



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA



TÍTULO DEL TRABAJO:

“GUÍA DE LIBERACIÓN PARA TABLETAS NO RECUBIERTAS COMO
PRODUCTO TERMINADO POR CONTROL DE CALIDAD DE ACUERDO A LA
FEUM 10ª EDICIÓN”

Tesina

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

PRESENTA:
RENDÓN CHINCHILLA MIRNA ESTHER

DIRECTOR: M. en F. IDALIA LETICIA FLORES GÓMEZ

México D.F.

2015



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.



MÉXICO, D.F.

Contenido

1. GLOSARIO.....	3
2. INTRODUCCIÓN.....	5
3. MARCO TEÓRICO.....	5
3.1. PROCESO DE FABRICACIÓN.....	5
3.1.1. Formas farmacéuticas.....	5
3.1.2. Tableta o Comprimido.....	6
3.2. Cromatografía.....	10
3.2.1 Cromatografía de líquidos de alta resolución (CLAR).....	11
4. LIBERACIÓN DE PRODUCTO TERMINADO.....	13
5. ANALISIS POR CONTROL DE CALIDAD.....	14
6. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	22
7. OBJETIVOS.....	23
8. METODOLOGIA.....	24
8.1. DIAGRAMA DE FLUJO.....	24
8.2. ANÁLISIS DE RIESGO.....	25
8.3. MATERIALES Y EQUIPO.....	26
8.3.1. Materiales.....	26
8.3.2. Equipo.....	26
8.4. PROCEDIMIENTO.....	27
8.4.1. Apariencia.....	27
8.4.7. Uniformidad de dosis.....	30
9. RESULTADOS.....	31
9.1. CERTIFICADO DE ANÁLISIS.....	33
10. ANÁLISIS DE RESULTADOS.....	35
11. CONCLUSIONES.....	36
12. REFERENCIAS.....	37



1. GLOSARIO

- 1 **Aditivo.-** A toda sustancia que se incluya en la formulación de los medicamentos y que actúe como vehículo, conservador o modificador de alguna de sus características para favorecer su eficacia, seguridad, estabilidad, apariencia o aceptabilidad.
- 2 **Bamboleo.-** Inclínación o movimiento a un lado y otro de modo alternativo, continuado e irregular de una cosa que está unida a otra por un punto
- 3 **Calidad.-** Al cumplimiento de especificaciones establecidas para garantizar la aptitud de uso.
- 4 **Certificado de Análisis.-** Al resumen de los resultados obtenidos de las determinaciones efectuadas a muestras de productos, materias primas, materiales o cualquier otro insumo, que incluya las referencias de los métodos de análisis o de prueba utilizados y la determinación del cumplimiento a especificaciones previamente establecidas, avalado por la persona autorizada
- 5 **Eficacia.-** Al grado en que una intervención o tratamiento origina un resultado esperado en ciertas condiciones, medido en el contexto de un Ensayo Clínico o Preclínico Controlado
- 6 **Equivalencia.-** Efecto terapéutico de un fármaco relacionado con su biodisponibilidad.
- 7 **Error tipo 1.-** Probabilidad de que exista un falso positivo.
- 8 **Error tipo 2.-** Probabilidad de que exista un falso negativo.
- 9 **Estándar.-** Son componentes integrales de las monografías y de otros documentos establecidos por la USP para contribuir a asegurar la identidad, potencia, calidad y pureza de los medicamentos.
- 10 **Evento adverso.-** A cualquier ocurrencia médica indeseable que pueda presentarse durante la etapa de investigación clínica de un medicamento pero que no necesariamente tiene una relación causal con el mismo.



- 11 **Fármaco/Fármaco.-** Toda materia, cualquiera que sea su origen-humano, animal, vegetal, químico o de otro tipo al que se le atribuye una actividad terapéutica.
- 12 **Insumo.-** A todas aquellas materias primas, material de envase primario, material de acondicionamiento y productos que se reciben en una planta.
- 13 **Liberación de lote.-** Al dictamen que indica la disposición del producto a partir de una revisión sistemática para asegurar la calidad desde todos los aspectos, particularmente los de las Buenas Prácticas de Fabricación.
- 14 **Muestra.-** A la cantidad de material cuya composición es representativa del lote que va a ser examinado.
- 15 **Número de lote.-** A la combinación numérica o alfanumérica que identifica específicamente un lote.
- 16 **NPR.-** Número Prioritario de Riesgo.
- 17 **Producto terminado.-** Al medicamento en su presentación final.



2. INTRODUCCIÓN

Una guía es una herramienta que tiene como fin facilitar información sobre un sector o una actividad concreta. El principal problema con el que se encuentran al inicio de un proyecto, es la falta de información para la puesta en marcha del trabajo a realizar, esta carencia es el principal motivo del fracaso de un proyecto.

3. MARCO TEÓRICO

3.1. PROCESO DE FABRICACIÓN

Un proceso de fabricación es el conjunto de operaciones unitarias necesarias para modificar las características de las materias primas con el fin de obtener un producto a partir de las materias y componentes básicos (*Juran J.M. y Col. 2005*).

En la industria farmacéutica se denomina fabricación a las operaciones involucradas en la producción de un medicamento desde la recepción de insumos hasta su liberación como producto terminado (*DOF, NOM-059-SSA1-2013*).

Los procesos de fabricación en la industria farmacéutica involucran la manufactura de formas farmacéuticas.

3.1.1. Formas farmacéuticas

La forma farmacéutica es la disposición física que se da a los fármacos y aditivos para constituir un medicamento y facilitar su dosificación y administración (*DOF, NOM-072-SSA1-2012*). Las formas farmacéuticas también reciben el nombre de formas fármaco-medicamentosas, preparados farmacéuticos (estos se pueden clasificar de acuerdo a su uso, vía de administración y forma farmacéutica), formas de administración y formas de aplicación (*Jover A. y Col., 2004*).



De las formas farmacéuticas va a depender en gran parte la diferencia de absorción del fármaco, la rapidez y el lugar donde se produzca la absorción, por ello se presentan formas farmacéuticas sólidas, semisólidas, líquidas, gaseosas, etc. (*Jover A. y Col., 2004*).

- **F.F. Sólidas:** Capsulas, Tabletas o Comprimidos, Supositorios, Óvulos.
- **F.F. Semisólidas:** Pomadas, Pastas, Geles, Emplastos, Cremas.
- **F.F. Líquidas:** Inyectables, Jarabes, Suspensiones, Colirios etc.
- **F.F. Gaseosas:** Aerosoles, Nebulizados, Inhaladores.

3.1.2. Tableta o Comprimido

Son preparaciones sólidas que contienen una dosis por unidad, de uno o más fármacos adicionados de aditivos y que se obtienen por compresión uniforme de las partículas.

La mayoría de las tabletas o comprimidos, consiste del o los ingredientes activos, un diluyente, un aglutinante, un desintegrante y un lubricante; pueden llevar también colorantes autorizados o lacas (colorantes adsorbidos en contacto con hidróxido de aluminio), saborizantes y endulcolorantes.

- **Diluyentes.-** Se agregan cuando la cantidad de ingrediente activo es pequeña o se dificulta la compresión. Los diluyentes comúnmente son: almidón y derivados, sacarosa en polvo, lactosa y formas de ella, hexatoles (manitol, sorbitol, inositol), celulosa y relacionados, sales de calcio, (carbonato, sulfato, fosfato), especiales, (ácido bórico, cloruro de sodio, caolín, silicatos varios), mezclaneos (úrea, leche desgrasada, etc.) (*Remington, 2000*).
- **Aglutinantes.-** Dan adhesividad al polvo durante la granulación preliminar y la compresión; pueden agregarse secos pero son más efectivos cuando se agregan en solución. Los aglutinantes comunes son:gelatina, azúcar,



metilcelulosa, carboximetilcelulosa, pasta de almidón hidrolizado, alginato de sodio, dextrina, alcohol polivinílico, carbopol, polietilenglicoles 4000 y 6000, silicatos coloidales, bentonita, caolín, etc. (*Remington, 2000*).

- **Desintegrantes.-** Sirven como auxiliar en la fragmentación de los comprimidos después de su administración; el desintegrante más ampliamente utilizado es el almidón y sus derivados de este. (*Remington, 2000*).

- **Lubricantes.-** Reducen la fricción y el ciclo de expulsión durante la compresión; auxilian previniendo la adherencia del material de los comprimidos a las matrices y punzones. Se utilizan como lubricantes estearatos metálicos, ácido esteárico, aceites vegetales hidrogenados y talco. (*Remington, 2000*).

Las tabletas o comprimidos se preparan por tres métodos generales: granulación húmeda, granulación seca y compresión directa.

- **Granulación húmeda.-** Se emplean soluciones de sustancias aglutinantes en alcohol o agua para humectar la mezcla de polvos y obtener una mezcla granulable. Esta técnica conlleva la suspensión del polvo a granular en una corriente de aire caliente sobre la que se atomiza la solución aglutinante. (*Hernández y Col., 2011*).



Ventajas	Desventajas
Permite el manejo mecánico sin perder la calidad de la mezcla.	Tamaño de partícula y solubilidad del principio activo (Afectando la disolución)
Mejora características de flujo de los polvos: aumento de tamaño y esfericidad de las partículas	Distribución no uniforme de agentes aglutinantes o desintegrantes (se afecta la disolución y la dureza)
Mejora la cohesión durante y después de la compactación	Segregación del principio activo inducida por amasado y secado (afectando uniformidad de contenido)
Reduce el polvo fino y por lo tanto la contaminación cruzada	Exposición del principio activo a altas temperaturas y humedad (afectando la estabilidad)
Permite la incorporación de líquidos a polvos.	Sobrelubricación (afectando la disolución)
Permite el control de la forma y distribución de tamaño de partícula	
Permite el recubrimiento de gránulos del principio activo, por lo tanto mejora la estabilidad o modifica la cesión	

- **Granulación seca.**- La ventaja es que no se utilizan vehículos líquidos lo que evita algunos problemas de inestabilidad y la fase de secado. Se utilizan elevadas presiones de compactación aplicadas a la mezcla de polvos y luego estos precompactados se rompen por métodos mecánicos para obtener el granulado (*Hernández y Col., 2011*).

Ventajas	Desventajas
Permite la manipulación mecánica sin pérdida de los atributos de la mezcla	Tamaño de partícula variable y problemas en la solubilidad de los principios activos, afectando la disolución
Mejora el flujo de los polvos por aumento de tamaño de partícula	Sobrecompactación de los tabletos iniciales (Disolución)
Mejora la cohesión durante la compactación	Posible sobrelubricación debido al empleo de agentes lubricantes pre y post compresión inicial
Permite la granulación sin adición de líquidos o uso de calor	Erosión y segregación de partículas.



Útil para fármacos sensibles al calor y la humedad.	Gran nivel de reprocesamiento.
	No útil para tabletas con principios activos en bajas dosis.

- **Compresión directa.-** Simplemente se obtiene la mezcla homogénea del principio activo con los excipientes y se procede a la compactación (*Hernández y Col., 2011*).

Ventajas	Desventajas
Menor costo en instalaciones, tiempo, equipos, energía y espacio.	Es crítico el origen de las materias primas: exigencias de control de calidad.
Elimina problemas en el proceso de granulación debido a la humedad y temperatura (vía húmeda) y presión (vía seca)	Dificultad en alcanzar dureza en comprimidos con alto contenido de principio activo.
Facilita la desintegración del comprimido en las partículas originales del principio activo.	Distribución no homogénea del principio activo, en bajas dosis debido al mal mezclado (es necesario el uso de mezclas ordenadas).
Disminuye la disparidad de tamaño de partícula en la formulación.	Aumento de tamaño de partícula para aumentar la fluidez del principio activo en dosis altas (disminuye la velocidad de disolución) (necesidad de aglutinantes)
Proporciona mayor estabilidad física y química frente al envejecimiento	Sobrelubricación por exceso de mezclado (disminución de la velocidad de disolución)
	Necesidad de precompresión para comprimidos con alto contenido de principio activo.
	Limitaciones para preparar comprimidos coloreados



3.2. Cromatografía

La cromatografía es un método usado para la separación de los componentes de una muestra, empleada para llevar a cabo diferentes ensayos como la identificación, purificación y cuantificación (*Artau C., 1998*).

El nombre de cromatografía (kromos: color, graphos: descripción) se debe a que las primeras separaciones se llevaron a cabo con pigmentos de plantas, los cuales se observaban como bandas coloridas (*FEUM 2011*). En general, 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 retenidos selectivamente por una fase estacionaria que puede ser un líquido o un sólido (*M. McMaster, 2007*). De acuerdo a la naturaleza de las fases involucradas y a los mecanismos de separación, la cromatografía se divide en:

Tabla 1. Cromatografía de gases

Mecanismo de separación	Tipo de muestra
Gas-líquido (partición)	Fase de vapor Líquida
Gas-sólido (adsorción)	Fase de vapor Líquida

Tabla 2. Cromatografía de líquidos

Cromatografía	Mecanismo de separación
Plana	En capa delgada (adsorción) En papel (partición)
En columna	Líquido-sólido (adsorción) Líquido-sólido (partición) De intercambio iónico De exclusión



3.2.1 Cromatografía de líquidos de alta resolución (CLAR)

El éxito en la aplicación de la CLAR para un compuesto dado, depende de la combinación correcta de las combinaciones de operaciones, es decir: la preparación de la muestra, el tipo de la columna, la fase móvil, la longitud y el diámetro de la columna, la velocidad de flujo de la fase móvil, el tipo de detección, el logaritmo de la integración, etc. (*FEUM 2011*).

La migración diferencial en la CLAR es resultado del equilibrio de distribución de los componentes de una mezcla entre la fase estacionaria y la fase móvil. Dichos componentes se separan de la columna y al salir de ésta son conducidos por la fase móvil en el orden en que emergieron, hacia un detector en donde se registra una respuesta proporcional a su cantidad sus concentraciones y sus tiempos de retención en la columna. El cromatograma resultante muestra cada compuesto que sale de la columna en forma de picos simétricos con un tiempo de retención característico por lo que este tiempo puede emplearse para identificar el compuesto.

Este tiempo de retención se mide desde el momento de la inyección de la muestra hasta el momento en el que aparece el máximo del pico en el cromatograma (*FEUM 2011*).

➤ Descripción de los equipos

Un cromatógrafo de líquidos de alta resolución consta de las siguientes partes:

- I. **Sistema de bombeo:** Tiene por objeto impulsar la fase móvil a través de la columna y debe cumplir ciertas especificaciones como reproducibilidad y precisión, manteniendo un flujo laminar y de velocidad constante.
- II. **Sistema de inyección:** Un factor muy importante para obtener una buena resolución en la separación es la adecuada introducción de la muestra en el

sistema. La manera ideal de introducir o inyectar la muestra es en forma de “paquete” pequeño ya que esto ayuda en la obtención de picos simétricos y angostos.

- III. **Detector:** Puede ser de dos tipos: Tipo 1.- aquellos que miden alguna propiedad de la fase móvil, y Tipo 2.- aquellos que miden alguna propiedad del analito.

- IV. **Columna:** Se considera a la columna como la parte fundamental de la cromatografía ya que es en ésta, donde se va a llevar a cabo la separación (*FEUM 2011*).



Figura 1. Cromatógrafo de Líquidos de Alta Resolución (HPLC)



4. LIBERACIÓN DE PRODUCTO TERMINADO

Durante los últimos años, el trabajo en Buenas Prácticas de Manufactura (BPM), además de contribuir a mejorar la calidad de los productos farmacéuticos disponibles en el mercado, ha permitido realizar un avance importante en la interpretación conceptual y en la aplicación práctica del verdadero significado del aseguramiento de la calidad en la industria farmacéutica. (*Mora C., 2008*).

La capacidad de evaluar y asegurar la calidad aceptable de un producto en proceso y/o final con base en los datos del proceso se conoce como liberación de producto (*Drakulich A., 2011*).

La liberación de lotes es una de las funciones básicas que deben cumplir las Autoridades Nacionales Regulatoras, para asegurar la calidad de los medicamentos.

Las actividades a realizar para la liberación de producto terminado por el Departamento de Aseguramiento de la calidad son (*González-Fuentes D., y Col. 2012*):

- Revisión de la documentación emitida por los productores.
- Verificación del cumplimiento o no de los parámetros de control de la calidad y en el caso que se requiera, realización de un análisis de riesgo.
- Emisión de la documentación correspondiente a cada lote (certificado y registros correspondientes).
- Conformación del expediente del lote (*González-Fuentes D., y Col. 2012*).



5. ANALISIS POR CONTROL DE CALIDAD

La calidad es una condición de todos y de cada uno de los productos que se puedan elaborar y expender, que cubre lógicamente a la industria farmacéutica (*Luque de Gutierrez N., 2009*).

El Control de Calidad consiste en realizar mediciones de parámetros del producto, determinando si los valores obtenidos están en concordancia con unas especificaciones preestablecidas (*Ishikawa K., 1997*).

Generalmente, dicho control de calidad es aplicado a los productos producidos y utilizados por una empresa, ya se trate de producto terminado, producto semiterminado o materias primas (*Ishikawa K., 1997*).

Las pruebas analíticas que se realizan en un Departamento de Control de Calidad son numerosas y variadas, debido al gran número de productos distintos que se analizan y a las exigencias de cada producto (*Castellano M., 2010*).

Algunas pruebas son específicas para algunos productos; mientras que otros ensayos son más generales y se realizan para casi todos los productos (*Castellano M., 2010*).

5.1. Pruebas y equipo utilizado

a) Apariencia

Descripción del aspecto físico de la tableta, según su especificación.

b) Identidad

Indicar el resultado de la prueba con respecto a la sustancia de referencia (CLAR)



c) **Peso promedio**

Pesar 20 tabletas de manera independiente y calcular el peso promedio.

d) **Determinación de humedad (Karl – Fisher)**

Uno de los procedimientos más ampliamente utilizados en la toda la química analítica es Karl-Fisher que puede medir el agua residual en disolventes purificados, polímeros y numerosas otras sustancias (*Harris D., 2003*).

El método se basa en la relación cuantitativa que se produce entre el agua y un reactivo constituido por dióxido de azufre y yodo en piridina anhidra y metanol anhidro (*FEUM, 2011*).

Después de que el agua reacciona con el yodo libre en la solución, se produce un cambio de color y el punto final de la titulación puede determinarse electromecánicamente utilizando un microamperímetro, debido a que se produce una diferencia de potencial en el seno de la reacción (*FEUM, 2011*).

e) **Disolución**

La prueba de disolución, es un método para medir la liberación de un principio activo, a partir de la forma de dosificación que contiene y la disolución de éste, en el medio de prueba. La prueba de disolución, implica una serie de variables de origen diverso que afectan el patrón de flujo hidrodinámico en la interfaz sólido-líquido, el cual a su vez, es determinante en la velocidad de disolución y en la obtención de resultados reproducibles de la prueba. Por lo anterior, es de suma importancia la calificación o evidencia documentada, de la calibración mecánica del aparato realizada por personal capacitado y entrenado para ello y con una serie de herramientas e instrumentos cuya calibración y funcionamiento sean trazables a un patrón de referencia sea nacional o internacional, mediante un certificado de



calidad, o en su caso, la documentación pertinente de un laboratorio acreditado (*FEUM 2011*).

➤ **Descripción de los aparatos**

Puede utilizarse cualquier aparato que proporcione una adecuada exclusión de humedad atmosférica y la determinación final del punto de la reacción. Comúnmente el punto final se determina electrónicamente con un aparato que emplea un circuito eléctrico simple que sirve para registrar aproximadamente 200 mV de potencial aplicado entre un par de electrodos de platino sumergidos en la solución para titular

I. **Aparato 1:** Consta de un baño de agua o en su caso chaquetas de calentamiento y de seis unidades de prueba, donde cada una está constituida por:

- Vaso cilíndrico de fondo semiesférico, con tapa: Debe ser de vidrio o de otro material inerte y transparente. De forma cilíndrica y de fondo semiesférico, de 160 mm a 210 mm de alto y de 98 mm a 106 mm de diámetro interno, con capacidad para 1000 mL. La tapa debe estar ajustada para retardar la evaporación y permitir la inserción de un termómetro, así como la toma de la muestra. El vaso debe estar fijamente ajustado, sumergido en el baño de agua, el cual debe mantener la temperatura del medio de disolución a $37\text{ °C} \pm 0.5\text{ °C}$. El aparato debe permitir la visualización del desarrollo de la prueba.
- Eje transmisor: Debe ser de acero inoxidable tipo 316 y girar suavemente, sin bamboleo, de 6.3 mm a 6.5 mm o de 9.4 mm a 10.1 mm de diámetro. Debe estar colocado en el centro del vaso, de tal manera que no quede a más de 2.0 mm de cualquier punto del eje vertical del vaso.



- Regulador de velocidad de rotación: Debe mantener la velocidad constante de acuerdo con lo indicado en la monografía del producto.
- Canastilla: Consta de dos partes: la parte superior y la parte inferior. Parte superior. Esta unida al eje transmisor y es de acero inoxidable tipo 316, con un orificio de salida de $2.0 \text{ mm} \pm 0.5 \text{ mm}$ de diámetro; se ajusta a la parte inferior por medio de tres grapas o de un empaque para permitir que se coloque la muestra en el interior de la canastilla y la sostenga firmemente, permitiendo que gire en forma concéntrica al eje del vaso durante la rotación.

Parte inferior. De acero inoxidable tipo 316, soldado, formando un cilindro de $37.0 \text{ mm} \pm 3 \text{ mm}$ de alto por $22.2 \text{ mm} \pm 1.0 \text{ mm}$ de diámetro externo del tamiz, con un borde angosto de hoja de metal alrededor de la tapa, de $5.1 \text{ mm} \pm 0.5 \text{ mm}$ de ancho, de malla número 40. La distancia entre el fondo del vaso y el fondo de la canastilla, debe mantenerse constante a $25 \text{ mm} \pm 2.0 \text{ mm}$ durante la prueba (*FEUM 2011*).

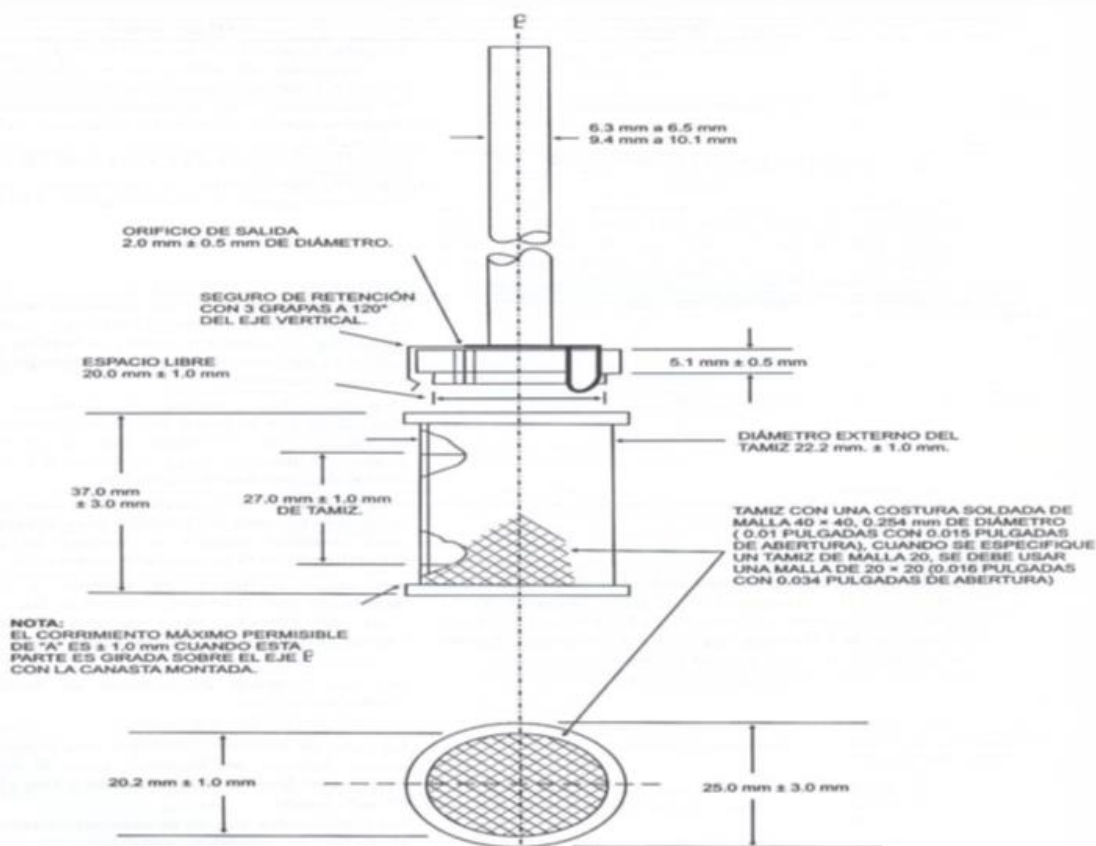


Figura 2. Canasta del aparato 1

II. **Aparato 2.** Tiene los mismos componentes que el aparato 1, excepto que en lugar del eje de una canastilla, se emplea una pieza denominada paleta o propeleta.

- Vaso, el baño de agua, el regulador de velocidad y el eje transmisor siguen las mismas especificaciones que para el aparato 1, excepto que el diámetro del eje transmisor debe ser de 9.4 mm ± 10.1 mm.
- Paleta o propeleta. Hélice agitadora de 4 mm ± 1 mm de espesor y de 19 mm ± 0.5 mm de alto, en forma de sección de un círculo de radio de 41.5 ± 1.0 mm y cuerdas paralelas subtenidas de 42 mm ± 1.0 mm y de 74.5



f) Valoración

La valoración es un método clásico de análisis, pero incluso en la práctica analítica moderna es muy importante. En una valoración, una solución de reactivo de concentración exactamente conocida (el valorante o la solución estándar) se añade a un segundo reactivo, la solución de la muestra cuya cantidad o concentración se va a determinar (*Connors K.A., 1981*).

➤ Valoraciones volumétricas directas

La volumetría directa es el tratamiento de una sustancia soluble en solución, y contenida en un recipiente adecuado, con una solución estandarizada apropiada (la solución volumétrica), donde el punto final se determina de forma instrumental, o visualmente con ayuda de un indicador adecuado (*FEUM, 2011*).

➤ Valoraciones volumétricas residuales

Algunas valoraciones farmacopéicas requieren la adición de un volumen determinado de solución volumétrica, en exceso del necesario para reaccionar con la sustancia a valorar. Después, el excedente de esta solución se valora con una segunda solución volumétrica. Esto constituye una volumetría residual y también se conoce como “revaloración” o “valoración por retorno” (*FEUM, 2011*).

➤ Valoraciones complejométricas

El éxito de las valoraciones complejométricas depende de varios factores. La constante de equilibrio de formación del complejo del reactivo en la solución volumétrica-analito debe ser lo suficientemente grande como para que, en el punto final, casi el 100% del analito haya formado el complejo. El complejo final debe formarse lo suficientemente rápido para que el tiempo de análisis sea práctico. Cuando la reacción analítica no es rápida, algunas veces puede resultar útil hacer una valoración residual (*FEUM, 2011*).



➤ **Valoraciones por oxido-reducción**

Con frecuencia se puede llevar a cabo determinaciones de manera conveniente mediante el uso de reactivos que provoquen la reducción u oxidación del analito. Muchas curvas de valoración redox no son simétricas respecto al punto de equivalencia y, de ese modo, no es posible la determinación gráfica del punto final; pero se dispone de indicadores para muchas determinaciones y además, frecuentemente los reactivos redox pueden servir como sus propios indicadores. Igual que en cualquier tipo de valoración, el indicador ideal cambia de color en un punto final que está lo más próximo posible al punto de equivalencia. En consecuencia, cuando la solución volumétrica sirve como su propio indicador, la diferencia entre el punto final y el punto de equivalencia solo está determinada por la habilidad del analista para detectar el cambio de color (*FEUM, 2011*).

g) Uniformidad de dosis

La uniformidad de dosis se puede demostrar por los métodos de Variación de masa o el de Uniformidad de contenido. Los requisitos se aplican individualmente para cada ingrediente activo del producto tanto en unidades de dosis que contengan un solo ingrediente activo como en aquellas que contengan dos o más ingredientes activos, a menos que se especifique otra cosa en la monografía individual (*FEUM 2011*).

El método de Variación de masa se basa en la medición de la masa individual de las unidades de dosis en prueba y el cálculo de la variación entre ellas, relacionada al contenido del principio activo, y suponiendo una distribución homogénea (*FEUM 2011*).

El método Uniformidad de contenido se basa en la determinación cuantitativa del contenido individual del principio activo en un cierto número de unidades de formas farmacéuticas de dosis única, para determinar si la variación de los contenidos individuales está dentro de los límites establecidos (*FEUM 2011*).



6. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En la actualidad en la industria farmacéutica se establecen estándares de calidad con la finalidad de mantener la identidad, pureza, seguridad, eficacia y calidad del producto; con la intervención de personal capacitado, no olvidando el costo beneficio para la satisfacción del consumidor.

La presente guía establece los lineamientos a seguir así como los requerimientos mínimos necesarios y pruebas a realizar a tabletas no recubiertas en su etapa de producto terminado para su liberación; así mismo servir de material de apoyo para los estudiantes del ramo farmacéutico.

Con esta guía se pretende establecer las especificaciones necesarias, así como el procedimiento de las pruebas requeridas, especificando de esta manera los criterios de aprobación en relación a los requisitos físico-químicos, mínimos aplicables a tabletas, para asegurar la calidad de las mismas y cumplir con la normatividad vigente.

La Cromatografía de Líquidos de Alta Resolución (CLAR) es un método muy sencillo y, aunque este método es costoso es utilizado en la industria farmacéutica para la liberación de producto.



7. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL.

- Realizar una guía de liberación de tabletas no recubiertas como producto terminado para que este pueda ser aprobado y liberado de acuerdo a la FEUM 10ª edición, mediante la metodología descrita en la misma.

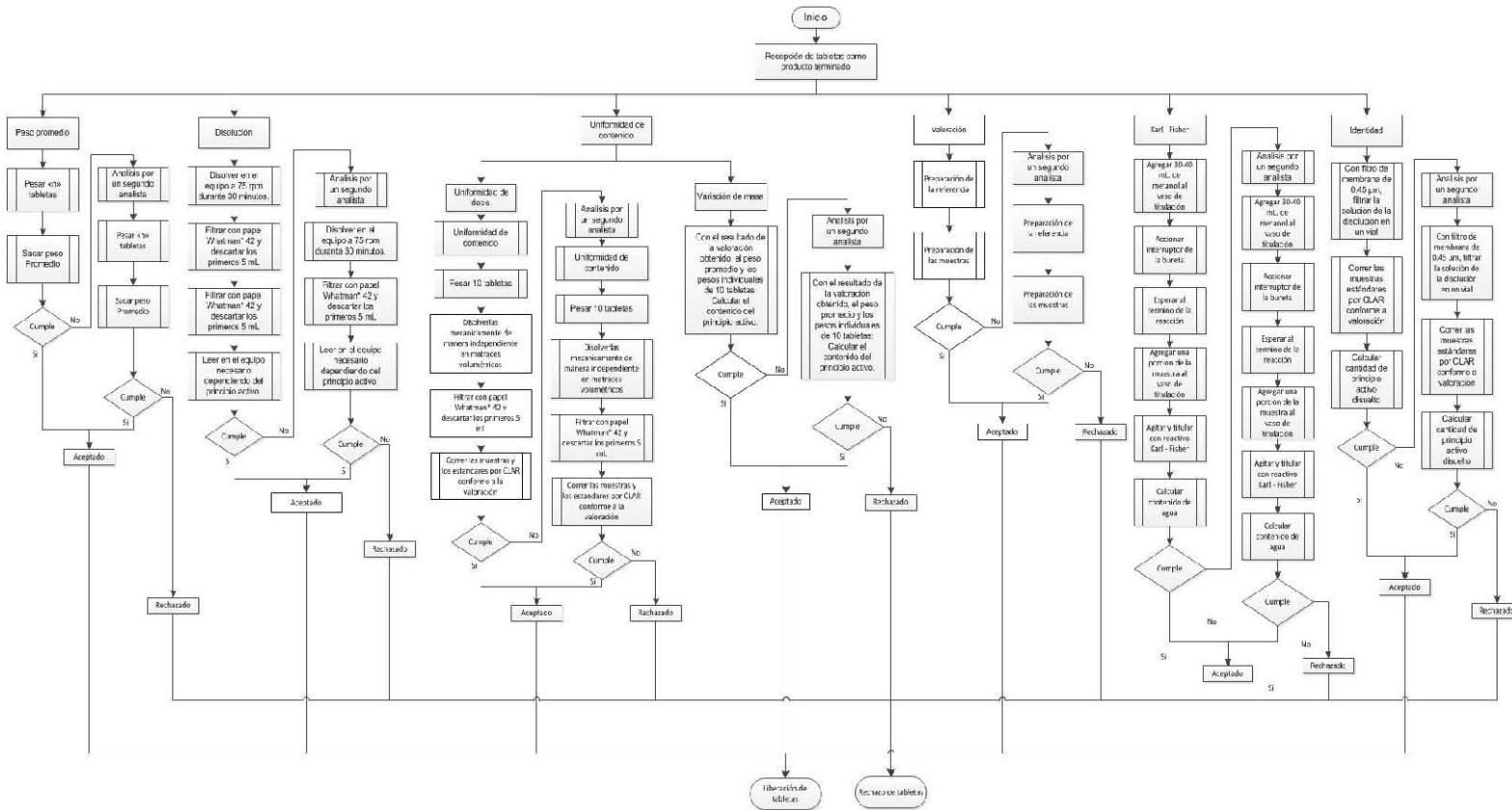
OBJETIVOS PARTICULARES.

- La guía debe contener los puntos mínimos necesarios y las especificaciones de cumplimiento como producto terminado.
- La guía debe ser de sencilla comprensión.
- Orientar a los profesionales (inspectores, verificadores, químicos analistas, departamento de aseguramiento de calidad) de las empresas farmacéuticas en la presentación de las Especificaciones de Producto Terminado.



8. METODOLOGIA

8.1. DIAGRAMA DE FLUJO





8.2. ANÁLISIS DE RIESGO

Realizar un análisis de riesgo sobre la liberación de tabletas como producto terminado, con el fin de evaluar aquellos factores que pudieran afectar la validez de los resultados obtenidos del método de validación. (ICH Q9/Q10, NOM 059)

Figura No. 2 Cuadro de Análisis de Modo y Efecto de la Falla (AMEF)

Actividad			Análisis			Evaluación				Control	
Etapa	Descripción	Responsable	Riesgo probable (causa)	Efecto (daño)	Control de actividad	Frecuencia	Severidad	Detectabilidad	NPR	Nivel de riesgo	Medidas de control
Revisión de equipos e instalaciones	Mantenimiento de equipos	Responsable de Control de Calidad	<ul style="list-style-type: none"> Equipos e instrumentos no calibrados. Estándares, reactivos y disolventes faltantes o caducos. Analistas no capacitados para la realización de cada prueba 	<ul style="list-style-type: none"> No se cumpla con las especificaciones de los parámetros de producto terminado por que se obtengan resultados erróneos. Error tipo 1 y 2. 	<ul style="list-style-type: none"> Verificación del mantenimiento y calibración de los equipos e instrumentos. Verificación del inventario de reactivos, estándares y disolventes. Verificar programa de capacitación y calificación del personal de laboratorio. Verificar el mantenimiento de la 	1	8	1	8	ACEPTABLE	<ul style="list-style-type: none"> Control de Calidad debe revisar periódicamente los programas de mantenimiento, calibración de instrumentos y calificación de las instalaciones. Realizar Auditoría Internas.
Ejecución de pruebas	Apariencia	Químico analista	<ul style="list-style-type: none"> Tablet mala apariencia (Moteado, end-capping, desmorona) 	<ul style="list-style-type: none"> El paciente desconfíe del medicamento. El paciente no consuma el medicamento 	<ul style="list-style-type: none"> Verificación del proceso de fabricación 	2	9	3	54	ACEPTABLE	<ul style="list-style-type: none"> Responsable de control de calidad debe supervisar el trabajo del analista
	Identidad	Químico analista	<ul style="list-style-type: none"> Identificación errónea (comparación con otro activo que no es el de interés) Que se ocupe un activo con una combinación diferente 	<ul style="list-style-type: none"> Reacciones adversas (Puede no tener efecto terapéutico o provocar toxicidad). 	<ul style="list-style-type: none"> Verificación del método y estándares correctos 	1	8	3	24	ACEPTABLE	<ul style="list-style-type: none"> Responsable de control de calidad debe revisar el trabajo del analista. Tener analistas calificados para las pruebas que realizan.
	Valoración	Químico analista	<ul style="list-style-type: none"> Peso de la muestra y el estándar erróneo. Temperatura en la que se trabajan las muestras. Filtrado de las muestras (Retención en el filtro) Error en el aforo. Mal desarrollo de método analítico 	<ul style="list-style-type: none"> Eventos adversos (Concentración incorrecta puede no cumplir su función o causar toxicidad dependiendo de tipo de producto). Temperaturas mayores pueden degradar el producto y/o estándares por lo tanto no se obtiene la concentración real. 	<ul style="list-style-type: none"> Verificación de los parámetros cromatográficos. Capacitación y calificación del personal 	4	8	2	64	ACEPTABLE	<ul style="list-style-type: none"> Responsable de control de calidad debe revisar el trabajo del analista. Tener analistas calificados para las pruebas que realizan.
	Disolución	Químico analista	<ul style="list-style-type: none"> Uso equivocado e incorrecto del aparato de disolución. Medio de disolución incorrecto. Temperatura del medio de disolución y del equipo no controlada. Revoluciones mal programadas. Error en la adición de la muestra. Toma y volumen de la muestra incorrecto. Tiempo de la disolución. Filtro utilizado. 	<ul style="list-style-type: none"> Que se elimine o se degrade el principio activo sin ser absorbido. Que se disgregue la tableta antes de tiempo requerido. Error tipo I y II. Eventos adversos 	<ul style="list-style-type: none"> Verificación del método y de la calibración del disolutor. Revisión de los parámetros que son críticos dentro del estudio (equipo, temperatura, tiempo, revoluciones y medio de disolución). Capacitación y calificación del personal. 	3	8	5	120	CRÍTICO	<ul style="list-style-type: none"> Responsable de control de calidad debe revisar el trabajo del analista y que se registre en la bitácora en el momento de realizar la actividad. Tener analistas calificados para las pruebas que realizan.
	Humedad	Químico analista	<ul style="list-style-type: none"> Falla del equipo. Error del analista. Reactivos incorrectos o caducos 	<ul style="list-style-type: none"> Acortar la vida del producto. Rechazar un producto que si cumple con especificación. Eventos adversos. 	<ul style="list-style-type: none"> Capacitación y calificación del personal. Verificación de los reactivos. 	6	5	2	60	ACEPTABLE	<ul style="list-style-type: none"> Responsable de control de calidad debe revisar el trabajo del analista. Mantener el equipo operando de manera correcta.
	Uniformidad	Químico analista	<ul style="list-style-type: none"> Tiempo de sonicado. Temperatura de las muestras. Filtrado. Error en el aforo. 	<ul style="list-style-type: none"> Mala distribución del contenido del activo en las tabletas. Error tipo I y II. Eventos adversos. 	<ul style="list-style-type: none"> Verificación de las muestras, del tiempo de sonicar y de la temperatura a la que se encuentran así como del filtro utilizado en la muestra 	3	8	5	72	CRÍTICO	<ul style="list-style-type: none"> Responsable de control de calidad debe revisar el trabajo del analista. Especificar en el método el tiempo para atemperar las muestras.
Reporte de final	Emisión del certificado	Químico analista	<ul style="list-style-type: none"> Error en la descarga de resultados, datos de número de lote e información del lote incorrectos. Aprobación de un lote defectuoso. 	<ul style="list-style-type: none"> Perdida de la identidad del producto. Error tipo I y II Eventos adversos 	<ul style="list-style-type: none"> Debe ser revisado por los involucrados y cotejado con la información del expediente del producto. Doble revisión 	1	10	2	20	ACEPTABLE	<ul style="list-style-type: none"> Auditorías internas



8.3. MATERIALES Y EQUIPO

La presente guía no hace mención de las especificaciones y marcas de los equipos y materiales utilizados, estos solo son enunciativos más no limitativos, ya que esta guía no pretende ser única, por el contrario su finalidad es ordenar pasos, resumir, recopilar y presentar de manera sencilla y breve los principales puntos para la liberación de tabletas no recubiertas como producto terminado por control de calidad, orientando al usuario hacia los requerimientos mínimos que se deben cumplir.

8.3.1. Materiales

- Espátula
- Papel glassin
- Pinzas de disección
- Matraz volumétrico
- Pipeta graduada
- Pipeta volumétrica
- Perillas
- Papel Wathman
- Acrodiscos
- Viales para HPLC
- Embudos
- Jeringas

8.3.2. Equipo

- Balanza analítica
- Karl – Fisher
- Sonicador
- Disolutor
- Cromatógrafo de líquidos de alta resolución (HPLC)



8.4. PROCEDIMIENTO

8.4.1. Apariencia

Realizar una inspección del aspecto físico de la tableta, así como de su presentación de envase.

8.4.2. Peso Promedio

Pesar individualmente 20 tabletas y calcular el peso promedio.

8.4.3. Identidad

Procedimiento: Filtrar la muestra realizada para la prueba de valoración en un vial con un filtro. Correr la muestra y el estándar por CLAR conforme a la valoración. Comparar el tiempo de retención de la muestra y el estándar de referencia en el cromatograma obtenido en la valoración HPLC

8.4.4. Agua (Karl – Fisher)

Procedimiento: Transferir de 35 mL a 40 mL de metanol (a menos que se indique otra cosa en la monografía), al vaso de titulación y neutralizar el agua que pudiera contener, accionando el interruptor de la bureta automática y esperando la señal del aparato que indica el término de la reacción. Este gasto de reactivo, no debe tomarse en consideración para los cálculos. (FEUM 2011)

Agregar rápidamente una porción de la muestra exactamente pesada o medida, al vaso de titulación, agitar y titular otra vez con el reactivo de Karl-Fisher hasta el punto final. Calcular el contenido de agua en la muestra, en por ciento, de acuerdo con la formula siguiente:

$$\% \text{ agua} = (100)(S) \left(\frac{F}{P} \right)$$

En donde:

S: Volumen en mL del reactivo de Karl-Fisher

F: Factor equivalente de agua del reactivo de Karl-Fisher.

P: Peso en mg de la muestra.



8.4.5. Disolución

Condiciones del equipo.

- Aparato de disolución: Indicado en el método
- Agitación: Indicado en el método
- Tiempo: Indicado en el método
- Medio de disolución: Indicado en el método (900 mL)
- Temperatura: Indicada en el método (37 °C)

Procedimiento: Colocar cada tableta en el aparato, utilizar 900 mL del medio de disolución indicado en el método, accionarlo a las revoluciones y el tiempo que indica en método. Filtrar inmediatamente una porción de esta solución, descartando los primeros 5 mL del filtrado. (*FEUM 2011*)

Si el principio activo lo requiere se deberá tomar una muestra de la disolución y leerlo en un cromatógrafo de líquidos. Calcular la cantidad de principio activo disuelto por medio de la siguiente fórmula:

$$\% \text{ Disuelto} = \left(\frac{ABC_{mta}}{ABC_{std}} \right) \left(\frac{W_{std}}{W_{mta}} \right) (FD) \left(\frac{W_{promedio}}{M} \right) (PQ_{std})$$

En donde:

ABC_{mta}: Área bajo la curva de la preparación de la muestra.

ABC_{std}: Área bajo la curva de la preparación del estándar.

W_{std}: Peso en miligramos del estándar.

W_{mta}: Peso en miligramos de la tableta muestra.

FD: Factor de dilución.

W_{promedio}: Peso promedio en miligramos de las tabletas.

M: Cantidad en miligramos de activo por producto, indicado en el marbete.

PQ_{std}: Pureza química del estándar.



8.4.6. Valoración

Condiciones del equipo:

- Detector de luz UV: longitud de onda indicada en el método.
- Columna: Indicada en el método
- Flujo: indicado por el método.
- Factor de capacidad k' no más de 2.5.
- Factor de coe no más de 1.4.
- Desviación estándar relativa entre inyecciones no más de 2.0 %.

Diluyente: El indicado en el método.

Fase móvil: Indicada en el método. Mezclar perfectamente, filtrar con membrana de nylon y desgasificar. Ajustar según adecuabilidad del sistema.

Preparación de referencia: Pesar un estándar del principio activo en un matraz volumétrico, aforar con el medio mencionado en el método y sonicar si es necesario para una completa disolución. Después de su preparación filtrar.

Preparación de la muestra del producto: Pesar la cantidad requerida transferirla a un matraz volumétrico con el medio mencionado en el método. Sonicar si es necesario para una completa disolución. Usar la solución después de su preparación y filtrar en un vial para cromatógrafo.

Procedimiento: Inyectar al cromatógrafo, repetidas veces, volúmenes iguales de la preparación de referencia, ajustar los parámetros de operación y registrar los picos respuesta. Una vez ajustados los parámetros de operación, inyectar al cromatógrafo, por separado, volúmenes iguales de la preparación de referencia y de la preparación de la muestra. *(FEUM 2011)*



Obtener los cromatogramas correspondientes y calcular el área bajo la curva. Calcular la cantidad de principio activo disuelto por medio de la siguiente fórmula.

$$\% \text{ principio activo} = \left(\frac{ABC_{mta}}{ABC_{std}} \right) \left(\frac{W_{std}}{W_{mta}} \right) (FD) \left(\frac{W_{promedio}}{M} \right) (PQ_{std})$$

En donde:

ABC_{mta}: Área bajo la curva de la preparación de la muestra.

ABC_{std}: Área bajo la curva de la preparación del estándar.

W_{std}: Peso en miligramos del estándar.

W_{mta}: Peso en miligramos de la tableta muestra.

FD: Factor de dilución.

W_{promedio}: Peso promedio en miligramos de las tabletas.

M: Cantidad en miligramos de activo por producto, indicado en el marbete.

PQ_{std}: Pureza química del estándar.

8.4.7. Uniformidad de dosis

- a) PRINCIPIO ACTIVO (Variación de masa): Con el resultado de la valoración obtenido, el peso promedio y los pesos individuales de 10 tabletas. Calcular el contenido de principio activo a cada una, por medio de la siguiente fórmula:

$$X_1 = \frac{(w_1)(A)}{w}$$

En donde:

w₁, w₂, ..., w_n: Masas individuales de las unidades analizadas.

A: Contenido del fármaco (porcentaje de la cantidad declarada) determinado como se escribe en la valoración.

w: Promedio de las masas individuales (w₁, w₂, ..., w_n). (**FEUM 2011**)



9. RESULTADOS

Los elementos metodológicos a los que se hace mención en la presente guía, son meramente recomendaciones para apoyar y facilitar la liberación para tabletas no recubiertas como producto terminado por control de calidad.

Apariencia

La importancia de la apariencia dentro de la especificación como producto terminado es elemental; ya que esta da un resultado específico para el producto que se está analizando y proporciona datos específicos en cuanto a características físicas para dictaminar si es aceptable.

Peso promedio

El peso promedio proporciona un rango de aceptación para asegurar la cantidad correcta de activo (s) y excipientes.

Identidad

Esta es única y exclusiva para cada producto, esta prueba es el primer filtro para poder continuar con el estudio; esta prueba se determina si el activo se encuentra presente en la fórmula farmacéutica y si este tiene la proporción correcta en base a la concentración presentada en el marbete.

Agua

El contenido de humedad del activo (s) y de los excipientes es particularmente importante ya que la estabilidad del medicamento puede ser afectada.

Disolución

La absorción de un fármaco depende de la liberación del principio activo y la disolución del fármaco bajo condiciones fisiológicas.

La prueba de disolución en tabletas resulta indispensable, siendo la temperatura, la velocidad y el bamboleo factores que influyen en la liberación del mismo, por lo cual



estos parámetros deberán encontrarse dentro de los límites de especificación para cada producto.

Valoración

Esta prueba es de suma importancia ya que nos arroja la concentración exacta que se tiene del(s) activos(s) dentro de la tableta así como también corrobora que el activo comparado entre el estándar y la muestra tienen la misma concentración y pureza.

Uniformidad de dosis

La prueba de uniformidad de dosis se realiza con la finalidad de asegurar que el activo se encuentra distribuido dentro de las tabletas, que este es uniforme y confiable.



9.1. CERTIFICADO DE ANÁLISIS

De las metodologías descritas tenemos como resultado un certificado de calidad el cual debe contener como mínimo las siguientes determinaciones.

ESPECIFICACIONES DE LA TABLETA COMO PRODUCTO TERMINADO

DETERMINACIÓN	ESPECIFICACIÓN	RESULTADO
APARIENCIA	Tableta de color característico de forma homogénea, libre de fracturas e imperfecciones.	CONFORME/ NO CONFORME
PESO PROMEDIO	% de variación específico para cada producto	CONFORME/ NO CONFORME
IDENTIDAD CLAR (Principio activo)	TR _{mtra} = TR _{ref}	CUMPLE/NO CUMPLE
AGUA	No más de 0.50%	%
DISOLUCION CLAR (Principio activo)	Q ≥ 70 %	%
VALORACIÓN (CLAR)	De 95 % a 105 %	%
UNIFORMIDAD DE DOSIS Principio activo:	De 85 % a 115 % Indicar % de DER.	mg/tab %

DICTAMEN:



Certificado de producto terminado de Tabletetas de xx mg/tab			Fecha: día/Mes/año
DEPARTAMENTO DE CONTROL DE CALIDAD	JEFATURA DE CONTROL DE CALIDAD	GERENCIA DE ASEGURAMIENTO DE CALIDAD	Lote: xxxx
Realizó:	Revisó:	Autorizó:	No.de piezas: xxx.xxx
			Fecha de caducidad: Mes/año

DETERMINACIÓN	ESPECIFICACIÓN	RESULTADO
APARIENCIA	Tableta de color blanco de forma homogénea, libre de fracturas e imperfecciones.	CONFORME/NO CONFORME
PESO PROMEDIO	De 195 mg a 210 mg	CUMPLE / NO CUMPLE
IDENTIDAD CLAR (Principio activo)	$TR_{mtra} = TR_{ref}$	CUMPLE/NO CUMPLE
AGUA	No más de 0.50%	%
DISOLUCION CLAR (Principio activo)	$Q \geq 70 \%$	%
VALORACIÓN (CLAR)	De 95 % a 105 %	%
UNIFORMIDAD DE DOSIS Principio activo:	De 85 % a 115 % Indicar % de DER.	mg/tab %
		%

DICTAMEN:



10. ANÁLISIS DE RESULTADOS

Se realizaron análisis para cada prueba donde en cada una de estos arroja cierta información que permite corroborar que cada parámetro considerado para la liberación de una tableta no recubierta como producto terminado es necesario y elemental en el estudio ya que sin cada una de estas no se podría llegar a un dictamen.

Considerando que las pruebas que se realizan son físicas y químicas cabe resaltar que cada una de estas debe cumplir para que el dictamen sea confiable y no caiga en un error tipo I y II.

Las pruebas físicas son consideradas no solo para la imagen que dan ante el paciente, sino también para partir de un resultado visual para otras pruebas mínimas necesarias que se realizan, pruebas que deben arrojar resultados dentro de especificaciones no solo para la liberación del producto si no para comprobar su eficacia y para comprobar el tiempo de vida útil de esta.

Las pruebas químicas realizadas dentro del laboratorio concluyen la identificación, concentración y distribución del producto dentro del organismo (esto porque las pruebas son realizadas simulando las condiciones del organismo), ya que sin este tipo de pruebas no se podría poder llegar a un análisis exacto, seguro y confiable.

Los equipos utilizados dentro del laboratorio son de suma importancia por lo tanto es indispensable que estos no solo se encuentren en buen estado, estos deben contar con un calendario que se cumpla donde este indicado el control del mantenimiento y la calificación, así como la capacitación del personal que lo utilizará.



11. CONCLUSIONES

Se logró realizar una guía de liberación para tabletas no recubiertas como producto terminado de acuerdo a la FEUM 10, enfocada a control de calidad.

Esta guía cumplió con los objetivos de ser sencilla y contar con los puntos mínimos necesarios para liberar una tableta no recubierta como producto terminado, así como de orientar a los profesionales dentro del laboratorio de control de calidad.

La guía es corta y sencilla de comprender para cualquier profesional de la industria farmacéutica.

La guía presentada sirve como orientación para el personal de nuevo ingreso al laboratorio de control de calidad dentro de la industria farmacéutica, para poder realizar las pruebas mínimas necesarias para la liberación de tabletas no recubiertas como producto terminado.

La guía no cumplió con el tiempo establecido por diversas causas, sin embargo la guía quedó concluida y lista para la utilización de cualquier profesional ya sea como estudiante o dentro de la industria farmacéutica.



12. REFERENCIAS

- a) **Artau C., Fernández A., Jiménez E.** (1998) “Técnica analítica para el control de calidad de las tabletas de Ribofen 80 mg” Revista Cubana de Farmacia Vol. 32 No. 2.
- b) **Castellanos M. Patricia** (2010) “Control de Calidad en la Industria Farmacéutica” México D.F.
- c) **Connors K. A.** (1981) “Curso de análisis farmacéutico” 1° Edición, España.
- d) **Daymara González-Fuentes, Mercedes Delgado-Fernández, Lizette Fontanet-Tamayo, Antonio Vallín-García,** (2012) “Liberación de lotes para productos en desarrollo”, Ingeniería Industrial Revista Cubana de Farmacia Vol. 3 No. 1.
- e) **Diario Oficial de la Federación**, 09 de Febrero del 2012. NOM-072-SSA1-2012 “Etiquetado de Medicamentos y de Remedios Herbolarios”, México D.F.
- f) **Diario Oficial de la Federación**, 22 de Julio del 2013. NOM-059-SSA1-2013 “Buenas Practicas de Fabricación de Medicamentos”, México D.F.
- g) **Diario Oficial de la Federación**, 07 de Abril del 2013. NOM-220-SSA1-2013 “Instalación y Operación de la Farmacovigilancia”, México D.F.
- h) **Documentación interna de Farmacéutica Wandel S.A.** de C.V
- i) **Drakulich A.** (2011) “Análisis de liberación en tiempo real” Pharmaceutical Technology en español, Vol. 9 No. 2.
- j) **Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos** 10ª Edición, (2011), Tomo I y Tomo II México.
- k) **Harris D.** (2003) “Análisis Químico Cuantitativo” 3° Edición, Barcelona, España.



- l) Hernández, Moreno, Zaragoza, Porras.** (2011) “Tratado de medicina farmacéutica” 1° Edición, Madrid, España.

- m) Ishikawa K.,** (1997) “Que es el control de calidad total. La modalidad japonesa” 11° Edición, Colombia.AMEF

- n) Jover A., García J., Fajardo A., Blanes C.** (2004) “Manual del auxiliar de farmacia” 1° Edición, España.

- o) Juran J.M., Gryna Franc M. Jr. Bingham R.S. Jr.** (2005) “Manual de Control de la Calidad” Vol. I, 2ª Edición, Barcelona, España.

- p) Luque de Gutiérrez N.** (2009) “Panoramica del control de la calidad integral” Revista Colombia de Ciencias Químico Farmacéuticas, No. 20.

- q) Lyonnet P.** (1989) “Los métodos de la calidad total”, 1ª Edición, España.

- r) MacMaster Marvin.** (2007) “A practical user’s guide”, 2° Edition, USA.

- s) Mora C.** (2009) “Nuevos enfoques de las buenas prácticas de manufactura” Revista Colombia de Ciencias Químico Farmacéuticas.

- t) Palacios A., Ibarz, M., Martínez A., Castro V, Guevara A.** (2011). “Liberación de lotes” Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica.

- u) Remington.** (2000) “Farmacia”, Tomo I, 20ª Edición, México.

- v) ICH Q10 “ICH Q10 “Pharmaceutical Quality Systems”**



w) ICH Q9 “Quality Risk Management”