

UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN CRISTÓBAL
DE HUAMANGA

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

ESCUELA PROFESIONAL DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA



**Validación concurrente del proceso de fabricación
de Brimodin 100 mg/5mL en jarabe. Lima-2015**

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO PROFESIONAL DE
QUÍMICO FARMACÉUTICO

PRESENTADO POR EL:
Bach. LAPA HUAMÁN, Elmer

AYACUCHO - PERÚ
2017

ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS

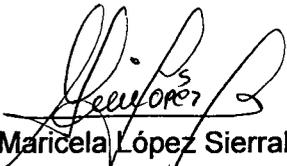
RD N° 061-2017-FCSA-UNSCH

Bach. Elmer Lapa Huamán

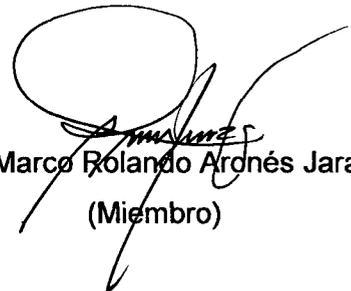
En la ciudad de Ayacucho, siendo las cuatro de la tarde del día diez de febrero del año dos mil diecisiete reunidos en el auditorio de la Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica de la UNSCH. Los miembros del jurado de sustentación de tesis Maricela López Sierralta, Marco Rolando Aronés Jara, Juan Paniagua Segovia y Édgar Cárdenas Landeo quién también actúa como secretario docente (a) encargado, para recepcionar la sustentación de tesis titulada "Validación Concurrente del proceso de fabricación de Brimodin 100mg/5mL en jarabe. Lima-2015" presentado por el bachiller en Farmacia y Bioquímica Elmer Lapa Huamán quién pretende optar el título de Químico Farmacéutico. El presidente inicia el acto de sustentación dando lectura a la resolución decanal N° 061-2017- FCSA-UNSCH e indicando al sustentante las pautas y tiempo de exposición y cediendo la palabra al sustentante par que inicie la exposición. Luego de la exposición, el presidente cede la palabra a los miembros del jurado calificador de la acotada tesis para que puedan realizar las observaciones o aclaraciones y preguntas y luego evaluarlas. Seguidamente el presidente solicita al sustentante y público asistente para que abandonen el auditorium momentáneamente, para que los jurados realicen las correspondientes calificaciones, cuyo resultado es:

Jurado	Texto	Exposición	Rta. Preg.	Promedio
Maricela López Sierralta	16	16	15	16
Marco Rolando Arones Jara	17	17	17	17
Juan Paniagua Segovia	16	16	16	16
Édgar cárdenas Landeo	17	17	17	17
			Promedio	17

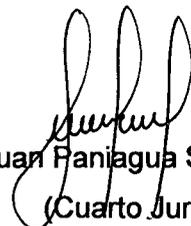
De la evaluación realizada, el sustentante obtuvo la nota promedio de diecisiete (17) de lo cual dan fe los miembros del jurado calificador estampando su firma al pie de la presente. Culmina el acto de sustentación siendo las seis de la tarde.



Maricela López Sierralta
(Miembro presidente (a))



Marco Rolando Arónes Jara
(Miembro)



Juan Paniagua Segovia
(Cuarto Jurado)



Édgar Cárdenas Landeo
(Asesor- Secretario)

A mis padres por su apoyo incondicional
y consejos para lograr mis metas.

AGRADECIMIENTOS

A mi *alma mater* Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga primera casa superior en nuestra ciudad.

A la Facultad de Ciencias de la Salud, en especial a la Escuela de Farmacia y Bioquímica y a la plana de docentes quienes día a día se esfuerzan para formar profesionales competentes.

A laboratorio Instituto Quimioterapéutico S.A. A la Q.F. Janeth Tenorio Mucha, al Q.F. Edgar Cárdenas Landeo. A todas las personas que de alguna forma me apoyaron en la ejecución y finalización de mi trabajo de investigación.

A mis padres, por la confianza y apoyo para finalizar el trabajo, también a las personas cercanas quienes me apoyaron con el desarrollo del presente trabajo.

ÍNDICE GENERAL

	Pág.
DEDICATORIA	iii
AGRADECIMIENTOS	v
ÍNDICE GENERAL	vii
ÍNDICE DE TABLAS	ix
ÍNDICE DE FIGURAS	xi
ÍNDICE DE ANEXOS	xiii
RESUMEN	xv
I. INTRODUCCIÓN	1
II. MARCO TEÓRICO	3
2.1. Antecedentes	3
2.2. Marco conceptual	4
2.2.1. Industria Farmacéutica	4
2.2.2. Validación	4
2.2.3. Proceso de producción	5
2.2.4. Validación de Proceso	5
2.2.5. Importancia de la validación	5
2.2.6. Tipos de validación	5
2.2.7. Desarrollo de la validación	6
2.2.8. Plan maestro de validación	7
2.2.9. Protocolos de la validación (PV)	7
2.2.10. Informe o reporte de validación (IV)	8
2.2.11. Calificación.	8
2.2.12. Herramientas Estadísticas Útiles Aplicadas a la Validación	8
2.2.13. Capacidad de proceso (Cp)	8
2.2.14. Índice de rendimiento (Cpk):	10
2.2.15. Cartas de Control X – R.	10
2.2.16. Anova (Análisis de Varianza)	11
2.2.17. Acetilcisteína	11
III. MATERIALES Y MÉTODOS	13
IV. RESULTADOS	21
V. DISCUSIÓN	33
VI. CONCLUSIONES	39
VII. RECOMENDACIONES	41

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	43
ANEXOS	45

ÍNDICE DE TABLAS

		Pág.
Tabla 1.	Aspecto de Brimodin 100mg/5 mL Jarabe, en la etapa de mezclado y envasado. IQFARMA. Lima – 2015	22
Tabla 2.	Valores de pH en la etapa de mezclado y envasado en los tres lotes de Brimodin 100mg/5mL Jarabe IQFARMA. Lima – 2015	23
Tabla 3.	Gravedad específica en la etapa de mezclado y envasado en los tres lotes de Brimodin 100mg/5mL Jarabe IQFARMA. Lima – 2015.	24
Tabla 4.	Identificación de Acetilcisteina en Brimodin 100mg/5mL en Jarabe de los lotes 1, 2 y 3, obtenidas por HPLC en el departamento de control de calidad, Lima - 2015.	25
Tabla 5.	Análisis de valoración (mg/5mL) en producto intermedio en los tres lotes de Brimodin 100mg/5mL Jarabe IQFARMA. Lima – 2015	26
Tabla 6.	Uniformidad de contenido de principio activo, al inicio, medio y final de envasado del lote 1 Brimodin 100mg/5mL Jarabe IQFARMA. Lima – 2015	28
Tabla 7.	. Uniformidad de contenido de principio activo, al inicio, medio y final en de envasado del lote 2 Brimodin 100mg/5mL Jarabe IQFARMA. Lima – 2015.	29
Tabla 8.	Uniformidad de contenido de principio activo, al inicio, medio y final de envasado del lote 3 Brimodin 100mg/5mL Jarabe IQFARMA, Lima – 2015.	30
Tabla 9.	Uniformidad de contenido de principio activo (%), el promedio de de inicio, medio y final de los tres lotes del envasado de Brimodin 100mg/5 mL Jarabe IQFARMA, Lima – 2015.	31
Tabla 10.	Capacidad de proceso (Cp) e índice de rendimiento (Cpk) al inicio, medio y final del producto final de los 3 lotes,de Brimodin 100mg/5mL Jarabe IQFARMA, Lima – 2015,	32

ÍNDICE DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1. Carta de control (X - R); análisis de uniformidad de volumen vertido al inicio, medio y final del producto final de Brimodin 100mg/5mL Jarabe, de los 3 lotes. IQFARMA. Lima – 2015.	27

ÍNDICE DE ANEXOS

	Pág.
Anexo 1. Flujograma del proceso productivo de Brimodin 100mg/5ml Jarabe. IQFARMA - Lima 2015.	47
Anexo 2. Tanque de Fabricación de 1200 litros de Brimodin 100 mg/5mL Jarabe. IQFARMA – 2015.	48
Anexo 3. Llenadora de Líquidos y suspensión Comas, de Brimodin 100mg/5mL Jarabe. IQFARMA – 2015.	49
Anexo 4. Análisis estadístico de uniformidad de contenido de principio activo (%), en distintas etapas del envasado de Brimodin 100 mg/5mL Jarabe, IQFARMA, 2015	50
Anexo 5. Análisis de capacidad de proceso (Cp) e índice de rendimiento (Cpk) de la etapa inicial en la etapa de envasado de Brimodin 100mg/5mL Jarabe IQFARMA, Lote 1. Lima – 2015, en programa estadístico MINITAB	51
Anexo 6. Análisis de capacidad de proceso (Cp) e índice de rendimiento (Cpk) de la etapa Medio en la etapa de envasado de Brimodin 100mg/5mL Jarabe IQFARMA, Lote 1. Lima – 2015, en programa estadístico MINITAB.	52
Anexo 7. Análisis de capacidad de proceso (Cp) e índice de rendimiento (Cpk) de la etapa Final en la etapa de envasado de Brimodin 100mg/5mL Jarabe IQFARMA, Lote 1. Lima – 2015, en programa estadístico MINITAB.	53
Anexo 8. Análisis de capacidad de proceso (Cp) e índice de rendimiento (Cpk) del lote 1 en la etapa de envasado de Brimodin 100 mg /5mL Jarabe IQFARMA. Lima – 2015, en programa estadístico MINITAB.	54
Anexo 9. Análisis de capacidad de proceso (Cp) e índice de rendimiento (Cpk) de la etapa inicio en la etapa de envasado de Brimodin 100mg/5mL Jarabe, Lote 2, IQFARMA. Lima – 2015, en programa estadístico MINITAB.	55
Anexo 10. Análisis de capacidad de proceso (Cp) e índice de rendimiento (Cpk) de la etapa Medio en la etapa de envasado de Brimodin 100mg/5mL Jarabe, Lote 2, IQFARMA. Lima – 2015, en programa estadístico MINITAB.	56

Anexo 11.	Análisis de capacidad de proceso (Cp) e índice de rendimiento (Cpk) de la etapa Final en la etapa de envasado de Brimodin 100mg/5mL Jarabe, Lote 2, IQFARMA. Lima – 2015, en programa estadístico MINITAB.	57
Anexo 12.	Análisis de capacidad de proceso (Cp) e índice de rendimiento (Cpk) del lote 2 en la etapa de envasado de Brimodin 100mg / 5 mL Jarabe IQFARMA. Lima – 2015, en programa estadístico MINITAB.	58
Anexo 13.	Análisis de capacidad de proceso (Cp) e índice de rendimiento (Cpk) de la etapa inicio en la etapa de envasado de Brimodin 100mg/5mL Jarabe, Lote 3, IQFARMA. Lima – 2015, en programa estadístico MINITAB	59
Anexo 14.	Análisis de capacidad de proceso (Cp) e índice de rendimiento (Cpk) de la etapa Medio en la etapa de envasado de Brimodin 100mg/5mL Jarabe, Lote 3, IQFARMA. Lima – 2015, en programa estadístico MINITAB.	60
Anexo 15.	Análisis de capacidad de proceso (Cp) e índice de rendimiento (Cpk) de la etapa Final en la etapa de envasado de Brimodin 100mg/5mL Jarabe, Lote 3, IQFARMA. Lima – 2015, en programa estadístico MINITAB.	61
Anexo 16.	Análisis de capacidad de proceso (Cp) e índice de rendimiento (Cpk) del lote 3 en la etapa de envasado de Brimodin 100mg/5mL Jarabe IQFARMA. Lima – 2015, en programa estadístico MINITAB.	62
Anexo 17.	Técnica analítica validada de Brimodin 100 mg/5mL Jarabe.	63
Anexo 18.	Matriz de consistencia.	64

RESUMEN

El presente trabajo de investigación se realizó en el Laboratorio IQFARMA S.A. Lima 2015, tiene como objetivo principal validar el proceso de fabricación de los tres lotes consecutivos de Brimodin 100 mg/5mL jarabe, empleándose herramientas estadísticas como: Capacidad de proceso (Cp), índice de rendimiento (Cpk), cartas de control X-R y parámetros fisicoquímicos como (aspecto, pH, gravedad específica, valoración, identificación de Acetilcisteína, volumen vertido, uniformidad de contenido y la capacidad de proceso. Los resultados de los parámetros fisicoquímicos del producto se encuentran dentro de especificación, como: Aspecto es conforme para los tres lotes, pH lotes 1 (6,82); 2 (6,72) y 3 (6,85), gravedad específica lotes, 1(1,091); 2 (1,088) y 3 (1,089); valoración lotes, 1 (103,2 %) 2 (101,5%) y 3 (100,9%) e identificación para los tres (positivo). Los resultados de la Cp señalan que el proceso es muy capaz, evaluando en conjunto el lote 3 es capaz, uniformidad en cada una de sus etapas: inicial (lote 1: 4,84; lote 2: 16,47 y lote 3: 3,75); media (lote 1: 3,37; lote 2: 12,77 y lote 3: 3,61) y final (lote 1: 3,01; lote 2: 27,63 y lote 3: 2,88). Así mismo, por cada lote en su conjunto (etapa inicial, media y final) se obtiene valores de Cp de: lote 1: 2,12; lote 2: 3,93 y lote 3: 1,87; en la uniformidad de contenido de principio activo de Brimodin 100 mg/5mL jarabe, los tres lotes son estadísticamente diferentes ($p < 0.05$). Con las cartas de control X-R, el análisis de la uniformidad de volúmenes para cada lote durante el envasado en sus tres etapas de muestreo, se aprecia mejor linealidad en valores de la media y el rango para los lotes 2 y 3, caso contrario ocurre para el lote 1. Concluyendo que el proceso de fabricación de Brimodin 100 mg / 5mL Jarabe, se encuentra dentro de la especificación establecida pero estadísticamente algunos parámetros no cumplen con los requisitos de estudio, por ello se recomienda realizar estudio de un cuarto lote.

Palabras claves: Validación, Proceso, Brimodin 100 mg/5mL Jarabe. Capacidad de proceso.

I. INTRODUCCIÓN

El problema inherente que siempre ha existido en la industria farmacéutica es el control de sus procesos, viéndose afectada la calidad del producto farmacéutico; algunos problemas críticos que afectan la seguridad y eficiencia del producto son los que a continuación se mencionan: con respecto al control de procesos estos pueden ser causadas por deficiencias en el control y la medición de variables operativas; necesidad de la detección de fallas, hay que considerar los tiempos muertos largos para la detección de errores; la falta de visualización de las variables de proceso; el que no se cuente con información histórica para rastrear fallas; problemas con respecto a la calidad de los insumos; productos intermedios y terminados fuera de especificaciones; fallas y deficiencias por parte de los equipos que intervienen en la manufactura de productos.¹

Es en este aspecto es necesario estandarizar y demostrar documentadamente el proceso de fabricación de un medicamento esencial como la Acetilcisteína, para ello se sometió a pruebas analíticas todo el proceso de fabricación del medicamento en mención, realizando el análisis y evaluación de tres lotes consecutivos del medicamento, fabricados en un laboratorio certificado, se realizó de forma adecuada y cumpliendo aquellos parámetros de calidad que se han establecido previamente y este grado de seguridad tan solo lo proporcionan los procesos de validación.²

Llegar a las especificaciones previstas de los medicamentos requiere garantizar que cada una de las etapas de fabricación se realice de forma consistente y repetitiva; cumpliendo aquellos parámetros de calidad que se han establecido previamente.²

En la validación de procesos no sólo es importante que los resultados se encuentren dentro de las especificaciones establecidas, sino comprobar con las herramientas estadísticas la variabilidad del proceso.

Por lo tanto la validación de procesos es necesario para los siguientes aspectos: la reducción de costes, derivados del ahorro en el número de muestras a controlar, el propio coste del control, la disminución de anomalías en los productos y por ende de rechazos, retratamientos y re-controles; pero, la más importante es la garantía que proporciona al fabricante ya que un proceso validado "es un proceso sin problemas para producir calidad". Otra razón importante es la mejora de la logística interna del flujo de fabricación (se pueden adecuar los tiempos de suministro y espera al flujo real) y la inestimable ventaja de detectar a tiempo los errores (detectar una anomalía en la misma fase donde se produce gracias a los indicadores de control del proceso). Por supuesto la última razón viene impuesta por las exigencias de las autoridades sanitarias.²

Los objetivos trazados en esta investigación fueron:

Objetivo General

Validar el proceso de fabricación de tres lotes consecutivos de Brimodin 100mg/5mL en jarabe.

Objetivos Específicos

- Evaluar la uniformidad de resultados del análisis de parámetros fisicoquímicos como: pH, gravedad específica, identificación de Acetilcisteína y valoración de Brimodin 100mg/5mL en jarabe en producto intermedio y producto final.
- Determinar la uniformidad de contenido y capacidad de proceso de Brimodin 100mg/5mL en jarabe en producto final

II. MARCO TEÓRICO

2.1. Antecedentes

Cisneros, en la validación concurrente del proceso de fabricación de Metronidazol 125 mg/5mL suspensión oral, llegó a determinar uniformidad de los resultados de análisis de distintas etapas del proceso, inicio, medio y final de los tres lotes. Así como también, la capacidad de proceso (Cp), índice de rendimiento (Cpk) y cartas de control X-R.³

Villacorta, en la validación concurrente del proceso de fabricación de Cefalexina 500 mg (Alexcef) tabletas, concluye que los resultados obtenidos en la evaluación de cada una de las fases se encuentran dentro de las especificaciones establecidas, como las constantes fisicoquímicas, uniformidad de contenido y el análisis de la carga microbiana.⁴

Castro, en la validación concurrente del proceso de fabricación de la Amoxicilina 250 mg tabletas recubiertas, concluyó que los resultados de parámetros analizados en este proceso se encuentran dentro de especificaciones establecidas por la USP 27 (Farmacopea de Estados Unidos) en las diferentes etapas del proceso de fabricación para este producto validado.⁵

En un estudio realizado por Isidro, en el proceso de fabricación de tabletas de Glibenclamida 5mg, se sometieron a pruebas tres lotes consecutivos de dicho medicamento, con la finalidad de medir estadísticamente la variabilidad entre estos lotes, demostrándose después que existe diferencia significativa con un $p < 0,05$ entre el inicio, medio y final de los tres lotes.⁶

Tello, con el fin de demostrar que el proceso de recubrimiento de tabletas de Naproxeno Sódico 550 mg no repercute en la concentración final de dicho activo, se validó el proceso de recubrimiento de tres lotes consecutivos. Los resultados obtenidos en base a la evaluación del producto terminado fueron para el primer lote una concentración de activo de 100.44%, para el segundo lote una concentración de activo de 100.33% y para el tercer lote una concentración de

activo de 99.30% siendo la especificación evaluada el rango comprendido entre el 90% y el 110%.⁷

Flores, realizó un proyecto de investigación que consistía en una validación concurrente del proceso de fabricación de tabletas recubiertas de Amoxicilina 500 mg de tal manera que se estableciera una evidencia documentada de que el proceso fuese capaz de cumplir en forma consistente y repetitiva las especificaciones establecidas. Se estudió tres lotes consecutivos y a cada uno de ellos se les evaluó en las fases de granulado, comprensión y recubrimiento dando como resultado para cada etapa, valores dentro de especificaciones según lo establecido.⁸

2.2. Marco conceptual

2.2.1. Industria Farmacéutica

La industria farmacéutica es un importante elemento de los sistemas de asistencia sanitaria de todo el mundo; está constituida por numerosas organizaciones públicas y privadas dedicadas al descubrimiento, desarrollo, fabricación y comercialización de medicamentos para la salud humana y animal. Su fundamento es la investigación y desarrollo (I+D) de medicamentos para prevenir o tratar las diversas enfermedades y alteraciones. Los principios activos que se utilizan en los medicamentos presentan una gran variedad de actividades farmacológicas y propiedades toxicológicas. Los modernos avances científicos y tecnológicos aceleran el descubrimiento y desarrollo de productos farmacéuticos innovadores dotados de mejor actividad terapéutica y menos efectos secundarios.⁹

2.2.2. Validación

La validación es toda acción que demuestra, en forma documentada, que un proceso, equipo, material, actividad o sistema conduce a los resultados previstos. Prestándose especial atención a la validación de procedimiento de proceso, limpieza y de los métodos analíticos de productos farmacéuticos.¹⁰

La validación se define como el establecimiento de pruebas documentales que aportan un alto grado de seguridad de que un proceso planificado se efectuará uniformemente en conformidad con los resultados previstos especificados. Los estudios de validación son aplicables a las pruebas analíticas, los equipos, los sistemas y servicios del establecimiento (como aire, agua, vapor) y procesos (como el de fabricación, limpieza, esterilización, llenado estéril, liofilización, etc.). Es preciso demostrar que cada paso del proceso de fabricación de un

medicamento se efectúa según lo previsto. Los estudios de validación verifican el sistema en estudio y en condiciones de prueba extremas semejantes a las que cabría esperar durante el proceso, a fin de comprobar que dicho sistema está bajo control. Una vez que el sistema o proceso se ha validado, cabe prever que permanezca bajo control, siempre y cuando no se hagan cambios en el mismo. Si se producen modificaciones o surgen problemas, o si un equipo se sustituye o se cambia de ubicación, habrá que efectuar la revalidación. Los equipos y procesos de importancia crítica se revalidan en forma sistemática a intervalos adecuados a fin de demostrar que el proceso sigue bajo control.¹²

2.2.3. Proceso de Producción

Es el conjunto de actividades relacionadas y ordenadas con las que se orientan a la transformación de ciertos elementos. De esta manera, los elementos de entrada (conocidos como factores) pasan a ser elementos de salida (productos), tras un proceso en el que se incrementa su valor¹³.

2.2.4. Validación de proceso

Se entiende por proceso una serie de funciones y actividades mutuamente relacionadas en las que intervienen diversas acciones y equipos determinados, que está diseñado para producir un resultado definido. Para validar la reproducibilidad y consistencia de un proceso, el proceso definido completo se lleva a cabo utilizando equipos validados, de conformidad con el procedimiento establecido, por lo general tres veces como mínimo. El proceso tendrá que satisfacer en forma adecuada y uniforme todos los criterios de aceptación cada vez para que pueda considerarse un proceso validado.¹⁴

2.2.5. Importancia de la validación

Se válida para obtener productos de calidad a la vez optimiza los procesos y reduce los costos, sin procesos validados y controlados es imposible garantizar la calidad del producto.¹³

2.2.6. Tipos de Validación

- **Validación retrospectiva**

Se define como el estudio que se lleva a cabo para demostrar y establecer una evidencia documentada de que un proceso hace lo que está previsto basado en resultados obtenidos con la información histórica del producto involucrado. Está basada principalmente en la revisión y análisis de la información histórica del mismo, se realiza en productos que se encuentran en el mercado, cuyo proceso de manufactura se considera estable y cuando las características del producto, económicamente no justifica hacer una validación prospectiva o concurrente.¹⁴

Se utiliza principalmente para productos, procedimientos y procesos bien establecidos y cuando económicamente no se justifica realizar una validación prospectiva o concurrente, dado a su carácter poco preventivo.¹⁰

- **Validación prospectiva**

Se aplica sobre un producto nuevo e involucra una fase experimental, se realiza en conjunto con el desarrollo de nuevos productos y procesos. Se hace antes de una fabricación convencional, basada en información obtenida antes de la implementación del proceso.⁶

- **Validación concurrente**

Es el establecimiento de una evidencia documentada de que un proceso específico cumple con su propósito, basados en información obtenida durante la implementación del mismo, se realiza el monitoreo en procesos de las variables críticas que demuestre que el proceso esté bajo control, se toma datos sobre la marcha del proceso en estado productivo, debe cumplir con todas las consideraciones de los otros sistemas de validación.²

- **Revalidación**

Repetición de la validación de un proceso para proporcionar la seguridad de que los cambios introducidos en el mismo (por ejemplo equipo), de acuerdo a procedimientos de control de cambios, no afectarán adversamente las características del proceso ni la calidad del producto.⁶

Es la repetición de un proceso de validación o una parte del mismo, es normalmente menos extensa que la validación inicial y se da por: cambio o reemplazo de una pieza crítica en un sistema o equipo; cambio de uno de los componentes críticos de la formulación; cambio de instalaciones; cambio de tamaño del lote de fabricación; unidades producidas fuera de especificación en lotes consecutivos.³

2.2.7. Desarrollo de la validación

- **Debe comprender lo siguiente:**

Verificación del cumplimiento de los requisitos previos.

Definición y datos del proceso.

Validación propiamente dicha.

Clasificación de los equipos que intervienen en el proceso.

Elaboración del protocolo de la validación.

Diseñar y llevar a cabo los experimentos, obtener y analizar los datos.

Diseñar y ejecutar el reporte.

Establecer un archivo en el cual se incluyan los datos originales.³

- **Para la aceptación de los resultados debe cumplir con los siguientes requisitos.**

Los instrumentos de medición de instalaciones, máquinas y equipos deben estar calibrados.

Las instalaciones, máquinas y equipos que participen en el proceso deben estar calificados y deben existir los procedimientos relativos a su operación, limpieza y mantenimiento.

Los métodos de análisis utilizados en las pruebas de control deben estar validados.

El personal que participa en las operaciones del proceso debe estar capacitado, incluyendo el significado y el conocimiento de las actividades de validación.¹¹

2.2.8. Plan maestro de validación

El plan maestro de validación es un documento importante central que establece las guías que dirigen los esfuerzos de la validación. Es un recurso único, descriptivo y documentado que provee la política / guía oficial acerca de la apreciación global de una compañía farmacéutica referente a sus procesos de manufactura, instalaciones, sistemas automatizados y su política de calidad. También es un documento donde cada empresa plasma su filosofía y sentir hacia la validación, cuáles son sus objetivos y cómo pretende alcanzarlos. Por lo tanto una empresa no comenzará una actividad sin antes haber planeado cómo realizarla y sobretodo, sin que le haya quedado claro con qué elementos se cuenta para hacerla.¹⁴

El plan maestro de validación está basado en el programa de validación establecido en la compañía y de acuerdo a las políticas corporativas. Los elementos claves de un programa de validación deben ser claramente definidos y documentados en un plan maestro de validación. Todas las actividades de validación deben ser previamente planificadas en las etapas tempranas del proyecto.⁵

2.2.9. Protocolos de la validación (PV)

Es un documento detallado que describe el procedimiento a seguir para realizar la validación. Lo cual incluye los objetivos, estudios de calificación, el lugar del estudio, el personal involucrado, los equipos a usarse etc. Un protocolo de validación de un proceso de fabricación de una forma farmacéutica deberá constar de las siguientes partes.¹⁵

Objetivo

Responsabilidades

Diagrama y datos del proceso

Datos sobre calificación del equipo

Método de validación

Parámetros a estudiar

Método de muestreo

Límites de aceptación

Resultados, conclusiones e informe técnico

Dictamen y certificado de validación

Revalidación.¹⁵

2.2.10. Informe o reporte de validación (IV)

Es el documento que refleja los resultados, las desviaciones que presenta y las conclusiones apropiadas de la validación, incluyendo las modificaciones recomendadas para la corrección de las deficiencias; es sobre este documento que se basan para dar el resultado final de la validación, si este encontrar aprobada el informe debe ser aprobado y autorizado (Firmado y fichado).¹⁶

2.2.11. Calificación.

Ejecución de pruebas para determinar si un componente de un proceso de fabricación posee los atributos requeridos para obtener un producto con una calidad determinada. Se consideran los siguientes tipos; calificación de diseño, calificación de instalación, calificación operacional y calificación de desempeño.¹⁷

2.2.12. Herramientas Estadísticas Útiles Aplicadas a la Validación

Hay muchas herramientas que pueden utilizarse como parte de una validación: cartas de control, estudios de capacidad, diseño de experimentos, análisis de tolerancias, diseño de métodos robustos, análisis modal de fallos y efectos, planes de muestreo y pruebas de fallos. Aunque es útil detenerse en las causas de las no conformidades del laboratorio farmacéutico, éstas suelen ocurrir por errores que cometen los operadores (entonces evitables) o por exceso de variación del proceso (más difíciles de evitar). Obtener un proceso que cumpla repetitivamente las especificaciones requiere una aproximación equilibrada usando herramientas de pruebas de fallos y de reducción de la variabilidad.¹⁸

2.2.13. Capacidad de proceso (Cp)

El análisis de la capacidad de un proceso es un estudio orientado a estimar la aptitud del proceso, la estimación de tal característica puede hacerse indicando

la distribución y los parámetros. El análisis de la capacidad del proceso nos servirá entre otras cosas para: predecir cuan bien cumple el proceso las tolerancias; ayudar a los diseñadores a seleccionar o modificar un proceso, planificar la sucesión de los procesos y reducir la variabilidad en un proceso de manufactura. Es la medida de la reproducibilidad de un producto obtenido durante el proceso. Se calcula el índice de capacidad de proceso mediante siguiente fórmula:

$$CP = 6\sigma$$

Una manera útil de evaluar la capacidad de proceso es haciendo uso de la relación de capacidad del proceso, la cual viene dado por la formula.

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

LSE: Límite superior de la especificación.

LIE: Límite inferior de la especificación.

σ : Desviación estándar.

De manera que:

$Cp \geq 2$, Muy capaz 0.02 o menos puntos/millón.

$Cp \leq 1,33$. Cpaz de 0.02 a 63,3 puntos/millón.

$1 \leq Cp \leq 1,33$. Capaz con control ajustados de 63,3 a 2700 puntos/millón

$Cp < .$ No capaz, 2700 ó más puntos/millón.^{2,15 y 18}

2.2.14. Índice de rendimiento (Cpk):

Indica la proximidad de la medida del proceso al límite superior de la especificación o al límite inferior, viene dado por la formula.

$$Cpk = \frac{LSE - LIE}{3\sigma} \quad \text{ó} \quad Cpk = \frac{LSE - \bar{X}}{3\sigma}$$

Dónde:

\bar{X} = Promedio

LIE = Límite inferior de la especificación.

LSE = Límite superior de la especificación.

Se escoge el valor mínimo de los datos obtenidos:

De manera que:

$Cpk = Cp$: el proceso está centrado en medio de las especificaciones.

$Cpk < 1$: El proceso no está centrado

$Cpk > 1$: El proceso no está centrado pero solo una pequeña cantidad esta fuera de la especificación.

Los valores de Cpk, son ampliamente utilizados como indicadores de la calidad de un proceso o producto. El valor de Cpk = 1,33 se ha establecido como un parámetro deseado porque la obtención de este valor en un proceso o producto significa que por cada 10 000 mediciones 3 de ellas existe la probabilidad estadística que se encuentra fuera de los límites de especificación.^{4 y 18}

2.2.15. Cartas de Control X – R

Son utilizadas para: Controlar un proceso, ayuda a mantener un desempeño constante y predecible del proceso, permite que el proceso alcance; alta calidad, bajo costo por unidad, alta capacidad efectiva, ayuda a identificar causas de variación para así tomar la acción adecuada.

Las cartas de control de calidad muestran los límites de tolerancia natural superior e inferior, todos los puntos graficados deben de estar dentro de los límites, para así demostrar que el proceso se encuentra controlado estadísticamente.

Se consideran como causas especiales en una carta de control : un punto más de 3σ , desde la línea del centro; siete o más puntos en línea seguidos (corrido) en el mismo lado de la línea del centro, seis o más puntos en línea creciente o decreciente, 14 puntos de manera alternante alrededor de la línea media; dos o tres puntos seguidos a más de 2σ de la línea central; cuatro o cinco puntos en fila a más de 1σ desde la línea media; 15 puntos en fila dentro a distancia de 1σ desde la línea media y ocho puntos en la fila a más de 1σ desde la línea del centro.

Los límites de tolerancia natural se establecen considerando a la media general del proceso $\pm 3\sigma$. Para evaluar un proceso estadísticamente se realiza los siguientes cálculos estadísticos:

\bar{X} = Valor medio de las medias

R = Valor medio de los rangos

Con estos valores se puede calcular los límites de control natural del proceso aplicando las siguientes formulas.

Para las medias

Límite superior de tolerancia natural: $\bar{X} + A_2R$

Límite inferior de tolerancia: $\bar{X} - A_2R$

Para los rangos.

Límites superior: D_2R

Límite inferior: D_3R

Siendo A_2 , D_3 y D_4 constantes dependiendo del número de elementos de la muestra.

Las gráficas X-R se utilizan cuando la característica de calidad que se desea controlar es una variable continua, donde se trabaja con subgrupos, que sugiere agrupar las mediciones que se obtienen de un proceso, de tal modo que haya la máxima variabilidad entre subgrupos y la mínima variabilidad dentro de cada subgrupo.^{2,4,14}

2.2.16. Anova (Análisis de Varianza)

El Test de ANOVA se aplica cuando tenemos una variable dependiente cuantitativa, y queremos ver su relación respecto a varias variables independientes denominados factores, también permite estudiar su relación o corregir el efecto de variables independientes cuantitativas denominadas variables. En el test de ANOVA se forman subgrupos para cada nivel de cada factor, y se compara la media de la variable de estudio para cada subgrupo con técnicas de corrección para comparaciones múltiples.

El resultado final del test ANOVA, en caso de resultar significativo, solo establece que al menos un subgrupo del factor considerado es distinto de los demás, sin especificar cuál es ese subgrupo concreto. Se trata de una técnica paramétrica, que exige igualdad de varianza entre los subgrupos así formados, y distribución aproximadamente Gaussiana.^{4y18}

2.2.17. Acetilcisteína

La Acetilcisteína se caracteriza por su eficacia antioxidante, mediada tanto por efectos directos como por medio de la estimulación de la vía del glutatión. La molécula de Acetilcisteína presenta un grupo sulfhidrilo; la oxidación de estos grupos da lugar a puentes disulfuro, los cuales permiten enlazar dos moléculas del fármaco. Estos complejos, al igual que el glutatión reducido, actúan mediante la reducción de radicales como el peróxido de hidrógeno, el anión hidroxilo y el ácido hipocloroso. Mientras que la acción inhibitoria de la Acetilcisteína sobre el oxígeno molecular es casi nula, la reducción de los aniones hidroxilo es rápida y eficaz. La capacidad reductora de la Acetilcisteína es máxima para este anión, en comparación con sus efectos sobre el ácido hipocloroso y el peróxido de hidrógeno. Por otra parte, se reconoce que este fármaco es un precursor del glutatión intracelular en modelos in vitro. De igual forma, se advierte que las células del epitelio bronquial pueden formar glutatión a partir de la Acetilcisteína. La administración sistémica de este producto se vincula con su posterior des

acetilación hepática, lo que permite disponer de niveles de cisteína para la síntesis de glutatión. Por medio de este efecto, la Acetilcisteína colabora de modo indirecto con el efecto de este antioxidante endógeno.¹⁹

Propiedades Farmacocinéticas

Mucolítico: Tras la administración de acetilcisteína por vía oral, la absorción se produce rápidamente. La acetilcisteína se desacetila y circula en forma libre ligada a las proteínas plasmáticas. La biodisponibilidad es de un 10%. Tras la administración por vía oral de una dosis de 600 mg de acetilcisteína se obtiene un valor de $C_{m\acute{a}x}$ (acetilcisteína libre) de 15 nmol/ml, un valor de $t_{m\acute{a}x}$ de 0,67 h. y una semivida del fármaco de aproximadamente 6 h. También se observa un incremento en los niveles plasmáticos de cisteína y glutatión, aspecto relacionado con su propio mecanismo de acción. La acetilcisteína difunde de forma rápida a los líquidos extracelulares, localizándose principalmente a nivel de la secreción bronquial. Su eliminación es renal, en un 30%, y sus principales metabolitos, los aminoácidos cistina y cisteína.¹⁹

Antídoto de una sobredosis de paracetamol: Es rápidamente absorbido por el tracto digestivo superior con niveles máximos que aparecen entre los 30 y 60 minutos de una dosis terapéutica y a las 4 horas después de una sobredosis. El fármaco no es tóxico por sí mismo, pero es metabolizado extensamente en el hígado a conjugados sulfatados y glucurónidos que son eliminados por la orina y que tampoco son tóxicos. Sin embargo, una pequeña fracción es metabolizada por el citocromo P-450 y una enzima con función de oxidasa generando un metabolito tóxico que se conjuga con el glutatión para producir cisteína y derivados del ácido mercaptúrico que son posteriormente eliminados por los riñones.

III. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. Ubicación

El presente trabajo de investigación se realizó en el Área de Líquidos y semisólidos – Departamento de Producción – Planta I y Área de Investigación y Desarrollo - Departamento de Garantía de la Calidad, Laboratorio Farmacéutico: IQFARMA S.A. Lima – Perú, durante los meses de Febrero a Diciembre del 2015.

3.2. Definición de la población y la muestra

a) Población

Todos los lotes de Brimodin 100 mg/5mL en Jarabe fabricados en el Área de líquidos y semisólidos – Departamento de producción – Planta I – Laboratorio IQ FARMA S.A.

b) Muestra

Tres lotes consecutivos de Brimodin 100 mg/5mL en Jarabe fabricados en el Área de líquidos y semisólidos – Departamento de producción – Planta I – Laboratorio IQFARMA S.A. durante el año 2015.

3.3. Metodología y recolección de datos

3.3.1. Recolección de datos

Para la recolección de datos se necesitó la fabricación de lotes industriales de Acetilcisteína 100mg/5mL en Jarabe, de los cuales se tomaron muestras aleatorias en producto intermedio y producto final para ser analizados según lo descrito en la Farmacopea de los Estados Unidos y técnicas validadas por la empresa donde se realizó la investigación.

Proceso de manufactura de Brimodin 100 mg/5mL jarabe

Fórmula.

Para la fabricación de Brimodin 100 mg/5mL en jarabe se utilizaron materias primas analizadas y aprobadas por el departamento de control de calidad. El

producto objeto de estudio tiene la siguiente fórmula para un lote estándar de mL.

Fórmula para la fabricación de Brimodin 100 mg/5mL en jarabe.

Materia prima:	Cantidad:	Unidad de medida
Acesulfame potásico	0,30000	kg
Butilhidroxianisol	0,01000	kg
E.D.T.A disodico (edetato disódico)	0,10000	kg
Esencia de frambuesa 40.894/ce litros	0,10000	L
Esencia de tutti frutti litros	0,01000	L
Glicerina	20,00000	kg
Hidróxido de sodio	0,50000	kg
N acetil cisteina	2,00000	kg
Propilenglicol	30,0000	kg
Sodio fosfato tribásico anhidro	0,50000	kg
Agua purificada c.s.p	100,00000	L
Nitrógeno	0,75000	MC

El proceso de manufactura de Brimodin 100 mg/5mL en jarabe se realizó en base a la Dirección de Manufactura.

Producto intermedio

- En un recipiente de acero inoxidable conteniendo Propilenglicol 10.0 L, se disolvió Butilhidroxianisol 0,000500 kg; se agitó hasta disolver, y luego se adicionó N- Acetilcisteina 2,0 kg.
- En un recipiente de acero inoxidable conteniendo Propilenglicol 10,0 L, disolver Butilhidroxianisol 0,005 kg; Acetilcisteina 2,0 kg; se completó con 10L de Propilenglicol, se agitó hasta lograr total disolución; luego incorporar en el tanque.(solución 2)
- Se agregó al tanque de manufactura en forma lenta y con agitación constante la Glicerina 20,0 L; se incorporó al tanque.
- En un recipiente de acero inoxidable conteniendo aproximadamente 2;5 L de agua purificada a 25 °C – 5°C se disolvió E.D.T.A disódico 0.1000 kg, se agitó hasta lograr total disolución; luego se incorporó al tanque.
- En un recipiente de acero inoxidable conteniendo agua purificada a 25 °C +/- 5°C 5, 0 L se disolvió sodio fosfato tribásico 0,5 kg; se agitó hasta total disolución luego se incorporó en el tanque en agitación constante.
- En un recipiente de PVC conteniendo agua purificada a 25 °C +/- 5°C 5.0 L se disolvió hidróxido de sodio 0,5 kg; se agitó hasta total disolución luego se incorporó en el tanque en agitación constante.

- Se agregó al tanque lentamente y en constante agitación lo siguiente: esencia de frambuesa 0,1 L y esencia de tutti frutti, 1 L; se agitó hasta lograr una adecuada distribución.
- Se completó con agua purificada a 25 °C +/- 5°C a volumen 100 L, se agitó 15 minutos, se midió el pH (rango 5.00 – 7.50), de ser necesario se ajusta el pH con solución de ácido cítrico anhidro o solución de sodio citrato tribásico dihidratado.
- Se burbujeó con nitrógeno medicinal al tanque por 15 minutos y durante el envasado.

Producto final

- Se realizó la conexión de Bomba de trasvase de diafragma YAMADA: Modelo NDP-25BST-FDA; serie 224650M2-FDA; MAN-14-05-01, del tanque de fabricación al tanque de trasvase ubicado en el área de envase.
- Se preparó la máquina envasadora de Líquidos COMAS: Modelo R.F-4, trifásico, 220V, 3HP de potencia (motor de alimentación de frascos, mecanismo central, torre para cerradora, enroscadora, alimentador de tapas); MAN-47-02-01.
- Se agitó el jarabe en el tanque de fabricación antes de comenzar el proceso de envase en tiempo de 15 minutos, posteriormente las agitaciones se realizaron cada 30 minutos por espacios de 5 minutos cada uno.
- Paralelamente en el área de envase se dispuso de material de envase primario para este proceso.
- Se procedió a abrir la válvula de salida del tanque para dar paso al producto a través de la bomba de trasvase, la cual se acciona de acuerdo al nivel de producto en el tanque de trasvase.
- Se reguló la máquina en función de primeros frascos, los cuales son desechados (20 unidades). El responsable de Acondicionado se encarga de dar pase a este proceso determinando el volumen a envasar. El control de volumen estará a cargo del personal operario responsable de este proceso en espacios de 15 minutos en tres unidades por cada tiempo.

3.3.2. Evaluar la uniformidad de resultados de parámetros fisicoquímicos en producto intermedio y producto final.

Parámetros analizados (200 mL por nivel de muestreo del tanque de fabricación y para el producto final al inicio, medio y final del proceso)

- **Aspecto**

Se vertió el líquido a un tubo de Nessler y con ayuda de luz blanca se verificó el color, olor y sabor.

- **pH**

Se realizó de cada nivel de muestreo (nivel inferior, nivel medio y nivel superior), se ajustó la temperatura a 25 °C y se midió el pH con el potenciómetro ORION, modelo 230 calibrado.

- **Gravedad Específica**

Se determinó la gravedad específica con la ayuda de un picnómetro (a una temperatura de 25° C)

La gravedad específica de la sustancia se obtuvo de la siguiente manera:

$$g.e = \frac{\text{peso del picnómetro con muestra} - \text{peso del picnómetro vacío}}{\text{peso del picnómetro con agua} - \text{peso del picnómetro vacío}}$$

- **Identificación de Acetilcisteína**

Se realizó por el método de HPLC, utilizando la misma solución y las mismas condiciones cromatográficas de valoración.

- **Valoración**

La valoración se realizó por método de HPLC, con tres muestras (Inferior, medio y superior), de los tres lotes consecutivos.

Condiciones cromatográficas:

Longitud de onda : 214 nm

Flujo : 1,5 mL/min

Tiempo de corrida : 10 minutos aproximadamente

Volumen de inyección: 20 uL

Fase móvil: Se disolvió 6.8 g de fosfato monobásico de potasio en 1000 mL de agua purificada, se ajustó a pH 3.0, se filtró por membrana de nylon 0.2 um de porosidad y se dejó al vacío por 3 minutos para desgasificar.

Diluyente: Se preparó una solución de 0.5 g de metabisulfito de sodio en 1000 mL de agua purificada.

Solución estándar: Se pesó 25 mg de Acetilcisteína estándar de referencia tal cual a una fiola de 50 mL, agregar 25 mL de diluyente y se sometió a ultrasonido por 5 minutos, se completó a volumen con diluyente y mezcló. Se transfirió 5 mL de la solución anterior a una fiola de 25 mL, se completó a volumen con diluyente y mezcló. Se filtró por membrana de nylon 0,2 um de porosidad descartando los primeros mililitros (Concentración aproximada: 0,1 mg/mL).

Preparación de la muestra: Se pesó una cantidad equivalente a 20 mg de Acetilcisteína (aproximadamente 1 mL de jarabe), en una fiola de 200 mL, se agregó 150 mL de diluyente, y se sometió a ultrasonido por 5 minutos agitando manualmente, se completó a volumen con diluyente y mezcló, filtrar por membrana de nylon 0,2 um de porosidad descartando los primeros mililitros (Concentración aproximada: 0,1 mg/mL).

$$X = \frac{A_{mp}}{A_{st}} \times \frac{W_{st}}{50} \times \frac{5}{25} \times \frac{Pot \%t/c}{100} \times \frac{200}{W_{mp}} \times g.e \times 5$$

Dónde:

- X : mg de Acetilcisteína/5mL.
- Amp : Lectura de área de muestra problema
- Ast : Lectura de área de estándar
- Wst : peso del estándar en mg
- W mp : peso de la muestra problema en mg
- Pot % t/c : Potencia del estándar en porcentaje de droga tal cual
- g.e : Gravedad específica.²⁰

- **Control de volumen**

El control de volumen se realizó en grupos de 10 frascos (por lote y por etapa del proceso de envasado), seleccionados al azar. El volumen se midió en una probeta de 250 mL, en el cual se vació cuidadosamente el contenido de cada envase, se dejó escurrir durante un periodo de 10 minutos y se mide el volumen marcado en la probeta.

Los resultados obtenidos son sometidos al análisis de cartas control (X – R)

\bar{X} = Valor medio de las medias

R = Valor medio de los rangos

Para las medias

Límite superior de tolerancia natural: $\bar{X} + A_2R$

Límite inferior de tolerancia: $\bar{X} - A_2R$

Para los rangos.

Límite superior: D_2R

Límite inferior: D_3R

Siendo A_2 , D_3 y D_4 constantes dependiendo del número de elementos de la muestra.

3.3.3. Determinación de la capacidad de proceso y uniformidad de contenido en producto final.

Se realizó la valoración de diez unidades individualmente según se indica en la valoración. Los resultados obtenidos son sometidos a un análisis estadístico de Capacidad de Proceso, índice de rendimiento y ANOVA

Capacidad de proceso

Una manera útil de evaluar la capacidad de proceso es haciendo uso de la relación de capacidad del proceso, la cual viene dado por la formula.

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

LSE: Límite superior de la especificación.

LIE: Límite inferior de la especificación.

σ : Desviación estándar.

De manera que:

$Cp \geq 2$, Muy capaz 0.02 o menos puntos/millón.

$Cp \leq 1,33$. Capaz de 0.02 a 63,3 puntos/millón.

$1 \leq Cp \leq 1,33$. Capaz con control ajustados de 63,3 a 2700 puntos/millón

$Cp < .$ No capaz, 2700 ó más puntos/millón.^{2, 15 y 18}

Índice de rendimiento (Cpk):

Indica la proximidad de la medida del proceso al límite superior de la especificación o al límite inferior, viene dado por la formula.

$$Cpk = \frac{LSE - LIE}{3\sigma} \quad \text{ó} \quad Cpk = \frac{LSE - \bar{X}}{3\sigma}$$

Dónde:

\bar{X} = Promedio

LIE = Límite inferior de la especificación.

LSE = Límite superior de la especificación.

Se escoge el valor mínimo de los datos obtenidos

De manera que:

$Cpk = Cp$: el proceso está centrado en medio de las especificaciones.

$Cpk < 1$: El proceso no está centrado

$Cpk > 1$: El proceso no está centrado pero solo una pequeña cantidad esta fuera de la especificación.

3.3.4. Tipo de investigación

Este estudio es de tipo descriptivo- transversal²²

3.3.5. Diseño de investigación

No experimental – descriptivo – transversal

3.4. Análisis de datos

La reproducibilidad se evalúa los parámetros fisicoquímicos como (aspecto, pH, gravedad específica, identificación, valoración y volumen vertido) cartas de control X-R (para el ensayo de volumen vertido), para la capacidad de proceso, los datos obtenidos fueron procesados con el paquete estadístico MINITAB, se aplicó ANOVA (para el ensayo de uniformidad de contenido), capacidad del proceso (ensayo de valoración).

IV. RESULTADOS

Tabla 1. Aspecto de Brimodin 100mg/5mL Jarabe, en producto intermedio y producto final. IQFARMA. Lima – 2015.

Lote	Defecto	Inspecciones				Especificación	Resultado	
		N° Unidades de ensayos 4 veces					Intermedio	Final
1° Lote	Critico	0	0	0	0	NMQ 0 unidades	Conforme	Conforme
	Mayor	0	0	0	0	NMQ 3 unidades	Conforme	Conforme
	Menor	0	0	0	0	NMQ 7 unidades	Conforme	Conforme
2° Lote	Critico	0	0	0	0	NMQ 0 unidades	Conforme	Conforme
	Mayor	0	0	0	0	NMQ 3 unidades	Conforme	Conforme
	Menor	0	0	0	0	NMQ 7 unidades	Conforme	Conforme
3° Lote	Critico	0	0	0	0	NMQ 0 unidades	Conforme	Conforme
	Mayor	0	0	0	0	NMQ 3 unidades	Conforme	Conforme
	Menor	0	0	0	0	NMQ 7 unidades	Conforme	Conforme

Leyenda: NMQ: No mayor que.

Tabla 2. Valores de pH en producto intermedio y producto final en los tres lotes de Brimodin 100mg/5mL Jarabe IQFARMA. Lima – 2015.

Nivel	Intermedio			Etapa	Final		
	1° Lote	2° Lote	3° Lote		1° Lote	2° Lote	3° Lote
Inferior	6.83	6.72	6.86	Inicio	6.81	6.77	6.79
medio	6.81	6.73	6.85	Medio	6.78	6.82	6.80
Superior	6.82	6.71	6.83	Final	6.80	6.78	6.82
Promedio	6.82	6.72	6.85		6.80	6.79	6.80

Especificación: 5.0 - 7.5

Tabla 3. Gravedad específica en producto intermedio y producto final en los tres lotes de Brimodin 100mg/ 5mL Jarabe IQFARMA. Lima – 2015.

Nivel	Intermedio			Etapa	Final		
	1° Lote	2° Lote	3° Lote		1° Lote	2° Lote	2° Lote
Inferior	1.09	1.08	1.09	Inicio	1.09	1.09	1.09
Medio	1.09	1.09	1.08	Medio	1.09	1.09	1.09
Superior	1.09	1.09	1.08	Final	1.09	1.09	1.09
Promedio	1.09	1.09	1.08		1.09	1.09	1.09

Tabla 4. Identificación de Acetilcisteína en Brimodin 100mg/5mL en Jarabe de los lotes 1, 2 y 3, obtenidas por HPLC en el departamento de control de calidad, Lima - 2015

Tiempo de retención (min)		
	Estándar	Muestra
1° Lote	10.1	10.2
2° Lote	10.2	10.2
3° Lote	10.2	10.2
Especificaciones	El tiempo de retención del pico de la muestra es semejante al de la preparación estándar.	

Tabla 5. Análisis de valoración (mg/5mL) en producto intermedio en los tres lotes de Brimodin 100mg/5mL Jarabe IQFARMA. Lima – 2015

Nivel	1° lote	2° lote	3° Lote
Inferior	104.7	101.0	99.5
Medio	104.0	102.0	101.8
Superior	101.0	101.5	101.3
Promedio	103.212	101.466	100.886
Especificación: 100 (mg/mL) ± 10 %			

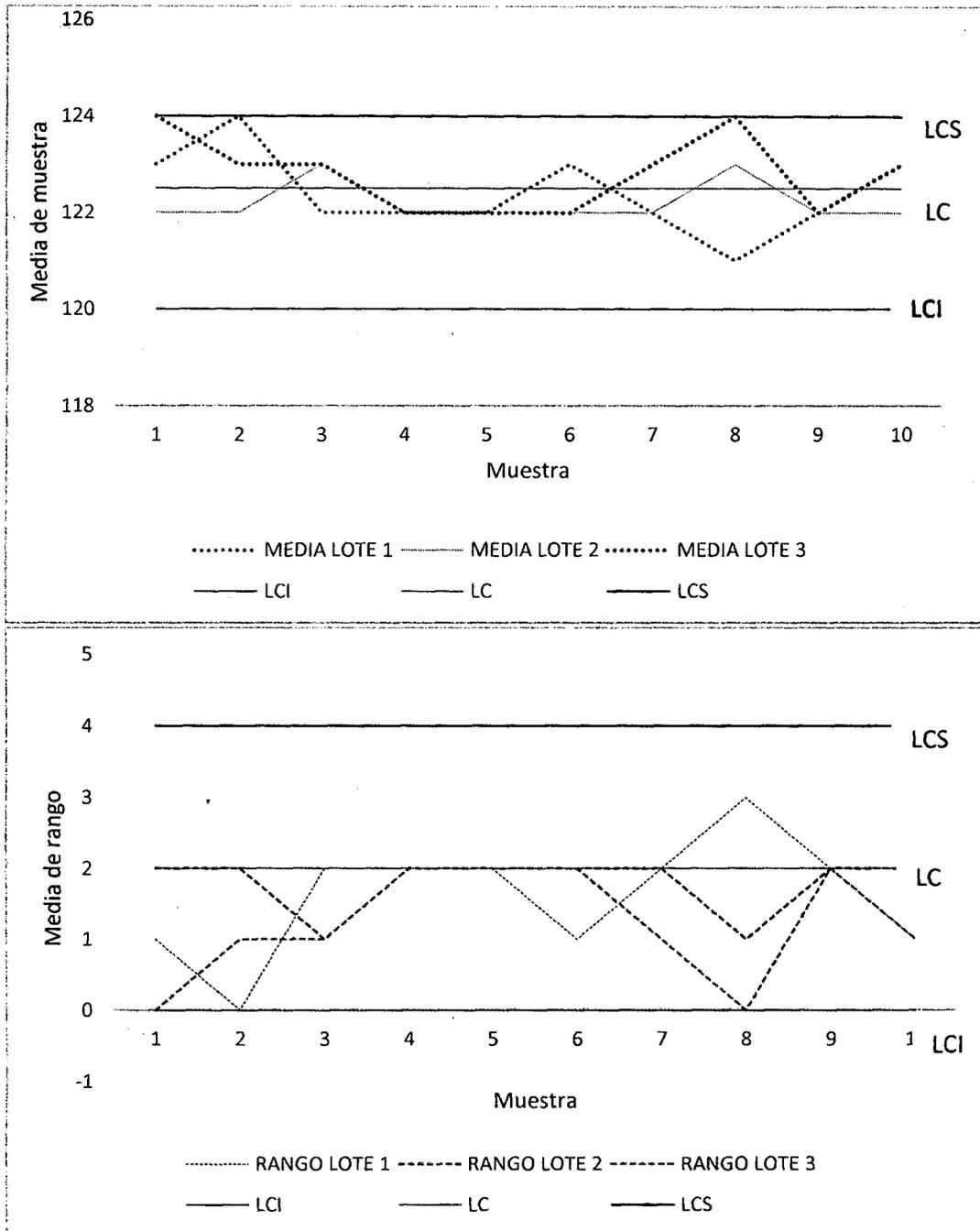


Figura 1. Carta de control de medias (X - R); análisis de uniformidad de volumen vertido al inicio, medio y final del producto final de Brimodin 100mg/5mL Jarabe, de los 3 lotes. IQFARMA. Lima – 2015.

Tabla 6. Uniformidad de contenido de principio activo, al inicio, medio y final del producto final, del lote 1 Brimodin 100mg/5mL Jarabe IQFARMA. Lima – 2015.

Etapa	N	Media	Agrupación
Inicio	10	101.178	B
Medio	10	101.927	B
Final	10	103.730	A

ANOVA. $p < 0.00001$

Especificación; ($p > 0.05$)

Tabla 7. Uniformidad de contenido de principio activo, al inicio, medio y final del producto final, del lote 2 Brimodin 100mg/5mL Jarabe IQFARMA. Lima – 2015.

Etapa	N	Media	Agrupación
Inicio	10	98.916	C
Medio	10	100.087	B
Final	10	100.477	A
ANOVA. $p < 0.000012$		Especificación; ($p > 0.05$)	

Tabla 8. Uniformidad de contenido de principio activo, al inicio, medio y final del producto final, de lote 3 Brimodin 100mg/5mL Jarabe IQFARMA. Lima – 2015.

Etapa	N	Media	Agrupación
INICIO	10	97,97	B
MEDIO	10	98,78	B
FINAL	10	100,82	A

ANOVA. $p < 0.000009$ Especificación; ($p > 0.05$)

Tabla 9. Uniformidad de contenido de principio activo (%), el promedio de inicio, medio y final de los tres lotes del producto final de Brimodin 100mg/5mL Jarabe IQFARMA, Lima – 2015.

Lotes	N	Media	Agrupación
1er Lote	3	102.27	A
2do Lote	3	99.83	A
3er Lote	3	99.20	B
ANOVA. $p < 0.05$		Especificación; ($p > 0.05$)	

Tabla 10. Capacidad de proceso (Cp) e índice de rendimiento (Cpk) al inicio, medio y final del producto final de los 3 lotes, de Brimodin 100mg/5mL Jarabe IQFARMA, Lima – 2015.

Etapa	Lote 1		Lote 2		Lote 3	
	Cp	Cpk	Cp	Cpk	Cp	Cpk
Inicio	4.84	4.27	16.47	14.69	3.75	2.99
Medio	3.37	2.72	12.77	12.66	3.61	3.17
Final	3.01	1.69	27.63	26.31	2.88	2.64
Promedio	2.12	1.69	3.93	3.86	1.87	1.72

V. DISCUSIÓN

La validación de procesos es la recolección y evaluación de datos, desde la etapa del diseño del proceso hasta la producción industrial, que proporciona evidencia científica de que el proceso es capaz de proporcionar consistentemente, productos de calidad.

En la tabla 1 , de análisis de aspecto en producto intermedio y final, se aprecia que el aspecto de las muestras de los tres lotes, obtienen 0 unidades con defecto crítico, 0 unidades con defecto mayor y 0 unidades con defecto menor; por lo que el resultado es "Conforme" frente a la especificación, estos resultados coinciden con el trabajo de Cisneros, respecto al aspecto, quien obtuvo resultados con 0 unidades con defecto crítico para validar un proceso.⁵

En el análisis de pH en la tabla 2, en producto intermedio y final de los tres lotes se aprecia diferencias de valores entre muestra y muestra de un mismo tanque de fabricación, el análisis de pH para el producto intermedio ; para el lote 1 el promedio es de 6.82 ; apreciándose el valor menor en el punto medio del tanque de muestreo ; para el lote 2 el promedio es de 6.72 , siendo el valor menor en la punto superior del tanque de muestreo; para el lote 3 el valor el promedio es de 6.85 , teniendo como valor menor en el punto superior del tanque de muestreo, se aprecia esta diferencia de valores entre muestra y muestra (de hasta 0.2) , así también en la para producto final , donde en el lote 1 el promedio es de 6.80 apreciándose el valor menor en la etapa final del proceso final; para el lote 2 el promedio es de 6.79 , siendo el valor menor en la etapa inicial del muestreo; para el lote 3 el promedio es 6.80 , teniendo como valor menor la etapa inicial del proceso final. Los lotes no son homogéneos estadísticamente en sus resultados de pH pero están dentro de la especificación, también se aprecia una diferencia entre el producto intermedio y final esto se debe a muchos factores como el tiempo de envasado, temperatura y entre otros. Los resultados son corroborados

con la Validación concurrente del proceso de fabricación de Metronidazol 125 mg / 5 mL suspensión oral, Lima – 2006.^{5 Y 18}

Según la tabla 3, en el análisis de la gravedad específica del producto intermedio y final , de los tres lotes analizados, arroja resultados dentro de especificación (1.0-1.3); existiendo diferencia entre muestras de un mismo tanque, entre producto intermedio y final . Estas diferencias demuestran una ligera falta de homogeneidad de la suspensión durante el proceso. Los valores determinados son similares a los lotes analizados anteriormente, que van desde 1.0784 a 1.1234; los valores determinados en este parámetro están directamente relacionados con los resultados de la valoración del producto²³.

En la tabla 4 se pueden observar los resultados del ensayo de identificación de la Acetilcisteína en Brimodin 100 mg/5mL Jarabe, en el que se muestran tiempos de retención de los picos similares entre lotes 1, 2 ,3 y el estándar los cuales se encuentran de acuerdo a la especificación (el tiempo de retención de la muestra se corresponde con el tiempo de retención del estándar) , los tiempos de retención de los picos obtenidos en la presente investigación son como los descritos por la USP, es decir, que los tiempos de retención de una muestra y de una sustancia de referencia deben ser similares, los cuales pueden usarse como un criterio parcial en la construcción de un perfil de identidad. Por lo tanto se demuestra que el proceso de fabricación cumple con las especificaciones para el parámetro de identificación de Acetilcisteína.²³

En la tabla 5 se observa el resultado de las concentraciones de valoración promedio y porcentual de Acetilcisteína en Brimodin 100 mg/5 mL Jarabe en producto intermedio de los lotes 3 lotes, estas concentraciones se encuentran dentro del intervalo de 90.0 – 110.0 mg/5mL que vienen a ser las especificaciones para la valoración según la Técnica Analítica del mismo producto, se aprecia una ligera variación de principio activo en diferentes puntos de muestreo; es así que para el lote 1 la valoración del punto inferior es de 104,7%, del punto medio 104,0 y el del punto superior es de 101,0%; para el lote 2, la valoración del punto inferior es de 101,0%, del punto medio 102,0% y del punto superior es de 101,5%; para el lote 3: el punto inferior tiene 99,5%; del punto medio 101,8 % y en el punto superior de 101,3%. Determinando de esta manera ligera variación de concentración en distintos puntos de muestreo, los resultados son semejantes al estudio de Garamendez, la misma tendencia es demostrada en el protocolo de revalidación concurrente del proceso de

fabricación de Dextrometorfano bromhidrato 15 mg / 5 mL jarabe cuyos resultados tienen una ligera variación, donde se llega a determinar cómo variable crítica, el tiempo de agitación del tanque, el tiempo de reposo y el punto de muestreo para el análisis, pero los resultados obtenidos cumplen con la especificación y es aplicable para el estudio.¹⁸

Al realizar el análisis de la uniformidad de volúmenes vertidos de 30 muestras de distintas etapas para un mismo lote según las cartas de control (X-R) en 2 subgrupos (figuras: 1), los resultados fueron para el lote 1, la media de 122,7 mL con LCS (límite de control superior) de 123,9 mL y LCI (límite de control inferior) de 121,5 mL; el valor de rango de 1,2 con un LCS de 3,1 y un LCI de 0, para el lote 2 un valor de la media de 122,4 mL, con un valor de LCS de 123,9 mL y LCI de 121,0 mL; el rango de 1,4 con un LCS de 3,6 y un LCI de 0., y para el lote 3, la media de 123,5 mL y valores de LCS de 125,7mL y LCI de 121,2 mL; con un rango de 2,2 y valores de LCS de 4,0 y LCI de 0. Estos datos fueron hallados tomando como valor máximo permitido 128 mL (capacidad de llenado de frasco) y valor mínimo 120 mL (requerido por la especificación). Si apreciamos el trazo de la línea de la figura 1 del lote 1, se observa un punto está fuera del límite de control superior (LCS) indicado por la fórmula; sin embargo este valor se encuentra dentro de la especificación establecida (Mínimo 120 mL/ frasco), lo cual nos indica que el proceso no está controlado estadísticamente para esta constante debido a las fluctuaciones en la velocidad del envasado, como lo señala Cisneros mediante el trabajo de investigación de Validación Concurrente del proceso de fabricación de Metronidazol de 125 mg / 5mL suspensión oral). En el lote 2, se aprecia mayor uniformidad de valores, cercanos a la línea central determinada; lo que indica menor fluctuación de volúmenes en sus distintas etapas, al transcurrir el tiempo de envasado del producto. En el lote 3 se aprecia que los resultados están dentro del LCS y LCI , lo cual indica que el volumen es uniforme y consistente, el proceso está bajo control. Los resultados obtenidos son similares al de Guerrero y Salcedo Validación concurrente del proceso de fabricación de una forma farmacéutica líquida no estéril Sulfametoxazol – Trimetoprima 200 mg / 40 mg / 5 mL suspensión, por lo tanto el proceso cumple con los requisitos para este tipo de trabajo.

En la tabla 6. del lote 1, se muestra las medias del análisis de uniformidad de contenido de principio activo durante la fase de envasado de Brimodin 100mg / 5 mL Jarabe, se observa que la media en la etapa inicial (101.2 %) media

(102.0%) y final (103.7 %) el proceso de envasado es estadísticamente diferente ($p < 0.05$).

En la tabla 7 del lote 2, se muestra las medias del análisis de uniformidad de contenido de principio activo durante la fase de envasado de Brimodin 100mg / 5 mL Jarabe, se observa que la media en la etapa inicial (98.9 %), media (100.1 %) y final (100.5 %) el proceso de envasado es estadísticamente diferente ($p < 0.05$).

En la tabla 8 se muestra las medias del análisis de uniformidad de contenido de principio activo durante la etapa de envasado de Brimodin 100mg / 5 mL Jarabe, para el lote 3, se observa que la media en la etapa inicial (97.9%) media (98.8%) y final (100.8%) el proceso de envasado es estadísticamente diferente ($p < 0.05$).

En la tabla 9 de los 3 lotes, se muestra las medias del análisis de uniformidad de contenido de principio activo, durante distintas etapa de envasado de Brimodin 100mg / 5 mL , se observa que la media de del lote 1 es (102.267) la media del lote 2 es (99.8%) es similar a la media del lote 3 (99.2 %); el proceso de envasado es estadísticamente diferente ($p < 0.05$), con ello indica que el principio activo se encuentra disperso no es uniforme . Estos valores de límites de confianza determinados (p) fueron contrastados con resultados obtenidos en trabajo de Cisneros, titulado "Validación concurrente del proceso de fabricación de Metronidazol 125 mg / 5 mL suspensión oral. Lima- 2006", donde concluyó que el producto cumplió con las especificaciones, pero no asegura que estadísticamente esté bajo control ya que esta herramienta estadística permite indicar con un alto grado de confiabilidad (95%) el comportamiento real del proceso, estos resultados posiblemente estén ligados al tiempo de agitación de la mezcla y el volumen del lote^{5,21}.

En la tabla 10, en la determinación de capacidad de proceso del producto final , para el lote 1: en su etapa inicial tiene un Cp de 4,84 y Cpk de 4,27; en su etapa media un Cp de 3,37 y Cpk de 2.72; en su etapa final un Cp de 3,01 y Cpk de 1,89. Evaluando las tres etapas se obtuvo un Cp de 2,12 y Cpk de 1,64. Confirmando con estos resultados que el proceso de fabricación de Brimodin 100 mg / 5 mL Jarabe es "Muy capaz"; debido a que los valores obtenidos son mayores de 2 ($Cp > 2$; muy capaz) así como una proximidad de los resultados de la media al límite superior por los valores obtenidos del índice de rendimiento; para esta prueba resultaron ser mayores que al valor de referencia (1,33) los resultados son similares al de Bautista , en su trabajo de validación concurrente

del proceso de fabricación de Cefalexina 500 mg, para el lote 2: en su etapa inicial tiene un Cp de 16,47 y Cpk de 14,69; en su etapa media un Cp de 12,77 y Cpk de 12,66; en su etapa final un Cp de 27,63 y Cpk de 26,36. Evaluando las tres etapas se obtuvo un Cp de 3,93 y Cpk de 3,86. Confirmando con estos resultados que el proceso de fabricación de Brimodin 100 mg / 5 mL Jarabe es "Muy capaz"; debido a que los valores obtenidos son mayores de 2 ($C_p > 2$; muy capaz) así como una proximidad de los resultados de la media al límite superior por los valores obtenidos del índice de rendimiento; para esta prueba resultaron ser mayores que al valor de referencia (1.33) los resultados son similares al de Bautista, en su trabajo de validación concurrente del proceso de fabricación de Cefalexina 500 mg, en esta prueba también se observa que el Cp y Cpk es mayor al lote 1; esto indica que el proceso es más capaz que el lote anterior.¹⁴

Para el lote 3: en su etapa inicial tiene un Cp de 3,75 y Cpk de 2,99; en su etapa media un Cp de 3,61 y Cpk de 3,17; en su etapa final un Cp de 2,88 y Cpk de 2,64. Evaluando las tres etapas se obtuvo un Cp de 1,87 y Cpk de 1,87, confirmando con estos resultados que el proceso de fabricación de Brimodin 100 mg / 5 mL Jarabe es "capaz"; debido a que los valores obtenidos son mayores de 1.33 ($C_p > 1.33$; capaz) así como una proximidad de los resultados de la media al límite superior por los valores obtenidos del índice de rendimiento; para esta prueba resultaron ser mayores que al valor de referencia (1.33) como lo indica Bautista en su trabajo de validación concurrente del proceso de fabricación de Cefalexina 500 mg. En este caso a diferencia de los resultados anteriores el proceso es muy capaz si se evalúa por separado como es inicio, medio y final, pero si se evalúa las tres etapas es capaz debido a que el ($C_p < 2$) pero es mayor a 1.33 lo cual establece un alto grado de confianza de que todas las unidades manufacturadas sean aceptables, cumplen con las especificaciones y tienen calidad uniforme, Cisneros 2006.^{5 y 14}

Haciendo una comparación de los tres lotes, los resultados no son iguales estadísticamente, esto se debe a muchos factores lo más importante es si realmente los equipos cumplen con la calificación para este tipo de producto, otro sería la mano de obra, tanto en la fabricación y en el análisis del producto. Los límites de confianza (p), se determinaron con la ayuda del programa estadístico Minitab, a partir de los datos del análisis de uniformidad de contenido de principio activo de la Acetilcisteína en Brimodin 100 mg/5 mL Jarabe.

Los resultados obtenidos en este trabajo de investigación, indica que el proceso de fabricación se encuentra dentro de la especificación establecida pero estadísticamente algunos resultados como, capacidad de proceso (Cp) en análisis individual de lotes es muy capaz pero analizando los tres lotes en conjunto el proceso es capaz, en la uniformidad de contenido estadísticamente son diferentes ($p < 0.05$), por lo cual se recomienda el análisis de un cuarto lote.

VI. CONCLUSIONES

1. EL proceso de fabricación de Brimodin 100mg / 5 mL Jarabe se encuentra validado, los resultados se encuentra dentro de las especificaciones establecidas, obteniéndose así un producto de calidad.
2. Se determinó que los parámetros fisicoquímica son uniformes y cumplen con la especificación, de Brimodin 100 mg/5mL en jarabe de tres lotes, evaluados en producto intermedio y producto final.
3. Se llegó a determinar que la uniformidad de contenido estadísticamente son diferentes pero cumplen con la especificación y también se determinó que el proceso es capaz.

VII. RECOMENDACIONES

1. Se recomienda hacer énfasis dentro de los cursos de Pre-grado en el estudio de validación de proceso en producción, ya que esto se ve a diario en una Industria Farmacéutica, lo cual eleva el nivel del egresado y futuro Químico Farmacéutico.
2. Se recomienda prestar mucha importancia a cada etapa de proceso (mezcla y envasado), ya que validación de proceso optimiza el costo, tiempo y la calidad del producto.
3. Establecer un cronograma específico de validación de procesos que vaya de la mano con la programación y planeamiento para evitar retrasos o falta de equipos, materiales o personal necesario para cubrir con la validación dentro de lo establecido.
4. Se recomienda realizar el estudio de revalidación y validación con más de tres lotes de Brimodin 100 mg/mL jarabe, para así obtener resultados más confiables.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

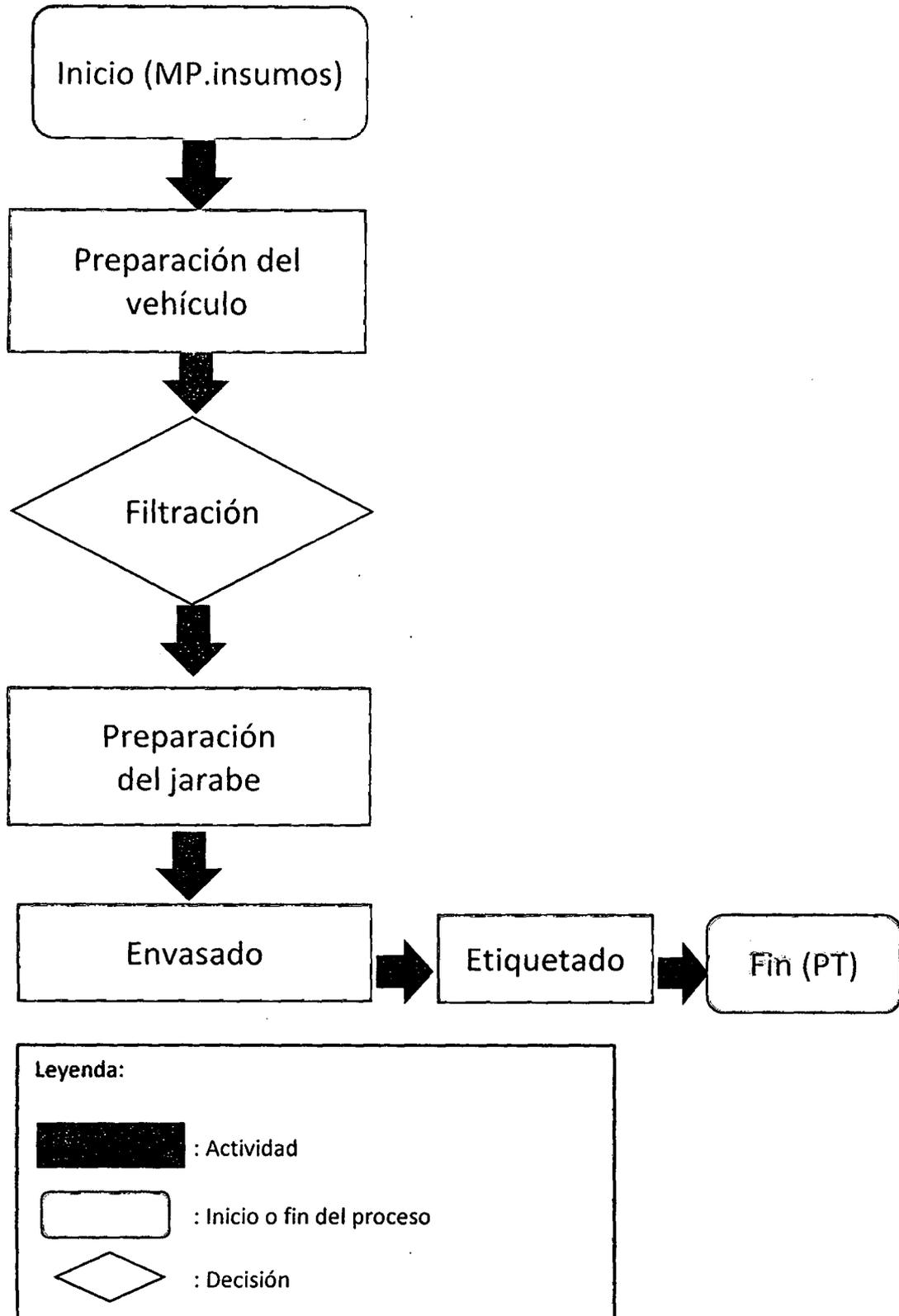
1. Guerrero Y, Salcedo, C. Validación concurrente del proceso de fabricación de una forma farmacéutica líquida no estéril Sulfametoxazol – Trimetoprima 200 mg / 40 mg / 5 mL suspensión. [Tesis para optar el Título Profesional]. UNMSM – Lima, Perú; 2003.
2. García Montoya E. Optimización, validación y modelización de un proceso de fabricación de comprimidos. Desarrollo de una aplicación interactiva multimedia. [Tesis para optar el título profesional de Doctor en Farmacia]. Barcelona; 2001.
3. Cisneros G. Validación Concurrente del proceso de fabricación de Metronidazol de 125 mg / 5mL suspensión oral [Tesis para optar el Titulo de Químico Farmacéutico] UNSCH - Ayacucho – Perú,2006
4. Villacorta G. Validación Concurrente del Proceso de fabricación de Cefalexina 250 mg/ 5 mL suspensión extemporánea. Tesis para optar el Título Profesional. UNT. Trujillo –Perú, 2008.
5. Castro J. Validación concurrente del proceso de fabricación de la Amoxicilina 250 mg tabletas recubiertas Lima - 2005. [Tesis para optar Título Profesional]. UNSCH - Ayacucho – Perú, 2006.
6. Isidro D. Validación concurrente del proceso de fabricación de las tabletas de Glibenclamida 5 mg [Tesis para optar el título de Químico Farmacéutico]. Lima: Oficina general del sistema de bibliotecas y biblioteca central de la UNMSM; 2006.
7. Tello Guerrero M. Validación concurrente del proceso de recubrimiento de tabletas de Naproxeno Sódico 550 mg. en un equipo de recubrimiento automatizado Accela Cota [Tesis para optar el título de Químico Farmacéutico] Lima: Oficina general del sistema de bibliotecas y biblioteca central de la UNMSM; 2008.
8. Flores Jaime J. Validación concurrente del proceso de fabricación de tabletas recubiertas de Amoxicilina 500 mg [Tesis para optar el título de Químico Farmacéutico]. Lima: Oficina general del sistema de bibliotecas y biblioteca central de la UNMSM; 2002.
9. Villarán R, Richter R. Industria Farmacéutica Keith Tail. Industria farmacéutica. Enciclopedia de salud y seguridad en el trabajo [revista en Internet]* 2005 [acceso 21 de Abril de 2015]; 79(3). Disponible en /TextosOnline/EnciclopediaOIT/tomo3/79.pdf
10. Palomino E. Curso: Validación de procesos de manufactura y métodos de análisis de productos farmacéuticos. Lima, Perú; 2008.
11. Chaloner G, Ottawa R, Egan A. Validación. Guía de la OMS sobre los requisitos de las prácticas adecuadas de fabricación [revista en Internet] 1998. [acceso 5 de mayo de 2015] 1. Disponible en: <http://www.who.ch/gpvddocuments>
12. Rodríguez R. Validación de Procesos. Taller de Validación OMS. Guatemala. 2004. [acceso el 20 de Marzo del 2015] Disponible en: <http://www.paho.org/Spanish/AD/THS/EV/bpm-validacion-procesos-fda.ppt>.
13. Omar G. Proceso de Manufactura. México 2008 [acceso el 15 de Marzo del 2015] Disponible en: <http://datateca.unad.edu.co/contenidos/332571/332571.pdf>
14. Bautista C. Validación Concurrente del proceso de fabricación de Cefalexina 500 mg (Alexcef) tabletas, Lima – 2008 [Tesis para optar el Título Profesional] UNSCH – Ayacucho – Perú, 2008.
15. Rudolph JS. Validation of solid dosage forms. Berry IR y Nash R, editores. Pharmaceutical process validation. New York; 2010.

16. Castellano, P. Control de Calidad en la Industria Farmacéutica,[base de datos en internet]. 2010 [acceso el 15 de mayo del 2015]. Disponible en: http://www.fbioyf.unr.edu.ar/rrii/variados/pdf2010sharapin/sharapin2010_castellano.pdf
17. Barros Caiza K. Calificación de operación y desempeño (OQ y PQ) de la Tableteadora Stokes II del laboratorio tecnología farmacéutica de la escuela de Bioquímica y Farmacia de la ESPOCH mediante la compresión de un placebo [Tesis para optar el título de Bioquímico Farmacéutico]. Ecuador; 2012.
18. Garamendez, M. "Protocolo de revalidación concurrente del proceso de fabricación de Dextrometorfano Bromhidrato 15 mg / 5 mL jarabe" – IQFARMA, Lima – Perú 2004
19. Vademécum, Equipo de Redacción de IQB[Monografía en Internet] [acceso el 05 de Marzo del 2015],[Monografía revisada el 6 de septiembre de 2010]. Disponible en, <http://www.iqp.es/cbasicas/farma/farma04/a010.htm>
20. Oscar Q. Introducción a la HPLC Aplicación y práctica. 7a ed. Argentina: Artes Gráficas Farro S.A; 2000.
21. IQFARMA S.A. Técnica Analítica de Productos Terminados, Brimodin (Acetilcisteina) 100 mg/mL Jarabe. TPT345. Revisión N° 01, Lima – Perú. 2015
22. Supo, J. Tipos de investigación. Líneas de investigación, seminarios. 2014 [Acceso 28 de octubre del 2015]. Disponible en : <http://seminariosdeinvestigacion.com/tipos-de-investigacion/>
23. United States Pharmacopeia 37 – National Formulary 32.EE.UU. 2014.
24. Sarria E. Los procesos de Validación como herramienta para el control de los riesgos laborales [Base de datos en Internet]. España: Ibermutuamur publicaciones; 2007, [fecha de acceso 29 de Marzo de 2015]. Disponible en: http://www.ibermutuamur.es/IMG/pdf/Preven_laboral_bip36.pdf

ANEXOS

Anexo 1.

Flujograma del proceso productivo de Brimodin 100 mg/5ml Jarabe. IQFARMA - Lima 2015.



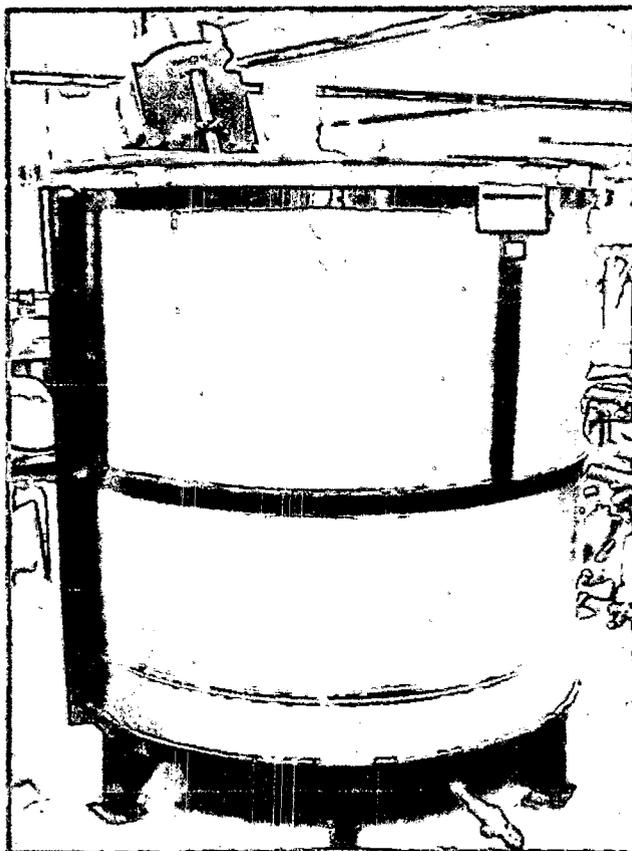
Anexo 2.

Tanque de Fabricación de 1200 litros de Brimodin 100 mg/5mL Jarabe.

IQFARMA – 2015.



TANQUE DE FABRICACION 1200 L.

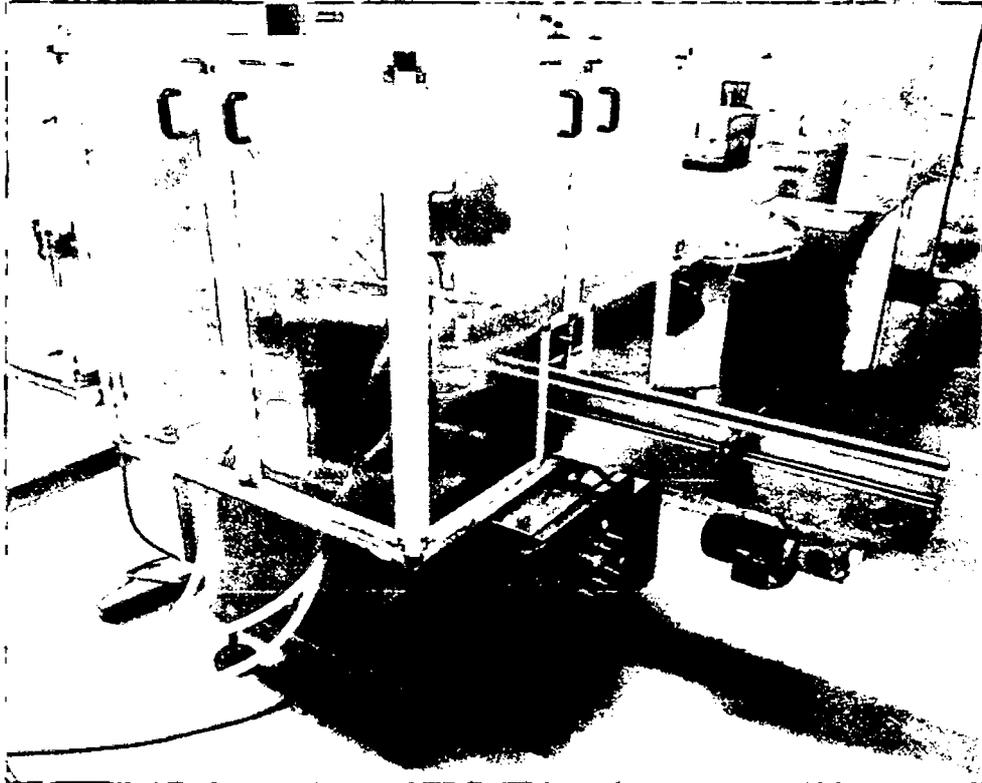


MAN-54-02-01

Departamento: CALIFICACIONES

Anexo 3.

Llenadora de Líquidos y suspensión Comas, de Brimodin 100 mg/5mL Jarabe.
IQFARMA – 2015.

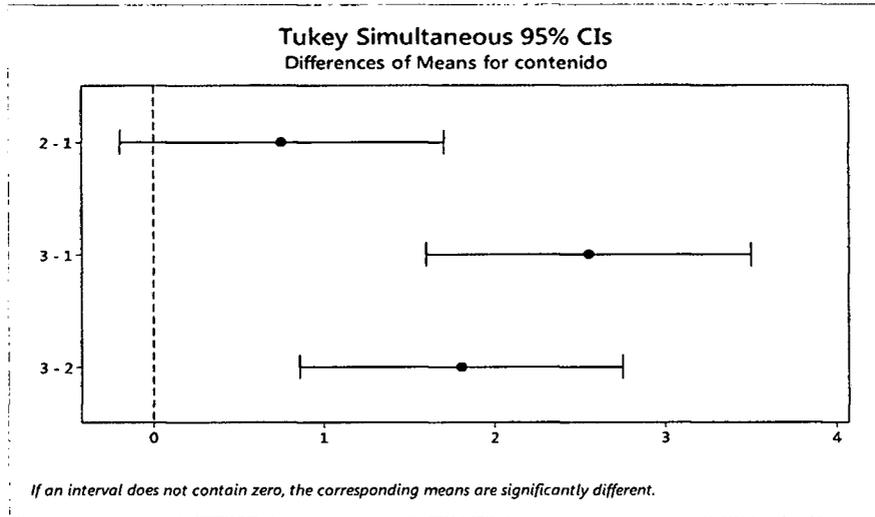


MAN-47-02-01

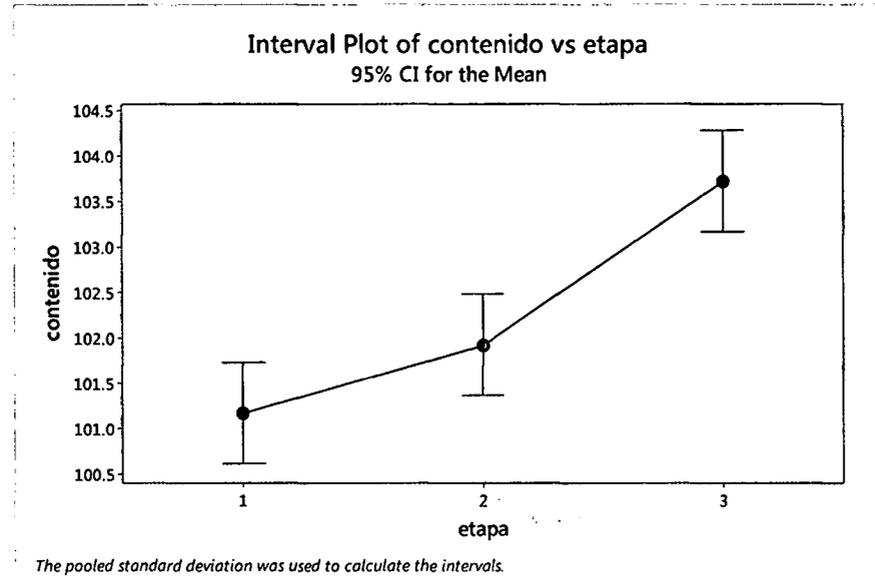
Departamento: CALIFICACIONES

Anexo 4.

Análisis estadístico de uniformidad de contenido de principio activo (%), en distintas etapas del envasado de Brimodin 100mg / 5 mL Jarabe, IQFARMA, 2015

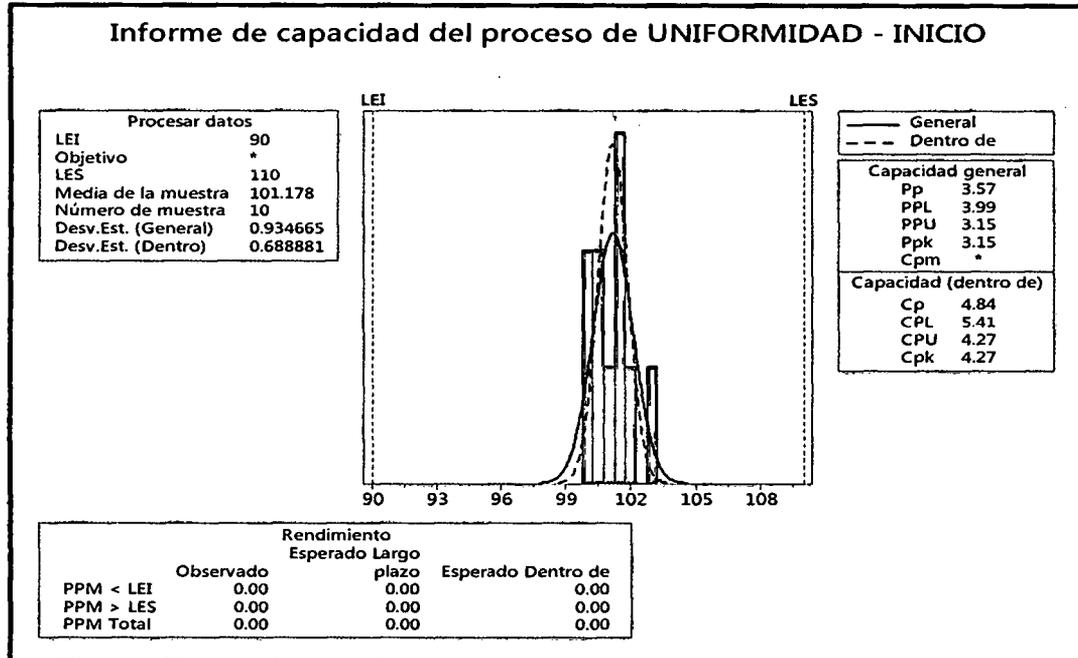


192848



Anexo 5.

Análisis de capacidad de proceso (Cp) e índice de rendimiento (Cpk) de la etapa inicial en la etapa de envasado de Brimodin 100mg / 5 mL Jarabe IQFARMA, Lote 1. Lima – 2015, en programa estadístico MINITAB.

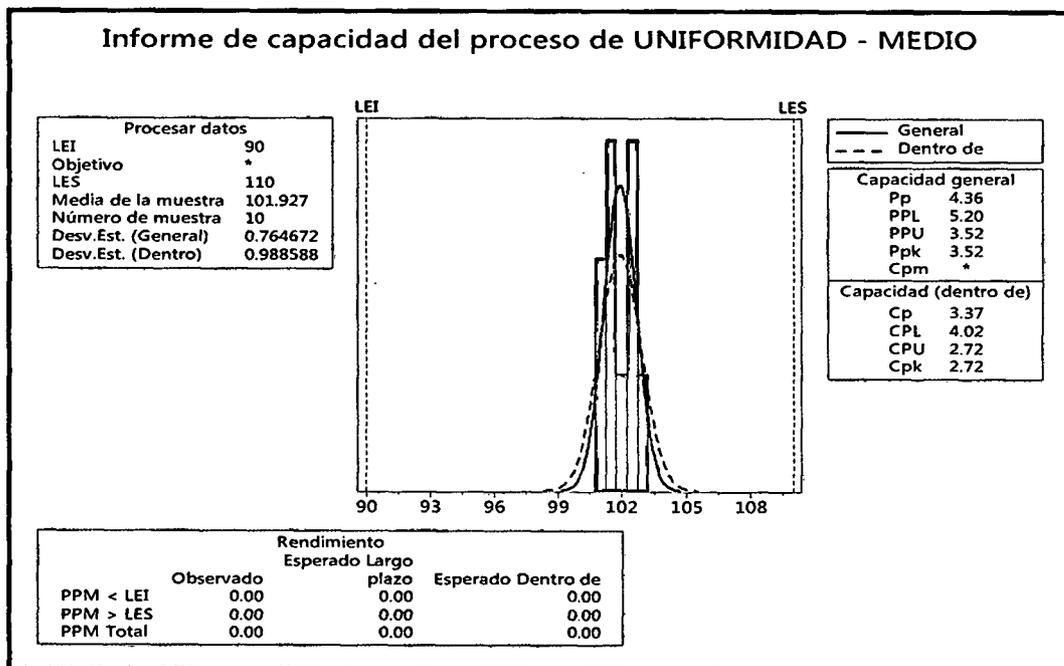


LSL: Límite inferior especificado

USL: Límite superior especificado

Anexo 6.

Análisis de capacidad de proceso (Cp) e índice de rendimiento (Cpk) de la etapa Medio en la etapa de envasado de Brimodin 100mg / 5 mL Jarabe IQFARMA, Lote 1. Lima – 2015, en programa estadístico MINITAB.

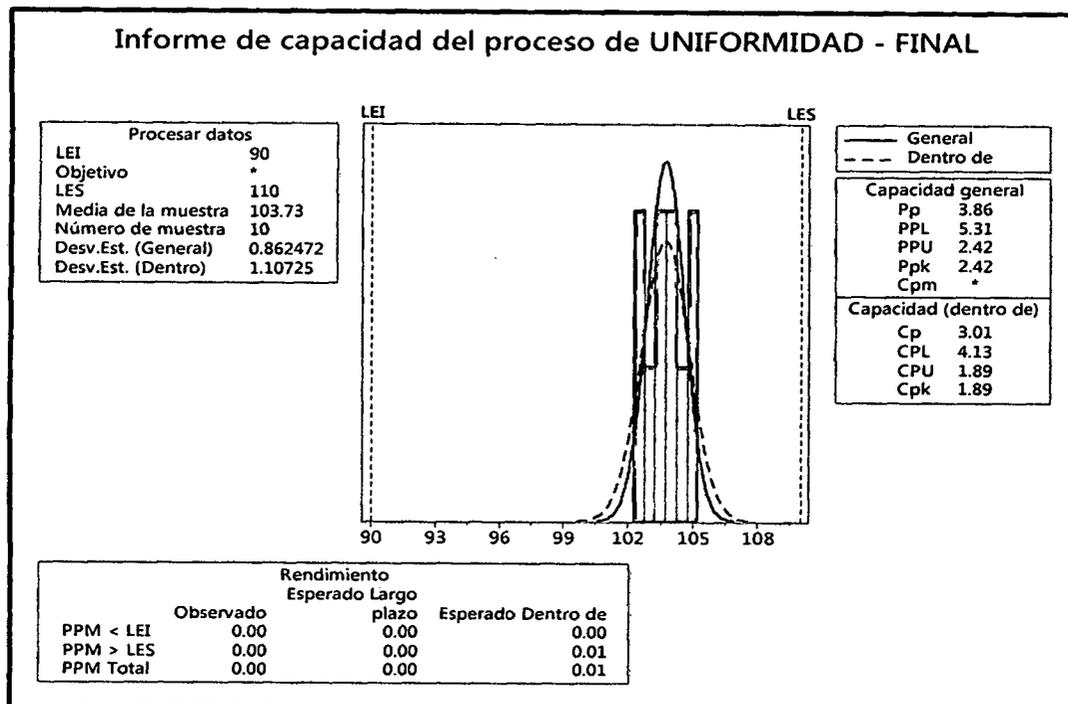


LSL: Límite inferior especificado

USL: Límite superior especificado

Anexo 7.

Análisis de capacidad de proceso (Cp) e índice de rendimiento (Cpk) de la etapa Final en la etapa de envasado de Brimodin 100mg / 5 mL Jarabe IQFARMA, Lote 1. Lima – 2015, en programa estadístico MINITAB.

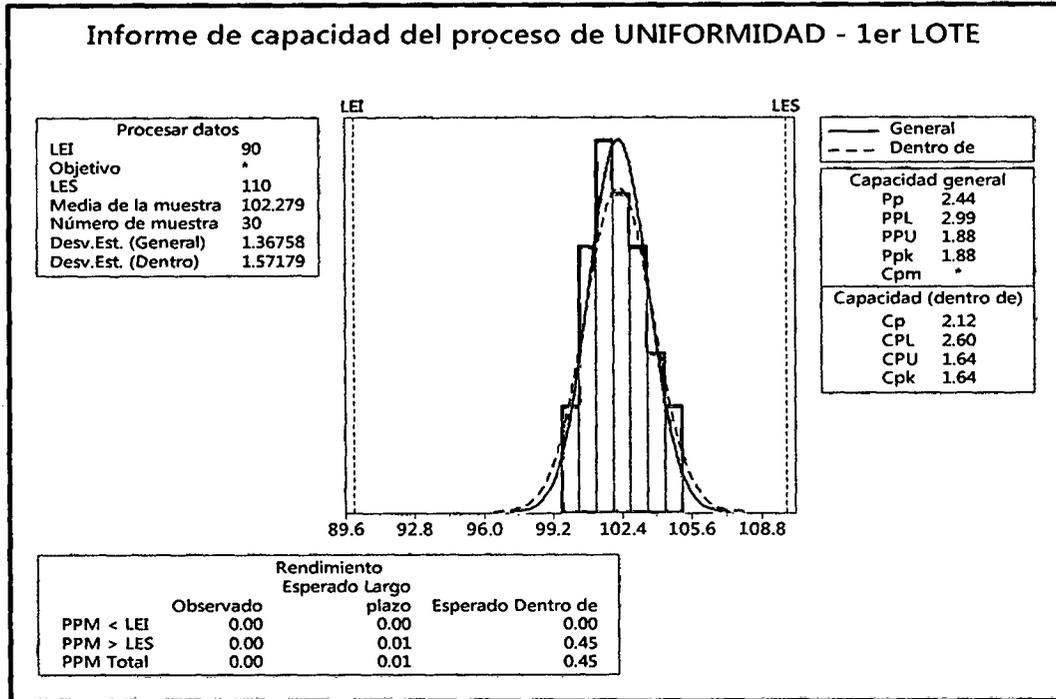


LSL: Límite inferior especificado

USL: Límite superior especificado

Anexo 8.

Análisis de capacidad de proceso (Cp) e índice de rendimiento (Cpk) del lote 1 en la etapa de envasado de Brimodin 100mg / 5 mL Jarabe IQFARMA. Lima – 2015, en programa estadístico MINITAB.

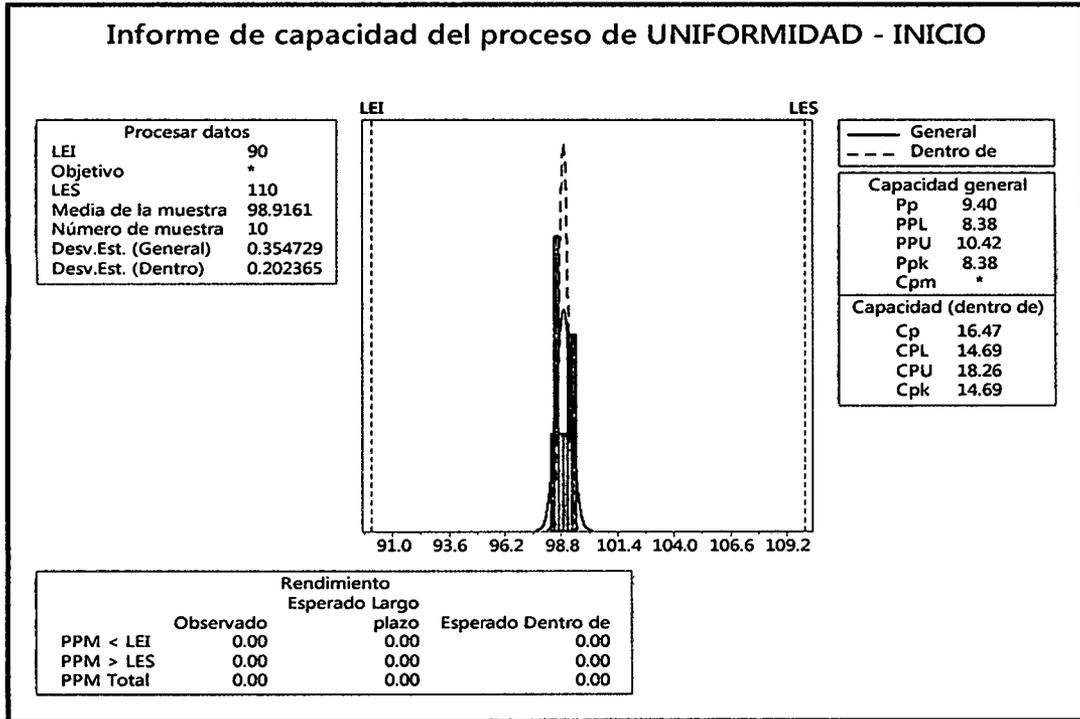


LSL: Límite inferior especificado

USL: Límite superior especificado

Anexo 9.

Análisis de capacidad de proceso (Cp) e índice de rendimiento (Cpk) de la etapa inicio en la etapa de envasado de Brimodin 100mg / 5 mL Jarabe, Lote 2, IQFARMA. Lima – 2015, en programa estadístico MINITAB.

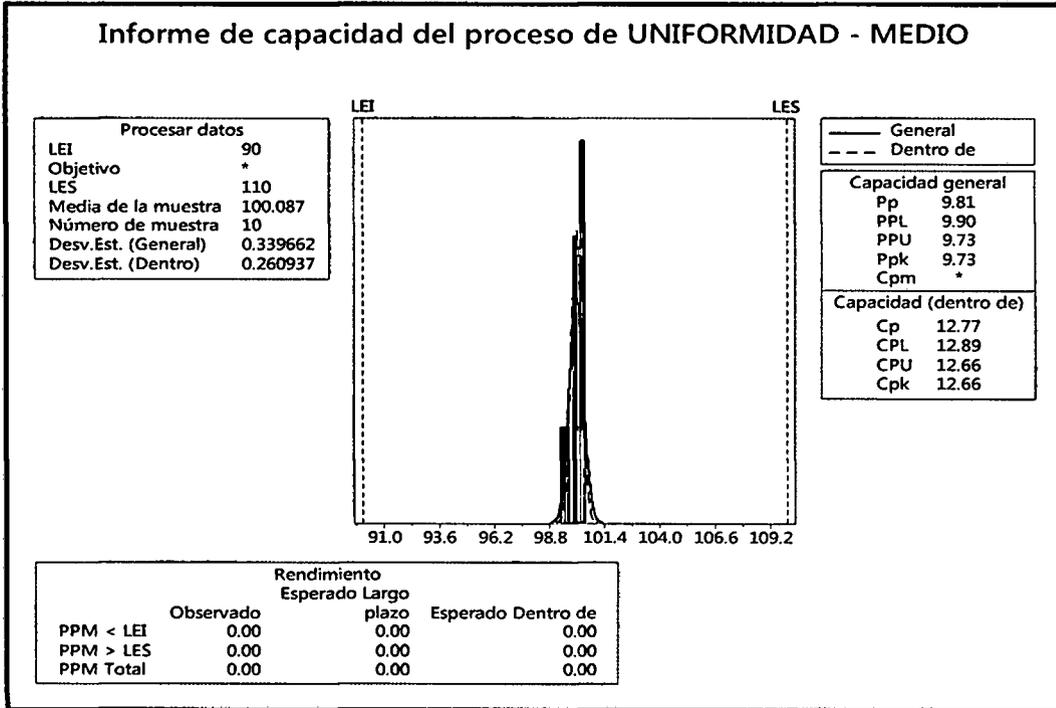


LSL: Límite inferior especificado

USL: Límite superior especificado

Anexo 10.

Análisis de capacidad de proceso (Cp) e índice de rendimiento (Cpk) de la etapa Medio en la etapa de envasado de Brimodin 100mg / 5 mL Jarabe, Lote 2, IQFARMA. Lima – 2015, en programa estadístico MINITAB.

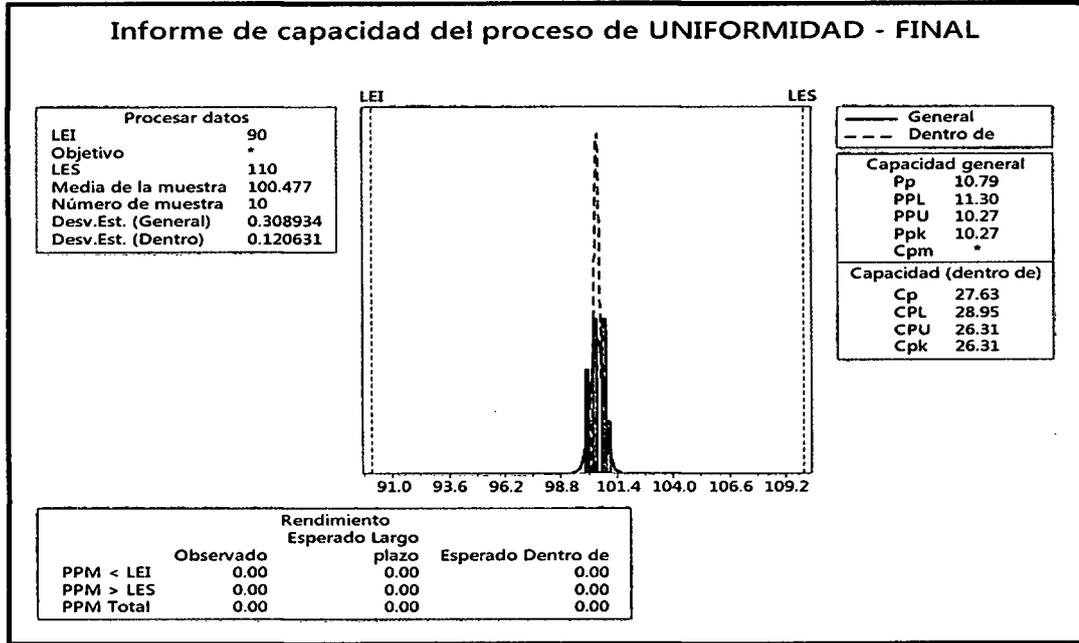


LSL: Límite inferior especificado

USL: Límite superior especificado

Anexo 11.

Análisis de capacidad de proceso (Cp) e índice de rendimiento (Cpk) de la etapa Final en la etapa de envasado de Brimodin 100mg / 5 mL Jarabe, Lote 2, IQFARMA. Lima – 2015, en programa estadístico MINITAB.

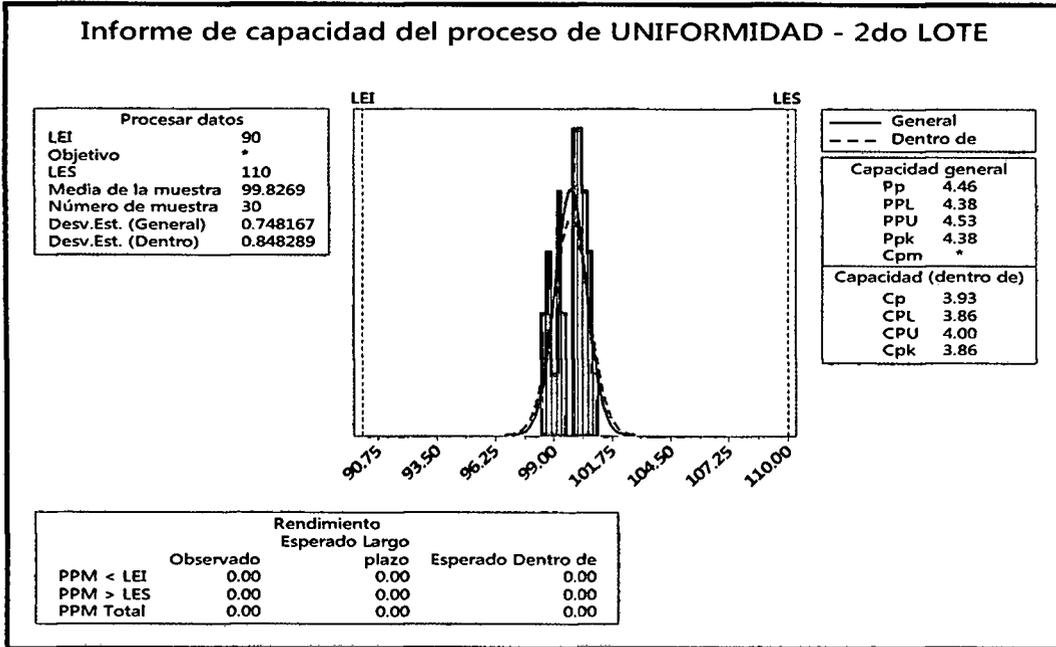


LSL: Límite inferior especificado

USL: Límite superior especificado

Anexo 12.

Análisis de capacidad de proceso (Cp) e índice de rendimiento (Cpk) del lote 2 en la etapa de envasado de Brimodin 100mg / 5 mL Jarabe IQFARMA. Lima – 2015, en programa estadístico MINITAB.

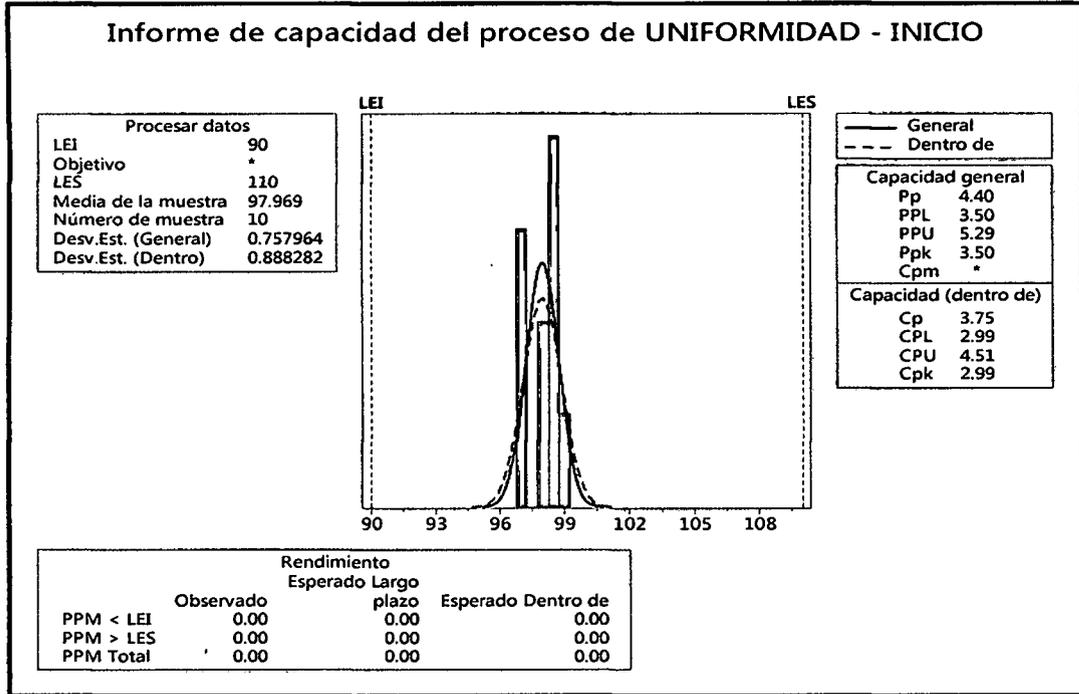


LSL: Límite inferior especificado

USL: Límite superior especificado

Anexo 13.

Análisis de capacidad de proceso (Cp) e índice de rendimiento (Cpk) de la etapa inicio en la etapa de envasado de Brimodin 100mg / 5 mL Jarabe, Lote 3, IQFARMA. Lima – 2015, en programa estadístico MINITAB.

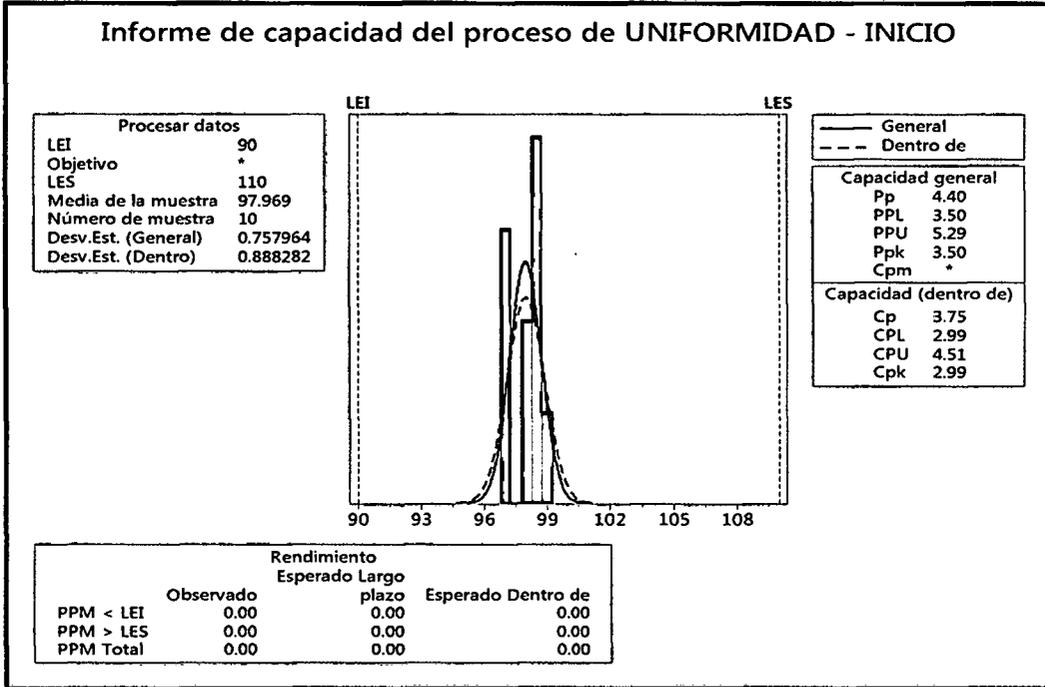


LSL: Límite inferior especificado

USL: Límite superior especificado

Anexo 14.

Análisis de capacidad de proceso (Cp) e índice de rendimiento (Cpk) de la etapa Medio en la etapa de envasado de Brimodin 100mg / 5 mL Jarabe, Lote 3, IQFARMA. Lima – 2015, en programa estadístico MINITAB.

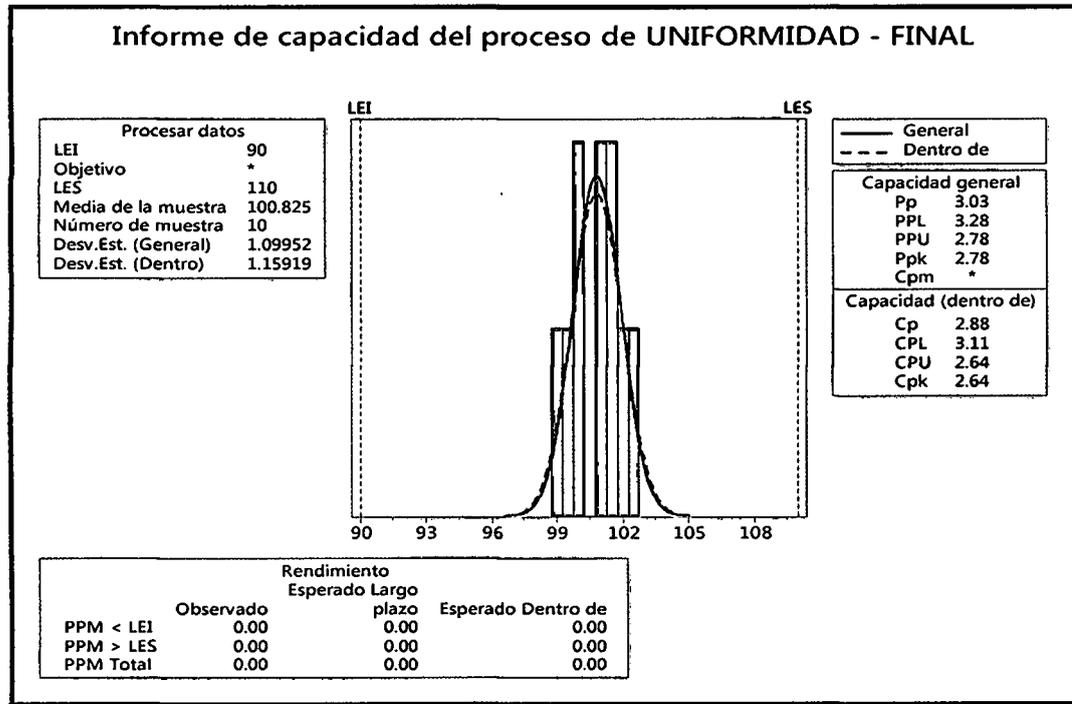


LSL: Límite inferior especificado

USL: Límite superior especificado

Anexo 15.

Análisis de capacidad de proceso (Cp) e índice de rendimiento (Cpk) de la etapa Final en la etapa de envasado de Brimodin 100mg / 5 mL Jarabe, Lote 3, IQFARMA. Lima – 2015, en programa estadístico MINITAB.

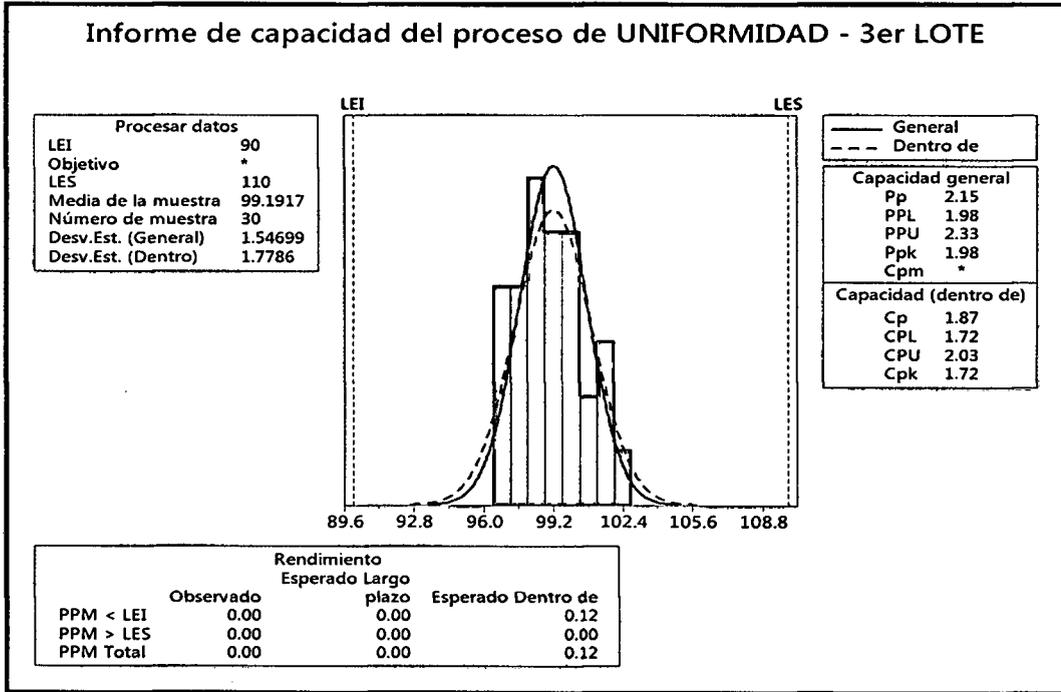


LSL: Límite inferior especificado

USL: Límite superior especificado

Anexo 16.

Análisis de capacidad de proceso (Cp) e índice de rendimiento (Cpk) del lote 3 en la etapa de envasado de Brimodin 100mg / 5 mL Jarabe IQFARMA. Lima – 2015, en programa estadístico MINITAB.



LSL: Límite inferior especificado

USL: Límite superior especificado

Anexo 17.

Técnica analítica validada de Brimodin 100 mg/5mL Jarabe.

 <p>IQFARMA Instituto Quimioterápico S.A. DEPARTAMENTO DE CONTROL DE CALIDAD</p>	<p>T.A.N. Eje. 1 de 2 ITPMS</p>
<p>TECNICA ANALITICA DE PRODUCTOS TERMINADOS</p> <p>BRIMODIN 100 mg / 5mL JARABE (Acrilato)</p>	<p>Fecha Pruebas Revisión</p>
<p>Elaborado por: Nelson Ballester A.</p>	<p>Aprobado por: Diana Maritza E.</p>
<p>Elaborado por: Nelson Ballester A.</p>	
<p>Revisión por: Diana Maritza E.</p>	

 <p>IQFARMA Instituto Quimioterápico S.A. DEPARTAMENTO DE CONTROL DE CALIDAD</p>	<p>T.A.N. Eje. 1 de 2 ITPMS</p>
<p>TECNICA ANALITICA DE PRODUCTOS TERMINADOS</p> <p>BRIMODIN 100 mg / 5mL JARABE</p>	<p>Fecha Pruebas Revisión</p>
<p>Elaborado por: Nelson Ballester A.</p>	
<p>Aprobado por: Diana Maritza E.</p>	

- 1. ASPECTO**
Observar con luz blanca la solución visible sobre una placa para, hacer lo mismo utilizando tubo Nessler.
Especificación: Solución incolora con olor y sabor característicos.
- 2. VOLUMEN DE ENTREGA**
Presentar el volumen verificado de 10 unidades, medidas individualmente según USP Vigencia Trecena General - 6919.
Especificación:
Muestra 12 mL fco.
Muestra 20 mL fco.
Muestra 25 mL fco.
Muestra 30 mL fco.
Muestra 35 mL fco.
Muestra 40 mL fco.
Muestra 45 mL fco.
Muestra 50 mL fco.
Muestra 60 mL fco.
Muestra 70 mL fco.
Muestra 80 mL fco.
Muestra 90 mL fco.
Muestra 100 mL fco.
Muestra 120 mL fco.
Muestra 150 mL fco.
Muestra 180 mL fco.
- 3. DETERMINACION DE pH**
Determinar el pH según USP Vigencia Trecena General - 7919.
Especificación: 3,0 - 7,5.
- 4. IDENTIFICACION DE ACETILCISTEINA**
Método: Cromatografía Líquida (HPLC)
Referencia: Técnica Proya
Especificación: El tiempo de retención del pico principal es el cromatograma de la muestra se corresponde con el del estándar (HPLC).
- 5. VALORACION DE ACETILCISTEINA**
Decarado: Acetilcistina 100 mg x 5 mL.
Referencia: Técnica Proya.
Especificación: 900 mg x 5 mL - 1100 mg x 5 mL (90.0% - 110.0%).

5.1 SISTEMA CROMATOGRÁFICO
Equipos:
 - Cromatografía Líquida LaChrom Merck-Kinco UV-VIS
 - Cromatografía Líquida LaChrom Merck-Kinco D.A.D
 - Cromatografía Líquida LaChrom Elen UV-VIS
 - Cromatografía Líquida LaChrom Elen D.A.D
 - Cromatografía Líquida Agilent
 Columna cromatográfica: 1) (5 mm), 25 cm x 4,6 mm (C18)

- 5.3 CONDICIONES CROMATOGRÁFICAS**
 Longitud de onda : 214 nm
 Flujo : 1,2 mL/min
 Tiempo de corrida : 10 minutos aproximadamente
 Volumen de inyección : 20 µL
 DSR: 100 : No mayor de 2,0 %
- 5.3 REACTIVOS**
 Fosa Merck: Dextrose 4,8 g de fósforo monobásico en 1000 mL de agua estérilizada, desover y agitar a pH 2,0 ± 0,03 con ácido tartárico o hidróxido de potasio. Filtrar por membrana de 0,45 µm de porosidad y dejar al vacío por 3 minutos para desgasificar.
 Dihexano: Preparar una solución de 0,5 g de metabisulfito de sodio en 1000 mL de agua purificada.
- 5.4 PROCEDIMIENTO**
 Solución estándar: Pesar 20,0 mg de Acetilcistina estándar de referencia al cual a sus fich de 50 mL, agregar 20 mL de dihexano, mezclar a batido por 5 minutos, completar a volumen con dihexano y mezclar. Transferir 20 mL de la solución anterior a ficha de 25 mL, completar a volumen con dihexano y mezclar. Filtrar por membrana de 0,45 µm de porosidad de cartucho los primeros mililitros (Concentración aproximada: 0,1 mg/mL).
 Preparación de la muestra: Pesar una cantidad equivalente a 20 mg de acetilcistina (aproximadamente 1 mL de jarabe), en una ficha de 200 mL, agregar 150 mL de dihexano, mezclar a batido por 5 minutos y agregar 50 mL de dihexano para completar a volumen con dihexano y mezclar. Filtrar por membrana de 0,45 µm de porosidad de cartucho los primeros mililitros (Concentración aproximada: 0,1 mg/mL).
- 5.5 CALCULOS**

$$X = \frac{A_{muestra}}{A_{est}} \times \frac{V_{est}}{V_{muestra}} \times \frac{P_{est}}{P_{muestra}} \times \frac{100}{P_{muestra}}$$
 Donde:
 X : mg de Acetilcistina / mL
 V_{est} : Pico de estándar en mg
 V_{muestra} : Pico de la muestra problema en mg
 P_{est} : Pureza de estándar en porcentaje de droga en el cual
 P_{muestra} : Pureza de muestra problema
 Amp : Lectura de área de muestra problema
 A_{est} : Lectura de área de estándar
- 6. REFERENCIA:** Técnica Proya
 Normas Generales: Manual de USP Vigencia

Anexo18.

Matriz de Consistencia

Validación concurrente del proceso de fabricación de Brimodin 100mg/5mL en jarabe. Lima 2015

TÍTULO	PROBLEMA	OBJETIVOS	MARCO TEÓRICO	VARIABLES	METODOLOGÍA
Validación concurrente del proceso de fabricación de Brimodin 100mg/5mL en jarabe, Lima 2015.	¿El proceso de fabricación de los tres lotes consecutivos de Brimodin 100mg/5mL Jarabe cumplirá con las especificaciones técnicas en un laboratorio farmacéutico?	<p>Objetivo General</p> <p>- Validar el proceso de fabricación de tres lotes consecutivos de Brimodin 100mg/5mL en jarabe.</p> <p>Objetivos Específicos</p> <p>- Evaluar la uniformidad de resultados del análisis de parámetros fisicoquímicos como: pH, gravedad específica, identificación de Acetilcisteína y valoración de Brimodin 100mg/5mL en jarabe en producto intermedio y producto final.</p> <p>- Determinar la uniformidad de contenido y capacidad de proceso de Brimodin 100mg/5mL en jarabe en producto final</p>	<p>Validación</p> <p>La validación es toda acción que demuestra, en forma documentada, que un proceso, equipo, material, actividad o sistema conduce a los resultados previstos. Prestándose especial atención a la validación de procedimiento de proceso, limpieza y de los métodos analíticos de productos farmacéuticos</p> <p>Importancia de la validación</p> <p>Validación de Proceso</p> <p>Tipos de Validación</p> <p>Desarrollo de la validación Plan Maestro de Validación Protocolos de la validación (PV) Informe o reporte de validación (IV)</p> <p>Calificación.</p> <p>Acetilcisteína Herramientas Estadísticas Útiles Aplicadas a la Validación Capacidad de proceso (CP) Índice de rendimiento (Cpk) Cartas de Control X – R. Anova (Análisis de Varianza)</p>	<p>Variable de estudios</p> <p>Lote de producción</p> <p>Fisicoquímicas</p> <p>-Aspecto -Control de pH -Gravedad específica -Volumen vertido</p> <p>Químicas</p> <p>-Valoración -Identificación -Uniformidad de contenido</p>	<p>Tipo de investigación (Según Supo, J. 2014) Descriptiva y Transversal.</p> <p>Diseño de Investigación No experimental – Descriptiva - transversal</p> <p>Población Todos los lotes de Brimodin 100 mg/5mL en Jarabe fabricados en el Área de líquidos y semisólidos – Departamento de producción – Planta I – Laboratorio IQFARMA S.A.</p> <p>Muestra Tres lotes consecutivos de Brimodin 100 mg/5mL Jarabe fabricados en el Área de líquidos y semisólidos – Departamento de producción – Planta I – Laboratorio IQFARMA S.A. durante el año 2015.</p> <p>Tamaño de muestra Producto intermedio: 15(5 fcos inferior, 5 fcos medio y 5 fcos superior) frascos por lote Producto Final: 60 (inicio 20 fcos medio 20 fcos y 20 fcos final)frascos por lote</p> <p>Muestreo: Aleatorio estratificado</p> <p>Criterios de inclusión:</p> <p>- Tres lotes consecutivos de Brimodin 100 mg/5mL en Jarabe fabricados durante el año 2015.</p> <p>Criterios de Exclusión:</p> <p>- Lotes de Brimodin100 mg/5mL que no sean fabricados durante el año 2015.</p> <p>Métodos instrumentales para la recolección de datos. La evaluación de las características fisicoquímicas y químicas se realizarán según lo descrito en la USP 38 y técnicas validadas por la empresa.</p> <p>Análisis de datos Capacidad de proceso (CP) Índice de rendimiento (Cpk) Cartas de Control X – R. Anova (Análisis de Varianza)</p>

Validación concurrente del proceso de fabricación de Brimodin 100 mg/5mL en jarabe. Lima-2015

Elmer Lapa Huamán,
Édgar Cárdenas Landeo
Farmacia y Bioquímica: UNSCH

RESUMEN

El presente trabajo de investigación se realizó en el Laboratorio IQFARMA S.A. Lima 2015, tiene como objetivo principal validar el proceso de fabricación de los tres lotes consecutivos de Brimodin 100 mg/5mL jarabe, empleándose herramientas estadísticas como: Capacidad de proceso (Cp), índice de rendimiento (Cpk), cartas de control X-R y parámetros fisicoquímicos como (aspecto, pH, gravedad específica, valoración, identificación de Acetilcisteína, volumen vertido, uniformidad de contenido y la capacidad de proceso. Los resultados de los parámetros fisicoquímicos del producto se encuentran dentro de especificación, como: Aspecto es conforme para los tres lotes, pH lotes 1 (6,82); 2 (6,72) y 3 (6,85), gravedad específica lotes, 1(1,091); 2 (1,088) y 3 (1,089); valoración lotes, 1 (103,2 %) 2 (101,5%) y 3 (100,9%) e identificación para los tres (positivo). Los resultados de la Cp señalan que el proceso es muy capaz, evaluando en conjunto el lote 3 es capaz, uniformidad en cada una de sus etapas: inicial (lote 1: 4,84; lote 2: 16,47 y lote 3: 3,75); media (lote 1: 3,37; lote 2: 12,77 y lote 3: 3,61) y final (lote 1: 3,01; lote 2: 27,63 y lote 3: 2,88). Así mismo, por cada lote en su conjunto (etapa inicial, media y final) se obtiene valores de Cp de: lote 1: 2,12; lote 2: 3,93 y lote 3: 1,87; en la uniformidad de contenido de principio activo de Brimodin 100 mg/5mL jarabe, los tres lotes son estadísticamente diferentes ($p < 0.05$). Con las cartas de control X-R, el análisis de la uniformidad de volúmenes para cada lote durante el envasado en sus tres etapas de muestreo, se aprecia mejor linealidad en valores de la media y el rango para los lotes 2 y 3, caso contrario ocurre para el lote 1. Concluyendo que el proceso de fabricación de Brimodin 100 mg / 5mL Jarabe, se encuentra dentro de la especificación establecida pero estadísticamente algunos parámetros no cumplen con los requisitos de estudio, por ello se recomienda realizar estudio de un cuarto lote.

Palabras claves: Validación, Proceso, Brimodin 100 mg/5mL Jarabe. Capacidad de proceso.

Healing effect of the hydroalcoholic extract of the leaves of *Oenothera rosea* "yawar soqo". Ayacucho 2016

SUMMARY

Healing is a dynamic, interactive process in which extracellular soluble mediators participate, which occurs in response to an injury and aims to obtain functional recovery. The objective was to determine the healing effect of the leaves of *Oenothera rosea* "yawar soqo", executed in the Pharmacy and Biochemistry laboratories from July 2016 to November 2016. The type of research is basic experimental. The leaves were collected from the community of Cochas, province of La Mar, department of Ayacucho. For the determination of the cicatrizing effect, the digital surface analysis method was applied. Twenty-five Holtzman strain rats were used between 150 and 200 g in weight, which were divided into five random groups. Hydroalcoholic extracts of 1%, 2%, 4%, (previously gelatinized extracts with Carboxymethylcellulose), white (gel), and standard *Symphytum peregrinum* (Traumaplant 10%) were administered daily. Measurement of the wound area was performed every two days, until the completion of 16 days. The secondary metabolites present in the hydroalcoholic extract were tannins, saponins and flavonoids. Its physicochemical parameters were 40.38% moisture, 12.82% total ash. After 16 days of treatment the mean area of the wound with extracts of 1%, 2%, 4% were 10.62; 11.05 and 8.95 mm² respectively, differing significantly from standard (17.58 mm²) and white (19.87 mm²) ($p < 0.05$). It is concluded that the hydroalcoholic extract of the leaves of *Oenothera rosea*, presents cicatrizing effect.

Key words: *Oenothera rosea*, healing effect.

INTRODUCCIÓN

El problema inherente que siempre ha existido en la industria farmacéutica es el control de sus procesos, viéndose afectada la calidad del producto farmacéutico; algunos problemas críticos que afectan la seguridad y eficiencia del producto son los que a continuación se mencionan: con respecto al control de procesos estos pueden ser causadas por deficiencias en el control y la medición de variables operativas; necesidad de la detección de fallas, hay que considerar los tiempos muertos largos para la detección de errores; la falta de visualización de las variables de proceso; el que no se cuente con información histórica para rastrear fallas; problemas con respecto a la calidad de los insumos; productos intermedios y terminados fuera de especificaciones; fallas y deficiencias por parte de los equipos que intervienen en la manufactura de productos.¹

Es en este aspecto es necesario estandarizar y demostrar documentadamente el proceso de fabricación de un medicamento esencial como la Acetilcisteína, para ello se sometió a pruebas analíticas todo el proceso de fabricación del medicamento en mención, realizando el análisis y evaluación de tres lotes consecutivos del medicamento, fabricados en un laboratorio certificado, se realizó de forma adecuada y cumpliendo aquellos parámetros de calidad que se han establecido previamente y este grado de seguridad tan solo lo proporcionan los procesos de validación.²

Llegar a las especificaciones previstas de los medicamentos requiere garantizar que cada una de las etapas de fabricación se realice de forma consistente y repetitiva; cumpliendo aquellos parámetros de calidad que se han establecido previamente.²

En la validación de procesos no sólo es importante que los resultados se encuentren dentro de las especificaciones establecidas, sino comprobar con las herramientas estadísticas la variabilidad del proceso.

Por lo tanto la validación de procesos es necesario para los siguientes aspectos: la reducción de costes, derivados del ahorro en el número de muestras a controlar, el propio coste del control, la disminución de anomalías en los productos y por ende de rechazos, retratamientos y re-contróles; pero, la más importante es la garantía que proporciona al fabricante ya que un proceso validado "es un proceso sin problemas para producir calidad". Otra razón importante es la mejora de la logística interna del flujo de fabricación (se pueden adecuar los tiempos de suministro y espera al flujo real) y la inestimable ventaja de detectar a tiempo los errores (detectar una anomalía en la misma fase donde se produce gracias a los indicadores de control del proceso). Por supuesto la última razón viene impuesta por las exigencias de las autoridades sanitarias.²

Los objetivos trazados en esta investigación fueron:

Objetivo General

- Validar el proceso de fabricación de tres lotes consecutivos de Brimodin 100mg/5mL en jarabe.

Objetivos Específicos

- Evaluar la uniformidad de resultados del análisis de parámetros fisicoquímicos como: pH, gravedad específica, identificación de Acetilcisteína y valoración de Brimodin 100mg/5mL en jarabe en producto intermedio y producto final.
- Determinar la uniformidad de contenido y capacidad de proceso de Brimodin 100mg/5mL en jarabe en producto final

MATERIALES Y MÉTODOS

Ubicación

El presente trabajo de investigación se realizó en el Área de Líquidos y semisólidos – Departamento de Producción – Planta I y Área de Investigación y Desarrollo - Departamento de Garantía de la Calidad, Laboratorio Farmacéutico: IQFARMA S.A. Lima – Perú, durante los meses de Febrero a Diciembre del 2015.

Definición de la población y la muestra

a) Población

Todos los lotes de Brimodin 100 mg/5mL en Jarabe fabricados en el Área de líquidos y semisólidos – Departamento de producción – Planta I – Laboratorio IQ FARMA S.A.

b) Muestra

Tres lotes consecutivos de Brimodin 100 mg/5mL en Jarabe fabricados en el Área de líquidos y semisólidos – Departamento de producción – Planta I – Laboratorio IQFARMA S.A. durante el año 2015.

Metodología y recolección de datos

Recolección de datos

Para la recolección de datos se necesitó la fabricación de lotes industriales de Acetilcisteína 100mg/5mL en Jarabe, de los cuales se tomaron muestras aleatorias en producto intermedio y producto final para ser analizados según lo descrito en la Farmacopea de los Estados Unidos y técnicas validadas por la empresa donde se realizó la investigación.

Proceso de manufactura de Brimodin 100 mg/5mL jarabe

Fórmula.

Para la fabricación de Brimodin 100 mg/5mL en jarabe se utilizaron materias primas analizadas y aprobadas por el departamento de control de calidad. El producto objeto de estudio tiene la siguiente fórmula para un lote estándar de mL.

Fórmula para la fabricación de Brimodin 100 mg/5mL en jarabe.

Materia prima:	Cantidad:	Unidad de medida
Acesulfame potásico	0,30000	kg
Butilhidroxianisol	0,01000	kg
E.D.T.A disódico (edetato disódico)	0,10000	kg
Esencia de frambuesa 40.894/ce litros	0,10000	L
Esencia de tutti frutti litros	0,01000	L
Glicerina	20,00000	kg
Hidróxido de sodio	0,50000	kg
N acetil cisteína	2,00000	kg
Propilenglicol	30,0000	kg
Sodio fosfato tribásico anhidro	0,50000	kg
Agua purificada c.s.p	100,00000	L
Nitrógeno	0,75000	MC

El proceso de manufactura de Brimodin 100 mg/5mL en jarabe se realizó en base a la Dirección de Manufactura.

Producto intermedio

- En un recipiente de acero inoxidable conteniendo Propilenglicol 10.0 L, se disolvió Butilhidroxianisol 0,000500 kg; se agitó hasta disolver, y luego se adicionó N- Acetilcisteína 2,0 kg.

- En un recipiente de acero inoxidable conteniendo Propilenglicol 10,0 L, disolver Butilhidroxianisol 0,005 kg; Acetilcisteína 2,0 kg; se completó con 10L de Propilenglicol, se agitó hasta lograr total disolución; luego incorporar en el tanque.(solución 2)

- Se agregó al tanque de manufactura en forma lenta y con agitación constante la Glicerina 20,0 L; se incorporó al tanque.

- En un recipiente de acero inoxidable conteniendo aproximadamente 2;5 L de agua purificada a 25 °C – 5°C se disolvió E.D.T.A disódico 0.1000 kg, se agitó hasta lograr total disolución; luego se incorporó al tanque.

- En un recipiente de acero inoxidable conteniendo agua purificada a 25 °C +/- 5°C 5, 0 L se disolvió sodio fosfato tribásico 0,5 kg; se agitó hasta total disolución luego se incorporó en el tanque en agitación constante.

- En un recipiente de PVC conteniendo agua purificada a 25 °C +/- 5°C 5.0 L se disolvió hidróxido de sodio 0,5 kg; se agitó hasta total disolución luego se incorporó en el tanque en agitación constante.

- Se agregó al tanque lentamente y en constante agitación lo siguiente: esencia de frambuesa 0,1 L y esencia de tutti frutti, 1 L; se agitó hasta lograr una adecuada distribución.

- Se completó con agua purificada a 25 °C +/- 5°C a volumen 100 L, se agitó 15 minutos, se midió el pH (rango 5.00 – 7.50), de ser necesario se ajusta el pH con solución de ácido cítrico anhidro o solución de sodio citrato tribásico dihidratado.

- Se burbujeó con nitrógeno medicinal al tanque por 15 minutos y durante el envasado.

Producto final

- Se realizó la conexión de Bomba de trasvase de diafragma YAMADA: Modelo NDP-25BST-FDA; serie 224650M2-FDA; MAN-14-05-01, del

tanque de fabricación al tanque de trasvase ubicado en el área de envase.

- Se preparó la máquina envasadora de Líquidos COMAS: Modelo R.F-4, trifásico, 220V, 3HP de potencia (motor de alimentación de frascos, mecanismo central, torre para cerradora, enroscadora, alimentador de tapas); MAN-47-02-01.

- Se agitó el jarabe en el tanque de fabricación antes de comenzar el proceso de envase en tiempo de 15 minutos, posteriormente las agitaciones se realizaron cada 30 minutos por espacios de 5 minutos cada uno.

- Paralelamente en el área de envase se dispuso de material de envase primario para este proceso.

- Se procedió a abrir la válvula de salida del tanque para dar paso al producto a través de la bomba de trasvase, la cual se acciona de acuerdo al nivel de producto en el tanque de trasvase.

- Se reguló la máquina en función de primeros frascos, los cuales son desechados (20 unidades). El responsable de Acondicionado se encarga de dar pase a este proceso determinando el volumen a envasar. El control de volumen estará a cargo del personal operario responsable de este proceso en espacios de 15 minutos en tres unidades por cada tiempo.

Evaluar la uniformidad de resultados de parámetros fisicoquímicos en producto intermedio y producto final.

Parámetros analizados (200 mL por nivel de muestreo del tanque de fabricación y para el producto final al inicio, medio y final del proceso)

• Aspecto

Se vertió el líquido a un tubo de Nessler y con ayuda de luz blanca se verificó el color, olor y sabor.

• pH

Se realizó de cada nivel de muestreo (nivel inferior, nivel medio y nivel superior), se ajustó la temperatura a 25 °C y se midió el pH con el potenciómetro ORION, modelo 230 calibrado.

• Gravedad Específica

Se determinó la gravedad específica con la ayuda de un picnómetro (a una temperatura de 25° C)

La gravedad específica de la sustancia se obtuvo de la siguiente manera:

$g.e =$

$$\frac{\text{peso del picnómetro con muestra} - \text{peso del picnómetro vacío}}{\text{peso del picnómetro con agua} - \text{peso del picnómetro vacío}}$$

• Identificación de Acetilcisteína

Se realizó por el método de HPLC, utilizando la misma solución y las mismas condiciones cromatográficas de valoración.

• Valoración

La valoración se realizó por método de HPLC, con tres muestras (Inferior, medio y superior), de los tres lotes consecutivos.

Condiciones cromatográficas:

Longitud de onda : 214 nm

Flujo : 1,5 mL/min
 Tiempo de corrida : 10 minutos aprox.
 Volumen de inyección: 20 uL

Fase móvil: Se disolvió 6.8 g de fosfato monobásico de potasio en 1000 mL de agua purificada, se ajustó a pH 3.0, se filtró por membrana de nylon 0.2 um de porosidad y se dejó al vacío por 3 minutos para desgasificar.
 Diluyente: Se preparó una solución de 0.5 g de metabisulfito de sodio en 1000 mL de agua purificada.

Solución estándar: Se pesó 25 mg de Acetilcisteína estándar de referencia tal cual a una fiola de 50 mL, agregar 25 mL de diluyente y se sometió a ultra sonido por 5 minutos, se completó a volumen con diluyente y mezcló. Se transfirió 5 mL de la solución anterior a una fiola de 25 mL, se completó a volumen con diluyente y mezcló. Se filtró por membrana de nylon 0,2 um de porosidad descartando los primeros mililitros (Concentración aproximada: 0,1 mg/mL).

Preparación de la muestra: Se pesó una cantidad equivalente a 20 mg de Acetilcisteína (aproximadamente 1 mL de jarabe), en una fiola de 200 mL, se agregó 150 mL de diluyente, y se sometió a ultrasonido por 5 minutos agitando manualmente, se completó a volumen con diluyente y mezcló, filtrar por membrana de nylon 0,2 um de porosidad descartando los primeros mililitros (Concentración aproximada: 0,1 mg/mL).

$$X = \frac{A_{mp}}{A_{st}} \times \frac{W_{st}}{50} \times \frac{5}{25} \times \frac{Pot\%t/c}{100} \times \frac{200}{W_{mp}} \times g.e \times 5$$

Donde:

X : mg de Acetilcisteína/5mL.
 Amp : Lectura de área de muestra problema
 Ast : Lectura de área de estándar
 Wst : peso del estándar en mg
 Wmp : peso de la muestra problema en mg
 Pot % t/c : Potencia del estándar en porcentaje de droga tal cual
 g.e : Gravedad específica.²⁰

• **Control de volumen**

El control de volumen se realizó en grupos de 10 frascos (por lote y por etapa del proceso de envasado), seleccionados al azar. El volumen se midió en una probeta de 250 mL, en el cual se vació cuidadosamente el contenido de cada envase, se dejó escurrir durante un periodo de 10 minutos y se mide el volumen marcado en la probeta.

Los resultados obtenidos son sometidos al análisis de cartas control (X - R)

\bar{X} = Valor medio de las medias

R = Valor medio de los rangos

Para las medias

Límite superior de tolerancia natural: $\bar{X} + A_2R$

Límite inferior de tolerancia: $\bar{X} - A_2R$

Para los rangos.

Límite superior: D_2R

Límite inferior: D_3R

Siendo A_2 , D_3 y D_4 constantes dependiendo del número de elementos de la muestra.

Determinación de la capacidad de proceso y uniformidad de contenido en producto final.

Se realizó la valoración de diez unidades individualmente según se indica en la valoración. Los resultados obtenidos son sometidos a un análisis estadístico de Capacidad de Proceso, índice de rendimiento y ANOVA

Capacidad de proceso

Una manera útil de evaluar la capacidad de proceso es haciendo uso de la relación de capacidad del proceso, la cual viene dado por la formula.

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

LSE: Límite superior de la especificación.

LIE: Límite inferior de la especificación.

σ : Desviación estándar.

De manera que:

$Cp \geq 2$, Muy capaz 0.02 o menos puntos/millón.

$Cp \leq 1,33$. Capaz de 0.02 a 63,3 puntos/millón.

$1 \leq Cp \leq 1,33$. Capaz con control ajustados de 63,3 a 2700 puntos/millón

$Cp < 1$. No capaz, 2700 ó más puntos/millón.^{2, 15 y 18}

Índice de rendimiento (Cpk):

Indica la proximidad de la medida del proceso al límite superior de la especificación o al límite inferior, viene dado por la formula.

$$Cpk = \frac{LSE - LIE}{3\sigma} \quad \text{ó} \quad Cpk = \frac{LSE - \bar{X}}{3\sigma}$$

Donde:

\bar{X} = Promedio

LIE = Límite inferior de la especificación.

LSE = Límite superior de la especificación.

Se escoge el valor mínimo de los datos obtenidos

De manera que:

$Cpk = Cp$: el proceso está centrado en medio de las especificaciones.

$Cpk < 1$: El proceso no está centrado

$Cpk > 1$: El proceso no está centrado pero solo una pequeña cantidad esta fuera de la especificación.

Tipo de investigación

Este estudio es de tipo descriptivo-transversal²²

Diseño de investigación

No experimental – descriptivo – transversal

Análisis de datos

La reproducibilidad se evalúa los parámetros fisicoquímicos como (aspecto, pH, gravedad específica, identificación, valoración y volumen vertido) cartas de control X-R (para el ensayo de volumen vertido), para la capacidad de proceso, los datos obtenidos fueron procesados con el paquete estadístico MINITAB, se aplicó ANOVA (para el ensayo de uniformidad de contenido), capacidad del proceso (ensayo de valoración).

RESULTADOS

Tabla 1. Aspecto de Brimodin 100mg/5mL Jarabe, en producto intermedio y producto final. IQFARMA. Lima – 2015.

Lote	Defecto	Inspecciones N°	Especificaciones	Resultado	
				Intermedio	Final
1° Lote	Critico	0 0 0 0	NMQ 0 unidades	Conforme	Conforme
	Mayor	0 0 0 0	NMQ 3 unidades	Conforme	Conforme
	Menor	0 0 0 0	NMQ 7 unidades	Conforme	Conforme
2° Lote	Critico	0 0 0 0	NMQ 0 unidades	Conforme	Conforme
	Mayor	0 0 0 0	NMQ 3 unidades	Conforme	Conforme
	Menor	0 0 0 0	NMQ 7 unidades	Conforme	Conforme
3° Lote	Critico	0 0 0 0	NMQ 0 unidades	Conforme	Conforme
	Mayor	0 0 0 0	NMQ 3 unidades	Conforme	Conforme
	Menor	0 0 0 0	NMQ 7 unidades	Conforme	Conforme

Leyenda: NMQ: No mayor que.

Tabla 2. Valores de pH en en producto intermedio y producto final en los tres lotes de Brimodin 100mg/5mL Jarabe IQFARMA. Lima – 2015.

Nivel	Intermedio			Etapa	Final		
	1° Lote	2° Lote	3° Lote		1° Lote	2° Lote	3° Lote
Inferior	6.83	6.72	6.86	Inicio	6.81	6.77	6.79
medio	6.81	6.73	6.85	Medio	6.78	6.82	6.80
Superior	6.82	6.71	6.83	Final	6.80	6.78	6.82
Promedio	6.82	6.72	6.85		6.80	6.79	6.80

Especificación: 5.0 - 7.5

Tabla 3. Gravedad específica en producto intermedio y producto final en los tres lotes de Brimodin 100mg/ 5mL Jarabe IQFARMA. Lima – 2015.

Nivel	Intermedio			Etapa	Final		
	1° Lote	2° Lote	3° Lote		1° Lote	2° Lote	3° Lote
Inferior	1.09	1.08	1.09	Inicio	1.09	1.09	1.09
Medio	1.09	1.09	1.08	Medio	1.09	1.09	1.09
Superior	1.09	1.09	1.08	Final	1.09	1.09	1.09
Promedio	1.09	1.09	1.08		1.09	1.09	1.09

Tabla 4. Identificación de Acetilcisteina en Brimodin 100mg/5mL en Jarabe de los lotes 1,2 y 3, obtenidas por HPLC en el departamento de control de calidad, Lima – 2015.

	Tiempo de retención (min)	
	Estándar	Muestra
1° Lote	10.1	10.2
2° Lote	10.2	10.2
3° Lote	10.2	10.2

Especificaciones El tiempo de retención del pico de la muestra es semejante al de la preparación estándar.

Tabla 5. Análisis de valoración (mg/5mL) en producto intermedio en los tres lotes de Brimodin 100mg/5mL Jarabe IQFARMA. Lima – 2015.

Nivel	1° lote	2° lote	3° Lote
Inferior	104.7	101.0	99.5
Medio	104.0	102.0	101.8
Superior	101.0	101.5	101.3
Promedio	103.212	101.466	100.886

Especificación: 100 (mg/mL) ± 10 %

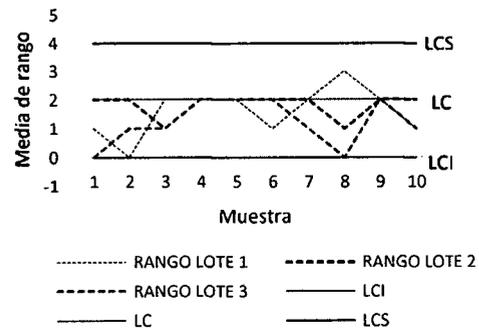
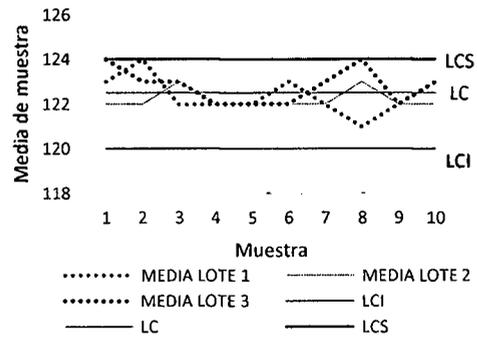


Figura 1. Carta de control de medias (X - R); análisis de uniformidad de volumen vertido al inicio, medio y final del producto final de Brimodin 100mg/5mL Jarabe, de los 3 lotes. IQFARMA. Lima – 2015.

Tabla 6. Uniformidad de contenido de principio activo, al inicio, medio y final del producto final, del lote 1 Brimodin 100mg/5mL Jarabe IQFARMA. Lima – 2015.

Etapa	N	Media	Agrupación
Inicio	10	101.178	B
Medio	10	101.927	B
Final	10	103.730	A

ANOVA. $p < 0.00001$ Especificación; $(p > 0.05)$

Tabla 7. Uniformidad de contenido de principio activo, al inicio, medio y final del producto final, del lote 2 Brimodin 100mg/5mL Jarabe IQFARMA. Lima – 2015.

Etapa	N	Media	Agrupación
Inicio	10	98.916	C
Medio	10	100.087	B
Final	10	100.477	A

ANOVA. $p < 0.000012$ Especificación; $(p > 0.05)$

Tabla 8. Uniformidad de contenido de principio activo, al inicio, medio y final del producto final, de lote 3 Brimodin 100mg/5mL Jarabe IQFARMA. Lima – 2015.

Etapa	N	Media	Agrupación
INICIO	10	97,97	B
MEDIO	10	98,78	B
FINAL	10	100,82	A

ANOVA. $p < 0.000009$ Especificación; $(p > 0.05)$

Tabla 9. Uniformidad de contenido de principio activo (%), el promedio de de inicio, medio y final de los tres lotes del producto final de Brimodin 100mg/5mL Jarabe IQFARMA, Lima – 2015.

Lotes	N	Media	Agrupación
1er Lote	3	102.27	A
2do Lote	3	99.83	A
3er Lote	3	99.20	B

ANOVA. $p < 0.05$ Especificación; $(p > 0.05)$

Tabla 10. Capacidad de proceso (Cp) e índice de rendimiento (Cpk) al inicio, medio y final del producto final de los 3 lotes, de Brimodin 100mg/5mL Jarabe IQFARMA, Lima – 2015.

Etapa	Lote 1		Lote 2		Lote 3	
	Cp	Cpk	Cp	Cpk	Cp	Cpk
Inicio	4.84	4.27	16.47	14.69	3.75	2.99
Medio	3.37	2.72	12.77	12.66	3.61	3.17
Final	3.01	1.69	27.63	26.31	2.88	2.64
Promedio	2.12	1.69	3.93	3.86	1.87	1.72

DISCUSIÓN

La validación de procesos es la recolección y evaluación de datos, desde la etapa del diseño del proceso hasta la producción industrial, que proporciona evidencia científica de que el proceso es capaz de proporcionar consistentemente, productos de calidad.

En la tabla 1, de análisis de aspecto en producto intermedio y final, se aprecia que el aspecto de las muestras de los tres lotes, obtienen 0 unidades con defecto crítico, 0 unidades con defecto mayor y 0 unidades con defecto menor; por lo que el resultado es "Conforme" frente a la especificación, estos resultados coinciden con el trabajo de Cisneros, respecto al aspecto, quien obtuvo resultados con 0 unidades con defecto crítico para validar un proceso.⁵

En el análisis de pH en la tabla 2, en producto intermedio y final de los tres lotes se aprecia diferencias de valores entre muestra y muestra de un mismo tanque de fabricación, el análisis de pH para el producto intermedio; para el lote 1 el promedio es de 6.82; apreciándose el valor menor en el punto medio del tanque de muestreo; para el lote 2 el promedio es de 6.72, siendo el valor menor en el punto superior del tanque de muestreo; para el lote 3 el valor el promedio es de 6.85, teniendo como valor menor en el punto superior del tanque de muestreo, se aprecia esta diferencia de valores entre muestra y muestra (de hasta 0.2), así también en la para producto final, donde en el lote 1 el promedio es de 6.80 apreciándose el valor menor en la etapa final del proceso final; para el lote 2 el promedio es de 6.79, siendo el valor menor en la etapa inicial del muestreo; para el lote 3 el promedio es 6.80, teniendo como valor menor la etapa inicial del proceso final. Los lotes no son homogéneos estadísticamente en sus resultados de pH pero están dentro de la especificación, también se aprecia una diferencia entre el producto intermedio y final esto se debe a muchos factores como el tiempo de envasado, temperatura y entre otros. Los resultados son corroborados con la Validación concurrente del proceso de fabricación de Metronidazol 125 mg / 5 mL suspensión oral, Lima – 2006.^{5 Y 18}

Según la tabla 3, en el análisis de la gravedad específica del producto intermedio y final, de los tres lotes analizados, arroja resultados

dentro de especificación (1.0-1.3); existiendo diferencia entre muestras de un mismo tanque, entre producto intermedio y final. Estas diferencias demuestran una ligera falta de homogeneidad de la suspensión durante el proceso. Los valores determinados son similares a los lotes analizados anteriormente, que van desde 1.0784 a 1.1234; los valores determinados en este parámetro están directamente relacionados con los resultados de la valoración del producto²³.

En la tabla 4 se pueden observar los resultados del ensayo de identificación de la Acetilcisteína en Brimodin 100 mg/5mL Jarabe, en el que se muestran tiempos de retención de los picos similares entre lotes 1, 2, 3 y el estándar los cuales se encuentran de acuerdo a la especificación (el tiempo de retención de la muestra se corresponde con el tiempo de retención del estándar), los tiempos de retención de los picos obtenidos en la presente investigación son como los descritos por la USP, es decir, que los tiempos de retención de una muestra y de una sustancia de referencia deben ser similares, los cuales pueden usarse como un criterio parcial en la construcción de un perfil de identidad. Por lo tanto se demuestra que el proceso de fabricación cumple con las especificaciones para el parámetro de identificación de Acetilcisteína.²³

En la tabla 5 se observa el resultado de las concentraciones de valoración promedio y porcentual de Acetilcisteína en Brimodin 100 mg/5 mL Jarabe en producto intermedio de los lotes 3 lotes, estas concentraciones se encuentran dentro del intervalo de 90.0 – 110.0 mg/5mL que vienen a ser las especificaciones para la valoración según la Técnica Analítica del mismo producto, se aprecia una ligera variación de principio activo en diferentes puntos de muestreo; es así que para el lote 1 la valoración del punto inferior es de 104,7%, del punto medio 104,0 y el del punto superior es de 101,0%; para el lote 2, la valoración del punto inferior es de 101,0%, del punto medio 102,0% y del punto superior es de 101,5%; para el lote 3: el punto inferior tiene 99,5%; del punto medio 101,8 % y en el punto superior de 101,3%. Determinando de esta manera ligera variación de concentración en distintos puntos de muestreo, los resultados son semejantes al estudio de Garamendez, la misma tendencia es demostrada en el protocolo de revalidación concurrente del proceso de fabricación de Dextrometorfano bromhidrato 15 mg / 5 mL jarabe cuyos resultados tienen una ligera variación, donde se llega a determinar cómo variable crítica, el tiempo de agitación del tanque, el tiempo de reposo y el punto de muestreo para el análisis, pero los resultados obtenidos cumplen con la especificación y es aplicable para el estudio.¹⁸

Al realizar el análisis de la uniformidad de volúmenes vertidos de 30 muestras de distintas etapas para un mismo lote según las cartas de control (X-R) en 2 subgrupos (figuras: 1), los

resultados fueron para el lote 1, la media de 122,7 mL con LCS (límite de control superior) de 123,9 mL y LCI (límite de control inferior) de 121,5 mL; el valor de rango de 1,2 con un LCS de 3,1 y un LCI de 0, para el lote 2 un valor de la media de 122,4 mL, con un valor de LCS de 123,9 mL y LCI de 121,0 mL; el rango de 1,4 con un LCS de 3,6 y un LCI de 0., y para el lote 3, la media de 123,5 mL y valores de LCS de 125,7mL y LCI de 121,2 mL; con un rango de 2,2 y valores de LCS de 4,0 y LCI de 0. Estos datos fueron hallados tomando como valor máximo permitido 128 mL (capacidad de llenado de frasco) y valor mínimo 120 mL (requerido por la especificación). Si apreciamos el trazo de la línea de la figura 1 del lote 1, se observa un punto está fuera del límite de control superior (LCS) indicado por la fórmula; sin embargo este valor se encuentra dentro de la especificación establecida (Mínimo 120 mL/frasco), lo cual nos indica que el proceso no está controlado estadísticamente para esta constante debido a las fluctuaciones en la velocidad del envasado, como lo señala Cisneros mediante el trabajo de investigación de Validación Concurrente del proceso de fabricación de Metronidazol de 125 mg / 5mL suspensión oral). En el lote 2, se aprecia mayor uniformidad de valores, cercanos a la línea central determinada; lo que indica menor fluctuación de volúmenes en sus distintas etapas, al transcurrir el tiempo de envasado del producto. En el lote 3 se aprecia que los resultados están dentro del LCS y LCI, lo cual indica que el volumen es uniforme y consistente, el proceso está bajo control. Los resultados obtenidos son similares al de Guerrero y Salcedo Validación concurrente del proceso de fabricación de una forma farmacéutica líquida no estéril Sulfametoxazol – Trimetoprima 200 mg / 40 mg / 5 mL suspensión, por lo tanto el proceso cumple con los requisitos para este tipo de trabajo.

En la tabla 6. del lote 1, se muestra las medias del análisis de uniformidad de contenido de principio activo durante la fase de envasado de Brimodin 100mg / 5 mL Jarabe, se observa que la media en la etapa inicial (101.2 %) media (102.0%) y final (103.7 %) el proceso de envasado es estadísticamente diferente ($p < 0.05$).

En la tabla 7 del lote 2, se muestra las medias del análisis de uniformidad de contenido de principio activo durante la fase de envasado de Brimodin 100mg / 5 mL Jarabe, se observa que la media en la etapa inicial (98.9 %), media (100.1 %) y final (100.5 %) el proceso de envasado es estadísticamente diferente ($p < 0.05$).

En la tabla 8 se muestra las medias del análisis de uniformidad de contenido de principio activo durante la etapa de envasado de Brimodin 100mg / 5 mL Jarabe, para el lote 3, se observa que la media en la etapa inicial (97.9%) media (98.8%) y final (100.8%) el proceso de

envasado es estadísticamente diferente ($p < 0.05$).

En la tabla 9 de los 3 lotes, se muestra las medias del análisis de uniformidad de contenido de principio activo, durante distintas etapas de envasado de Brimodin 100mg / 5 mL, se observa que la media de del lote 1 es (102.267) la media del lote 2 es (99.8%) es similar a la media del lote 3 (99.2 %); el proceso de envasado es estadísticamente diferente ($p < 0.05$), con ello indica que el principio activo se encuentra disperso no es uniforme. Estos valores de límites de confianza determinados (p) fueron contrastados con resultados obtenidos en trabajo de Cisneros, titulado "Validación concurrente del proceso de fabricación de Metronidazol 125 mg / 5 mL suspensión oral. Lima- 2006", donde concluyó que el producto cumplió con las especificaciones, pero no asegura que estadísticamente esté bajo control ya que esta herramienta estadística permite indicar con un alto grado de confiabilidad (95%) el comportamiento real del proceso, estos resultados posiblemente estén ligados al tiempo de agitación de la mezcla y el volumen del lote^{5,21}.

En la tabla 10, en la determinación de capacidad de proceso del producto final, para el lote 1: en su etapa inicial tiene un Cp de 4,84 y Cpk de 4,27; en su etapa media un Cp de 3,37 y Cpk de 2,72; en su etapa final un Cp de 3,01 y Cpk de 1,89. Evaluando las tres etapas se obtuvo un Cp de 2,12 y Cpk de 1,64. Confirmando con estos resultados que el proceso de fabricación de Brimodin 100 mg / 5 mL Jarabe es "Muy capaz"; debido a que los valores obtenidos son mayores de 2 ($Cp > 2$; muy capaz) así como una proximidad de los resultados de la media al límite superior por los valores obtenidos del índice de rendimiento; para esta prueba resultaron ser mayores que al valor de referencia (1,33) los resultados son similares al de Bautista, en su trabajo de validación concurrente del proceso de fabricación de Cefalexina 500 mg, para el lote 2: en su etapa inicial tiene un Cp de 16,47 y Cpk de 14,69; en su etapa media un Cp de 12,77 y Cpk de 12,66; en su etapa final un Cp de 27,63 y Cpk de 26,36. Evaluando las tres etapas se obtuvo un Cp de 3,93 y Cpk de 3,86. Confirmando con estos resultados que el proceso de fabricación de Brimodin 100 mg / 5 mL Jarabe es "Muy capaz"; debido a que los valores obtenidos son mayores de 2 ($Cp > 2$; muy capaz) así como una proximidad de los resultados de la media al límite superior por los valores obtenidos del índice de rendimiento; para esta prueba resultaron ser mayores que al valor de referencia (1,33) los resultados son similares al de Bautista, en su trabajo de validación concurrente del proceso de fabricación de Cefalexina 500 mg, en esta prueba también se observa que el Cp y Cpk es

mayor al lote 1; esto indica que el proceso es más capaz que el lote anterior.¹⁴

Para el lote 3: en su etapa inicial tiene un Cp de 3,75 y Cpk de 2,99; en su etapa media un Cp de 3,61 y Cpk de 3,17; en su etapa final un Cp de 2,88 y Cpk de 2,64. Evaluando las tres etapas se obtuvo un Cp de 1.87 y Cpk de 1.87, confirmando con estos resultados que el proceso de fabricación de Brimodin 100 mg / 5 mL Jarabe es "capaz"; debido a que los valores obtenidos son mayores de 1.33 ($Cp > 1.33$; capaz) así como una proximidad de los resultados de la media al límite superior por los valores obtenidos del índice de rendimiento; para esta prueba resultaron ser mayores que al valor de referencia (1,33) como lo indica Bautista en su trabajo de validación concurrente del proceso de fabricación de Cefalexina 500 mg. En este caso a diferencia de los resultados anteriores el proceso es muy capaz si se evalúa por separado como es inicio, medio y final, pero si se evalúa las tres etapas es capaz debido a que el ($Cp < 2$) pero es mayor a 1.33 lo cual establece un alto grado de confianza de que todas las unidades manufacturadas sean aceptables, cumplen con las especificaciones y tienen calidad uniforme, Cisneros 2006.^{5 y 14}

Haciendo una comparación de los tres lotes, los resultados no son iguales estadísticamente, esto se debe a muchos factores lo más importante es si realmente los equipos cumplen con la calificación para este tipo de producto, otro sería la mano de obra, tanto en la fabricación y en el análisis del producto.

Los límites de confianza (p), se determinaron con la ayuda del programa estadístico Minitab, a partir de los datos del análisis de uniformidad de contenido de principio activo de la Acetilcisteína en Brimodin 100 mg/5 mL Jarabe. Los resultados obtenidos en este trabajo de investigación, indica que el proceso de fabricación se encuentra dentro de la especificación establecida pero estadísticamente algunos resultados como, capacidad de proceso (Cp) en análisis individual de lotes es muy capaz pero analizando los tres lotes en conjunto el proceso es capaz, en la uniformidad de contenido estadísticamente son diferentes ($p < 0.05$), por lo cual se recomienda el análisis de un cuarto lote.

CONCLUSIONES

- EL proceso de fabricación de Brimodin 100mg / 5 mL Jarabe se encuentra validado, los resultados se encuentra dentro de las especificaciones establecidas, obteniéndose así un producto de calidad.
- Se determinó que los parámetros fisicoquímica son uniformes y cumplen con la especificación, de Brimodin 100 mg/5mL en jarabe de tres lotes, evaluados en producto intermedio y producto final.

- Se llegó a determinar que la uniformidad de contenido estadísticamente son diferentes pero cumplen con la especificación y también se determinó que el proceso es capaz.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Guerrero Y, Salcedo, C. Validación concurrente del proceso de fabricación de una forma farmacéutica líquida no estéril Sulfametoxazol – Trimetoprima 200 mg / 40 mg / 5 mL suspensión. [Tesis para optar el Título Profesional]. UNMSM – Lima, Perú; 2003.
- García Montoya E. Optimización, validación y modelización de un proceso de fabricación de comprimidos. Desarrollo de una aplicación interactiva multimedia. [Tesis para optar el título profesional de Doctor en Farmacia]. Barcelona; 2001.
- Cisneros G. Validación Concurrente del proceso de fabricación de Metronidazol de 125 mg / 5mL. suspensión oral [Tesis para optar el Título de Químico Farmacéutico] UNSCH - Ayacucho – Perú, 2006
- Villacorta G. Validación Concurrente del Proceso de fabricación de Cefalexina 250 mg/ 5 mL suspensión extemporánea. Tesis para optar el Título Profesional. UNT. Trujillo –Perú, 2008.
- Castro J. Validación concurrente del proceso de fabricación de la Amoxicilina 250 mg tabletas recubiertas Lima - 2005. [Tesis para optar Título Profesional]. UNSCH - Ayacucho – Perú, 2006.
- Isidro D. Validación concurrente del proceso de fabricación de las tabletas de Glibenclamida 5 mg [Tesis para optar el título de Químico Farmacéutico]. Lima: Oficina general del sistema de bibliotecas y biblioteca central de la UNMSM; 2006.
- Tello Guerrero M. Validación concurrente del proceso de recubrimiento de tabletas de Naproxeno Sódico 550 mg. en un equipo de recubrimiento automatizado Accela Cota [Tesis para optar el título de Químico Farmacéutico] Lima: Oficina general del sistema de bibliotecas y biblioteca central de la UNMSM; 2008.
- Flores Jaime J. Validación concurrente del proceso de fabricación de tabletas recubiertas de Amoxicilina 500 mg [Tesis para optar el título de Químico Farmacéutico]. Lima: Oficina general del sistema de bibliotecas y biblioteca central de la UNMSM; 2002.
- Villarán R, Richter R. Industria Farmacéutica Keith Tail. Industria farmacéutica. Enciclopedia de salud y seguridad en el trabajo [revista en Internet]* 2005 [acceso 21 de Abril de 2015]; 79(3). Disponible en [/TextosOnline/EnciclopediaOIT/tomo3/79.pdf](http://TextosOnline/EnciclopediaOIT/tomo3/79.pdf)
- Palomino E. Curso: Validación de procesos de manufactura y métodos de análisis de productos farmacéuticos. Lima, Perú; 2008.
- Chaloner G, Ottawa R, Egan A. Validación. Guía de la OMS sobre los requisitos de las prácticas adecuadas de fabricación [revista en Internet] 1998. [acceso 5 de mayo de 2015] 1. Disponible en: <http://www.who.ch/gpvddocuments>
- Rodríguez R. Validación de Procesos. Taller de Validación OMS. Guatemala. 2004. [acceso el 20 de Marzo del 2015] Disponible en: <http://www.paho.org/Spanish/AD/THS/EV/bpm-validacion-procesos-fda.ppt>.
- Omar G. Proceso de Manufactura. México 2008 [acceso el 15 de Marzo del 2015] Disponible en: <http://datateca.unad.edu.co/contenidos/332571/332571.pdf>
- Bautista C. Validacion Concurrente del proceso de fabricación de Cefalexina 500 mg (Alexcef) tabletas, Lima – 2008 [Tesis para optar el Título Profesional] UNSCH – Ayacucho – Perú, 2008.
- Rudolph JS. Validation of solid dosage forms. Berry IR y Nash R, editores. Pharmaceutical process validation. New York; 2010.
- Castellano, P. Control de Calidad en la Industria Farmacéutica.[base de datos en internet]. 2010 [acceso el 15 de mayo del 2015]. Disponible en: http://www.fbioyf.unr.edu.ar/rrii/varios/pdf2010sharapin/sharapin2010_cast_ellano.pdf
- Barros Caiza K. Calificación de operación y desempeño (OQ y PQ) de la Tableteadora Stokes II del laboratorio tecnología farmacéutica de la escuela de Bioquímica y Farmacia de la ESPOCH mediante la compresión de un placebo [Tesis para optar el título de Bioquímico Farmacéutico]. Ecuador; 2012.
- Garamendez, M. "Protocolo de revalidación concurrente del proceso de fabricación de Dextrometorfano Bromhidrato 15 mg / 5 mL jarabe" – IQFARMA, Lima – Perú 2004
- Vademécum, Equipo de Redacción de IQB[Monografía en Internet] [acceso el 05 de Marzo del 2015],[Monografía revisada el 6 de septiembre de 2010].Disponible en, <http://www.iqp.es/cbasicas/farma/farma04/a010.htm>
- Oscar Q. Introducción a la HPLC Aplicación y práctica. 7a ed. Argentina: Artes Gráficas Farro S.A; 2000.
- IQFARMA S.A. Técnica Analítica de Productos Terminados, Bromodin (Acetilcisteina) 100 mg/mL Jarabe. TPT345. Revisión N° 01, Lima – Perú. 2015
- Supo, J. Tipos de investigación. Líneas de investigación, seminarios. 2014 [Acceso 28 de octubre del 2015]. Disponible en :

<http://seminariosdeinvestigacion.com/tipos-de-investigacion/>

23. United States Pharmacopeia 37 – National Formulary 32.EE.UU. 2014.
24. Sarria E. Los procesos de Validación como herramienta para el control de los riesgos laborales [Base de datos en Internet]. España: Ibermutuamur publicaciones; 2007, [fecha de acceso 29 de Marzo de 2015]. Disponible en:
http://www.ibermutuamur.es/IMG/pdf/Preven_laboral_bip36.pdf