido adecuadamente en el producto, ya que no existe una diferencia relevante entre las muestras analizadas, correspondientes a cada una de las etapas del proceso.

**5.3.2 Caracterización del producto.**

A continuación se presentan los resultados de algunas pruebas reológicas y de humedad, realizadas al producto en las etapas de mezclado en seco y mezclado final.

| LOTE   | ETAPA DEL PROCESO | DENSIDAD APARENTE (g/mL) | DENSIDAD COMPACT ADA (g/mL) | COMPRESIBILIDAD (%) | ANGULO DE REPOSO | HUMEDAD (%) |
|--------|-------------------|--------------------------|-----------------------------|---------------------|------------------|-------------|
| 7A1682 | Mezclado en seco  | 0.167                    | 0.210                       | 20.48               | 33.56°           | 0.51        |
|        | Mezclado final    | 0.584                    | 0.679                       | 13.99               | 36.41°           | 0.52        |
| 7B1697 | Mezclado en seco  | 0.184                    | 0.235                       | 21.70               | 32.79°           | 0.68        |
|        | Mezclado final    | 0.502                    | 0.601                       | 16.47               | 36.12°           | 1.01        |
| 7D1354 | Mezclado en seco  | 0.177                    | 0.225                       | 21.33               | 40.24°           | 0.50        |
|        | Mezclado final    | 0.569                    | 0.698                       | 18.48               | 36.11°           | 0.51        |

Los resultados obtenidos son parecidos entre los tres lotes, e incluso entre los tres lotes de prevalidación, por lo que se puede decir que el producto tiene un mismo comportamiento de lote a lote.

**5.3.3 Encapsulado.**

| <b>LOTE</b> | <b>PESO NETO<br/>PROMEDIO POR<br/>CAPSULA (mg)</b> | <b>COEFICIENTE<br/>DE VARIACION<br/>(%)</b> | <b>RENDIMIENTO<br/>(%)</b> |
|-------------|--|---|----------------------------|
| 7A1682      | 431.20   | 1.02  | 99.46                      |
| 7B1697      | 432.35   | 2.03  | 99.90                      |
| 7D1354      | 442.96   | 1.01  | 99.00                      |

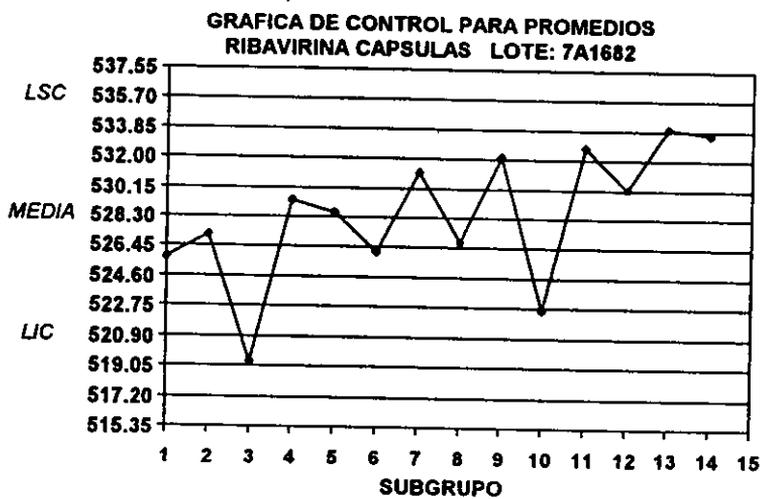
El peso neto por cápsula está dentro de lo especificado para esta etapa del proceso y el rendimiento obtenido es bueno. Si se comparan estos resultados con los de la etapa de prevalidación se ve que existe una diferencia, pero esto es debido a que se cambió la cantidad a llenar por cápsula.

**5.3.4 Capacidad del proceso de encapsulado.**

Por último, se determinó este parámetro para establecer la confiabilidad del proceso de llenado en condiciones normales de operación y control con respecto a sus límites de especificación establecidos previamente; los resultados de los tres lotes de validación se muestran a continuación; observándose en general, que la variación en los pesos de las cápsulas está dentro de los límites permitidos en este aspecto, además el valor de la capacidad del proceso de encapsulado está dentro de los valores establecidos para un proceso considerado como bueno, a pesar de que dicho proceso se hace de forma semimanual dadas las características del equipo empleado.

**Estudio de Capacidad de Proceso**

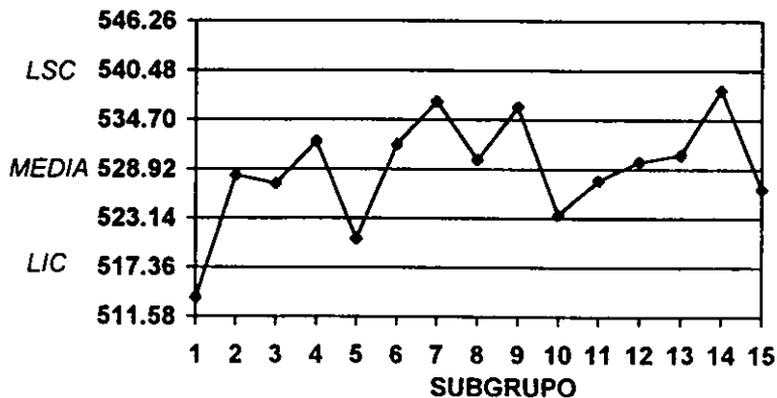
| <b>Producto:</b> Ribavirina cápsulas 400 mg                                      |     |     |     | <b>Máquina:</b> Lilly 3                    |     |          |         |
|--|-----|-----|-----|--|-----|----------|---------|
| <b>Lote:</b> 7A 1682   |     |     |     | <b>Operador:</b> Eloina Guzmán             |     |          |         |
| <b>Fecha:</b> 22-ene-97  |     |     |     |  |     |          |         |
| Pesos (mg)   |     |     |     |  |     |          |         |
| Subgrupo   | X1  | X2  | X3  | X4   | X5  | X        | R       |
| I  | 534 | 516 | 529 | 524  | 526 | 525.8    | 18      |
| II   | 520 | 526 | 530 | 528  | 532 | 527.2    | 12      |
| III  | 518 | 516 | 522 | 517  | 524 | 519.4    | 8       |
| IV   | 522 | 525 | 530 | 544  | 526 | 529.4    | 22      |
| V  | 529 | 523 | 531 | 530  | 530 | 528.6    | 8       |
| VI   | 525 | 528 | 526 | 528  | 524 | 526.2    | 4       |
| VII  | 527 | 534 | 528 | 535  | 532 | 531.2    | 8       |
| VIII   | 520 | 523 | 533 | 534  | 524 | 526.8    | 14      |
| IX   | 533 | 531 | 536 | 531  | 530 | 532.2    | 6       |
| X  | 519 | 515 | 538 | 514  | 527 | 522.6    | 24      |
| XI   | 518 | 531 | 540 | 537  | 538 | 532.8    | 22      |
| XII  | 521 | 534 | 537 | 530  | 529 | 530.2    | 16      |
| XIII   | 533 | 536 | 531 | 540  | 530 | 534.0    | 10      |
| XIV  | 537 | 529 | 531 | 538  | 533 | 533.6    | 9       |
| XV   | 524 | 532 | 521 | 524  | 521 | 524.4    | 11      |
|  |     |     |     |  |     | X= 528.3 | R= 12.8 |
| Límites de Control para Promedio y Rango.  |     |     |     |  |     |          |         |
| Promedio:  |     |     |     | Capacidad de Proceso:                      |     |          |         |
| LSC=X + A <sub>2</sub> R<br>=528.3+{(0.577)(12.8)}=535.69                        |     |     |     | LSE (± 5% peso promedio)= 554.8 mg         |     |          |         |
| LIC= X - A <sub>2</sub> R<br>=528.3-{(0.577)(12.8)}=520.91                       |     |     |     | LIE (± 5% peso promedio)= 501.9 mg         |     |          |         |
| <b>Rango:</b>  |     |     |     | $\sigma = R/d_2 = 12.8 / 2.326 = 5.50$     |     |          |         |
| LSC= D <sub>4</sub> R= (2.114)(12.8) =27.1                                       |     |     |     | Cp= LSE-LIE / 6σ=554.8-501.9/ 6(5.50)=1.60 |     |          |         |
| LIC= D <sub>3</sub> R= (0.0)(12.8)=0   |     |     |     |  |     |          |         |
| <b>Evaluación:</b><br>El proceso es bueno y sólo requiere de supervisión normal. |     |     |     |  |     |          |         |



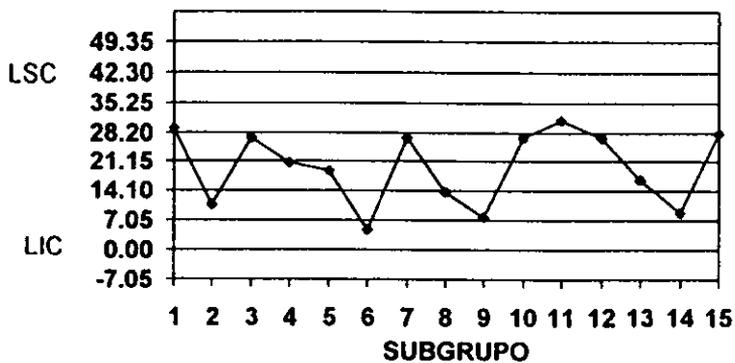
**Estudio de Capacidad de Proceso**

| <b>Producto:</b> Ribavirina cápsulas 400 mg                                     |     |     |     | <b>Máquina:</b> Lilly 3                       |     |          |       |
|---|-----|-----|-----|---|-----|----------|-------|
| <b>Lote:</b> 7B 1697  |     |     |     | <b>Operador:</b> Eloina Guzmán                |     |          |       |
| <b>Fecha:</b> 13- mar-97  |     |     |     |   |     |          |       |
| Pesos (mg)  |     |     |     |   |     |          |       |
| Subgrupo  | X1  | X2  | X3  | X4  | X5  | X        | R     |
| I   | 518 | 496 | 525 | 517   | 513 | 513.8    | 29    |
| II  | 524 | 532 | 535 | 524   | 526 | 528.2    | 11    |
| III   | 530 | 529 | 511 | 538   | 528 | 527.2    | 27    |
| IV  | 530 | 541 | 520 | 535   | 535 | 532.2    | 21    |
| V   | 527 | 517 | 529 | 510   | 521 | 520.8    | 19    |
| VI  | 532 | 534 | 533 | 531   | 529 | 531.8    | 5     |
| VII   | 541 | 537 | 547 | 539   | 520 | 536.8    | 27    |
| VIII  | 535 | 528 | 534 | 532   | 521 | 530      | 14    |
| IX  | 533 | 540 | 536 | 532   | 540 | 536.2    | 8     |
| X   | 537 | 530 | 510 | 514   | 527 | 523.6    | 27    |
| XI  | 540 | 509 | 536 | 538   | 515 | 527.6    | 31    |
| XII   | 511 | 534 | 537 | 538   | 529 | 529.8    | 27    |
| XIII  | 526 | 526 | 534 | 525   | 542 | 530.6    | 17    |
| XIV   | 536 | 534 | 543 | 536   | 542 | 538.2    | 9     |
| XV  | 535 | 532 | 526 | 533   | 507 | 526.6    | 28    |
|   |     |     |     |   |     | X= 528.9 | R= 20 |
| Límites de Control para Promedio y Rango.                                       |     |     |     |   |     |          |       |
| Promedio:   |     |     |     | Capacidad de Proceso:                         |     |          |       |
| LSC=X + A <sub>2</sub> R<br>LSC=528.9+[(0.577)(20)]=540.44                      |     |     |     | LSE (± 5% peso promedio)= 555.85mg            |     |          |       |
| LIC= X - A <sub>2</sub> R<br>LIC=528.9-[(0.577)(20)]=517.36                     |     |     |     | LIE (± 5% peso promedio)= 502.91mg            |     |          |       |
| Rango:  |     |     |     | σ = R/d <sub>2</sub> = 20 / 2.326 = 8.598     |     |          |       |
| LSC= D <sub>4</sub> R= (2,114)(20) = 42.28                                      |     |     |     | Cp= LSE-LIE / 6σ=555.85-502.91/ 6(8.598)=1.03 |     |          |       |
| LIC= D <sub>3</sub> R= (0.0)(20)=0.0  |     |     |     |   |     |          |       |
| <b>Evaluación:</b><br>El proceso es regular y requiere de supervisión estrecha. |     |     |     |   |     |          |       |

GRAFICA DE CONTROL PARA PROMEDIOS  
RIBAVIRINA CAPSULAS LOTE: 7B1697



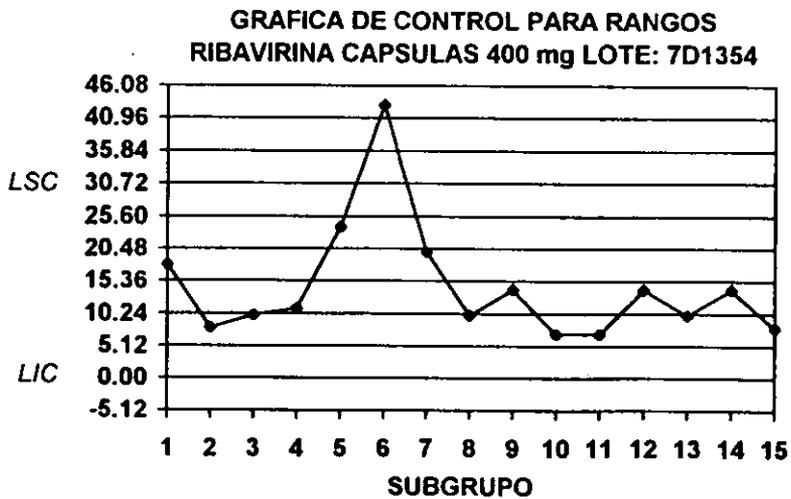
GRAFICA DE CONTROL PARA RANGOS  
RIBAVIRINA CAPSULAS 400 mg LOTE: 7B1697



## RESULTADOS Y DISCUSION

### Estudio de Capacidad de Proceso

| <b>Producto:</b> Ribavirina cápsulas 400 mg  |     |     |     | <b>Máquina:</b> Lilly 3   |     |          |          |
|--|-----|-----|-----|---|-----|----------|----------|
| <b>Lote:</b> 7D 1354   |     |     |     | <b>Operador:</b> Eloina Guzmán  |     |          |          |
| <b>Fecha:</b> 9-abr-97   |     |     |     |   |     |          |          |
| Pesos (mg)   |     |     |     |   |     |          |          |
| Subgrupo   | X1  | X2  | X3  | X4  | X5  | X        | R        |
| I  | 530 | 536 | 534 | 518   | 536 | 530.8    | 18       |
| II   | 538 | 538 | 538 | 533   | 541 | 537.6    | 8        |
| III  | 536 | 531 | 541 | 533   | 539 | 536.0    | 10       |
| IV   | 542 | 545 | 536 | 538   | 534 | 539.0    | 11       |
| V  | 542 | 528 | 535 | 551   | 552 | 541.6    | 24       |
| VI   | 548 | 535 | 543 | 532   | 505 | 532.6    | 43       |
| VII  | 540 | 522 | 542 | 532   | 539 | 535.0    | 20       |
| VIII   | 538 | 532 | 539 | 537   | 529 | 535.0    | 10       |
| IX   | 540 | 544 | 530 | 534   | 531 | 535.8    | 14       |
| X  | 527 | 523 | 530 | 529   | 530 | 527.8    | 7        |
| XI   | 538 | 540 | 543 | 538   | 536 | 539.0    | 7        |
| XII  | 541 | 538 | 537 | 527   | 540 | 536.6    | 14       |
| XIII   | 536 | 533 | 526 | 534   | 529 | 531.6    | 10       |
| XIV  | 533 | 545 | 536 | 547   | 546 | 541.4    | 14       |
| XV   | 539 | 532 | 533 | 537   | 540 | 536.2    | 8        |
|  |     |     |     |   |     | X= 535.7 | R= 14.53 |
| Límites de Control para Promedio y Rango.  |     |     |     |   |     |          |          |
| Promedio:  |     |     |     | Capacidad de Proceso:   |     |          |          |
| $LSC = X + A_2R$<br>$= 535.7 + [(0.577)(14.53)] = 544.11$<br><br>$LIC = X - A_2R$<br>$= 535.7 - [(0.577)(14.53)] = 527.35$ |     |     |     | $LSE (\pm 5\% \text{ peso promedio}) = 556.90 \text{ mg}$<br><br>$LIE (\pm 5\% \text{ peso promedio}) = 503.86 \text{ mg}$<br><br>$\sigma = R/d_2 = 14.53 / 2.326 = 6.25$ |     |          |          |
|  |     |     |     |   |     |          |          |
| $LSC = D_4R = (2.114)(14.53) = 30.72$<br><br>$LIC = D_3R = (0.0)(14.53) = 0$   |     |     |     | $Cp = LSE - LIE / 6\sigma = 556.90 - 503.86 / 6(6.25) = 1.41$   |     |          |          |
| <b>Evaluación:</b>   |     |     |     |   |     |          |          |
| El proceso es bueno y sólo requiere de supervisión normal.   |     |     |     |   |     |          |          |



---

## CAPITULO VI

### CONCLUSIONES

*"Si el hombre comienza con certidumbres  
terminará con dudas: pero si se contentara  
en empezar con dudas, terminaría con  
certezas"*

## **VI. CONCLUSIONES.**

### **6.1 Etapa de calificación.**

Se evaluaron procedimientos de operación, equipo, personal, áreas de trabajo, especificaciones y materiales, como elementos importantes en el proceso de fabricación de ribavirina cápsulas, y se encontraron algunas irregularidades. Estas desviaciones fueron corregidas en su momento por los departamentos responsables y se verificaron nuevamente dichos elementos, encontrándose efectivamente en condiciones apropiadas para llevar a cabo el proceso.

### **6.2 Método analítico.**

Se validó el método espectrofotométrico que determina ribavirina en cápsulas, por ser un elemento más que debía ser calificado y por ser una herramienta de ayuda para llevar a cabo la validación del proceso de fabricación. Los factores involucrados en la validación del método de análisis fueron: evaluación de la linealidad y precisión del sistema, así como la de la especificidad, linealidad, reproducibilidad, exactitud y tolerancia del método.

### **6.3 Etapa de prevalidación.**

Como una forma de contar con antecedentes sobre el comportamiento del proceso de producción, se llevó a cabo la fabricación de tres lotes del producto, en donde se pudo localizar, evaluar y controlar las variables críticas del proceso, y en base a esto se logró optimizar tanto la fórmula como el proceso de fabricación.

### 6.4 Etapa de validación.

Teniendo como antecedentes la etapa de calificación y la de prevalidación, se evaluaron tres lotes de producción de ribavirina cápsulas, verificando completamente cada una de las etapas de su proceso de fabricación; se evaluaron las variables críticas y se determinó la confiabilidad del proceso de encapsulado, obteniéndose buenos resultados.

### 6.5 Conclusiones finales.

Con respecto a la validación del método espectrofotométrico que determina ribavirina en cápsulas, se puede decir que es específico para análisis de control de calidad y que cumple con los parámetros de la validación: linealidad, precisión, exactitud y reproducibilidad, además de que el sistema es tolerante a variaciones de  $\pm 3$  nm en la longitud de onda de trabajo.

Con la validación del proceso de fabricación de ribavirina cápsulas de 400 mg, se conocieron los parámetros óptimos de operación al igual que la metodología de control, es decir, se adquirió un mejor conocimiento sobre dicho proceso. Por lo anterior, se obtuvo y se obtendrá en lo sucesivo, un producto homogéneo y reproducible lote a lote con las especificaciones y atributos de calidad establecidos, a un costo razonable, en el menor tiempo posible y para beneficio tanto del fabricante como del consumidor.

---

## CAPITULO VII

### APENDICES

*"Según las crónicas existía un planeta donde las leyes eran despiadadamente severas y crueles: así, cuando alguien cometía un crimen intolerable como el homicidio, era castigado de manera ejemplar, con la pena máxima: la inmortalidad"*

*René Avilés F.*

VII. APENDICES.

APENDICE I

"Fórmulas matemáticas para calcular los diversos parámetros que evalúan las determinaciones de la validación del método analítico"

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

$$m = \frac{n(\sum xy) - (\sum x)(\sum y)}{n(\sum x^2) - (\sum x)^2}$$

$$DE = \sqrt{\frac{\sum (X - \bar{X})^2}{n - 1}}$$

$$b = \frac{\sum y - m(\sum x)}{n}$$

$$CV = \frac{DE}{\bar{X}} \times 100$$

$$r = \left\{ \frac{[n(\sum xy) - (\sum x)(\sum y)]^2}{[n(\sum x^2) - (\sum x)^2][n(\sum y^2) - (\sum y)^2]} \right\}^{1/2}$$

$r^2$  = coeficiente de determinación.

Donde:

x = cantidad adicionada de fármaco.

y = cantidad encontrada de fármaco.

n = número de datos.

$\bar{X}$  = media.

b = ordenada al origen.

m = pendiente.

DE = desviación estándar.

CV = coeficiente de variación.

r = coeficiente de correlación.

APENDICE II

"Determinación de densidad aparente, densidad compactada y porcentaje de compresibilidad"

I. Densidad aparente y densidad compactada.

1. Pesar una probeta de vidrio de 50 mL perfectamente limpia y seca, registrar el peso.
2. Agregar el polvo a caracterizar hasta el volumen de 50 mL y pesarla, anotar el peso.
3. Tapar la boca de la probeta con papel aluminio y colocarla en el compactador de polvos para someterla a cincuenta golpes.
4. Registrar el volumen ocupado por el polvo compactado.
5. Calcular las densidades aparente y compactada empleando las siguientes fórmulas:

$$DA = \frac{PP - PB}{50}$$

$$DC = \frac{PP - PB}{VC}$$

Donde:

DA : Densidad aparente.

DC : Densidad compactada.

PP : Peso del polvo y la probeta.

PB : Peso de la probeta.

50 : Volumen ocupado por el polvo sin compactar (50 mL).

VC : Volumen del polvo compactado.

II. Porcentaje de compresibilidad.

Una vez obtenidas la densidad aparente y la densidad compactada, la compresibilidad de la muestra se calcula aplicando la siguiente fórmula:

$$\% \text{ Compresibilidad} = \frac{DC - DA}{DC} \times 100$$

Donde DC y DA representan a la densidad compactada y densidad aparente, respectivamente.

**APENDICE III**

**"Determinación del ángulo de reposo"**

1. Colocar sobre una hoja de papel una tapa de goma de diámetro conocido, sobre la cual se coloca un cilindro de diámetro igual al de la tapa y de una altura determinada.
2. Llenar hasta el borde el cilindro con el polvo a caracterizar.
3. Retirar el cilindro hacia arriba dejando que el polvo caiga libremente.
4. Medir la altura de la pila formada por el polvo, sin tomar en cuenta la altura de la tapa.
5. Calcular el ángulo de reposo aplicando la siguiente fórmula:

$$\text{Angulo de reposo} = \frac{1}{\text{Tan}} \times \frac{AP}{RT}$$

Donde:

AP : Altura de la pila formada por el polvo.

RT : Radio de la tapa de goma.

Tan : Tangente

APENDICE IV

"Determinación de la capacidad del proceso de encapsulado"

1. Una vez ajustada la máquina llenadora, obtener cada 5 min, un subgrupo de cinco muestras, hasta obtener 15 subgrupos para un total de 75 cápsulas (sin realizar ninguna modificación que pueda alterar o modificar el proceso de llenado).
2. Pesar individualmente cada cápsula y anotar el peso en mg (  $X$  ).
3. Calcular el promedio de los pesos de cada subgrupo (  $\bar{X}$  ).
4. Obtener el rango (  $R$  ) para cada subgrupo:  $R = X_{\text{máx}} - X_{\text{mín}}$ .
5. Calcular el promedio de los promedios de cada subgrupo ( $\bar{x}$ , también llamada gran media) y el promedio de los rangos de cada subgrupo (  $\bar{R}$  ).
6. Establecer límites de control superior (LSC) y límites de control inferior (LIC) para la gran media y rango.

| Gran media                    | Rango               |
|-------------------------------|---------------------|
| $LSC = \bar{x} + A_2 \bar{R}$ | $LSC = D_4 \bar{R}$ |
| $LIC = \bar{x} - A_2 \bar{R}$ | $LIC = D_3 \bar{R}$ |

Donde:

$A_2$  : multiplicador del promedio de los rangos, basado en tres desviaciones estándar, para localizar en un gráfico los límites de control superior e inferior con respecto a la media.

$D_3$  : multiplicador del promedio de los rangos, basado en tres desviaciones estándar, para localizar en un gráfico el límite inferior de control con respecto al rango.

$D_4$  : multiplicador del promedio de los rangos, basado en tres desviaciones estándar, para localizar en un gráfico el límite superior de control con respecto al rango.

7. Calcular la desviación estándar del proceso ( $\sigma$ )  $\sigma = \bar{R} / d_2$

$d_2$  : relación del valor esperado del promedio de los rangos (en una muestra de tamaño  $n$ ) y la desviación estándar.

8. Obtener, mediante el límite superior de especificación ( LSE ), el límite inferior de especificación ( LIE ) y la desviación estándar (  $\sigma$  ), la capacidad del proceso (  $C_p$  ).  $C_p = LSE - LIE / 6\sigma$

Los límites superior e inferior de especificación, son determinados por el departamento de Control de Calidad para la variación de peso de las cápsulas.

A continuación se presentan los valores de las constantes empleadas en las fórmulas arriba descritas, las cuales dependen del tamaño del subgrupo.

| Tamaño del subgrupo | $A_2$ | $d_2$ | $D_3$ | $D_4$ |
|---------------------|-------|-------|-------|-------|
| 2                   | 1.880 | 1.128 | 0.0   | 3.267 |
| 3                   | 1.023 | 1.693 | 0.0   | 2.574 |
| 4                   | 0.729 | 2.059 | 0.0   | 2.282 |
| 5                   | 0.577 | 2.326 | 0.0   | 2.114 |

9. Determinar el tipo de proceso mediante el valor calculado del  $C_p$ .

⇒  $C_p > 1.2$  , el proceso es bueno y únicamente requiere de supervisión normal.

⇒  $1.0 \leq C_p \leq 1.2$  , el proceso es regular y requiere supervisión estrecha.

⇒  $C_p < 1.0$ , el proceso es malo (no es adecuado) y debe modificarse.

---

## CAPITULO VIII

### BIBLIOGRAFIA

*"Que maravillosos son los libros, que aún  
cuando los cobardes los arrojan a la  
hoguera continúan desprendiendo luz"*

*Héctor Campillo C.*

**VIII. BIBLIOGRAFIA.**

1. European Union, *Ribavirin Authorization Application*, volume 1 part II, Viratek Inc. (a subsidiary of ICN, Inc.), U.S.A.
2. Dirección Médica, *Monografía de Ribavirina*, ICN Farmacéutica S.A: de C.V.
3. *The Merck Index*, Twelfth edition, Merck & Co. Inc., U.S.A., 1996, pp. 8365 - 8366.
4. Martindale, *The Extra Pharmacopoeia*, thirtieth edition, The Pharmaceutical Press, London, 1993, pp. 556.
5. McEvoy, G. K., *American Hospital Formulary Service (AHFS) 97, Drug Information*, STAFF, U.S.A., 1997, pp. 497 - 505.
6. Goodman & Gilman, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, eighth edition, Pergamon Press, U.S.A., 1990, pp. 1192 - 1196
7. Nash, R. A., Berry, I. R., *Drugs and Pharmaceutical Sciences*, volume 57, "Pharmaceutical Process Validation", second edition, Marcel Dekker, Inc., U.S.A., 1993.
8. Chapman, K. G., "A History of Validation in the United States: part 1", *Pharmaceutical Technology*, 15(10) 82 - 96 (1991).
9. Gold, H. D., "GMP Issues in Bulk Pharmaceutical Chemical Manufacturing", *Pharmaceutical Technology*, 16(4), 74 - 84 (1992).
10. Nally, J. and Kieffer R., "The Future of Validation: from QC/QA to TQ", *Pharmaceutical Technology*, 17(10), 106 - 116 (1993).

11. Comité de elaboración de guías oficiales de validación. *Validación de Métodos Analíticos*, Colegio Nacional de Q.F.B. México, A.C., 1989.
12. Paul, W. L., "USP Perspectives on Analytical Methods Validation", *Pharmaceutical Technology*, 15(3), 130 - 141(1991).
13. Taylor, J. K., "Validation of Analytical Methods", *Analytical Chemistry*, 55(6) (1983).
14. Hokanson, G. C., "A Life Cycle Approach to the Validation of Analytical Methods During Pharmaceutical Product Development, part I: The Initial Method Validation Process", *Pharmaceutical Technology*, 18(9), 118 - 130(1994).
15. *Pharma News*, Actualización en Tecnología Farmacéutica, "Procedimiento de Validación, Parámetros y Criterios de Aceptación", 1(6), 15 - 20(1990).
16. *PNO A002*, "Procedimiento para la Validación de Métodos Analíticos Cromatográficos", Nysco de México S.A. de C.V., 1996.
17. Barr, D. B., Crabbs, W. C., Cooper, D., "FDA Regulation of Bulk Pharmaceutical Chemical Production", *Pharmaceutical Technology*, 17(9), 54 - 70(1993).
18. Ylla, C. M., "Validación de Procesos en la Industria Farmacéutica", *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*, 21(1), 17 - 23(1990).
19. PMA's Validation Advisory Committee, "Process Validation Concepts for Drug Products", *Pharmaceutical Technology*, 9(9), 78 - 82(1985).
20. Traisnel M. and Gayot, A. T., "Practice of Validation", *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 21(1), 79 - 91(1995).
21. *The United States Pharmacopeia (USP) 23*, United States Pharmacopeial Convention Inc., 1995, pp. 1378.

22. Daley, J. A., "A Practical Guide to Sample Selection for Cpk Determinations", *Journal of Validation Technology*, 2(1), 25 - 28(1995).
23. DataMyte Handbook, *A Practical Guide to Computerized Data Collection for Statistical Process Control*, fifth edition, Allen-Bradley Co. Inc., U.S.A., 1992.
24. Juran, J.M. and Gryna, F. M., *Juran's Quality Control Handbook*, 4 th. edition, McGraw-Hill, U.S.A., 1988.
25. Lieberman, H. A. et. al., *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets*, second edition, vol. 2, Marcel Dekker Inc., U.S.A., 1990.