

**VALIDACIÓN DE PROCESO DE FABRICACIÓN AMOXICILINA 500 mg
CÁPSULAS EN MANUFACTURERA MUNDIAL FARMACÉUTICA**

MONICA ROCIO ROCHA MENDEZ

**FUNDACIÓN UNIVERSIDAD DE AMÉRICA
FACULTAD DE INGENIERÍAS
PROGRAMA DE INGENIERÍA DE QUÍMICA
BOGOTÁ D.C
2016**

**VALIDACIÓN DE PROCESO DE FABRICACIÓN AMOXICILINA 500 mg
CÁPSULAS EN MANUFACTURERA MUNDIAL FARMACÉUTICA**

MONICA ROCIO ROCHA MENDEZ

**Proyecto integral de grado para obtener el título de
INGENIERA QUÍMICA**

**Director
LAURA STELLA PARDO VÁSQUEZ
Químico Farmacéutico**

**FUNDACIÓN UNIVERSIDAD DE AMÉRICA
FACULTAD DE INGENIERÍAS
PROGRAMA DE INGENIERÍA QUÍMICA
BOGOTÁ D.C
2016**

Nota de aceptación

Ing. Elizabeth Torres Games
Firma del presidente del jurado

Ing. Álvaro Bermúdez Coronel
Jurado 1

Luz Briceida Pardo Rojas
Jurado 2

Bogotá D.C., (Agosto 2016)

DIRECTIVAS FUNDACIÓN UNIVERSIDAD DE AMÉRICA

Presidente de la Universidad y Rector del Claustro

Dr. JAIME POSADA DÍAZ

Vicerrector de Desarrollo y Recursos Humanos

Dr. LUIS JAIME POSADA GARCÍA-PEÑA

Vicerrectora Académica y de Postgrados

Dra. ANA JOSEFA HERRERA VARGAS

Secretario General

Dr. JUAN CARLOS POSADA GARCÍA-PEÑA

Decano Facultad de Ingenierías

Dr. JULIO CESAR FUENTES ARISMENDI

Director programa Ingeniería química

Dr. LEONARDO DE JESÚS HERRERA GUTIÉRREZ

La responsabilidad de los conceptos emitidos en este escrito es exclusiva de sus autores. El trabajo del grado desarrollado se realizó con fines académicos como requisitos para optar al título de ingeniero químico.

Dedico este logro principalmente a DIOS ya que sin él no podría obtener este logro, a mis padres, a mis hermanos William y Alejandro, ya que gracias a su apoyo, fortaleza y enseñanzas han hecho posible que hoy sea lo que soy. A mi Abuela por toda su sabiduría, y a toda mi familia, por alentarme en cada uno de mis pasos.

MÓNICA ROCÍO ROCHA MÉNDEZ

AGRADECIMIENTOS GENERALES

La estudiante Mónica Rocío Rocha Méndez agradece a las personas que hicieron posible la elaboración de este proyecto de grado. En primer lugar a la empresa Manufacturera mundial farmacéutica por permitirnos desarrollar este proyecto, en especial a nuestro Director de trabajo Laura Stella Pardo y a todo el personal operativo de la planta por el tiempo y dedicación para la elaboración de este.

A nuestra orientadora de trabajo Ingeniera Elizabeth Torres Gámez por su tiempo, dedicación y asesoría, para llevar a cabo el desarrollo de este proyecto.

CONTENIDO

	pág
INTRODUCCIÓN	21
OBJETIVOS	22
1. GENERALIDADES	23
1.1 VALIDACIÓN	23
1.1.1 Validación de procesos.	23
1.1.2 Tipos de validación.	24
1.1.3 Etapas de validación de procesos	25
1.1.3.1 Etapa 1 Diseño de procesos.	26
1.1.3.2 Etapa 2 Cualificación del proceso.	26
1.1.3.3 Etapa 3 Verificación continua del proceso	27
1.1.4 Antibióticos.	28
1.1.4.1 Clasificación de los antibióticos.	28
1.2 FORMAS FARMACEUTICAS	31
1.2.1 Cápsulas.	31
1.2.1.1 Equipos para cápsulas	32
1.2.1.2 Pruebas de calidad.	32
1.3 PARÁMETROS DE VALIDACIÓN DE PROCESOS	32
1.3.1 Cálculos estadísticos	32
1.3.1.1 Robustez.	33
1.3.2 Índices de capacidad y desempeño.	33
1.3.2.1 Corto plazo.	34
1.3.2.2 Largo plazo.	35
1.3.2.3 Criterios de aceptación.	36
1.3.3 Estabilidad	37
1.3.4 Cartas o gráfico de control por variables	37
1.3.4.1 Gráficos de medidas (Carta X-Barra, Carta R, Carta s)	37
1.3.4.2 Gráficos de E.W.M.A	39
2. DIAGNÓSTICO	41
2.1 MANUFACTURERA MUNDIAL FARMACÉUTICA	41
2.1.1 Procesos de fabricación en manufacturera mundial farmacéutica.	42
2.1.1.1 Proceso de fabricación de formas farmacéuticas cápsulas.	45
2.1.2 Instalaciones de producción en Manufacturera mundial farmacéutica.	45
2.1.3 Sistemas de apoyo crítico en Manufacturera mundial farmacéutica.	46
2.1.4 Equipos en la fabricación de Cápsulas.	47
2.1.5 Personal de producción.	47
2.2 SITUACIÓN ACTUAL	47
2.3 ACCIONES CORRECTIVAS AL DIAGNOSTICO	50

2.4 AMOXICILINA 500 mg CÁPSULAS	52
2.5 PROCESO DE FABRICACIÓN DE AMOXICILINA 500 mg CÁPSULAS	52
2.5.1 Equipos en la fabricación de Amoxicilina 500 mg cápsulas.	55
2.5.2 Equipos involucrados en los controles en proceso el producto terminado	57
3. VALIDACIÓN DE PROCESO DE AMOXICILINA 500 MG CÁPSULAS	60
3.1 ETAPA 1 EVALUACIÓN PRELIMINAR	60
3.1.1 Procedimiento.	60
3.1.1.1 Criterio de aceptación.	62
3.1.1.2 Resultados de repetibilidad y reproducibilidad en la evaluación preliminar	73
3.1.1.3 Resultados de capacidad y desempeño del proceso de fabricación.	78
3.1.1.4 Resultados de estabilidad del proceso de fabricación.	80
3.1.1.5 Conclusión de la evaluación preliminar.	80
3.2 ETAPA 2 CALIFICACIÓN DE DESEMPEÑO DEL PROCESO	81
3.2.1 Calificación de instalaciones, sistemas de apoyo crítico y equipos.	81
3.2.2 Calificaciones de desempeño del proceso	84
3.2.2.1 Procedimiento	84
3.2.3 Resultados.	89
3.2.3.1 Resultados de repetibilidad del proceso de fabricación	103
3.2.3.2 Resultados de reproducibilidad del proceso de fabricación.	104
3.2.3.3 Resultados de capacidad del proceso en la calificación PQ	107
3.2.3.4 Resultados de desempeño del proceso en la calificación PQ	108
3.2.3.5 Resultados de estabilidad del proceso de fabricación.	108
3.2.3.6 Conclusión de la calificación de desempeño (PQ)	109
3.3 ETAPA 3 VERIFICACIÓN CONTINUA DEL PROCESO.	110
3.3.1 Estrategia de control del proceso de fabricación	110
3.3.2 Programa de control estadístico de proceso.	111
3.3.2.1 Criterios de aceptación.	112
3.3.3 Revisión del producto y su proceso	113
3.3.4 Control de cambios	113
3.3.5 Informe de verificación continua del proceso.	114
4. DOCUMENTACIÓN DE LA VALIDACIÓN DE PROCESO	115
4.1 PLAN ANUAL DE VALIDACIÓN DE PROCESO	115
4.2 METODOLOGÍA ANALÍTICA	115
4.3 PROCESO DE MANUFACTURA Y ENVASE PRIMARIO	115
4.4 PROTOCOLOS	115
4.4.1 Protocolo/Reporte de calificación de equipos.	115
4.4.2 Protocolo/Reporte de calificación de desempeño del proceso PQ	116
4.5 INFORMES	116
5. CONCLUSIONES	117

6. RECOMENDACIONES	118
BIBLIOGRAFÍA	119
ANEXOS	121

LISTA DE FIGURAS

	pág
Figura 1. Nueva guía validación de proceso de acuerdo a la FDA	26
Figura 2. Clasificación de antibióticos	29
Figura 3. Clasificación de penicilinas	30
Figura 4. Logo de Manufacturera Mundial Farmacéutica S.A	41
Figura 5. Proceso de fabricación forma farmacéutica polvo para suspensión	42
Figura 6. Proceso de fabricación forma farmacéutica Tabletas cubiertas.	43
Figura 7. Proceso de fabricación forma farmacéutica tabletas.	44
Figura 8. Proceso de fabricación forma farmacéutica cápsulas.	45
Figura 9. Molécula de Amoxicilina 500 mg Cápsulas	52
Figura 10. Diagrama de proceso de fabricación Amoxicilina 500 mg	53
Figura 11. Puntos de muestreo mezclador Doble Cono	85

LISTA DE GRÁFICAS

	pág
Grafica 1. Gráfico de distribución normal para el atributo peso Lote 3163555	67
Grafica 2. Histograma para peso lote 3163555	68
Grafica 3. Carta X-Barra para el atributo peso Lote 3163555	71
Grafica 4. Carta desviación para el atributo peso Lote 3163555	71
Grafica 5. Grafica de control E.W.M.A ($\lambda=0,2$) para peso del lote 3163555	72
Grafica 6. Grafica de control E.W.M.A ($\lambda=0,5$) para peso del lote 3163555	72
Grafica 7. Gráfico de distribución normal para el atributo peso LT 3145891	93
Grafica 8. Histograma para el atributo de peso para el LT 3145891	94
Grafica 9. Carta X-Barra para el atributo peso LT 3145891	97
Grafica 10. Carta desviación para el atributo peso LT 3145891	97
Grafica 11. Grafica de control E.W.M.A ($\lambda=0,2$) para peso del LT 3145891	98
Grafica 12. Grafica de control E.W.M.A ($\lambda=0,5$) para peso del LT 3145891	98

LISTA DE TABLAS

	pág
Tabla 1. Número y tamaño de cápsulas	31
Tabla 2. Composición cuali-cuantitativa de una capsula de Amoxicilina 500 mg	52
Tabla 3. Especificaciones de calidad para Amoxicilina 500 mg Cápsulas	62
Tabla 4. Verificación de cumplimiento de requisitos para evaluación preliminar	64
Tabla 5. Resultados de cálculos estadísticos intra-lote	74
Tabla 6. Cálculos estadísticos inter-lotes en la evaluación preliminar	75
Tabla 7. Fabricante de Activos y excipientes	76
Tabla 8. Operarios encargados de las diferentes etapas del proceso	77
Tabla 9. Índices de capacidad a corto plazo	79
Tabla 10. Índices de desempeño a largo plazo	80
Tabla 11. Información general de los lotes evaluados en la calificación PQ	90
Tabla 12. Resultados de cálculos estadísticos intralotes	103
Tabla 13. Cálculos estadísticos inter-lotes en la calificación PQ	105
Tabla 14. Operarios responsables en la fabricación de Amoxicilina 500 mg	106
Tabla 15. Índices de capacidad del proceso en la calificación PQ	107
Tabla 16. Índices de desempeño del proceso en la calificación PQ	108

LISTA DE CUADROS

	pág
Cuadro 1. Cronología de guía de validación de procesos	24
Cuadro 2. Tipos de validación	25
Cuadro 3. Ecuaciones de los Índices de capacidad en corto plazo	34
Cuadro 4. Ecuaciones de los Índices de capacidad en largo plazo	35
Cuadro 5. Criterios de aceptación	36
Cuadro 6. Ecuaciones para límites de control de los gráficos de medidas.	38
Cuadro 7. Interpretación de los comportamientos de las cartas de medias	39
Cuadro 8. Ecuaciones de los límites para gráficos EWMA.	39
Cuadro 9. Equipos en la fabricación de Cápsulas	47
Cuadro 10. Lista de verificación BPM	48
Cuadro 10. (Continuación)	49
Cuadro 10. (Continuación)	50
Cuadro 11. Lista de acciones que no cumplen vs acciones	51
Cuadro 12. Equipos utilizados en la fabricación de Amoxicilina 500 mg	55
Cuadro 12. (Continuación)	56
Cuadro 12. (Continuación)	57
Cuadro 13. Equipos control de calidad	58
Cuadro 13. (Continuación)	59
Cuadro 14. Tratamiento estadístico de datos y determinaciones	61
Cuadro 15. Criterio de aceptación para Cpk y Ppk.	63
Cuadro 16. Parámetros a verificación en la calificación OQ	82
Cuadro 16. (Continuación)	83
Cuadro 17. Prueba a recopilar en la ejecución de la calificación PQ	84
Cuadro 18. Criterio de aceptación para uniformidad de dosificación	87
Cuadro 19. Parámetros de validación de PQ	88
Cuadro 20. Criterios de aceptación para los Cpk y Ppk en el PQ	89
Cuadro 21. Estrategia de control para la fabricación de Cápsulas en MMF.	111
Cuadro 22. Tratamiento de datos y determinaciones estadísticas	112
Cuadro 23. Criterio de aceptación para los Cpk y Ppk	113

LISTA DE ECUACIONES

	pág
Ecuación 1. Cálculo para el promedio	32
Ecuación 2. Cálculo desviación estándar	33
Ecuación 3. Cálculo coeficiente de variación	33
Ecuación 4. Cálculo de intervalo de confianza	33
Ecuación 5. Ecuación de la desviación estándar en corto plazo	35
Ecuación 6. Ecuación de la desviación estándar en corto plazo	36

LISTA DE ANEXOS

	pág
Anexo A. Metodología analítica MAC-I-052	122
Anexo B. Instalaciones de producción en manufacturera mundial farmacéutica	123
Anexo C. Sistema de agua purificada en manufacturera mundial farmacéutica.	124
Anexo D. Sistema HVAC en manufactura mundial farmacéutica	125
Anexo E. Organigrama manufacturera mundial farmacéutica	126
Anexo F. Table of contents and formulas for control charts	127
Anexo G. Formato de re-evaluación para validaciones de proceso	128
Anexo H. Plantillas de procesamiento de datos	129
Anexo I. Protocolo de calificación de desempeño (PQ)/validación de proceso	130

NOMENCLATURA

PAF	Prácticas adecuadas para la fabricación de productos farmacéuticos.
BPM/GMP	Buenas prácticas de manufactura (por sus siglas en inglés, Goodmanufacturingpractice
FDA	Agencia de Alimentos y Medicamentos (por sus siglas en inglés, Food and DrugAdministration)
ICH	Conferencia Internacional de Armonización
IPC	Control en proceso (por sus siglas en inglés, In Process Control)
PQ	Calificación de desempeño (por sus siglas en inglés PerformanceQualification).
DQ	Calificación de Diseño.
IQ	Calificación de instalación.
OQ	Calificación de operación
QA	Aseguramiento de Calidad
USP	Farmacopea de los Estados Unidos.
USL	Especificación superior
LSL	Especificación inferior
Cpk/PpK	Proceso no está centrado en los límites de especificación, pero está contenido en ellos.
Cp/Pp	Proceso centrado en los límites de especificación
CPU/PPU	Proceso con un límite de especificación superior
CPL/PPL	Proceso con un límite de especificación Inferior
ASTM	Asociación Internacional para el Ensayo y Materiales (por sus siglas en inglés, American Society for Testing Materials)

GLOSARIO

AGENTE ANTIMICROBIANOS: sustancia que mata o inhibe el crecimiento de microbios, tales como bacterias, hongos o parásitos.

BATCH RECORD: protocolo de producción, donde se guardan todos los registros referente al lote de producto elaborado.

CALIFICACIÓN DE DISEÑO (DQ): verifica que el equipo se encuentra fabricado de acuerdo con requerimientos de usuario previamente con el fabricante.

CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN (IQ): verifica que el equipo se encuentra instalado de acuerdo a las especificaciones del fabricante.

CALIFICACIÓN DE OPERACIÓN (OQ): verificación del funcionamiento del equipo de acuerdo a lo establecido.

CALIFICACIÓN DE DESEMPEÑO (PQ): verificación del funcionamiento del equipo con producto real, en condiciones similares a las reales, para demostrar su capacidad de funcionamiento de acuerdo con lo requerido en procedimiento de operación.

CAPACIDAD DE PROCESO: es la habilidad del proceso para mantenerse dentro de límites de variación establecidos para el producto. Para determinarla se llevan a cabo las pruebas y/o ensayos necesarios para determinar los parámetros o variables críticas que puedan afectar los resultados del proceso y a su vez se determinan también los límites dentro de los cuales pueden variar estos parámetros con el fin de obtener resultados satisfactorios.

CUANTIL: división de la distribución en cuatro partes (corresponden a los cuantiles 0,25; 0,50 y 0,75).

ESTABILIDAD: aptitud de un principio activo o de un medicamento, de mantener en el tiempo sus propiedades originales dentro de las especificaciones establecidas, en relación a su identidad, concentración o potencia, calidad, pureza y apariencia física.

EXCIPIENTE: aplicable a los medicamentos y las preparaciones farmacéuticas a base de recurso. Es aquel compuesto o mezcla de compuesto que en las concentraciones presentes en una forma farmacéutica, no presenta actividad farmacológica significativa.

PARÁMETRO CRÍTICO: variable operativa que determina las condiciones en que se fabrica y debe controlarse un producto para que tenga las características deseadas o especificadas.

PLAN DE VALIDACIÓN: plan documentado (plan de validación maestro) que describe las normas, la base teórica, las estrategias y los métodos empleados para validar un sitio, proceso o producto. El plan se puede usar a modo de resumen para ejecutivos de una empresa, o bien para dar a conocer un proyecto de validación a personal de instituciones normativas. El plan debe determinar responsabilidades, así como el equipo y los procesos que requieren certificación o validación. También puede incluir el cronograma de un proceso general.

PRINCIPIO ACTIVO: compuesto o mezcla de compuesto que tiene una acción farmacológica.

PROCESO CRÍTICO: proceso que puede alterar la calidad del producto farmacéutico.

REPETIBILIDAD: refleja la precisión lograda trabajando en las mismas condiciones: el mismo analista, los mismos aparatos, proximidad en el tiempo, reactivos idénticos.

REPRODUCIBILIDAD: refleja la precisión lograda trabajando en distintas condiciones. Entre esas variables figuran los laboratorios, los reactivos de distintos proveedores, los analistas, el día de la prueba, los aparatos de distintos fabricantes, etc. La reproducibilidad expresa la precisión entre laboratorios (estudios colaborativos, generalmente se aplica a la normalización de métodos).

REVALIDACION: repetición de la validación o parte de ella, luego de cambios relevantes en equipos, procedimientos, procesos, materiales, etc. (Ver procedimiento de Control de Cambios)

RESUMEN

Este trabajo tiene como objetivo validar el proceso de fabricación de Amoxicilina 500 mg en MANUFACTURERA MUNDIAL FARMACÉUTICA, con el enfoque y los lineamientos determinados por la FDA y la OMS.

Inicialmente se realizó un diagnóstico al estado actual del proceso de fabricación del medicamento a partir de aspectos como equipos, instalaciones, sistemas de apoyo crítico, personal, registros entre otras pautas dadas por la BPM; resulta necesario proponer y establecer acciones correctivas permitiendo dar inicio a la validación.

Las validaciones se ejecutan en tres etapas: diseño, calificación y verificación. Se inicia con una recopilación histórica, posterior a ello se establece la segunda etapa con base a equipos calificados, instalaciones y sistemas de apoyo crítico realizando pruebas experimentales para evaluar los atributos de calidad y desempeño del proceso.

Finalmente se documenta cada etapa de la validación tal y como lo exigen los diferentes entes regulatorios de calidad y control comprobando que el proceso es capaz de fabricar conformes a sus especificaciones.

Palabras claves

- Calificación de desempeño del proceso (PQ)
- Validación de proceso de fabricación
- Atributos de calidad
- Control estadístico de proceso
- Verificación continua

INTRODUCCIÓN

En la industria farmacéutica es indiscutible la exigencia y estrictas regulaciones que deben tener los procesos para garantizar la calidad a sus productos, donde deben cumplir con las características esperadas para satisfacer las necesidades del consumidor.

Entidades regulatorias como la FDA proporciona pautas para el desarrollo y fabricación de medicamentos. Es así como la validación de procesos mediante el nuevo concepto de “ciclo vida” y el uso de herramientas estadísticas aporta un alto grado de seguridad y calidad a los productos.

Actualmente en Colombia se encuentra el, INVIMA ente regulador encargado de verificar el cumplimiento de las buenas prácticas de manufactura. En tal sentido, este proyecto busca validar el proceso de fabricación de Amoxicilina 500 mg cápsulas en el laboratorio MANUFACTURERA MUNDIAL FARMACÉUTICA (objetivo general de este trabajo) y requisito indispensable para obtener su re-certificación de BPM.

El proyecto desarrollado incluye un diagnóstico al proceso de fabricación en la forma farmacéutica cápsulas a partir de este se plantea acciones correctivas para luego realiza una ilustración del proceso de manufactura e involucrando las etapas de calificación del proceso, finalmente se crea los protocolos correspondientes a la validación del proceso de fabricación.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Validar el proceso de fabricación de Amoxicilina 500 mg cápsulas en manufactura mundial farmacéutica.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Diagnosticar el proceso de fabricación a partir de las condiciones de operación.
- Plantear las posibles acciones correctivas y preventivas en el proceso de fabricación de Amoxicilina 500 mg cápsulas, pertinentes al resultado del diagnóstico.
- Determinar los parámetros de validación de procesos.
- Documentar el protocolo de validación.

.
.

1. GENERALIDADES

En este capítulo se pone en contexto al lector acerca de las tres etapas fundamentales para la validación de procesos, formas farmacéuticas y parámetros de este.

1.1 VALIDACIÓN

Una de sus exigencias al fabricar y comercializar medicamentos de tipo antibiótico en (Manufacturera Mundial Farmacéutica) MMF, es la validación, un elemento esencial en las (Prácticas adecuadas para la fabricación de productos farmacéuticos) PAF, evaluando los datos desde el desarrollo del proceso y a lo largo de la ruta de fabricación con equipos, sistemas de apoyo crítico, materiales y personal garantizando que son eficaces para alcanzar los resultados de manera uniforme y continua que cada etapa del proceso.

1.1.1 Validación de procesos. La validación de los procesos de manufactura ha permitido mejorar la calidad de los productos farmacéuticos, asegurando el tratamiento de enfermedades sin efectos adversos. Demostrando que el proceso produce en forma consistente, donde los productos farmacéuticos cumplen dichos “atributos relacionados con la identidad, la fuerza, la calidad, la pureza y potencia.”¹

Los estudios de validación fueron introducidos a través de las Buenas Prácticas de manufactura (GMP), normas impuestas por el gobierno de los Estados Unidos de Norteamérica a través de la agencia de drogas y alimentos (FDA), para regular la Producción y distribución de medicamentos. (Cuadro 1)

¹ En FDA (CDER,CBER,CVM). *Process Validation: General Principles and practices.Guidance for industry* (2011: 04).

Cuadro 1. Cronología de guía de validación de procesos

Documento	Año
Guideline on general principles of process validation	1987
Annex 15 to the EU guide to good manufacturing	2001
Note for guidance on process validation	2001
Process validation requirements (CPG 7132 c.08)	2004
Guidance for industry process validation. General principles and practices (Draft guidance)	2008
Guidance for industry process validation .General principles and practices.	2011
Guideline on process validation (Draft guidance	2012

Fuente: FDA (CDER,CBER,CVM). Process Validation: General Principles and practices

La validación es un requisito reglamentario que ofrece beneficios operativos como lo son: previene desviaciones, reducción de costos, aumenta la productividad, optimiza el uso de equipos, evidencia la elaboración del producto dentro de las especificaciones y asegura la inocuidad del producto.

1.1.2 Tipos de validación. Existen tres formas a la hora de realizar una validación en un proceso de fabricación, validación prospectiva, concurrente y retrospectiva a continuación en el cuadro 2 se detallará cada uno de estos conceptos.

Cuadro 2. Tipos de validación

Validación prospectiva	Es el estudio de validación en el cual los parámetros de evaluación y producción son establecidos antes de iniciar el trabajo de validación. Esta clase de validación implica validar un proceso sistema o método antes de ser utilizado en un ambiente productivo.
Validación concurrente	Es la validación donde se determina los parámetros a analizar y sus estándares teóricos en forma análoga a la validación prospectiva. Sigue una valoración continua de los datos obtenido contra los criterios de aceptación determinados en el protocolo de validación. Al contrario de la validación prospectiva es posible emplear los lotes o instalaciones antes de terminar completamente la validación. se lleva cabo durante el proceso de producción. en este caso se realiza un muestreo extenso en cada lote hasta obtener suficientes datos para demostrar confiabilidad en el proceso.
Validación retrospectiva	Es la validación de un proceso para un producto ya en distribución, basada en la producción acumulada, pruebas y datos de control.

Fuente: Procedimiento. Laboratorios La Santé 2015

1.1.3 Etapas de validación de procesos. De acuerdo al nuevo concepto de “ciclo de vida del producto” de la FDA publicado en el año 2011, (Figura 1).El cual menciona que “la validación de proceso se define como la recopilación y evaluación de datos.”² Las cuales tienen como referencia la conferencia internacional de amortización (ICH), “tales como la Q8 (R2) Desarrollo Farmacéutico, la Q9 Manejo del Riesgo de Calidad y la Q10 Sistema de Calidad Farmacéutica.”³

²En FDA (CDER,CBER,CVM). *Process Validation: General Principles and practices.Guidance for industry* (2011: 04).

³ Long, MIKE. Pharmaceutical technology {Enlínea}.{noviembre de 2011} disponible en: (www.pharmatechespanol.com.mx/articulo/500.nueva_guia_de_validacion_de_procesos_de_la_fda_reaccion_de_la_industria_preguntas_y_retos).

Figura 1. Nueva guía validación de proceso de acuerdo a la FDA



Fuente: Long, M. Baseman, H., y Henkels, W. (Noviembre 2011). Disponible en: (www.pharmatechespanol.com).

1.1.3.1 Etapa 1 Diseño de procesos. Esta etapa de Diseño del Proceso se divide en dos partes:

- Construir y recopilar conocimiento y comprensión. En esta etapa debe definirse el proceso de fabricación que se pretende validar y que luego será reflejado en la documentación de fabricación y de control. Teniendo en cuenta las recomendaciones ICH Q10, para alcanzar este nivel de comprensión del proceso es recomendable, entre otras cosas, la implementación y uso de técnicas de diseño de experimentos
- Establecer la estrategia para el control del proceso. El conocimiento y la comprensión del proceso obtenida en la etapa de desarrollo, se consideran las bases para su adecuado control. Además, con las técnicas de control en proceso (IPC), pueden utilizarse tecnologías analíticas de proceso (PAT), siguiendo las recomendaciones de ICH Q8.

1.1.3.2 Etapa 2 Cualificación del proceso. Verifica el desarrollo funcional de módulos y sistemas antes de autorizar su uso teniendo en cuenta procedimientos de operación estándar. Un pre-requisito para el PQ es la calificación de los sistemas de apoyo crítico y los equipos que participen en el proceso. Para la calificación de sistemas/áreas/utilidades/equipos es preciso que se describan debidamente los requisitos de diseño, instalación y operación que son necesarios para el uso previo del sistema.

- Calificación de Diseño (DQ). Verifica que el equipo se encuentra fabricado de acuerdo con requerimientos de usuario previamente con el fabricante.

- Calificación de Instalación (IQ). Provee la evidencia, documentada de que la instalación fue llevada a cabo de manera satisfactoria. Las especificaciones de compras, planos, manuales y detalles del proveedor deben ser verificados. Los requerimientos de calibración de los controles y mecanismos de medición deben ser determinados por el área de ingeniería, quien es el que da el soporte.
- Calificación de Operación (OQ). Debe proveer la evidencia documentada de que las utilidades, sistemas o equipos y todos sus componentes operan de acuerdo a las especificaciones establecidas. Las pruebas deben ser diseñadas para demostrar la operación en el rango normal establecido, controles de operación, alarmas, switches, displays y otros componentes operacionales deben ser probados y ser descritas las mediciones realizadas de acuerdo a métodos estadísticos.

Finalmente, se lleva a cabo el PQ donde comprueba que un equipo, instalación, sistema o método de operación funciona donde los ciclos de operación que proporciona son homogéneos y reproducibles en el mismo tiempo, así se asegura que la combinación de todos estos elementos permite la obtención de un producto que cumple los estándares de calidad requeridos, las pruebas de desempeño deben incluir el “peor caso”, es decir, las condiciones más desfavorables de operación siempre y cuando no se vea afectada la integridad del producto.

1.1.3.3 Etapa 3 Verificación continua del proceso. En esta etapa es mantener el estado de validación durante la producción de rutina. Para ello se necesita poner en marcha un sistema continuo de detección de variaciones no planificadas en los procesos, que permita evaluar y controlar los posibles cambios para evitar que el proceso quede fuera de control. Los datos deben tratarse estadísticamente y deben ser analizados por una persona con experiencia y formación en técnicas estadísticas, que desarrolle los planes de muestreo y evalúe los resultados relacionados con la estabilidad y capacidad del proceso.

En el caso de cambios inesperados, que pueden ocurrir incluso en procesos bien desarrollados y estables, se deben usar métodos estadísticos para identificarlos y caracterizarlos, e investigar sus causas raíces, incluyendo las posibles variaciones dentro del lote o entre lotes diferentes. Una novedad interesante es que se plantea utilizar al inicio de la producción de rutina, las mismas estrategias de muestreo y monitorización que en la etapa de PQ, hasta haber recolectado suficiente cantidad de información que permita, con una seguridad estadística, ajustar su alcance. Datos de reclamaciones, desviaciones, etc., también pueden utilizarse para evaluar la variabilidad del proceso. También se enfatiza que los operarios de la línea de producción y los técnicos de aseguramiento de calidad (QA) proporcionen retroalimentación sobre el comportamiento del proceso. También es importante llevar un control de los errores de operarios, para poder decidir si son necesarias

nuevas medidas de formación y entrenamiento. Todos estos datos, recogidos a lo largo del tiempo, deben ser evaluados en reuniones periódicas conjuntas entre Producción y QA, donde se analicen posibles tendencias y variaciones descontroladas, y se decidan medidas apropiadas para corregirlas y monitorearlas, dentro del ámbito de la mejora de procesos.

1.1.4 Antibióticos. Es una sustancia química producida por un microorganismo que desarrolla una actividad antimicrobiana su origen puede ser:

- Natural o biológico: Se obtiene de cultivos de microorganismos que pueden ser hongos o bacterias.(Figura 2)⁴
- Semi-sintético: A partir de un núcleo básico de un agente obtenido de forma natural, se modifican algunas de sus características químicas, para mejorar sus propiedades, por ejemplo, aumentar su actividad, ampliar su espectro de acción, facilitar su administración o disminuir los efectos indeseables.

1.1.4.1 Clasificación de los antibióticos. Actualmente hay una amplia gama de agentes antimicrobianos semi- sintéticos se clasifica en ver (Figura 3)⁵

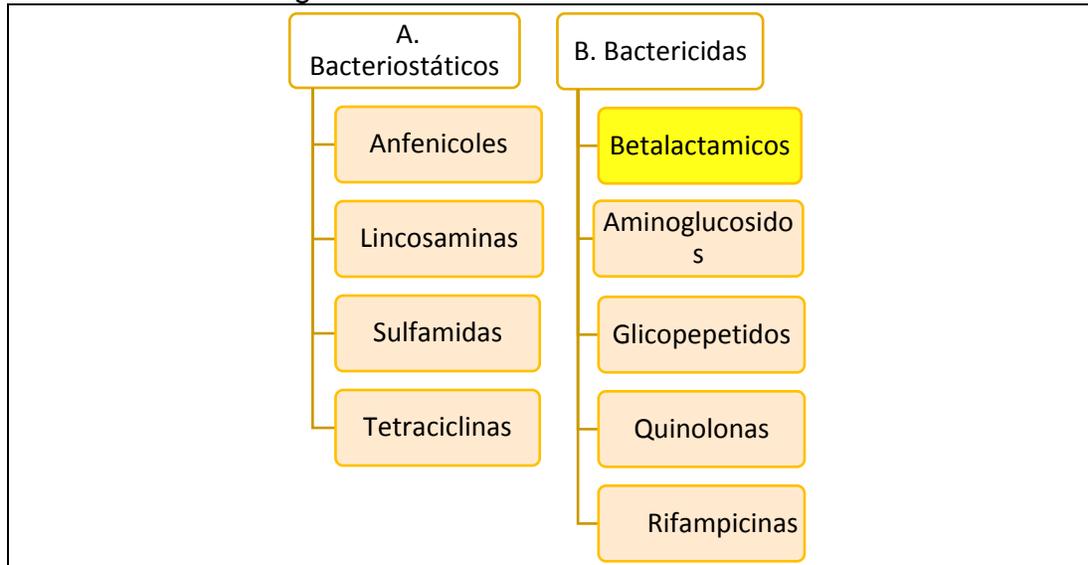
- Bacteriostáticos: Inhiben la multiplicación bacteriana.
- Bactericidas: Poseen la propiedad de destruir la bacteria.

⁴Monografía. (2016) *La penicilina* Recuperado en mayo del 2016 en:

<http://www.monografias.com/trabajos95/sobre-la-penicilina/sobre-la-penicilina.shtml>

⁵ Sánchez, L., Sáenz, E., Pancorbo, J., Lanchipa, P y Zegarra Del Carpio, R. (2004). Antibióticos sistémicos en dermatología. *Dermatología peruana*, 14(1), 1-14.

Figura 2. Clasificación de antibióticos



Fuente: Antibióticos. Antibióticos sistemáticos en dermatología. En: http://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/dermatologia/v14_n1/Pdf/a02.pdf

Los betalactámicos se dividen en penicilínicos, cefalosporinas, monobactámicos entre otros, en nuestro caso nos enfocaremos en los penicilínicos, ver (Figura 3)

Figura 3. Clasificación de penicilinas

Familia	Antibiótico	
Penicilinas naturales	Penicilina G	
	Penicilina G Benzatínica	
	Penicilina G Procaína	
	Penicilina G Clemizol	
	Penicilina V	
Penicilinas Semisintéticas	Aminopenicilinas	Ampicilina
		Amoxicilina
	Penicilinas Isoxazólicas	Oxacilina
		Dcicloxacilina
		Flicloxacilina
		Meticilina
		Nafcilina
	Carboxi-penicilinas	Carbenicilina
		Ticarcilina
	Ureidopenicilinas	Piperacilina

Fuente: La penicilina. En: <http://www.monografias.com/trabajos95/sobre-la-penicilina/sobre-la-penicilina>.

1.2 FORMAS FARMACEUTICAS

Una forma farmacéutica es la disposición individualizada en que se expende un medicamento, esta forma adapta las sustancias medicinales (principios activos y excipiente) que conforman el producto, logrando la adecuada administración al consumidor final.

Los medicamentos se elaboran y comercializan bajo distintas formas que se clasifican en su estado físico.

- Sólidos: (polvos, cápsulas, comprimidos y tabletas)
- Líquidos: (soluciones, suspensiones, jarabes, emulsiones, elixires, inyectables)
- Semisólidos: (Pomadas, ungüentos, cremas, geles)

Esta debe adaptarse a las características de la sustancia, vía administración y dosificación requerida.

1.2.1 Cápsulas. Pequeño envase soluble generalmente fabricado a base de gelatina en cuyo interior se halla la dosis del fármaco que se administrará por vía oral. Es la segunda forma farmacéutica más utilizada, después de los comprimidos.

“En la industria farmacéutica las cápsulas son manejadas con números que van desde 000 hasta 5, de acuerdo a su tamaño”⁶.(Tabla 1)

Tabla 1. Número y tamaño de cápsulas

Numero	Tamaño(mm)
0	28,0
00	23,5
000	21,2
1	19,2
2	18,0
3	16,0
4	14,0
5	10,5

Fuente: http://www.geocities.ws/tecno_farma/capsulas.htm

⁶Espinosa, J & Castolo, D. *Capítulo III: Capsulas*. Curso de tecnología farmacéutica III. Benemérita Universidad Autónoma de Puebla. Tomado de: http://www.geocities.ws/tecno_farma/capsulas.htm

1.2.1.1 Equipos para cápsulas. Las maquinas encapsuladoras utilizadas para la producción industrial se denominan llenadoras poseen características que las hacen más fácil de operar.

- Fácil limpieza y mantenimiento
- Pueden llenar diferentes materiales como polvos, micro-gránulos.
- Control de peso preciso en el llenado
- Cuentan con PLC (Programador lógico computarizado)
- Pueden ser usadas con diferentes tamaños de cápsulas).

1.2.1.2 Pruebas de calidad. La farmacopea de los estados unidos (USP) vigente, recomienda las siguientes pruebas de calidad del producto para cápsulas.

- Descripción
- Identificación
- Valoración
- Disolución
- Uniformidad de unidades de dosificación (Variación de peso)
- Análisis microbiológico
- Peso Promedio
- Peso neto

Para el control y análisis las muestras siguen según la metodología analítica MAC I-052 ver Anexo A

1.3 PARÁMETROS DE VALIDACIÓN DE PROCESOS

Una vez se obtiene datos de las diferentes etapas de la validación de proceso, se realiza el procesamiento de los mismos, permitiendo determinar el estado y desempeño del proceso de fabricación a partir de los parámetros de que se mencionar a continuación.

1.3.1 Cálculos estadísticos

- Promedio (media). Es la medida que permite saber dónde está el centro de los datos en una muestra. El promedio se calcula de la siguiente manera.

Ecuación 1. Cálculo para el promedio

$$\bar{X} = \sum_{i=1}^n \frac{X_i}{n} = \frac{X_1 + X_2 + X_3 + \dots + X_n}{n}$$

Fuente: Walpone, R. (1999: 4). Probabilidad y estadística para ingenieros.

- Desviación estándar. Es una medida de dispersión, es decir, reporta lo que se apartan los datos de su media, se calcula de la siguiente manera.

Ecuación 2. Cálculo desviación estándar

$$S = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (X_i - \bar{X})^2}{n - 1}}$$

Fuente: Walpone, R. (1999: 4). Probabilidad y estadística para ingenieros.

- Coeficiente de variación. Es la relación expresada en porcentaje entre la desviación estándar y su media, que permite comprar la dispersión entre dos distribuciones distintas. Se calcula como lo indica la Ecuación 3.

Ecuación 3. Cálculo coeficiente de variación

$$CV = \frac{\bar{S}}{\bar{X}} * 100$$

Fuente: Walpone, R. (1999: 4). Probabilidad y estadística para ingenieros.

- Intervalo de confianza. Rango de valores en el cual se encuentra el verdadero valor del parámetro con una probabilidad determinada, que se denomina nivel de confianza

Ecuación 4. Cálculo de intervalo de confianza

$$IC = \bar{X} \pm \text{Intervalo de confianza} * \frac{S}{\sqrt{n}}$$

Fuente: Manson, L. (1998). Estadística para administración y economía.

1.3.1.1 Robustez. La robustez de un proceso es una medida de su capacidad para no ser afectado por variaciones pequeñas, aunque deliberadas, en los parámetros del proceso indicados en la documentación, provee una indicación de su amplitud durante condiciones normales de desarrollo.

1.3.2 Índices de capacidad y desempeño. Estimaciones numéricas sobre la capacidad del proceso para cumplir con las especificaciones de calidad establecidas.

El estudio de la capacidad de un proceso permite relacionar sus variables (o características de calidad) con las especificaciones de producto. Mientras que el desempeño del proceso representa la distribución real del producto sobre un largo periodo de tiempo. Es decir que los índices y su variación se pueden clasificar de acuerdo a su alcance temporal así:

1.3.2.1 Corto plazo. Se efectúan para obtener información sobre el comportamiento de un proceso. Se estima la variación dentro de subgrupos, bajo la hipótesis de que no existen diferencias entre las medidas es decir la capacidad a corto plazo nos indica cómo se comportaría el proceso si consiguiéramos eliminar la variabilidad entre los distintos subgrupos. El cálculo de los índices de capacidad se encuentra en el cuadro 3.⁷

Cuadro 3. Ecuaciones de los Índices de capacidad en corto plazo

Índice	Definición	Ecuación
C_p	Índice de capacidad para proceso con dos especificaciones, relaciona los límites de tolerancia con la variabilidad inherente al proceso	$C_p = \frac{USL - LSL}{6\sigma_{ST}}$
C_{pk}	Índice de capacidades real para proceso con dos especificaciones o no centrados. Evalúa la ubicación de la medida con respecto a los límites de especificación.	$C_{pk} = \min \left[\frac{USL - \bar{x}}{3\sigma_{ST}}; \frac{\bar{x} - LSL}{3\sigma_{ST}} \right]$
C_{PU}	Índice de capacidad para proceso con límite de especificación superior	$C_{PU} = \frac{USL - \bar{x}}{3\sigma_{ST}}$
C_{PL}	Índice de capacidad para procesos con límite de especificación inferior.	$C_{PL} = \frac{\bar{x} - LSL}{3\sigma_{ST}}$

Fuente: https://issuu.com/chel0515/docs/3.2_ind__ces_de_capacidad_de_proces⁸

Dónde:

- USL Límite superior de especificación.
- LSL Límite inferior de especificación
- \bar{x} Promedio
- σ_{ST} Desviación estándar inherente al proceso

⁷Franco, L. (2012). *Propuesta para la validación de procesos de fabricación de medicamentos en el laboratorio farmacéutico Anglofarma S.A. Bogotá* (Trabajo integral de grado). Fundación Universidad de América, Bogotá, Colombia.

⁸Índices de la capacidad de procesos. Recuperado en mayo del 2016 en: https://issuu.com/chel0515/docs/3.2_ind__ces_de_capacidad_de_proces

Ecuación 5. Ecuación de la desviación estándar en corto plazo

$$\sigma_{ST} = \frac{\bar{r}}{d_2} = \frac{\bar{s}}{C_4}$$

Fuente: https://issuu.com/chel0515/docs/3.2_ind_ices_de_capacidad_de_proceso

- \bar{r} Promedio de los rangos de los subgrupos
- \bar{s} Promedio de las desviaciones estándar maestra de los subgrupos
- d_2 y C_4 Son factores de conversión a estimaciones imparciales de sigma tomados de la guía ASTM E2387-10⁹

1.3.2.2 Largo plazo. Estima la variabilidad, considerando todo tipo de variación, indicando el comportamiento del proceso respecto a las especificaciones prefijadas. En el cuadro 4, se detalla las ecuaciones de los índices de capacidad en largo plazo.

Cuadro 4. Ecuaciones de los Índices de capacidad en largo plazo

Índice	Valor	Interpretación
Pp	Índice de capacidad para proceso con dos especificaciones, relaciona los límites de tolerancia con la variabilidad a largo plazo del proceso	$Pp = \frac{USL - LSL}{6\sigma_{LT}}$
Ppk	Índice de capacidades real para proceso con dos especificaciones o no centrados. Evalúa la ubicación de la medida con respecto a los límites de especificación.	$Ppk = \min \left[\frac{USL - \bar{x}}{3\sigma_{LT}}; \frac{\bar{x} - LSL}{3\sigma_{LT}} \right]$
PPU	Índice de desempeño para proceso con límite de especificación superior	$PPU = \frac{USL - \bar{x}}{3\sigma_{LT}}$
PPL	Índice de desempeño para procesos con límite de especificación inferior.	$PPL = \frac{\bar{x} - LSL}{3\sigma_{LT}}$

Fuente: https://issuu.com/chel0515/docs/3.2_ind_ices_de_capacidad_de_proces

⁹ ASTM E2587-10 Standard practice for use of control charts in statistical process control (2010: 3).

Ecuación 6. Ecuación de la desviación estándar en corto plazo

$$\sigma_{LT} = \sqrt{\frac{\sum(x_i - \bar{x})^2}{n - 1}}$$

Fuente: https://issuu.com/chel0515/docs/3.2_ind_ices_de_capacidad_de_proceso

Donde

- x_i Dato observado
- \bar{x} Promedio de los datos a largo plazo
- n Numero de datos

1.3.2.3 Criterios de aceptación. Los valores $Cp > Pp$ y $Cpk > Ppk$ deben ser valores aproximados (mayores o iguales a 1.0), indicando que el proceso se encuentra centrado, mediante la aplicación del cuadro 5 se estable los siguientes criterios.¹⁰¹¹¹²

Cuadro 5. Criterios de aceptación

Índice	Valor	Interpretación
C_p	$C_p \geq 1.33$	Proceso capaz
	$1 \leq C_p < 1.33$	Proceso parcialmente capaz, pero requiere de control estricto
	$0,67 \leq C_p < 1$	Proceso no capaz, requiere de modificación para alcanza una calidad satisfactoria.
	$C_p < 0,67$	Proceso no capaz, requiere de serias modificaciones
C_{pK}	$C_{pK} \geq 1.33$	El proceso cumple satisfactoriamente con las especificaciones
	$1 \leq C_{pK} < 1.33$	Proceso parcialmente capaz, pero requiere de control estricto
	$C_{pK} < 1$	El proceso no cumple con por lo menos una de las especificaciones
$C_p - C_{pK}$	$C_p \geq 1.33$ o $C_{pK} \geq 1.33$	Proceso capaz y dentro de las especificaciones
	$C_{pK} \ll C_p$	La medida del proceso está alejada del centro de las especificaciones
	$C_{pK} \leq 0$	La media del proceso está por fuera de las especificaciones
CPU	$CPU \geq 1$	Proceso capaz y dentro de las especificaciones
	$CPU < 1$	Proceso no capaz, requiere de modificación para alcanza una calidad satisfactoria.
CPL	$CPL \geq 1$	Proceso capaz
	$CPL < 1$	Proceso no capaz

Fuente: Verdoy,pablo .Manual de control estadístico de calidad ,teoría y aplicaciones. España.tercera edición 2006 p180

¹⁰ Gutiérrez, H. (2009). *Control estadístico de calidad y seis sigmas*. México. Segunda edición, p102.

¹¹ Vilar, J. (2005). *Control estadístico de los proceso*. España. p512.

¹² Verdoy, P. (2006). *Manual de control estadístico de calidad, teoría y aplicaciones*. España. Tercera edición. p180.

1.3.3 Estabilidad. En la estabilidad de un proceso existen dos tipos de causas de variación: “Causas naturales o comunes” o “Causas especiales o asignadas”. Las causas comunes de variación se originan de la 6 M’s (Maquinaria, mano de obra, métodos, mediciones, materiales y medio ambiente) son variaciones pequeñas, normalmente aleatorias y de poco efecto; las causas especiales son tales como: herramientas inadecuadas, mal ajuste del equipo, errores operativos, las cuales pueden tener un efecto importante en las características de calidad, se dice que un proceso está bajo control estadístico cuando no hay causas especiales presentes. Es así que bajo el comportamiento de las cartas de control se puede estudiar la estabilidad de un proceso.

1.3.4 Cartas o gráfico de control por variables. Las cartas de control permite observar el comportamiento del proceso de producción donde detecta las variaciones especiales en los datos y poderlas eliminar.

1.3.4.1 Gráficos de medidas (Carta X-Barra, Carta R, Carta s). Las carta X-barra, es usada para monitorear el nivel del proceso graficando los valores de las medias de los subgrupos para detectar cambios en el promedio del proceso. Esté se acompaña de la cartas R y s, las cuales son usadas para identificar cambios en la variabilidad a corto plazo del proceso.

La carta R utiliza los rangos de cada subgrupo y el rango promedio, mientras que la cartas s es la desviación estándar muestral de cada subgrupo, utiliza en tamaños iguales o mayores de 10^{13} , mientras que la carta R utiliza los rangos de cada subgrupo y el rango promedio es adecuado para tamaños de sub-grupos pequeños¹⁴ común mente 5 o menos, dado que resulta ineficiente para tamaños superiores.

Una vez se identifica la variable del proceso a evaluar, se procede a determinar cada cuanto se va tomar una muestra y el tamaño de la misma. Se sugiere muestras entre 5 a 10 elementos tomadas de 20 a 30 ocasiones de manera que tenga evidencia estadística.¹⁵

Para elaborar el grafico se calcula la media de cada subgrupo o muestra, luego la media global, de la misma manera se realiza los cálculos para el gráfico de rangos. Se calcula los límites de control como se indica en el cuadro 6, finalmente se dibujan las líneas de control, la línea central sobre el eje y, mientras que en el eje x se ubican las medias de los subgrupos, para la interpretación de cada una se visualiza en el cuadro 7.

¹³ Vilar, J. (1999). *Como mejorar los procesos en su empresa: el control estadístico de procesos (SPC)*. Herramienta fundamental en el incremento de la competitividad. Madrid. p.151

¹⁴ Vilar, J. (1999). *Como mejorar los procesos en su empresa: el control estadístico de procesos (SPC)*. Herramienta fundamental en el incremento de la competitividad. Madrid. p.151

¹⁵ Pulido, S. (2003) *Manual de calidad total para operarios*. México. p.130

Cuadro 6. Ecuaciones para límites de control de los gráficos de medidas.

carta	Límite de control	Ecuación
X-Barra	En términos del Rango (R)	
	Superior (UCL)	$UCL = \bar{X} + \frac{3 * \bar{R}}{d_2 * \sqrt{n}} = \bar{X} + A_2 \bar{s}$
	Central(LC)	$LC = \bar{X}$
	Inferior (LCL)	$LCL = \bar{X} - \frac{3 * \bar{R}}{d_2 * \sqrt{n}} = \bar{X} + A_2 \bar{s}$
	En términos de la desviación estándar (s)	
	Superior (UCL)	$UCL = \bar{X} + \frac{3 * \bar{S}}{C_4 * \sqrt{n}} = \bar{X} + A_3 \bar{s}$
	Central(LC)	$LC = \bar{X}$
	Inferior (LCL)	$UCL = \bar{X} - \frac{3 * \bar{S}}{C_4 * \sqrt{n}} = \bar{X} + A_3 \bar{s}$
	R	Superior (UCL)
Central(LC)		$LC = \bar{R}$
Inferior (LCL)		$LC = D_3 * \bar{R}$
s	Superior (UCL)	$UCL = \bar{s} + 3 * \left[\frac{\bar{s}}{C_4} * \sqrt{1 - C_4^2} \right] = B_4 * \bar{s}$
	Central(LC)	$LC = \bar{s}$
	Inferior (LCL)	$LCL = \bar{s} - 3 * \left[\frac{\bar{s}}{C_4} * \sqrt{1 - C_4^2} \right] = B_3 * \bar{s}$

Fuente: Verdoy, P. (2006). Manual de control estadístico de calidad, teoría y aplicaciones

Dónde:

A_2, A_3, B_3, B_4, D_3 y D_4 son usados para calcular los límites de control que dependen del tamaño del subgrupo, estos coeficientes se encuentran tabulados en la ASTM E2587-10¹⁶.

Las cartas de medias se interpretan de acuerdo al comportamiento de los puntos, bajo las reglas de Wenter Electic¹⁷.

¹⁶ ASTM E2587-10, Op., cit., p.3.

¹⁷ ASTM E2587-10, Op., cit., p.3.

Cuadro 7. Interpretación de los comportamientos de las cartas de medias

N°	DESCRIPCIÓN	INTERPRETACIÓN
1	Algún punto está por fuera de los límites de control(recurrentemente)	Proceso fuera de control
2	Dos de tres puntos consecutivos se encuentran en una zona +/- 3σ	Si el grafico de rango o desviación no presenta anomalías indica que el proceso se encuentra desplazado; de lo contrario representa que el proceso ha aumentado su variabilidad.
3	Cuatro de cinco puntos consecutivos se encuentran en una de las zonas +/- 3σ +/- 2σ	
4	Ocho puntos consecutivos a un solo lado de la línea central	
5	Seis puntos consecutivos de manera ascendente o descendente	Proceso en desplazamiento
6	Dos puntos consecutivos en el que el segundo se encuentra +/- 4σ del primer punto.	Proceso muy inestable respecto a su centrado

Fuente: Verdoy, P. (2006). Manual de control estadístico de calidad, teoría y aplicaciones.

1.3.4.2 Gráficos de E.W.M.A. (Exponentially weighted moving average).

Son gráficos que detectan pequeños cambios en el proceso, se basan en la media ponderada y tienen mayor sensibilidad en la media.

Para graficar esta carta se utilizan las ecuaciones consignadas en el cuadro 8, donde permite calcular los límites y la estadística EWMA en cada subgrupo.¹⁸

Cuadro 8. Ecuaciones de los limites para gráficos EWMA.

DESCRIPCIÓN	ECUACIÓN
Límite inferior	$LCL = \bar{X} - L\sigma_{ST} \sqrt{\frac{\lambda}{2-\lambda} * [1 - (1-\lambda)^{2i}]}$
Limite Superior	$UCL = \bar{X} + L\sigma_{ST} \sqrt{\frac{\lambda}{2-\lambda} * [1 - (1-\lambda)^{2i}]}$
Estadística en el instante i (cada subgrupo)	$Z_i = \lambda * Y_i + (1-\lambda) * Z_{i-1}$
Error estadístico	$S_z = \sigma * \sqrt{\frac{\lambda}{(2-\lambda)} * [1 - (1-\lambda)^{2i}]}$

Fuente:

http://www.academia.edu/3532453/Evaluaci%C3%B3n_del_uso_de_las_cartas_de_control_X_EWMA_y_CUSUM_en_un_sistema_de_control_de_calidad_para_procesos_no_correlacionados

¹⁸Eljach, F., Penagos, G y Peña-Baena, R. (Julio-diciembre 2006). Evaluación del uso de las cartas de control X, EWMA y CUSUM en un sistema de control de calidad para procesos no correlacionados. *Ingeniería & desarrollo*. Universidad del Norte. 20: 35-44.

Dónde:

- Z_0 , es el promedio de los promedios.
- λ , tiene un valor típico 0,2 y 0,5 su elección depende de cual valor maximiza la probabilidad de detectar los cambios en la media.
- σ , estimado común causado por la desviación estándar del proceso y se calcula bajo la ecuación 8.
- L, tiene un valor de 2.7, los cuales han demostrado ser buenos parámetros para las cartas EWDA¹⁹

Los puntos que este por fuera de los límites, puede indicar una causa especial que requiere investigación.

Una correcta interpretación tanto en los índices de capacidad y desempeño, como de las cartas de control depende en gran parte de la distribución normal de los datos obtenidos, la cual se puede comprobar por medio de histogramas, gráficos de distribución normal, similitud entre moda, media y mediana.

¹⁹ Montgomery, D. (2001). *Introduction to statistical qualitycontrol*. Nueva York, Jhon Wiley and Sons.

2. DIAGNÓSTICO

2.1 MANUFACTURERA MUNDIAL FARMACÉUTICA

La empresa MANUFACTURERA MUNDIAL FARMACÉUTICA S.A. pertenece al grupo Carval de Cali, el cual nació en 1960 y básicamente se constituyó y sigue siendo una empresa familiar. El grupo está conformado por: Carval de Colombia, Carval Venezuela, Carval Perú, Galeno Química C.A., Carval Avícola, Agroavic, T.C. Chemical, Laboratorios La Santé y Manufacturera Mundial Farmacéutica. En 1989, el grupo decide incursionar en el mercado farmacéutico constituyendo Laboratorios La Santé Ltda. La primera sede fue una casa ubicada en la calle 69 No. 10-82 de Bogotá, donde la actividad de la empresa se restringía a la distribución de cinco productos que eran: Rodix, Ranitidina, Ampicilina, Amoxicilina y Famotidina.

En octubre de 1992 se traslada la Empresa a la sede ubicada en la calle 16 No. 32-34, en Santafé de Bogotá, con su planta propia, y se inicia la producción con la sección de empaque. En octubre de 1995 la Compañía hace su primera exportación a Venezuela. Manufacturera Mundial Farmacéutica es una empresa que surge como una separación de la planta productiva de antibióticos de Laboratorios La Santé, lo cual forma parte de la estrategia de comercialización de los productos al exterior.

M.M.F. es una empresa del sector industrial farmacéutico especializada en la fabricación, y comercialización de medicamentos de tipo antibiótico para consumo humano. Se encuentra ubicado en la carrera 106 # 15-25 manzana 14 bodega 92 Zona Franca de Santa fe de Bogotá. Para una ubicación clara acerca del funcionamiento y operación de la empresa, su actividad se clasifica según el ILPES (Instituto Latinoamericano para el Desarrollo Económico Social) en el sector de Producción de Bienes.

Figura 4. Logo de Manufacturera Mundial Farmacéutica S.A



Fuente: <http://es.co.laboratorioslasante.com/>

2.1.1 Procesos de fabricación en manufacturera mundial farmacéutica. M.M.F fabrica gran variedad de productos antibióticos, en las formas farmacéuticas de suspensiones, tabletas o comprimidos y cápsulas, sólidos no estériles los procesos de fabricación para cada una se pueden ver de la Figura 5 a la 8

Figura 5. Proceso de fabricación forma farmacéutica polvo para suspensión

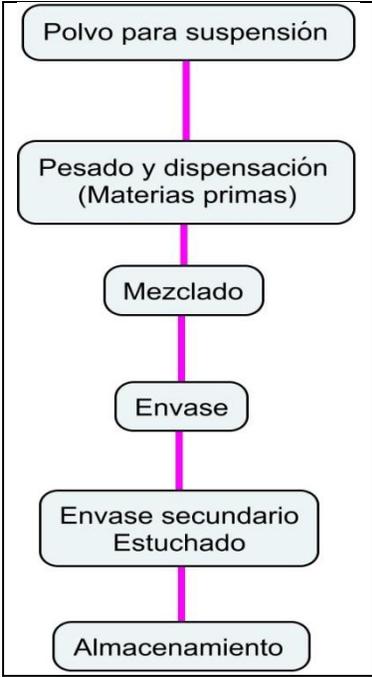


Figura 6. Proceso de fabricación forma farmacéutica Tabletas cubiertas.

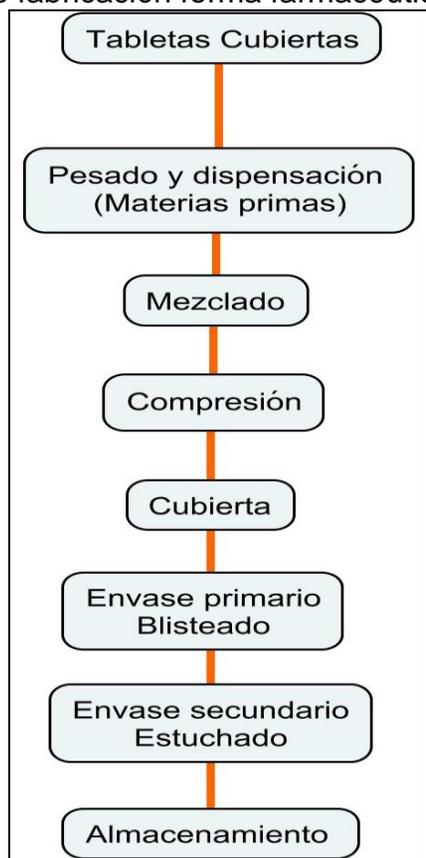
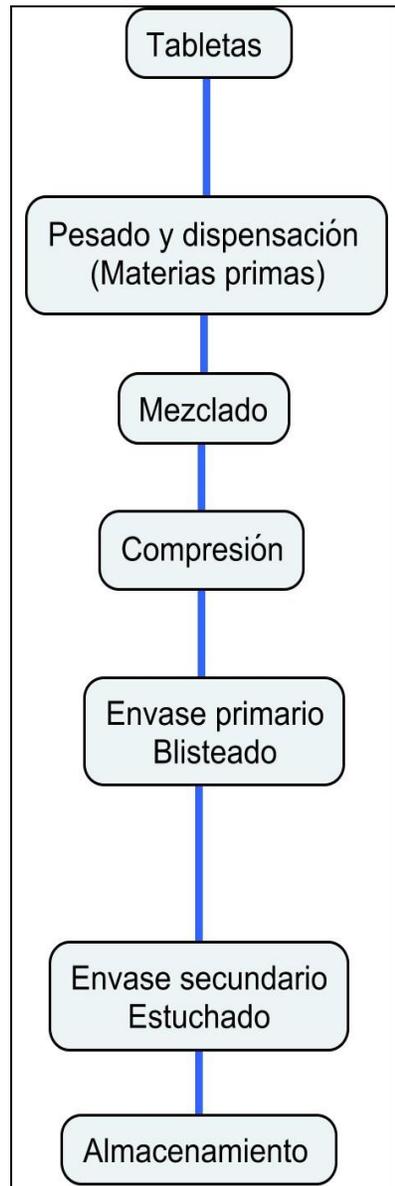
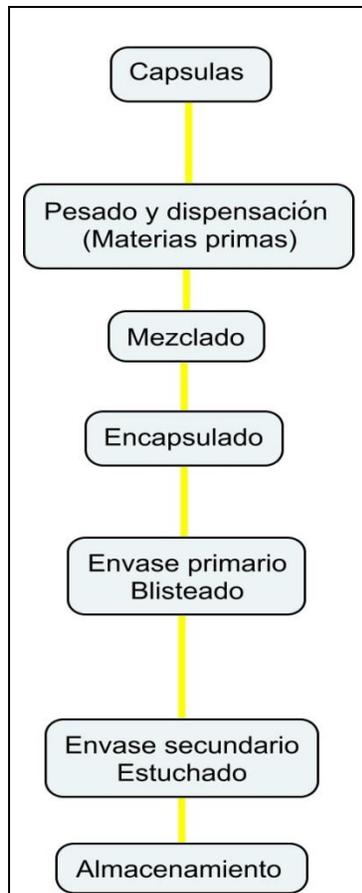


Figura 7. Proceso de fabricación forma farmacéutica tabletas.



2.1.1.1 Proceso de fabricación de formas farmacéuticas cápsulas.

Figura 8. Proceso de fabricación forma farmacéutica cápsulas.



2.1.2 Instalaciones de producción en Manufacturera mundial farmacéutica.

Es una empresa del sector industrial farmacéutico especializada en la fabricación y comercialización de medicamentos de tipo antibiótico para consumo humano. Se encuentra ubicado en la carrera 106 # 15-25 manzana 14 bodega 92 Zona franca de Bogotá, es una empresa que surge como separación de la planta productiva de antibióticos de laboratorio la Santé, forma parte estratégica de comercialización de los productos al exterior. Cuenta con 50 trabajadores, 10 de administrativo y 40 del área de producción.

La planta de M.M.F se encuentra en dos áreas separadas: área de producción y área de empaque. Adicional existen otras distribuciones que permiten evitar la contaminación. (Ver Anexo B)

- Baños y vestieros independientes para el acceso a manufactura y empaque
- Ingreso a la planta de fabricación con la dotación especial.

- El almacenamiento y pesaje de los principios activos y excipientes se realiza en el área de dispensación.

En la Anexo B podemos detallar el mapa de las instalaciones de M.M.F.

2.1.3 Sistemas de apoyo crítico en Manufacturera mundial farmacéutica. Los sistemas de apoyo crítico (sistema de agua, Sistema de aire acondicionado HVAC y sistema de aire comprimido) forman parte indispensable dentro de la industria farmacéutica.

- Sistema de agua purificada: El sistema de obtención de agua purificada de MMF consiste en un proceso de transformación del agua potable obtenida del acueducto en agua bajo las condiciones farmacéuticas establecidas, por medio de un sistema de osmosis inversa y resinas de intercambio iónico Ver Anexo C Sistema de agua purificada en manufacturera mundial farmacéutica.
- Sistema de aire comprimido: Sistema de aire comprimido que brinda suministro al área de manufactura, pisos técnicos y laboratorio de control de calidad.

El sistema consta de tres etapas: generación, tratamiento y distribución de aire comprimido. A continuación se describen:

- ✓ El sistema cuenta actualmente con un compresor. Es un compresor tipo tornillo lubricado, marca Kaeser de 20HP, presión de operación de 110 psig, caudal de operación de 115 CFM, modelo AT-31.
- ✓ El sistema de aire comprimido, cuenta con un secador integrado. Después de ser almacenado el aire comprimido generado en los tanques pulmón pasan a través de filtros de aceites, vapores y olores para garantizar su calidad.
- ✓ El sistema cuenta con un tanque pulmón, posteriormente se cuenta con la red de distribución la cual posee tres filtros después de almacenamiento y antes de ser usado en los puntos de uso en manufactura.
- Sistema de HVAC. Se encarga de manejar y controlar los aires para las áreas de producción, áreas de empaque, dispensación y vestieros que pertenecen a la planta #1, destinada a la fabricación de medicamentos con los principios activos y en las formas farmacéuticas antibióticos betalactámicos penicilínicos. El correcto funcionamiento y operación del sistema del aire acondicionado se realiza bajo un Software gráfico llamado Niagara donde obtiene reportes diarios y semanales del estado de los sensores, funcionamiento y monitoreo a variables como temperatura, presión y humedad. Ver Anexo D sistema HVAC en manufactura mundial farmacéutica.

2.1.4 Equipos en la fabricación de Cápsulas. Los equipos claves a utilizarse dentro del proceso de fabricación de cápsulas serán mencionados junto con los instrumentos usados se encuentran consignados en el cuadro 9

Cuadro 9. Equipos en la fabricación de Cápsulas

Mezclador Doble Cono	Termohigómetro
	Diferenciador de presión
Encapsuladora Zanasi 40F	Diferenciador de presión
	Termohigómetro
	Balanza 15 kg
	Balanza 310 g
Blíster RMB 190	Diferenciador de presión
	Termohigómetro
	Bomba de vacío
	Manómetro
	Controladores de temperatura

Fuente: La Sante S.A. Plan maestro de validaciones.VA-P-003-R02 Capacidades de proceso. Bogotá

2.1.5 Personal de producción. M.M.F, cuenta con 60 trabajadores, de los cuales 10 forman parte del área administrativa, 20 en el área de control de calidad y 30 del área de producción para cada área se establece un organigrama y sus funciones ver Anexo E

La compañía realiza auditorías internas, inspecciones, capacitaciones y divulgaciones de nuevos procedimientos al personal técnico y operativo. En general, Manufacturera mundial farmacéutica cuenta con personal idóneo para cada una de las actividades.

2.2 SITUACIÓN ACTUAL

En M.M.F la validación de proceso de deben fabricar productos en forma uniforme y controlada de acuerdo con el informe 32 OMS, y las buenas prácticas de manufactura (BPM)

Para ello y junto con los criterios de la guía de la FDA para plantas de antibióticos, en el cuadro 10 indicaremos la situación actual de los aspectos que pueden influir sobre el producto terminado en Manufacturera mundial farmacéutica.

Cuadro 10. Lista de verificación BPM

n°	Aspecto	Cumplimiento
1	Las instalaciones están construidas, adoptadas y mantenidas de manera apropiada para las operaciones que se realizan en ellas.	C
2	El aspecto interno y externo del edificio presenta buena conservación.	C
3	Se adoptan medidas de resguardo frente a fuentes de contaminación ambiental en el área circundante al edificio (en caso que existan)	C
4	Las instalaciones cuentan con la limpieza y el mantenimiento de prevención necesario.	C
5	Existe protección contra roedores, insectos u otros animales.	C
6	Cuenta con las provisiones de electricidad, iluminación, temperatura, humedad y ventilación adecuadas.	C
7	Los desagües y tuberías están en buen estado y conservación higiénica	C
8	Las áreas de descanso y refrigerio se encuentran separadas del área de producción.	C
9	Los baños no se comunican directamente con el área de producción	C
10	El área de mantenimiento se encuentra en un ambiente separado del área de producción	C
11	Los laboratorios de control de calidad se encuentran separados del área de producción.	C
12	Existen vestuarios generales para el ingreso a planta	C
13	Las áreas dentro de la planta se encuentran separadas por algún tipo de pared u otro.	C
14	Las instalaciones internas de la planta están ubicadas de forma que la producción se lleve en un orden lógico.	C
15	Dentro de la planta existe una área físicamente separada para las actividades de pesaje	C
16	Las superficies en planta son fáciles de limpiar y/o desinfectar	C
17	La planta cuenta con sistemas de extracción localizada de polvos	C
18	La transferencia de producto en proceso de una área a otra se realiza de tal manera que se previene la contaminación	C
19	Cada área de la planta de operación posee los procedimientos operativos que ese aplica para cada una de ellas.	C
20	Se exhibe la documentación relacionada con el proceso que se esté llevando a cabo en cada una de la áreas	C
21	Se efectúan controles en proceso en las diferentes etapas de producción.	C

*NC (No cumple)/C (Cumple)

Cuadro 11. (Continuación)

n°	Aspecto	Cumplimiento
22	El personal de producción es provisionado de la vestimenta de trabajo adecuada, incluyendo los elementos de protección.	C
23	Se cuenta con el número suficiente de empleados de acuerdo a las actividades requeridas	C
24	El personal tiene la experiencia y las calificaciones adecuadas	C
25	Se cuenta con un programa de capacitación continua para el personal y nuevos empleados	C
26	Existen instrucciones para el personal en cuanto a higiene , lavado de manos , porte de uniformes, prohibiciones de comer , fumar , etc.	C
27	Existe personal capacitado para supervisar las actividades de fabricación y control de calidad.	C
28	Las responsabilidades de cada cargo están determinadas por escrito	C
29	El personal tiene en claro sus responsabilidades	C
30	Se cuenta con las medidas de control necesarias para el personal no autorizado en las áreas de producción	C
31	Se cuenta con un número de superficies de equipos para el desarrollo de las actividades requeridas.	C
32	Los equipos están instalado correctamente	C
33	Los equipos están calificados	NC
34	Los materiales de construcción de los equipos no se reacciona con los principios activos empleados	C
35	Las partes de los equipos que entran en contacto con el producto no afecta en su calidad	C
36	La ubicación de los equipos es adecuado, de manera que se prevengan errores.	C
37	La ubicación de los equipos facilita su limpieza y mantenimiento.	C
38	Los equipos y de más utensilios son limpiados y desinfectados en intervalos adecuados.	C
39	Se cuenta con un programa de mantenimiento preventivo de los equipos y sistemas de apoyo crítico	C
40	Se encuentran los procedimientos escritos para la limpieza y el mantenimiento de los equipos.	C
41	Existe un procedimiento para la identificación de quipos que se encuentra sucios, en mantenimiento en entre otros.	C
42	Cada equipo dispone de procedimientos de operación	C
43	Las piezas y partes de los equipos se almacenan en lugares seguros	C
44	Las diferentes tableteado ras se encuentran separadas por un medio físicos.	C

*NC (No cumple)/C (Cumple)

Cuadro 12. (Continuación)

n°	Aspecto	Cumplimiento
45	Los instrumentos de medición tienen las especificaciones adecuadas para el uso destinado	C
46	Las balanzas y de más equipos de control y medición son calibrados continuamente.	C
47	Existen sistema de tratamiento de agua potable	C
48	El sistema de tratamiento de agua tiene su diagrama, planos de las redes de distribución y puntos de muestreo.	C
49	El agua potable se suministra en sistemas de tuberías libres de defectos.	C
50	Se ejecutan actividades de validación (de proceso de fabricación , procedimientos de limpieza , metodologías analíticas etc.) acorde al laboratorio farmacéutico	C
51	Los eventos claves del programa de validación respectivo (incluyendo un sistema de control están claramente definidos en un documento plan maestro.	C
52	Las actividades de la validación respectiva son registradas por medio de protocolos aprobados.	NC
53	Los resultados y conclusiones respectivas de las actividades de validación son respectivos en un documento debidamente aprobado.	NC
54	Cualquier modificación importante sobre el proceso de fabricación es soportada por medio de la validación correspondiente.	NC
55	Se emplea sistemas confiables de procesamiento electrónico datos para las actividades de validación	NC

*NC (No cumple)/C (Cumple)

2.3 ACCIONES CORRECTIVAS AL DIAGNOSTICO

En la lista de verificación de la BPM en Manufactura Mundial Farmacéutica, se encontraron siete ítems que no cumplen con los requisitos de la OMS informe 32, estos representan un 9.09% de los ítems evaluados donde pueden tener la capacidad de afectar el desarrollo de la validación de proceso.

Por tal motivo se deben implementar acciones correctivas, que permitan el cumplimiento de los requisitos según normativa vigente. (Cuadro 11)

Cuadro 13. Lista de acciones que no cumplen vs acciones

Aspecto	Cumplimiento	Acción
Los equipos están calificados	NC	Realizar calificaciones de los equipos involucrados en la fabricación de Amoxicilina 500 mg cápsulas
Las actividades de la validación respectiva son registradas por medio de protocolos aprobados.	NC	Generar protocolo de validación firmado y aprobado bajo la directriz de todos los responsables
Los resultados y conclusiones respectivas de las actividades de validación son documentados debidamente aprobados.	NC	Realizar el protocolo de validación de procesos de Amoxicilina 500 mg cápsulas con el fin de proporcionar un alto grado de seguridad en el proceso productivo.
Cualquier modificación importante sobre el proceso de fabricación es soportada por medio de la validación correspondiente.	NC	En caso de realizar cambios posteriores a la validación de proceso, generar matriz de impacto y evaluar si es necesario revalidar el proceso de fabricación.
Se emplea sistemas confiables de procesamiento electrónico datos para las actividades de validación	NC	Realizar el protocolo de validación de Amoxicilina 500 mg Cápsulas, adicional generar plantillas de cálculo en excel para procesar los datos obtenido a lo largo de la validación.

*NC (No cumple)/C (Cumple)

Al realizar las acciones correctivas de la Tabla 12, se continúa con la validación de proceso de fabricación de Amoxicilina 500mg, que fue escogido ya que es uno de los productos que se fabrican con mayor frecuencia por su alta rotación en el mercado.

2.4 AMOXICILINA 500 mg CÁPSULAS

La Amoxicilina 500 mg es un Antibiótico semi-sintético derivado de la penicilina.. Actúa contra un amplio espectro de bacterias como neumonía, bronquitis, gonorrea y las infecciones de los oídos, nariz, garganta, vías urinarias y la piel, en la Tabla 2 se muestra la composición cuali-cuantitativa

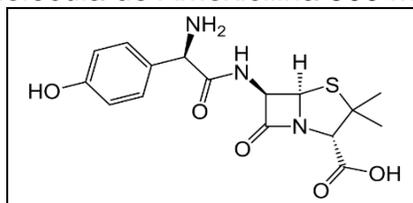
Tabla 2. Composición cuali-cuantitativa de una capsula de Amoxicilina 500 mg

Activos y Excipientes	
Amoxicilina Trihidrato compactada	5%
Estearato de magnesio	43%
Lauril sulfato de sodio	21%
Croscarmelosa sódica	31%

Fuente: Laboratorio La Sante

El principio activo, Amoxicilina Figura 9. Tiene un peso molecular de 365,4 g/mol y su fórmula molecular es $C_{16}H_{19}N_3O_5S$

Figura 9. Molécula de Amoxicilina 500 mg Cápsulas



Fuente: USP<37>.Farmacopea de los estados unidos

2.5 PROCESO DE FABRICACIÓN DE AMOXICILINA 500 mg CÁPSULAS

Para proceder la fabricación del producto los operarios cuentan con un protocolo de fabricación del producto (Ver figura 10).

Figura 10. Diagrama de proceso de fabricación Amoxicilina 500 mg

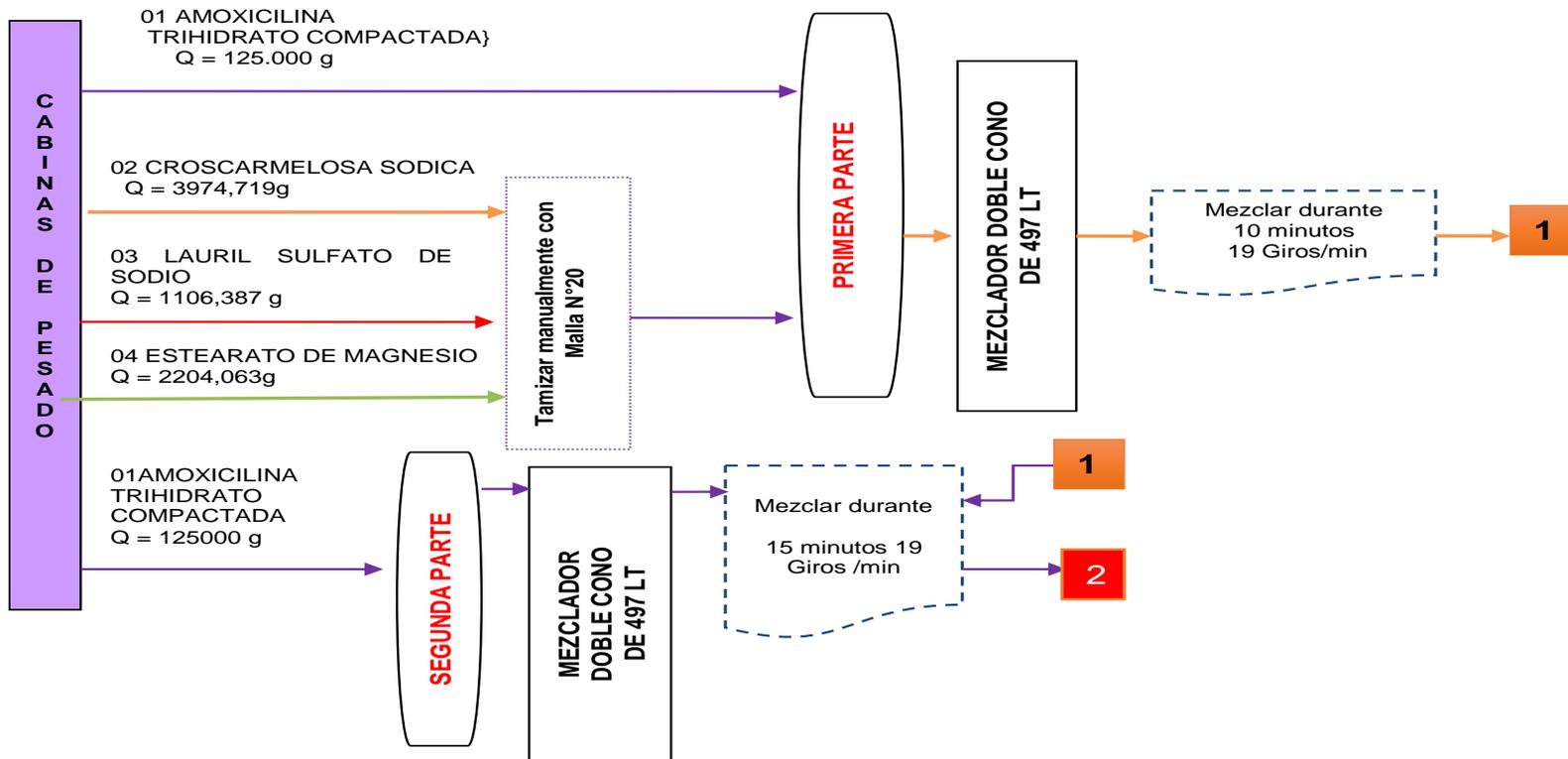
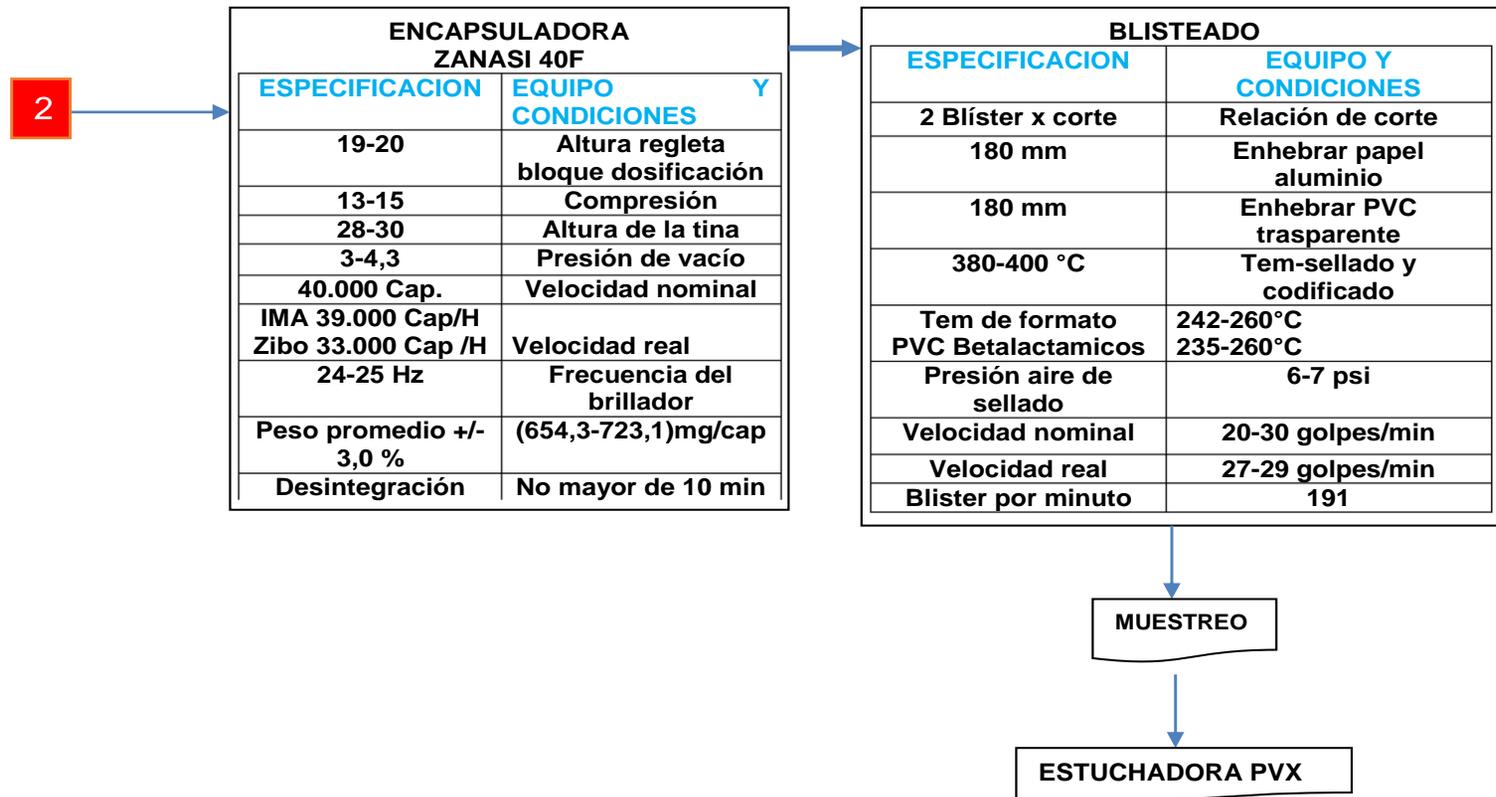
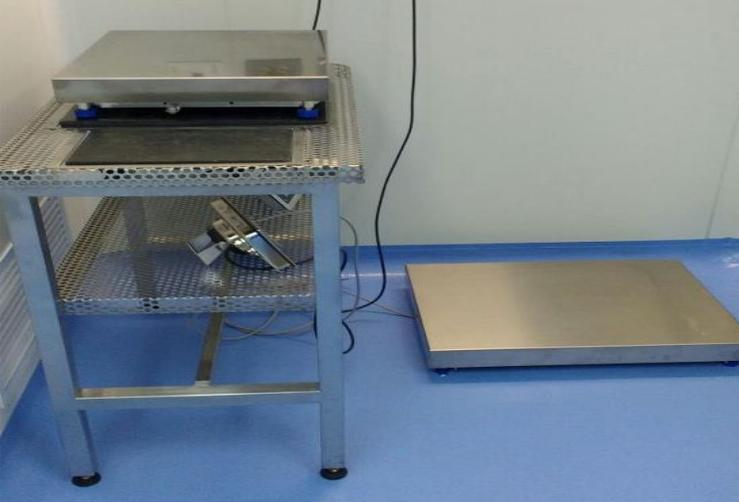


Figura 11. (Continuación)



2.5.1 Equipos en la fabricación de Amoxicilina 500 mg cápsulas. Para la fabricación de Amoxicilina 500 mg Cápsulas se emplean los siguientes equipos que se muestran a continuación en el cuadro 12.

Cuadro 14. Equipos utilizados en la fabricación de Amoxicilina 500 mg

Etapa	Equipo	Imagen
Dispensación	Balanzas <ul style="list-style-type: none"> • 200 kg • 15kg • 310g 	
Mezcla	Mezclador doble cono <ul style="list-style-type: none"> • Volumen 497,49 Litros • Máximo de operación 398 litros (80% volumen) • Mínimo de operación 49.8Litros (10% volumen) 	

Fuente: Laboratorio La Sante

Cuadro 15. (Continuación)

Etapa	Equipo	Imagen
Encapsulado	<p>Zanasi 40 F Zibo IMA</p> <p>Encapsuladora automática de polvos en capsulas duras de gelatina.</p> <ul style="list-style-type: none">• Capacidad: 39000• (Cápsulas/hora)• Potencia eléctrica 8 KW	 A photograph of an IMA Zibo Zanasi 40 F automatic capsule filling machine. The machine is a large, industrial-grade piece of equipment with a stainless steel body and a control panel on the front. The control panel features a red emergency stop button, several indicator lights, and a digital display. The machine is enclosed in a protective metal frame with a glass viewing window. The IMA Zibo logo is visible on the top right of the machine's frame.

Fuente: Laboratorio La Sante

Cuadro 16. (Continuación)

Etapa	Equipo	Imagen
Envase primario	<p>Blíster RMB 190</p> <ul style="list-style-type: none"> • Capacidad: Máximo 200 cortes/min (depende del formato) • Fabricante: Bauer Equipment 	

Fuente: Laboratorio La Sante

2.5.2 Equipos involucrados en los controles en proceso el producto terminado. En el área de control de calidad se dispone de equipos destinados para realizar análisis fisicoquímicos de los productos terminados. Para el análisis de los atributos de calidad de Amoxicilina 500 mg Cápsulas, se utilizan los equipos que se encuentran en el cuadro 13.

Cuadro 17. Equipos control de calidad

Equipo	Imagen
<p>Cromatógrafo HPLC</p> <ul style="list-style-type: none"> • Volumen de inyección: 10 µL • Longitud de Onda: 240 nm; Detector UV • Flujo: 1,6 mL /min • Método: Isocrático • Temperatura: 35°C +/- 2°C • Columna: Lichrospher C18 250mmx4,6mm(5µm) • Tiempo de retención: Amoxicilina 3,3 minutos +/- 10% • Tiempo de corrida: 8 minutos • Tiempo de equilibrio: 60 minutos a flujo de trabajo • Asimetría: Menor a 2,0 	
<p>Balanza</p> <ul style="list-style-type: none"> • Capacidad de 6100 gr 	

Cuadro 18. (Continuacion)

Equipo	Imagen
<p style="text-align: center;">Disolutor</p> <ul style="list-style-type: none"> • Medio de disolución: Depende de las propiedades fisicoquímicas del medicamento • Volumen: 500-1000 mL, Siendo 900mL el volumen más común. • Aparato: • Canastillas (Aparato 1 USP) • Paletas (Aparato 2 USP) • Velocidad de agitación • Paletas 75rpm (Aparato 2 USP) • Temperatura: 37°C • Tiempo: 60 minutos <p>*Descripción</p>	

*Mezcla homogénea a nivel molécula, formada por dos o más sustancias (soluto(s) y solventes(s)). Para el caso de los medicamentos, el fármaco es el soluto y el fluido fisiológico es el cual se disuelve es el solvente, una vez la molécula está en solución, esta puede entrar en contacto con la membrana absorbente. En el caso de formas farmacéuticas sólidas, la velocidad de disolución puede constituir el factor limitante de su absorción.

3. VALIDACIÓN DE PROCESO DE AMOXICILINA 500 mg CÁPSULAS

El desarrollo del proceso de validación se realizó bajo el enfoque de la más reciente guía de la FDA y bajo los lineamientos establecidos en el procedimiento “Plan maestro de validaciones”

Teniendo en cuenta que el proceso de fabricación de Amoxicilina 500 mg Cápsulas es existente en Manufacturera Mundial farmacéutica, no se desarrolla la primera etapa de la validación: Diseño del proceso, ya que esto solo aplica para productos nuevos, de tal manera el procedimiento a seguir se describe a continuación.

3.1 ETAPA 1 EVALUACIÓN PRELIMINAR

Consiste en realizar un estimación inicial al desempeño de proceso de fabricación ya existe en cuanto a su estado de estabilidad, reproducibilidad y capacidad de proceso identificando las causas de variabilidad para proponer acciones correctivas o preventivas.

3.1.1 Procedimiento. Radica en recopilar y analizar datos históricos bajo las especificaciones de controles en proceso y producto terminado registrados en los últimos 10 Batch Record u/o lotes consecutivos.

Para llevar a cabo de debe asegurar los siguientes requisitos:

- Lotes con la misma fórmula maestro del producto.
- Deben ser manufacturados consecutivamente
- Asegurar que se ejecutaran bajo el protocolo de fabricación y ruta de equipos.
- Uso de la misma metodología y técnica de análisis para evaluar parámetros o atributos de calidad.
- Ausencias de re-reprocesos y/o conformidades.

Al revisar el cumplimiento de los requisitos y recopilar la información, se identifica en el cuadro 14, el tratamiento estadístico que se le va a dar para establecer los atributos de calidad.

Cuadro 19. Tratamiento estadístico de datos y determinaciones

Estado	Atributos de calidad	Herramienta estadística
Producto en proceso	Desintegración	Cálculos estadísticos(interlotes-intralote) Índices de desempeño
	Peso	Cálculos estadísticos (Intralotes-interlotes) Índices de desempeño Índices de capacidad Cartas de control
Producto Terminado	Valoración	Cálculos estadísticos(Interlotes) Índices de desempeño
	Ensayo de Disolución	Cálculos estadísticos (Interlotes) Índices de desempeño
	Uniformidad de unidad de dosificación	Cálculos estadísticos (Interlotes) Índices de desempeño

3.1.1.1 Criterio de aceptación. En la Tabla 3, se encuentran las especificaciones y atributos de calidad para el producto Amoxicilina 500 mg Cápsulas, establecidos por la USP vigente.

Tabla 3. Especificaciones de calidad para Amoxicilina 500 mg Cápsulas

Límites de especificación		
Producto en proceso		
Atributos de calidad	LSL	USL
Desintegración	N.A *	10 minutos *
Peso	664,7 mg/cápsula	734,7 mg/cápsulas
Temperatura del área	19°C	23°C
Humedad del área	N.A	55%
Producto en terminado		
Descripción	Cápsulas tamaño 0, con cuerpo de color amarillo y tapa e color azul rey que contiene granulado de color blanco a crema	
identificación	El tiempo de retención del pico principal de la solución muestra corresponde al de la solución estándar, según se obtiene en la valoración.	
Valoración-Equivalente a no menos de 90,0% y no más de 120,0% de la cantidad declarada de Amoxicilina	450,0 mg /cap	600,0 mg/cap
Disolución	80%	N.A
Uniformidad de unidad de dosificación	N.A	L1<15%
Análisis microbiológico	N.A	No más de 102 UFC/g No más de 102 UFC/g Ausente en 1g

*Ajustado por Potencia del activo para cada lote.

Fuente: Metodología analítica MAC-I-052 Laboratorio La Santé.

Los parámetros establecidos para la validación de procesos son:

- Reproducibilidad. La media del proceso de cada atributo evaluado debe estar dentro del rango de los límites de especificación y preferiblemente al promedio de los mismos.

También se evalúa la robustez del proceso frente a cambios en los operarios encargados de las etapas del proceso de fabricación, equipos, tamaño de lote.

- Capacidad y desempeño del proceso. En el cuadro 15, se encuentran las especificaciones de capacidad y desempeño para determinar la amplitud potencial del proceso a corto y largo plazo respectivamente, para fabricar Amoxicilina 500 mg Cápsulas con las especificaciones de calidad.

Cuadro 20. Criterio de aceptación para Cpk y Ppk.

Producto en proceso		
Atributos de calidad	Índices de capacidad	Índices de desempeño
Desintegración	N. A	PPU \geq 1
Peso promedio	Cp \geq 1	Pp \geq 1
	Cpk \geq 1	Ppk \geq 1
Producto en terminado		
Atributos de calidad	Índices de capacidad	Índices de desempeño
Ensayo de disolución	N. A	PPL \geq 1
Uniformidad de dosificación	N. A	PPU \geq 1
Valoración del principio activo	N. A	2,3
		Ppk \geq 1

- Estabilidad. Este parámetro se evalúa por medio de cartas de control estableciendo los límites superiores e inferiores de las cartas y analizando los datos fuera de rango y su tendencia a corto y largo plazo. Estas se usan para monitorear el nivel de estabilidad del proceso y permitiendo identificar la presencia de causas asignadas de variación que deben ser reducidas o eliminadas.
- Resultados. Se recopila la información de los últimos diez lotes de fabricación Tabla 4 a partir de los Batch records para poder realizar la evaluación preliminar del proceso de fabricación identificando los requisitos establecidos obteniendo:

Tabla 4. Verificación de cumplimiento de requisitos para evaluación preliminar

Lista de verificación										
	Requisito									
Lote granel	3163502	3139420	3139421	3139422	3139423	3139424	3139425	3139426	3139427	3139428
Lote producto terminado	3163555	3139461	3139462	3139463	3139464	3139465	3139466	3139467	3139468	3139469
Lotes con la misma fórmula maestro del producto.	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
Fecha de fabricación	03/2015	03/2015	03/2015	03/2015	03/2015	03/2015	03/2015	03/2015	03/2015	03/2015
Ejecución bajo el mismo protocolo de fabricación y ruta de equipos.	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
Uso de la misma metodología y técnica de análisis.	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
Ausencia de re-procesos y/o conformidades.	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C

C : Cumple

NC :No Cumple

A continuación, se describirá el proceso desarrollado para el tratamiento de datos recolectados en cada uno de los lotes evaluados, como ejemplo se tomara el lote granel 3163502, producto terminado 3163555, ver plantillas de procesamiento de datos (Anexo H)

✚ **Peso**

- Cálculos estadísticos. Para el siguiente atributo de calidad se muestrearon veinte subgrupos cada uno con diez ensayos. Se calculó una media para cada subgrupo con la Ecuación 1 y con estas un gran promedio obteniendo los siguientes resultados.

- ✓ Media del grupo o gran promedio.

$$\bar{X} = \frac{\sum Xi}{k} = \frac{14020,9}{20} = 701,05 \text{ mg}$$

- ✓ Desviaciones estándar. Se calculó la desviación en cada subgrupo con la Ecuación 2 y con esta un gran promedio de la desviación estándar, de la siguiente manera.

$$\bar{S} = \frac{\sum S_i}{k} = \frac{123,25}{20} = 6,16$$

- ✓ Coeficiente de variación.(Ver Ecuación 3)

$$CV = \frac{\bar{S}}{\bar{X}} * 100 = \frac{6,16}{701,05} * 100 = 0,88\%$$

- ✓ Intervalo de confianza: (Ver Ecuación 4)

$$IC = \bar{X} \pm t_{Student \frac{\alpha}{2}, k-1} * \frac{S}{\sqrt{n}}$$

“Cuando se define un α de 0.05 es decir que está dispuesto a cometer el error tipo I como máximo el 5% de las veces; o sea que de cada 100 veces que a partir de los datos se concluya a favor de la hipótesis alterna, se tolera equivocarse como máximo, en cinco de esas 100 veces”²⁰

$$IC = 701,05 \pm 2,093_{\frac{0,05}{2}, 20-1} * \frac{6,16}{\sqrt{10}}$$

²⁰ Rueda, J. (2013). Nivel de significancia. Curso virtual de estadística uno. Facultad de Ciencias Agropecuarias. Universidad Nacional de Colombia. Sede Medellín. Recuperado en mayo del 2016 de: <http://www.unalmed.edu.co/~jarueda/Significancia.html>

$$= 701,05 \pm 2,88$$

$$[698,17; 703,93]$$

Como se observa, la media del proceso y los intervalos de confianza se encuentran dentro de los límites de especificación establecidos. La variabilidad de los datos calculados es baja es decir los datos son cercanos entre ellos.

- Índices de capacidad. Se debe calcular la desviación inherente al proceso. La cual es dada por causas comunes, esta se calcula de la siguiente manera (Ecuación 5)

$$\sigma_{ST} = \frac{\bar{s}}{C_4} = \frac{6,16}{0,9869} = 6,24$$

Donde C_4 es un constante que depende del tamaño n del subgrupo usado en el muestreo ver Anexo F.

Ahora se calcula los índices de capacidad a corto plazo, bajo la consideración que no existen diferencias entre las medias Tabla 4

$$CP = \frac{USL - LSL}{6\sigma_{ST}} = \frac{734,7 - 664,7}{6 * 6,24} = 1,86$$

$$Cpk = \text{Min} \left[\frac{USL - \bar{X}}{3\sigma_{ST}}, \frac{\bar{X} - LSL}{3\sigma_{ST}} \right] = \text{Min} \left[\frac{734,7 - 701,05}{3 * 6,24}, \frac{701,05 - 664,7}{3 * 6,24} \right]$$

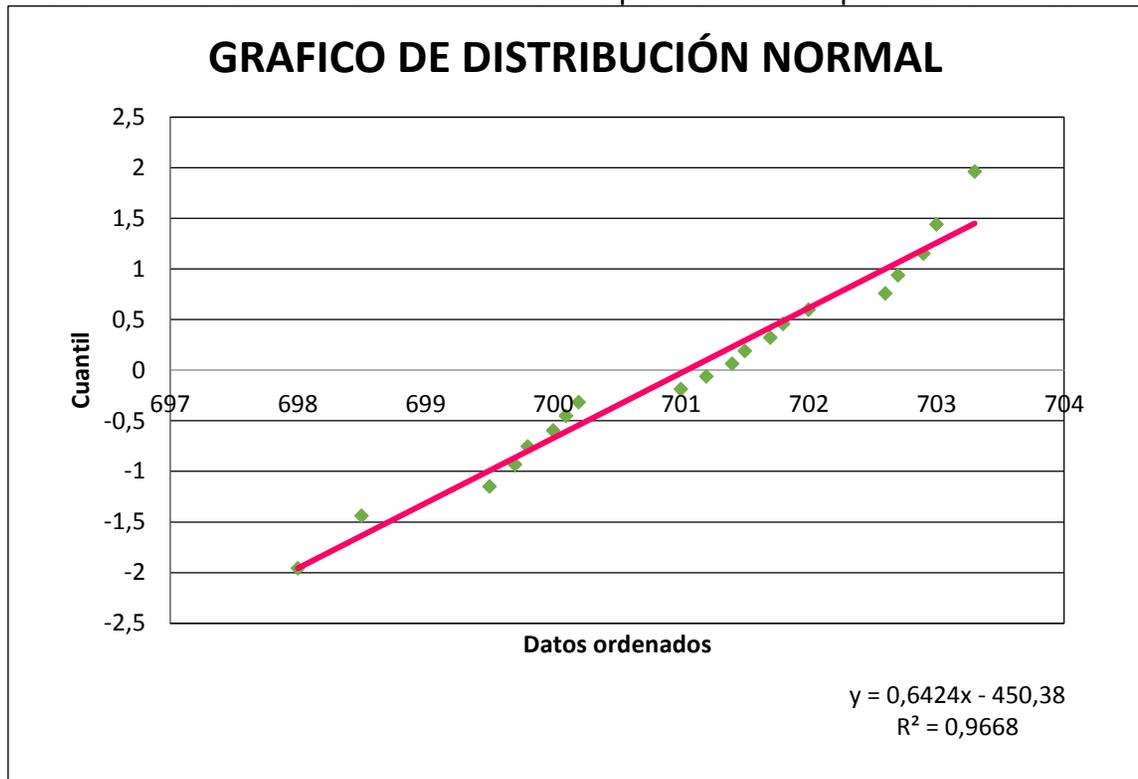
$$Cpk = \text{Min}[1,79; 1,94]$$

$$Cpk = 1,79$$

A partir de los criterios de aceptación dados en la Tabla 6 se puede concluir que el Cp para el atributo del peso es un proceso capaz, mientras que para el Cpk cumple satisfactoriamente con las especificaciones.

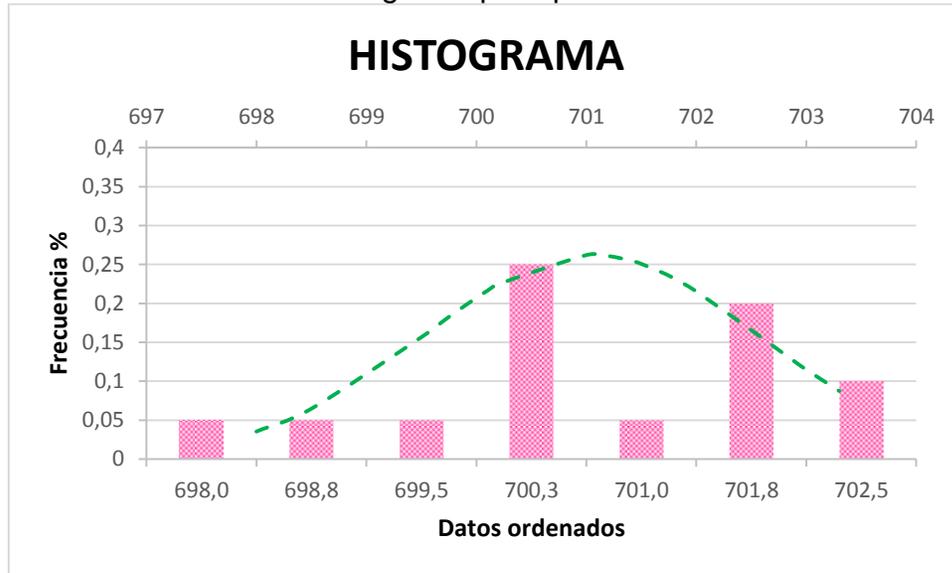
- Cartas de control. Para realiza los gráficos de control de calidad se debe confirmar la distribución normal de los datos a través de diferentes herramientas tales como el grafico de distribución y el histograma, los cuales permites visualizar el comportamiento de los datos obteniendo:

Grafica 1. Gráfico de distribución normal para el atributo peso Lote 3163555



El grafico de distribución normal Grafica 1, muestra que los datos experimentales están cercanos a la línea recta con un coeficiente de correlación de R^2 de 0,9668; por otra parte el histograma Grafica 2 manifiesta un pico, distribución normal y además los datos de peso tienden a estar en 700,3 mg.

Grafica 2. Histograma para peso lote 3163555



Comprobando la distribución normal de los datos se realizaron los cálculos de los límites de control de las cartas, para graficar y analizar el comportamiento de los datos siguiendo el lineamiento de la norma ASTM E2587²¹

Límites para la carta o grafica X-barra.

$$UCL = \bar{X} + A_3\bar{s} = 701,05 + 0,97 * 6,16 = 707,47$$

$$LC = \bar{X} = 701,05$$

$$LCL = \bar{X} - A_3\bar{s} = 701,05 - 0,97 * 6,16 = 695,52$$

$$\bar{X} + 2\sigma = \bar{X} + \frac{2A_3\bar{s}}{3} = 701,05 + \frac{2 * 0,97 * 6,16}{3} = 705,03$$

$$\bar{X} + \sigma = \bar{X} + \frac{A_3\bar{s}}{3} = 701,05 + \frac{0,97 * 6,16}{3} = 703,04$$

$$\bar{X} - \sigma = \bar{X} - \frac{A_3\bar{s}}{3} = 701,05 - \frac{0,97 * 6,16}{3} = 699,05$$

²¹ ASTM E2587-10 OP.Cit p7-15

$$\bar{X} - 2\sigma = \bar{X} - \frac{2A_3\bar{s}}{3} = 701,05 - \frac{2 * 0,97 * 6,16}{3} = 697,06$$

Límites para carta de desviación:

$$UCL = B_4\bar{s} = 1,71 * 6,16 = 10,53$$

$$LC = \bar{s} = 6,16$$

$$LCL = B_3\bar{s} = 0,28 * 6,16 = 1,72$$

Límites para carta E.W.M.A:

$$\lambda = 0,2$$

$$UCL = \bar{X} + L\sigma_{ST} \sqrt{\frac{\lambda}{2-\lambda} * [1 - (1-\lambda)^{2i}]}$$

$$UCL = 701,05 + 2,7 * 6,35 \sqrt{\frac{0,2}{2-0,2} * [1 - (1-0,2)^{2(1)}]}$$

$$UCL = 704,47$$

$$LC = \bar{X} = 701,05$$

$$LCL = \bar{X} - L\sigma_{ST} \sqrt{\frac{\lambda}{2-\lambda} * [1 - (1-\lambda)^{2i}]}$$

$$LCL = 701,05 - 2,7 * 6,35 \sqrt{\frac{0,2}{2-0,2} * [1 - (1-0,2)^{2(1)}]}$$

$$LCL = 697,62$$

$$\lambda = 0,5$$

$$UCL = \bar{X} + L\sigma_{ST} \sqrt{\frac{\lambda}{2-\lambda} * [1 - (1-\lambda)^{2i}]}$$

$$UCL = 701,05 + 2,7 * 6,35 \sqrt{\frac{0,5}{2-0,5} * [1 - (1-0,5)^{2(1)}]}$$

$$UCL = 709,63$$

$$LC = \bar{X} = 701,05$$

$$LCL = \bar{X} + L\sigma_{ST} \sqrt{\frac{\lambda}{2-\lambda} * [1 - (1-\lambda)^{2i}]}$$

$$LCL = 701,05 - 2,7 * 6,37 \sqrt{\frac{0,5}{2-0,5} * [1 - (1-0,5)^{2(1)}]}$$

$$LCL = 692,47$$

Cada punto de las gráficas EWMA corresponde:

$$Z_i = \lambda \bar{X} + [(1-\lambda)Z_{i-1}]$$

Para λ igual a 0,2 y 0,5 respectivamente.

$$UCL = 704,47$$

$$LCL = 697,62$$

$$LC = 701,05$$

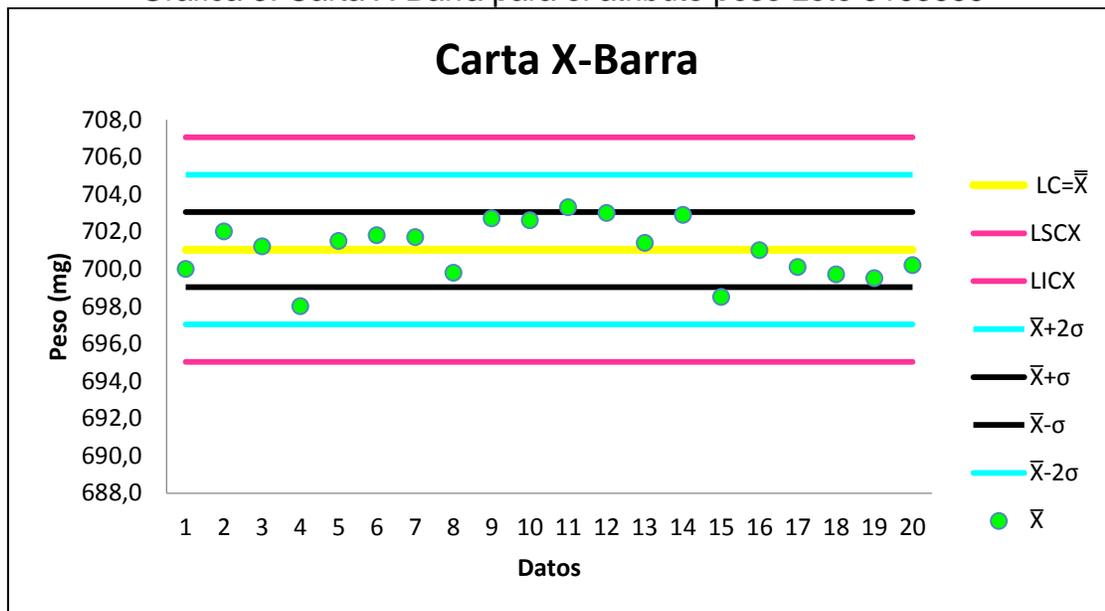
$$UCL = 709,63$$

$$LCL = 692,47$$

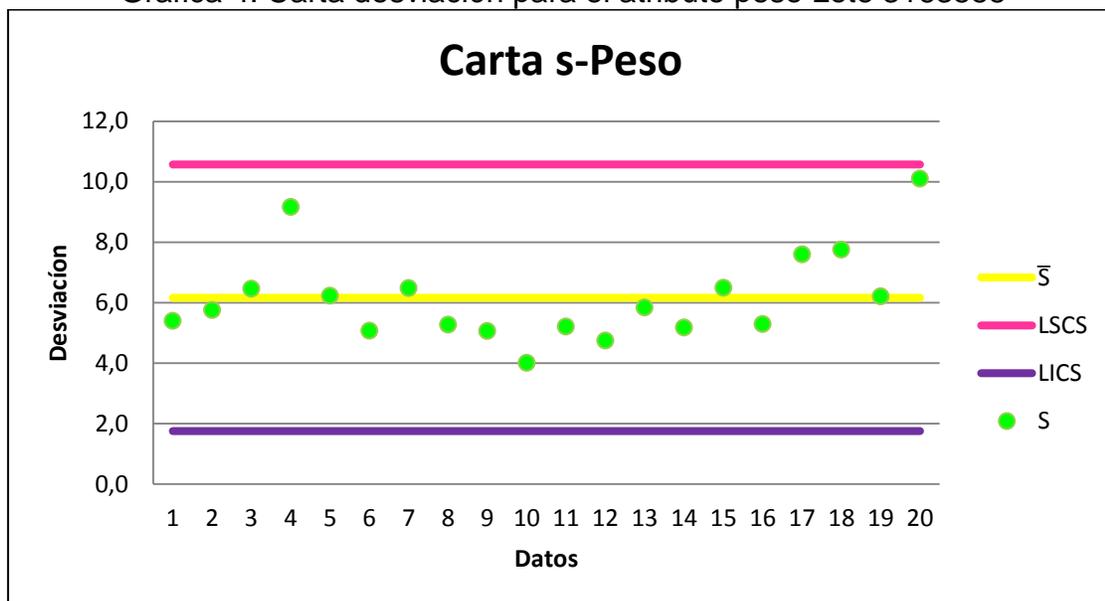
$$LC = 701,05$$

- A_3 , B_3 y B_4 son constantes dependientes del tamaño n del subgrupo.
- i , Numero del subgrupo
- λ , Factor de ponderación el cual se suele fijar entre 0,2 y 0,5.
- $\lambda = 1$, solo tiene en cuenta las mediciones más recientes, mientras que un valor menor le da mayor importancia a los datos antiguos.

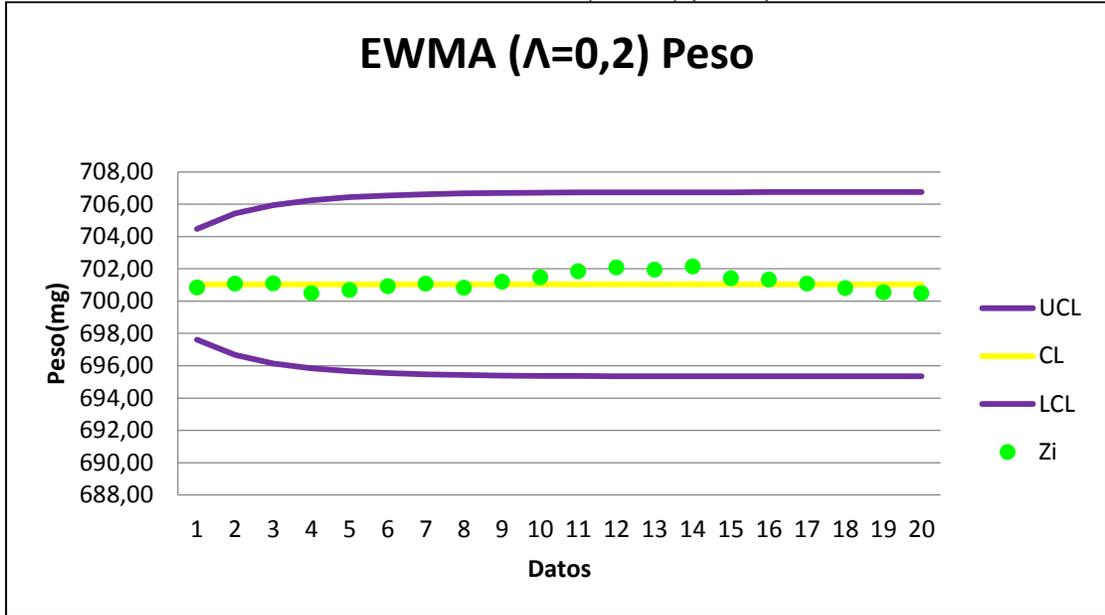
Grafica 3. Carta X-Barra para el atributo peso Lote 3163555



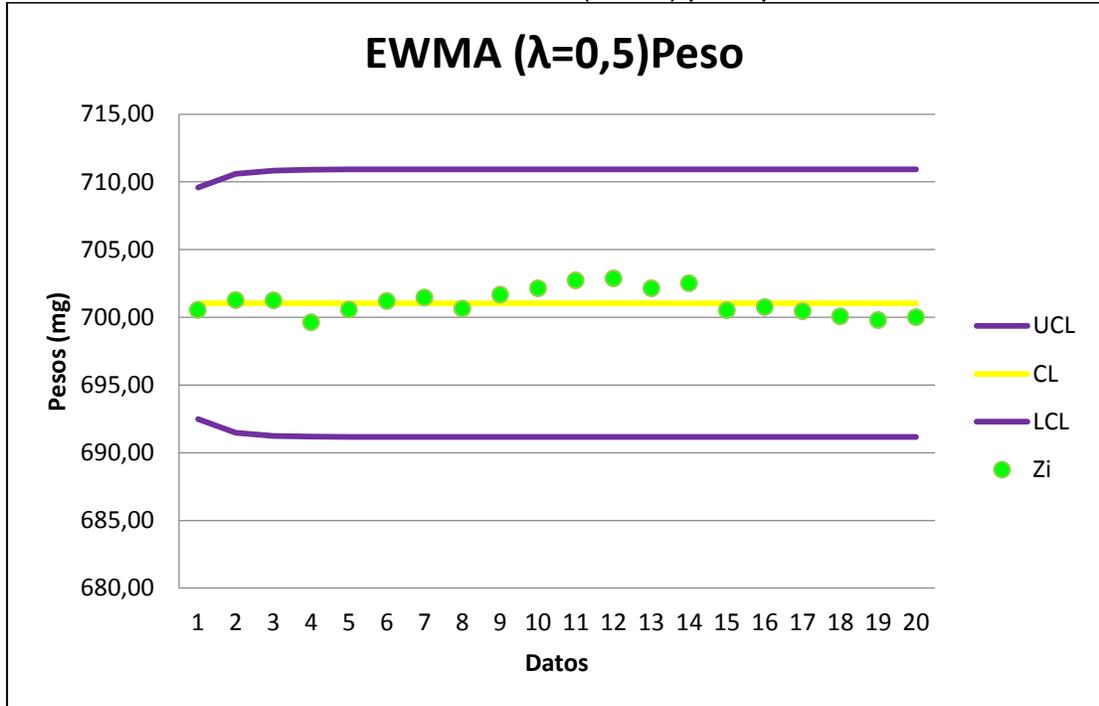
Grafica 4. Carta desviación para el atributo peso Lote 3163555



Grafica 5. Grafica de control E.W.M.A ($\lambda=0,2$) para peso del lote 3163555



Grafica 6. Grafica de control E.W.M.A ($\lambda=0,5$) para peso del lote 3163555



Se analizaron las cartas de control de acuerdo a las reglas Western Electric de la norma ASTM E2587-10. En la carta de control de medias (Gráfica 3) no muestra valores por fuera de los límites de control sin embargo tres valores caen en la franja $\pm\sigma$ alrededor de la línea central: en $\bar{X}+\sigma$ (punto 11) y en $\bar{X}-\sigma$ (puntos 4 y 15). En general la gráfica tiene un buen comportamiento. Por otro lado, la carta s (Gráfico 4), muestra que la variabilidad está dentro de control, al contener todos los puntos dentro de sus límites.

Finalmente, los grafico EWMA (Gráficos 5 y 6), los datos se encuentran dentro de los límites de control de las gráficas y no se observan cambios en las tendencias de los subgrupos.

3.1.1.2 Resultados de repetibilidad y reproducibilidad en la evaluación preliminar. El proceso frente a los atributos de desintegración, valoración, disolución y uniformidad de dosis se encuentran dentro de los criterios de aceptación establecidos corresponden a un único valor suministrado por el Batch Record, mientras que el peso son bajo la realización de cálculos o determinaciones estadísticas donde su valor se encuentra dentro de especificación. En general el proceso inter lote se muestra repetible durante los 10 lotes seleccionados reportado en la Tabla 5.

En la Tabla 6 se puede observar los resultados de los cálculos estadísticos inter lote para el atributo de calidad del peso, el cual cumple con el respectivo criterio de aceptación establecido. El promedio calculado está dentro del rango de tolerancia y con una confianza del 95%, afirmando que se encuentra entre el intervalo señalado.

Se observa que las cápsulas presentar dispersión en los valores de peso, por razones que podrán ser identificadas en las determinaciones de capacidad, estabilidad y robustez.

- Robustez del proceso de fabricación. Los cambios experimentados en procedencia de materias primas (Tabla 7), operarios (Tabla 8) equipos y tamaño de lote se relacionan a continuación:

Tabla 5. Resultados de cálculos estadísticos intra-lote

Intralotes											
Atributo de calidad	Criterio de aceptación	Resultado									
		3163555	3139461	3139462	3139463	3139464	3139465	3139466	3139467	3139468	3139469
Producto en proceso											
Desintegración (minutos)	Max=10min	6,12	5,51	6,23	6,33	6,20	5,47	6,53	6,01	5,48	6,37
	Min=664,7 mg/cápsula Max=734,7 mg/cápsula	701,05	699,52	700,87	700,42	700,84	700,18	700,26	703,47	700,63	697,24
Peso (mg)	Desviación estándar	6,16	6,19	7,10	7,24	7,35	6,90	7,26	7,19	6,91	7,26
	%CV	0,88	0,89	1,02	1,03	1,05	0,99	1,04	1,02	0,99	1,04
	Intervalo de confianza (+)	703,93	702,42	704,19	703,81	704,28	703,41	703,66	706,83	703,86	700,64
	Intervalo de confianza (-)	698,17	696,62	697,55	697,03	697,40	696,95	696,86	700,11	697,40	693,84
Producto terminado											
Valoración	90% y 120%	99,70	98,40	98,60	98,80	100,20	98,20	100,40	99,40	98,30	94,77
Disolución	Min=80%	95%	96%	97%	99%	96%	97%	99%	96%	99%	97%
Uniformidad de contenido	Máximo=L1<15	4,10%	3,85%	4,30%	4,10%	5,70%	5,40%	5,00%	8,30%	4,30%	6,20%

Tabla 6. Cálculos estadísticos inter-lotes en la evaluación preliminar

Atributo de calidad	Criterio de aceptación	Resultados intralotes
Desintegración	Max=10 min	6,03
	Desviación estándar	0,40
	%CV	6,59
	Intervalo de confianza(-)	5,74
	Intervalo de confianza(+)	6,31
Peso (mg)	Min=664,7mg/Cápsula	700,45
	Max=734,7 mg/Cápsula	
	Desviación estándar	1,53
	%CV	0,21
	Intervalo de confianza(-)	699,35
Valoración	Intervalo de confianza(+)	701,54
	Min=90%	98,77
	Max=120%	
	Desviación estándar	1,62
	%CV	1,64
Disolución	Intervalo de confianza(-)	97,61
	Intervalo de confianza(+)	99,92
	Min=80%	97,1
	Desviación estándar	1,45
	%CV	1,50
Uniformidad de contenido	Intervalo de confianza(-)	96,06
	Intervalo de confianza(+)	98,13
	Max=15	5,13
	Desviación estándar	1,36
	%CV	26,60
	Intervalo de confianza(-)	4,16
	Intervalo de confianza(+)	6,10

Tabla 7. Fabricante de Activos y excipientes

Lote	Activo/Excipientes				
	Amoxicilina trihidrato compactada	Estearato de magnesio	Lauril sulfato de sodio	Croscarmelosa sodica	Cápsulas Amoxicilina 500 mg (azul/rey/amarillo)
3163555	Beta pharmaceutical LLC	Producciones químicas (proveedor Disan)	BASF	Colorcon	CI Farmacápsulas SA
3139461	Beta pharmaceutical LLC	Producciones químicas (proveedor Disan)	BASF	Colorcon	CI Farmacápsulas SA
3139462	Beta pharmaceutical LLC	Producciones químicas (proveedor Disan)	BASF	Colorcon	CI Farmacápsulas SA
3139463	Beta pharmaceutical LLC	Producciones químicas (proveedor Disan)	BASF	Colorcon	CI Farmacápsulas SA
3139464	Beta pharmaceutical LLC	Producciones químicas (proveedor Disan)	BASF	Colorcon	CI Farmacápsulas SA
3139465	Beta pharmaceutical LLC	Producciones químicas (proveedor Disan)	BASF	Colorcon	CI Farmacápsulas SA
3139466	Beta pharmaceutical LLC	Producciones químicas (proveedor Disan)	BASF	Colorcon	CI Farmacápsulas SA
3139467	Beta pharmaceutical LLC	Producciones químicas (proveedor Disan)	BASF	Colorcon	CI Farmacápsulas SA
3139468	Beta pharmaceutical LLC	Producciones químicas (proveedor Disan)	BASF	Colorcon	CI Farmacápsulas SA
3139469	Beta pharmaceutical LLC	Producciones químicas (proveedor Disan)	BASF	Colorcon	CI Farmacápsulas SA

Tabla 8. Operarios encargados de las diferentes etapas del proceso de fabricación de Amoxicilina 500 mg Cápsulas entre los lotes 3153555 y 3139469

Lote	Dispensación	Mezcla	Encapsulado		Envase primario
			Zanasi 40 zibo(33.000 Cápsulas/H)	Zanasi 40F IMA (39.000 Cápsula/H)	
3163555	Alex. H	Rubén. R	Claudia. M	N.A	Consuelo. A
3139461	Alex. H	Rubén. R	N.A	Patricia. M	Diana. G
3139462	Alex. H	Rubén. R	Claudia. M	N.A	Diana. G
3139463	Alex. H	Rubén. R	Claudia. M	N.A	Diana. G
3139464	Alex. H	Rubén. R	Claudia. M	N.A	Diana. G
3139465	Alex. H	Rubén. R	Claudia. M	N.A	Diana. G
3139466	Alex. H	Rubén. R	Patricia. M	N.A	Diana. G
3139467	Alex. H	Rubén. R	Patricia. M	N.A	Diana. G
3139468	Alex. H	Rubén. R	Patricia. M	N.A	Diana. G
3139469	Alex. H	Rubén. R	Claudia. M	N.A	Diana. G

De acuerdo a lo anterior, no hubo cambios en el fabricante de principio activo (Amoxicilina trihidrato compactada), demostrando que los cambios realizados en el proceso durante los diez lotes evaluados no impidieron la obtención de los resultados satisfactorios y reproducibles.

Los equipos utilizados en la fabricación de Amoxicilina 500 mg Cápsulas fueron: Mezclador doble cono, Encapsuladora Zanasi 40F ZIBO y como ruta alterna Encapsuladora Zanasi 40 IMA pero nueve de los diez lotes se llevaron a cabo por la ruta principal. Por último el tamaño del lote es de 257,285 Kg- 428.000Tabletas para los 10 lotes.

Es muy probable que el mayor efecto sobre la robustez del proceso la produzca el cambio de encapsuladora puesto que la cantidad de aspectos que pueden influenciar son más, tales como la velocidad, el ajuste asignado para cada dosificador, el cierre de la cápsula entre otros.

3.1.1.3 Resultados de capacidad y desempeño del proceso de fabricación. Las capacidades a corto plazo del proceso se expone en la Tabla 9, evaluadas para los atributos del peso, demuestran que el proceso es adecuado y capaz de producir productos cumpliendo las especificaciones de calidad, cumpliendo satisfactoriamente con las especificaciones, sin embargo los lotes 3139466 y 3139469 mantiene su estado capaz pero requiere de un control estricto.

El proceso de fabricación a largo plazo Tabla 10, evidencia que los atributos de calidad, desintegración, peso promedio, disolución, uniformidad de contenido cumplen con el criterio de aceptación por lo tanto, el proceso es adecuado y capaz de cumplir satisfactoriamente las especificaciones, mientras que la valoración del principio activo es parcialmente capaz, pero requiere de un control estricto ya que no está centrado dentro de los límites de especificación.

Tabla 9. Índices de capacidad a corto plazo

Parámetro	Criterio de aceptación	Lote/Resultado									
		3163555	3139461	3139462	3139463	3139464	3139465	3139466	3139467	3139468	3139469
	$C_p \geq 1$	1,87	1,86	1,62	1,59	1,57	1,67	1,59	1,60	1,67	1,59
Peso	$C_{pk} \geq 1$	1,80	1,85	1,57	1,56	1,52	1,65	1,56	1,43	1,62	1,47
	Desviación ST	6,24	6,27	7,19	7,34	7,45	6,99	7,36	7,29	7,00	7,36

Tabla 10. Índices de desempeño a largo plazo

Parámetro	Criterio de aceptación	Desviación estándar a largo plazo	Resultado
Desintegración	PPU \geq 1	0,40	3,31
Peso promedio	Pp \geq 1	1,53	7,62
	Ppk \geq 1		7,04
Ensayo de disolución	PPL \geq 1	1,45	3,93
Uniformidad de contenido	PPU \geq 1	1,36	2,41
Valoración del principio activo	Pp \geq 1	2,31	3,08
	Ppk \geq 1		1,80

3.1.1.4 Resultados de estabilidad del proceso de fabricación.

- Intralotes. Se evalúa la estabilidad del proceso de fabricación de Amoxicilina 500 mg para el atributo del peso a partir de las cartas de control, observando que se encuentra dentro los límites de control y no se observa cambios en las tendencias de los subgrupos. En todos los lotes se comprobó la distribución normal de los datos con ayuda del histograma en donde se evidencio que el de los datos tiene una tendencia hacia el límite superior de la campana de gauss. Para los demás atributos de calidad desintegración, valoración, disolución y uniformidad de contenido los resultados se encuentran dentro de especificación
- Interlotes. Los criterios evaluados (desintegración, peso disolución, uniformidad de contenido) se encuentran dentro de especificación, el atributo de valoración del principio activo se encuentra bajo control estadístico. Un concepto más confiable sobre el estado de control del proceso respecto a la valoración de principio activo, se puede lograr una vez se ejecuten las etapas de calificación, debido al aumento en la cantidad de datos.

3.1.1.5 Conclusión de la evaluación preliminar. A partir de los resultados obtenidos en la evaluación preliminar por recopilación de datos históricos por lote se puede concluir que el proceso para la fabricación de Amoxicilina 500 mg demuestra:

- Repetibilidad y reproducibilidad. Todos los parámetros de control en proceso y atributos del producto terminado cumplieron con las especificaciones establecidas, en relación a la determinación de nivel de robustez del proceso no hubo cambios en el fabricante del principio activo sin embargo en los equipos utilizados en la fabricación de Amoxicilina 500 mg nueve de los diez lotes se llevaron a cabo en la encapsuladora Zanasi 40 F ZIBO y uno de ellos

por las Zanasi 40 IMA. Por lo que resulta necesario tener en cuenta este y más cambios que se presenten en el proceso de fabricación durante la ejecución de la calificación de desempeño del proceso (PQ)

- Capacidad. Todos los atributos de calidad demostraron la capacidad de proceso de fabricación cumplen con el criterio de aceptación es decir, el proceso es adecuado y capaz de producir productos cumpliendo especificaciones o tolerancias establecidas, sin embargo es necesario centrar los límites de especificación para los parámetro de peso en corto plazo y valoración a largo plazo.
- Estabilidad. En términos generales los atributos de calidad (Desintegración, peso, disolución y uniformidad de contenido) permanecieron dentro de los límites de control calculados. Sin embargo se presentan bajas variabilidades, producto de ajustes por control al proceso, apagado y encendido del equipo.

Para continuar con la validación del proceso es necesario realizar la calificación de los equipos de producción involucrados, entendiéndose por Mezclador doble cono, encapsuladora y blíster, así mismo se debe realizar el seguimiento al proceso.

Adicionalmente se recomienda tener en cuenta para iniciar el PQ evitar en lo posible cambios en el personal operativo para las diferentes etapas de fabricación y medición, ya que reduce gran parte de la influencia de una de las fuentes de variación más comunes y significantes de cualquier proceso.

En conclusión el proceso actualmente desarrollado para la fabricación de Amoxicilina 500 mg cumple los requisitos y precisa continuar con la ejecución de la etapa de calificación de desempeño del proceso PQ.

3.2 ETAPA 2 CALIFICACIÓN DE DESEMPEÑO DEL PROCESO

El objetivo de esta etapa se evidencia si el proceso es capaz de fabricar Amoxicilina 500 mg Cápsulas de manera consistente y reproducible.

3.2.1 Calificación de instalaciones, sistemas de apoyo crítico y equipos. En Manufacturera mundial farmacéutica cuenta con un programa de mantenimiento preventivo de aplicación periódico según la criticidad de cada instrumento, equipo, sistema de apoyo crítico de manera que se realice los requisitos del sistema de calidad de la empresa y los requisitos de las BPM. Estas actividades de mantenimiento son prerequisite para la ejecución del programa de calificación de sistema de apoyo crítico y equipos el cual garantiza el correcto funcionamiento de estos.

Para la fabricación de Amoxicilina 500 mg Cápsulas al ser un proceso ya existente en el laboratorio farmacéutico, el mantenimiento de las instalaciones y la calificación de los sistemas de apoyo crítico (Sistema de agua purificada, aire comprimido, sistema de ventilación HVAC) se encuentran vigentes, mientras que para los equipos involucrados en la fabricación es necesario la calificación de instalación (IQ) y la calificación operacional (OQ) .Para cada equipo se debe elaborar el respectivo protocolo de calificación.

Así como para el anterior, con los demás equipos involucrados en el proceso de fabricación de Amoxicilina 500 mg Cápsulas se concluyó que cumplen los requisitos de calificación de instalación, sitio de ubicación y de seguridad de acuerdo a las especificaciones de fabricante, de las buenas prácticas de manufactura de MMF.

El siguiente nivel es la calificación operacional de los equipos, en la cual se busca verificar por medio de una serie de pruebas o ensayos específicos que estos operen y funciones satisfactoriamente en todo el rango operacional, incluyendo el desafío de las funciones mientras trabaja luego de paradas de máquina, arranques u intervenciones.

En el cuadro 16, se mencionan las pruebas a verificar para los equipos usados en la fabricación de Amoxicilina 500 mg Cápsulas.

Cuadro 21. Parámetros a verificación en la calificación OQ

Equipo	Parámetro operacional	Método/Ensayo
Mezclador Doble cono	Sistema eléctrico	Cuando el equipo está detenido, activar el sensor de presencia y luego accionar el pulsador que da inicio al proceso
	Temporizador	Cuando el equipo se encuentra en operación de forma intencional se activa el sensor de presencia
	Encendido/Apagado	Cuando el equipo está detenido pulsar la parada de emergencia y luego accionar el interruptor que da inicio al proceso.
	Sistema de mezclado	Pulsar intencionalmente el botón de parada de emergencia durante el proceso.

Cuadro 22.(Continuación)

Equipo	Parámetro operacional	Método/Ensayo
Encapsuladora	Sistema eléctrico	Deben activarse todas las partes eléctricas del equipo al accionar el interruptor principal
	Sistema alimentación de producto	El granulado / polvo debe ser alimentado automáticamente
	Sistema alimentación de cápsula vacía	El transporte de las cápsulas vacías por la bajante, la orientación y posicionamiento dentro de la estación de la mesa giratoria debe funcionar con exactitud
	Sistema de compresión, formación de taco	El sistema de punzones y matriz debe funcionar con exactitud, sin fricción y sin ruidos
	Mesa giratoria	La mesa debe girar de forma intermitente, garantizar el tiempo necesario para la apertura, llenado, cierre y expulsión
	Sistema de expulsión de cápsulas	El sistema automático de expulsión y desempolvado debe funcionar correctamente y las cápsulas salen del equipo desempolvadas y con una velocidad constante
	Sistema de limpieza	El equipo de limpieza (aspiradora) debe funcionar correctamente cuando se activa
	Sistema de vacío	La bomba de vacío debe proporcionar la presión negativa necesaria para separar las cápsulas de forma constante y confiable

Una vez se obtuvieron resultados satisfactorios, fue posible continuar con la siguiente actividad de esta etapa de validación de procesos.

3.2.2 Calificaciones de desempeño del proceso. El desarrollo de la calificación de desempeño se debe realizar sobre la producción rutinaria es decir bajo las condiciones normales acostumbradas en MMF, es decir el mismo procedimiento de fabricación, áreas, equipos, personal y controles en proceso acostumbrados, permitiendo demostrar un alto nivel de seguridad que el proceso usado actual es capaz de producir lotes comerciales cumpliendo con los atributos de calidad establecidos de una manera consistente y reproducible.

3.2.2.1 Procedimiento. Para el desarrollo de esta etapa se debe acompañar 3 lotes de producción, recopilando información de manera que permita analizar estadísticamente el ajuste del proceso tal como se ha diseñado es adecuado y capaz para generar lotes comerciales reproducibles que cumplan con sus especificaciones. Por lo anterior, la información y datos a recopilar (Cuadro 17) corresponden a atributos del producto en proceso y terminado, de acuerdo a lo estipulado en el proceso de fabricación para formas farmacéuticas sólidos, específicamente cápsulas.

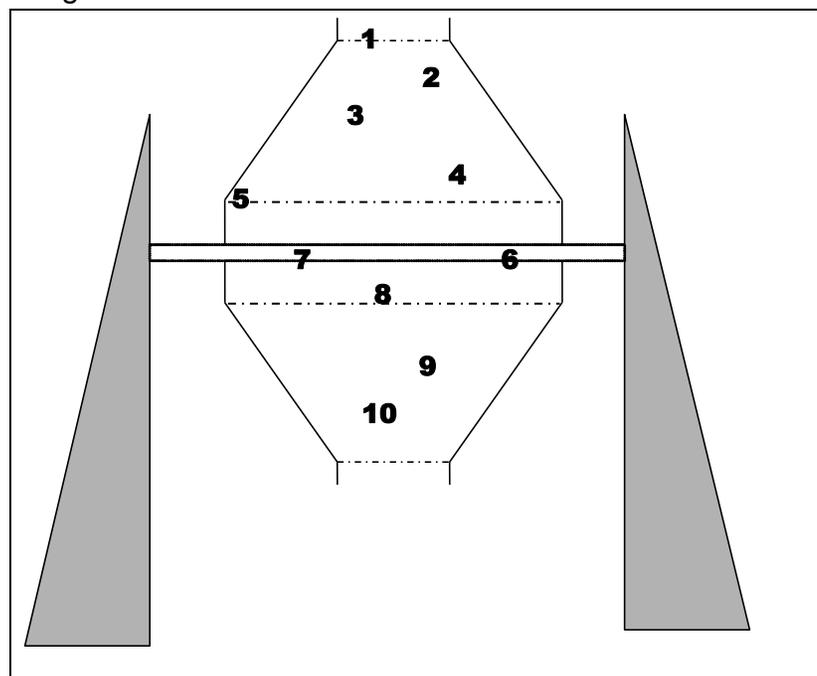
Cuadro 23. Prueba a recopilar en la ejecución de la calificación PQ

Etapa del proceso	Prueba	Técnica /Método
Dispensación	Orden de adición de materias primas	Cuantitativa
Ajuste por potencia	Calculo estadístico según la potencia del activo	Registro
Mezcla	Parámetros de operación de equipo	Registro
	Tiempo de mezcla	
	Uniformidad de mezcla Valoración	Técnica de análisis por HPLC (Según USP vigente)
Encapsulado	Parámetros de operación de equipo	Registro
	Descripción (Características organolépticas)	Cuantitativa
	Identificación	Técnica de análisis por HPLC (Según USP vigente)
	Desintegración	Técnica de análisis
	Disolución	Prueba <711> USP
	Uniformidad de unidad de dosificación	Técnica de análisis por HPLC (Según USP vigente)
	Peso	Física(Balanza)

A continuación se describe el procedimiento y plan de muestreo aplicado para las diferentes pruebas de acuerdo a la etapa del proceso de fabricación, teniendo en cuenta los lineamientos dados por la farmacopea de los estados unidos y documento de la FDA.

- Dispensación. Al realizar la dispensación de las meterías primas y excipientes se llevan al área de mezclado registrar el orden de adición de estas.
- Ajuste por potencia. Realizar los cálculos de acuerdo a la potencia del activo, para el dato real del peso óptimo, máximo y mínimo de una cápsula.
- Mezclado
- ✓ Parámetros de operación: registrar las condiciones necesarias en el equipo involucrado en esta etapa: Mezclador doble cono.
- ✓ Tiempos de mezcla: Registrar el tiempo que conlleva realizar esta etapa.
- ✓ Uniformidad de mezcla. Al finalizar la etapa se realizará un muestreo estratificado. Se definen 10 puntos de muestreo a lo largo del mezclador doble cono que representan las áreas de posible mezcla insuficiente en cada punto de muestreo seleccionado se tomarán 3 muestras en un rango de peso (571,6 -631,8 mg/Cápsula) equivalente al peso de 1 cápsula aproximadamente como se ilustra a continuación (Figura 10).

Figura 12. Puntos de muestreo mezclador Doble Cono



Llevar las muestras control de calidad y realizar valoración por técnica de análisis HPLC correspondiente al producto Amoxicilina 500 mg Cápsulas, Solo 1 muestra de cada punto será utilizada por Control de Calidad para realizar el respectivo análisis; las muestras restantes serán almacenadas adecuadamente por control de calidad y solo serán analizadas en caso tal que los resultados de las muestras analizadas inicialmente no cumplan con lo especificado.

$$mg \text{ de Amoxicilina/capsula} = \frac{Amt * Pst * Pot. \text{ std} * 2mL * 25mL * 20mL * Pprom}{Ast * Pmt * 20mL * 10mL * 2mL}$$

Dónde:

- Amt: Área promedio de la muestra
- Ast: Área promedio del estándar
- Pst: Peso del estándar en mg
- Pmt: Peso de la muestra en mg
- Potst: Potencia del estándar expresado en valor de 0 a 1.
- Peso molecular Amoxicilina trihidrato : 419,45
- Peso molecular Amoxicilina base: 365,40

- Encapsulado
- ✓ Parámetros de operación. Registrar las condiciones o ajustes necesarios en el equipo involucrado en esta etapa. Encapsuladora Zanasi ZIBO
- ✓ Descripción: Tomar 10 cápsulas al inicio ,10 cápsulas en la mitad y 10 al final luego seleccionar 5 al azar.
- ✓ Identificación. El tiempo de retención del pico principal de la solución muestra corresponde al de la solución estándar, según se obtiene en la valoración.
- ✓ Desintegración: Tomar 10 Cápsulas y llevar al equipo de desintegrado, realizar por triplicado.
- ✓ Disolución. Tomar 20 cápsulas durante el proceso de encapsulado y de esas seleccionar 6 unidades, realizar el ensayo bajo las condiciones establecidas en “Ensayo de disolución” según la metodología analítica correspondiente al producto Amoxicilina 500 mg Cápsulas (Anexo A)

Para calcular la cantidad en porcentaje de principio activo en la muestra se utiliza la siguiente fórmula:

% de Amoxicilina base disuleto por capsula

$$= \frac{Amt * Pst * Pot \text{ std} * 2mL * 900mL * 10mL}{Ast * 20mL * 10mL * 2mL * 500mg}$$

Dónde:

- Amt: Área promedio de la muestra.
 - Ast: Área promedio del estándar
 - Pst: Peso del estándar en mg
 - Pot.std: Potencia del estándar expresado en valor de 0 a 1.
 - 500 mg: Cantidad teórica del activo presente por cápsula
 - Peso molecular amoxicilina trihidrato: 419,45
 - Peso molecular Amoxicilina base 365,40
- ✓ Uniformidad de unidad de dosificación (Variación de peso): Tomar durante el proceso de encapsulado 30 cápsulas, seleccionar 10 unidades y calcular el valor promedio tomando como referencia el valor obtenido en la valoración, calcular el contenido de activo (%) para cada unidad en relación a su peso individual y el peso promedio encontrado. (Cuadro 18)

Calculo del valor de aceptación.

$$AV = |M - X| + ks$$

Cuadro 24. Criterio de aceptación para uniformidad de dosificación

X<98,5%	98,5%≤X≤T%	X>T%
M=98,5% entonces AV=98,5-X+ks	M=X, entonces AV=ks	M=T%, entonces AV=X- T+ ks

Dónde:

- X= Contenido promedio de las 10 unidades
- M=Valor de referencia
- T=101,93%(Valor de contenido deseado o teórico por unidad)
- K=constate de aceptabilidad
- 2,4 para n=10
- 2,0 para n=30
- S=desviación estándar de la muestra

Se cumple el requisito de uniformidad de dosificación si el valor de aceptación de las 10 unidades de dosificación es menor o igual a L1%, en donde L1=15,0.

- ✓ Peso: Cada 15 minutos tomar 10 cápsulas, determinar el peso de cada cápsula hasta obtener 20 registros.

Una vez se han establecido las pruebas que conforman la etapa experimental y la información a recopilar a cada una de ella, en el cuadro 19, se indican los

parámetros e validación para evaluar la capacidad y reproducibilidad del proceso de fabricación.

Cuadro 25. Parámetros de validación de PQ

	Atributos de calidad	Herramienta estadística
Producto en proceso	Desintegración	Cálculos estadísticos(interlotes) Cálculos estadísticos (Intralotes) Índices de desempeño
	Peso	Cálculos estadísticos (Intralotes-interlotes) Índices de desempeño Índices de capacidad Cartas de control (Intralotes-interlotes)
Producto en terminado	Valoración	Cálculos estadísticos (Interlotes-Intralotes) Índices de desempeño Índices de capacidad
	Ensayo de Disolución	Cálculos estadísticos (Interlotes-Intralotes) Índices de desempeño Índices de capacidad
	Uniformidad de unidad de dosificación	Cálculos estadísticos (Interlotes-Intra lotes) Índices de desempeño Índices de capacidad

Los criterios de aceptación para los atributos de calidad de acuerdo a los parámetros de validación establecidos, que permitan conformar la reproducibilidad capacidad y estabilidad del proceso de fabricación son:

- **Reproducibilidad.** Se busca al igual que en la evaluación preliminar, similitud entre los valores de un mismo atributo, bajo condiciones experimentales diferentes se evaluar por medio de cálculos estadísticos de manera que valor promedio se encuentre dentro del rango de los límites de especificación y preferiblemente centrado entre estos.

También se evalúa la robustez del proceso frente a cambios en los operarios encargados de las etapas del proceso de fabricación, equipos, tamaño de lote

- Capacidad y desempeño del proceso. A través del índice de capacidad se evalúa la aptitud del proceso para producir productos que cumplan con las especificaciones de calidad establecidas. Los criterios de aceptación para los índices de capacidad se encuentran en el cuadro 20.

Cuadro 26. Criterios de aceptación para los Cpk y Ppk en el PQ

Producto en proceso		
Atributos de calidad	Índices de capacidad	Índices de desempeño
Desintegración	N. A	PPU \geq 1
Peso promedio	Cp \geq 1	Pp \geq 1
	Cpk \geq 1	Ppk \geq 1
Producto en terminado		
Atributos de calidad	Índices de capacidad	Índices de desempeño
Ensayo de disolución	CPL \geq 1	PPL \geq 1
Uniformidad de dosificación	Cp \geq 1	Pp \geq 1
	Cpk \geq 1	Ppk \geq 1
Valoración del principio activo	Cp \geq 1	Pp \geq 1
	Cpk \geq 1	Ppk \geq 1

- Estabilidad. A manera de valoración, dado que es un proceso estable y no presenta causas de variación como las encontramos en la evaluación preliminar, se busca identificar cierta consistencia en cada atributo de calidad, en el proceso de manufactura a través del tiempo (a corto y largo plazo) y bajo las cartas de control se analiza la distribución de los puntos respecto a los límites de control calculados.

Como requisito de las BPM se evidencia para MMF, el protocolo de calificación de desempeño (PQ), para la fabricación de Amoxicilina 500 mg cápsulas. (Anexo I)

3.2.3 Resultados. La ejecución de la etapa de calificación. Consistió en el seguimiento a tres lotes consecutivos de manufactura de Amoxicilina 500 mg
Tabla 11

Tabla 11. Información general de los lotes evaluados en la calificación PQ

Requisito	LOTE		
	3145891	3148592	3147901
Orden de producción	2039551	2039552	2039956
Uso de la misma composición o fórmula maestra del producto	Cumple	Cumple	Cumple
Presentación comercial	Caja x 50 Cápsulas	Caja x 50 Cápsulas	Caja x 50 Cápsulas
Tamaño de lote	428.000 Cápsulas	428.000 Cápsulas	428.000 Cápsulas
Fecha de manufactura	16.06.15	17.06.15	18.07.15
Cumplimiento de todas las especificaciones o atributos de calidad	Cumple	Cumple	Cumple
Uso de la misma metodología de análisis para evaluar atributos de calidad	Cumple	Cumple	Cumple
Ausencia de re-procesos y/o conformidades	Cumple	Cumple	Cumple
C: Cumple		NC: No cumple	

La adición de materias primas en cada uno de los lotes, se realizó en el mismo orden como se sugiere en el protocolo de fabricación.

A continuación se presenta a manera de ejemplo la muestra de cálculos realizados para el lote 3147901 con sus respectivos análisis, ver plantillas de procesamiento de datos (Anexo H)

✚ Desintegración

- Cálculos estadísticos.

✓ Media del grupo o gran promedio.

$$\bar{X} = \frac{\sum Xi}{k} = \frac{(4.53 + 5.22 + 4.33)}{3} = 4,69$$

✓ Desviaciones estándar:

$$S = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (Xi - \bar{X})^2}{n - 1}} = 0,47$$

- ✓ Coeficiente de variación:

$$CV = \frac{\bar{S}}{\bar{X}} * 100$$

$$CV = \frac{0,46}{4,69} * 100$$

$$CV = 9,9\%$$

- ✓ Intervalo de confianza

$$IC = \bar{X} \pm t_{student \frac{\alpha}{2}, k-1} * \frac{s}{\sqrt{n}}$$

$$IC = 4,69 \pm 4,30 * \frac{0,46}{\sqrt{3}}$$

$$IC = 5,85; 3,53$$

El promedio obtenido en esta prueba experimental cumple satisfactoriamente. Sin embargo es necesario constatar que las cápsulas se disuelvan bajo el ensayo de disolución y actúen de acuerdo a las características para las que fueron diseñadas.

✚ Ensayo de disolución

- Cálculos estadísticos(Peso)
- ✓ Media del grupo o gran promedio.

$$\bar{X} = \frac{\sum Xi}{k} = \frac{13885,6}{20} = 694,28$$

- ✓ Desviaciones estándar

$$\bar{S} = \frac{\sum Si}{k} = \frac{193,07}{20} = 9,65$$

- ✓ Coeficiente de variación:

$$CV = \frac{\bar{S}}{\bar{X}} * 100$$

$$CV = 1,39\%$$

- ✓ Intervalo de confianza

$$IC = \bar{X} \pm t_{student \frac{\alpha}{2}, k-1} * \frac{s}{\sqrt{n}}$$

$$IC = 694,28 \pm 2,093 * \frac{9,65}{\sqrt{20}}$$

$$IC = 698,80 ; 689,76$$

- Índices de capacidad.
- ✓ Desviación inherente

$$\sigma_{ST} = \frac{\bar{s}}{C_4} = \frac{9,65}{0,9869} = 9,78$$

- ✓ Índices de capacidad a corto plazo

$$CP = \frac{USL - LSL}{6\sigma_{ST}} = \frac{734,7 - 664,7}{6 * 9,78} = 1,19$$

$$Cpk = \text{Min} \left[\frac{USL - \bar{X}}{3\sigma_{ST}}, \frac{\bar{X} - LSL}{3\sigma_{ST}} \right] = \text{Min} \left[\frac{734,7 - 694,28}{3 * 9,77}, \frac{694,28 - 664,7}{3 * 9,77} \right]$$

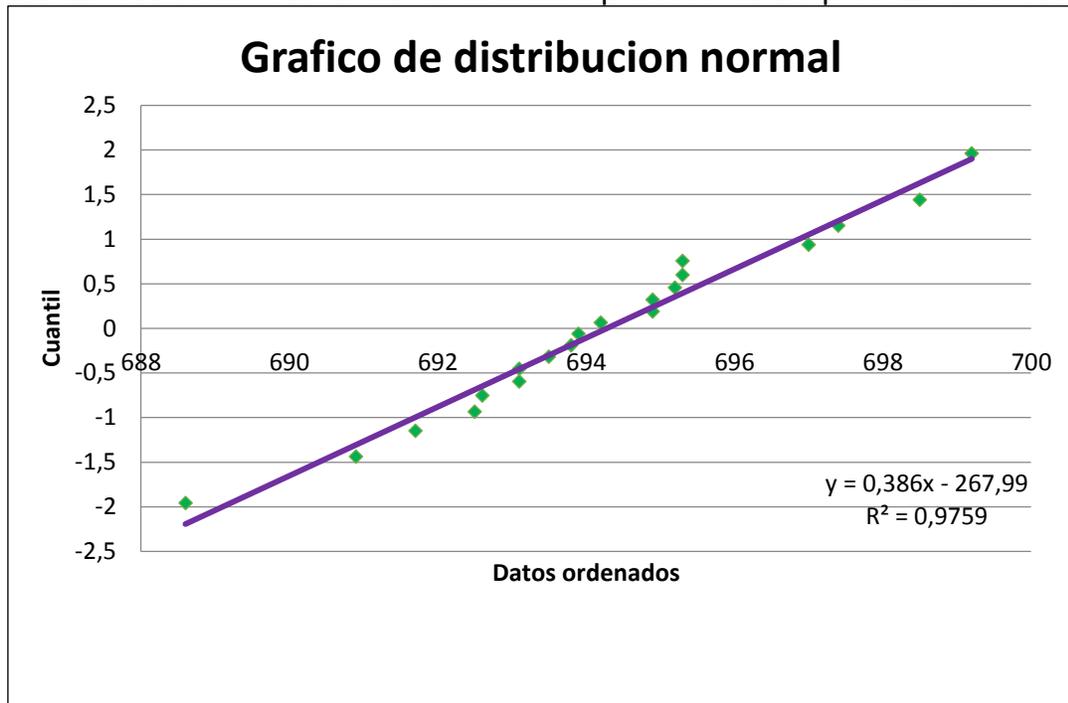
$$Cpk = \text{Min}[1,37; 1,01]$$

$$Cpk = 1,01$$

Los índices de capacidad cumplen con los criterios de aceptación establecida lo que significa que el proceso es adecuado y capaz de producir productos cumpliendo esta especificación de calidad. Para este lote, el proceso no se encuentra centrado sobre la especificación, lo cual es consecuencia de la presencia de valores próximos al límite inferior.

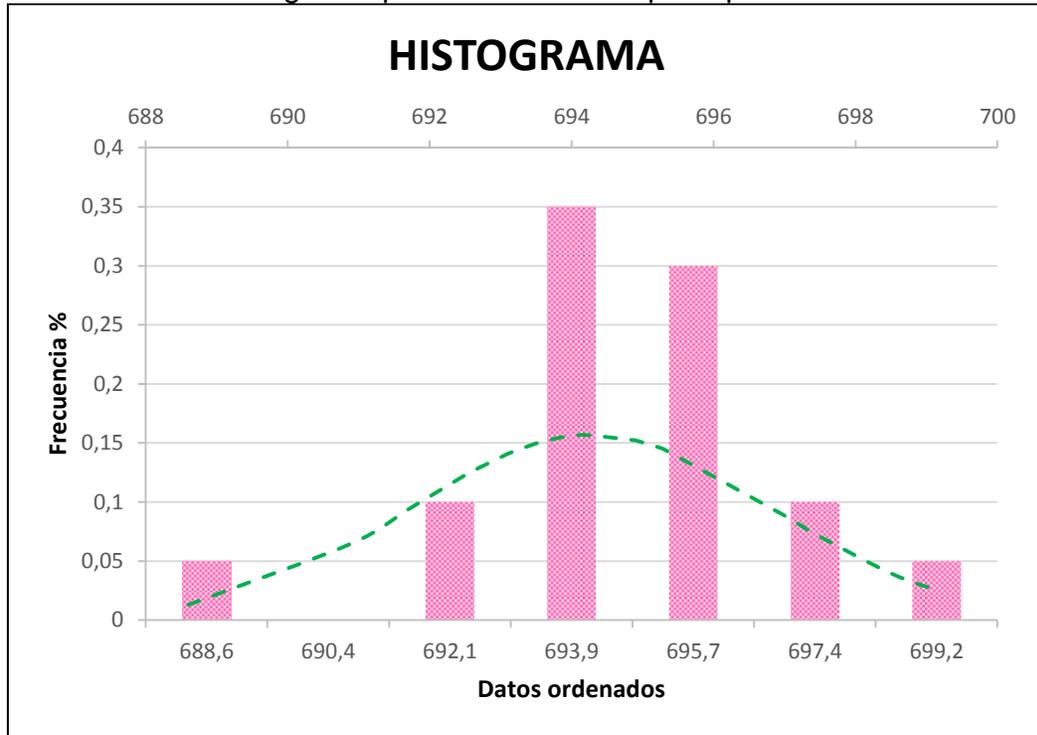
- Cartas de control

Grafica 7. Gráfico de distribución normal para el atributo peso LT 3145891



La distribución normal de los datos se verifica por medio del diagrama de distribución normal (Grafico 7), el cual arroja un coeficiente de correlación R^2 igual a 0,975, lo cual señala la aproximación de los datos a una línea recta

Grafica 8. Histograma para el atributo de peso para el LT 3145891



En el Histograma (Grafico 8), permite confirmar los resultados obtenidos en los cálculos estadísticos, al representa gráficamente que el peso de las cápsulas obtenidos con mayor frecuencia se encuentran sobre el valor deseado, respecto a los límites de especificación así como en la gráfica anterior la dispersión de los datos es baja.

- Límites para la carta o grafica X-barra

$$UCL = \bar{X} + A_3\bar{s} = 694,28 + 0,97 * 9,65 = 703,64$$

$$LC = \bar{X} = 694,28$$

$$LCL = \bar{X} - A_3\bar{s} = 694,28 - 0,97 * 9,65 = 684,91$$

$$\bar{X} + 2\sigma = \bar{X} + \frac{2A_3\bar{s}}{3} = 694,28 + \frac{2 * 0,97 * 9,65}{3} = 700,52$$

$$\bar{X} + \sigma = \bar{X} + \frac{A_3\bar{s}}{3} = 694,28 + \frac{0,97 * 9,65}{3} = 697,40$$

$$\bar{X} - \sigma = \bar{X} - \frac{A_3 \bar{s}}{3} = 694,28 - \frac{0,97 * 9,65}{3} = 691,15$$

$$\bar{X} - 2\sigma = \bar{X} - \frac{2A_3 \bar{s}}{3} = 694,28 - \frac{2 * 0,97 * 9,65}{3} = 688,03$$

- Límites para carta de desviación

$$UCL = B_4 \bar{s} = 1,71 * 9,65 = 16,50$$

$$LC = \bar{s} = 9,65$$

$$LCL = B_3 \bar{s} = 0,28 * 9,65 = 2,70$$

- Límites para carta E.W.M.A

$$\lambda = 0,2$$

$$UCL = \bar{X} + L\sigma_{ST} \sqrt{\frac{\lambda}{2-\lambda} * [1 - (1-\lambda)^{2i}]}$$

$$UCL = 694,28 + 2,7 * 9,93 \sqrt{\frac{0,2}{2-0,2} * [1 - (1-0,2)^{2(1)}]}$$

$$UCL = 699,64$$

$$LC = \bar{X} = 694,28$$

$$LCL = \bar{X} - L\sigma_{ST} \sqrt{\frac{\lambda}{2-\lambda} * [1 - (1-\lambda)^{2i}]}$$

$$LCL = 694,28 - 2,7 * 9,93 \sqrt{\frac{0,2}{2-0,2} * [1 - (1-0,2)^{2(1)}]}$$

$$LCL = 688,91$$

$$\lambda = 0,5$$

$$UCL = \bar{X} + L\sigma_{ST} \sqrt{\frac{\lambda}{2-\lambda} * [1 - (1-\lambda)^{2i}]}$$

$$UCL = 694,28 + 2,7 * 9,93 \sqrt{\frac{0,5}{2-0,5} * [1 - (1-0,5)^{2(1)}]}$$

$$UCL = 707,69$$

$$LC = \bar{X} = 694,28$$

$$LCL = \bar{X} + L\sigma_{ST} \sqrt{\frac{\lambda}{2-\lambda} * [1 - (1-\lambda)^{2i}]}$$

$$LCL = 694,28 - 2,7 * 9,93 \sqrt{\frac{0,5}{2-0,5} * [1 - (1-0,5)^{2(1)}]}$$

$$LCL = 680,87$$

Cada punto de las gráficas EWMA corresponde:

$$Z_i = \lambda \bar{X} + [(1-\lambda)Z_{i-1}]$$

Para λ igual a 0,2 y 0,5 respectivamente.

$$UCL = 699,64$$

$$LCL = 688,91$$

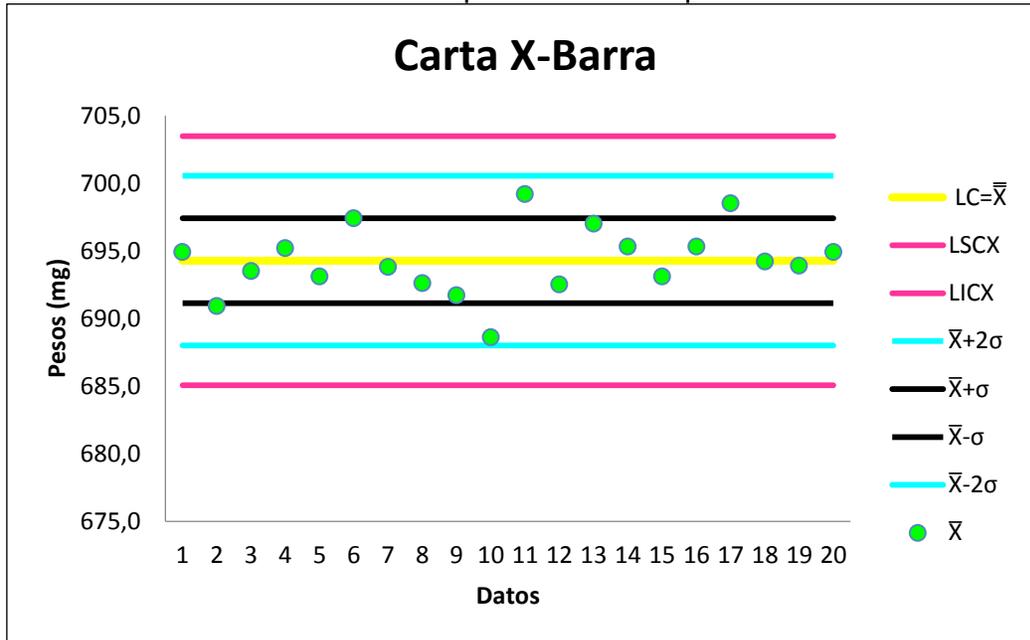
$$LC = 694,28$$

$$UCL = 707,69$$

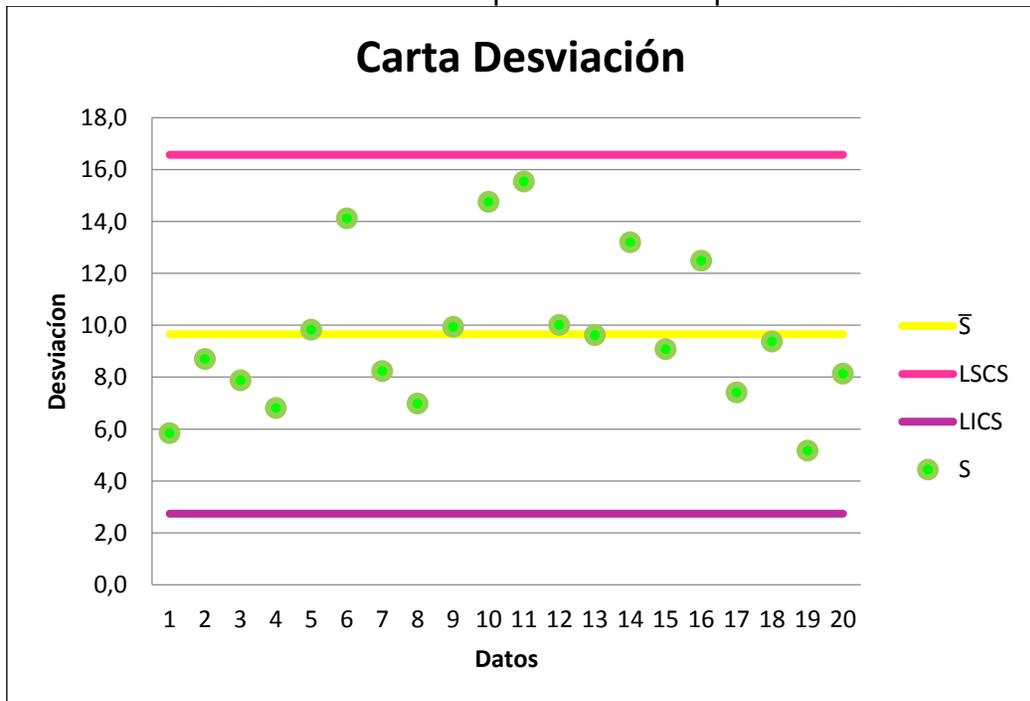
$$LCL = 680,87$$

$$LC = 694,28$$

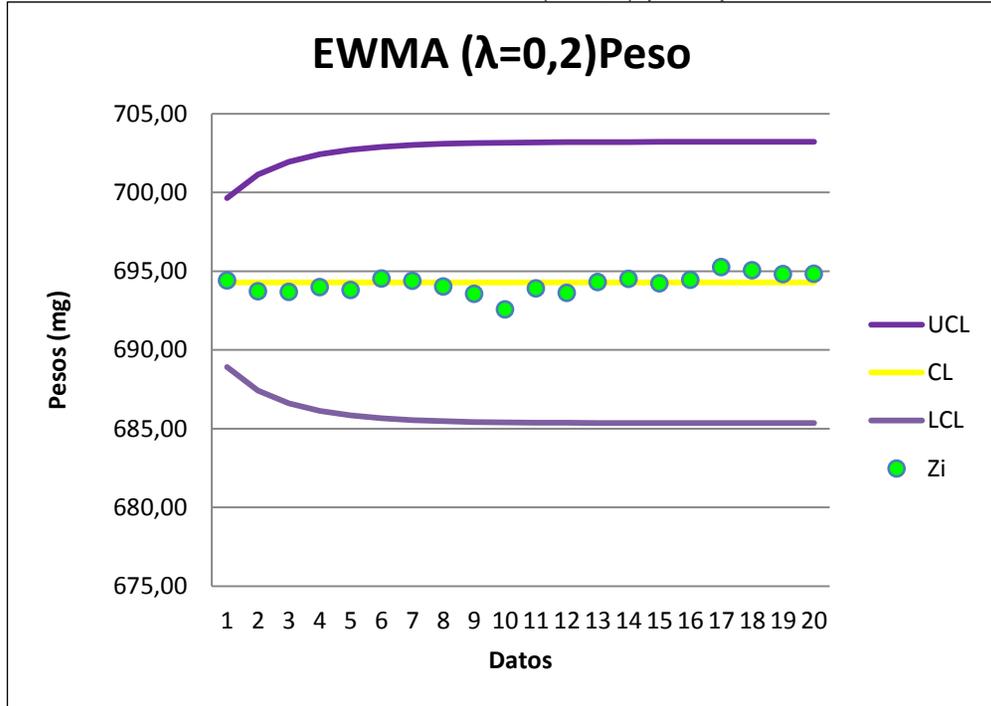
Grafica 9. Carta X-Barra para el atributo peso LT 3145891



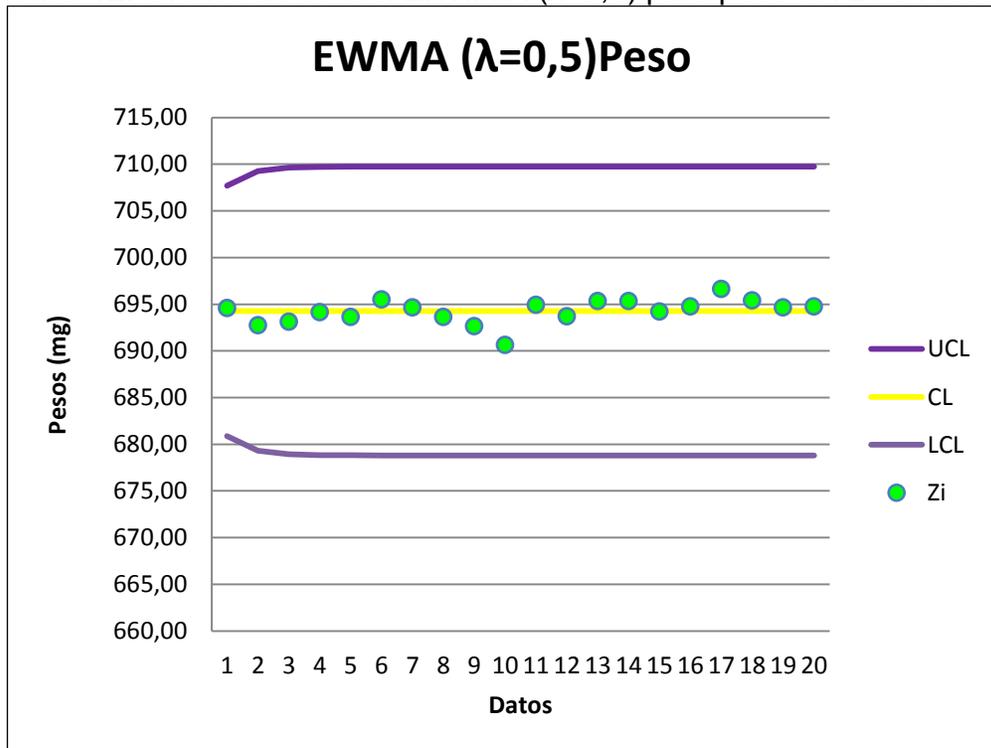
Grafica 10. Carta desviación para el atributo peso LT 3145891



Grafica 11. Grafica de control E.W.M.A ($\lambda=0,2$) para peso del LT 3145891



Grafica 12. Grafica de control E.W.M.A ($\lambda=0,5$) para peso del LT 3145891



Para analizar la estabilidad del proceso en la etapa de calificación la carta X-Barra (Grafico 9), para el atributo del peso en el Lote 3145891, demuestra que los datos se encuentra dentro de los límites de control, distribuyéndose uniformemente sobre la media. Por otro lado la carta s (Grafico 10), en general manifiesta un comportamiento con ausencia de causas especiales dado que los datos varían dentro de los límites de control, sin intervalos ni salirse de ellos. A su vez las cartas EWMA (Graficas 11 y 12) contienen los datos dentro de los límites de control oscilando cerca de la línea central, demostrando que no existen pequeños cambios en el proceso.

- ✚ Valoración del principio activo
 - Cálculos estadísticos.
- ✓ Media del grupo o gran promedio.

$$\bar{X} = \frac{\sum Xi}{k}$$

$$\frac{(99,6 + 98,5 + 102,0 + 101,0 + 100,1 + 99,8 + 100,3 + 100,7 + 100,0 + 100,2)}{10}$$

$$\bar{X} = 100,2$$

- ✓ Desviaciones estándar

$$\bar{S} = 0,92$$

- ✓ Coeficiente de variación

$$CV = \frac{\bar{S}}{\bar{X}} * 100$$

$$CV = \frac{0,92}{100,2} * 100$$

$$CV = 0,92$$

- ✓ Intervalo de confianza

$$IC = \bar{X} \pm t_{student \frac{\alpha}{2}, k-1} * \frac{s}{\sqrt{n}}$$

$$IC = 100,2 \pm 2,262 * \frac{0,92}{\sqrt{10}}$$

$$IC = 101,88; 99,56$$

Los datos analizados cumplen con los criterios de aceptación, el promedio contenido corresponde al valor central de la especificación. Adicional a esto, se encuentra baja variabilidad entre los datos y el intervalo de confianza se encuentra dentro de los límites de especificación.

- Índices de capacidad.
- ✓ Desviación inherente

$$\sigma_{ST} = \frac{\bar{s}}{C_4} = \frac{0,92}{0,97} = 0,94$$

- ✓ Índices de capacidad a corto plazo

$$CP = \frac{USL - LSL}{6\sigma_{ST}} = \frac{120 - 90}{6 * 0,95} = 5,29$$

$$Cpk = \text{Min} \left[\frac{USL - \bar{X}}{3\sigma_{ST}}, \frac{\bar{X} - LSL}{3\sigma_{ST}} \right] = \text{Min} \left[\frac{120 - 100,2}{3 * 0,94}, \frac{100,2 - 90}{3 * 0,94} \right]$$

$$Cpk = \text{Min}[7,02; 3,61]$$

$$Cpk = 3,61$$

Los índices de capacidad cumplen con los criterios establecidos.

✚ Ensayo de disolución

- Cálculos estadísticos
- ✓ Media del grupo o gran promedio.

$$\bar{X} = \frac{\sum Xi}{k} = \frac{98,09 + 91,53 + 98,17 + 90,82 + 99,02 + 93,89}{6} = 95,25$$

- ✓ Desviaciones estándar

$$\bar{s} = 3,64$$

- ✓ Coeficiente de variación

$$CV = \frac{\bar{s}}{\bar{X}} * 100$$

$$CV = 3,8\%$$

- ✓ Intervalo de confianza

$$IC = \bar{X} \pm t_{student \frac{\alpha}{2}, k-1} * \frac{s}{\sqrt{n}}$$

$$IC = 95.25 \pm 2.571 * \frac{3.64}{\sqrt{6}}$$

$$IC = 99,07; 91,44$$

- Índices de capacidad

- ✓ Desviación inherente

$$\sigma_{ST} = \frac{\bar{s}}{C_4} = 3,75$$

- ✓ Índices de capacidad a corto plazo

$$CPL = \frac{\bar{x} - LSL}{3\sigma_{ST}}$$

$$CPL = 1,36$$

Con los resultados obtenidos se puede asegurar que el producto libera el principio activo en la proporción adecuada respecto a un tiempo determinado, de manera que resulte efectivo en el cuerpo humano.

- ✚ Uniformidad de unidad de dosificación

- Cálculos estadísticos (peso)

- ✓ Media del grupo o gran promedio

$$\bar{X} = \frac{\sum Xi}{k}$$

$$= \frac{478,5 + 517,5 + 489,0 + 489,5 + 497,0 + 500,0 + 487,0 + 507,5 + 493,0 + 501,0}{10}$$

$$\bar{X} = \frac{\sum Xi}{k} = 496$$

- ✓ Desviaciones estándar

$$\bar{s} = 10,60$$

- ✓ Coeficiente de variación

$$CV = \frac{\bar{s}}{\bar{X}} * 100$$

$$CV = 2.1\%$$

- ✓ Intervalo de confianza

$$IC = \bar{X} \pm t_{\text{Student}}^{\alpha, k-1} * \frac{s}{\sqrt{n}}$$

$$IC = 496 \pm 2,262 * \frac{10,60}{\sqrt{10}}$$

$$IC = 503,58; 488,42$$

Los valores de aceptación obtenidos cumplen con el límite de especificación establecido; dando un buen indicio de la capacidad de homogenización del mezclador doble cono.

- Índices de capacidad. a corto plazo
- ✓ Desviación inherente. Aquella debida a causas comunes o corto plazo

$$\sigma_{ST} = \frac{\bar{s}}{C_4} = 2,29$$

- ✓ Índices de capacidad a corto plazo

$$CP = \frac{USL - LSL}{6\sigma_{ST}} = \frac{600 - 450}{6 * 2,29} = 2,29$$

$$Cpk = \text{Min} \left[\frac{USL - \bar{X}}{3\sigma_{ST}}, \frac{\bar{X} - LSL}{3\sigma_{ST}} \right] = \text{Min} \left[\frac{600 - 496}{3 * 2,29}, \frac{496 - 450}{3 * 2,29} \right]$$

$$Cpk = \text{Min}[3,18; 1,41]$$

$$Cpk = 1,41$$

Los cálculos estadísticos demuestran que cada una de las cápsulas valoradas que representan el lote fabricado, cuentan con la unidad de dosificación especificada para el producto. Asegurando también por medio del índice de capacidad y desempeño que el proceso cumple satisfactoriamente con el atributo crítico de calidad. De esta manera concluye el tratamiento de los datos obtenidos experimentalmente para este lote.

A continuación en la Tabla 12 se sintetizan los resultados intra-lote que conforman la calificación PQ del proceso y que permiten concluir sobre la misma.

3.2.3.1 Resultados de repetibilidad del proceso de fabricación

Tabla 12. Resultados de cálculos estadísticos intralotes

Intralotes				
Producto en proceso				
Atributo De calidad	Criterio de aceptación	Resultado		
		3145891	3145892	3147901
Descripción	Cápsulas tamaño 0 con cuerpo amarillo y tapa de color azul rey que contienen granulado de color blanco crema	Cumple	Cumple	Cumple
Humedad relativa del área Mezcla	Máximo 55%	44,37	45,43	48,83
Temperatura del área mezcla	Max=23 ° C Min= 19 ° C	20	20	20
Perdida por secado	3,0%	0,91	0,96	1,12
Desintegración (minutos)	Max=10min	4,15	4,05	4,69
	S	0,13	0,41	0,47
	%CV	3,1%	10,1%	9,9%
	Intervalo de confianza (+)	4,48	5,06	5,85
	Intervalo de confianza (-)	3,83	3,03	3,53
	Min=664,7 mg cápsular Max=734,7 mg	701,58	697,64	694,28
Peso (mg)	Desviación estándar	4,87	6,39	9,65
	%CV	0,69%	0,92%	1,39%
	Intervalo de confianza (+)	703,86	697,64	698,80
	Intervalo de confianza (-)	699,30	691,66	689,76

Tabla 12. (Continuación)

Intralotes				
Producto terminado				
Atributo De calidad	Criterio de aceptación	Resultado		
		3145891	3145892	3147901
Valoración	500,0 mg/cápsulas (450,0-600mg/cápsula) Equivale a no menos de 90,0% y no más de 120,0% de la cantidad declarada de Amoxicilina.	101,57	100,24	100,22
	S	1,42	0,36	0,92
	%CV	1,39%	0,36%	0,92%
	Intervalo de confianza (+)	102,58	100,50	101,88
	Intervalo de confianza (-)	100,56	99,98	99,56
Disolución	No menos de 80%(Q) de la cantidad declara de Amoxicilina se disuelve.	99,10	98,04	95,25
	S	1,06	2,22	3,64
	%CV	1,1%	2,3%	3,8%
	Intervalo de confianza (+)	100,21	100,37	99,07
	Intervalo de confianza (-)	97,98	95,70	91,44
Uniformidad de contenido (Variación de peso)	Máximo=600 Mínimo =450	500,95	501,20	496,00
	S	5,99	1,69	10,60
	%CV	1,2%	0,30%	2,1%
	Intervalo de confianza (+)	505,24	502,41	503,58
	Intervalo de confianza (-)	496,66	499,99	488,42

En la Tabla 16 se reportan los resultados obtenidos, junto a los criterios de aceptación correspondiente a la etapa de calificación de desempeño .En general, las medidas de todos los atributos están dentro de los límites de especificación.

3.2.3.2 Resultados de reproducibilidad del proceso de fabricación. En la Tabla 13, se observan los resultados de los cálculos estadísticos interlote para cada atributo de calidad, cada uno de estos cumple con su respectivo criterio de aceptación, presentando para el producto en proceso y producto terminado en la fabricación de Amoxicilina 500 mg; es decir la media obtenida está dentro del rango de los límites de especificación y en los parámetro como peso ,valoración de principio activo, uniformidad de contenido y disolución pertenecen específicamente al valor óptimo. Además los promedios de cada uno se encuentran dentro del intervalo de confianza calculado con un 95% de tolerancia.

Tabla 13. Cálculos estadísticos inter-lotes en la calificación PQ

Atributo de calidad	Criterio de aceptación	Resultados Inter lotes
Humedad relativa	Max=55	46,21
	Desviación estándar	2,33
	%CV	5,04%
	Intervalo de confianza(-)	40,42
	Intervalo de confianza(+)	51,99
Temperatura del área mezcla	Max=23	20,00
	Min=19	
	Desviación estándar	0,00
	%CV	0,00%
	Intervalo de confianza(-)	20,0
Desintegración	Intervalo de confianza(+)	20,0
	Max=10 min	4,29
	Desviación estándar	0,34
	%CV	8,03%
	Intervalo de confianza(-)	3,45
Peso (mg)	Intervalo de confianza(+)	5,13
	Min=664,7 mg	697,83
	Max=734,7 mg	
	Desviación estándar	3,65
	%CV	0,52%
Valoración	Intervalo de confianza(-)	706,89
	Intervalo de confianza(+)	688,76
	Min=90%	100,67
	Max=120%	
	Desviación estándar	0,77
Disolución	%CV	0,76%
	Intervalo de confianza(-)	98,75
	Intervalo de confianza(+)	102,58
	Min=80%	97,46
	Desviación estándar	1,98
Uniformidad de contenido	%CV	2,04%
	Intervalo de confianza(-)	92,54
	Intervalo de confianza(+)	102,37
	Máximo 600,0	499,38
	Mínimo 450,0	
Uniformidad de contenido	Desviación estándar	2,93
	%CV	1,47%
	Intervalo de confianza(-)	492,10
	Intervalo de confianza(+)	506,65

- Robustez del proceso de fabricación. A continuación en la Tabla 14, se presentan los cambios experimentales en operarios, equipos, tamaño de lote, para las materias primas no se obtuvieron diferencias ya que para los tres lotes evaluados fueron las mismas.

Tabla 14. Operarios responsables en la fabricación de Amoxicilina 500 mg

Lote	Dispensación	Mezcla	Operarios		Envase primario
			Encapsulado		
			Zanasi 40 Zibo(33.000 Capsulas/H)	Zanasi 40F IMA (39.000 Cap/H)	
3145891	Alex. H	Rubén. R	N.A	Claudia. M	Diana. G
3145892	Alex. H	Wilmer.C	N.A	Patricia. M	Diana. G
3147901	Alex. H	Wilmer.C	N.A	Claudia. M	Diana. G

Los equipos críticos en la fabricación de Amoxicilina 500 mg Cápsulas corresponden al Mezclador doble cono, la encapsuladora Zanasi 40 Zibo. Se establece un tamaño de lote 428.000 tabletas.

Por otro lado, el cambio de operarios en la etapa de mezcla y compresión tiene efectos, ya que es probable que los mayores efectos sobre la robustez del proceso puedan influenciar en la velocidad, ajuste de equipo, entre otras.

3.2.3.3 Resultados de capacidad del proceso en la calificación PQ

Tabla 15. Índices de capacidad del proceso en la calificación PQ

Parámetro	Criterio de aceptación	Resultado		
		3145891	3145892	3147901
Peso	$C_p \geq 1$	2,37	1,80	1,19
	$C_{pk} \geq 1$	2,24	1,54	1,01
	Desviación ST	4,93	6,48	9,78
Valoración del principio activo	$C_p \geq 1$	3,44	13,64	5,29
	$C_{pk} \geq 1$	2,65	9,31	3,61
	Desviación ST	1,45	0,37	0,94
Ensayo de disolución	$CPL \geq 1$	5,71	2,57	1,36
Uniformidad de unidad de dosificación	$C_p \geq 1$	4,06	14,38	2,29
	$C_{pk} \geq 1$	2,76	9,82	1,41
	Desviación ST	6,16	1,74	10,90

Como se observa en la Tabla 15 , en términos generales para los tres lotes evaluados la valoración del principio activo, ensayo de disolución y uniformidad de unidad de dosificación, el proceso es adecuado y capaz de cumplir especificaciones a corto plazo.

Sin embargo en los resultados de capacidad de proceso en la calificación de desempeño bajo el parámetro de peso del lote 3147901, se obtiene un C_p de 1,19 y un C_{pk} 1,01 el proceso es parcialmente capaz, pero se recomienda realizar un control estricto anualmente a un lote para comprobar su capacidad.

Para el atributo del peso, demuestran que el proceso es adecuado y capaz de producir, productos cumpliendo con las especificaciones de calidad, sin embargo para el lote 3147901 mantiene su estado capaz pero requiere de un control estricto.

3.2.3.4 Resultados de desempeño del proceso en la calificación PQ

Tabla 16. Índices de desempeño del proceso en la calificación PQ

Parámetro	Criterio De aceptación	Desviación estándar a largo plazo	Resultado
Desintegración	PPU \geq 1	0,34	5,59
Peso promedio	Pp \geq 1	3,65	3,19
	Ppk \geq 1		3,03
Ensayo de disolución	PPL \geq 1	1,98	2,93
Valoración del principio activo	Pp \geq 1	0,77	6,49
	Ppk \geq 1		4,62
Uniformidad de unidad de dosificación	Pp \geq 1	2,93	5,61
	Ppk \geq 1		4,75

Como se observa en la Tabla 16 se encuentran registrados los índices de desempeño para cada uno de los atributos de calidad los cuales cumplen con los criterios de aceptación, en consecuencia el proceso es adecuado y capaz de cumplir especificaciones a largo plazo.

3.2.3.5 Resultados de estabilidad del proceso de fabricación.

- Intralotes. Al realizar la evaluación de control estadístico del proceso de fabricación de Amoxicilina 500 mg de tres lotes, para el atributo de calidad peso permite concluir a partir de las cartas de control cumple satisfactoriamente con las especificaciones y mantiene estabilidad a lo largo del tiempo, presenta algunas variaciones.

Las causas que ocasionan esta conducta se deben principalmente al ajuste de maquina respecto a la formación del taco a través de la presión los punzones, el montaje de la mesa giratoria para la apertura, llenado, cierre y expulsión de las cápsulas, finalmente la velocidad a la que trabaje la encapsuladora.

Finalmente, es evidente como se ve afectado el proceso frente a paradas y arranques por actividades rutinarias del personal operativo, también se identificó que a través de los desajustes que se presenten en el proceso, el tiempo de uso del equipo y acumulación de material particulado generar variabilidad en el proceso

- Interlotes. Se observa la estabilidad que tiene cada una de las características de calidad del producto en proceso y producto terminado analizadas, se puede concluir que el proceso de fabricación no tiene ningún efecto a largo plazo.
- ✓ Envase primario. En la calificación PQ del proceso de fabricación de Amoxicilina 500 mg se contempla la etapa de envase primario, para confirmar la calidad del producto terminado no se ve afectado durante esta etapa del proceso.

Teniendo en cuenta los siguientes criterios de control

1. Codificado: Verificar el número de lote, fecha de elaboración y fecha de vencimiento que corresponde con los datos presentes en el registro de lote.
2. Termo-formado: Verificar la perfecta formación de burbujas y del grafilado.
3. Impresión: Verificar que los datos sean legibles y que estén completos.
4. Corte: Verificar que los bordes del blíster sean uniformes, simétricos y que no presentes imperfecciones.
5. Hermeticidad: Verificar que la unidades no presenten filtración y queden mojadas.
6. Análisis microbiológico: Ausencia de mesofilos aerobios, Hongos ,levaduras

El documento generado para MMF recopila los resultados correspondientes al "Informe de calificación de desempeño del proceso PQ/validación para la fabricación de Amoxicilina 500 mg (Anexo I), debidamente revalidado por las áreas responsables del proceso.

3.2.3.6 Conclusión de la calificación de desempeño (PQ). La calificación de desempeño o parte experimental de la validación del proceso corresponde a la segunda etapa de validación del proceso, en términos generales la fabricación de Amoxicilina 500 mg demostró que es:

- Repetibilidad y reproducibilidad. A partir de los cálculos de estadística básica realizados para los diferentes atributos de calidad, se evidencio la respetabilidad y reproducibilidad entre los resultados obtenidos.

La robustez del proceso fabricación de Amoxicilina 500 mg cápsulas, evidencia que para los atributos de calidad cumplen satisfactoriamente con el limite especificado respectivamente. Evidenciando que aunque se encuentran cambios

en el proceso experimentados entre lotes no impiden obtener resultados reproducibles respecto a esas características de calidad.

- **Capacidad.** En los atributos se evidencio la capacidad del proceso para cumplir con las especificaciones del producto previamente establecidas a corto y largo plazo. Se sugiere mejorar los resultados, especialmente para el atributo de peso donde se realice un control estricto para centrar los límites de especificación.
- **Estabilidad.** A través de los gráficos de control no se identificó puntos por fuera de los límites de control, se comprueba la estabilidad del proceso de producción a corto y a largo plazo. Sin embargo uno de los lotes evaluados aunque no se encuentran por fuera de la especificación su tendencia tiende al límite inferior debido a causas tales como paradas de máquina por actividades rutinarias del personal operativo o ajustes de equipo por lo que se deben reducir o evitar dichas causas de variabilidad.

De acuerdo a lo anterior el proceso de fabricación de Amoxicilina 500 mg Cápsulas cumple, con los criterios establecidos para la calificación de desempeño del proceso, por lo tanto es, es posible proceder con la siguiente etapa de validación; Verificación continua del proceso, en caso de presentar cambios en el protocolo de fabricación, ruta principal de equipos, producto en reproceso, producto no conforme o cambio en las materias primas se debe evaluar el impacto que tiene sobre la validación.

3.3 ETAPA 3 VERIFICACIÓN CONTINUA DEL PROCESO

El objetivo en esta etapa es asegurar que el proceso permanece en control y su status validado durante la fabricación de rutina.

El procedimiento para ejecutar la tercera etapa de validación del proceso de manufactura para Amoxicilina 500 mg cápsulas se encuentra en el Anexo G “Formato de re-evaluación para validaciones de proceso”

3.3.1 Estrategia de control del proceso de fabricación. A través de los resultados de la calificación de desempeño (PQ), se deben aplicar nuevos controles rutinarios en MMF. (Cuadro 21), para productos ya existentes de forma farmacéutica solida especialmente cápsulas, consiste en:

Cuadro 27. Estrategia de control para la fabricación de Cápsulas en MMF.

Producto	Etapas	Atributo de calidad controlado
Proceso	Encapsulado	Peso
		Desintegración
		Rendimiento
Terminado	Valoración	
	Disolución	
	Uniformidad dosificación	
	Análisis microbiológico	

3.3.2 Programa de control estadístico de proceso. Se debe suministrar al área de producción y QA los resultados obtenidos sobre la Capacidad y estabilidad del proceso en el PQ, Así como las plantillas de las cartas se control en producto en proceso y producto terminado para que sean utilizadas rutinariamente en los atributo de calidad, donde permita detectar o justificar las variaciones (Anexo H)

Para la capacidad de desempeño del proceso de fabricación de rutina y poder garantizar que permanece en estado de control y bajo las especificaciones, se propone el siguiente tratamiento ver cuadro 22.

Cuadro 28. Tratamiento de datos y determinaciones estadísticas

	Atributos de calidad	Herramienta estadística
Producto en proceso	Desintegración	Cálculos estadísticos(interlotes) Cálculos estadísticos (Intralotes) Índices de desempeño
	Peso	Cálculos estadísticos (Intralotes-interlotes) Índices de desempeño Índices de capacidad Cartas de control (Intralotes-interlotes)
Producto en terminado	Valoración	Cálculos estadísticos (Interlotes-Intralotes) Índices de desempeño Índices de capacidad
	Ensayo de Disolución	Cálculos estadísticos (Interlotes-Intralotes) Índices de desempeño Índices de capacidad
	Uniformidad de unidad de dosificación	Cálculos estadísticos (Interlotes-Intra lotes) Índices de desempeño Índices de capacidad

3.3.2.1 Criterios de aceptación. Reproducibilidad se determina por medio de cálculos estadísticos .La media deben estar entre los límites de especificación, preferiblemente corresponde al valor óptimo. Los intervalos de confianza deben incluir el valor de especificación. Cuadro 23

Cuadro 29. Criterio de aceptación para los Cpk y Ppk

Producto en proceso		
Atributos de calidad	Índices de capacidad	Índices de desempeño
Desintegración	N. A	PPU \geq 1
Peso promedio	Cp \geq 1	Pp \geq 1
	Cpk \geq 1	Ppk \geq 1
Producto en terminado		
Atributos de calidad	Índices de capacidad	Índices de desempeño
Ensayo de disolución	CPL \geq 1	PPL \geq 1
Uniformidad de dosificación	Cp \geq 1	Pp \geq 1
	Cpk \geq 1	Ppk \geq 1
Valoración del principio activo	Cp \geq 1	Pp \geq 1

Finalmente las caras de control serán la herramienta grafica para valorar la estabilidad del atributo de calidad.

3.3.3 Revisión del producto y su proceso. Se realiza de manera individual para cada lote, según el procedimiento estándar del plan maestro de validaciones de la compañía corresponde un periodo de 5 años contados a partir del año de finalización de la validación, sin embargo si presenta cambios respecto a reproducibilidad, capacidad y estabilidad, se evalúa su criticidad frente a la validación y de ser necesario se realiza una revalidación o un adendum a la validación inicial.

3.3.4 Control de cambios. La re-validación puede ser requerida a intervalos periódicos o cuando se han realizado cambios en equipos, sistemas de apoyo crítico, proceso o componentes los cuales pueden impactar en el estatus actual de la validación. La revalidación también puede ser una conclusión de la revisión anual de producto (PQR), como conclusión de una investigación de fallas, como resultado de un control de cambios o como conclusión de la revisión del producto desarrollada cada 5 años.

La magnitud de la re-validación dependerá de la naturaleza del cambio y como este impacta los diferentes aspectos del proceso previamente validado. Una vez identificado el cambio se establecerá la extensión de la revalidación de acuerdo a los siguientes criterios de la guía:

- Cambio crítico. Para cambios realizados a un proceso donde se modifica el protocolo de fabricación, ejemplo de esto es:
 - ✓ Transferencia de productos
 - ✓ Cambio de tamaño de lote
 - ✓ Cambio en operaciones unitarias
 - ✓ Cambio en las variables de controles en proceso

- ✓ Obtención de resultados fuera de especificación sin causa aparente.
- ✓ Modificación en la formulación de un producto
- ✓ Cambios en materias primas con cambios en las propiedades físicas (Por ejemplo lubricantes, diluyentes)

- Cambio mayor
 - ✓ Modificación de un equipo d un equipo de la misma clase
 - ✓ Modificación en una variable de control de una operación unitaria
 - ✓ Modificación en los criterios de aceptación según la metodología analítica
 - ✓ Cambio de especificación de producto terminado
 - ✓ Modificación de métodos analíticos.

- Cambio menor
 - ✓ Cambio en los materiales sin cambio en las especificaciones.
 - ✓ Cambio de personal operativo.

3.3.5 Informe de verificación continua del proceso. Una vez se recopile toda la información para verificar la continuidad del proceso de la fabricación de Amoxicilina 500 mg Cápsulas, el área de QA, control de calidad y en área de producción entregara el respectivo informe al área de validaciones anexando como soportes las plantillas cartas de control y cálculos estadísticos.(Anexo H)

4. DOCUMENTACIÓN DE LA VALIDACIÓN DE PROCESO

La FDA, la OMS y junto con el sistema de gestión de calidad ISO-9001, sugieren que todas las actividades desarrolladas en una industria farmacéutica, sean documentadas como evidencia y comunicación tanto interna como externa, es decir ya sea entre área de la compañía o con organismos externos. A continuación se describe el contenido general que debe tener cada uno de los documentos de la validación de procesos de fabricación.

4.1 PLAN ANUAL DE VALIDACIÓN DE PROCESO

Se establece mediante un plan anual, todos los procedimientos de manufactura a validar. Este plan se encuentra firmado y debidamente aprobado, los equipos y sistemas deben estar calificados antes de dar inicio a la validación de proceso.

4.2 METODOLOGÍA ANALÍTICA

Las especificaciones de análisis deben estar descritas en la metodología analítica debidamente autorizada por control de calidad.

4.3 PROCESO DE MANUFACTURA Y ENVASE PRIMARIO

Las especificaciones y condiciones del proceso, deben encontrarse descritas en el protocolo de fabricación debidamente aprobado y permanecer sin modificaciones durante el estudio de validación.

4.4 PROTOCOLOS

Un protocolo es el documento en el cual se establece de manera detallada el procedimiento o metodología experimental a seguir, incluyendo los parámetros, pruebas y características para realizar un trabajo de validación específico.

4.4.1 Protocolo/Reporte de calificación de equipos.

- Objetivo
- Responsable de las áreas involucradas
- Alcance
- Descripción de las pruebas
- Criterios de aceptación de que permitan evaluar los resultados
- Procedimiento para documentar y aprobar la calificación
- Revisión y aprobación del documento

4.4.2 Protocolo/Reporte de calificación de desempeño del proceso PQ

- Objetivo
- Responsables de las áreas involucradas
- Alcance
- Descripción del producto: Composición, atributos críticos de calidad, etc.
- Descripción del proceso
- Mención de las instalaciones, sistemas de apoyo crítico y equipos
- Descripción de las pruebas de validación
- Información a recopilar: Variables o parámetros del proceso de fabricación
- Plan de muestreo
- Tratamiento de los datos obtenidos: Métodos estadísticos
- Criterios de aceptación que permitan evaluar la capacidad y desempeño.
- Manejo de desviaciones
- Revisión y aprobación de protocolo.

4.5 INFORMES

En caso de observaciones, inesperadas, no conformidades, sugerencia o cualquier otra información de validez, se debe hacer mención en el protocolo /reporte. Finalmente así como los demás documentos se debe revisar y aprobar los informes emitidos por personal competente.

- Protocolo de calificación de desempeño (PQ)/Validación de proceso, para la fabricación de Amoxicilina 500 mg cápsulas Anexo I

5. CONCLUSIONES

- Se establecen los parámetros de validación para el proceso de fabricación de Amoxicilina 500 mg, evaluando con herramientas estadísticas la reproducibilidad, capacidad, desempeño y estabilidad del proceso encontrando en términos generales que tanto en la evaluación preliminar como en la calificación de desempeño PQ, tiene la idoneidad necesaria para fabricar un producto de calidad y que cumple con las especificaciones establecidas.
- Se genera la documentación del proceso de validación de Amoxicilina 500 mg, consiste en un protocolo/reporte, evidenciando la conformidad los principios de las BPM, que es proceso es idóneo para producir productos que cumplan las especificaciones de calidad que satisfacen al cliente.
- Se valida el proceso de fabricación de Amoxicilina 500 mg Cápsulas en manufacturera mundial farmacéutica versión 01 , siguiendo el plan maestro de validaciones de proceso vigente en la empresa que se fundamenta en los informes de la OMS y lineamientos más recientes de la FDA.

6. RECOMENDACIONES

- Se sugiere evaluar los tiempos de fabricación para no tener paradas en los equipos.
- Establecer charlas de capacitación al personal con la finalidad de que reciban entrenamiento continuo haciendo referencia en la importancia de su papel en el sistema de calidad y la importancia de las especificaciones establecidas en la calidad del producto terminado.
- Teniendo en cuenta que las cartas de control se puede estudiar la estabilidad del proceso, se recomienda llevar en tiempo real del proceso de fabricación de manera que los inspectores puedan observar el comportamiento del proceso y en caso de detecta encontrar variaciones sugerir acciones para poderlas eliminar.
- Realizar un estudio con otros productos que se fabriquen en el Manufacturera mundial Farmacéutica con la finalidad de asegurar la calidad de estos, utilizando el presente trabajo como referencia.

BIBLIOGRAFÍA

AMERICAN SOCIETY FOR TESTING AND MATERIALS. Standard practice for process and measurement capability indices. ASTM E2261-08 a. Pensilvania, Estados Unidos.2008.8

ÁNGELA LILIANA ALARCÓN RODRÍGUEZ Y LAURA NATALIA BUITRAGO MARTÍNEZ. Validación del proceso de producción de hidrocortisona crema 1% en Anglofarma S.A. Universidad de América, Bogotá, 2014.

BARRERA BECERRA, DIANA CLEMENCIA, Validación de la producción de shampo pioxinol en cosmepop, Universidad de América, Bogotá, 2001

FDA (CDER, CBER, CVM). Guideline on general principles of process validation. Rockvill, Estados unidos.2011

FDA/ICH (CDER and CBER) Q9.Quality risk management Rockville,Estados Unidos.2006,25 p.

FERRANDIS.Vanesa.Formas farmaceutica y vias de administracion . En Colegio oficial de farmacéuticos de Segovia Marzo,2013)<http://cofsegovia.portalfarma.com/_>

FRANCO FERNANDEZ, Leidy Johana. Propuesta para la validación de procesos de fabricación de medicamentos en el laboratorio farmacéutico Anglofarma S.A.Bogota, 2012,132p.Trabajo integral de grado (Ingeniero Químico).Fundación universidad de América, Facultad de ingenierías. Departamento de Ingeniería química.

_____, Standard guide for specification, design, and verification of pharmaceutical and biopharmaceutical manufacturing, systems and equipment ATSM E200-07. Pensilvania, Estados Unidos.2008.5p

_____, Standard guide for application of continuous quality verification to pharmaceutical and biopharmaceutical manufacturing. ASTM E2537-08 Pensilvania, Estados Unidos.2008.15p

_____, Sistema de gestión de calidad .Requisitos NTC-ISO 9001.Bogota D.C . 2008.35 p

_____,ICH Q8 Desarrollo farmaceutico 2009.28p

_____,ICH Q9 Guia para la industria 2009.28p

_____,ICH Q10 Sistema de calidad farmaceutico 2009.28p

INSTITUTO COLOMBIANO DE NORMAS TECNICAS Y CERTIFICACION, Documentación. Presentación de tesis, trabajo de grado y otros trabajos de investigación. Bogotá, ICONTEC.2008, 36p (NTC 1486)

_____, Referencias bibliográficas, contenido, forma y estructura. Bogotá, ICONTEC.2008, 33p. (NTC 5613)

Referencias documentales para fuentes de información electrónicas. Bogotá ICONTEC, 2008.23p. (NTC 4490)

LEIDY JOHANA FRANCO FERNÁNDEZ. Propuesta para la validación de procesos de fabricación de medicamentos en el laboratorio farmacéutico Anglopharma S.A. Universidad de América, Bogotá, 2012

NAVA NIETO, LILIANA. Proyecto de grado: Validación de los métodos de limpieza de la contaminación química para los equipos empleados en un área de fabricación no estéril de antibióticos betalactámicos. Universidad de América, Bogotá, 2003

ANEXOS

**ANEXO A.
METODOLOGÍA ANALÍTICA MAC I-052**

**ANEXO B.
INSTALACIONES DE PRODUCCIÓN EN MANUFACTURERA MUNDIAL
FARMACÉUTICA**

**ANEXO C.
SISTEMA DE AGUA PURIFICADA EN MANUFACTURERA MUNDIAL
FARMACÉUTICA.**

ANEXO D.
SISTEMA HVAC EN MANUFACTURA MUNDIAL FARMACÉUTICA

ANEXO E.
ORGANIGRAMA MANUFACTURERA MUNDIAL FARMACÉUTICA

**ANEXO F.
TABLE OF CONTENTS AND FORMULAS FOR CONTROL CHARTS**

ANEXO G.
FORMATO DE RE-EVALUACIÓN PARA VALIDACIONES DE PROCESO

**ANEXO H.
PLANTILLAS DE PROCESAMIENTO DE DATOS**

**ANEXO I.
PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE DESEMPEÑO (PQ)/VALIDACIÓN DE
PROCESO**