

00524
167



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE QUIMICA

VALIDACION DE TIPO CONCURRENTE PARA EL
PROCESO DE FABRICACION DE CAPSULAS
CONTENIENDO HIERRO CARBONILO
Y ACIDO FOLICO

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA
P R E S E N T A :
SABYNE ROSAS LANDA LOUSTAU



MEXICO, D.F.

EXAMENES PROFESIONALES
FACULTAD DE QUIMICA

2003.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Jurado asignado:

Presidente	Prof. Alfredo Garzón Serra
Vocal	Prof. María del Socorro Alpizar Ramos
Secretario	Prof. Francisco García Olivares
1er. Suplente	Prof. Joaquín González Robledo
2o. Suplente	Prof. María Josefa Bernad Bernad

El tema se desarrolló en Nysco de México, S.A. de C.V. e ICN Farmacéutica, S.A. de C.V.

Asesor: Q.F.B. Alfredo Garzón Serra



Supervisor técnico: Q.F.B. Eva Laura Solchaga Moore

Eva Laura Solchaga M.

Sustentante: Sabyne Rosas Landa Loustau



Dedicatorias:

Dedico este trabajo a mi *mamá* y a mi *papá*, porque representa el final de un capítulo que juntos hemos escrito.

Gracias por su cariño.

A mi muy querida hermana *Emilye*, por estar siempre junto a mí cuando más lo necesito, y por enseñarme a nunca bajar la guardia ante la adversidad.

¡Gracias por ser mi hermana!

A *Simael* por poner tu mano en mi corazón y pasar por todas las cosas tontas, frías y débiles que no puedes evitar ver ligeramente, y por extraer a la luz todas las pertenencias radicales y hermosas que nadie más había mirado lo suficientemente lejos para encontrarlas

Agradecimientos:

A la Universidad Nacional Autónoma de México, por todas las enseñanzas y experiencias que me dio a todo lo largo de mi estancia en ella.

Al Profesor Alfredo Garzón, por el apoyo, consejos y facilidades que me proporcionó para la realización de este trabajo.
Por permitirme conocer y disfrutar un poco de su muy peculiar sentido del humor.

A Eva Laura Solchaga Moore por haberme guiado en la realización de este trabajo y por compartir sus conocimientos.
Gracias por tu amistad.

A Isabel Domínguez, Alejandra Hernández, Gabriela Ruiz, Ana María Verdugo, Elizabeth Meza, Luz Miriam Miranda, Ana Ma. Fontes, Martha Arredondo, Ma. Elena Zamora, Eduardo Castillo, Blanca Velásquez, María de la Gracia y Trinidad por todas sus enseñanzas y su infinita paciencia.

"Un amigo es aquel que llega cuando todo el mundo se ha ido"

A Iliana por tus constantes palabras de aliento.

A Isela, Evelyn y Rocío por esos momentos de charla que lograron afianzar una gran amistad.

A Adriana y Nadia por su amistad y apoyo incondicional.

CONTENIDO

I.	Introducción.....	1
II.	Objetivos.....	2
III.	Generalidades	
III.1	Validación.....	3
III.2	Cápsulas.....	16
III.3	Evaluación Reológica	22
III.4	Cromatografía.....	26
III.5	Espectroscopia de Infrarrojo (IR).....	36
III.6	Ácido fólico.....	41
III.7	Fumarato ferroso.....	49
IV.	Parte experimental	
IV.1	Protocolo de prevalidación.....	54
IV.2	Reporte de prevalidación.....	67
IV.3	Resultados de prevalidación.....	89
IV.4	Protocolo de validación.....	91
IV.5	Reporte de validación.....	103
IV.6	Resultados de validación.....	129
V.	Conclusiones.....	132
VI.	Referencias.....	133
VII.	Anexos.....	135

I. INTRODUCCIÓN



Debido a la gran variedad de productos, formas farmacéuticas, procesos e instalaciones de fabricación, no es posible establecer en un solo documento todos los elementos específicos de validación que son aplicables; por esta razón, los conceptos mencionados en la Ley General de Salud y las Buenas Prácticas de Fabricación son de aplicación general y pueden servir de guía para validar los procesos de fabricación de medicamentos, aunque los requisitos particulares de validación de procesos pueden variar de acuerdo a factores tales como las características del producto, la complejidad del proceso y a las políticas de la empresa donde se fabrica. [13, 16]

Para asegurar la integridad de un medicamento y la uniformidad de lote a lote y de cada uno en particular, se debe contar con procedimientos escritos para producción y control del proceso, diseñados para que los productos farmacéuticos mantengan su identidad, potencia, calidad, pureza especificada, seguridad y eficacia. Estos procedimientos escritos, incluyendo cualquier cambio, deben ser preparados por personal autorizado y revisados y aprobados por Aseguramiento de Calidad y por el Responsable Sanitario; deben estar diseñados para la ejecución de las diversas y variadas funciones de producción y control de proceso y deben quedar documentados al momento de su desarrollo. Cualquier desviación de los procedimientos escritos deberá registrarse y justificarse.

El presente trabajo de tesis experimental muestra una validación de tipo concurrente para un proceso de fabricación aplicado a la forma farmacéutica de cápsulas conteniendo hierro carbonilo y ácido fólico. Este estudio se realizó en las instalaciones de Nysco de México e ICN Farmacéutica, S.A. de C.V.

II. OBJETIVOS



General

Validar el proceso de fabricación de cápsulas que contienen hierro carbonilo y ácido fólico para contar con la evidencia documental que demuestre que se tiene un proceso confiable, controlado y reproducible de lote a lote, lo cual da como resultado un producto que cumple con los requisitos de calidad establecidos.

Específicos

- Verificar que los equipos e instalaciones se encuentren calificados.
- Verificar que se cuenta un sistema de aire ambiental y que éste se encuentra calificado.
- Comprobar que se cuenta con la documentación que garantice que el producto cumple con sus especificaciones.
- Verificar que el personal esté calificado y ha sido entrenado en su área de trabajo.
- Demostrar que se tiene un proceso consistente de lote a lote y que se siguen los procedimientos normalizados de operación, de tal forma que el producto resultante cumple con los requisitos del fabricante y los gubernamentales.

III. GENERALIDADES



III.1. VALIDACIÓN

La palabra validación en la terminología farmacéutica ha sido definida universalmente. La definición dada por la FDA es en este momento la más adecuada, además de ser utilizada ampliamente: "La validación es el establecimiento de evidencia documentada que provee un alto grado de seguridad de que un proceso específico (tal como la fabricación de formas farmacéuticas) producirá en forma consistente un producto que cumple con las especificaciones y características de calidad predeterminados". [8]

Cuando se tiene un proceso bajo control, se logra tener un nivel de calidad reproducible y que satisfaga todas las especificaciones, además de un ahorro, ya que previene lotes rechazados, reprocesos y costos de calidad.

Dependiendo de las circunstancias en que se lleve a cabo la validación, algunos autores la han clasificado en: [1]

1. Validación retrospectiva
2. Validación prospectiva
3. Validación concurrente
4. Revalidación

1. VALIDACIÓN RETROSPECTIVA

Es la evidencia documentada basada en los datos acumulados de producción (datos históricos), análisis y control de que un producto ya distribuido se encuentra bajo control estadístico.

La validación retrospectiva abarca aquellas situaciones donde un producto se elabora con un proceso de documentación validado y depende de un registro adecuado de datos históricos de los procesos tales como: tiempos de mezclado, equipo utilizado, especificaciones, etc.

III. GENERALIDADES



Para que un producto pueda ser considerado adecuado para una validación retrospectiva se requiere que tenga un proceso estable, es decir, que no haya sufrido cambios con el tiempo, es necesario haber trabajado durante un tiempo razonable bajo condiciones adecuadas de fabricación y contar con toda la documentación correspondiente.

Usando sistemas basados en datos por computadora o métodos manuales, la validación retrospectiva puede llevarse a cabo de la siguiente manera: [6, 12]

1. Recolectar los valores numéricos de los lotes fabricados e incluir los valores de ensayo, resultados de las pruebas de producto terminado y en proceso.
2. Organizar estos datos en una secuencia cronológica, de acuerdo a la fecha de fabricación del lote, usando una hoja de cálculo.
3. Incluir datos de al menos 20-30 lotes fabricados para el análisis. Si el número de lotes fabricados es menor de 20, entonces incluir todos los lotes fabricados en el análisis.
4. Arreglar los datos eliminando los resultados de las etapas no críticas del proceso y borrar toda la información numérica inútil.
5. Someter los datos resultantes a análisis estadístico y evaluación.
6. Obtener conclusiones del estado de control del proceso de fabricación basado en el análisis de los datos de la validación retrospectiva.
7. Realizar un reporte de los hallazgos (evidencia documental).

2. VALIDACIÓN PROSPECTIVA

Validación llevada a cabo antes de la distribución de un producto nuevo, o un producto existente bajo una nueva revisión del proceso de manufactura, en donde la revisión puede afectar las características de calidad.

Se suele pensar que la validación prospectiva es como un solo punto o una idea al final o al inicio del desarrollo de un producto o proceso, y que puede considerarse un proceso como validado si los primeros dos o tres lotes del producto cumplen con las especificaciones. Al contrario, la validación prospectiva es la parte integral de un programa cuidadosamente planeado y lógico del desarrollo de un producto o proceso hasta su producción a nivel industrial (escalamiento).

III. GENERALIDADES



Para obtener el éxito completo, la validación prospectiva requiere de un programa bien planeado y organizado; esta organización deberá tener definidas claramente las áreas de responsabilidad y de autoridad. El punto principal es la existencia de estructuras bien definidas que sean aceptadas y estén en operación.

Lo anterior se efectúa con un documento llamado Protocolo de Validación. En este protocolo es necesario tener en cuenta las características del producto, las diferentes etapas de fabricación, la calificación de personal, equipo, calibración de instrumentos y calificación de áreas.

La validación prospectiva tiene por objeto comprobar, a través de un proceso predeterminado, que se obtendrá un producto nuevo con la calidad diseñada, de manera consistente de lote a lote.

Un programa de validación prospectiva efectivo debe estar apoyado por una documentación extensa generada desde el desarrollo del producto hasta la producción industrial, proporcionando así la historia más completa del producto, dicha documentación se llama documentación maestra. Esta documentación cuenta con reportes, procedimientos, protocolos, especificaciones, métodos analíticos y algunos otros documentos críticos pertenecientes a la formulación y proceso, con los cuales se pueden fundamentar los aspectos más relevantes del proceso del producto.

3. VALIDACIÓN CONCURRENTE

Es un tipo de validación llevada a cabo cuando el producto ya ha sido distribuido el cual se puede deducir que está bajo control con el análisis de muestras representativas de distintas etapas críticas del proceso y del producto terminado cada vez que se fabrica un lote [2].

Reisch y Chapman [19] la definen como el establecimiento de evidencia documental de que un proceso hace lo que tiene que hacer, basándose en la información generada durante la implementación actual del proceso.

III. GENERALIDADES



4. REVALIDACIÓN

La revalidación se lleva a cabo cada vez que existen cambios que puedan afectar al producto, tales como la formulación, cambio de equipos, procesos o áreas y, cuando se cambien proveedores de materia prima.

También es necesario hacer revalidaciones periódicas aunque no cambien significativamente los procesos. Esto se realiza deliberadamente para buscar desviaciones imprevistas.

El número de lotes requeridos para considerar un proceso validado depende del mismo proceso. La FDA exige que cuando menos sean 3 lotes; también requiere que el proceso de documentación incluya lotes en los que se presenten los casos más críticos.

El examen de los pasos más críticos del proceso es esencial para conocer las condiciones básicas de éste y lograr un mejor entendimiento del proceso. Este examen proporciona un alto grado de confiabilidad en el establecimiento de los puntos críticos del proceso para tomarlos en cuenta al hacer futuros cambios, especialmente en el caso de la automatización.

5. PREVALIDACIÓN

Es la evaluación de la formulación, proceso de fabricación, equipo, áreas y sistemas previo a la validación con objeto de obtener las condiciones óptimas del proceso y fijar límites en los pasos críticos.

VENTAJAS DE LA VALIDACIÓN

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

- A. Reducción de costos
- B. Optimización del proceso
- C. Aseguramiento de la calidad
- D. Cumplimiento de normas legales nacionales e internacionales

III. GENERALIDADES



A. Reducción de costos

Tradicionalmente los costos de calidad están divididos en:

1. Costos de prevención
2. Costos de estimación
3. Costos de fallas internas
4. Costos de fallas externas

1. Costos de Prevención

Son los costos que se utilizan para prevenir y/o para reducir los costos globales del proceso:

- o Planeación de la calidad
- o Sistema de aprobación de proveedores
- o Entrenamiento (capacitación)
- o Documentación (SOP's, monografías)
- o Mantenimiento preventivo
- o Calibración
- o Saneamiento
- o Validación del proceso
- o Auditoría de Aseguramiento de Calidad y auto-inspecciones
- o Revisión anual de los datos y análisis de tendencias

2. Costos de Estimación

Son los costos de inspección de los análisis y de la evaluación de la calidad, algunos ejemplos son:

- o Inspección y ensayo de materias primas y material de acondicionamiento
- o Inspección y ensayo de material en proceso
- o Inspección y ensayo de productos terminados
- o Estudios de estabilidad

III. GENERALIDADES



3. *Costos de Fallas Internas*

Son costos asociados con material no conforme, es decir, material que no cumple con los estándares de calidad y que aún está en posesión de la compañía, algunos ejemplos son:

- o Rechazos
- o Reprocesos
- o Reinspecciones
- o Repetición de ensayos
- o Desechos, mermas
- o Productos con problemas
- o Selección y eliminación de materiales que no cumplen con el estándar.
- o Quejas

4. *Costos de Fallas Externas*

Son costos asociados con condiciones no conformes después de que el producto ha salido al mercado, algunos ejemplos de costos de fallas externas son:

- o Retiro de producto del mercado
- o Devoluciones debido a problemas relacionados con la calidad

El hecho de retirar el producto del mercado, debido a que no cumple con las especificaciones de calidad, ocasiona un descenso en las ventas y en las utilidades, y puede llegar a arruinar un producto o una compañía.

Los problemas de rechazos en una planta pueden afectar negativamente la moral de la misma y crear fricciones entre departamentos, jefes y trabajadores.

Es obvio que un proceso validado y controlado traerá consigo menos problemas internos, rechazos, reprocesos de lotes, reanálisis, reinspecciones y mermas. La validación permite hacer el trabajo bien desde el principio y una sola vez; además un proceso controlado y estudiado científicamente evita que los productos defectuosos sean enviados al cliente.

Al invertir en la prevención (validación), el fabricante de productos farmacéuticos reduce sus costos de control (análisis e inspección) a medida que se avanza hasta llegar a una situación ideal, los análisis por parte del Departamento de Aseguramiento de Calidad disminuyen, algunos ejemplos son:

III. GENERALIDADES



- a. Prueba de esterilidad sobre productos estériles contra un autoclave validado y controlado.
- b. Inspección visual de partículas contra el control de las fuentes de contaminación por partículas.
- c. Análisis de componentes suministrados por proveedores con procedimientos validados y controlados.

B. Optimización del proceso

Cuando un proceso se estudia a fondo, inevitablemente se encuentra alguna manera de optimizarlo. Una consecuencia de la validación es la optimización de un proceso para lograr una máxima eficiencia dentro del estándar de calidad.

La optimización de instalaciones, equipos, sistemas, materiales, etc. da como resultado un producto que cumple con las especificaciones de calidad a un menor costo.

Algunas áreas donde es posible la optimización como resultado de los estudios de validación son las siguientes:

- a. Tamaño de lote óptimo en relación a la disponibilidad de equipo, personal, tamaño de las instalaciones y pronósticos de ventas.
- b. Reducción de los tiempos de paro de maquinaria como consecuencia de un mantenimiento preventivo programado, basado a su vez en un profundo conocimiento del equipo y del proceso.
- c. Reducción de tiempos de esterilización como consecuencia de estudios de carga biológica, validación y control de autoclave, etc.
- d. Reducción de tiempos de mezclado.
- e. Reducción de sobrellenado de líquidos conociendo los límites y posibilidades del equipo dosificador.
- f. Procedimientos analíticos más rápidos y más exactos.
- g. Desarrollo de estándares para el proceso, mano de obra, equipo, rendimientos, etc. que conduzcan a una mejor producción y distribución de los recursos.
- h. Mejores especificaciones para productos y componentes como resultado del cuestionamiento y desafío de las especificaciones.
- i. Reducción de costos energéticos (por ejemplo, termómetros y termostatos debidamente calibrados), pueden evitar exceso de calentamiento de un tanque de almacenamiento de agua destilada, de una estufa, etc. que produciría un despilfarro de energía.

III. GENERALIDADES



C. Aseguramiento de la calidad

Juran define el aseguramiento de la calidad como la actividad de proveer la evidencia necesaria para lograr la confianza de que la función de calidad está realizándose adecuadamente. [11].

En otras palabras, la validación y el control de los procesos son el alma de las prácticas adecuadas de manufactura. Sin procesos controlados es imposible producir productos de calidad de una manera consistente.

Las limitantes del análisis final y el valor de la validación para garantizar la calidad de un lote son oficialmente reconocidas por la USP: "Está demostrado que el análisis de las muestras de cada procedimiento analítico previsto en la monografía constituyen necesariamente un prerrequisito para asegurar la conformidad con las especificaciones de la farmacopea antes de que el lote sea aprobado para su distribución. Los datos obtenidos de los estudios de validación del proceso de fabricación y de los controles del proceso tal vez puedan aportar una mayor garantía de que el producto cumpla las especificaciones".

Limitantes

No hay limitantes en el contexto de la validación inherentes a su capacidad de garantizar la calidad de los productos. Sin embargo, en la práctica, la validación no debe considerarse como un *cursus* todo. Algunas de las limitantes prácticas son el personal, la disponibilidad de instalaciones y equipos, costos, tecnología inadecuada, etc.

D. Disposiciones Legales

Aunque las buenas prácticas de fabricación (GMP's) de los Estados Unidos no hablen específicamente de la validación de procesos, el concepto de validación está claramente implícito a lo largo de todo este documento o guía [28]. Por otra parte, el concepto de buenas prácticas de fabricación no tiene sentido sin la validación de procesos.

Se puede concluir, entonces, que la validación es fundamental para las buenas prácticas de fabricación y para cualquier programa de garantía de calidad.

III. GENERALIDADES



No existe un programa efectivo de aseguramiento de calidad sin validación. Además, esto es cíclico y retroalimentable. Toda inversión que se hace en validación, así como en el entrenamiento del personal sólo puede producir buenos resultados.

COMPONENTES DE LA VALIDACIÓN

La validación de un proceso requiere la calificación de cada uno de sus elementos más importantes. La importancia relativa de un elemento puede variar de un proceso a otro.

Algunos de los componentes más comúnmente considerados en un estudio de validación de proceso son:

- A. Validación de métodos analíticos
- B. Calibración de instrumentos
- C. Validación de sistemas y procesos críticos
- D. Calificación del operador
- E. Materias primas, material de empaque y validación de proveedores
- F. Calificación de equipos
- G. Calificación de áreas
- H. Fases de fabricación
- I. Diseño de producto

A. Validación de métodos analíticos.

Los métodos utilizados para determinar la concentración o cantidad del principio activo, los niveles de impureza o los productos de degradación, deben estar validados y requieren demostrar su exactitud, precisión, selectividad, sensibilidad y reproducibilidad.

B. Calibración de Instrumentos.

Dentro de un proceso farmacéutico está implícito el uso de muchos instrumentos de medición para control del mismo. La organización debe asegurarse que las lecturas obtenidas sean correctas, para lograr esto, todos los instrumentos de medición relacionados con el proceso deben ser calibrados.

III. GENERALIDADES



La calibración se puede definir como un método científico usado para demostrar la precisión, reproducibilidad y exactitud de cualquier instrumento de medición de variables.

C. Validación de sistemas de apoyo críticos.

Un sistema de apoyo crítico es cualquier sistema general que la planta necesita para operar diariamente. Esto incluye sistemas de aire, electricidad, vacío, abastecimiento de agua, etc.

La validación de un sistema de apoyo crítico de una planta comprende 3 fases:

- a. Calificación de Desempeño
- b. Calificación de Instalación
- c. Calificación de Operación

D. Calificación del operador.

El operador es el componente más importante en un proceso, por ello, la calificación del operador mediante entrenamiento y experiencia es absolutamente esencial para el éxito del programa de validación en su totalidad.

E. Materias primas, material de empaque y validación de proveedores

La calificación de materiales y materias primas implica el establecimiento de especificaciones para todos los parámetros críticos de estos mismos. Estas especificaciones deben establecerse a la luz de su función en el producto y del uso final del mismo, frecuentemente se debe contar con especificaciones adicionales a las previstas en la farmacopea oficial. Un requisito para los fabricantes y distribuidores de fármacos (proveedores) es que deben estar validados. Se deben cumplir al menos con los siguientes puntos: [17, 28]

- ✓ Contar con Licencia Sanitaria vigente expedida por la Secretaría de Salud (SSA).
- ✓ Licencia de funcionamiento o equivalente, expedida por la Autoridad Ecológica correspondiente.
- ✓ Comprobar que la calidad de los productos que fabrican cumplen con las especificaciones establecidas en la edición vigente de la FEUM u otras farmacopeas de otros países, generando el certificado de análisis correspondiente.

III. GENERALIDADES



- ✓ Las materias primas no farmacopeicas deben cumplir con lo establecido en las especificaciones internas correspondientes.
- ✓ Comprobar que cumplen con las Buenas Prácticas de Fabricación de Fármacos.
- ✓ Debe existir un programa documentado para la capacitación y entrenamiento del personal.
- ✓ Los requisitos de vestido en cada área deben estar definidos y aprobados por escrito.
- ✓ Los envases del producto deben mantener las etiquetas de identificación del fabricante.
- ✓ Deben garantizar que el manejo, almacenamiento y transporte de los productos se realice de manera tal que no se afecte la calidad del producto.
- ✓ El establecimiento debe estar construido en forma tal que permita su limpieza y conservación de acuerdo con las operaciones y productos que en él se procesan o fabrican.
- ✓ Todas las áreas deben de estar claramente identificadas.

F. Calificación de equipo.

La calificación del equipo comienza con el diseño o proceso de selección, seguido de la instalación y comprobación de que el equipo funciona como se desea. La calificación del equipo también requiere del desarrollo de procedimientos escritos que describan el correcto uso del mismo, la preparación de un programa de mantenimiento preventivo, la validación de los procedimientos de limpieza y el entrenamiento del personal que usa o supervisa el uso del equipo. Los procedimientos de limpieza deben demostrar que eliminan adecuadamente el producto o sustancia dejando niveles de residuos aceptables de producto, materiales de limpieza, disolventes, etc.

G. Calificación de áreas.

Se realiza con el propósito de verificar que las áreas cumplan con los requisitos de diseño y uso, con base en especificaciones arquitectónicas y de Buenas Prácticas de Fabricación. Comienza con una auditoría de los acabados y dimensiones del área y posteriormente con la verificación de la disponibilidad de servicios e instalación de equipos.

III. GENERALIDADES



AUDITORIA

Una vez que el proceso ya ha sido validado, se debe establecer un programa de auditoria. Esto tendrá como beneficio el seguimiento de los procesos para hacer correcciones antes de que el proceso exceda las especificaciones.

ESTRUCTURA DE UN PROTOCOLO DE VALIDACIÓN

Los procesos deben ser validados sobre la base de protocolos que tomen en cuenta los aspectos de personal, áreas, materias primas, equipos, sistemas generales, producto y proceso.

Un protocolo de validación es el documento de un plan experimental, que cuando se lleva a cabo, está orientado a producir evidencia documentada de que un proceso o sistema ha sido validado.

El protocolo de validación de un proceso farmacéutico debe cubrir al menos los siguientes puntos:

1. Objetivos
2. Antecedentes
3. Prerrequisitos (etapa de calificación y prevalidación)
4. Procedimientos Normalizados de Operación (aplicables al proceso)
5. Responsables
6. Procedimiento detallado de fabricación (diagrama de flujo)
7. Control de condiciones de operación críticas, retándolas cuando sea posible bajo un diseño experimental adecuado
8. Descripción de pruebas selectivas para los insumos, producto en proceso y terminado y de sus especificaciones o valores esperados
9. Indicación de los métodos de muestreo, inspección y análisis en cada etapa
10. Criterios de aceptación
11. Aprobaciones
12. Bibliografía
13. Anexos

III. GENERALIDADES



INTEGRANTES DE LA VALIDACIÓN

La validación necesita de una adecuada organización donde se definan responsabilidades.

La organización de la validación dependerá de la formación técnica del personal y áreas involucradas. Los departamentos tendrán su responsabilidad y definirán la estrategia más conveniente en cuanto a sus prioridades y secuencia de trabajo:

- a. Dirección General
- b. Departamento de Producción
- c. Departamento de Aseguramiento de Calidad
- d. Departamento de Validación
- e. Ingeniería y Mantenimiento
- f. Departamento de Desarrollo
- g. Departamento de Documentación
- h. Departamento de Compras
- i. Departamento de Planeación

III. GENERALIDADES



III.2 CÁPSULAS [20, 21]

La primera cápsula en ser inventada fue de gelatina blanda y fue desarrollada por el farmacéutico francés Mothes en 1833. Un año después, Du Blanc realizó mejoras a las cápsulas de gelatina blanda. En 1834, la patente de las cápsulas de gelatina blanda fue asignada a Mothes y Du Blanc.

Lehuby desarrolló las cápsulas de gelatina dura, la cual patentó en 1846. Posteriormente, en 1848, Murdock creó la cápsula de gelatina dura de dos piezas, la cual fue patentada en 1865.

Inicialmente, las cápsulas únicamente eran empleadas en la dosificación de pocos fármacos, sin embargo a partir de los primeros años del siglo XIX se incrementó su aplicación.

El incremento en la utilización de las cápsulas se reflejó en la doceava revisión de la farmacopea de los Estados Unidos de Norte América (USP), en la cual son incluidas por primera vez.

En la actualidad es una de las formas farmacéuticas más aceptadas debido a que se consideran elegantes, fáciles de transportar y administrar, entre otras características.

En nuestros días, la gelatina empleada en la fabricación de las cápsulas, se obtiene del colágeno mediante hidrólisis. Existen dos tipos de gelatina: la A, que en su mayor parte se obtiene de la piel del cerdo mediante su procesamiento con ácido y la B, que se obtiene de los huesos y pieles de animales mediante hidrólisis alcalina.

Definición

Son formas farmacéuticas sólidas de dosificación única, versátiles, ya que permiten la administración de polvos, granulados, suspensiones, pastas, microsferas y soluciones, que se encuentran en una cubierta de gelatina blanda o dura.

Ventajas

- Son fáciles de deglutir ya que al entrar en contacto con la saliva se toman resbaladizas.
- Son atractivas.
- Fáciles de administrar y transportar.
- Fáciles de identificar debido a la variedad de colores que pueden emplearse en su diseño.

III. GENERALIDADES



- Enmascaran el mal sabor y olor de los fármacos.
- Permiten la administración simultánea de fármacos incompatibles.

Desventajas

- No pueden administrarse a pacientes inconscientes, bebés o ancianos.
- Si se requiere efecto terapéutico rápido no son la forma farmacéutica de primera elección.
- Son susceptibles a la contaminación microbiana.
- Son sensibles a la humedad.
- Se depende de proveedores únicos.
- No pueden administrarse a pacientes con trastornos en tracto gastrointestinal.
- No pueden utilizarse con fármacos delicuescentes.

Clasificación

Existen dos formas de clasificar a las cápsulas. La primera toma en cuenta el tipo de acabado final de la cápsula, con lo que encontramos a las cápsulas de gelatina dura o rígida y las de gelatina blanda o flexible.

Una segunda opción de clasificación de las cápsulas se establece tomando en consideración el mecanismo de liberación del fármaco contenido en las mismas. De acuerdo a esta clasificación, las cápsulas pueden ser de liberación inmediata (aquellas que se desintegran rápidamente y liberan el fármaco en menos de 45 minutos) y las cápsulas de liberación controlada (aquellas que se desintegran rápidamente, sin embargo el fármaco se disuelve lentamente).

Cápsulas de gelatina dura

También conocidas como cápsulas de gelatina rígida, cápsulas de dos piezas o de envasado en seco. Se forman por dos elementos, el de mayor tamaño se llama cuerpo y se desliza en el interior de la tapa o cabeza de menor tamaño.

Las cápsulas de gelatina dura se componen de mezclas de gelatina A y B con un máximo de 0.15% de dióxido de azufre (para prevenir la descomposición de la gelatina), agua purificada, colorantes aprobados por la SSA y cuando se requieren cápsulas que impidan el paso de la luz para proteger al fármaco, se adiciona dióxido de titanio como agente opacificante.

III. GENERALIDADES



Las cápsulas de gelatina dura contienen de un 12 a 16% de agua. Si la humedad es inferior al 12%, las cápsulas se toman quebradizas y por el contrario, cuando el porcentaje de agua es superior al 16%, las cápsulas se toman flácidas y pierden su forma.

En la actualidad en nuestro país contamos con un proveedor de cápsulas, la compañía Parke Davis división Capsugel, su planta se encuentra en la ciudad de Puebla.

Proceso de fabricación de cápsulas de gelatina dura.

El proceso de fabricación de las cápsulas de gelatina dura vacías comprende las siguientes etapas:

- 1) Inicia con la fusión de la gelatina, el mezclado posterior con agua purificada, los colorantes y agentes opacantes, en su caso. A partir de esta etapa es de primordial importancia el control de la temperatura y viscosidad de la mezcla.
- 2) Posteriormente los tanques que contienen la mezcla de gelatina se acoplan a las líneas de fabricación de cápsulas; es importante indicar que en forma simultánea son fabricadas las cabezas y cuerpos.
- 3) La mezcla de gelatina (a temperatura y viscosidad controlada) es alimentada a los moldes, en donde se sumergen una serie de pernos de acero inoxidable montados en una placa de acero.
- 4) Posteriormente, las placas son removidas de la solución y transportadas por un túnel de secado.
- 5) Una vez concluido el ciclo de secado, las cabezas y cuerpos son recortados a una longitud previamente establecida, desprendidos y unidos mediante un proceso mecánico.
- 6) Las cápsulas acopladas son recibidas en bolsas de polietileno, las cuales se colocan en cajas de cartón corrugado. Conforme se dosifica el número de cápsulas establecido por caja, se procede a su identificación. Es importante destacar que durante algunos años era común el adicionar a cada caja de cápsulas una dosis de dióxido de etileno con el objeto de evitar la contaminación microbiana. Sin embargo, esta práctica ha quedado en el pasado ya que se ha comprobado que el seguimiento estricto de las buenas prácticas de fabricación evita la contaminación por microorganismos.
- 7) En la siguiente etapa, el departamento de Aseguramiento de Calidad toma una muestra representativa del lote, misma que es enviada a su evaluación.
- 8) Las determinaciones analíticas a las que son sujetas las cápsulas son:

III. GENERALIDADES



Fisicoquímicas:

- Descripción
- Dimensiones
- Peso promedio
- Variación de peso
- Residuo a la ignición (no más del 2%)
- Dióxido de azufre (no más del 0.15%)

Microbiológicas:

- Mesófilos aerobios (no más de 1000 UFC/g)
- Ausencia de *Escherichia coli* y *Salmonella sp.*

Una vez que las cápsulas son aprobadas por Aseguramiento de Calidad, se procede a la impresión del texto. Este grabado puede realizarse en diferentes tintas, en toda la cápsula, en la cabeza o cuerpo exclusivamente, ya sea de forma radial, axial o combinación de ambas.

Dosificado de cápsulas de gelatina dura

El proceso de dosificado de cápsulas de gelatina dura puede realizarse de forma semiautomática o automática. Los materiales más comunes a dosificar son polvos o granulados, sin embargo, como se mencionó anteriormente, pueden dosificarse también tabletas o microesferas.

• *Dosificado en equipo manual*

Empleado principalmente durante la fase de desarrollo de la forma farmacéutica o en la preparación de lotes pequeños de material para estudios clínicos.

- 1) Colocar las cápsulas vacías en el soporte base del equipo. La cabeza de las cápsulas debe quedar en la parte superior.
- 2) Montar el soporte con las cápsulas en la base del equipo.
- 3) Sujetar el cuerpo de la cápsula a la base del equipo y posteriormente separar las cabezas de los cuerpos.
- 4) Dosificar el polvo o granulado correspondiente en el interior de las cápsulas.
- 5) Unir las cabezas a los cuerpos.
- 6) Desprender las cápsulas dosificadas.

III. GENERALIDADES



- 7) Limpiar las cápsulas. Solicitar a Aseguramiento de Calidad su muestreo y análisis.
- 8) Proceder al acondicionamiento.

- *Dosificado Automático*

Se emplean máquinas automáticas que en forma continua separan las dos partes de las cápsulas, dosifican el contenido, unen las cápsulas, las limpian y colectan en contenedores.

En ambos casos, una vez que se concluye el proceso de dosificado, el Departamento de Aseguramiento de Calidad procede al muestreo y análisis de las mismas.

Las determinaciones analíticas que se realizan son:

- Descripción
- Dimensiones
- Peso promedio
- Variación de peso
- Contenido de fármaco
- Uniformidad de contenido
- Tiempo de desintegración
- Tiempo de disolución
- Humedad
- Las que indique la monografía correspondiente

Excipientes empleados en la fabricación de cápsulas de gelatina dura

Los excipientes más empleados en la fabricación de cápsulas son los diluyentes (lactosa, manitol, carbonato de calcio y almidón de maíz) y los lubricantes (estearato de magnesio y talco).

Cápsulas de gelatina blanda

La cápsula de gelatina blanda, también conocida como cápsula elástica o flexible, es una cubierta de gelatina blanda y gelatinosa más gruesa que las cápsulas de gelatina dura.

Para obtener la película de gelatina blanda se adiciona a la mezcla de gelatina agentes plastificantes, como el sorbitol o glicerina. En ocasiones, a la gelatina se le adicionan conservadores, los de primera elección son el propilparabeno, metilparabeno y ácido sórbico.

III. GENERALIDADES



En la actualidad, se encuentra una gran variedad de tamaños y formas para las cápsulas de gelatina blanda: las tradicionales perlas, en la forma ovoide, tubulares, redondas, etc.

La diferencia esencial entre las cápsulas de gelatina dura y de gelatina blanda, es que las segundas presentan una costura en el punto de cierre de las dos mitades y el contenido puede ser líquido, una pasta o un polvo.



III.3. EVALUACIÓN REOLÓGICA [20, 21]

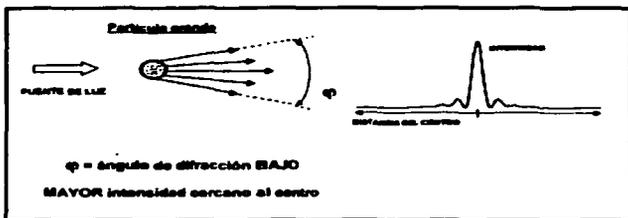
La reología estudia las propiedades de flujo de gases, líquidos y sólidos cuando se someten a la acción de una fuerza mecánica.

Las pruebas más comúnmente usadas son:

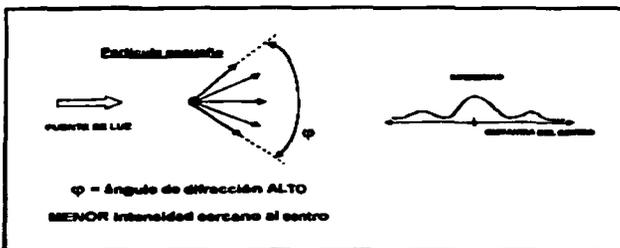
- ▲ **Tamaño de partícula:** La determinación del tamaño de partícula se realiza sobre todo para asegurar la uniformidad del tamaño de la misma, ya que un tamaño de partícula no uniforme puede crear problemas de mezclado en la fabricación del medicamento, con la consiguiente alteración de la dosis. La determinación del tamaño y distribución de partículas se puede realizar por diferentes técnicas, algunas de éstas son:
 - a) **Técnica de tamizado por mallas:** Esta técnica implica pasar el polvo por medio de agitación mecánica a través de una serie de mallas cuya medida disminuye sucesivamente.
 - b) **Microscopía:** Este método aún es utilizado hoy en día para contar y medir partículas con la ayuda de un ocular graduado, pero este método sólo ofrece resultados basados en dos dimensiones.
 - c) **Caracterización de partículas por difracción de láser:** La dispersión de luz es una de las técnicas más utilizadas para medir la distribución de tamaño de partículas. El método involucra el análisis de patrones de luz dispersa cuando las partículas de diferente tamaño son expuestas a un haz de luz. Si se pudiera enfocar la luz dispersada por una partícula en una pantalla de dispersión, se vería una serie de círculos concéntricos alternados. Unos brillantes o de mayor intensidad, seguidos por otros oscuros o de menor intensidad.



Patrón de dispersión de luz de partículas grandes:



Patrón de dispersión de luz de partículas pequeñas:



- ▲ Densidad aparente: Volumen que ocupa un polvo o granulado por unidad de masa considerando sus espacios aéreos interparticulares.

$$\text{densidad aparente} = \frac{\text{peso de la muestra}}{\text{volumen inicial}}$$

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

III. GENERALIDADES



- ▲ **Densidad compactada:** Volumen que ocupa un polvo o granulado por unidad de masa eliminando sus espacios aéreos interparticulares.

$$\text{densidad compactada} = \frac{\text{peso de la muestra}}{\text{volumen final}}$$

- ▲ **Índice de compresibilidad:** Relación matemática entre la densidad aparente y la densidad compactada que indica el grado de acomodamiento entre las partículas.

$$\text{índice de compresibilidad} = \frac{\text{densidad aparente}}{\text{densidad compactada}}$$

% compresibilidad	Flujo
5-15	Excelente
12-16	Bueno
18-21	Regular
23-25	Pobre
33-38	Muy pobre
>40	Malo

- ▲ **Ángulo de reposo:** Medida de las fuerzas de rozamiento de un polvo o granulado, medido como el mayor ángulo posible que puede formar la superficie de una cantidad de producto con el plano horizontal en el que se apoya.

Si una cantidad de producto se deja fluir a través de un embudo y cae sobre una superficie plana a una altura determinada, se formará un cúmulo del polvo; pero al agregar mayor cantidad del mismo, éste se deslizará por los lados hasta que la fuerza de rozamiento de las partículas, que forman una superficie con un ángulo, se equilibren con la fuerza gravitatoria.

$$\text{ángulo de reposo} = (\tan^{-1}) \frac{\text{altura}}{\text{radio}}$$

III. GENERALIDADES



<i>Angulo de reposo</i>	<i>Flujo</i>
<25°	Excelente
25°-30°	Buena
30°-40°	Pasable
>40°	Muy pobre

- ▲ Velocidad de flujo: Cantidad de polvo que fluye a través de un orificio con determinado diámetro por unidad de tiempo, generalmente se expresa como g/min.

III. GENERALIDADES



III.4 CROMATOGRAFÍA [5]

La cromatografía es una técnica que se desarrolló a principios de siglo, la cual permite la separación de sustancias presentes en una mezcla. El nombre "cromatografía" se debe a que las primeras separaciones se llevaron a cabo con pigmentos de plantas, los cuales se observaron como "bandas coloridas".

En términos generales, la cromatografía es un proceso de migración diferencial en el cual los componentes de una mezcla son transportados por una fase móvil (gas o líquido) y son retenidos selectivamente por una fase estacionaria (puede ser un líquido o un sólido).

La cromatografía se divide de acuerdo a la naturaleza de las fases involucradas y a los mecanismos de separación, en:

1. Cromatografía de Gases:

Cromatografía gas-líquido (partición)	Cromatografía gas-sólido (adsorción)
---------------------------------------	--------------------------------------

2. Cromatografía de Líquidos:

<i>Cromatografía plana</i>	<i>Cromatografía en columna</i>
Cromatografía en capa delgada (adsorción)	Cromatografía líquido-sólido (adsorción)
	Cromatografía líquido-sólido (partición)
Cromatografía en papel (partición)	Cromatografía de intercambio iónico
	Cromatografía de exclusión

III. GENERALIDADES



1. Cromatografía de gases:

En este tipo de cromatografía, la fase móvil es un gas y la fase estacionaria es un sólido (cromatografía gas-sólido) o un líquido (cromatografía gas-líquido). En la primera, la separación se lleva a cabo por adsorción entre el gas que transporta el soluto y el soporte, que puede ser alúmina, sílica gel, carbón, etc. y en la segunda, la separación se lleva a cabo por partición entre una fase estacionaria líquida que cubre a un sólido inerte, como sílica, vidrio, etc. y el gas que transporta el soluto.

En este tipo de cromatografía, cuando se introduce una sustancia en el flujo de gas, ésta se volatiliza por la elevada temperatura de trabajo y de esta manera es transportada por el gas a la largo de la columna, en donde se distribuye entre la fases estacionaria y móvil. Este proceso de separación entre ambas fases está definido como factor de capacidad (k'), el cual está determinado por el tiempo de residencia de la sustancia en cuestión entre las fases respectivas, esto es, mientras más tiempo pase el soluto en la fase estacionaria, mayor es su valor de k' y, por lo tanto, es mayor su tiempo de retención. De esta forma, el valor de k' depende del soluto *per se*, de la cantidad y composición de la fase estacionaria, la temperatura y la velocidad de flujo del gas.

2. Cromatografía de líquidos:

Cromatografía plana

a) *Cromatografía en capa delgada*

Es una forma de cromatografía de adsorción que está compuesta por un adsorbente (fase estacionaria) de alúmina o gel de sílice, distribuido uniformemente sobre una superficie plana (generalmente vidrio). Dicho adsorbente presenta cierta capilaridad dada por las partículas finamente divididas y que permite que la fase móvil fluya entre las partículas del adsorbente.

La separación de los componentes de la mezcla se lleva a cabo gracias a que cada uno es retenido en diferente grado por la fase estacionaria.

III. GENERALIDADES



El movimiento de cada sustancia en un determinado sistema es característico. Esta característica se conoce con el nombre de "relación al frente" (Rf) y representa la distancia recorrida por el compuesto en relación a la distancia recorrida por la fase móvil, por lo que sus valores oscilan entre 0 y 1.

Revelado

La localización de las manchas de interés se hace dependiendo de las características del compuesto por analizar, por visualización directa bajo una lámpara de luz ultravioleta o bien, cuando la monografía lo recomiende, se emplea el reactivo de revelado indicado en ésta, el cual se aplica por atomización o en forma de vapores.

b) *Cromatografía en papel*

En este tipo de cromatografía el soporte empleado es una tira de papel filtro de espesor y textura uniforme. En algunos casos se puede impregnar con un líquido que sea inmisible con la fase móvil; de esta manera, el proceso de partición se lleva a cabo entre los dos líquidos.

Para llevar a cabo este tipo de cromatografía se emplea una cámara de vidrio, donde se coloca el papel de la cromatografía, dicha cámara se cierra herméticamente y se puede emplear tanto para cromatografía ascendente como descendente.

Cromatografía en Columna

a) *Cromatografía de adsorción en columna*

Se emplea un soporte sólido que puede ser alúmina activada, celulosa en polvo, ácido silícico o kieselgühr; que se introduce en forma de polvo seco o de pasta en un tubo (que puede ser de vidrio o plástico) con un orificio inferior estrecho, para dar salida a la fase móvil.

Después de introducir el soporte sólido en el tubo (empacamiento), se procede a llenar la columna empacada con fase móvil y posteriormente se coloca la mezcla de compuestos a separar disuelta en la misma fase. Debido a la gravedad, la fase móvil empieza a desplazarse a través de la columna empacada y sale por el orificio inferior, donde es recolectada por fracciones, en viales.

III. GENERALIDADES



Debido al diferente grado de adsorción de los compuestos, algunos son retenidos más fuertemente que otros en la fase estacionaria, por lo que se utiliza un gradiente de fase móvil. De esta manera, los compuestos son separados a través de la columna y son recolectados en diferentes fracciones de la fase móvil.

Lo que procede al final de la separación, es la identificación de las fracciones que contienen los compuestos de interés, lo cual por lo general, se realiza por medio de cromatografía en capa delgada.

b) *Cromatografía de partición en columna en fase normal*

Este tipo de cromatografía es prácticamente igual a la cromatografía de adsorción en columna, con la diferencia de que el mecanismo de separación de la mezcla es la partición de los componentes entre la fase estacionaria líquida y la fase móvil, también líquida.

De igual manera que en la cromatografía de adsorción en columna, se utiliza un gradiente de fase móvil y se recolectan diferentes fracciones de la misma, con la posterior identificación de los componentes ya separados.

c) *Cromatografía de partición en columna en fase reversa*

Esta cromatografía de partición en columna se caracteriza por el uso de un adsorbente polar que se transforma en no polar por silanización u otros medios (tratamiento con parafinas) y también por que la fase estacionaria adsorbida al soporte sólido es menos polar que la fase móvil.

El grado de separación de un compuesto, al igual que la cromatografía en columna en fase normal, está regido por su coeficiente de distribución entre las dos fases líquidas.

d) *Cromatografía de intercambio iónico*

Es una forma especial de cromatografía en donde el soporte sólido contiene un material intercambiador de iones, llamado resina de intercambio iónico.

III. GENERALIDADES



Esta resina de intercambio iónico origina un intercambio reversible del ion presente en la solución problema con un ion del polímero resinoso, celulosa modificada o soporte de gel de sílice.

La elección de las resinas, fuertes o débiles, de tipo aniónica o catiónica, depende en gran parte del pH en el cual deba realizarse el intercambio iónico y de qué cationes o aniones haya que intercambiar.

Las resinas fuertemente ácidas y básicas se prestan para la mayoría de las aplicaciones analíticas. En general, la resina fija de preferencia iones bivalentes (o multivalentes) que iones monovalentes y, ante iones de la misma valencia, fija preferentemente los más pesados.

CROMATOGRAFÍA DE LÍQUIDOS DE ALTA RESOLUCIÓN (CLAR)

La cromatografía de líquidos de alta resolución (CLAR) es una de las técnicas analíticas más usadas en la industria. Se utiliza para separar y analizar compuestos a través de la transferencia de masa de analitos entre una fase estacionaria y una fase móvil. La técnica se emplea en un amplio rango de actividades, tales como el análisis de alimentos, medicamentos y agroquímicos.

La técnica de CLAR utiliza una fase móvil líquida para separar los componentes de una mezcla. Los componentes primero se disuelven en un disolvente y después son forzados a fluir (vía la fase móvil) a través de una columna analítica (fase estacionaria) bajo una gran presión. La mezcla se separa en sus componentes individuales dentro de la columna y el grado de separación depende de la interacción de los solutos con la fase estacionaria (empaquete inmóvil dentro de la columna analítica) y la fase líquida. La interacción del soluto con las fases estacionaria y móvil puede ser manipulada por medio de la selección de disolventes y columnas analíticas.

Típicamente, un sistema cromatográfico de líquidos de alta resolución está compuesto por las siguientes partes (*figura 1*):

Inyector: Introduce la muestra en la fase móvil que posteriormente entra en la columna.

Bomba: El propósito principal de la bomba es pasar un flujo constante de fase móvil a través de la columna cromatográfica. Hay dos tipos de bomba usados en CLAR, uno de éstos incorpora una jeringa y la otra cuenta con un pistón recíproco.

III. GENERALIDADES



Columna: Un tubo de acero inoxidable con partículas de sílica tratada y otro material, que separan la mezcla de sustancias químicas.

Detector: Usualmente un detector óptico que detecta cambios en las características del flujo de disolvente.

Procesador de datos: Una forma de controlar el almacenamiento y procesamiento de los datos obtenidos.

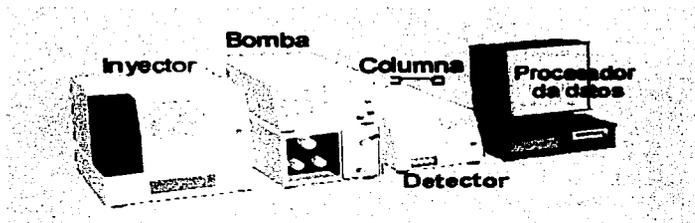


Figura 1. Sistema cromatográfico de líquidos de alta resolución.

La cromatografía de líquidos se puede dividir en dos grandes categorías: fase normal y fase reversa. Para la fase normal, se usa una fase estacionaria polar (usualmente sílica) para retener analitos que son polares, mientras que las separaciones en fase reversa, se basan en la interacción entre compuestos no polares y grupos funcionales no polares que se encuentran unidos a un soporte de sílica. La mayoría de las separaciones hoy en día, son separaciones en fase reversa. [15, 18, 22]

De manera general, existen varios parámetros básicos que gobiernan la efectividad de una separación. Estos parámetros son: el tiempo de retención (t_R), el factor de capacidad (K), el factor de selectividad (α), el número de platos teóricos (N) y la resolución (R) [14].

Tiempo de retención (t_R): Este es el tiempo entre el tiempo de inyección de la muestra y la aparición del máximo del pico. En la figura 2 se presenta el esquema de un cromatograma y su tiempo de retención correspondiente.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

III. GENERALIDADES



Factor de capacidad (k): El factor de capacidad se usa para describir el grado de migración de un analito en una columna y puede definirse como se muestra en la ecuación 1:

Ecuación 1

$$k = \frac{t_R - t_M}{t_M}$$

donde t_R es el tiempo de retención de un componente y t_M es el tiempo muerto (tiempo requerido para que la fase móvil circule a través de la columna).

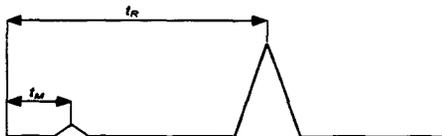


Figura 2. Esquema de un cromatograma mostrando los parámetros que determinan el factor de retención.

De este parámetro cromatográfico se puede concluir:

- Una separación ideal se realiza bajo condiciones tales que se obtenga una k entre 1 y 5.
- La k puede ser manipulada variando la fase móvil y estacionaria.

Factor de selectividad (α): El factor de selectividad para dos analitos dentro de una columna provee una medida de cómo dos componentes se separan dentro de una columna. El factor de selectividad para una columna con analitos A y B puede ser expresado como se muestra en la ecuación 2.

III. GENERALIDADES



Ecuación 2

$$\alpha = \frac{(t_R)_B - t_M}{(t_R)_A - t_M}$$

donde $(t_R)_B$ es el tiempo de retención de un componente B que se retiene más fuertemente, $(t_R)_A$ es el tiempo de retención de un componente A que se retiene menos fuertemente y t_M es el tiempo muerto.

Cuando se tiene una α igual a 1, no se puede separar los dos componentes usando ese sistema cromatográfico

Número de platos teóricos (N): El modelo de platos teóricos supone que la columna cromatográfica contiene un gran número de platos teóricos. Entonces, se considera que la muestra se equilibra entre la fase estacionaria y móvil en estos platos, moviéndose por la columna transfiriéndose de un plato a otro como se muestra en la *figura 3*.

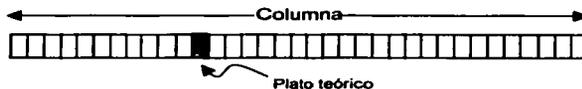


Figura 3. Columna como una serie de platos teóricos.

El número de platos teóricos se calcula mediante la *ecuación 3*:

Ecuación 3

$$N = 5.54 \left(\frac{t_R}{W_{1/2}} \right)^2 = 16 \left(\frac{t_R}{W} \right)^2$$

donde t_R es el tiempo de retención, $W_{1/2}$ es el ancho del pico al 50% de altura, W es el ancho del pico en su base y 5.54 y 16 son constantes.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

III. GENERALIDADES



Una columna nueva que genera picos delgados de los componentes analizados es de esperarse que tenga un gran número de platos teóricos. A medida que la columna envejece y los picos se vuelven más anchos, la eficiencia de la columna disminuye drásticamente. Midiendo los platos teóricos de una columna cada vez que se usa, es posible monitorear su deterioro a través del tiempo. De esta manera, es posible determinar si la columna todavía sirve para ese propósito o si necesita reemplazarse.

Resolución (R): La resolución de una columna provee una medida cuantitativa de su habilidad de separar dos componentes dentro de una mezcla. Para una mezcla con dos compuestos A y B, la resolución se define por la **ecuación 4**:

Ecuación 4

$$R = \frac{2[(t_R)_B - (t_R)_A]}{W_A + W_B}$$

donde $(t_R)_B$ es el tiempo de retención del compuesto B, $(t_R)_A$ es el tiempo de retención del compuesto A, W_B es el ancho del pico del componente B en su línea base y W_A es el ancho del pico del componente A en su línea base

Si R es menor a 1, los componentes están encimados, si al contrario, R es igual o mayor a 1, indica una buena separación.

Componentes de CLAR

Fase móvil: La selección de la composición correcta y tipo de fase móvil es importante debido a que es una variable que gobierna la separación. Sin embargo, su uso está restringido por la columna que se está usando, esto es, el tipo de fase estacionaria usada. En sistemas de fase normal, se usan disolventes no polares, tales como el hexano o iso-octano, mientras que en fase reversa se requiere del uso de disolventes polares, tales como el agua, acetonitrilo y metanol.

Columna: La columna es el componente cromatográfico más importante y es crucial para determinar la eficiencia y resolución de todo el sistema cromatográfico. La elección de la columna depende en primer lugar del tipo de cromatografía usada, es decir, cromatografía en fase normal o reversa. En la **figura 4** se resumen los tipos de fases estacionarias y su uso relativo.

III. GENERALIDADES

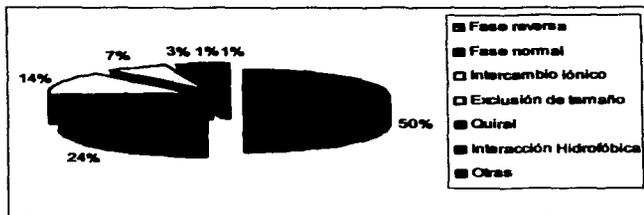


Figura 4. Tipos de columnas y uso relativo de las columnas usadas en CLAR.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



III.5. ESPECTROSCOPÍA DE INFRARROJO (IR) [27]

La espectroscopía de infrarrojo, o IR, es el estudio de la energía radiante reflejada, absorbida o transmitida en la región del espectro electromagnético de longitud de onda de 0.8 a 500 μm . En el contexto de la espectroscopía de infrarrojo, la longitud de onda (λ) es medida en número de ondas (ν), las cuales tienen las unidades de cm^{-1} (número de onda = $1/\text{longitud de onda en cm}$). La relación entre el número de onda en cm^{-1} y la longitud de onda en μm es dada por la siguiente ecuación:

Ecuación 5

$$\nu = \frac{10^4}{\lambda}$$

Es útil dividir la región del infrarrojo en tres secciones: infrarrojo cercano, medio y lejano.

<i>Región</i>	<i>Rango de longitud de onda (μm)</i>	<i>Rango de número de onda (cm^{-1})</i>
Cercano	0.8 – 2.5	12500 – 4000
Medio	2.5 – 25	4000 – 400
Lejano	25 – 500	400 – 20

La irradiación infrarroja no tiene la suficiente energía para inducir transiciones electrónicas como se ven en la ultravioleta. Por lo tanto, la absorción de infrarrojo está restringida a compuestos con pequeñas diferencias de energía en sus estados vibracionales y rotacionales.

Para que una molécula absorba radiación IR, las vibraciones o rotaciones internas deben causar un cambio neto en el momento dipolar de la molécula. El campo eléctrico alterna de la radiación (la radiación magnética consiste de un campo eléctrico oscilante y un campo magnético oscilante, perpendiculares entre ellos) interactúa con las fluctuaciones en el momento bipolar de la molécula. Si la frecuencia de la radiación concuerda con la frecuencia vibracional, la radiación es absorbida, causando un cambio en la amplitud de la vibración molecular.

III. GENERALIDADES



Para las mediciones en el infrarrojo, ordinariamente sólo se usan como disolventes compuestos no oxhidrilados. El agua y los alcoholes no tan sólo absorben fuertemente en determinadas regiones en donde el disolvente no debe interferir, sino que también afectan el espectro causando desplazamientos imposibles de predecir, los cuales se atribuyen a enlaces de hidrógeno y otras interacciones con el soluto. Debe enfatizarse que las celdas en las que se miden los espectros en el infrarrojo con mucha frecuencia son de cloruro de sodio y, por lo tanto, pueden deteriorarse con una muestra húmeda. El tetracloruro de carbono y el bisulfuro de carbono están entre los disolventes generalmente utilizados. Tienen poca tendencia a interactuar con el soluto mediante enlaces de hidrógeno u otra acción de solvatación y, aunque cada uno de ellos absorbe fuertemente en determinadas regiones del espectro, en conjunto constituyen un disolvente que no interfiere en todo el intervalo utilizado.

Existen tres tipos principales de bandas de absorción en la espectroscopía de infrarrojo, llamadas: fundamental, sobretono y combinación. Las bandas fundamentales son las bandas de absorción primarias para cada modo de vibración, las bandas de sobretono ocurren a múltiplos de la longitud de onda de la banda fundamental y las bandas de combinación ocurren a longitudes de onda que son la suma o diferencia de dos o más bandas fundamentales. Las bandas de sobretono y combinación usualmente son más débiles que las bandas fundamentales.

Existen dos tipos de equipos usados en infrarrojo: espectrofotómetros dispersivos y espectrofotómetros interferométricos.

Espectrofotómetro dispersivo:

Los componentes básicos de un espectrofotómetro de infrarrojo dispersivo se muestran en la *figura 5*. La fuente de radiación infrarrojo es un elemento de conducción eléctrica, como una fuente de Globo u Opperman, la cual se mantiene a cerca de 1000° C.

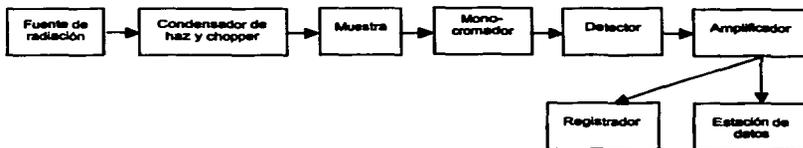


Figura 5. Diagrama esquemático de un espectrofotómetro de infrarrojo dispersivo.

III. GENERALIDADES



Los espectrofotómetros pueden ser de haz simple o doble y pueden llegar a tener las dos opciones. En el modo de haz doble, el haz de radiación pasa a través de la muestra y una celda de referencia. El uso de una celda de referencia permite que se haga una compensación por absorción no deseada, por ejemplo, de disolventes. Alternativamente, un instrumento conectado a una computadora, puede grabar el espectro del disolvente y después sustraerlo del espectro siguiente obtenido con la misma celda.

Los espectrofotómetros de infrarrojo no siempre graban la correcta frecuencia de las bandas de absorción por varios errores. Tales errores pueden ser inherentes al instrumento, errores de ajuste, errores en el ajuste del papel o en la impresión. El error en la frecuencia es mayor a números de onda más altos que a los menores. Por lo tanto, la calibración programada del equipo asegura que el instrumento funcione adecuadamente.

Espectrofotómetros Interferométricos

Los espectrofotómetros de infrarrojo con transformada de Fourier incorporan un interferómetro (*figura 6*). Sus componentes básicos son un divisor de haz y dos espejos, perpendiculares entre ellos, uno fijo y uno que se puede mover hacia adelante y atrás. Aproximadamente la mitad de la radiación de la fuente se refleja al espejo fijo, donde se refleja de regreso al divisor de haz, el cual transmite aproximadamente la mitad (o sea, un cuarto del original) al detector. La otra mitad de la radiación original pasa a través del divisor de haz hacia el espejo móvil donde es reflejada de regreso al divisor de haz y aproximadamente la mitad (un cuarto de la radiación original) es reflejada al detector. Cuando los dos espejos se encuentran equidistantes del divisor de haz, se dice que los dos haces interfieren constructivamente. Cuando el espejo móvil es desplazado en cualquier dirección en un cuarto de una longitud de onda ($\lambda/4$), se dice que los dos haces interfieren destructivamente. Con una luz monocromática, el detector graba un haz cuya intensidad varía en forma sinusoidal a medida que el espejo se mueve. Sin embargo, con luz policromática el detector graba la suma de todas las ondas sinusoidales; cuando ambos espejos están equidistantes del divisor de haz todas las ondas sinusoidales están en fase (interfieren constructivamente) y un pico central fuerte se graba en el interferograma. Una muestra colocada en el haz absorbe luz a ciertas longitudes de onda, por lo tanto, el interferograma grabado es la suma de todas las ondas, excepto de aquellas absorbidas por la muestra. El interferograma de la benzocaina se muestra en la *figura 7*. Éste puede ser transformado matemáticamente (por la transformada de Fourier) para dar su espectro de infrarrojo (*figura 7*).

III. GENERALIDADES

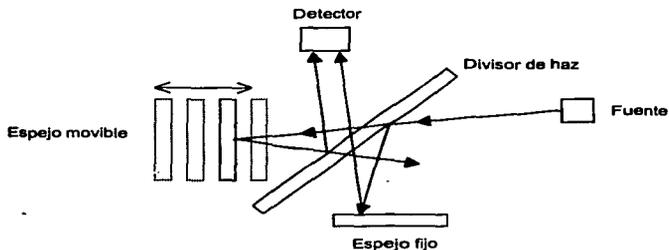
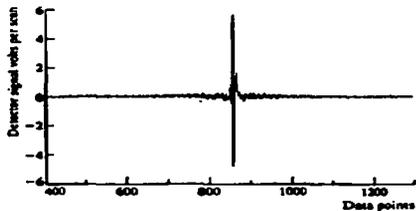


Figura 6. Diagrama esquemático de la óptica de un interferómetro.

Los espectrofotómetros de infrarrojo tienen varias ventajas sobre los espectrofotómetros dispersivos. Primero, pueden hacer el barrido más rápido (tan rápido como 10 barridos por segundo) y pueden, por lo tanto, ser acoplados con un equipo de cromatografía de líquidos o gases para grabar los espectros de compuestos eluidos. Segundo, todas las frecuencias son detectadas simultáneamente, obteniendo por lo tanto, una mejor proporción señal-ruido y un incremento en la sensibilidad. También, el nivel de luz desviada es bajo, típicamente, menos del 0.02%. Esto significa que los valores de absorbancia permanecen lineales más allá de 3 unidades de absorbancia. Esto lleva a mediciones cuantitativas más exactas, aún con bandas de absorción muy fuertes.



A



Transformada de Fourier

B

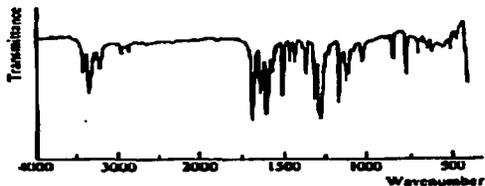


Figura 7. Interferograma (A) y espectro de infrarrojo de la benzocaina (B).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

III. GENERALIDADES



III.6. ÁCIDO FÓLICO [5, 7, 9, 23, 24, 25]

Descripción:

Polvo cristalino, amarillento o anaranjado. Sensible a la luz.

Nombre químico:

Ácido N-[4-[[[(2-amino-1,4-dihidro-4-oxo-6-pteridinil)metil]amino]benzoil]benzoil]-L-glutámico.

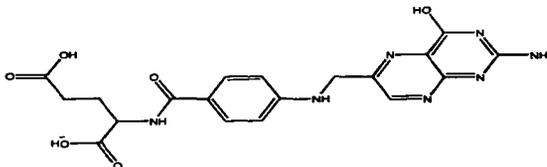
Nombre común:

Ácido fólico.

Fórmula condensada:

$C_{19}H_{19}N_7O_6$

Fórmula desarrollada:



Peso molecular:

441.40 g/mol

Sustancia de referencia:

Ácido fólico. Determinar el contenido de agua en el momento de utilizarse.

III. GENERALIDADES



Propiedades fisicoquímicas

Solubilidad:

Soluble en ácidos y álcalis diluidos; muy ligeramente soluble en agua hirviendo; casi insoluble en agua y disolventes orgánicos.

Punto de fusión

250° C

Agua:

No más de 8.5 %.

Residuo de ignición:

No más de 0.2 %

Pérdida por secado:

Entre 5 y 8.5 %. Secar durante 3 horas a 105° C con vacío.

Rotación específica:

Aproximadamente +20°. Determinar en una solución al 1 % p/v de la muestra en solución 0.1 M de hidróxido de sodio.

Identificación

- ***Cromatografía en capa delgada:***

La mancha principal obtenida en el cromatograma con la preparación de la muestra corresponde con la obtenida en el cromatograma con la preparación de referencia.

- ***Espectroscopía ultravioleta :***

Exhibe tres máximos: a 256 nm, 283 nm y 365 nm. El coeficiente de extinción a 256 nm es de 590, a 283 nm es de 575 y a 365 nm es de 206.

III. GENERALIDADES

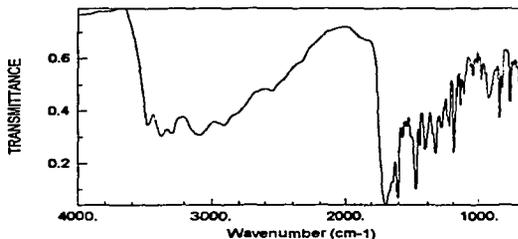


- **Espectroscopía de infrarrojo:**

El espectro de absorción en la región de infrarrojo exhibe máximos solamente a las mismas longitudes de onda que la sustancia de referencia.

Estado: sólido (0.7 mg / 200 mg KBr)

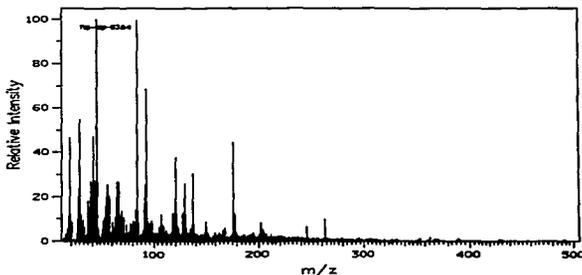
Picos principales a los siguientes números de onda (cm^{-1}): 1686, 1602, 1636, 1191, 1567, 1225.



- **Espectroscopía de masas:**

El espectro de masas presenta el mismo patrón de fragmentación que el estándar de referencia.

Peso del ion molecular: 441



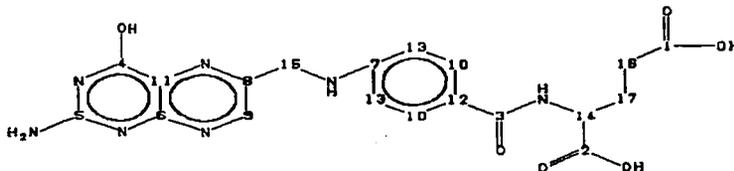
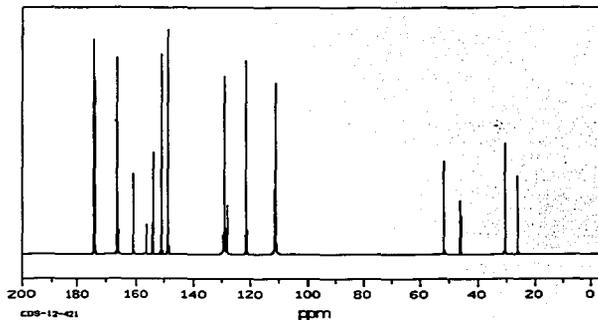
**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

III. GENERALIDADES



- *Resonancia magnética nuclear ^{13}C :*

Concentración: 0.039 g; 0.5 ml DMSO- d_6 (22.53 MHz)



Asignación	Desplazamiento (ppm)	Asignación	Desplazamiento (ppm)
1	173.82	10	128.91
2	173.62	11	127.85
3	166.34	12	121.31
4	161.04	13	111.15
5	156.12	14	51.71
6	153.73	15	45.89
7	150.71	16	30.38
8	148.52	17	28.00

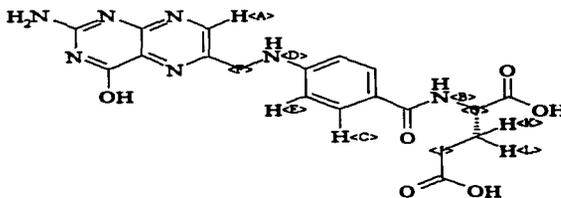
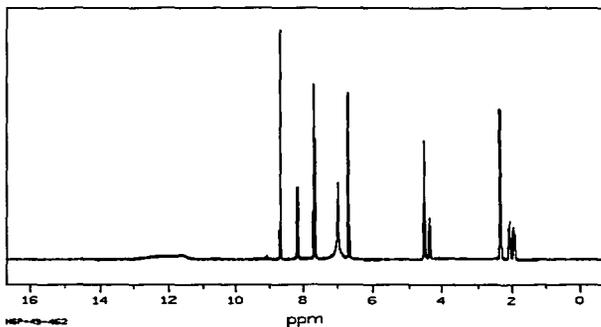
**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

III. GENERALIDADES



- Resonancia magnética nuclear ^1H :

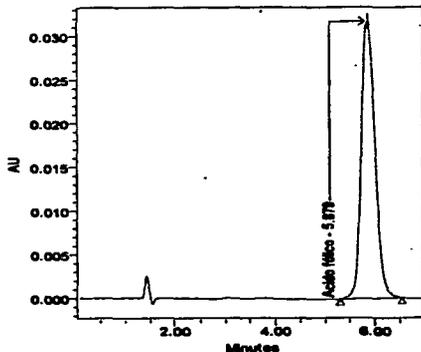
Concentración: 0.039 g : 0.5 ml DMSO- d_6 (399.65 MHz)



Asignación	Desplazamiento (ppm)	Asignación	Desplazamiento (ppm)
A	8.675	F	4.514
B	8.170	G	4.359
C	7.678	J	2.344
D	6.980	K	2.077
E	6.668	L	1.939

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

III. GENERALIDADES



• *Cromatografía de líquidos de alta resolución:*

Condiciones de operación:

Columna: Symmetry C-18, 150 mm x 3,9 mm x 5 μ m

Fase móvil: PIC B6 0.05 M en H₃PO₄ al 1% :
Metanol (75 : 25)

Flujo: 1.0 mL/min

Volumen inyectado: 20 μ L

Detector: Ultravioleta ($\lambda = 280$ nm)

Temperatura: Ambiente

Usos y precauciones

Uso terapéutico:

Vitamina (hematopoyético), antianémico.

Dosis:

Adultos y niños, 2,5 mg a 5 mg al día. Se debe tomar con los alimentos (para evitar una posible irritación gástrica). Se recomienda tomarlo todos los días en hora similar. No doblar la dosis en caso de olvido.

Farmacocinética y farmacodinamia en humanos:

El ácido fólico es un componente esencial en la dieta del ser humano. Su deficiencia produce una síntesis defectuosa de ADN en toda célula que intenta su replicación cromosómica y división. Dado que los tejidos con mayor índice de renovación celular son los que presentan mayores alteraciones, el sistema hematopoyético resulta especialmente sensible a la deficiencia de ácido fólico.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

III. GENERALIDADES



Su absorción se produce en el duodeno y en la parte superior del intestino delgado. En las células epiteliales, los poliglutamatos son reducidos a dihidrofolatos y tetrahidrofolatos. Se unen a proteínas plasmáticas o a los análogos no metilados y son transportados en forma de metiltetrahidrofolato. Los niveles plasmáticos oscilan de 3 a 21 mg/mL y reflejan fielmente la ingestión dietética.

Alrededor del 20% del folato ingerido se elimina sin ser absorbido junto con 60 a 90 mg de bilis no reabsorbida. La ingestión oral y un ciclo enterohepático de la vitamina mantienen una provisión constante de metiltetrahidrofolato. El hígado reduce y metila activamente el ácido fólico, lo transporta a la bilis para ser reabsorbido en el intestino y posteriormente llega a los tejidos (la importancia de este ciclo enterohepático se comprueba por estudios en animales).

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula.

Precauciones o restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia:

No se han descrito efectos teratogénicos; sin embargo, es prudente que su empleo durante el embarazo y la lactancia sea supervisado por un médico.

Interacciones medicamentosas y de otro género:

Disminuyen la absorción del ácido fólico la fenitoína, sulfalacina, primidona, barbitúricos y anticonceptivos orales.

Antagonistas del ácido fólico:

Compuestos de diamidina, trimetoprima, anticonvulsivos, cortisona, cloranfenicol. El ácido fólico disminuye el efecto del zinc. Se recomienda no tomar alcohol.

Ateraciones de pruebas de laboratorio:

Las reservas de folato en el organismo son muy limitadas. Niveles séricos de ácido fólico menores a 5 ng sugieren el diagnóstico, que se confirma ante el hallazgo de niveles bajos de folato en glóbulos rojos.

III. GENERALIDADES



Precauciones y relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad:

No se han reportado datos comprobados de los efectos sobre ninguno de los puntos anteriores ni sobre la función sexual.

Sobredosificación o ingesta accidental: manifestaciones y manejo (antídotos):

Por vía oral no se conocen efectos tóxicos.

Conservación:

En envases herméticos, protegidos de la luz.

Leyendas de protección:

No se deje al alcance de los niños

Su venta requiere receta médica.

Este medicamento es de empleo delicado.

III. GENERALIDADES



III.7. HIERRO CARBONILO [5, 7, 9, 10, 23, 24, 25]

Descripción:

Polvo fino naranja-rojizo o café-rojizo; con ligero olor.

Nombre químico:

(E)-2-butendicarboxilato ferroso

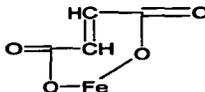
Nombre común:

Fumarato ferroso, hierro carbonilo

Fórmula condensada:

$C_4H_2FeO_4$

Fórmula desarrollada:



Peso molecular:

169.90 g/mol.

Sustancia de referencia:

Ácido fumárico.

Propiedades fisicoquímicas

Solubilidad:

Poco soluble en agua; muy poco soluble en alcohol; su solubilidad en ácido clorhídrico es limitada por la separación del ácido fumárico libre insoluble.

III. GENERALIDADES



Pérdida por secado:

No más del 1.5%. Secar durante 16 horas a 105° C.

Sulfatos:

No más del 0.2%.

Arsénico:

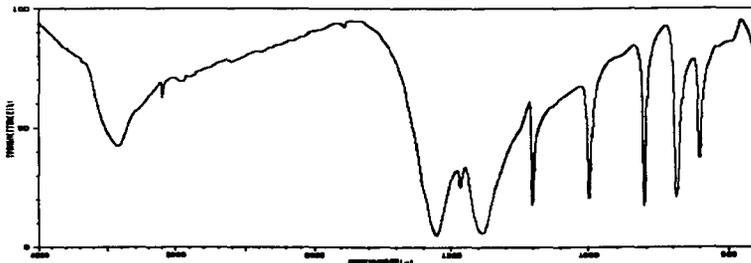
No más de 3 ppm.

Identificación

- Forma un precipitado negro en presencia de sulfuro de amonio. Este precipitado es soluble en ácido clorhídrico 3 N frío con formación de gases de sulfuro de hidrógeno.
- Genera un precipitado azul oscuro con ferricianuro de potasio. Este precipitado es insoluble en ácido clorhídrico 3 N, pero se descompone con hidróxido de sodio 1 N.
- El espectro de absorción en la región de infrarrojo exhibe máximos solamente a las mismas longitudes de onda que la sustancia de referencia.

Estado: sólido (2 mg / 300 mg KBr)

Picos principales a los siguientes números de onda (cm⁻¹): 3426, 3064, 2952, 1666, 1464, 1363, 1201, 996, 962, 806, 794, 686, 661, 600.



**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

III. GENERALIDADES



Usos y precauciones

Uso terapéutico:

Está indicado en el tratamiento de las anemias provocadas por la deficiencia de hierro como las del embarazo, trastornos nutricionales y de mala absorción. Se incluyen la anemia microcítica hipocrómica por deficiencia de hierro y la anemia por hemorragia crónica.

Dosis y vía de administración:

La vía de administración es oral. La dosis diaria recomendada para un adulto normal es de aproximadamente 100 mg diarios, con lo cual se aporta el requerimiento diario de hierro.

Farmacocinética y farmacodinamia en humanos:

El hierro es un metal pesado, ampliamente distribuido en la naturaleza; existe en el organismo humano formando parte de la hemoglobina, ferritina y de enzimas necesarias en la transferencia de energía (citocromos). El hierro carbonilo contiene 98% de hierro puro, no se encuentra formando sales ferrosas o férricas, proviene de la descomposición de hierro penta carbonilo y tiene un tamaño de partícula que lo hace fácilmente asimilable.

El hierro carbonilo se absorbe en el intestino delgado, especialmente en el duodeno y yeyuno, mientras que el ileon y colon absorben poco. La absorción es rápida, pasando directamente a la sangre corporal; se absorbe mejor que las sales ferrosas ya que se encuentra como hierro elemental, sin formar sales que pueden interaccionar con compuestos presentes en el tracto gastrointestinal.

El hierro es un elemento esencial en la síntesis de hemoglobina. Todos los preparados de hierro son activos para producir regeneración de la hemoglobina en las anemias ferropénicas, pero la proporción de hierro utilizado en la formación de hemoglobina varía para los distintos preparados y depende esencialmente de diferencias de absorción; el hierro carbonilo es hierro prácticamente puro, en forma fácilmente asimilable y biodisponible.

El hierro es transportado en la circulación, unido a la beta globulina ferritina. El hierro tiene su depósito natural en el sistema retículo endotelial del hígado, bazo y médula ósea. El organismo tiene muy poca capacidad para excretar hierro; la mayor parte del hierro absorbido se acumula como reserva y se utiliza para formar hemoglobina.

III. GENERALIDADES



Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula, hemocromatosis, hemosiderosis, gastritis, úlcera gastroduodenal activa, carcinoma de estómago y colitis ulcerosa.

Precauciones o restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia:

El hierro es un metal indispensable que se adquiere normalmente de los alimentos. Por ello, no existen restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia.

Reacciones secundarias y adversas:

Puede provocar trastornos gastrointestinales como irritación gástrica, diarrea o constipación; sin embargo, con el hierro carbonilo sucede en menor frecuencia que con otros preparados de hierro.

Interacciones medicamentosas y de otro género:

El trisilicato de magnesio forma compuestos insolubles con sales de hierro, lo que provoca una disminución de la absorción de éste.

Las tetraciclinas se combinan con sales de hierro con la formación de quelatos, lo que implica una disminución de su absorción, tanto del antibiótico como del hierro. Por su acción depresora de la médula ósea, el cloranfenicol es capaz de antagonizar la síntesis de hemoglobina, en la cual interviene el hierro como elemento esencial. Sin embargo, estas interacciones no se han reportado con el hierro carbonilo ya que es hierro elemental.

Alteraciones de pruebas de laboratorio:

Puede interferir con la prueba de búsqueda de sangre oculta en heces.

Precauciones y relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad:

Cualquier preparado de hierro por vía oral, debe emplearse con precaución en presencia de antecedentes de úlcera gastroduodenal.

El hierro carbonilo es considerado como un elemento no tóxico. No se conocen efectos de carcinogénesis, mutagénesis ni efectos sobre la fertilidad.

III. GENERALIDADES



Sobredosificación o ingesta accidental: manifestaciones y manejo (antídotos):

No se han reportado casos de sobredosis con hierro carbonilo.

Recomendaciones para el almacenamiento:

Consérvase en lugar fresco y seco. Protéjase de la luz.

Leyendas de Protección:

No se deje al alcance de los niños.

Su venta requiere receta médica.



La parte experimental se llevó a cabo en dos etapas: prevalidación y validación de tipo concurrente. La primera etapa comprendió la evaluación de un lote del producto, así como la verificación de la calibración de instrumentos, calificación de equipos y áreas, capacitación de personal y validación de sistemas críticos. Esta parte experimental aplica al proceso de fabricación de cápsulas de hierro carbonilo y ácido fólico, realizado en las instalaciones de ICN Farmacéutica, S.A. de C.V.

ETAPA DE PREVALIDACIÓN

Es requisito importante que antes de la validación se encuentren calificados, calibrados o validados todos los elementos involucrados en la fabricación del producto, por ejemplo, la calibración de instrumentos, calificación de equipos y áreas, capacitación de personal en Buenas Prácticas de Fabricación y Procedimientos Normalizados de Operación, validación de sistemas críticos (aire, agua purificada, vapor) y validación de métodos analíticos. Lo anterior se verificó conforme a las actividades indicadas en el protocolo correspondiente.

IV.1 Protocolo de Prevalidación

Validación concurrente Protocolo de Prevalidación

1. PRODUCTO

Hierro carbonilo y ácido fólico

1.1 Forma Farmacéutica

Cápsulas

2. OBJETIVO

2.1 Demostrar que el proceso de fabricación de hierro carbonilo-ácido fólico cápsulas es confiable y está bajo control, que está de acuerdo con las Buenas Prácticas de Fabricación y que garantiza que el producto cumple con los requisitos de calidad establecidos.

IV. PARTE EXPERIMENTAL



2.2 Comprobar y determinar si los instrumentos se encuentran calibrados, equipo y personal calificados y si se emplea la documentación correcta y completa para la fabricación del producto hierro carbonilo-ácido fólico cápsulas.

3. ALCANCE

3.1 Este protocolo de prevalidación concurrente aplica para las etapas de granulación, mezclado y encapsulado en la fabricación del producto hierro carbonilo-ácido fólico cápsulas, en el cumplimiento de la calibración de instrumentos, calificación de equipos, áreas y personal involucrados en el proceso, así como en la validación de sistemas críticos, especificaciones y métodos analíticos utilizados.

4. DEFINICIONES

- 4.1 Calificación: evaluación de las características de los elementos del proceso (áreas, equipos, sistemas y personal).
- 4.2 Directiva maestra de fabricación: documento maestro autorizado que contiene la información necesaria para controlar las operaciones, procesos y actividades relacionadas con la fabricación del producto.
- 4.3 Orden de fabricación: copia de la fórmula maestra de producción a la cual se le asigna un número de lote y se utiliza como guía y registro de las materias primas empleadas para la producción de un lote de medicamento.
- 4.4 Prevalidación: evaluación de la formulación, proceso de fabricación, equipo, áreas y sistemas previo a la validación, con objeto de establecer las condiciones óptimas del proceso y fijar límites en los pasos críticos.
- 4.5 Validación: evidencia documentada que demuestra que a través de un proceso específico se obtiene un producto que cumple consistentemente con las especificaciones y los atributos de calidad establecidos.
- 4.6 Validación concurrente: comprobación de manera documentada que un producto cumple consistentemente con las especificaciones y los atributos de calidad establecidos, basado en la información obtenida durante la fabricación de lotes para venta.

IV. PARTE EXPERIMENTAL



5. ANTECEDENTES

5.1 Producto que se fabrica en las instalaciones de ICN Farmacéutica S.A. de C.V. con número de registro 12345-0 SSA.

6. RECOMENDACIONES

6.1 Documente y justifique cualquier cambio o desviación en los formatos de reporte de operaciones extraordinarias (ICN Farmacéutica, S.A. de C.V.) y en el reporte de prevalidación (Nysco de México, S.A. de C.V.).

7. RESPONSABILIDADES

7.1 Las responsabilidades del personal involucrado en la validación de procesos de fabricación se detallan en el plan maestro de validación de ICN Farmacéutica, S.A. de C.V. 2002.

8. NÚMERO DE LOTES

8.1 Un lote de 92.000 Kg (500,000 cápsulas).

9. PLAN DE MUESTREO

- 9.1 Una vez concluida la etapa de secado, se tomarán tres muestras de la cuba del horno de lecho fluidizado Aeromatic, tal como lo indica el diagrama 1 (anexo 1), para determinar el por ciento de humedad del granulado.
- 9.2 Después de realizar la molienda del granulado en el molino Fitz Mill, se tomarán cinco muestras del cufilete, tal como lo indica el diagrama 2 (anexo 3), para determinar el contenido de ácido fólico en el granulado.
- 9.3 Se tomarán cinco muestras del mezclador de pantalón (en los puntos que se indican en el diagrama 3 (anexo 4)) a los cinco y diez minutos del primer mezclado (sin lubricante) y a los tres minutos del segundo mezclado (con lubricante) para determinar el contenido de hierro carbonilo y ácido fólico. También se realizará la determinación de la distribución de tamaño de partícula y pruebas reológicas para el granel, tomando una muestra adicional a los tres minutos del segundo mezclado.
- 9.4 Se tomarán treinta cápsulas al inicio, mitad y final del proceso de encapsulado para determinar el contenido de hierro carbonilo y ácido fólico y uniformidad de contenido para ácido fólico en el proceso de encapsulado.

IV. PARTE EXPERIMENTAL



9.5 Para determinar la capacidad y habilidad del proceso de encapsulado, se monitorearán cada treinta minutos, durante todo el proceso, el peso individual de diez cápsulas tomadas al azar.

10. FORMULACIÓN Y PROCEDIMIENTO DE FABRICACIÓN

10.1 Fórmula cualitativa-cuantitativa

Cantidad unitaria	Materia prima o material
36.730 mg	Hierro carbonilo
0.800 mg	Ácido fólico
mg	Lubricante
mg	Aglutinante
mg cbp	Diluyente
c.s.	Solvente
1 pza.	Cápsula

11. OPERACIONES A REALIZAR, VERIFICAR Y DOCUMENTAR PARA LLEVAR A CABO LA PREVALIDACIÓN

11.1 Directiva maestra y diagrama de flujo.

11.1.1 Revisar y verificar que la directiva maestra de fabricación corresponda a lo descrito en el diagrama de flujo del proceso.

11.1.2 Anexar copia del diagrama de flujo (anexo 2).

11.2 Materias primas, materiales y producto intermedio/terminado.

11.2.1 Revisar que los procedimientos de recepción, manejo, surtido, muestreo y aprobación o rechazo de materias primas, materiales y graneles se encuentren vigentes.

11.2.2 Revisar que las especificaciones y métodos analíticos para materias primas (principio activo y excipientes), producto intermedio (si aplica) y producto terminado se encuentren vigentes.

11.2.3 Anexar copia de especificaciones para producto intermedio (si aplica) y producto terminado.

IV. PARTE EXPERIMENTAL



- 11.2.4 Verificar que los métodos analíticos para la valoración de los principios activos estén validados.
- 11.3 Instrumentos, equipos, áreas, sistema y personal.
 - 11.3.1 Verificar que se encuentren calibrados los instrumentos, así como calificadas las áreas, equipo y sistema de aire ambiental requeridos para la fabricación del producto.
 - 11.3.2 Revisar y verificar que el personal que interviene en el proceso de fabricación del producto tenga capacitación en Buenas Prácticas de Fabricación y Procedimientos Normalizados de Operación, anexar copia de la matriz de capacitación.
- 11.4 Controles de proceso
 - 11.4.1 Revisar que los procedimientos necesarios para la determinación de pruebas físicas, químicas y microbiológicas, inspección de surtido de materias primas, limpieza de áreas, operación y limpieza de equipos, se encuentren vigentes.
- 11.5 Proceso de fabricación.
 - 11.5.1 Verificar que el proceso de fabricación se realice como indica la directiva de fabricación S 197150-3 y código 197150.
 - 11.5.2 Etapa de granulación.
 - 11.5.2.1 Verificar el por ciento de humedad del granulado al término de la etapa de secado en el horno de lecho fluidizado Aeromatic tomando tres muestras de la cuba en los puntos que se indican en el diagrama 1 (anexo 1).
Criterio de aceptación: 1-2% de humedad.
 - 11.5.3 Etapa de mezclado.
 - 11.5.3.1 Determinar el contenido de ácido fólico por CLAR de cinco muestras tomadas del cufete en los puntos que se indican en el diagrama 2 (anexo 3) después del granulado seco al término de la molienda.



Criterio de aceptación: 4.35 mg/g (4.05 – 4.65 mg/g) y una desviación estándar relativa $\leq 2.44\%$ (considerados como límites de alerta; $C_p = 1.33$, $C_{4(n=10)} = 0.9727$).

- 11.5.3.2 Determinar el contenido de hierro carbonilo por IR y ácido fólico por CLAR de cinco muestras tomadas del mezclador de pantalón en los puntos que se indican en el diagrama 3 (anexo 4) a los 5 minutos y 10 minutos del primer mezclado y 3 minutos del segundo mezclado. Tomar una muestra para la determinación de la distribución del tamaño de partícula y pruebas reológicas.

Criterio de aceptación: para hierro carbonilo: 200 mg/g (186 – 214 mg/g) y ácido fólico: 4.35 mg/g (4.05 – 4.65 mg/g) y una desviación estándar relativa $\leq 2.44\%$ para ambos (considerados como límites de alerta; $C_p = 1.33$, $C_{4(n=10)} = 0.9727$).

11.5.4 Etapa de encapsulado.

- 11.5.4.1 Determinar la capacidad y habilidad del proceso de encapsulado en la encapsuladora Bosch. Verificar y solicitar los datos de los pesos impresos del proceso de encapsulado como lo especifica la directiva y registrar los datos de los pesos en el formato correspondiente (anexo 5).

Criterio de aceptación: por peso individual: 184.0 mg/cap. (174.6 – 193.2 mg/cap.) y una desviación estándar relativa $\leq 1.22\%$ (considerando $C_p=1.33$, $C_{4(n=10)} = 0.9727$) y C_p y $C_{pk} \geq 1.00$ para $\pm 3\sigma$.

- 11.5.4.2 Determinar el contenido de hierro carbonilo y ácido fólico y uniformidad de contenido para ácido fólico del proceso de encapsulado tomando una muestra de 30 cápsulas aproximadamente al inicio, mitad y final del proceso de encapsulado.

Criterio de aceptación: para contenido de hierro carbonilo 36.80 mg/cap. (34.22 – 39.38 mg/cap) y ácido fólico 0.80 mg/cap. (0.74 – 0.86 mg/cap) y para uniformidad de contenido de ácido fólico 0.80 mg/cap (0.68 – 0.92 mg/cap) una desviación estándar relativa $\leq 2.44\%$ para ambos (considerando $C_p = 1.33$, $C_{4(n=6)} = 0.9693$ para hierro carbonilo y $C_{4(n=6)} = 0.9515$ para ácido fólico).



11.6 Modificaciones y acciones correctivas

11.6.1 Determinar si hubo modificaciones para optimizar el proceso de fabricación.

11.6.2 Determinar y reportar las anomalías o desviaciones y dar seguimiento a las acciones correctivas para su cumplimiento.

11.7 Resultados de prevalidación

11.7.1 Recopilar los datos de las etapas de granulación, mezclado y encapsulado del proceso de fabricación del producto cápsulas de hierro carbonilo y ácido fólico.

11.7.2 Analizar y verificar que los resultados se encuentren dentro de los criterios de aceptación establecidos para determinar su cumplimiento.

11.7.3 Elaborar el reporte de prevalidación.

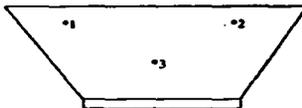
IV. PARTE EXPERIMENTAL



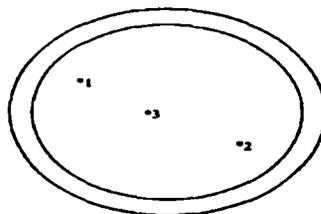
12. ANEXOS

12.1 Anexo 1. Diagrama 1. Puntos de muestreo en la cuba del secador de lecho fluidizado.

Vista lateral



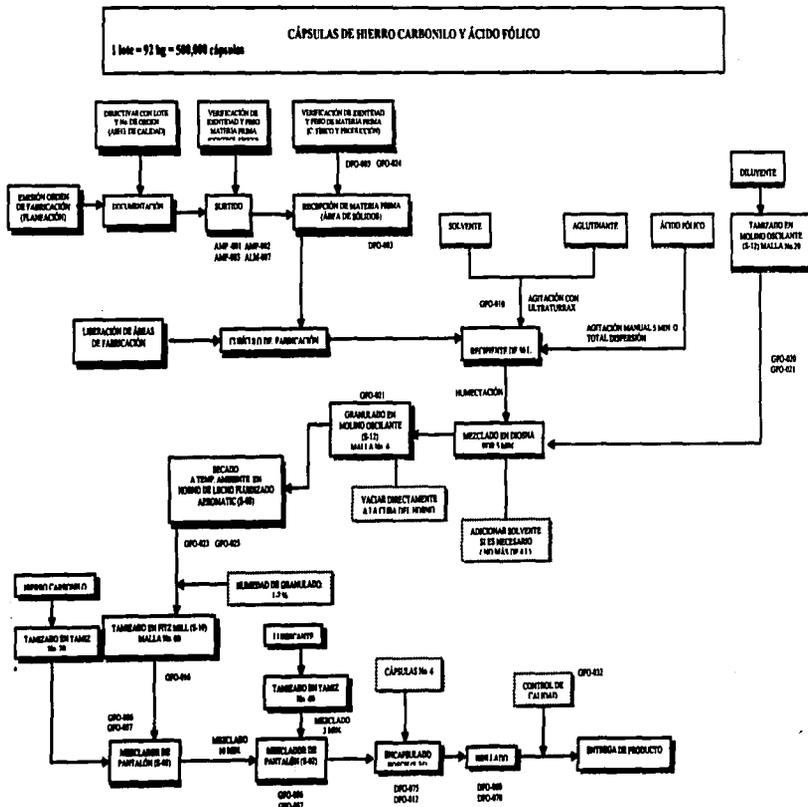
Vista aérea



**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



12.2 Anexo 2. Diagrama de flujo.

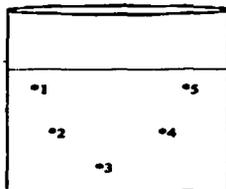




12.3 Anexo 3. Diagrama 2. Puntos de muestreo en cuñete después de molienda.

CUÑETE (GRANULADO BECO MOLIDO)

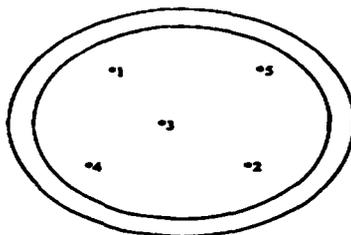
Vista lateral



----- Línea de separación entre el producto
después de haber sido molido

X Puntos de muestreo

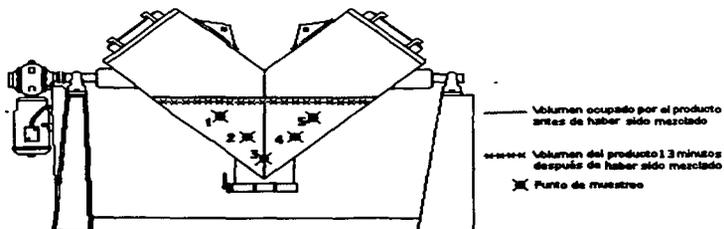
Vista aérea



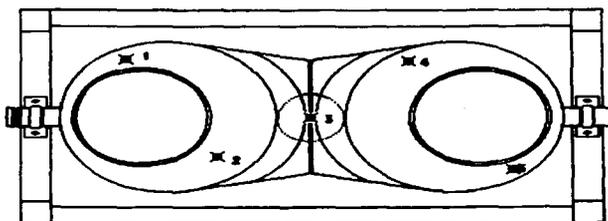
**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



12.4 Anexo 4. Diagrama 3. Puntos de muestreo en mezclador de pantalón.



Vista aérea



**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

IV. PARTE EXPERIMENTAL



12.5 Anexo 5. Formato para estudio de Cp y Cpk.

ESTUDIO DE LA CAPACIDAD DEL PROCESO

Producto:	Equipo:												
Lote:													
Fecha:													
Subgrupo	Pesos (mg)										$\bar{X} =$	R =	
	X1	X2	X3	X4	X5	X6	X7	X8	X9	X10			
I													
II													
III													
IV													
V													
VI													
VII													
VIII													
IX													
X													
LIMITES DE CONTROL											$\bar{X} =$	R =	
Promedio											CAPACIDAD DE PROCESO		
LSC $\bar{X} = \bar{X} + (A_2 \cdot \bar{R}) =$											LSE =		
LIC $\bar{X} = \bar{X} - (A_2 \cdot \bar{R}) =$											LIE =		
<u>Rango</u>											$\sigma = R / d_2 =$		
LSC R = $D_4 \cdot \bar{R} =$											Cp = $(LSE - LIE) / 6\sigma =$		
LIC R = $D_3 \cdot \bar{R} =$													
Evaluación:													

ESTUDIO DE LA HABILIDAD DEL PROCESO

Producto:		
Lote:		
μ	$\mu = \frac{(LSE + LIE)}{2} =$	
\bar{X}		
Habilidad real del proceso	$k = \frac{2 \bar{X} - \mu }{(LSE - LIE)} =$	
Cpk = Cp (1 - k) =		

IV. PARTE EXPERIMENTAL



13. ELABORACIÓN, REVISIÓN Y AUTORIZACIÓN

LABORATORIO	NOMBRE/PUESTO	FIRMA	FECHA
Nysco de México .S.A. de C.V.	ELABORÓ: Tesiista en Validación de Procesos		
	REVISÓ: Químico en Validación de Procesos		
	AUTORIZÓ: Gerente General		
ICN Farmacéutica, S.A. de C.V.	REVISÓ: Gerente de Aseguramiento de Calidad /Responsable Sanitario		
	REVISÓ: Gerente de Planta		
	REVISÓ: Jefe de Documentación		
	AUTORIZÓ: Director de Operaciones AUTORIZÓ: Director de Aseguramiento de Calidad		

IV. PARTE EXPERIMENTAL



IV. 2. Reporte de Prevalidación

Validación concurrente Reporte de Prevalidación

1. Directiva maestra y diagrama de flujo.
 - 1.1 El lote de prevalidación 3D1955 no se fabricó de acuerdo a la directiva de fabricación No. S 197150-3 y código 197150, aprobada por el personal de ICN Farmacéutica, S.A. de C.V. Dicha directiva indica que la dispersión de ácido fólico se realice de forma manual por cinco minutos o hasta dispersión total, pero en el proceso se realizó con ayuda del agitador ultraturax durante cinco minutos.
 - 1.2 El diagrama de flujo corresponde con lo indicado en la directiva.
2. Materias primas, materiales y producto intermedio/terminado
 - 2.1 Se revisaron los procedimientos de recepción, manejo, surtido, muestreo y aprobación o rechazo de materias primas, materiales y graneles y éstos se encuentran vigentes (tabla 1).

Tabla 1. Procedimientos normalizados de operación.

Clave	Nombre
ALM-002	Uso de uniformes y equipos de seguridad para las áreas de almacenes.
ALM-003	Recepción de materias primas, materiales de envase, empaque y semiterminados.
ALM-004	Identificación y almacenaje de materiales de empaque y materias primas.
ALM-005	Materias primas y materiales rechazados.
ALM-007	Registro de temperaturas y humedades de almacenes de materia prima y materiales.
AMP-001	Limpieza de áreas de surtido de materias primas.
AMP-002	Limpieza de equipo, utensilios y recipientes de surtido de materias primas.
AMP-003	Surtido de materias primas.
AMP-010	Limpieza y operación del turbo ultraturax.
CCF-012	Procedimiento para el manejo de materiales rechazados en línea.
CCF-021	Procedimiento general de muestreo.
CCF-024	Verificación de limpieza de las áreas asépticas y no asépticas.
CCF-026	Procedimiento de inspección en sólidos orales.
CCQ-003	Ajuste de materias primas.

IV. PARTE EXPERIMENTAL



CCQ-033	Muestras de retención de materias primas.
DPM-004	Limpieza y mantenimiento de pisos y muros.
DPM-007	Sistema de inyección, extracción y filtros de las manejadoras de aire.
DPM-015	Mantenimiento preventivo.
DPM-019	Listado de verificación para el mantenimiento de las instalaciones de áreas asépticas y limpias.
DPM-022	Mantenimiento preventivo a los equipos de la planta.
DPO-001	Manejo de directivas de fabricación.
DPO-003	Verificación de materias primas.
DPO-005	Despeje de líneas y control de procesos en sólidos.
DPO-006	Manejo y limpieza de coladeras sanitarias.
DPO-007	Reprocesos de productos sólidos.
DPO-012	Limpieza y operación de balanzas granatarias METTLER PJ600, METTLER PL200 y SARTORIUS BASIC BA310S.
DPO-020	Elaboración y actualización de Directivas de Fabricación y/o Acondicionamiento.
GO-024	Recepción de órdenes surtidas de materias primas.
DPO-034	Limpieza y sanitización y uso del colector de polvos WAP.
DPO-060	Operación de brillado de cápsulas.
DPO-070	Limpieza y uso de las aspiradoras industriales.
DPO-075	Limpieza y operación de la encapsuladora BOSCH.
GPO-010	Limpieza y operación del agitador turbo ULTRATURRAX.
GPO-016	Limpieza y operación de los molinos FITZ MILL modelo COMMINUTOR.
GPO-018	Limpieza y operación de la aspiradora KARCHER.
GPO-020	Limpieza y operación del mezclador Diosna P250A.
GPO-021	Limpieza y operación de molinos oscilantes STOKES, MANESTI y MONTAÑO.
GPO-022	Limpieza y operación de la pulidora KEY International.
GPO-023	Limpieza y operación del horno de lecho fluidizado AEROMATIC.
GPO-025	Limpieza y sanitización de las áreas de sólidos.
GPO-029	Limpieza y sanitización y uso del sistema de colección puntual de polvos.
GPO-032	Elaboración de solicitud de análisis en el área de sólidos a Aseguramiento de Calidad.
GPO-037	Manejo de mermas en el departamento de sólidos.
GPO-056	Limpieza del mezclador de pantalón No.2
GPO-057	Operación de los mezcladores de pantalón No. 1 y No. 2.
GPO-059	Limpieza y sanitización de mangueras de proceso.
GPO-077	Registro de humedad, temperatura y presiones diferenciales del departamento de sólidos.
DPO-030	Uso correcto de indumentarias del personal del área de sólidos.
DPO-032	Procedimiento de Operaciones Extraordinarias.

IV. PARTE EXPERIMENTAL



2.2 Las materias primas empleadas fueron previamente analizadas y aprobadas por Control Químico. Las especificaciones y métodos analíticos para las materias primas (tanto de principios activos como de excipientes y producto terminado) se encuentran vigentes (tabla 2 y 3).

Tabla 2. Especificaciones y métodos analíticos para materias primas, excipientes y producto terminado.

Materia prima/ materiales/ producto	N.R.	Especificación	Método analítico	Fabricante	Resultado	Referencia
Hierro carbonilo micropulverizado	20022825	EMP 1022/02	AMP 88/02	Heim de México, S.A. de C.V.	99.5 % (valoración)	Certificado
Ácido fólico USP	20030288	EMP 809/02	AMP 739/02	Roche Vitaminas de México, S.A. de C.V.	100.84 % (valoración)	Certificado
Lubricante	20023387	EMP 085 B/02	AMP 085 A/02	PLM de México, S.A. de C.V.	Cumple	Certificado
Aglutinante	20012883	EMP 1273/02	AMP 1041/02	Nutrer, S.A. de C.V.	k = 85.2 94.7 %	Certificado
Diluyente	20022737	EMP 923/02	AMP 792/02	PLM de México, S.A. de C.V.	98 % < 250 µ 94.60 % < 150 µ 79.27 % < 75 µ	Certificado
Solvente	20030532	EMP 019/02	AMP 019/02	Deutsche Química, S.A. de C.V.	Cumple	Certificado
Cápsulas	20023282 / 20030804	EMP 1290/01	AMP 531/02	Grupo Warner Lambert	Cumple	Certificado
Hierro carbonilo- ácido fólico cápsulas	N/A	EPT 1216/02 Ácido fólico hierro carbonilo	APT 1135/02 Validación por HPLC Validación por IR	No aplica	0.80 mg/cap. 36.80 mg/cap. (valoración)	NYV-009 00-Val-02

IV. PARTE EXPERIMENTAL



Tabla 3. Especificaciones para producto terminado.

Determinación	Especificación	Método
Descripción	Cápsulas conteniendo granulado de color grisáceo-amarillento. Libre de materia extraña	APT 1135/02
Peso promedio	221.0 mg/ cáp. (212.70 mg/ cáp. – 231.10 mg/ cáp.)	APT 1135/02
Peso promedio del contenido de cápsulas	184.00 mg/cáp. (174.80 mg/cáp. – 193.2 mg/ cáp.)	APT 1135/02
Variación de peso	± 5.0 % (174.80 mg/ cáp. – 193.20 mg/ cáp.) RSD < 3.0%	APT 1135/02
Prueba de sellado	No más de 0% o el resultado de las fallas acumuladas debe ser igual o menor al 0.5 %	APT 1135/02
Humedad	No más de 2.0% Hierro carbonilo	APT 1135/02
Ensayos de identidad	1) El espectro de absorción IR de la muestra corresponde con el de la referencia. Acido fólico 2) CLAR. El tiempo de retención y forma del pico de la muestra corresponden con el de la referencia.	APT 1135/02
Uniformidad de contenido ácido fólico	85.0 – 115.0% DER ≤ 6.0%	APT 1135/02
Disolución ácido fólico (Q = 70%)	No menos de 75 % (Q = 5%)	APT 1135/02
Contenido de hierro carbonilo por IR	36.80 mg/cápsula (33.12 mg/cápsula – 40.48 mg/cápsula)	APT 1135/02
Contenido de ácido fólico por CLAR	0.60 mg/cápsula (0.74 mg/cápsula – 0.86 mg/cápsula)	APT 1135/02

2.3 Se verificó que el método analítico para la valoración del(los) principio(s) activo(s) está validado (tabla 4 y 5).

IV. PARTE EXPERIMENTAL



Tabla 4. Validación del método analítico para la valoración de hierro carbonilo por IR.

Método	Conclusión
Linealidad	Es lineal para hierro carbonilo en un intervalo aproximado de 0.10 a 0.30 mg, con un C.V. total de 0.82% y una r^2 de 0.9997. Los C.V. para cada nivel son menores al límite del criterio de aceptación.
Exactitud	Es exacto para hierro carbonilo con una cantidad aproximada de 0.20 mg, correspondiente al 100%, con una media del por ciento recuperado de 100.26%.
Precisión intermedia	Es preciso para la formulación cuando se determinó en una muestra homogénea de hierro carbonilo-ácido fólico lote 9KY753. El C.V. total de doce análisis de dos analistas en dos corridas diferentes fue de 0.97% para hierro carbonilo.
Especificidad	Es específico para hierro carbonilo, ya que el placebo no presenta interferencia en el espectro en un intervalo de 8000 a 3700 cm^{-1} .

Tabla 5. Validación del método analítico para la valoración de ácido fólico por CLAR.

Parámetro	Conclusión
Linealidad del sistema	El sistema es lineal para ácido fólico en un intervalo de 19.59 a 58.76 $\mu\text{g/mL}$, con un C.V. en todo el intervalo de 1.22% y una r^2 de 0.9989.
Precisión del sistema	El sistema es preciso para ácido fólico para una concentración de 39.19 $\mu\text{g/mL}$, con un C.V. de 0.57%.
Linealidad del método	El método es lineal para ácido fólico en un intervalo aproximado de 1.13 a 3.01 mg con un C.V. total de 0.30% y una r^2 de 0.9999. Los C.V. para cada nivel son menores al límite del criterio de aceptación.
Exactitud del método	El método es exacto para ácido fólico con una cantidad aproximada de 1.68 mg, correspondiente al 100% (concentración final 37.67 $\mu\text{g/mL}$), con una media del por ciento recuperado de 99.38%.

IV. PARTE EXPERIMENTAL



Precisión intermedia	El método resultó reproducible para la formulación cuando se determinó en una muestra homogénea de producto terminado lote 9KY754. El C.V. de doce análisis de dos analistas en dos corridas diferentes fue de 1.39% para ácido fólico.
Estabilidad de la muestra	La muestra lista para el análisis es estable cuando menos por un período de 24 horas a temperatura ambiente, ya que cumple con los criterios establecidos.
Robustez	El sistema es robusto a cambios de $\pm 5\%$ en la proporción de fase móvil.
Especificidad del método	El método es específico para ácido fólico y monitoreo de la estabilidad del producto, ya que el placebo, producto y materia prima no presentan picos que interfieran al tiempo de retención correspondiente al pico de ácido fólico.

3. Instrumentos, equipos, áreas, sistema y personal

3.1 Se verificó que los instrumentos requeridos para la fabricación del producto se encuentran calibrados y las áreas de fabricación y equipo empleado calificados, así como también el sistema de aire ambiental.

Tabla 1. Calificación de áreas.

ÁREAS INVOLUCRADAS	CONCLUSIÓN
Encapsulado Área de ordenes de surtido Pasillo Mezclado II Granulado II Agua purificada	El área de sólidos cumple con especificaciones de la Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-1993. La clasificación de áreas cumplen con las especificaciones de la Norma Federal Estándar 209E.

IV. PARTE EXPERIMENTAL



Tabla 2. Calificación de equipos.

EQUIPOS INVOLUCRADOS	CONCLUSIONES
Mezclador de pantallón S-02 Molino Fitz Mill S-10 Molino oscilante Stokes S-12 Encapsuladora Bosch S-091 Mezclador Diosna S-03 Agitador Turbo Ultraturax S-18 Horno de lecho fluidizado Aeromatic S-08 Coléctor de polvos Kärcher S-48 Pulidora de cápsulas ACTA S-35 Cromatógrafo Waters No. 4 Infrarrojo Perkin Elmer	Los equipos se encuentran instalados correctamente con todos sus componentes (IQ), y operan adecuadamente para el proceso que se desarrolla en ellos (OQ). Reproducen de forma confiable y efectiva las revoluciones por minuto y el tiempo programado (PQ).

Tabla 3. Calibración de instrumentos.

INSTRUMENTOS INVOLUCRADOS	CONCLUSIONES
Termohigrómetro (AS- HT-23, AS- HT- 15, AS- HT- 07) Termobalanza Balanza Mettler BJ600	Los instrumentos se encuentran instalados correctamente con todos sus componentes y operan adecuadamente para el proceso que se desarrolla en ellos.

Tabla 4. Calificación de aire ambiental

CALIDAD DE AIRE (monitoreo microbiológico) Área: sólidos.	CONCLUSIONES
Pasillo Área de órdenes de surtido Mezclado II Granulado II Encapsulado	La calidad microbiológica del aire en las áreas de sólidos se encontró dentro de las especificaciones internas. El área de sólidos proporciona la calidad adecuada para las operaciones que se realizan.

IV. PARTE EXPERIMENTAL



3.2 El personal involucrado en el proceso de fabricación del producto ha sido capacitado en los Procedimientos Normalizados de Operación y en Buenas Prácticas de Fabricación. En el departamento de documentación de ICN Farmacéutica, S.A. de C.V. se archivan las hojas de divulgación de los procedimientos Normalizados de Operación como evidencia de la capacitación del personal.

4. **Controles de proceso**

4.1 Los procedimientos necesarios para la determinación de pruebas físicas, químicas y microbiológicas, inspección de surtido de materias primas, limpieza de áreas, operación y limpieza de equipos se encuentran vigentes (ver tabla 1).

5. **Modificaciones y acciones correctivas**

5.1 Se observó que para la etapa de granulación, en la directiva de fabricación se indica que la dispersión completa del ácido fólico en el aglutinante-solvente se realiza de manera manual, sin embargo, durante la fabricación del lote de prevalidación, la dispersión se realizó con la ayuda del agitador ultraturrax durante 5 minutos.

IV. PARTE EXPERIMENTAL



6. Resultados de prevalidación

6.1 Etapa de granulación

Tabla a. Determinación del % de humedad en el proceso de secado.

Lot	Puntos de muestreo	% Humedad	
3D1955	1	1.22	$\bar{X} = 1.11\%$ D.E.R. = 9.91%
	2	1.00	
	3	1.11	
Criterio de aceptación			1-2%

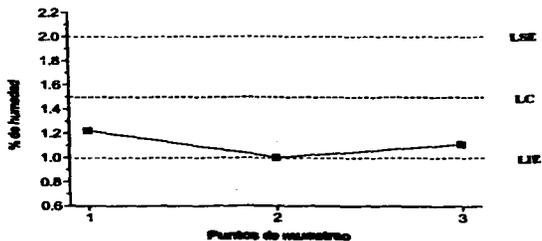


Figura a. % de humedad durante el proceso de secado.

IV. PARTE EXPERIMENTAL



6.2 Etapa de mezclado

Tabla b. Contenido de ácido fólico en granulado después de la molienda.

Lote	Puntos de muestreo	mg ácido fólico/g muestra	
3D1955	1	4.51 4.51	$\bar{X} = 4.49$ D.E. = 0.03 D.E.R. = 0.58 %
	2	4.51 4.46	
	3	4.46 4.46	
	4	4.51 4.46	
	5	4.51 4.51	
Criterio de aceptación:		4.05 – 4.65 mg/g D.E.R.: 2.44 %	

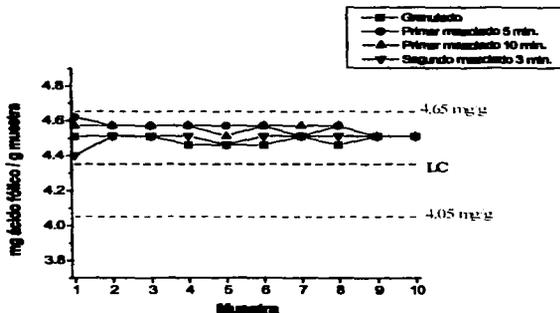
Tabla c. Contenido de ácido fólico durante el proceso de mezclado.

Lote 3D1955	Ácido fólico (mg/g)		
	Primer mezclado		Segundo mezclado
Puntos de muestreo	5 minutos	10 minutos	3 minutos
1	4.62 4.57	4.57 4.57	4.40 4.51
2	4.57 4.57	4.57 4.57	4.51 4.51
3	4.57 4.57	4.51 4.57	4.46 4.51
4	4.51 4.57	4.57 4.57	4.51 4.51
5	4.51 4.51	4.51 4.51	4.51 4.51
$\bar{X} =$	4.56	4.55	4.50
D.E. =	0.04	0.03	0.04
D.E.R. (%) =	0.79	0.64	0.81
Criterio de aceptación:		4.05 – 4.65 mg/g D.E.R.: 2.44 %	

IV. PARTE EXPERIMENTAL



(1)



(2)

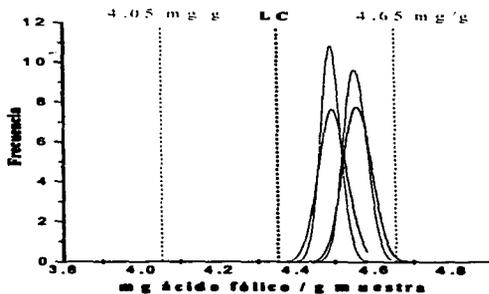


Figura b. (1) Gráfica de control para ácido fólico. (2) Distribución normal para ácido fólico.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

IV. PARTE EXPERIMENTAL



Tabla d. Contenido de hierro carbonilo en el proceso de mezclado.

Lote 3D1955	Hierro carbonilo (mg/g)		
	Primer mezclado		Segundo mezclado
	5 minutos	10 minutos	3 minutos
1	199.7	195.2	199.1
	197.2	198.8	197.4
	199.3	199.8	195.9
2	197.5	199.7	198.0
	200.6	199.2	200.2
	201.2	198.3	197.7
3	197.3	198.9	199.6
	197.5	197.5	199.1
	199.8	200.5	198.3
4	197.8	198.7	198.4
	198.9	199.8	200.0
	195.9	197.6	200.2
5	201.3	195.7	196.3
	196.5	199.1	198.2
	198.9	198.4	197.9
$\bar{X} =$	198.5	198.3	198.4
D.E. =	1.74	1.58	1.31
D.E.R. (%) =	0.88	0.80	0.66
Criterio de aceptación	186.0 – 214.0 mg/g D.E.R.: 2.44%		

IV. PARTE EXPERIMENTAL

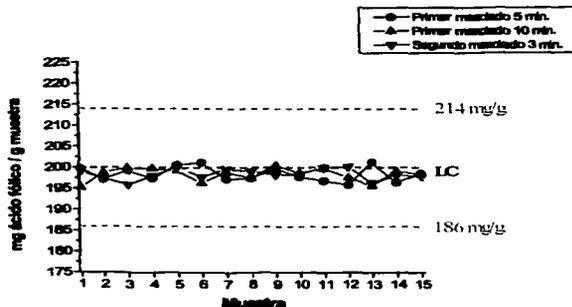


Figura c. Gráfica de control para hierro carbonílico

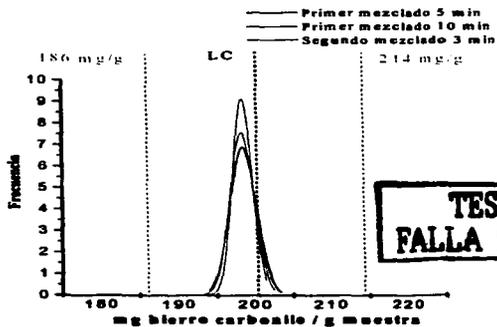


Figura d. Distribución normal para hierro carbonílico durante el proceso de mezclado.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

IV. PARTE EXPERIMENTAL



Tabla e. Determinación del ángulo de reposo antes y después de lubricar.

Medición	3D1955 S/L		3D1955 C/L	
	Resultado	$\bar{X} = 42.3^\circ$	Resultado	$\bar{X} = 42.2^\circ$
1	40.1°		43.2°	
2	42.2°		40.5°	
3	44.6°	43.0°		

Tabla f. Determinación de la densidad aparente y compactada antes y después de lubricación.

Lote		δ aparente		δ compactada	
			\bar{X}		\bar{X}
3D1955	S/L	0.7317	$\bar{X} = 0.7330$	0.8711	$\bar{X} = 0.8683$
		0.7343	D.E. = 0.0018 D.E.R. = 0.25 %	0.8655	D.E. = 0.0040 D.E.R. = 0.46 %
	C/L	0.7347	$\bar{X} = 0.7388$	0.8659	$\bar{X} = 0.8715$
		0.7428	D.E. = 0.0057 D.E.R. = 0.78 %	0.8771	D.E. = 0.0079 D.E.R. = 0.91 %

Tabla g. Determinación del Índice de compresibilidad antes y después de lubricación.

Lote	Índice de Carr
3D1955 S/L	16
3D1955 C/L	16

Tabla h. Distribución en tamaño de partícula.

Lote	Muestra				
	< 10%	< 25%	< 50%	< 75%	< 90%
3D1955	173 μm	260 μm	322 μm	391 μm	465 μm

IV. PARTE EXPERIMENTAL



6.3 Etapa de encapsulado

Tabla i. Resultados del contenido de ácido fólico en el proceso de encapsulado.

Lote	Etapa	mg ácido fólico/cápsula	
3D1955	Inicio	0.82	$\bar{X} = 0.82$ D.E. = 0.01 D.E.R. = 0.67 %
		0.82	
	Mitad	0.81	
		0.81	
Final	0.82		
		0.81	
Criterio de aceptación:		0.74 – 0.86 mg/cap D.E.R.: 2.44%	

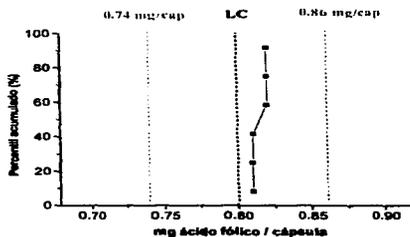


Figura e. Gráfica de ojiva para el contenido de ácido fólico en el proceso de encapsulado.

Tabla j. Resultados del contenido de hierro carbonilo en el proceso de encapsulado.

Lote	Etapa	mg hierro/cap.	
3D1955	Inicio	35.99	$\bar{X} = 35.01$ D.E. = 0.56 D.E.R. = 1.60 %
		34.79	
		34.81	
	Mitad	35.39	
		35.41	
		35.42	
Final	34.42		
	34.44		
	34.46		
Criterio de aceptación:		34.22 – 39.38 mg/cap D.E.R.: 2.44%	

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

IV. PARTE EXPERIMENTAL

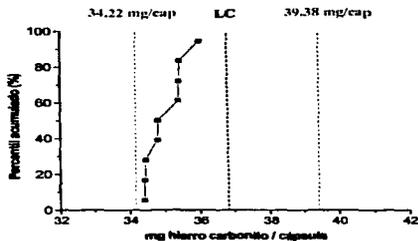


Figura f. Gráfica de ojiva para el contenido de hierro carbonilo en el proceso de encapsulado.

Tabla k. Uniformidad de contenido para ácido fólico en el proceso de encapsulado.

Lote	Muestra	mg ácido fólico / cápsula	
3D1955	1	0.87	$\bar{X} = 0.87$ D.E. = 0.01 C.V. = 1.07 %
		0.87	
	2	0.86	
		0.86	
	3	0.86	
		0.86	
	4	0.87	
		0.87	
	5	0.86	
		0.86	
	6	0.86	
	7	0.89	
	8	0.86	
	9	0.87	
	10	0.87	
		0.86	
		0.86	
Criterio de aceptación:		0.68 – 0.92 mg/cap D.E.R.: 2.44 %	

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

IV. PARTE EXPERIMENTAL

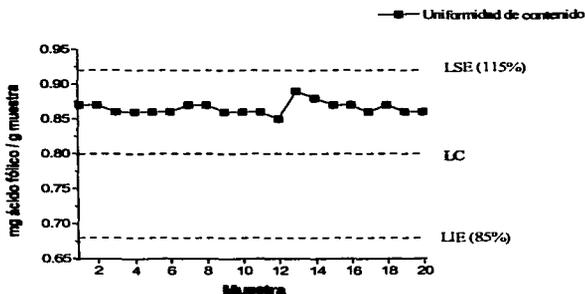


Figura g. Gráfica de control para la uniformidad de contenido de ácido fólico en el proceso de encapsulado.

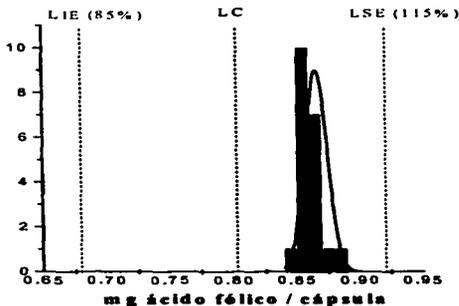


Figura h. Uniformidad de contenido de ácido fólico en el proceso de encapsulado.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

IV. PARTE EXPERIMENTAL



REPORTE DE TIEMPOS DEL PROCESO DE FABRICACIÓN Y ENCAPSULADO

Producto: Cápsulas de hierro carbonilo y ácido fólico
Lote: 3D1955

ETAPA	TIEMPO	OPERADOR	OBSERVACIONES
Preparación de aglutinante y solvente	1 h 4 minutos	R. Montoya	Se tamizó el diluyente con anticipación
Dispersión de ácido fólico en mezcla de aglutinante-solvente	5 minutos	R. Montoya	
Humedectación de diluyente con mezcla de ácido fólico-aglutinante-solvente	4 minutos	R. Montoya	Se requirió de 4 litros más de solvente
La mezcla humedecida se tamiza en molino oscilante	28 minutos	R. Montoya	
Secado en horno de lecho fluidizado a temperatura ambiente	1 h 41 minutos	R. Montoya	Muestreo de 3 puntos en la cuba del horno de lecho fluidizado
Molienda de granulado seco por molino Fitz Mill	45 minutos	S. Soto	Muestreo de 5 puntos en cufete
Se tamiza el hierro carbonilo	7 minutos	S. Soto	
Mezclado de granulado y hierro carbonilo en mezclador de pantalón	10 minutos	S. Soto	Muestreo de 5 puntos a los 5 y 10 minutos del mezclado
Se tamiza el lubricante	10 minutos	S. Soto	
Mezclado de granulado-hierro carbonilo con lubricante en mezclador de pantalón	3 minutos	S. Soto	Muestro de 5 puntos a los 3 minutos del mezclado
Encapsulado	14 h 20 minutos	E. Guzmán	
Duración del proceso de fabricación	18 h 57 min		

Realizó: S. Rosas Landa

IV. PARTE EXPERIMENTAL



ESTUDIO DE LA CAPACIDAD DEL PROCESO

Producto: Cápsulas de hierro carbonilico y ácido fólico											Equipo: Encapsuladora Bosch	
Lote: 3D1955												
Fecha: 07/ABR/03												
Subgrupo	Pasos (mg)										\bar{X}	R=
	X1	X2	X3	X4	X5	X6	X7	X8	X9	X10		
I	189.1	184.1	180.1	179.1	178.1	175.1	175.1	182.1	186.1	183.1	181.2	14.0
II	180.1	185.1	178.1	183.1	177.1	182.1	177.1	179.1	183.1	182.1	180.7	8.0
III	180.1	175.1	181.1	175.1	183.1	175.1	182.1	180.1	176.1	181.1	178.0	8.0
IV	178.1	181.1	183.1	184.1	185.1	178.1	179.1	186.1	178.1	183.1	181.8	10.0
V	175.1	180.1	182.1	179.1	182.1	181.1	175.1	181.1	180.1	182.1	179.8	7.0
VI	181.1	183.1	183.1	183.1	176.1	183.1	181.1	183.1	176.1	180.1	181.0	2.0
VII	185.1	184.1	180.1	178.1	185.1	185.1	185.1	178.1	183.1	183.1	182.2	9.0
VIII	180.1	185.1	182.1	184.1	179.1	184.1	185.1	186.1	184.1	177.1	182.7	9.0
IX	182.1	179.1	181.1	186.1	180.1	181.1	187.1	186.1	186.1	185.1	183.6	9.0
X	181.1	177.1	186.1	180.1	177.1	177.1	176.1	185.1	186.1	181.1	180.0	12.0
											$\bar{X} = 181.3$	$R = 9.3$
LÍMITES DE CONTROL						CAPACIDAD DE PROCESO						
Promedio						Límites de especificación						
LSC $\bar{X} = \bar{X} + (A2 \cdot \bar{R}) = 181.3 + (0.308 \cdot 9.3) = 184.2 \text{ mg}$						LSE = 193.2 mg						
LIC $\bar{X} = \bar{X} - (A2 \cdot \bar{R}) = 181.3 - (0.308 \cdot 9.3) = 178.4 \text{ mg}$						LIE = 174.8 mg						
Rango						$\sigma = \bar{R} / d2 = 9.3 / 3.078 = 3.021$						
LSC R = D4 · $\bar{R} = 1.777 \cdot 9.3 = 16.5$						Cp = (LSE - LIE) / 6σ = (193.2 - 174.8) / (6 · 3.021) = 1.02						
LIC R = D3 · $\bar{R} = 0.223 \cdot 9.3 = 2.1$												
Evaluación: <u>Proceso adecuado que requiere supervisión normal</u>												

ESTUDIO DE LA HABILIDAD DEL PROCESO

Producto: Cápsulas de hierro carbonilico y ácido fólico	
Lote: 3D1955	
μ	$\mu = \frac{(LSE + LIE)}{2} = \frac{(193.2 + 174.8)}{2} = 184.0 \text{ mg}$
\bar{X}	181.3 mg
Habilidad real del proceso	$k = \frac{2 \bar{X} - \mu }{(LSE - LIE)} = \frac{2 181.3 \text{ mg} - 184.0 \text{ mg} }{(193.2 \text{ mg} - 174.8 \text{ mg})} = 0.29$
Cpk = Cp (1 - k) =	Cpk = 1.02 (1 - 0.29) = 1.02 (0.71) = 0.72

IV. PARTE EXPERIMENTAL

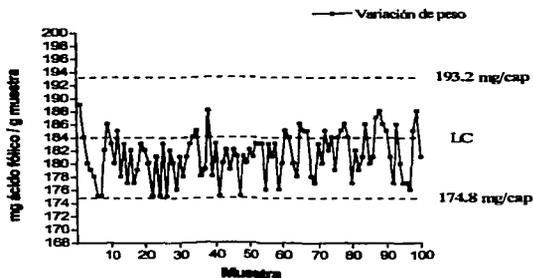


Figura 1. Gráfica de control para variación de peso individual.

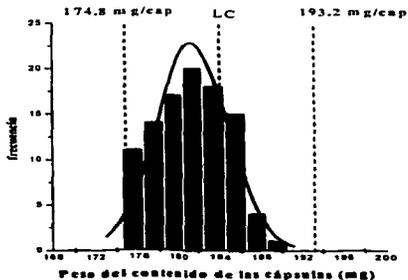


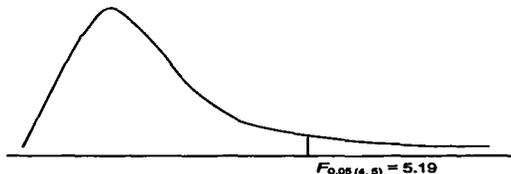
Figura 1. Histograma para variación de peso individual.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

IV. PARTE EXPERIMENTAL



ANÁLISIS DE VARIANZA PARA ÁCIDO FÓLICO EN EL SEGUNDO MEZCLADO



Hipótesis:

H_0 : muestreo 1 = muestreo 2 = muestreo 3 = muestreo 4 = muestreo 5

H_a : muestreo 1 \neq muestreo 2 \neq muestreo 3 \neq muestreo 4 \neq muestreo 5

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F_c	F_i
Método	0.0047	4	0.0012	0.81	5.19
Error	0.0073	5	0.0015		
Total	0.0120	9			

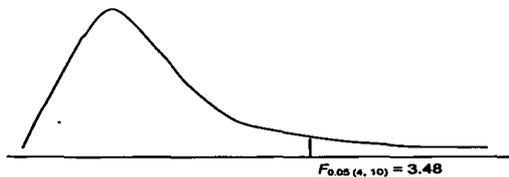
Conclusión:

H_0 no se rechaza, al 95 % de confianza existe evidencia suficiente para considerar que el proceso de mezclado para ácido fólico es homogéneo.

IV. PARTE EXPERIMENTAL



ANÁLISIS DE VARIANZA PARA HIERRO CARBONILO EN EL SEGUNDO MEZCLADO



Hipótesis:

H_0 : muestreo 1 = muestreo 2 = muestreo 3 = muestreo 4 = muestreo 5

H_a : muestreo 1 \neq muestreo 2 \neq muestreo 3 \neq muestreo 4 \neq muestreo 5

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	Fc	Ft
Método	10.3173	4	2.5793	1.67	3.48
Error	13.7467	10	1.3747		
Total	24.0640	14			

Conclusión:

H_0 no se rechaza, al 95 % de confianza existe evidencia suficiente para considerar que el proceso de mezclado para hierro carbonilo es homogéneo.



IV. 3. Resultados de Prevalidación

1. Directiva maestra y diagrama de flujo
 - 1.1 Se recomienda actualizar la directiva de fabricación S 197150-3 mencionando que la dispersión de ácido fólico en la mezcla de solvente-aglutinante se realiza con ayuda del agitador ultraturrax por 5 minutos.
 - 1.2 Actualizar el diagrama de flujo modificando la agitación manual para la dispersión del ácido fólico por el empleo del agitador ultraturrax
2. Materias primas, materiales y productos intermedio/terminado
 - 2.1 Los procedimientos normalizados de operación involucrados en la fabricación de hierro carbonilo-ácido fólico cápsulas se encuentran vigentes.
 - 2.2 Las materias primas empleadas cumplen con las especificaciones correspondientes, además de que dichas especificaciones se encuentran vigentes.
 - 2.3 Los métodos analíticos para hierro carbonilo y ácido fólico están validados y se encuentran vigentes.
3. Instrumentos, equipos, áreas, sistemas y personal
 - 3.1 Los instrumentos requeridos para la fabricación del producto se encuentran calibrados, las áreas se encuentran calificadas, así como el equipo empleado y el sistema de aire ambiental.
 - 3.2 El personal involucrado en la fabricación del producto se encuentra calificado, es decir, ha sido capacitado en los Procedimientos Normalizados de Operación y en Buenas Prácticas de Fabricación, además de contar con experiencia necesaria.
4. Modificaciones y acciones correctivas
 - 4.1 Se recomienda incluir en instrumentos la termobalanza para determinar por ciento de humedad.
5. Se considera que el proceso de secado no es homogéneo, puesto que el coeficiente de variación es de 9.81 %, sin embargo las determinaciones realizadas se encuentran dentro del límite de aceptación.
Para los lotes de validación se seguirá determinando el por ciento de humedad para la etapa de secado.

IV. PARTE EXPERIMENTAL



6. El contenido de ácido fólico en el granulado después de la molienda y durante el mezclado se encuentran dentro de especificaciones y cercanos al límite superior de alerta, detectándose un desplazamiento de la media. Se considera necesario la determinación del contenido de ácido fólico solamente durante el proceso de primer mezclado a los 10 minutos y en el segundo mezclado a los 3 minutos para los lotes de validación.
7. Los valores obtenidos en la determinación del contenido de hierro carbonilo en el mezclado se encuentran dentro especificaciones y muy cerca del promedio. Por lo que se sugiere que en los lotes de validación no se realice esta prueba.
8. De acuerdo con los resultados obtenidos en la determinación del ángulo de reposo, éste no se ve modificado significativamente por la presencia del lubricante, resultando ser éste muy pobre.
9. El por ciento de compresibilidad del granel es bueno.
10. El tamaño de partícula comprendido entre el 75 – 90 % de la muestra corresponde al intervalo de 391–465 μm .
11. En el proceso de encapsulado, el contenido de ácido fólico está dentro de los límites del criterio de aceptación y muy cerca del promedio.
12. El contenido de hierro carbonilo en el proceso de encapsulado está dentro de los límites del criterio de aceptación y se encuentra entre el promedio y el límite inferior de alerta.
13. Los resultados obtenidos en la determinación de uniformidad de contenido para ácido fólico en el encapsulado se encuentran dentro de los límites del criterio de aceptación.
14. El proceso de encapsulado resultó ser adecuado y requiere supervisión normal. Además de ser un proceso hábil, pero descentrado, ya que el $C_p > C_{pk}$ y $0 < k < 1$.
15. De acuerdo con el análisis de varianza para el contenido de ácido fólico en el segundo mezclado, a un 95% de confianza existe evidencia suficiente para considerar que el mezclado de ácido fólico es homogéneo, ya que $F_c < F_t$.

IV. PARTE EXPERIMENTAL



16. De acuerdo con el análisis de varianza para el contenido de hierro carbonilo en el segundo mezclado, a un 95% de confianza existe evidencia suficiente para considerar que el mezclado del mismo es homogéneo, ya que $F_c < F_t$.

ETAPA DE VALIDACIÓN

Esta etapa se llevó a cabo con tres lotes de cápsulas de hierro carbonilo y ácido fólico para demostrar si el proceso de fabricación es consistente lote a lote, y por lo tanto que se encuentra bajo control.

IV. 4. Protocolo de validación

Validación concurrente

Protocolo de validación

1. PRODUCTO

Hierro carbonilo y ácido fólico

1.1 Forma Farmacéutica

Cápsulas

2. OBJETIVO

- 2.1 Validar el proceso de fabricación de cápsulas de hierro carbonilo y ácido fólico para determinar si se tiene un proceso confiable, controlado y reproducible de lote a lote, que está de acuerdo con las Buenas Prácticas de Fabricación y que garantiza que el producto cumpla con los requisitos de calidad establecidos.

3. ALCANCE

- 3.1. Este protocolo de validación concurrente aplica para las etapas de granulación, mezclado y encapsulado en la fabricación de cápsulas de hierro carbonilo y ácido fólico, en el cumplimiento de la calibración de instrumentos, calificación de equipos,

IV. PARTE EXPERIMENTAL



áreas y personal involucrados en el proceso, así como en la validación de sistemas críticos, especificaciones y método analítico utilizados.

4. DEFINICIONES

- 4.1. Validación: evidencia documentada que demuestra que a través de un proceso específico se obtiene un producto que cumple consistentemente con las especificaciones y los atributos de calidad establecidos.
- 4.2. Validación concurrente: comparación de manera documentada que un producto cumple consistentemente con las especificaciones y los atributos de calidad establecidos, basado en la información obtenida durante la fabricación de lotes para venta.

5. ANTECEDENTES

- 5.1. En las instalaciones de ICN Farmacéutica, S.A. de C.V. (área de sólidos) y en conjunto con el equipo de producción se estudió el lote de prevalidación 3D1955 (92.000 Kg = 500, 000 cápsulas). El lote se fabricó en las áreas calificadas de granulado II, mezclado II y encapsulado. Los instrumentos y equipo empleados se encontraron calibrados y calificados, respectivamente. Los resultados obtenidos fueron:

Granulación	Molienda	Mezclado						
		Ac. fólico mg/g (DER, %)	Acido fólico mg/g (DER, %)			Hierro carbonilo mg/g (DER, %)		
			1er. mezclado		2º mezclado	1er. mezclado		2º mezclado
			5 min	10 min	3 min	5 min	10 min	3 min
1.11	4.49 (0.56)	4.56 (0.79)	4.55 (0.64)	4.50 (0.61)	196.5 (0.66)	196.3 (0.60)	196.4 (0.66)	

Contenido mg/cápsula (DER, %)		Encapsulado						
		Acido fólico			Uniformidad de contenido mg/cápsula (DER, %)	Hierro carbonilo		
		Inicio	Final	Inicio		Final	Final	
0.82 (0.0)	0.81 (0.0)	0.82 (0.9)	0.87 (1.07)	35.19 (1.95)	36.41 (0.04)	34.44 (0.06)		

- 5.2. Se observó también que para la etapa de granulación, en la directiva de fabricación se indica que la dispersión completa del ácido fólico en el aglutinante-solvente se realiza de manera manual, sin embargo, durante la verificación del lote de

IV. PARTE EXPERIMENTAL



- 5.3. prevalidación, la dispersión se realizó con la ayuda del agitador ultraturrax durante 5 minutos. Además, la termobalanza no se incluye en la directiva de fabricación, por lo cual se sugirió actualizar la directiva y diagrama de flujo.
- 5.4. El análisis de varianza para los datos de mezclado demostró que se tiene un mezclado homogéneo. Para el proceso de encapsulado, se demostró por medio del estudio de capacidad del proceso, que éste es adecuado y requiere supervisión normal, ya que cumple con los criterios de aceptación ($C_p \geq 1.0$) y además, se evaluó que se trata de un proceso hábil, pero descentrado ($C_{pk} < C_p$ y $0 < k < 1$).

6. RECOMENDACIONES

- 6.1. Documentar y justificar cualquier cambio o desviación en los formatos de reporte de operaciones extraordinarias (ICN Farmacéutica, S.A. de C.V.) y en el reporte de validación (Nysco de México, S.A. de C.V.).
- 6.2. Verificar que en la directiva de fabricación se indique el uso del agitador ultraturrax para la dispersión completa de ácido fólico en el aglutinante-solvente.

7. RESPONSABILIDADES

- 7.1 Las responsabilidades del personal involucrado en la validación de procesos de fabricación se detallan en el plan maestro de validación de ICN Farmacéutica, S.A. de C.V. 2002.

8. NÚMERO DE LOTES

- 8.1 Tres lotes de 92.000 Kg (500,000 cápsulas) cada uno.

9. PLAN DE MUESTREO

- 9.1 Una vez concluida la etapa de secado, se tomarán tres muestras de la cuba del horno de lecho fluidizado Aeromatic, tal como lo indica el diagrama 1 (anexo 1), para determinar el por ciento de humedad del granulado.
- 9.2 Se tomarán cinco muestras del mezclador de pantalón (en los puntos que se indican en el diagrama 3 (anexo 4)) a los diez minutos del primer mezclado (sin lubricante) y a los tres minutos del segundo mezclado (con lubricante) para determinar el contenido de ácido fólico. También se realizará la determinación del tamaño de partícula y pruebas

IV. PARTE EXPERIMENTAL



- 9.3 reológicas para el granel tomando una muestra adicional a los tres minutos del segundo mezclado (con lubricante) para cada lote.
- 9.4 Se tomarán treinta cápsulas al inicio, mitad y final del proceso de encapsulado para determinar el contenido de hierro carbonilo y ácido fólico y uniformidad de contenido para ácido fólico.
- 9.5 Para determinar la capacidad y habilidad del proceso de encapsulado, se monitorearán cada treinta minutos, durante todo el proceso, el peso individual de diez cápsulas tomadas al azar.

10. FORMULACIÓN Y PROCEDIMIENTO DE FABRICACIÓN

10.1 Fórmula cualitativa-cuantitativa

Cantidad unitaria	Materia prima o material
36.730 mg	Hierro carbonilo
0.800 mg	Ácido fólico
mg	Lubricante
mg	Aglutinante
mg cbp	Diluyente
c.s.	Solvente
1 pza.	Cápsula

11. OPERACIONES A REALIZAR, VERIFICAR Y DOCUMENTAR PARA LLEVAR A CABO LA VALIDACIÓN

11.1 Directiva maestra y diagrama de flujo.

11.1.1 Revisar y verificar que la directiva maestra de fabricación corresponda a lo descrito en el diagrama de flujo del proceso.

11.1.2 Anexar copia del diagrama de flujo (anexo 2).



11.2 Materias primas, materiales y producto intermedio/terminado.

- 11.2.1 Revisar que los procedimientos de recepción, manejo, surtido, muestreo y aprobación o rechazo de materias primas, materiales y graneles se encuentren vigentes.
- 11.2.2 Revisar que las especificaciones y métodos analíticos para materias primas (principio activo y excipientes), producto intermedio (si aplica) y producto terminado se encuentren vigentes.
- 11.2.3 Anexar copia de especificaciones para producto intermedio (si aplica) y producto terminado.
- 11.2.4 Verificar que los métodos analíticos para la valoración de los principios activos estén validados.

11.3 Instrumentos, equipos, áreas, sistema y personal.

- 11.3.1 Verificar que se encuentren calibrados los instrumentos, así como calificadas las áreas, equipo, personal y sistema de aire ambiental requeridos para la fabricación del producto.
- 11.3.2 Revisar y verificar que el personal que interviene en el proceso de fabricación del producto tenga capacitación en Buenas Prácticas de Fabricación y Procedimientos Normalizados de Operación, anexar copia de la matriz de capacitación.

11.4 Controles de proceso

- 11.4.1 Revisar que los procedimientos necesarios para la determinación de pruebas físicas, químicas y microbiológicas, inspección de surtido de materias primas, limpieza de áreas, operación y limpieza de equipos, se encuentren vigentes.

11.5 Proceso de fabricación.

- 11.5.1 Verificar que el proceso de fabricación se realice como indica la directiva de fabricación S 197150-4 y código 197150.

11.5.2 Etapa de granulación.

- 11.5.2.1 Verificar la humedad del granulado al término de su secado en el horno de lecho fluidizado Aeromatic tomando tres muestras de la cuba en los puntos que se indican en el diagrama 1 (anexo 1).
Criterio de aceptación: 1-2% de humedad.



11.5.3 Etapa de mezclado.

11.5.3.1 Determinar el contenido de hierro carbonilo por IR y ácido fólico por CLAR de cinco muestras tomadas del mezclador de pantalón en los puntos que se indican en el diagrama 2 (anexo 3) a los 10 minutos del primer mezclado y 3 minutos del segundo mezclado. Tomar una muestra adicional para la determinación del tamaño de partícula y pruebas reológicas.

Criterio de aceptación: para hierro carbonilo: 200 mg/g (186.0 – 214.0 mg/g) y ácido fólico: 4.35 mg/g (4.05 – 4.65 mg/g) y una desviación estándar relativa $\leq 2.44\%$ para ambos (considerados como límites de alerta; $C_p = 1.33$, $C_{4(n=10)} = 0.9727$).

11.5.4 Etapa de encapsulado.

11.5.4.1 Determinar la capacidad y habilidad del proceso de encapsulado en la encapsuladora Bosch. Verificar y solicitar los datos de los pesos impresos del proceso de encapsulado como lo especifica la directiva y registrar los datos de los pesos en el formato correspondiente (anexo 4).

Criterio de aceptación: por peso individual: 184.0 mg/cap (174.8 – 193.2 mg/cap) y una desviación estándar relativa $\leq 1.22\%$ (considerando $C_p=1.33$, $C_{4(n=10)} = 0.9727$) y C_p y $C_{pk} \geq 1.00$ para $\pm 3\sigma$.

11.5.4.2 Determinar el contenido de hierro carbonilo y ácido fólico y uniformidad de contenido para Ácido fólico del proceso de encapsulado tomando una muestra de 30 cápsulas aproximadamente al inicio, mitad y final del proceso de encapsulado.

Criterio de aceptación: para contenido de hierro carbonilo 36.80 mg/cap. (34.22 – 39.38 mg/cap) y ácido fólico 0.80 mg/cap. (0.74 – 0.86 mg/cap) y para uniformidad de contenido de ácido fólico 0.80 mg/cap (0.68 – 0.92 mg/cap) una desviación estándar relativa $\leq 2.44\%$ para ambos (considerando $C_p = 1.33$, $C_{4(n=8)} = 0.9693$ para hierro carbonilo y $C_{4(n=8)} = 0.9515$ para ácido fólico).

IV. PARTE EXPERIMENTAL



11.6 Modificaciones y acciones correctivas

- 11.6.1 Determinar y reportar las anomalías o desviaciones y dar seguimiento a las acciones correctivas para su cumplimiento.**

11.7 Resultados de validación

- 11.7.1 Recopilar los datos de las etapas de granulación, mezclado y encapsulado del proceso de fabricación de cápsulas de hierro carbonilo y ácido fólico.**
- 11.7.2 Analizar y verificar que los resultados se encuentren dentro de los criterios de aceptación establecidos para determinar su cumplimiento.**
- 11.7.3 Elaborar el reporte de validación.**

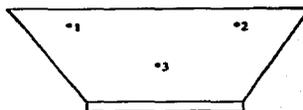
IV. PARTE EXPERIMENTAL



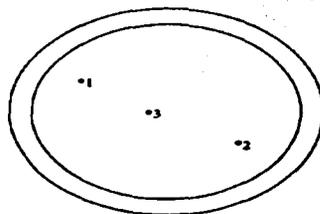
12. ANEXOS

12.1 Anexo 1. Diagrama 1. Puntos de muestreo en la cuba del secador de lecho fluidizado.

Vista lateral



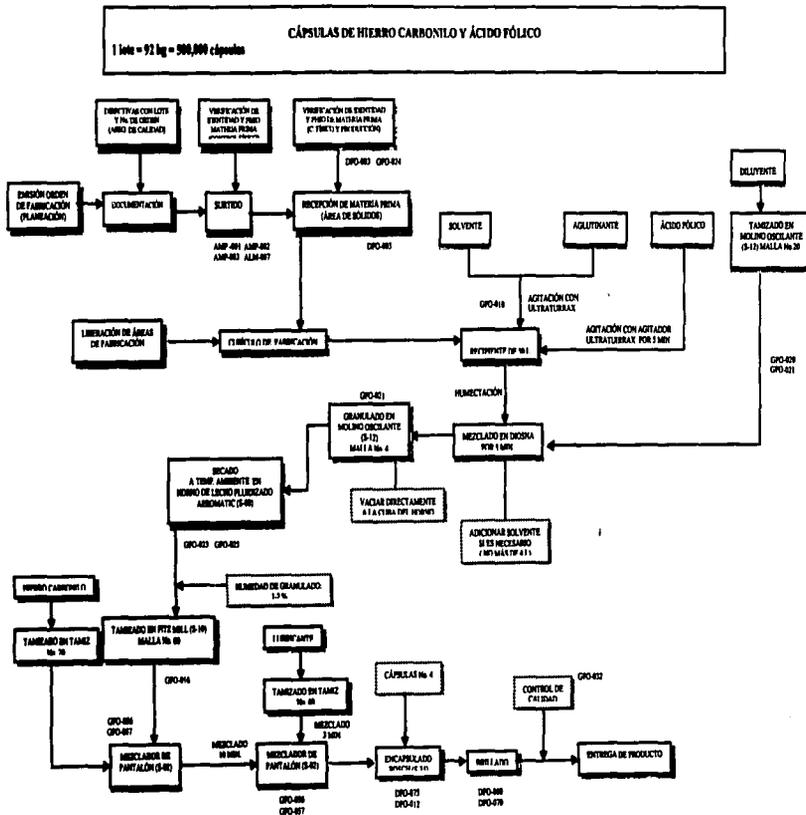
Vista aérea



**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



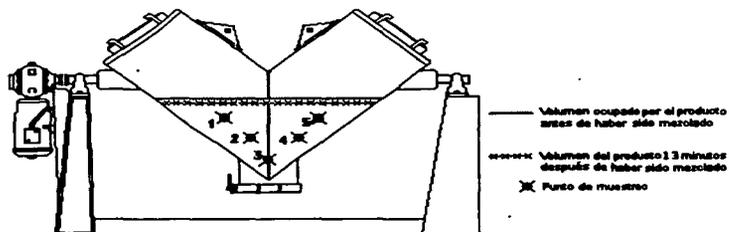
12.2 Anexo 2. Diagrama de flujo.



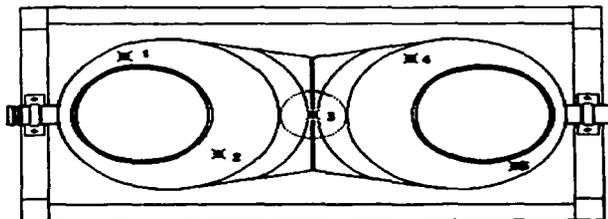
IV. PARTE EXPERIMENTAL



12.3 Anexo 3. Diagrama 2. Puntos de muestreo en mezclador de pantalón.



Vista aérea



**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

IV. PARTE EXPERIMENTAL



12.4 Anexo 4. Formato para estudio de Cp y Cpk.

ESTUDIO DE LA CAPACIDAD DEL PROCESO

Producto:												Equipo:	
Lote:													
Fecha:													
Subgrupo	X1	X2	X3	X4	X5	X6	X7	X8	X9	X10	$\bar{X} =$	R =	
I													
II													
III													
IV													
V													
VI													
VII													
VIII													
IX													
X													
LIMITES DE CONTROL Promedio											CAPACIDAD DE PROCESO Límites de especificación		
LSC $\bar{X} = \bar{X} + (A2 \cdot \bar{R}) =$											LSE =		
LIC $\bar{X} = \bar{X} - (A2 \cdot \bar{R}) =$											LIE =		
Rango											$\sigma = \bar{R} / d2 =$		
LSC R = D4 • $\bar{R} =$											Cp = (LSE - LIE) / 6σ =		
LIC R = D3 • $\bar{R} =$													
Evaluación:													

ESTUDIO DE LA HABILIDAD DEL PROCESO

Producto:	
Lote:	
μ	$\mu = \frac{(LSE + LIE)}{2} =$
\bar{X}	
Habilidad real del proceso	$k = \frac{2 \bar{X} - \mu }{(LSE - LIE)} =$
Cpk = Cp (1 - k) =	

IV. PARTE EXPERIMENTAL



13. ELABORACIÓN, REVISIÓN Y AUTORIZACIÓN

LABORATORIO	NOMBRE/PUESTO	FIRMA	FECHA
Nysco de México .S.A. de C.V.	ELABORÓ: Tesiista en Validación de Procesos		
	REVISÓ: Químico en Validación de Procesos		
	AUTORIZÓ: Gerente General		
	ICN Farmacéutica, S.A. de C.V.	REVISÓ: Gerente de Aseguramiento de Calidad /Responsable Sanitario	
REVISÓ: Gerente de Planta			
REVISÓ: Jefe de Documentación			
AUTORIZÓ: Director de Operaciones			
AUTORIZÓ: Director de Aseguramiento de Calidad			

IV. PARTE EXPERIMENTAL



IV. 5. Reporte de validación

Validación concurrente Reporte de validación

1. Directiva maestra y diagrama de flujo.
 - 1.1 Los lotes de validación 3D1973, 3E1994 y 3E1995 se fabricaron de acuerdo a la directiva de fabricación No. S 197150-4 y código 197150, actualizada y aprobada por el personal de ICN Farmacéutica, S.A. de C.V.
 - 1.2 El diagrama de flujo actualizado corresponde con lo indicado en la directiva.
2. Materias primas, materiales y producto intermedio/terminado
 - 2.1 Se revisaron los procedimientos de recepción, manejo, surtido, muestreo y aprobación o rechazo de materias primas, materiales y graneles y éstos se encuentran vigentes (tabla 1).

Tabla 1. Procedimientos normalizados de operación.

Clave	Nombre
ALM-002	Uso de uniformes y equipos de seguridad para las áreas de almacenes.
ALM-003	Recepción de materias primas, materiales de envase, empaque y semiterminados.
ALM-004	Identificación y almacenaje de materiales de empaque y materias primas.
ALM-005	Materias primas y materiales rechazados.
ALM-007	Registro de temperaturas y humedades de almacenes de materia prima y materiales.
AMP-001	Limpieza de áreas de surtido de materias primas.
AMP-002	Limpieza de equipo, utensilios y recipientes de surtido de materias primas.
AMP-003	Surtido de materias primas.
AMP-010	Limpieza y operación del turbo ultrarrax.
CCF-012	Procedimiento para el manejo de materiales rechazados en líneas.
CCF-021	Procedimiento general de muestreo.
CCF-024	Verificación de limpieza de las áreas asépticas y no asépticas.
CCF-026	Procedimiento de inspección en sólidos orales.
CCQ-003	Ajuste de materias primas.
CCQ-003	Muestras de retención de materias primas.

IV. PARTE EXPERIMENTAL



DPM-004	Limpieza y mantenimiento de pisos y muros.
DPM-007	Sistema de inyección, extracción y filtros de las manejadoras de aire.
DPM-015	Mantenimiento preventivo.
DPM-019	Listado de verificación para el mantenimiento de las instalaciones de áreas asépticas y limpias.
DPM-022	Mantenimiento preventivo a los equipos de la planta.
DPO-001	Manejo de directivas de fabricación.
DPO-003	Verificación de materias primas.
DPO-005	Despeje de líneas y control de procesos en sólidos.
DPO-006	Manejo y limpieza de coladeras sanitarias.
DPO-007	Reprocesos de productos sólidos.
DPO-012	Limpieza y operación de balanzas granatarias METTLER PJ600, METTLER PL200 y SARTORIUS BASIC BA310S.
DPO-020	Elaboración y actualización de Directivas de Fabricación y/o Acondicionamiento.
GO-024	Recepción de órdenes surtidas de materias primas.
DPO-034	Limpieza y sanitización y uso del colector de polvos WAP.
DPO-060	Operación de brillado de cápsulas.
DPO-070	Limpieza y uso de las aspiradoras industriales.
DPO-075	Limpieza y operación de la encapsuladora BOSCH.
GPO-010	Limpieza y operación del agitador turbo ULTRATURRAX.
GPO-016	Limpieza y operación de los molinos FITZ MILL modelo COMMINUTOR.
GPO-018	Limpieza y operación de la aspiradora KARCHER.
GPO-020	Limpieza y operación del mezclador Dioana P250A.
GPO-021	Limpieza y operación de molinos oscilantes STOKES, MANESTI y MONTAÑO.
GPO-022	Limpieza y operación de la pulidora KEY International.
GPO-023	Limpieza y operación del horno de lecho fluidizado AEROMATIC.
GPO-025	Limpieza y sanitización de las áreas de sólidos.
GPO-029	Limpieza y sanitización y uso del sistema de colección puntual de polvos.
GPO-032	Elaboración de solicitud de análisis en el área de sólidos a Aseguramiento de Calidad.
GPO-037	Manejo de mermas en el departamento de sólidos.
GPO-056	Limpieza del mezclador de pantalón No.2
GPO-057	Operación de los mezcladores de pantalón No. 1 y No. 2.
GPO-059	Limpieza y sanitización de mangueras de proceso.
GPO-077	Registro de humedad, temperatura y presiones diferenciales del departamento de sólidos.
DPO-030	Uso correcto de indumentarias del personal del área de sólidos.
DPO-032	Procedimiento de Operaciones Extraordinarias.

IV. PARTE EXPERIMENTAL



2.2 Las materias primas empleadas fueron previamente analizadas y aprobadas por Control Químico. Las especificaciones y métodos analíticos para las materias primas (tanto de principios activos como de excipientes) y producto terminado se encuentran vigentes (tabla 2 y 3).

Tabla 2. Especificaciones y métodos analíticos para materias primas, excipientes y producto terminado.

Materia prima/ materiales/ producto	N.R.	Especificación	Método analítico	Fabricante	Resultado	Referencia
Hierro carbonilo micropulverizado	20022825	EMP 1022/02	AMP 88/02	Helm de México, S.A. de C.V.	99.5 % (valoración)	Certificado
Ácido fólico USP	20030288	EMP 809/02	AMP 739/02	Roche Vitaminas de México, S.A. de C.V.	100.84 % (valoración)	Certificado
Lubricante	20023387	EMP 085 B/02	AMP 085 A/02	PLM de México, S.A. de C.V.	Cumple	Certificado
Aglutinante	20012883	EMP 1273/02	AMP 1041/02	Nutrer, S.A. de C.V.	k = 85.2 94.7 %	Certificado
Diluyente	20022737	EMP 923/02	AMP 792/02	PLM de México, S.A. de C.V.	98 % < 250 μ 94.60 % < 150 μ 79.27 % < 75 μ	Certificado
Solvente	20030532	EMP 019/02	AMP 019/02	Deutsche Química, S.A. de C.V.	Cumple	Certificado
Cápsulas	20023282 / 20030804	EMP 1290/01	AMP 531/02	Grupo Warner Lambert	Cumple	Certificado
Hierro carbonilo- ácido fólico cápsulas	N/A	EPT 1216/02 Ácido fólico hierro carbonilo	APT 1135/02 Validación por HPLC Validación por IR	No aplica	0.80 mg/cap. 36.80 mg/cap. (valoración)	NYV-009 00-Val-02

IV. PARTE EXPERIMENTAL



Tabla 3. Especificaciones para producto terminado.

Determinación	Especificación	Método
Descripción	Cápsulas conteniendo granulado de color grisáceo-amarillento. Libre de materia extraña	APT 1135/02
Peso promedio	221.0 mg/ cáp. (212.70 mg/ cáp. – 231.10 mg/ cáp.)	APT 1135/02
Peso promedio del contenido de cápsulas	184.00 mg/cáp. (174.80 mg/ cáp. – 193.2 mg/ cáp.) ± 5.0 %	APT 1135/02
Variación de peso	(174.80 mg/ cáp. – 193.20 mg/ cáp.) RSD<3.0%	APT 1135/02
Prueba de sellado	No más de 0% o el resultado de las fallas acumuladas debe ser igual o menor al 0.5 %	APT 1135/02
Humedad	No más de 9.0%	APT 1135/02
Ensayos de identidad	Hierro carbonílico 1) El espectro de absorción IR de la muestra corresponde con el de la referencia. Ácido fólico 2) CLAR. El tiempo de retención y forma del pico de la muestra corresponden con el de la referencia.	APT 1135/02
Uniformidad de contenido ácido fólico	85.0 – 115.0% DER ≤ 6.0%	APT 1135/02
Disolución ácido fólico (Q = 70%)	No menos de 75 % (Q = 5%)	APT 1135/02
Contenido de hierro carbonílico por IR	36.80 mg/cápsula (33.12 mg/cápsula – 40.48 mg/cápsula)	APT 1135/02
Contenido de ácido fólico por CLAR	0.80 mg/cápsula (0.74 mg/cápsula – 0.86 mg/cápsula)	APT 1135/02

2.3 Se verificó que el método analítico para la valoración del(os) principio(s) activo(s) está validado (tabla 4 y 5).

IV. PARTE EXPERIMENTAL



Tabla 4. Validación del método analítico para la valoración de hierro carbonilo.

Método	Conclusión
Linealidad	Es lineal para hierro carbonilo en un intervalo aproximado de 0.10 a 0.30 mg, con un C.V. total de 0.82% y una r^2 de 0.9997. Los C.V. para cada nivel son menores al límite del criterio de aceptación.
Exactitud	Es exacto para hierro carbonilo con una cantidad aproximada de 0.20 mg, correspondiente al 100%, con una media del por ciento recuperado de 100.26%.
Precisión intermedia	Es preciso para la formulación cuando se determinó en una muestra homogénea de hierro carbonilo-ácido fólico lote 9KY753. El C.V. total de doce análisis de dos analistas en dos corridas diferentes fue de 0.97% para hierro carbonilo.
Especificidad	Es específico para hierro carbonilo, ya que el placebo no presenta interferencia en el espectro en un intervalo de 8000 a 3700 cm^{-1} .

Tabla 5. Validación del método analítico para la valoración de ácido fólico.

Parámetro	Conclusión
Linealidad del sistema	El sistema es lineal para ácido fólico en un intervalo de 19.59 a 58.76 $\mu\text{g/mL}$, con un C.V. en todo el intervalo de 1.22% y una r^2 de 0.9989.
Precisión del sistema	El sistema es preciso para ácido fólico para una concentración de 39.19 $\mu\text{g/mL}$, con un C.V. de 0.57%.
Linealidad del método	El método es lineal para ácido fólico en un intervalo aproximado de 1.13 a 3.01 mg con un C.V. total de 0.30% y una r^2 de 0.9999. Los C.V. para cada nivel son menores al límite del criterio de aceptación.
Exactitud del método	El método es exacto para ácido fólico con una cantidad aproximada de 1.88 mg, correspondiente al 100% (concentración final 37.87 $\mu\text{g/mL}$), con una media del por ciento recuperado de 99.38%.

IV. PARTE EXPERIMENTAL



Precisión Intermedia	El método resultó reproducible para la formulación cuando se determinó en una muestra homogénea de producto terminado lote 9KY754. El C.V. de doce análisis de dos analistas en dos corridas diferentes fue de 1.39% para ácido fólico.
Estabilidad de la muestra	La muestra lista para el análisis es estable cuando menos por un período de 24 horas a temperatura ambiente, ya que cumple con los criterios establecidos.
Robustez	El sistema es robusto a cambios de $\pm 5\%$ en la proporción de fase móvil.
Especificidad del método	El método es específico para ácido fólico y monitoreo de la estabilidad del producto, ya que el placebo, producto y materia prima no presentan picos que interfieran al tiempo de retención correspondiente al pico de ácido fólico.

3. Instrumentos, equipos, áreas, sistema y personal

3.1 Se verificó que los instrumentos requeridos para la fabricación del producto se encuentran calibrados y las áreas de fabricación y equipo empleado calificados, así como también el sistema de aire ambiental.

Tabla 1. Calificación de áreas.

ÁREAS INVOLUCRADAS	CONCLUSIÓN
Encapsulado Área de ordenes de surtido Pasillo Mezclado II Granulado II Agua purificada	El área de sólidos cumple con especificaciones de la Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-1993. La clasificación de áreas cumplen con las especificaciones de la Norma Federal Estándar 209E.

IV. PARTE EXPERIMENTAL



Tabla 2. Calificación de equipos.

EQUIPOS INVILUCRADOS	CONCLUSIONES
Mezclador de pantalón S-02 Molino Fitz Mill S-10 Molino oscilante Stokes S-12 Encapsuladora Bosch S-091 Mezclador Diosna S-03 Agitador Turbo Ultraturrax S-18 Homo de lecho fluidizado Aeromatic S-08 Colector de polvos Karcher S-48 Pulidora de cápsulas ACTA S-35 Cromatógrafo Waters No. 4 Infrarrojo Perkin Elmer	Los equipos se encuentran instalados correctamente con todos sus componentes (IQ), y operan adecuadamente para el proceso que se desarrolla en ellos (OQ). Reproducen de forma confiable y efectiva las revoluciones por minuto y el tiempo programado (PQ).

Tabla 3. Calibración de instrumentos.

INSTRUMENTOS INVOLUCRADOS	CONCLUSIONES
Termohigrómetro (AS- HT-23, AS- HT- 15, AS- HT- 07) Termobalanza Balanza Mettler BJ600	Los instrumentos se encuentran instalados correctamente con todos sus componentes y operan adecuadamente para el proceso que se desarrolla en ellos.

Tabla 4. Calificación de aire ambiental

CALIDAD DE AIRE (monitoreo microbiológico) Área: sólidos.	CONCLUSIONES
Pasillo Área de órdenes de surtido Mezclado II Granulado II Encapsulado	La calidad microbiológica del aire en las áreas de sólidos se encontró dentro de las especificaciones internas. El área de sólidos proporciona la calidad adecuada para las operaciones que se realizan.

IV. PARTE EXPERIMENTAL



3.2 El personal involucrado en el proceso de fabricación del producto ha sido capacitado en los Procedimientos Normalizados de Operación y en Buenas Prácticas de Fabricación. En el departamento de documentación de ICN Farmacéutica, S.A. de C.V. se archivan las hojas de divulgación de los procedimientos Normalizados de Operación como evidencia de la capacitación del personal.

4. Controles de proceso

4.1 Los procedimientos necesarios para la determinación de pruebas físicas, químicas y microbiológicas, inspección de surtido de materias primas, limpieza de áreas, operación y limpieza de equipos se encuentran vigentes (ver tabla 1).

5. Resultados de validación

5.1 Etapa de granulación

Tabla a. Determinación del por ciento de humedad en el proceso de secado.

Lote	Puntos de muestreo	% Humedad	
3D1973	1	1.40	$\bar{X} = 1.17$
	2	1.20	D.E. = 0.25
	3	0.60	D.E.R. = 21.57 %
3E1994	1	0.75	$\bar{X} = 0.71$
	2	0.66	D.E. = 0.05
	3	0.72	D.E.R. = 6.45 %
3E1995	1	1.70	$\bar{X} = 1.31$
	2	1.06	D.E. = 0.34
	3	1.16	D.E.R. = 26.35 %

IV. PARTE EXPERIMENTAL

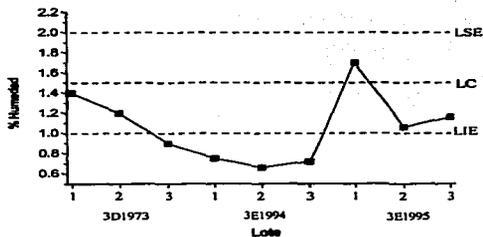


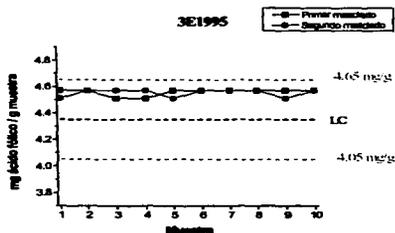
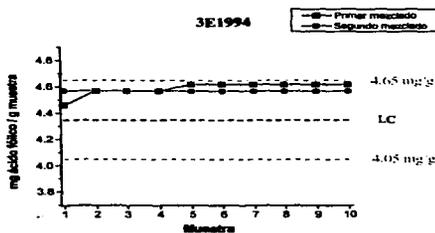
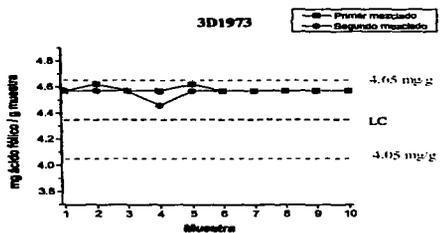
Figura a. Determinación del por ciento de humedad en el proceso de secado.

5.2 Etapa de mezclado

Table b. Resultados del contenido de ácido fólico en el proceso de mezclado.

Puntos de muestreo	Lote 3D1973		Lote 3E1994		Lote 3E1995	
	Primer mezclado	Segundo mezclado	Primer mezclado	Segundo mezclado	Primer mezclado	Segundo mezclado
	10 minutos	3 minutos	10 minutos	3 minutos	10 minutos	3 minutos
1	4.57	4.57	4.48	4.57	4.57	4.51
2	4.62	4.57	4.57	4.57	4.57	4.57
3	4.57	4.46	4.57	4.57	4.51	4.57
4	4.62	4.57	4.62	4.57	4.57	4.51
5	4.57	4.57	4.62	4.57	4.57	4.57
6	4.57	4.57	4.62	4.57	4.57	4.57
\bar{X} =	4.58	4.56	4.59	4.57	4.56	4.55
D.E. =	0.02	0.03	0.05	0.00	0.03	0.03
D.E.R. (%) =	0.46	0.78	1.11	0.00	0.56	0.64
Criterio de aceptación:			4.05 - 4.65 mg/g D.E.R.: 2.44 %			

IV. PARTE EXPERIMENTAL



**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Figura b. Gráficas de control para ácido fólico durante el muestreo.

IV. PARTE EXPERIMENTAL

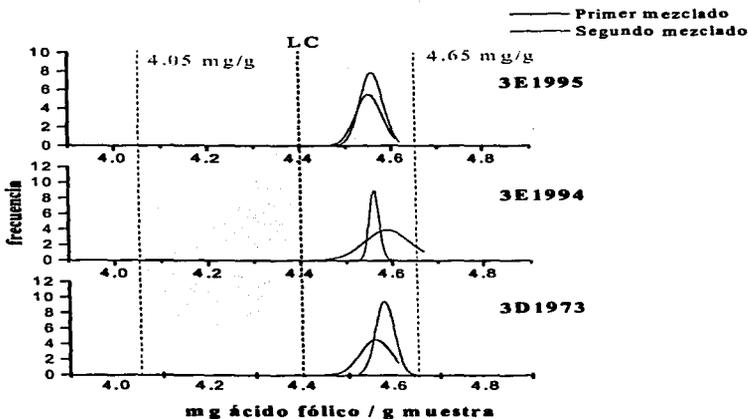


Figura c. Distribución normal para ácido fólico durante el mezclado.

Tabla c. Determinación del ángulo de reposo antes y después de lubricado.

Lote	Resultado S/L		Resultado C/L	
	3D1973	42.6° 43.0° 41.7°	$\bar{X} = 42.4^\circ$	43.4° 40.2° 42.0°
3D1994	43.2° 42.9° 40.7°	$\bar{X} = 42.3^\circ$	40.1° 40.6° 41.2°	$\bar{X} = 40.6^\circ$
3D1995	43.2° 42.9° 40.7°	$\bar{X} = 42.3$	40.0° 41.3° 40.2°	$\bar{X} = 40.5^\circ$

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

IV. PARTE EXPERIMENTAL



Tabla d. Determinación de la densidad aparente y compactada antes y después de lubricado.

Lote		δ aparente		δ compactada	
3D1973	S/L	0.7300 0.7353	\bar{X} =0.7327 D.E. = 0.0037 D.E.R.=0.51 %	0.8690 0.8771	\bar{X} =0.8731 D.E. = 0.0057 D.E.R. =0.66 %
	C/L	0.7311 0.7418	\bar{X} =0.7365 D.E. = 0.0076 D.E.R.=1.03 %	0.8704 0.8759	\bar{X} =0.8732 D.E. = 0.0039 D.E.R.=0.45 %
3E1994	S/L	0.7581 0.7586	\bar{X} =0.7584 D.E. = 0.0004 D.E.R.=0.05 %	0.9134 0.9139	\bar{X} =0.9137 D.E. = 0.0004 D.E.R.=0.04 %
	C/L	0.7739 0.7586	\bar{X} =0.7663 D.E. = 0.0108 D.E.R.=1.41 %	0.9481 0.9139	\bar{X} =0.9310 D.E. = 0.0242 D.E.R.=2.80 %
3E1995	S/L	0.7505 0.7486	\bar{X} =0.7496 D.E. = 0.0013 D.E.R.=0.18 %	0.9381 0.9019	\bar{X} =0.9200 D.E. = 0.0258 D.E.R.=2.78 %
	C/L	0.7524 0.7515	\bar{X} =0.7520 D.E. = 0.0006 D.E.R.=0.08 %	0.9405 0.9054	\bar{X} =0.9230 D.E. = 0.0248 D.E.R.=2.69 %

Tabla e. Determinación del índice de Carr antes y después de lubricado.

Lote		Índice de Carr
3D1973	S/L	16
	C/L	16
3E1994	S/L	17
	C/L	16
3E1995	S/L	19
	C/L	19

Tabla f. Distribución de tamaño de partícula.

Lote	Muestra				
	< 10%	< 25%	< 50%	< 75%	< 90%
3D1973	290 μ m	342 μ m	412 μ m	494 μ m	560 μ m
3E1994	200 μ m	297 μ m	350 μ m	462 μ m	510 μ m
3E1995	270 μ m	309 μ m	391 μ m	440 μ m	470 μ m

IV. PARTE EXPERIMENTAL



5.3 Etapa de encapsulado

Tabla g. Resultados del contenido de ácido fólico en el proceso de encapsulado.

Etapa	Lote 3D1973	Lote 3E1994	Lote 3E1995
	mg/capsula	mg/capsula	mg/capsula
Inicio	0.82	0.84	0.85
Mitad	0.81	0.84	0.83
Final	0.82	0.84	0.81
X =	0.80	0.83	0.85
D.E. =	0.81	0.83	0.85
D.E.R. (%) =	0.01	0.01	0.02
	1.00	0.66	2.18
Criterio de aceptación:		0.74 – 0.86 mg/cap D.E.R.: 2.44 %	

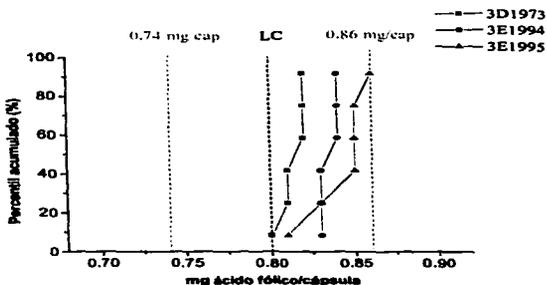


Figura d. Gráfica de oveja para el contenido de ácido fólico en el proceso de encapsulado.

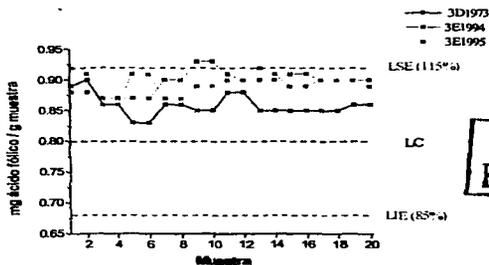
**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

IV. PARTE EXPERIMENTAL



Tabla h. Resultados de uniformidad de contenido para ácido fólico en el proceso de encapsulado.

Muestra	3D1973	3E1994	3E1995
	mg ácido fólico/ cápsula	mg ácido fólico/ cápsula	mg ácido fólico/ cápsula
1	0.89	0.88	0.92
	0.90	0.88	0.81
2	0.86	0.87	0.86
	0.86	0.87	0.86
3	0.83	0.87	0.91
	0.83	0.87	0.91
4	0.86	0.90	0.87
	0.86	0.90	0.87
5	0.85	0.93	0.89
	0.85	0.93	0.89
6	0.88	0.90	0.90
	0.88	0.90	0.90
7	0.85	0.90	0.92
	0.85	0.90	0.91
8	0.85	0.91	0.89
	0.85	0.91	0.89
9	0.85	0.90	0.90
	0.85	0.90	0.90
10	0.86	0.90	0.90
	0.86	0.90	0.89
	$\bar{X} = 0.86$ D.E. = 0.02 D.E.R. = 2.02 %	$\bar{X} = 0.90$ D.E. = 0.02 D.E.R. = 1.96 %	$\bar{X} = 0.89$ D.E. = 0.02 D.E.R. = 2.02
Criterio de aceptación:		0.68 - 0.92 mg/cap D.E.R.: 2.44 %	



TESIS CON FALLA DE ORIGEN

Figura e. Gráfica de control para la uniformidad de contenido de ácido fólico en el proceso de encapsulado.

IV. PARTE EXPERIMENTAL

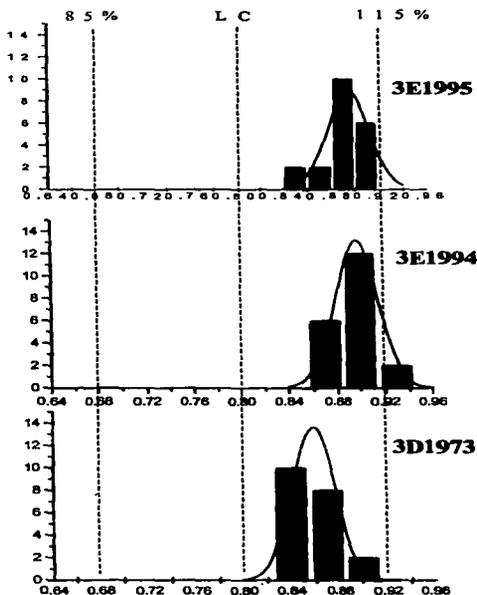


Figura f. Histogramas y distribución normal para la uniformidad de contenido de ácido fólico.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

IV. PARTE EXPERIMENTAL



Tabla i. Resultados de contenido hierro carbonilo en el proceso de encapsulado.

Etapa	Lote 3D1973	Lote 3E1994	Lote 3E1995
	mg/ cáp.	mg/ cáp.	mg/ cáp.
Inicio	35.31	35.12	35.48
	35.32	35.14	35.50
	35.34	35.16	35.52
Mitad	35.11	35.27	34.64
	35.13	35.29	34.66
	35.15	35.31	34.68
Final	34.82	35.42	35.06
	34.84	35.44	35.08
	34.85	35.46	35.10
\bar{X} =	35.10	35.29	35.08
D.E. =	0.21	0.13	0.36
D.E.R.(%) =	0.61	0.37	1.04
Criterio de aceptación:		34.22 – 39.38 mg/cap D.E.R.: 2.44 %	

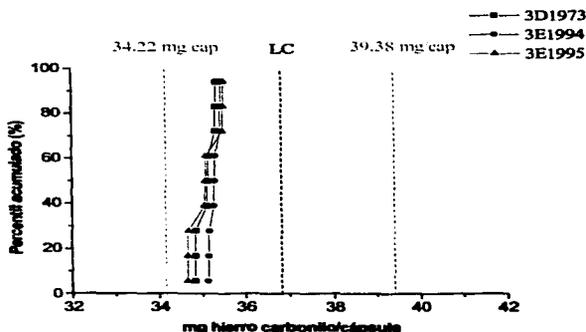


Figura g. Gráfica de ojiva para el contenido de hierro carbonilo en el encapsulado.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

IV. PARTE EXPERIMENTAL



REPORTE DE TIEMPOS DEL PROCESO DE FABRICACIÓN Y ENCAPSULADO

Producto: Cápsulas de hierro carbonilo y ácido fólico

Lote: 3D1973

ETAPA	TIEMPO	OPERADOR	OBSERVACIONES
Tamizado del diluyente	18 minutos	R. Montoya	
Preparación de aglutinante y solvente	1 h 3 minutos	R. Montoya	
Dispersión de ácido fólico en mezcla de aglutinante-solvente	5 minutos	R. Montoya	
Humectación de diluyente con mezcla de ácido fólico-aglutinante-solvente	5 minutos	R. Montoya	Se requirió de 4 litros más de solvente
La mezcla humectada se tamiza en molino oscilante	20 minutos	R. Montoya	
Secado en horno de lecho fluidizado a temperatura ambiente	1 h 40 minutos	R. Montoya	Muestreo de 3 puntos en la cuba del horno de lecho fluidizado
Molienda de granulado seco por molino Fitz Mill	27 minutos	M. Castañeda	
Se tamiza el hierro carbonilo	5 minutos	M. Castañeda	
Mezclado de granulado y hierro carbonilo en mezclador de pantalón	10 minutos	M. Castañeda	Muestreo de 5 puntos a los 10 minutos del mezclado
Se tamiza el lubricante	5 minutos	M. Castañeda	
Mezclado de granulado-hierro carbonilo con lubricante en mezclador de pantalón	3 minutos	M. Castañeda	Muestreo de 5 puntos a los 3 minutos del mezclado
Encapsulado	13 h 5 minutos	E. Guzmán	
Duración del proceso de fabricación	16 h 46 minutos		

Realizó: S. Rosas Landa

IV. PARTE EXPERIMENTAL



REPORTE DE TIEMPOS DEL PROCESO DE FABRICACIÓN Y ENCAPSULADO

Producto: Cápsulas de hierro carbonílico y ácido fólico

Lote: 3E1994

ETAPA	TIEMPO	OPERADOR	OBSERVACIONES
Tamizado del diluyente	23 minutos	R. Montoya	
Preparación de aglutinante y solvente	1 h 15 minutos	R. Montoya	
Dispersión de ácido fólico en mezcla de aglutinante-solvente	5 minutos	R. Montoya	
Humedecación de diluyente con mezcla de ácido fólico-aglutinante-solvente	5 minutos	R. Montoya	Se requirió de 4 litros más de solvente
La mezcla humedecida se tamiza en molino oscilante	17 minutos	R. Montoya	
Secado en horno de lecho fluidizado a temperatura ambiente	1 h 43 minutos	R. Montoya	Muestreo de 3 puntos en la cuba del horno de lecho fluidizado
Molienda de granulado seco por molino Fitz Mill	23 minutos	S. Soto	
Se tamiza el hierro carbonílico	5 minutos	S. Soto	
Mezclado de granulado y hierro carbonílico en mezclador de pantalla	10 minutos	S. Soto	Muestreo de 5 puntos a los 10 minutos del mezclado
Se tamiza el lubricante	7 minutos	S. Soto	
Mezclado de granulado-hierro carbonílico con lubricante en mezclador de pantalla	3 minutos	S. Soto	Muestreo de 5 puntos a los 3 minutos del mezclado
Encapsulado	14 h 10 minutos	E. Guzmán	Se descompuso la aspiradora
Duración del proceso de fabricación	18 h 6 minutos		

Realizó: S. Rojas Lands

IV. PARTE EXPERIMENTAL



REPORTE DE TIEMPOS DEL PROCESO DE FABRICACIÓN Y ENCAPSULADO

Producto: Cápsulas de hierro carbonilo y ácido fólico

Lote: 3E1995

ETAPA	TIEMPO	OPERADOR	OBSERVACIONES
Tamizado del diluyente	20 minutos	R. Montoya	
Preparación de aglutinante y solvente	1 h 20 minutos	R. Montoya	
Dispersión de ácido fólico en mezcla de aglutinante-solvente	5 minutos	R. Montoya	
Humectación de diluyente con mezcla de ácido fólico-aglutinante-solvente	5 minutos	R. Montoya	Se requirió de 4 litros más de solvente
La mezcla humectada se tamiza en molino oscilante	20 minutos	R. Montoya	
Secado en horno de lecho fluidizado a temperatura ambiente	1 h 40 minutos	R. Montoya	Muestreo de 3 puntos en la cuba del horno de lecho fluidizado
Molienda de granulado seco por molino Fitz Mill	23 minutos	S. Soto	
Se tamiza el hierro carbonilo	7 minutos	S. Soto	
Mezclado de granulado y hierro carbonilo en mezclador de pantalón	10 minutos	S. Soto	Muestreo de 5 puntos a los 10 minutos del mezclado
Se tamiza el lubricante	6 minutos	S. Soto	
Mezclado de granulado-hierro carbonilo con lubricante en mezclador de pantalón	3 minutos	S. Soto	Muestro de 5 puntos a los 3 minutos del mezclado
Encapsulado	16 h 30 minutos	E. Guzmán	Se descompuso la aspirado
Duración del proceso de fabricación	20 h 29 minutos		

Realizó: S. Rosas Landa

IV. PARTE EXPERIMENTAL



ESTUDIO DE LA CAPACIDAD DEL PROCESO

Producto: Cápsulas de hierro carbonilo y ácido fólico											Equipo: Encapsuladora Bosch	
Lote: 3D1973												
Fecha: 24/ABR/03												
Subgrupo	Pesos (mg)										\bar{X}	R
I	184.0	185.0	185.0	181.0	184.0	187.0	182.0	183.0	181.0	186.0	184.0	6.0
II	179.0	179.0	182.0	182.0	179.0	181.0	183.0	183.0	181.0	182.0	181.0	4.0
III	178.0	183.0	182.0	177.0	176.0	183.0	181.0	182.0	178.0	181.0	180.0	7.0
IV	179.0	180.0	182.0	179.0	185.0	182.0	183.0	177.0	184.0	180.0	181.0	8.0
V	184.0	185.0	182.0	180.0	180.0	183.0	183.0	178.0	178.0	180.0	181.0	7.0
VI	184.0	178.0	181.0	181.0	182.0	177.0	181.0	180.0	183.0	179.0	181.0	7.0
VII	178.0	185.0	182.0	178.0	177.0	178.0	185.0	183.0	183.0	177.0	180.0	9.0
VIII	180.0	177.0	180.0	179.0	179.0	186.0	184.0	181.0	179.0	182.0	181.0	12.0
IX	177.0	184.0	184.0	178.0	184.0	186.0	181.0	178.0	187.0	183.0	184.0	17.0
X	182.0	175.0	185.0	181.0	179.0	181.0	181.0	180.0	178.0	186.0	182.0	16.0
											$\bar{X} = 181.5$	$R = 9.3$
LÍMITES DE CONTROL						CAPACIDAD DE PROCESO						
Promedio						Límites de especificación						
LSC $\bar{X} = \bar{X} + (A_2 \cdot \bar{R}) = 181.5 + (0.308 \cdot 9.3) = 184.4$ mg						LSE = 193.2 mg						
LIC $\bar{X} = \bar{X} - (A_2 \cdot \bar{R}) = 181.5 - (0.308 \cdot 9.3) = 178.6$ mg						LIE = 174.8 mg						
Rango						$\sigma = \bar{R} / d_2 = 9.3 / 3.078 = 3.021$						
LSC R = $D_4 \cdot \bar{R} = 1.777 \cdot 9.3 = 16.5$						Cp = $(LSE - LIE) / 6\sigma = (174.8 - 193.2) / (6 \cdot 3.021) = 1.02$						
LIC R = $D_3 \cdot \bar{R} = 0.223 \cdot 9.3 = 2.1$												
Evaluación: Proceso adecuado que requiere supervisión normal												

ESTUDIO DE LA HABILIDAD DEL PROCESO

Producto: Cápsulas de hierro carbonilo y ácido fólico	
Lote: 3D1973	
μ	$\mu = \frac{(LSE + LIE)}{2} = \frac{(183.2 + 174.8)}{2} = 184.0$ mg
\bar{X}	181.5 mg
Habilidad real del proceso	$k = \frac{2 \bar{X} - \mu }{(LSE - LIE)} = \frac{2 181.5 \text{ mg} - 184 \text{ mg} }{(183.2 \text{ mg} - 174.8 \text{ mg})} = 0.27$
Cpk = $Cp(1 - k) =$	$Cpk = 1.02(1 - 0.27) = 1.02(0.73) = 0.74$

IV. PARTE EXPERIMENTAL



ESTUDIO DE LA CAPACIDAD DEL PROCESO

Producto: Cápsulas de hierro carbonílico y ácido fólico												Equipo: Encapsuladora Bosch		
Lote: 3E1994														
Fecha: 15/MAY/03		Pesos (mg)												
Subgrupo	X1	X2	X3	X4	X5	X6	X7	X8	X9	X10	\bar{X}	R=		
I	184.2	189.2	187.2	190.2	187.2	191.2	183.2	181.2	182.2	182.2	185.8	10.0		
II	185.2	184.2	182.2	185.2	182.2	186.2	185.2	185.2	177.2	181.2	183.4	8.0		
III	184.2	185.2	182.2	180.2	181.2	182.2	182.2	182.2	182.2	182.2	182.4	5.0		
IV	182.2	186.2	182.2	183.2	178.2	183.2	177.2	183.2	186.2	179.2	182.1	9.0		
V	186.2	187.2	186.2	186.2	181.2	181.2	185.2	181.2	183.2	182.2	186.0	6.0		
VI	181.2	188.2	182.2	180.2	176.2	182.2	181.2	185.2	179.2	180.2	182.0	10.0		
VII	185.2	184.2	181.2	182.2	179.2	184.2	187.2	182.2	186.2	182.2	183.6	9.0		
VIII	181.2	184.2	181.2	183.2	179.2	184.2	186.2	181.2	183.2	184.2	183.1	10.0		
IX	183.2	187.2	185.2	186.2	179.2	183.2	186.2	180.2	187.2	180.2	184.1	10.0		
X	184.2	184.2	185.2	177.2	186.2	178.2	187.2	186.2	187.2	185.2	184.1	10.0		
											$\bar{X} = 183.4$	$R = 8.8$		
LÍMITES DE CONTROL						CAPACIDAD DE PROCESO								
Promedio						Límites de especificación								
LSC $\bar{X} = \bar{X} + (A2 \cdot \bar{R}) = 183.4 + (0.308 \cdot 8.8) = 186.1$ mg						LSE = 193.2 mg								
LIC $\bar{X} = \bar{X} - (A2 \cdot \bar{R}) = 183.4 - (0.308 \cdot 8.8) = 180.7$ mg						LIE = 174.8 mg								
Rango						$\sigma = \bar{R} / d2 = 8.8 / 3.078 = 2.859$								
LSCR = $D4 \cdot \bar{R} = 1.777 \cdot 8.8 = 15.6$						Cp = $(LSE - LIE) / 6\sigma = (193.2 - 174.8) / (6 \cdot 2.859) = 1.07$								
LIC R = $D3 \cdot \bar{R} = 0.223 \cdot 8.8 = 2.0$														
Evaluación: Proceso adecuado que requiere supervisión normal														

ESTUDIO DE LA HABILIDAD DEL PROCESO

Producto: Cápsulas de hierro carbonílico y ácido fólico			
Lote: 3E1994			
μ	$\mu = \frac{(LSE + LIE)}{2} = \frac{(193.2 + 174.8)}{2} = 184.0$ mg		
\bar{X}	183.4 mg		
Habilidad real del proceso	$k = \frac{2 \bar{X} - \mu }{(LSE - LIE)} = \frac{2 183.4 \text{ mg} - 184.0 \text{ mg} }{(193.2 \text{ mg} - 174.8 \text{ mg})} = 0.065$		
Cpk = Cp (1 - k) =	Cpk = 1.07 (1 - 0.065) = 1.07 (0.935) = 1.0		

IV. PARTE EXPERIMENTAL



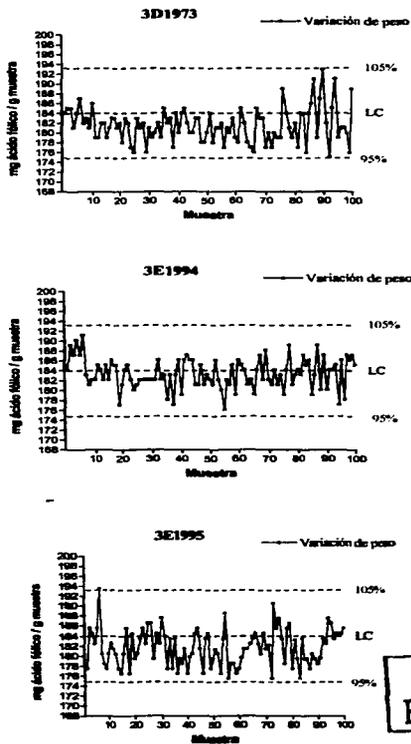
ESTUDIO DE LA CAPACIDAD DEL PROCESO

Producto: Cápsulas de hierro carbonilo y ácido fólico											Equipo: Encapsuladora Bosch	
Lote: 3E1955											Fecha:	
Subgrupo	Pesos (mg)										\bar{X}	R=
	X1	X2	X3	X4	X5	X6	X7	X8	X9	X10		
I	177.5	185.5	184.5	182.5	185.5	193.5	180.5	178.5	177.5	180.5	182.8	16.0
II	180.5	181.5	180.5	177.5	178.5	180.5	185.5	178.5	184.5	179.5	180.3	9.0
III	181.5	183.5	185.5	182.5	186.5	186.5	179.5	184.5	182.5	187.5	184.0	8.0
IV	184.5	177.5	183.5	177.5	183.5	176.5	179.5	178.5	181.5	176.5	179.9	8.0
V	183.5	180.5	184.5	185.5	181.5	178.5	183.5	184.5	177.5	179.5	181.7	9.0
VI	178.5	180.5	176.5	183.5	186.5	175.5	178.5	178.5	176.5	177.5	179.2	13.0
VII	181.5	181.5	181.5	182.5	183.5	184.5	182.5	180.5	184.5	181.5	182.4	4.0
VIII	180.5	175.5	190.5	185.5	187.5	183.5	178.5	185.5	186.5	177.5	183.1	15.0
IX	185.5	179.5	175.5	183.5	179.5	179.5	177.5	180.5	179.5	178.5	179.9	10.0
X	186.5	183.5	182.5	187.5	186.5	183.5	184.5	184.5	185.5	184.5	184.9	5.0
											$\bar{X} = 181.8$	$R = 9.7$
LÍMITES DE CONTROL											CAPACIDAD DE PROCESO	
Promedio											Límites de especificación	
LSC $\bar{X} = \bar{X} + (A2 \cdot \bar{R}) = 181.8 + (0.308 \cdot 9.7) = 184.79$ mg											LSE = 193.2 mg	
LIC $\bar{X} = \bar{X} - (A2 \cdot \bar{R}) = 181.8 - (0.308 \cdot 9.7) = 178.81$ mg											LIE = 174.6 mg	
Rango											$\sigma = \bar{R} / d2 = 9.7 / 3.078 = 3.15$	
LSC R = $D4 \cdot \bar{R} = 1.777 \cdot 9.7 = 17.24$ mg											Cp = $(LSE - LIE) / 6\sigma = 0.97$	
LIC R = $D3 \cdot \bar{R} = 0.223 \cdot 9.7 = 2.16$ mg												
Evaluación: No adecuado para el trabajo, requiere de una supervisión estrecha y análisis necesario del proceso												

ESTUDIO DE LA HABILIDAD DEL PROCESO

Producto: Cápsulas de hierro carbonilo y ácido fólico	
Lote: 3E1955	
μ	$\mu = \frac{(LSE + LIE)}{2} = \frac{(193.2 + 174.6)}{2} = 184.0$ mg
\bar{X}	181.8 mg
Habilidad real del proceso	$k = \frac{2 \cdot \bar{X} - \mu }{(LSE - LIE)} = \frac{2 \cdot 181.8 - 184.0 }{(193.2 - 174.6)} = 0.24$
Cpk = Cp (1 - k) =	0.97 (1 - 0.24) = 0.97 (0.76) = 0.74

IV. PARTE EXPERIMENTAL



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Figura h. Gráfica de control para variación de peso individual

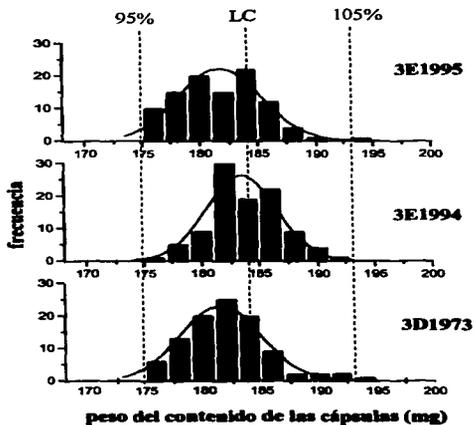


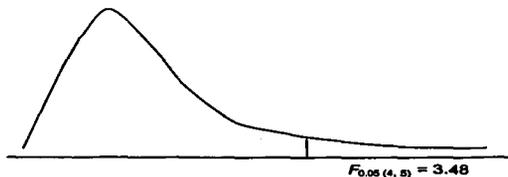
Figura 1. Histogramas y distribución normal para variación de peso individual

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

IV. PARTE EXPERIMENTAL



ANÁLISIS DE VARIANZA PARA ÁCIDO FÓLICO EN EL SEGUNDO MEZCLADO



Hipótesis:

H_0 : lote 3D1973 = lote 3E1994 = lote 3E1995

H_a : lote 3D1973 \neq lote 3E1994 \neq lote 3E1995

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	Fc	F _i
Método	0.0047	4	0.0012	0.81	5.19
Error	0.0073	5	0.0015		
Total	0.0120	9			

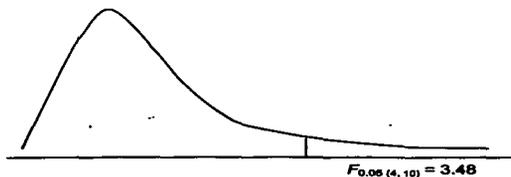
Conclusión:

H_0 no se rechaza, al 95 % de confianza existe evidencia suficiente para considerar que el proceso de mezclado para ácido fólico es homogéneo entre los tres lotes.

IV. PARTE EXPERIMENTAL



ANÁLISIS DE VARIANZA PARA HIERRO CARBONILO EN EL PROCESO DE ENCAPSULADO



Hipótesis:

H_0 : lote 3D1973 = lote 3E1994 = lote 3E1995

H_a : lote 3D1973 \neq lote 3E1994 \neq lote 3E1995

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F_c	F_t
Método	10.3173	4	2.5793	1.88	3.48
Error	13.7467	10	1.3747		
Total	24.0640	14			

Conclusión:

H_0 no se rechaza, al 95 % de confianza existe evidencia suficiente para considerar que el proceso de encapsulado para hierro carbonilo es homogéneo entre los tres lotes.



IV. 6. Resultados de validación

1. Directiva maestra y diagrama de flujo
 - 1.1 Los lotes de validación 3D1973, 3E1994 y 3E1995 se fabricaron conforme a lo descrito en la directiva de fabricación S 197150-4 actualizada y vigente.
 - 1.2 El diagrama de flujo actualizado y vigente corresponde con lo descrito en la directiva de fabricación.
2. Materias primas, materiales y productos intermedio/terminado
 - 2.1 Los procedimientos normalizados de operación involucrados en la fabricación de hierro carbonilo-ácido fólico cápsulas se encuentran vigentes.
 - 2.2 Las materias primas empleadas cumplen con las especificaciones correspondientes, además de que dichas especificaciones se encuentran vigentes.
 - 2.3 Los métodos analíticos para hierro carbonilo y ácido fólico están validados y se encuentran vigentes.
3. Instrumentos, equipos, áreas, sistemas y personal
 - 3.1 Los instrumentos requeridos para la fabricación del producto se encuentran calibrados, las áreas se encuentran calificadas, así como el equipo empleado y el sistema de aire ambiental.
 - 3.2 El personal involucrado en la fabricación del producto se encuentra calificado, es decir, ha sido capacitado en los Procedimientos Normalizados de Operación y en Buenas Prácticas de Fabricación, además de contar con experiencia necesaria.
4. La determinación del por ciento de humedad en el proceso de secado se considera que no está bajo control, ya que el por ciento de humedad de los lotes 3D1973 y 3E1994 está por debajo del límite inferior del criterio de aceptación. Sin embargo, este parámetro no se considera crítico en el proceso de fabricación de hierro carbonilo-ácido fólico cápsulas, por lo que se sugiere cambiar su especificación a: por ciento de humedad no mayor al 2%.
5. Los valores obtenidos en la determinación del contenido de ácido fólico en el granel se encuentran dentro de los límites del criterio de especificación y cercanos al límite superior de alerta, detectándose un desplazamiento por arriba de la media en los tres lotes.



6. El ángulo de reposo resultó ser en general para los tres lotes de validación muy pobre, sin importar si es con o sin lubricante.
7. El por ciento de compresibilidad para los tres lotes de validación resultó ser entre pasable y bueno.
8. En general, el tamaño de partícula de los tres lotes se encuentra entre 440 a 580 μm (75 - 90% de la muestra).
9. En el proceso de encapsulado, el contenido de ácido fólico para los tres lotes está dentro de los límites del criterio de aceptación y cerca del límite superior de especificación, encontrándose un desplazamiento por arriba de la media en los tres lotes.
10. El contenido de hierro carbonilo en el proceso de encapsulado está dentro de los límites del criterio de aceptación y se encuentra entre el promedio y el límite inferior de alerta, encontrándose un desplazamiento por debajo de la media en los tres lotes.
11. Los resultados obtenidos en la determinación de uniformidad de contenido para ácido fólico en el encapsulado no se encuentran dentro de los límites del criterio de aceptación para el lote 3E1994, observándose también un desplazamiento por arriba de la media para los tres lotes. Se considera necesario aplicar el segundo criterio para uniformidad de dosis según la FEUM.
12. El proceso de encapsulado de los lotes 3D1973 y 3E1994 resultaron ser adecuados y requieren supervisión normal. Además, son procesos hábiles, pero descentrados, ya que $C_p > C_{pk}$ y $0 < k < 1$.
13. El proceso de encapsulado del lote 3E1995 resultó ser no adecuado para el trabajo, requiere supervisión estrecha y análisis necesario durante el proceso. Además, es un proceso hábil, pero descentrado, ya que $C_p > C_{pk}$ y $0 < k < 1$.
14. De acuerdo con el análisis de varianza para el contenido de ácido fólico en el segundo mezclado, a un 95% de confianza existe evidencia suficiente para considerar que el mezclado de ácido fólico es homogéneo, ya que $F_c < F_t$.



15. De acuerdo con el análisis de varianza para el contenido de hierro carbonilo en el proceso de encapsulado, a un 95% de confianza existe evidencia suficiente para considerar que el mezclado del mismo es homogéneo, ya que $F_c < F_t$.

16. El proceso de fabricación de cápsulas de hierro carbonilo y ácido fólico se realiza de acuerdo a las Buenas Prácticas de Fabricación, sin embargo, no es un proceso confiable y no se cuenta con la suficiente evidencia para considerar que se encuentra bajo control.

V. CONCLUSIONES



- Los equipos e instalaciones empleados para el proceso de fabricación cápsulas de hierro carbonilo y ácido fólico se encuentran calificados.
- El personal se encuentra calificado y ha sido entrenado en su área de trabajo.
- Se siguen los procedimientos normalizados de operación aplicables al proceso.
- El proceso de fabricación de cápsulas de hierro carbonilo y ácido fólico se realiza de acuerdo a las Buenas Prácticas de Fabricación.
- No existe evidencia suficiente de que el proceso sea consistente y se encuentre bajo control de lote a lote.
- Se recomienda aplicar el segundo criterio de uniformidad de contenido para ácido fólico y analizar dos lotes más para el proceso de encapsulado bajo las condiciones de rutina y desafío para obtener la suficiente evidencia documental y según los resultados poder considerar que el proceso de fabricación de cápsulas de hierro carbonilo y ácido fólico es consistente y se encuentra bajo control.

VI. REFERENCIAS



1. Berry R. I., Nash R. A. *Pharmaceutical Process Validation*. 2ª. ed., Marcel Dekker, U.S.A., (1993), pag. xxxii-xxxvii.
2. Berry R. I., Nash R. A. *Pharmaceutical Process Validation*. 2ª. ed., Marcel Dekker, U.S.A., (1993), pag. xxxv.
3. *Curso Buenas Prácticas de Validación*, impartido por I.C.T. Mexicana, 2003.
4. *Curso Cromatografía de Líquidos*, impartido por Waters, Facultad de Química, 2002.
5. *Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos*, 7a. ed.
6. Fraade D.J. *The Application of Digital Control Systems in the Pharmaceutical Industry. Pharm Mfg.* (Mayo 1984).
7. Goodman, Gilman. *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*. Vol. 2. 10ª ed., Ed. Mc. Graw-Hill, Interamericana (1996), pp. 1211-1213, 1252-1254.
8. *Guidelines on General Principles of Process Validation*. Division of Manufacturing and Product Quality (HFN-320) Center for Drugs and Biologics (FDA), Rockville, Maryland (Mayo 1987).
9. http://www.eis1.co.jp/RIODB/SDBS/sdbs/owa/sdbs_ssa.cre_frame_disp?sdbsno=1202
10. http://www.eis1.co.jp/RIODB/SDBS/sdbs/owa/sdbs_ssa.cre_frame_disp?sdbsno=12666
11. Juran J.M. *Quality Control Handbook*. 3ª. Ed. McGraw-Hill. New York (1974).
12. Kuzel N.R. *Fundamentals of Computer System Validation and Documentation in the Pharmaceutical Industry. Pharm Tech.* (Septiembre 1985).
13. *Ley General de Salud*. Diario Oficial de la Federación (26 de diciembre de 1983).
14. Lindsay S. *High Performance Liquid Chromatography – ACOI Series*. 2ª. ed. Wiley, (1992).
15. Meyer V. R. *Practical High Performance Liquid Chromatography*. 2ª ed. Ed. Wiley, Nueva York (1994).
16. Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-1993, Buenas Prácticas de Fabricación para Establecimientos de la Industria Químico Farmacéutica dedicada a la Fabricación de Medicamentos.
17. Norma Oficial Mexicana NOM-164-SSA1-1998, Buenas Prácticas de Fabricación para Fármacos.

VI. REFERENCIAS



18. Poole C.F., Poole S. *Cromatography Today*. Elsevier, (1991).
19. Reisch R.G., Chapman K.G. *Process Validation –Industry's Viewpoint*. Pharmaceutical Technology Conference '84 Proceedings. Aster Publishing, Springfield, Ohio, (1984) pág. 92-101.
20. Remington, Lachman. *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*. 3ª. Ed. Leal and Febiger, Filadelfia, EUA (1986) pág. 293-344, 832-833.
21. Remington. *Pharmaceutical Sciences*. Ed. Mack Publishing Company Easton, Pennsylvania (1976), pp. 2005, 2031.
22. Skoog D.A., West D.M., Holler F.J., Crouch S.R. *Analytical Chemistry – An Introduction*. Saunders College Publishing, (1999).
23. Smith A.L. *The Coblenz Society Desk Book of Infrared Spectra*. 2ª ed. The Coblenz Society: Kirkwood, MO, (1982).
24. The Merck Index. Publicación de Merck Research Laboratories Division of Merck and Co, Inc. 12ª ed., U.S.A. (1996), pp. 2414, 2415, 5309, 5319.
25. The United States Pharmacopeia, 20ª revision.
26. Wells J.I. *Pharmaceutical Preformulation*. Ellis Horwood. Inglaterra (1988).
27. *Clarke's Isolation and Identification of Drugs*. 2ª. ed. The Pharmaceutical Society of Great Britain (1989).
28. Current Good Manufacturing Practices in Manufacture, Processing, Packaging and Holding of Human and Veterinary Drugs. *Federal Register*, 43 (190), 45085 y 45086 (Septiembre 1978).

VII. ANEXOS

TABLA DE FACTORES PARA CONSTRUIR DIAGRAMAS DE CONTROL DE VARIABLES

Observaciones en la Muestra n	Diagrama para Medias			Diagrama para Desviaciones Estándares					Diagrama para Amplitudes						
	Factores para Límites de Control			Factores para Línea Central		Factores para Límites de control			Límites	Factores para Línea Central		Factores para Límites de Control			
	A	A ₂	A ₃	C ₄	1/C ₄	B ₃	B ₄	B ₅	B ₆	d ₂	1/d ₂	d ₃	D ₁	D ₂	D ₃
2	2.121	1.880	2.659	0.7979	1.2533	0	3.267	0	2.608	1.128	0.8855	0.853	0	3.686	3.267
3	1.732	1.023	1.954	0.8662	1.1264	0	2.568	0	2.276	1.063	0.9070	0.868	0	4.358	2.574
4	1.500	0.729	1.626	0.9213	1.0854	0	2.266	0	2.088	2.059	0.4857	0.880	0	4.698	2.262
5	1.342	0.577	1.427	0.9400	1.0636	0	2.069	0	1.964	2.326	0.4299	0.964	0	4.918	2.114
6	1.225	0.483	1.287	0.9515	1.0510	0.030	1.970	0.029	1.874	2.534	0.3946	0.848	0	5.078	2.004
7	1.134	0.419	1.182	0.9564	1.0423	0.118	1.862	0.113	1.806	2.704	0.3686	0.833	0.204	5.204	1.924
8	1.061	0.373	1.090	0.9650	1.0363	0.185	1.815	0.179	1.751	2.847	0.3512	0.820	0.388	5.306	1.864
9	1.000	0.337	1.032	0.9683	1.0317	0.236	1.781	0.232	1.707	2.970	0.3367	0.808	0.547	5.363	1.816
10	0.949	0.306	0.975	0.9727	1.0281	0.284	1.718	0.276	1.669	3.078	0.3249	0.797	0.687	5.469	1.777
11	0.905	0.285	0.927	0.9454	1.0252	0.321	1.679	0.313	1.637	3.173	0.3152	0.787	0.811	5.535	1.744
12	0.868	0.266	0.886	0.9776	1.0229	0.354	1.646	0.346	1.610	3.258	0.3069	0.778	0.922	5.594	1.717
13	0.832	0.249	0.850	0.9794	1.0210	0.382	1.618	0.374	1.585	3.336	0.2996	0.770	1.025	5.647	1.693
14	0.802	0.235	0.817	0.9810	1.0194	0.406	1.594	0.399	1.563	3.407	0.2935	0.763	1.118	5.698	1.672
15	0.775	0.223	0.789	0.9823	1.0180	0.428	1.572	0.421	1.544	3.472	0.2880	0.756	1.203	5.741	1.653
16	0.750	0.212	0.763	0.9835	1.0168	0.448	1.552	0.440	1.526	3.532	0.2831	0.750	1.282	5.782	1.637
17	0.728	0.203	0.739	0.9845	1.0157	0.466	1.534	0.458	1.511	3.586	0.2787	0.744	1.356	5.820	1.622
18	0.707	0.194	0.718	0.9854	1.0148	0.482	1.518	0.475	1.496	3.640	0.2747	0.739	1.424	5.856	1.608
19	0.688	0.187	0.698	0.9862	1.0140	0.497	1.503	0.490	1.483	3.689	0.2711	0.734	1.487	5.891	1.597
20	0.671	0.180	0.680	0.9869	1.0133	0.510	1.490	0.504	1.470	3.735	0.2677	0.729	1.549	5.921	1.585
21	0.655	0.173	0.663	0.9876	1.0128	0.523	1.477	0.516	1.459	3.778	0.2647	0.724	1.605	5.951	1.575
22	0.640	0.167	0.647	0.9882	1.0119	0.534	1.466	0.528	1.448	3.819	0.2618	0.720	1.659	5.979	1.566
23	0.626	0.162	0.633	0.9887	1.0114	0.545	1.455	0.539	1.438	3.856	0.2592	0.718	1.710	6.008	1.557
24	0.612	0.157	0.619	0.9892	1.0109	0.555	1.445	0.549	1.429	3.895	0.2567	0.712	1.759	6.031	1.548
25	0.600	0.153	0.608	0.9898	1.0105	0.565	1.435	0.559	1.420	3.931	0.2544	0.708	1.806	6.058	1.541

Para n > 25

$$A = 3 / \sqrt{n}, A_2 = 3 / C_4 \sqrt{n}, C_4 = 4(n-1) / 4n-3$$

$$B_3 = 1 - 3 / C_4 \sqrt{2(n-1)}, B_4 = 1 + 3 / C_4 \sqrt{2(n-1)}$$

$$B_5 = C_4 - 3 / \sqrt{2(n-1)}, B_6 = C_4 + 3 / \sqrt{2(n-1)}$$

TABLA DE VALORES CRÍTICOS DE LA DISTRIBUCIÓN F

Valores críticos de la distribución F		$f_{0.05}(v_1, v_2)$																
		v_1																
v_2	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	12	15	20	24	30	40	60	120
1	161.4	199.5	215.7	224.8	230.2	234.0	236.8	238.9	240.5	241.9	243.9	245.9	248.0	249.1	250.1	251.1	252.2	253.3
2	18.51	19.00	19.18	19.25	19.30	19.33	19.35	19.37	19.38	19.40	19.41	19.43	19.45	19.46	19.47	19.48	19.49	19.49
3	10.13	9.55	9.28	9.12	9.01	8.94	8.89	8.85	8.81	8.79	8.74	8.70	8.66	8.64	8.62	8.59	8.57	8.55
4	7.71	6.94	6.59	6.39	6.26	6.19	6.13	6.09	6.04	6.00	5.98	5.91	5.86	5.80	5.77	5.75	5.72	5.69
5	6.61	5.79	5.41	5.19	5.05	4.95	4.89	4.82	4.77	4.74	4.68	4.62	4.56	4.53	4.50	4.46	4.43	4.40
6	5.98	5.14	4.75	4.53	4.38	4.28	4.21	4.15	4.10	4.06	4.00	3.94	3.87	3.84	3.81	3.77	3.74	3.70
7	5.58	4.74	4.35	4.12	3.97	3.87	3.79	3.73	3.68	3.64	3.57	3.51	3.44	3.41	3.38	3.34	3.30	3.27
8	5.32	4.48	4.07	3.84	3.68	3.58	3.50	3.44	3.39	3.35	3.28	3.22	3.15	3.12	3.08	3.04	3.01	2.97
9	5.12	4.28	3.86	3.63	3.46	3.37	3.29	3.23	3.18	3.14	3.07	3.01	2.94	2.90	2.86	2.83	2.79	2.75
10	4.96	4.10	3.71	3.48	3.33	3.22	3.14	3.07	3.02	2.98	2.91	2.85	2.77	2.74	2.70	2.66	2.62	2.58
11	4.84	3.98	3.59	3.36	3.20	3.09	3.01	2.95	2.90	2.85	2.79	2.72	2.65	2.61	2.57	2.53	2.49	2.45
12	4.75	3.89	3.49	3.26	3.11	3.00	2.91	2.85	2.80	2.75	2.69	2.62	2.54	2.51	2.47	2.43	2.39	2.34
13	4.67	3.81	3.41	3.18	3.03	2.92	2.83	2.77	2.71	2.67	2.60	2.53	2.46	2.42	2.38	2.34	2.30	2.25
14	4.60	3.74	3.34	3.11	2.96	2.85	2.76	2.70	2.65	2.60	2.53	2.46	2.39	2.35	2.31	2.27	2.22	2.18
15	4.54	3.68	3.29	3.06	2.90	2.79	2.71	2.64	2.59	2.54	2.48	2.40	2.33	2.29	2.25	2.20	2.16	2.11
16	4.49	3.63	3.24	3.01	2.85	2.74	2.66	2.59	2.54	2.48	2.42	2.35	2.28	2.24	2.19	2.15	2.11	2.06
17	4.45	3.58	3.20	2.96	2.81	2.70	2.61	2.55	2.49	2.45	2.38	2.31	2.23	2.19	2.15	2.10	2.06	2.01
18	4.41	3.55	3.18	2.93	2.77	2.66	2.58	2.51	2.46	2.41	2.34	2.27	2.19	2.15	2.11	2.06	2.02	1.97
19	4.38	3.52	3.15	2.90	2.74	2.63	2.54	2.48	2.42	2.38	2.31	2.23	2.16	2.11	2.07	2.03	1.98	1.93
20	4.35	3.49	3.10	2.87	2.71	2.60	2.51	2.45	2.39	2.35	2.28	2.20	2.12	2.08	2.04	1.99	1.95	1.90
21	4.32	3.47	3.07	2.84	2.68	2.57	2.49	2.42	2.37	2.32	2.25	2.18	2.10	2.05	2.01	1.96	1.92	1.87
22	4.30	3.44	3.05	2.82	2.66	2.55	2.46	2.40	2.34	2.30	2.23	2.15	2.07	2.03	1.98	1.94	1.89	1.84
23	4.28	3.42	3.03	2.80	2.64	2.53	2.44	2.37	2.32	2.27	2.20	2.13	2.05	2.01	1.96	1.91	1.86	1.81
24	4.26	3.40	3.01	2.78	2.62	2.51	2.42	2.36	2.30	2.25	2.18	2.11	2.03	1.98	1.94	1.89	1.84	1.79
25	4.24	3.38	2.99	2.76	2.60	2.49	2.40	2.34	2.28	2.24	2.18	2.09	2.01	1.96	1.92	1.87	1.82	1.77
26	4.23	3.37	2.98	2.74	2.58	2.47	2.38	2.32	2.27	2.22	2.15	2.07	1.99	1.95	1.90	1.85	1.80	1.75
27	4.21	3.35	2.96	2.73	2.57	2.46	2.37	2.31	2.25	2.20	2.13	2.06	1.97	1.93	1.88	1.84	1.79	1.73
28	4.20	3.34	2.95	2.71	2.56	2.45	2.36	2.29	2.24	2.19	2.12	2.04	1.96	1.91	1.87	1.82	1.77	1.71
29	4.18	3.33	2.93	2.70	2.55	2.43	2.35	2.29	2.22	2.18	2.10	2.03	1.94	1.90	1.85	1.81	1.75	1.70
30	4.17	3.32	2.92	2.68	2.53	2.42	2.33	2.27	2.21	2.16	2.09	2.01	1.93	1.88	1.84	1.79	1.74	1.68
40	4.08	3.23	2.84	2.61	2.45	2.34	2.25	2.18	2.12	2.08	2.00	1.92	1.84	1.79	1.74	1.69	1.64	1.58
60	4.00	3.15	2.78	2.53	2.37	2.25	2.17	2.10	2.04	1.99	1.92	1.84	1.75	1.70	1.65	1.59	1.53	1.47
120	3.92	3.07	2.69	2.45	2.29	2.17	2.09	2.02	1.96	1.91	1.83	1.75	1.66	1.61	1.55	1.50	1.43	1.35
∞	3.84	3.00	2.80	2.57	2.21	2.10	2.01	1.94	1.88	1.83	1.75	1.67	1.57	1.52	1.46	1.39	1.32	1.22