

UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN  
CRISTÓBAL DE HUAMANGA  
FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS  
ESCUELA DE FORMACIÓN PROFESIONAL DE FARMACIA Y  
BIOQUÍMICA



Validación concurrente de proceso de tableteo de  
Claritromicina 500 mg. Lima 2014.

TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE  
QUÍMICO FARMACÉUTICO

Presentado por el:

**Bach. FLORES HUAMÁN, Kene Yoe**

LIMA – PERÚ

2014

## ACTA DE SUSTENTACION DE TESIS

RD.N° 232-2014 -FCB-D

Bach.Kene Yoe Flores Huamán

En la ciudad de ayacucho siendo las cuatro de la tarde con diez minutos del día lunes 15 de diciembre de 2014, reunidos en el auditorio del Departamento Académico de Ciencias Biológicas, los profesores Dr. Emilio Germán Ramírez Roca (Presidente) Mg. Edgar Cárdenas Landeo (Miembro), Mg. Maricela López Sierralta (Miembro - Asesor), Mg. Hugo Roberto Luna Molero (Miembro), por encargo del Decano de la Facultad de Ciencias Biológicas, mediante RD. N° 232-2014-FCB-D, con la finalidad de recepcionar la Sustentación de Tesis Titulada. "Validación Concurrente del proceso de Tableteado de claritromicina 500mg Lima 2014" presentado por el Bachiller Kene Yoe Flores Huamán, quien pretende obtener el título Profesional de Químico Farmacéutico. Una vez constatado la documentación respectiva presentado por el solicitante, el presidente del Jurado evaluador, procedió a indicar al sustentante a iniciar con el proceso de sustentación; iniciando en los agradecimientos, introducción, objetivos, marco teórico materiales y métodos, resultados y conclusión y posteriormente las recomendaciones.

Concluida la Exposición, el Presidente del jurado Calificador solicita a los miembros del jurado evaluador a que puedan realizar los interrogantes y aclaraciones respectivas al trabajo presentado, los mismos que fueron respondidas por el sustentante.

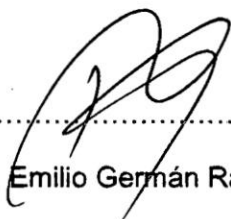
Terminada la fase de preguntas, el presidente del Jurado Evaluador pide al sustentante y al público asistente a abandonar el auditorio para que los miembros del jurado evaluador puedan realizar las calificaciones respectivas, las mismas que concluyen de la siguiente manera.

Miembro del Jurado	Exposición	Respuesta	Promedio
Dr. Emilio Ramírez Roca	17.0	17.0	17.0
Mg. Edgar Cárdenas Landeo	17.0	17.0	17.0
Mg. Maricela López Sierralta	17.0	17.0	17.0

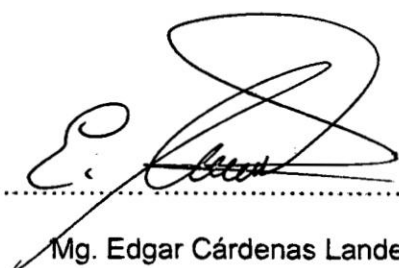
Mg Hugo R. Luna Molero	17.0	17.0	17.0
Promedio	17.0		

Habiendo obtenido la nota de Diecisiete (17.0) que resulta ser Aprobatoria, invitando al público y al sustentante a poder ingresar al auditorio con la finalidad de dar a conocer el resultado de la calificación del jurado.

Concluye el acto de sustentación siendo las horas 06 y 10 pm firmando al pie de la presente en señal de conformidad.



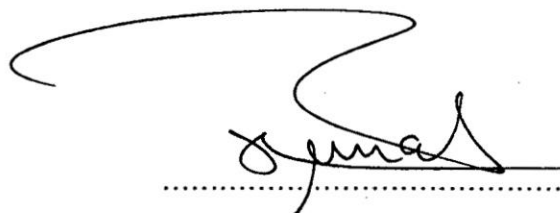
.....  
Dr. Emilio Germán Ramírez Roca  
(Presidente)



.....  
Mg. Edgar Cárdenas Landeo  
(Miembro)



.....  
Mg. Maricela López Sierralta  
(Miembro - Asesor)



.....  
Mg. Hugo R. Luna Molero  
(Miembro – Secretario (e))

A mi madre, Machi Huamán  
quien literalmente lo es todo para mí.

## **AGRADECIMIENTO**

A mi *alma mater* Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga, a la Facultad de Ciencias Biológicas, en especial a la Escuela de Formación Profesional de Farmacia y Bioquímica y a la plana de docentes que la conforman. A laboratorios farmacéuticos Markos. Al Q.F. José Luis Rojas Flores, a la Q.F. Maricela López Sierralta, al Q.F. Edgar Cárdenas Landeo, al Q.F. Emilio Ramírez Roca. A todas las personas que de alguna forma me apoyaron en la ejecución y finalización de mi trabajo de investigación.

## ÍNDICE GENERAL

	Página
DEDICATORIA	iii
AGRADECIMIENTO	v
ÍNDICE DE TABLAS	ix
ÍNDICE DE FIGURAS	xi
ÍNDICE DE ANEXOS	xiii
RESUMEN	xvii
I. INTRODUCCIÓN	1
II. MARCO TEÓRICO	3
2.1. Antecedentes de estudio	3
2.2. Industria farmacéutica	4
2.3. Aseguramiento de la calidad	4
2.4. Buenas prácticas de manufactura	4
2.5. Validación	5
2.5.1. Tipos de validación	5
2.5.2. Plan maestro de validación	6
2.6. Calidad del medicamento	6
2.6.1. Dimensión de las tabletas	7
2.6.2. Variación de peso de las tabletas	7
2.6.3. Fuerza de ruptura de las tabletas	7
2.6.4. Friabilidad de tabletas	8
2.6.5. Desintegración de las tabletas	9
2.6.6. Disolución del principio activo	10
2.6.7. Dosaje del principio activo	11
2.7. Claritromicina	11
2.8. Tabletadas o comprimidos	11
2.9. Herramientas estadísticas útiles para la validación de procesos	11
2.9.1. Reproducibilidad y repetitividad	12
III. MATERIALES Y MÉTODOS	13
3.1. Lugar de ejecución de la investigación	13
3.2. Población y muestra	13
3.3. Metodología y recolección de datos	13
3.3.1. Recolección de datos	13
3.3.2. Proceso de manufactura de Claritromicina 500 mg tabletas	13

3.3.3. Especificaciones técnicas y metodología analítica	14
3.4. Tipo de investigación	19
3.5. Diseño de investigación	19
3.6. Análisis estadístico	19
IV. RESULTADOS	21
V. DISCUSIÓN	35
VI. CONCLUSIONES	39
VII. RECOMENDACIONES	41
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	43
ANEXOS	45

## ÍNDICE DE TABLAS

	<b>Página</b>
Tabla 1	33

Identificación de la Claritromicina 500 mg presente en las tabletas de los lotes A, B y C, obtenidas en el departamento de control de calidad de un laboratorio farmacéutico de Lima, durante el periodo Setiembre a Noviembre 2014.

## ÍNDICE DE FIGURAS

	<b>Página</b>
Figura 1	Promedio de los diámetros de tabletas de los lotes A, B y C de Claritromicina 500 mg, tomados en el departamento de control de calidad de un laboratorio farmacéutico de Lima, durante el periodo Setiembre a Noviembre 2014. 21
Figura 2	Promedio de las alturas de tabletas de los lotes A, B y C de Claritromicina 500 mg, tomados en el departamento de control de calidad de un laboratorio farmacéutico de Lima, durante el periodo Setiembre a Noviembre 2014. 22
Figura 3	Carta de control de pesos promedio de las tabletas del lote A de Claritromicina 500 mg, tomados en el departamento de control de calidad de un laboratorio farmacéutico de Lima, durante el periodo Setiembre a Noviembre 2014. 23
Figura 4	Capacidad de proceso de los pesos de las tabletas del lote A de Claritromicina 500 mg, tomados en el departamento de control de calidad de un laboratorio farmacéutico de Lima, durante el periodo Setiembre a Noviembre 2014. 24
Figura 5	Carta de control de pesos promedio de las tabletas del lote B de Claritromicina 500 mg, tomados en el departamento de control de calidad de un laboratorio farmacéutico de Lima, durante el periodo Setiembre a Noviembre 2014. 25
Figura 6	Capacidad de proceso de los pesos de las tabletas del lote B de Claritromicina 500 mg, tomados en el departamento de control de calidad de un laboratorio farmacéutico de Lima, durante el periodo Setiembre a Noviembre 2014. 26
Figura 7	Carta de control de pesos promedio de las tabletas del lote C de Claritromicina 500 mg, tomados en el departamento de control de calidad de un laboratorio farmacéutico de Lima, durante el periodo Setiembre a Noviembre 2014. 27
Figura 8	Capacidad de proceso de los pesos de tabletas del lote C de Claritromicina 500 mg, tomados en el departamento de control de calidad de un laboratorio farmacéutico de Lima, durante el periodo Setiembre a Noviembre 2014. 28
Figura 9	Promedio de la fuerza de ruptura de tabletas de los lotes A, B y

C de Claritromicina 500 mg, tomados en el departamento de producción de un laboratorio farmacéutico de Lima, durante el periodo Setiembre a Noviembre 2014. 29

Figura 10 Promedio de los porcentajes de friabilidad de tabletas de los lotes A, B y C de Claritromicina 500 mg, tomados en el departamento de control de calidad de un laboratorio farmacéutico de Lima, durante el periodo Setiembre a Noviembre 2014. 30

Figura 11 Promedio del tiempo de desintegración de tabletas de los lotes A, B y C de Claritromicina 500 mg, tomados en el departamento de control de calidad de un laboratorio farmacéutico de Lima, durante el periodo Setiembre a Noviembre 2014. 31

Figura 12 Promedio de disolución de Claritromicina 500 mg presente en las tabletas de los lotes A, B y C, tomados en el departamento de control de calidad de un laboratorio farmacéutico de Lima, durante el periodo Setiembre a Noviembre 2014. 32

Figura 13 Valores promedio de concentración de Claritromicina 500 mg en las tabletas de los lotes A, B y C, tomados en el departamento de control de calidad de un laboratorio farmacéutico de Lima, durante el periodo Setiembre a Noviembre 2014. 34

## ÍNDICE DE ANEXOS

		Página
Anexo 1	Flujograma de proceso productivo de Claritromicina 500 mg tabletas.	46
Anexo 2	Tableteadora rotativa Manesty usado para el tableteado de la Claritromicina 500 mg, ubicado en el área de sólidos del departamento de producción, Lima 2014.	47
Anexo 3	Diámetro de las tabletas de los lotes A, B y C de Claritromicina 500 mg, tomados en el departamento de control de calidad de un laboratorio farmacéutico de Lima, durante el periodo Setiembre a Noviembre 2014.	48
Anexo 4	Altura de las tabletas de los lotes A, B y C de Claritromicina 500 mg, tomados en el departamento de control de calidad de un laboratorio farmacéutico de Lima, durante el periodo Setiembre a Noviembre 2014.	49
Anexo 5	Control de pesos de las tabletas del lote A de Claritromicina 500 mg, tomados en el departamento de control de calidad de un laboratorio farmacéutico de Lima, durante el periodo Setiembre a Noviembre 2014.	50
Anexo 6	Control de pesos de las tabletas del lote B de Claritromicina 500 mg, tomados en el departamento de control de calidad de un laboratorio farmacéutico de Lima, durante el periodo Setiembre a Noviembre 2014.	51
Anexo 7	Control de pesos de las tabletas del lote C de Claritromicina 500 mg, tomados en el departamento de control de calidad de un laboratorio farmacéutico de Lima, durante el periodo Setiembre a Noviembre 2014.	52
Anexo 8	Fuerza de ruptura de las tabletas de los lotes A, B y C de Claritromicina 500 mg, tomados en el departamento de producción de un laboratorio farmacéutico de Lima, durante el periodo Setiembre a Noviembre 2014.	53
Anexo 9	Friabilidad de las tabletas de los lotes A, B y C de Claritromicina 500 mg, tomados en el departamento de control de calidad de un laboratorio farmacéutico de Lima, durante el periodo Setiembre a Noviembre 2014.	54

Anexo 10	Desintegración de las tabletas de los lotes A, B y C de Claritromicina 500 mg, tomados en el departamento de control de calidad de un laboratorio farmacéutico de Lima, durante el periodo Setiembre a Noviembre 2014	55
Anexo 11	Disolución de la Claritromicina 500 mg presente en las tabletas de los lotes A, B y C, tomados en el departamento de control de calidad de un laboratorio farmacéutico de Lima, durante el periodo Setiembre a Noviembre 2014.	56
Anexo 12	Porcentaje de disolución de la Claritromicina 500 mg presente en las tabletas de los lotes A, B y C, tomados en el departamento de control de calidad de un laboratorio farmacéutico de Lima, durante el periodo Setiembre a Noviembre 2014.	57
Anexo 13	Análisis de varianza de disolución de la Claritromicina 500 mg presente en las tabletas de los lotes A, B y C, al 95 % de nivel de confianza, obtenida del paquete estadístico Microsoft Excel 2010, Lima 2014.	58
Anexo 14	Dosaje de la Claritromicina 500 mg presente en las tabletas de los lotes A, B y C, obtenidas por HPLC en el departamento de control de calidad de un laboratorio farmacéutico de Lima, durante el periodo Setiembre a Noviembre 2014.	59
Anexo 15	Concentración de Claritromicina 500 mg presente en las tabletas de los lotes A, B y C, tomados en el departamento de control de calidad de un laboratorio farmacéutico de Lima, durante el periodo Setiembre a Noviembre 2014.	60
Anexo 16	Análisis de varianza de dosaje de la Claritromicina 500 mg presente en las tabletas de los lotes A, B y C, al 95 % de nivel de confianza, obtenida del paquete estadístico Microsoft Excel 2010, Lima 2014.	61
Anexo 17	Pesos de las tabletas de la Claritromicina 500 mg del lote A, para la elaboración de las cartas control, tomadas en el departamento de control de calidad de un laboratorio farmacéutico de Lima, durante el periodo Setiembre a Noviembre 2014.	62
Anexo 18	Pesos de las tabletas de la Claritromicina 500 mg del lote B,	

	para la elaboración de las cartas control, tomadas en el departamento de control de calidad de un laboratorio farmacéutico de Lima, durante el periodo Setiembre a Noviembre 2014.	63
Anexo 19	Pesos de las tabletas de la Claritromicina 500 mg del lote C, para la elaboración de las cartas control, tomadas en el departamento de control de calidad de un laboratorio farmacéutico de Lima, durante el periodo Setiembre a Noviembre 2014.	64
Anexo 20	Corrida de la muestra en el HPLC, para el ensayo de disolución, identificación y dosaje de la Claritromicina 500mg tabletas, en el departamento de control de calidad de un laboratorio farmacéutico de Lima, durante el periodo Setiembre a Noviembre 2014.	65
Anexo 21	Matriz de consistencia del proyecto de tesis.	66

## RESUMEN

Para demostrar que el proceso de fabricación de un medicamento cumple con los criterios de aceptación de forma consistente y repetitiva, se valida dicho proceso evaluando si cada parámetro de calidad cumple con las especificaciones predeterminadas. La investigación se realizó en los departamentos de control de calidad y producción de un laboratorio farmacéutico en la ciudad de Lima, con el objetivo de determinar si las tabletas de Claritromicina 500 mg obtenidas en el proceso de tableteo cumplen con las especificaciones de dimensiones, peso, fuerza de ruptura, friabilidad, disolución, desintegración, identificación y dosaje. Para la validación del proceso de tableteo se evaluaron los parámetros de calidad de tres lotes consecutivos de Claritromicina 500 mg tabletas fabricados en los meses de Setiembre a Noviembre del 2014. La metodología de análisis utilizada fue propia del laboratorio farmacéutico donde se realizó la investigación y las especificaciones técnicas fueron referidas de la USP. Los parámetros de calidad evaluados para cada lote fueron: Dimensiones en altura y diámetro de cada tableta, obteniendo resultados dentro de especificaciones; los pesos promedio de las tabletas fueron de 867,69 mg, 870,35 mg y 870,37 mg para los lotes A, B y C respectivamente; para la fuerza de ruptura de las tabletas los resultados promedios fueron 18,71 Kp, 19,39 Kp y 16,38 Kp para los lotes A, B y C respectivamente; en la friabilidad de las tabletas se obtuvieron resultados promedios de 0,06 %, 0,04% y 0,07% para los lotes A, B y C respectivamente; el tiempo promedio de desintegración de las tabletas fueron 16 minutos con 33 segundos para el lote A, 10 minutos con 52 segundos para el lote B y 6 minutos con 46 segundos para el lote C; los porcentajes de disolución del principio activo de cada tableta fueron 103,7566 %, 105,2464% y 104,2276% para los lotes A, B y C respectivamente; la identificación de la Claritromicina 500 mg como principio activo en las tabletas fueron positivos para los tres lotes estudiados y finalmente en el dosaje de la Claritromicina 500 mg se obtuvieron concentraciones promedio de 495,1612 mg, 505,1008 mg y 501,7261 mg por tableta para los lotes A, B y C respectivamente. Se concluye que el proceso de tableteo cumple con las especificaciones para los parámetros de calidad, por lo tanto se puede afirmar que el proceso de tableteo es válido para la fabricación de la Claritromicina 500 mg.

**Palabras clave:** Claritromicina, tabletas, validación, parámetros de calidad.

## I. INTRODUCCIÓN

Debido a la creciente esperanza de vida y a la conciencia global sobre temas relacionados a la salud y bienestar, la industria farmacéutica es actualmente uno de los sectores empresariales más rentables e influyentes del mundo. Para cualquier empresa es de suma importancia contar con sistemas que demuestren que el producto o servicio final es de calidad. Esto toma una relevancia aún mayor en la industria farmacéutica, en donde un medicamento que no cuente con los estándares de calidad adecuados pudiese tener consecuencias que perjudiquen al paciente. Debido a esto, en los últimos años ha tomado fuerza el concepto de "Aseguramiento de la Calidad", que no es otra cosa que demostrar que lo que declara calidad, efectivamente la posee.

Aseguramiento de la calidad en la industria farmacéutica es el conjunto de actividades destinadas a proporcionar un elevado grado de confiabilidad en la calidad de un producto o servicio incluyendo la validación y monitorización de las actividades de control de calidad. Por lo tanto la validación es un programa documentado que proporciona un alto grado de seguridad que un proceso específico genera consistentemente un producto que cumple con las especificaciones y atributos de calidad predeterminados.

Validar la fabricación de un medicamento esencial como la Claritromicina es de suma importancia en un país donde los problemas de salud de tipo infeccioso son predominantes. Es por ello que la presente investigación se basa en demostrar que el proceso de tableteado de la Claritromicina cumple con los criterios de aceptación para los parámetros de calidad del medicamento.

Para la validación del proceso de tableteado de la Claritromicina es necesario evaluar los diferentes parámetros de calidad de las tabletas como son: las dimensiones de cada tableta, fuerza de ruptura, pesos, friabilidad, desintegración, disolución, identificación y dosaje del principio activo a fin de demostrar que estos parámetros cumplen con los criterios de aceptación

establecidas por la Farmacopea de los Estados Unidos de América.

Los objetivos trazados en esta investigación fueron:

- Contrastar si el proceso de tableteado cumple con las especificaciones para los parámetros de calidad de las tabletas de Claritromicina 500 mg.
- Determinar si las tabletas de Claritromicina 500 mg obtenidas en el proceso de tableteado cumplen con las especificaciones de dimensiones, peso, dureza y friabilidad.
- Determinar si las tabletas de Claritromicina 500 mg obtenidas en el proceso de tableteado cumplen con las especificaciones de disolución, desintegración, identificación y dosaje.

## II. MARCO TEÓRICO

### 2.1. Antecedentes de estudio.

Tello Guerrero demostró que el proceso de recubrimiento de tabletas de Naproxeno Sódico 550 mg no repercute en la concentración final de dicho activo, para ello 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%.<sup>1</sup>

Flores Jaime realizó un trabajo 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.<sup>2</sup>

Isidro Quispe realizó un estudio al proceso de fabricación de tabletas de Glibenclamida 5 mg, 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.<sup>3</sup>

Gonzales Gonzales realizó una validación retrospectiva del proceso de fabricación de tres productos farmacéuticos de Laboratorio Saval. Se analizaron las etapas de fabricación y las características fisicoquímicas del producto terminado con el fin de evaluar la variabilidad intrínseca al cual está sujeto el producto, por lo que el control estadísticos de ellas, permitió tener un control

estadístico del proceso en sí. Los resultados arrojaron que el proceso de fabricación es constante en el tiempo y que la variabilidad existente interlote no es significativa.<sup>4</sup>

## **2.2. 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 de medicamentos para prevenir o tratar las diversas enfermedades y alteraciones.<sup>5</sup> Debido a la creciente esperanza de vida y a la conciencia global sobre temas relacionados a la salud y bienestar, la industria farmacéutica es actualmente uno de los sectores empresariales más rentables e influyentes del mundo (a nivel mundial el valor de las ventas de fármacos durante el 2010 se elevó a 634 mil millones de Euros).<sup>6</sup>

En síntesis, el sector farmacéutico es un sector dinámico pero fuertemente dependiente. Este es otro factor que explica la posición de los laboratorios nacionales respecto de las patentes medicinales. Si para gozar del monopolio legal se entiende por explotación de una patente la sola comercialización del producto sin importar que se fabrique o no en el territorio, es obvio que la situación de esos laboratorios tecnológicamente dependientes, se debilitará aún más.<sup>7</sup>

## **2.3. Aseguramiento de la calidad**

El aseguramiento de la calidad es un amplio concepto que se refiere a todos los temas que afectan, individual o colectivamente, a la calidad de un producto. Consistente en la suma total de las actividades organizadas con el objeto de garantizar que los medicamentos posean la calidad requerida para su uso previsto.<sup>8</sup>

Es el conjunto de actividades destinadas a proporcionar un elevado grado de confiabilidad en la calidad de un producto o servicio incluyendo la validación y monitorización de las actividades de control de calidad.<sup>9</sup>

## **2.4. Buenas prácticas de manufactura**

Son un conjunto de lineamientos adoptados con el objetivo de producir medicamentos de manera consistente, uniforme y controlada, disminuyendo los riesgos inherentes al mismo y garantizando la trazabilidad hacia delante y hacia atrás en los procesos.<sup>10</sup>

Son una parte de la función de garantía de calidad de una empresa dedicada a la elaboración de productos farmacéuticos, que asegura que dichos productos se fabriquen de manera uniforme y controlada, de acuerdo con las normas adecuadas al uso que se les pretende dar y conforme a las condiciones exigidas para su comercialización.<sup>11</sup>

## **2.5. Validación:**

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 que intervienen en la manufactura de un medicamento se revalidan en forma sistemática a intervalos adecuados a fin de demostrar que el proceso sigue bajo control.<sup>12</sup>

### **2.5.1. Tipos de validación**

- **Validación retrospectiva**

Consiste en establecer una evidencia documentada de la idoneidad de un producto o proceso basándose en la evaluación de los datos históricos acumulados existentes del mismo, siempre en cuando no se hayan modificado los procedimientos, maquinarias, tamaño de lote y características de las sustancias empleadas.<sup>2</sup>

- **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.<sup>13</sup>

- **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. Para efectos de la validación se considera lo siguiente: 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.<sup>13</sup>

- **Revalidación**

Es la repetición de un proceso de validación o una parte del mismo. Esto no significa que el programa original debe ser repetido. Se aplica en los siguientes casos: cambio de uno de los componentes críticos de la formulación, cambio o reemplazo de una pieza crítica en un sistema o equipo, cambio en las instalaciones.<sup>13</sup>

### **2.5.2. 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.<sup>14</sup>

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.<sup>13</sup>

### **2.6. Calidad del medicamento**

La calidad del producto deriva de una cuidadosa atención por el número de factores, incluyendo desde la selección de materias primas, equipos, materiales entre otros que es necesario para el desarrollo del producto y proceso. Por la

complejidad de los procedimientos hoy en día es una rutina realizar pruebas en el producto final, pero no es suficiente para asegurar la calidad del producto, ya que se requiere que el proceso sea validado.<sup>3</sup>

Hoy en día nadie se conforma con solo validar un proceso, siempre se intenta optimizar a la vez el procedimiento de elaboración, con la cual se aporta alguna ventaja o mejora del proceso de fabricación sin alterar sus especificaciones fundamentales (dosis, biodisponibilidad, etc.) en caso de productos existentes o si son nuevos, buscando una mayor eficacia y rentabilidad del proceso. Así, optimizar, será obtener una eficiencia máxima del proceso manteniendo el estándar de calidad.<sup>15</sup>

Cuando un proceso ha terminado se debe evaluar los parámetros de calidad de los productos, para ello se realizan análisis a cada parámetro, como son el aspecto, peso medio, identificación y valoración del principio activo dureza, friabilidad, desintegración, disolución.<sup>16</sup>

#### **2.6.1. Dimensión de las tabletas**

Las dimensiones físicas del material junto con la densidad de los materiales en la formulación de las tabletas determinan su peso. Las dimensiones (diámetro y altura) se acostumbra medir con un vernier o un tornillo micrométrico que da lecturas en décimas de milímetro. Las medidas deben tener máximo una variación del 5 % del valor estandarizado. Variaciones pequeñas de la altura o el diámetro no deben notarse a simple vista. Variaciones altas pueden producir dificultades al empacar las unidades tanto en el blisteado como en el llenado de recipientes de dosis múltiples. Si se mantiene la presión de la tableteadora constante, el grosor cambiará según las variaciones durante el llenado de matrices reflejándose en el peso del comprimido.<sup>16</sup>

#### **2.6.2. Variación de peso de las tabletas**

La prueba de variación de peso es buena para hallar la uniformidad de dosis. La variación de peso se debe a problemas de granulación y problemas mecánicos. El peso de las tabletas se determina por la geometría de la matriz y los punzones, además de la capacidad de flujo del granulado que puede causar llenados intermitentes de las matrices.<sup>16</sup>

#### **2.6.3. Fuerza de ruptura de las tabletas**

Es la fuerza de tensión que se aplica diametralmente a la tableta hasta fracturarla. Una tableta requiere una cierta cantidad de dureza (fuerza de ruptura diametral) para soportar el choque mecánico por la manipulación durante su

fabricación, empaque, distribución y uso. Por esta razón, se debe regular la presión y velocidad de compresión durante el proceso.

Las tabletas deben ser capaces de resistir a los rigores de manipulación y transporte en la planta de fabricación, en el sistema de distribución del medicamento y, ya en el mercado, en manos de los usuarios finales (pacientes/consumidores). Los procesos de fabricación como el recubrimiento, el envasado y la impresión pueden implicar un estrés considerable que las tabletas deben estar en condiciones de soportar. Por estas razones, la resistencia mecánica de las tabletas reviste una importancia considerable y es un factor que se mide en forma rutinaria. La resistencia de la tableta sirve a la vez como criterio para conducir el desarrollo del producto y como una especificación de control de calidad.<sup>16</sup>

Para este ensayo se cuenta con varios equipos:

**Stokes Mosanto-Hardness-Tester:** Este instrumento mide la fuerza requerida para romper la tableta al aplicar diametralmente en ella se fuerza generada por un resorte. La fuerza se mide en Kilogramos.

**Strong-Cobb-Tablet-Hardness-Teste:** Mide la fuerza aplicada diametralmente para romper la tableta. La fuerza proviene de una bomba neumática accionada a mano. A medida que aumenta la presión, un émbolo presiona contra la tableta colocada en un yunque. El punto de rotura fina aparece en un dial calibrado en 30 unidades arbitrarias.

**Pfizer-Tablet-Hardness-Tester:** Funciona como si fuera una pinza común. La fuerza necesaria para romper la tableta se registra en un dial y puede expresarse en Kilogramos o en libras de fuerza.

**Medidor de Heberlein/Schleuniger:** Este elimina la variabilidad propia del operador. El equipo tiene un par de mordazas que se desplazan en forma horizontal y que cuando se ponen en contacto con el comprimido, accionan un distribuidor de presión y la aguja que marca el medidor de la presión, la cual se lee en un dial calibrado en N o Kg-f.

#### **2.6.4. Friabilidad de tabletas**

Es una prueba empleada con frecuencia para medir la capacidad de las tabletas para resistir fuerzas mecánicas, el cual consiste en ponerlas a rotar en un cilindro rotatorio con el fin de determinar su resistencia a las desportilladuras y a la abrasión de su superficie. El porcentaje de pérdida de peso después de la rotación se conoce como friabilidad de las tabletas.<sup>16</sup>

Esta es una prueba relacionada con la dureza. En vez de medir la fuerza requerida para fracturar una tableta, mide la resistencia de los comprimidos al desgaste por fricción o caída y servirá para comprender como funciona el comprimido al resistir los esfuerzos mecánicos a los que es sometido en los procesos de envasado, barnizado o recubrimiento y transporte.<sup>16</sup>

Para realizar este control se usa diferentes métodos:

**Ensayo de caída:** Es la prueba más sencilla, se deja caer una tableta, desde un metro de altura, sobre una plancha de madera. La tableta no deberá romperse ni descorcharse. Este ensayo que figura en la Farmacopea rusa, sirve únicamente como ensayo cualitativo.

**Prueba de agitación:** La determinación de la abrasión por agitación es posible por medio de un tubito de tabletas con un diámetro que corresponda al de las tabletas a ensayar, se llena hasta con la mitad con tabletas (sin polvo y exactamente pesadas) y se introduce en una maquina agitadora que lo mueve en dirección de su eje longitudinal. La agitación se prolonga durante un tiempo determinado, a una velocidad también determinada y luego se vuelve a pesar las tabletas tras haberlas desempolvado cuidadosamente. La diferencia de peso (desgaste) no debe ser mayor del 3%.

**Roche-Friabilator (TAP):** Las tabletas se someten a un efecto de abrasión por tambor, agitación y golpeteo. En un tambor giratorio de plexiglás (de 30.5 cm de diámetro y 3.5 cm de altura) existe una pasadera arqueada dispuesta en sentido radial que, en su giro recoge y transporta a las tabletas hasta el eje del tambor, desde donde, girando o resbalando, caen al fondo del sistema.

#### **2.6.5. Desintegración de las tabletas**

Esta prueba sirve para determinar si las tabletas o cápsulas se desintegran dentro del tiempo establecido cuando se las coloca en un medio líquido en las condiciones experimentales. La prueba de desintegración es solo una medida de tiempo necesario, bajo un conjunto de condiciones, para que un grupo de comprimidos se desintegre en partículas. La desintegración de las tabletas depende del diluyente utilizado, el tipo y la cantidad de aglutinante, el desintegrante, cantidad de lubricante, la presión de compactación y el método de incorporación.<sup>16</sup>

Para los comprimidos no recubiertos el líquido de prueba suele ser agua a 37 °C, pero en algunos casos las monografías indican que puede utilizarse jugo gástrico simulado. En las tabletas cuya disgregación ha de tener lugar en el tracto

gastrointestinal, se utilizan jugos digestivos artificiales cuyo valor en pH y parcialmente en viscosidad (sustancias mucosas) son semejantes a los de los fluidos naturales. Puesto que las tabletas se disgregan hasta partículas de polvo, pasando por el estado de granulado, muchos dispositivos de ensayo poseen un tamiz con amplitud de malla normalizada y la disgregación se da solo terminada cuando todas las partículas disgregadas han pasado a través del tamiz.<sup>16</sup>

#### **2.6.6. Disolución del principio activo**

Como la prueba de desintegración no garantiza que la formulación libere el fármaco, se realiza la prueba de disolución ya que las tabletas deben primero disolverse en el tracto gastrointestinal para absorberse. Frecuentemente la velocidad de absorción de un fármaco es determinada por la velocidad de disolución de las tabletas. Los fármacos que tienen buena absorción en el tracto gastrointestinal (los ácidos) deben disolverse rápidamente. El estudio más confiable sería el de biodisponibilidad pero tiene inconvenientes como el tiempo requerido, personal altamente calificado, poca precisión entre las medidas y la fase adecuada de la enfermedad en la que se deba realizar.<sup>16</sup>

Los objetivos de disolución son que el fármaco se libere lo más cercano al 100% y que la velocidad de liberación del lote sea uniforme para que éstos sean clínicamente efectivos. El agua es el solvente preferido pero como a medida que se disuelve el fármaco cambia también el pH se debe agregar un buffer. El pH debe ser similar al que tendrá el fármaco en el sitio de absorción. Los medicamentos ácidos deben probarse en un medio ácido para mejor absorción por lo tanto deben disolver en el estómago o en la parte superior del tracto gastrointestinal. Aquí no convendría un pH superior a 7.4. Se pueden utilizar enzimas como la pepsina y la pancreatina para preparar fluidos de simulación gástrica o intestinal.<sup>16</sup>

Conviene que el volumen del medio sea de 4 a 5 veces superior al volumen de saturación o utilizar mezclas hidroalcohólicas para fármacos poco solubles debido a las limitaciones de volumen del equipo utilizado, además los solventes no deben absorber, reaccionar o interferir con el fármaco a utilizar.

La temperatura en el equipo debe ser de 37 $\pm$ 0.5 °C. Alcanzar esta temperatura generalmente demora cerca de 2 horas. Se debe evitar la evaporación y formación de burbujas en el medio. Agitaciones altas o muy bajas no son deseables porque no producirían resultados congruentes. El análisis puede hacerse continuamente o en forma intermitente, en el último debe reponerse las

alícuotas de volumen tomado. En el primero el muestreo y la bomba no deben proporcionar vibración ni un mayor volumen a la solución. En los aparatos de vasos múltiples no deben existir diferencias significativas de un vaso a otro. Las alícuotas se deben filtrar antes de hacer el análisis que debe ser selectivo para el fármaco.<sup>16</sup>

#### **2.6.7. Dosaje del principio activo**

Esta prueba sirve para la cuantificación del principio activo en una forma farmacéutica. En la cromatografía líquida, la fase móvil es un líquido que fluye a través de una columna que contiene a la fase fija. La separación cromatográfica en HPLC es el resultado de las interacciones específicas entre las moléculas de la muestra en ambas fases, móvil y estacionaria

La HPLC es capaz de separar macromoléculas y especies iónicas, productos naturales lábiles, materiales poliméricos y una gran variedad de otros grupos polifuncionales de alto peso molecular. Con una fase móvil líquida interactiva, otro parámetro se encuentra disponible para la selectividad, en adición a una fase estacionaria activa.<sup>16</sup>

#### **2.7. Claritromicina**

Las infecciones respiratorias son producidas frecuentemente por bacterias, algunas infecciones como el de las úlceras gástricas son causadas por bacterias como el *Helicobacter pylori*, es por esto que se elige a la Claritromicina como tratamiento eficaz debido a que cumple con sus propiedades farmacológicas como tratamiento antibiótico. En el mercado farmacéutico la Claritromicina ha experimentado un uso creciente en la población y por esta razón se desarrollan formulaciones que se adapten al consumo del usuario final.<sup>17</sup>

#### **2.8. Tabletas o comprimidos**

Son formas farmacéuticas sólidas que contiene uno o más principios activos con excipientes como por ejemplo, diluyentes, aglutinantes, desintegrantes, lubricantes, pueden estar presentes colorantes y saborizantes. Se consiguen en una amplia variedad de tamaños, formas y marcas superficiales. Pueden ser obtenidas por compresión ejerciendo altas presiones sobre polvos o granulados, empleando para ello equipos mecánicos provistos de matrices y punzones apropiados o también por moldeo.<sup>18</sup>

#### **2.9. Herramientas estadísticas útiles para la validación y la optimización de procesos**

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.<sup>1</sup>

### **2.9.1. Reproducibilidad y repetitividad**

Cualquier tipo de proceso requiere dentro de su organización un sistema de medición apropiado que permita medir la calidad de las características de los productos que se fabrican. Un sistema de medición está formado por el instrumento con el cual se mide y por las personas que lo utilizan.

Tanto los operadores como el instrumento de medida producen dentro del sistema de medición dos tipos de variaciones: unas que se deben al azar y que son imposibles de eliminar y otras que se producen generalmente por descuido o accidente dentro del proceso y que pueden ser corregidas una vez que se detectan. El estudio de repetitividad y reproducibilidad permite calcular la variabilidad dentro de cualquier tipo de proceso y determinar si esta variación es aceptable o no.<sup>19</sup>

### **III. MATERIALES Y MÉTODOS**

#### **3.1. Lugar de ejecución de la investigación**

La presente investigación se desarrolló en los departamentos de control de calidad y producción de un laboratorio farmacéutico ubicado en la ciudad de Lima.

#### **3.2. Población y muestra**

La población estuvo constituida por todos los lotes de Claritromicina 500 mg tabletas fabricados en un laboratorio farmacéutico, de los cuales se seleccionaron tres lotes consecutivos fabricados entre los meses de Setiembre a Noviembre del 2014.

- Criterios de inclusión:

Lotes consecutivos de Claritromicina 500 mg tabletas fabricados a partir de Setiembre 2014.

- Criterios de Exclusión:

Lotes de Claritromicina 500 mg tabletas fabricados antes de Setiembre 2014.

#### **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 Claritromicina 500 mg tabletas, de los cuales se tomaron muestras aleatorias en el proceso de tableado para ser analizadas bajo metodologías y técnicas analíticas establecidas por el laboratorio farmacéutico donde se realizó la investigación. Las metodologías y técnicas analíticas utilizadas para la recolección de datos fueron validadas por el departamento de control de calidad para dar confiabilidad en los resultados de los análisis.

##### **3.3.2. Proceso de manufactura de Claritromicina 500 mg tabletas**

###### **3.3.2.1. Fórmula**

Para la fabricación de Claritromicina 500 mg tabletas 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 100 000 tabletas.

<b>Materia prima</b>	<b>kg</b>
Claritromicina	51,500
Croscarmelosa sódica	6,000
Almidón Pregelatinizado	10,000
Celulosa Microcristalina	9,500
Anhidrido Silícico	1,400
Povidona K - 30	3,000
Estearato de Magnesio	1,500
Acido Esteárico	2,000
Talco	3,300
Hidroxipropilmetilcelulosa	1,700
Dióxido de Titanio	1,000
Vainillina	0,100
Colorante Laca FDC AmarilloN° 5	0,040
Colorante Laca FDC Azul N° 1	0,004
Ácido Sórbico	0,100
Polietilenglicol 6000	1,700
Propilenglicol	1,700
Alcohol Isopropílico	15,000
Cloruro de Metileno	18,000

### **3.3.2.2. Flujograma de proceso**

El proceso de manufactura de Claritromicina 500 mg tabletas se realizó en base a la Dirección de Manufactura utilizado en un laboratorio farmacéutico, a partir del cual se construyó el flujograma de proceso (anexo 1).

### **3.3.2.3. Proceso de tableado**

Para la comprensión del producto se utilizó una tableteadora rotativa marca Manesty (anexo 2), con 32 punzones operativos. El proceso de tableado se realizó a una velocidad de 1500 tabletas/minuto en una cabina a condiciones ambientales controladas y bajo el manejo de un operario capacitado para el uso de la tableteadora.

### **3.3.3. Especificaciones técnicas y metodología analítica**

#### **3.3.3.1. Dimensiones de la tableta de Claritromicina 500 mg**

- Procedimiento

Al inicio del proceso de tableado se realizó un muestreo aleatorio para cada lote en estudio y se determinó las dimensiones de diez tabletas con un vernier.

calibrado.

- Criterio de aceptación

Diámetro:  $7,55 \pm 0,05$  mm

Altura:  $19,35 \pm 0,05$  mm

### 3.3.3.2. Control de peso de las tabletas de Claritromicina 500 mg

- Procedimiento

Durante el proceso de tableteo se determinó (cada hora aproximadamente) el peso de diez tabletas en una balanza analítica ubicada en el área de "control de procesos" de departamento de producción.

Los resultados obtenidos son sometidos a un análisis estadístico de Capacidad de Proceso y Cartas Control.

- Gráficos de cartas control (X – R)

Xm = media de media

Rm = media de los rangos

N = número de muestras (10)

N	A2	D3	D4
10	0,308	0,223	1,777

Límite de Control para el Gráfico de medias – Rangos

Límite Central:  $Lc = X_m$

Límite de Control Superior:  $LCS = X_m + (A2 \cdot R_m)$

Límite de Control Inferior:  $LCI = X_m - (A2 \cdot R_m)$

Límite de Control para el Gráfico de Rangos

Límite Central:  $Lc = R_m$

Límite de Control Superior:  $LCS = D4 \cdot R_m$

Límite de Control Inferior:  $LCI = D3 \cdot R_m$

Índice de Capacidad de Proceso:

$$C_p = \frac{LEs - LEi}{6s}$$

$$C_{pK} = C_p(1 - K)$$

$$K = \frac{LEs + LEi - 2X}{LEs - LEi}$$

Dónde:

LEs es el límite de especificación superior

LEi es el límite de especificación inferior

S es la desviación estándar.

X es el promedio de promedios

- Capacidad de proceso

Cp, CpK Mayor o igual a 1,33 : Proceso satisfactorio  
Cp, CpK Mayor o igual a 1,00 pero menor de 1,33: Proceso adecuado  
Cp, CpK Menor de 1,00 : Proceso inadecuado

- Criterio de aceptación

Peso promedio: 870,00 mg entonces 843,90 - 896,10 mg; límite inferior y superior  $\pm 3\%$  /tableta respectivamente

### **3.3.3.3. Fuerza de ruptura de las tabletas de Claritromicina 500 mg**

- Procedimiento

Durante el proceso de tableteo se realizó un muestreo aleatorio para cada lote y se determinó la fuerza de ruptura de seis tabletas en un durómetro ubicado en el área de "control de procesos" del departamento de producción.

- Criterio de aceptación

No menor de 5 kp.

### **3.3.3.4. Friabilidad de las tabletas de Claritromicina 500 mg**

- Procedimiento

Durante el proceso de tableteo (cada hora aproximadamente) se determinó la friabilidad de diez tabletas de cada lote de estudio en un friabilizador ubicado en el área de "físicoquímicos" del departamento de control de calidad. El procedimiento se realizó quitando el polvo de las tabletas cuidadosamente antes de realizar la prueba, luego se pesó las tabletas para luego colocarlas en el tambor del friabilizador. Se giró el tambor 100 veces y se procedió a retirar las tabletas para luego quitarles el polvo suelto de las tabletas como se hizo anteriormente y se pesaron las 10 tabletas individualmente. Se realizaron los cálculos respectivos para determinar el porcentaje friabilidad para cada tableta.

- Criterio de aceptación

No mayor de 1,0%

### **3.3.3.5. Desintegración de las tabletas de Claritromicina 500 mg**

- Procedimiento

Durante el proceso de tableteo se realizó la prueba de desintegración a seis tabletas de cada lote de estudio y se determinó el tiempo final de la desintegración en un equipo desintegrador ubicado en el área de "físicoquímicos" del departamento de control de calidad.

Se colocó una tableta en cada uno de los seis tubos de la canastilla del desintegrador, se agregó el disco respectivo a cada canastilla y se procedió al arranque del aparato utilizando agua como líquido de inmersión a una

temperatura de 37°C.

- Criterio de aceptación:

No mayor de 25 minutos

### **3.3.3.6. Disolución de la Claritromicina 500 mg**

- Procedimiento

Se realizó la disolución con seis tabletas, obtenidas durante el proceso de tableteado, de la siguiente forma:

Medio : Solución amortiguadora, 900mL 37°C + 0,5°C

Aparato 2 : 50 rpm

Tiempo : 30 minutos

- Preparación de la solución amortiguadora

Se preparó una solución de 13,61 g de acetato de sodio en un litro de agua. Seguidamente se preparó otra solución diluyendo 5,7mL de ácido acético glacial con agua hasta un litro. Se combinó las dos soluciones para obtener un pH de 5,0.

- Preparación de la muestra

De las soluciones filtradas con papel de filtro Whatman N°42 obtenidas de cada vaso del disolutor, se transfirió 2 mL respectivamente a fiolas de 10 mL, se procedió a enrasar con fase móvil y se agitó. Se filtró con membrana polyamida de 0,45 µm.

- Preparación del estándar

Se procedió según se indica en el dosaje.

- Análisis en HPLC

Separadamente se inyectó el estándar y la muestra al HPLC, se determinó la cantidad de Claritromicina disuelta expresados en porcentaje (%) liberados en 30 minutos por el método HPLC utilizando la fase móvil y las condiciones cromatográficas del dosaje.

Los resultados obtenidos fueron sometidos a un análisis estadístico para determinar si existe o no diferencia significativa en los resultados de este ensayo.

- Criterio de aceptación:

No menor 80,00 % (Q); 30 minutos

### **3.3.3.7. Identificación de la Claritromicina 500 mg**

- Procedimiento

La identificación del principio activo se realizó comparando el tiempo de

retención del pico principal de la muestra con el de la preparación estándar según se obtuvo en el dosaje de Claritromicina.

- Criterio de aceptación

Positivo: Claritromicina

### 3.3.3.8. Dosaje de la Claritromicina 500 mg

- Procedimiento

Método HPLC

- Fase Móvil

Se preparó una mezcla de metanol y fosfato de potasio monobásico 0,067M en una proporción de 650:350, y se llevó a pH 4,0 con ácido fosfórico, se procedió a filtrar con membrana filtrante de Polyamida con tamaño de poro de 0,45  $\mu\text{m}$  y se desgasificó.

- Condiciones cromatográficas

Columna : Columna RP-18 (5 $\mu\text{m}$ ) 150 x 4,6 mm, equivalente a L1, según USP

Longitud de onda : 210 nm

Flujo : 1,0 mL/minuto

Volumen de inyección : 20 - 50  $\mu\text{L}$

Temperatura : 50 °C

Resolución : No menos de 2,0 entre Claritromicina y compuestos relacionados A de Claritromicina en solución de aptitud de sistema.

Eficiencia : No menos de 750 platos teóricos a partir del pico de Claritromicina en Solución estándar.

Factor de asimetría : Entre 0,9 – 1,5 del pico de Claritromicina en solución estándar.

DSR : No es más de 2,0% para inyecciones repetidas en solución estándar.

Los tiempos de retención relativos para Claritromicina y compuesto relacionado A de Claritromicina son 0,75 y 1,0, respectivamente.

- Preparación del estándar

Se procedió a pesar 62,5 mg de Claritromicina estándar de referencia, se llevó a una fiola de 100 mL, luego se añadió 40 mL de metanol y se procedió a sonicar hasta disolver, se enrasó con metanol. (Solución A)

De ésta solución A se transfirió 10 mL a una fiola de 50 mL y se enrasó el

volumen con fase móvil y se mezcló. Ésta solución se filtró con membrana filtrante de Polyamida con tamaño de poro de 0,45 µm.

- Preparación de la solución aptitud del sistema

Se pesó aproximadamente 15,6 mg de Compuesto relacionado A de la Claritromicina USP, se llevó a una fiola de 25 mL, se añadió 15 mL de metanol y se procedió a sonicar hasta disolver, se enrasó con metanol.(Solución B)

De ésta solución B se transfirió 10 mL a una fiola de 50 mL, se añadió 10 mL de solución A y se llevó a volumen con fase móvil y se mezcló. Ésta solución se filtró con membrana filtrante de Polyamida con tamaño de poro de 0,45 µm

- Preparación de la muestra

Se procedió a triturar y pulverizar 20 tabletas y se pesó una cantidad de polvo equivalente a 400 mg de Claritromicina (730 mg de polvo aproximadamente), se llevó a una fiola de 100 mL, se añadió 50 mL de metanol, se procedió a sonicar por 10 minutos y se agitó mecánicamente por 30 minutos, se dejó enfriar, se enrasó con metanol, se mezcló y dejó en reposo hasta que las partículas insolubles sedimentaran. Se transfirió 3 mL del líquido sobrenadante a una fiola de 100 mL, se llevó a volumen con fase móvil y se mezcló. Se filtró con membrana filtrante de Polyamida con tamaño de poro de 0,45 µm

- Análisis por HPLC

Separadamente se inyectó la muestra y el estándar al HPLC, se realizaron los cálculos y expresaron los resultados de Claritromicina en mg/ tableta.

Los resultados obtenidos fueron sometidos a un análisis estadístico para determinar si existe o no diferencia significativa en los resultados de este ensayo.

- Criterio de aceptación

Claritromicina: 450,00 - 550,00 mg/ Tableta

### **3.4. Tipo de investigación**

Básica, observacional, prospectiva y descriptiva.

### **3.5. Diseño de investigación**

No experimental – Transversal.

### **3.6. Análisis de datos**

Los datos obtenidos en la evaluación de los parámetros realizados a los tres lotes de Claritromicina 500 mg tabletas fueron sometidos a análisis estadístico de Cartas Control, Capacidad de Proceso y Análisis de Varianza al 95 % de nivel de confianza a fin de evaluar la reproducibilidad y variabilidad de los parámetros

obtenidos en el proceso de tableado. Se utilizaron paquetes estadísticos como el Minitab V17 y el Microsoft Excel 2010 para la toma de decisiones.

#### IV. RESULTADOS

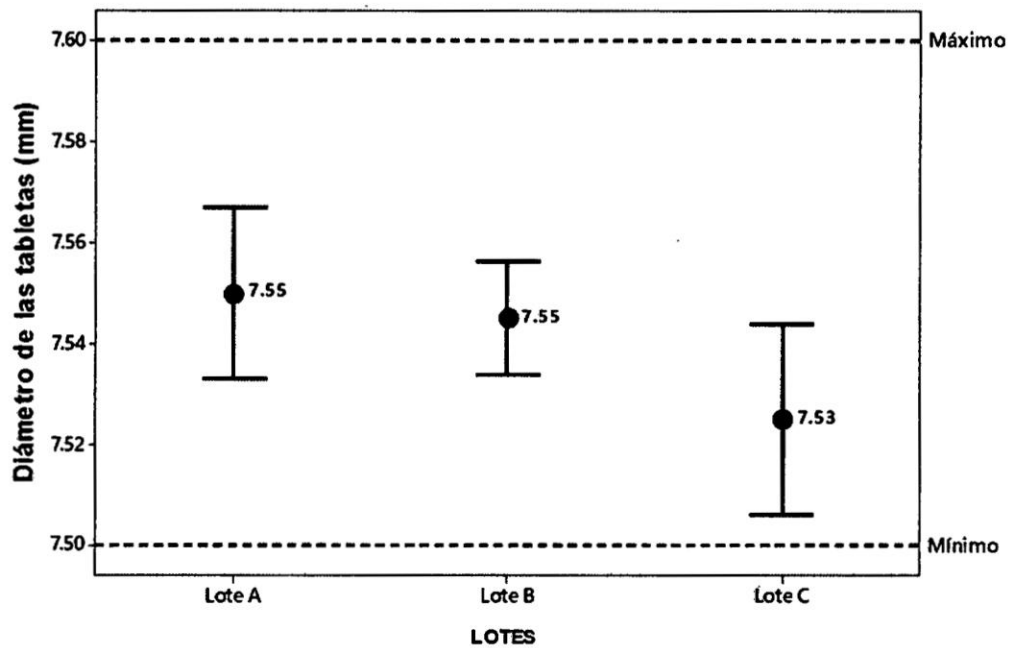


Figura 1. Promedio de los diámetros de tabletas de los lotes A, B y C de Claritromicina 500 mg, tomados en el departamento de control de calidad de un laboratorio farmacéutico de Lima, durante el periodo Setiembre a Noviembre 2014.

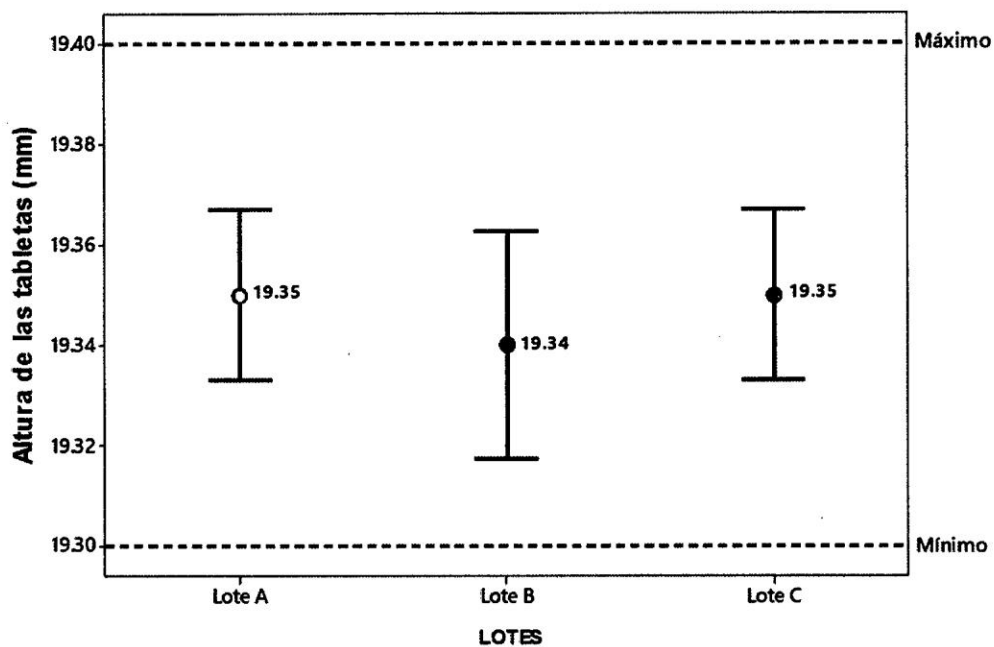


Figura 2. Promedio de las alturas de tabletas de los lotes A, B y C de Claritromicina 500 mg, tomados en el departamento de control de calidad de un laboratorio farmacéutico de Lima, durante el periodo Setiembre a Noviembre 2014.

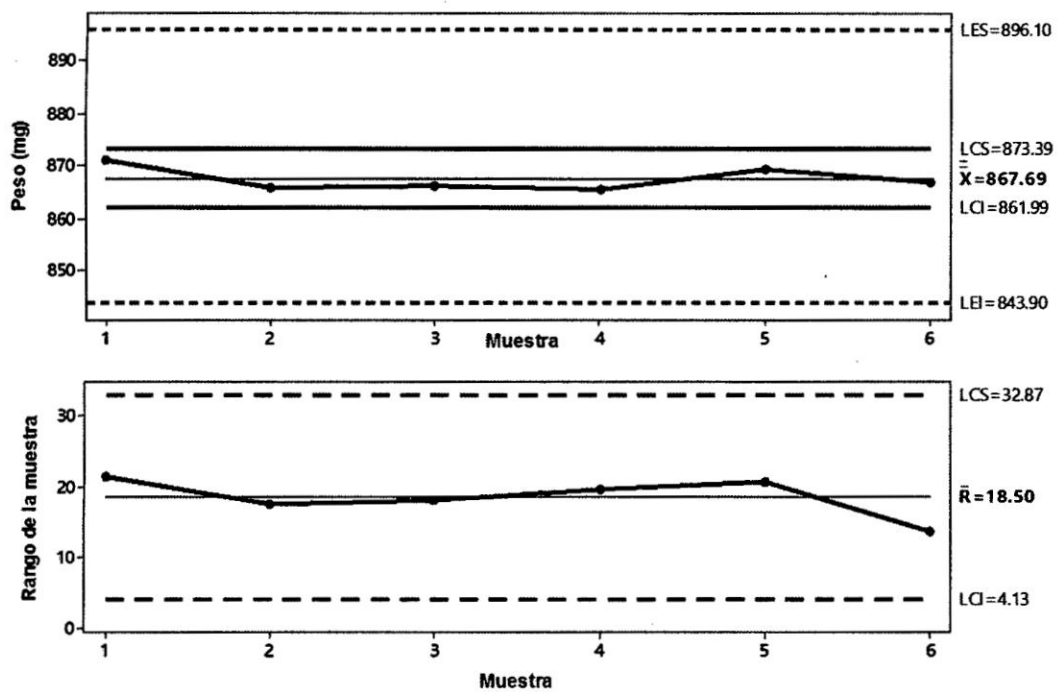


Figura 3. Carta de control de pesos promedio de tabletas del lote A de Claritromicina 500 mg, tomados en el departamento de control de calidad de un laboratorio farmacéutico de Lima, durante el periodo Setiembre a Noviembre 2014.

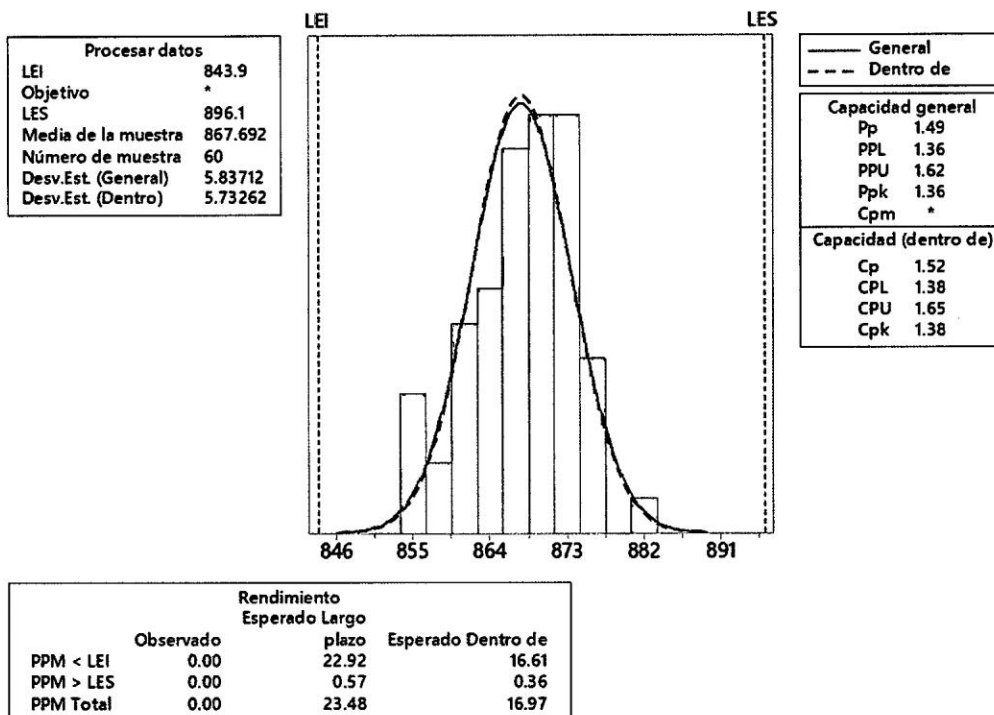


Figura 4. Capacidad de proceso de los pesos de las tabletas del lote A de Claritromicina 500 mg, tomados en el departamento de control de calidad de un laboratorio farmacéutico de Lima, durante el periodo Setiembre a Noviembre 2014.

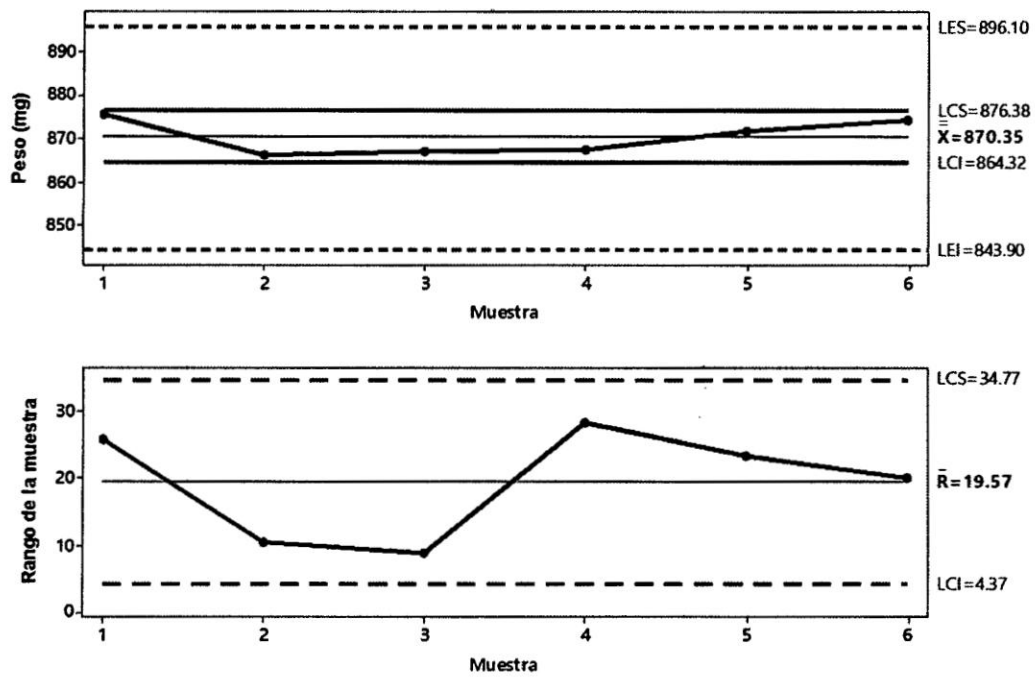


Figura 5. Carta de control de pesos promedio de tabletas del lote B de Claritromicina 500 mg, tomados en el departamento de control de calidad de un laboratorio farmacéutico de Lima, durante el periodo Setiembre a Noviembre 2014.

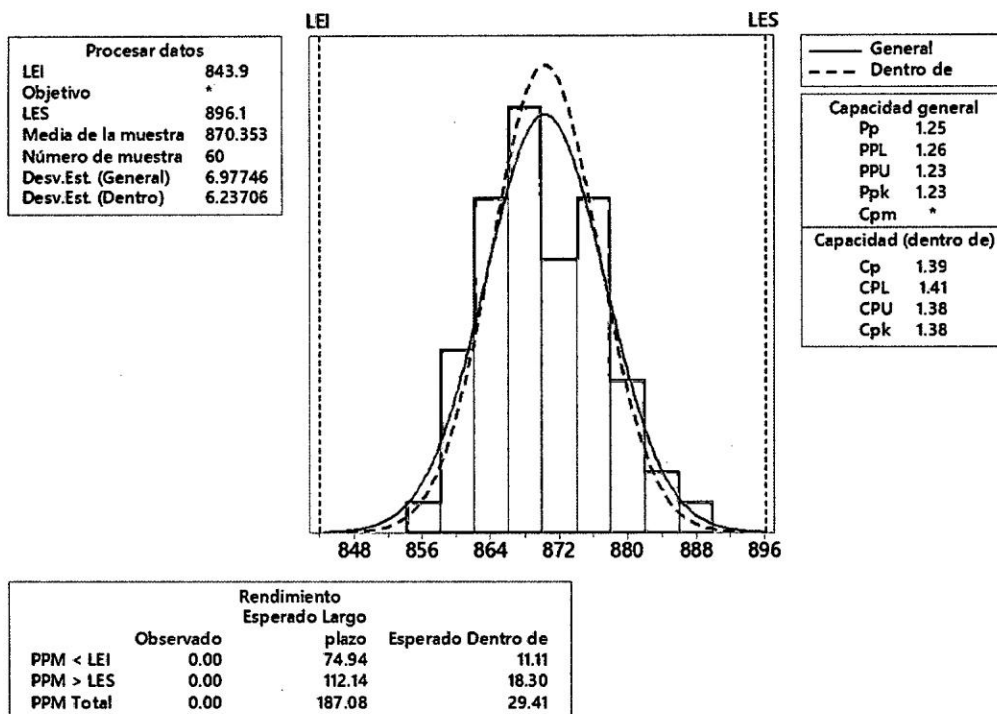


Figura 6. Capacidad de proceso de los pesos de las tabletas del lote B de Claritromicina 500 mg, tomados en el departamento de control de calidad de un laboratorio farmacéutico de Lima, durante el periodo Setiembre a Noviembre 2014.

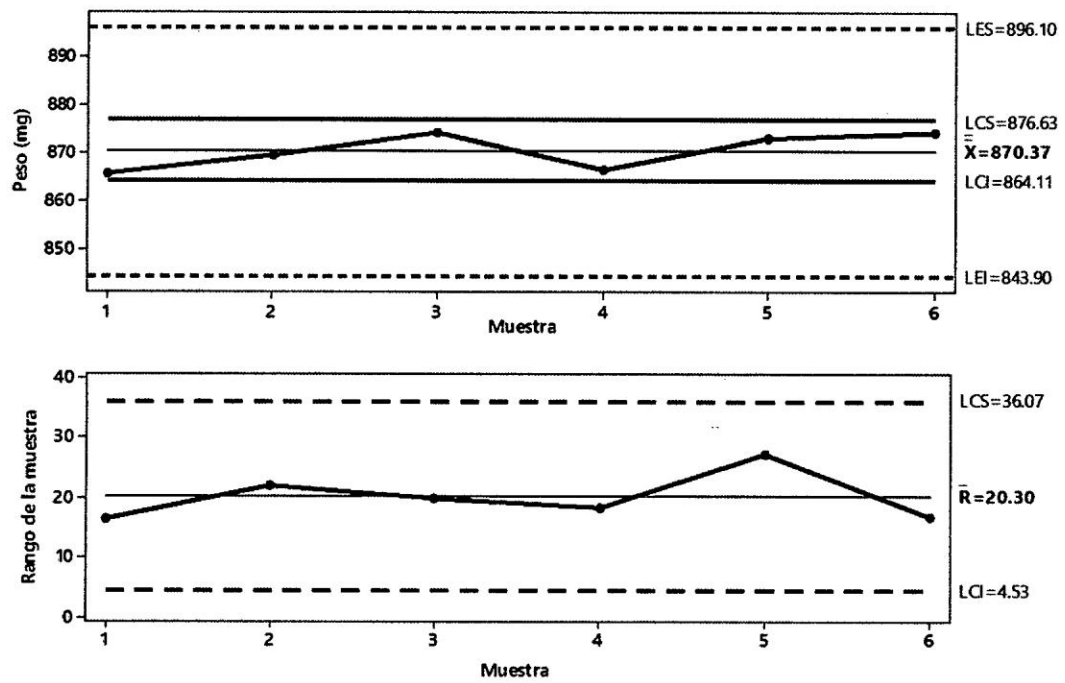


Figura 7. Carta de control de pesos promedio de tabletas del lote C de Claritromicina 500 mg, tomados en el departamento de control de calidad de un laboratorio farmacéutico de Lima, durante el periodo Setiembre a Noviembre 2014.

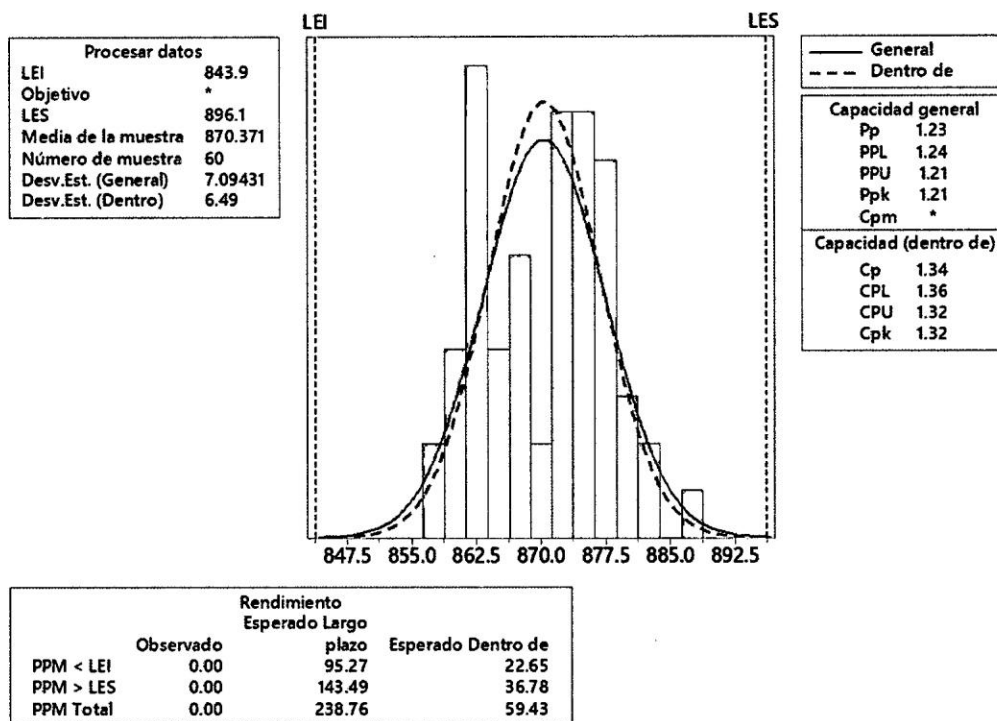


Figura 8. Capacidad de proceso de los pesos de las tabletas del lote C de Claritromicina 500 mg, tomados en el departamento de control de calidad de un laboratorio farmacéutico de Lima, durante el periodo Setiembre a Noviembre 2014.

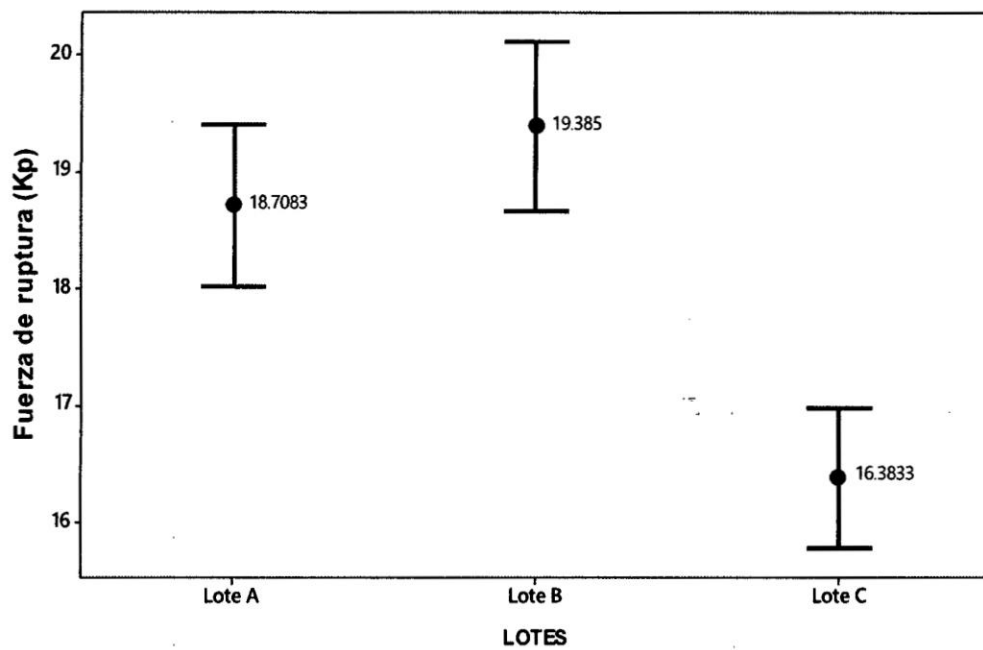


Figura 9. Promedio de la fuerza de ruptura de tabletas de los lotes A, B y C de Claritromicina 500 mg, tomados en el departamento de producción de un laboratorio farmacéutico de Lima, durante el periodo Setiembre a Noviembre 2014.

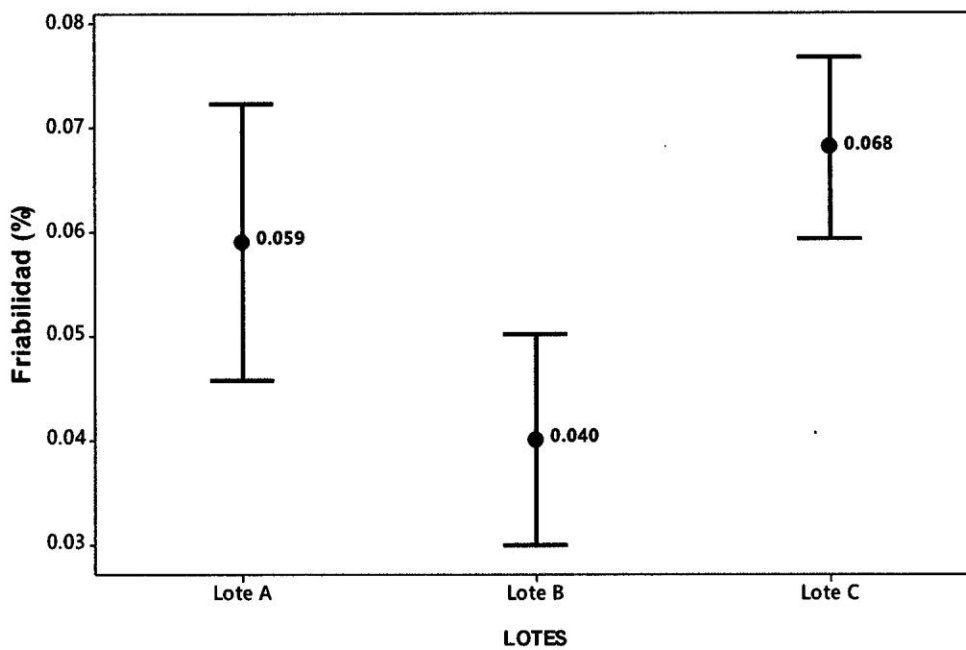


Figura 10. Promedio de los porcentajes de friabilidad de tabletas de los lotes A, B y C de Claritromicina 500 mg, tomados en el departamento de control de calidad de un laboratorio farmacéutico de Lima, durante el periodo Setiembre a Noviembre 2014.

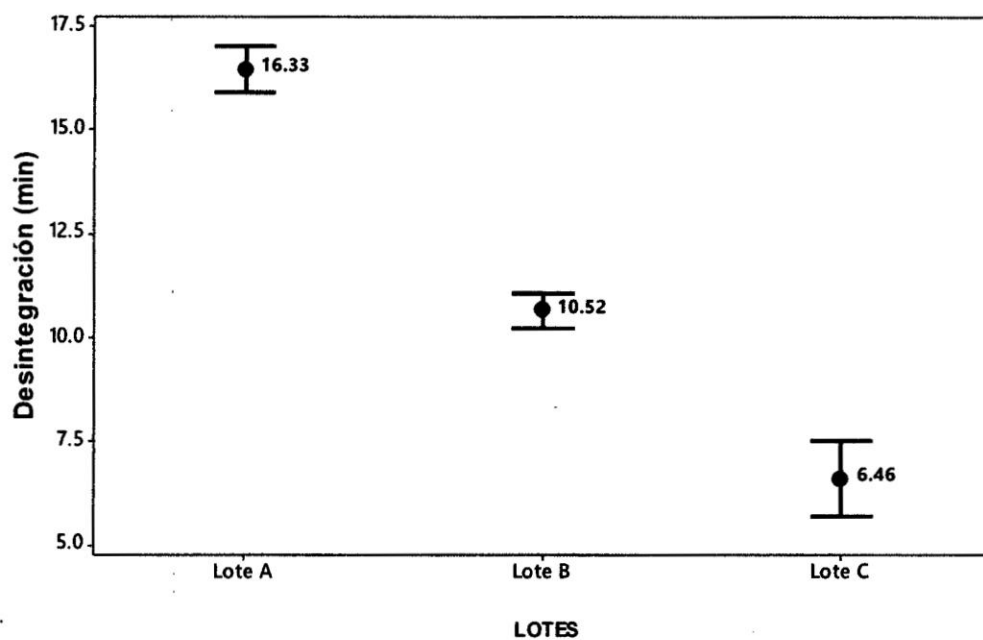


Figura 11. Promedio del tiempo de desintegración de tabletas de los lotes A, B y C de Claritromicina 500 mg, tomados en el departamento de control de calidad de un laboratorio farmacéutico de Lima, durante el periodo Setiembre a Noviembre 2014.

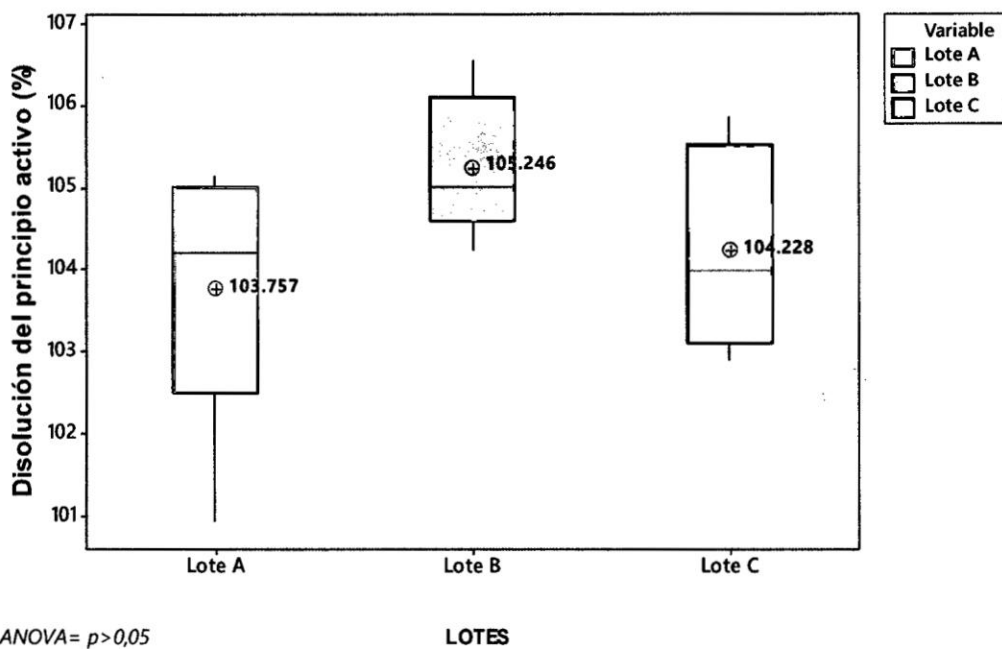


Figura 12. Promedio de disolución de Claritromicina 500 mg presente en las tabletas de los lotes A, B y C, tomados en el departamento de control de calidad de un laboratorio farmacéutico de Lima, durante el periodo Setiembre a Noviembre 2014.

Tabla 1. Tiempos de retención de estándar y muestra de Claritromicina 500 mg de los lotes A, B y C, para la prueba de identificación, obtenidas por HPLC en el departamento de control de calidad de un laboratorio farmacéutico de Lima, durante el periodo Setiembre a Noviembre 2014.

	<b>Tiempo de retención (min)</b>	
	Estándar	Muestra
<b>Lote A</b>	4,062	3,978
<b>Lote B</b>	3,663	3,625
<b>Lote C</b>	3,982	3.731
<b>Especificaciones</b>	El tiempo de retención del pico de la muestra es semejante al de la preparación estándar.	

min = Minutos

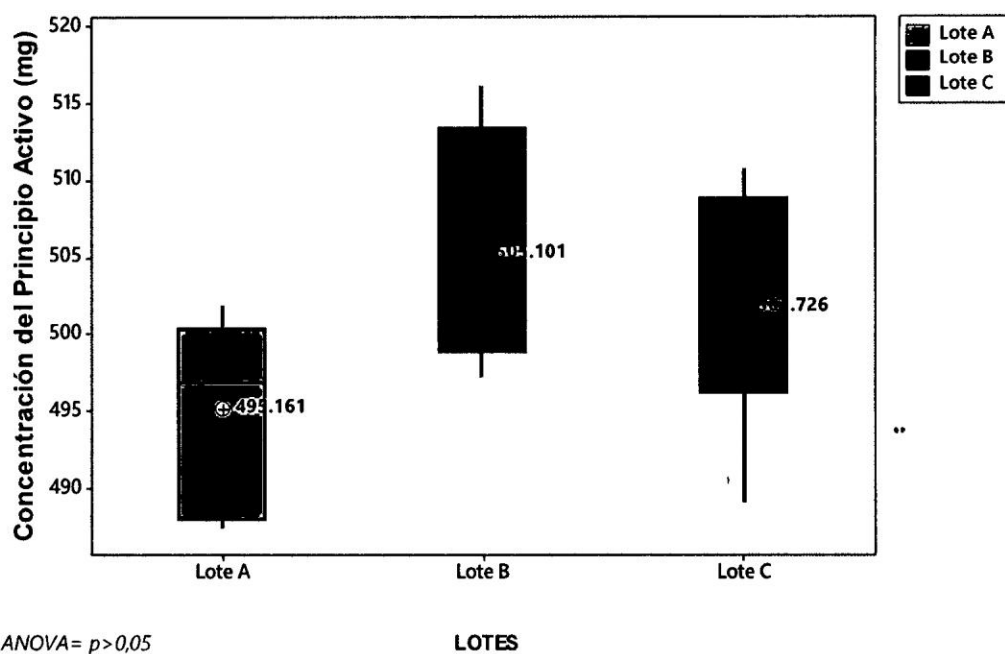


Figura 13. Valores promedio de concentración de la Claritromicina 500 mg presente en las tabletas de los lotes A, B y C, tomados en el departamento de control de calidad de un laboratorio farmacéutico de Lima, durante el periodo Setiembre a Noviembre 2014.

## V. DISCUSIÓN

La validación proporciona un alto grado de seguridad de que un proceso genera consistentemente productos que cumplen especificaciones y atributos de calidad predeterminados.<sup>4</sup> Durante la validación del proceso de tableteo de la Claritromicina 500 mg se controlaron los diferentes parámetros de calidad establecidos para dicho proceso, los cuales fueron evaluados para demostrar si cumplían o no las especificaciones.

Según la figura 1 de los resultados se obtuvieron diámetros de las tabletas de Claritromicina 500 mg de 7,55 mm; 7,55 mm y 7,53 mm para los lotes A, B y C respectivamente, éstos diámetros están dentro de especificaciones por lo tanto estos datos indican que el proceso de tableteo es adecuado para la obtención uniforme de tabletas de Claritromicina 500 mg. Los resultados coinciden a los de Tello Guerrero, respecto a las dimensiones en diámetro de las tabletas, quien obtuvo tamaños uniformes de tabletas evaluadas para validar un proceso de recubrimiento.<sup>1</sup>

Así mismo en la figura 2 de los resultados se observan los promedios de altura de tabletas de la Claritromicina 500 mg, estos datos son los esperados según las especificaciones establecidas, por lo tanto los resultados de altura de las tabletas demuestran que el proceso de tableteo es ideal para la obtención de tabletas de Claritromicina 500 mg. Isidro Quispe también demuestra, en una validación, que las dimensiones de las tabletas evaluadas son los ideales para el proceso estudiado, demostrando así, con datos similares al presente estudio, que el proceso es válido para la obtención de tabletas. Flores Jaime menciona que la variación en dimensión fuera de especificación puede producir dificultades al empaquetar las unidades tanto en el blisteado como en el llenado de recipientes de dosis múltiples. Para el presente estudio las dimensiones de las tabletas de Claritromicina 500 mg están dentro de especificaciones.<sup>2,3</sup>

Para el control de pesos de las tabletas de Claritromicina 500 mg se demostró

que dichas tabletas generadas durante el proceso de tableteado se encuentran dentro de especificaciones (843,90 - 896,10 mg/tableta), estos resultados son evidenciados en las cartas de control aplicados a cada lote: figuras 3, 5 y 7. Estos datos indican que el proceso de tableteado produce tabletas con pesos ideales según especificaciones, por lo tanto se demuestra que el equipo tableteador comprime el granulado de Claritromicina 500 mg de forma uniforme y consistente y que el proceso se encuentra bajo control. Resultados similares encontró Gonzales Claudio en una validación retrospectiva de fabricación de tabletas, demostrando así que el control de pesos de las tabletas es crucial para la correcta dosificación del principio activo en las tabletas.<sup>4</sup>

En las figuras 4, 6, y 8 se observan las capacidades de proceso del tableteado de la Claritromicina 500 mg, los valores de índice de capacidad de proceso (Cpk) para los lotes A y B son de 1,38; para el lote C el valor de índice de capacidad de proceso es de 1,32. Palomino Fernández menciona que para determinar si el proceso, dada su variación natural, es capaz de satisfacer las especificaciones establecidas se tiene que demostrar estadísticamente el valor del índice de capacidad de proceso (Cpk), también indica que éstos valores no deben ser menores a 1,30 para un proceso "adecuado" y no menores a 1,33 para un proceso "satisfactorio". En la presente validación se determinó el índice de capacidad de proceso para los tres lotes estudiados, dando como resultado valores mayores que 1,33 para los lotes A y B, indicando así un proceso satisfactorio, y valores inferiores a 1,33 para el lote C, no cumpliendo con un proceso "satisfactorio". Sin embargo los resultados de este último lote no son menores a 1,30, razón por el cual el proceso sigue siendo "adecuado".<sup>13</sup>

En la presente investigación se evidenció que los resultados del ensayo de fuerza de ruptura de tabletas se encuentran ligeramente dispersos como se muestra en la figura 9, esto indica que existe variabilidad en los resultados de fuerza de ruptura de un lote a otro debido a ajustes en el equipo tableteador. Sin embargo los resultados se encuentran dentro de especificaciones (no menor de 5 kp). Resultados similares encontró Tello Guerrero, demostrando que a pesar de la diferencia en la fuerza de ruptura de las tabletas estudiadas, éstos se encuentran dentro de las especificaciones.<sup>1,8</sup>

Para el ensayo de friabilidad se evidenció que según la figura 10, los resultados no superan el 1 %, esto indica que las tabletas de Claritromicina 500 mg son capaces de resistir a rigores de manipulación y transporte en la planta de

fabricación, en el sistema de distribución de medicamentos, y en el mercado a manos del usuario final. Tello Guerrero muestra resultados similares en la validación del proceso de recubrimiento de tabletas, demostrando así que los valores de friabilidad inferiores a 1% son adecuados para la elaboración de tabletas. Por otro lado Farmacopea de los Estados Unidos de América (USP) recomienda que todas las tabletas deben cumplir parámetros de resistencia mecánica ya que estos son factores importantes que se miden de forma rutinaria.<sup>1, 20</sup>

Según la figura 11 del ensayo de desintegración los resultados varían notoriamente de un lote a otro, siendo 16 minutos con 33 segundos para el lote A, 10 minutos con 52 segundos para el lote B y 6 minutos con 46 segundos para el lote C. Esto indica que, siendo los lotes A y B con mayor tiempo de desintegración que el lote C, podrían influir en la liberación del principio activo en el sistema gástrico pero esto quedaría comprobado con la prueba de disolución de la Claritromicina 500 mg. Según Aulton Michel la variación en los resultados de desintegración pueden ser a causa de problemas de granulometría, baja calidad de los excipientes o contenido de agua, también menciona que la desintegración rápida no asegura una buena biodisponibilidad, sin embargo la desintegración lenta casi siempre influye en una baja biodisponibilidad. A pesar de que los resultados del ensayo de desintegración difieren de un lote a otro éstos se encuentran dentro de las especificaciones establecidas por la USP, los cuales son no mayores a 25 minutos.<sup>18, 20</sup>

Según la figura 12 se puede observar la frecuencia de disolución de la Claritromicina 500 mg como principio activo, así como también la dispersión de las medias de disolución para cada lote. Estos resultados demuestran que los porcentajes de disolución para los lotes A, B y C son mayores al Q que es 80 % en 30 minutos, por lo tanto los resultados se encuentran dentro de las especificaciones. Isidro Quispe demostró en una validación concurrente de un proceso de fabricación de tabletas que los porcentajes de disolución de un principio activo son mayores a la cantidad (Q) mínima aceptada disuelta en un tiempo no mayor a 45 minutos. Resultados similares se obtuvieron en esta investigación, demostrando así que el proceso de tableteado cumple con los criterios de aceptación para el parámetro de disolución de la Claritromicina 500 mg.<sup>3, 15</sup>

La USP establece que las tabletas sin cubierta de Claritromicina deben

disolverse en treinta minutos no menos del 80 % de la cantidad del principio activo (Q). A fin de estimar la variabilidad en los resultados de la disolución de la Claritromicina 500 mg, se realizó un análisis de varianza el cual evaluó si los tres lotes estudiados difieren significativamente con respecto a la disolución, corroborándose así, mediante el factor Fisher al 95 % de nivel de confianza, la variabilidad de resultados. En los resultados se obtuvo que el valor de F crítico es mayor que el valor de F calculado ( $p > 0,05$ ), aceptando así la hipótesis nula, razón por la cual se puede afirmar que no existe diferencia significativa en la disolución de los tres lotes de Claritromicina 500 mg.<sup>19, 20</sup>

Según la tabla 1 se pueden observar los resultados del ensayo de identificación de la Claritromicina 500 mg, en el que se muestran tiempos de retención de los picos similares para los lotes A, B y C, los cuales se encuentran dentro de especificación según la USP. Así mismo 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 tableteo cumple con las especificaciones para el parámetro de identificación de la Claritromicina 500 mg.<sup>20</sup>

En la figura 13 de los resultados se observan las concentraciones promedio de Claritromicina 500 mg de los lotes A, B y C. Estas concentraciones se encuentran dentro del intervalo de 450 – 550 mg/tableta que vienen a ser las especificaciones para el dosaje según la USP. Resultados similares obtuvo Romero Delgado al realizar el dosaje de la Claritromicina para el diseño y desarrollo de diferentes formas farmacéuticas como el polvo para reconstitución oral. Así mismo Flores Santana demostró que el dosaje de principios activos como la Claritromicina por HPLC es confiable y seguro. Sin embargo para poder demostrar que no existe diferencia significativa en los resultados de dosaje de un lote a otro, se realizó un estudio de análisis de varianza al 95 % de confianza, obteniendo así un valor de F crítico mayor al valor del F calculado ( $p > 0,05$ ), aceptando así la hipótesis nula, razón por la cual se puede afirmar que no existe diferencia significativa en el dosaje de los tres lotes de Claritromicina 500 mg.<sup>16,</sup>

17

## **VI. CONCLUSIONES**

- 1.** El proceso de tableado cumple con las especificaciones para los parámetros de calidad de las tabletas de Claritromicina 500 mg.
- 2.** Las dimensiones de las tabletas de Claritromicina 500 mg, cumplen con las especificaciones para el diámetro y altura de las tabletas.
- 3.** Los parámetros de peso, dureza, friabilidad y desintegración cumplen con las especificaciones para el proceso de tableado de Claritromicina 500 mg, demostrando así la reproducibilidad de resultados de los parámetros de calidad.
- 4.** Los parámetros de disolución, identificación y dosaje de la Claritromicina 500 mg cumplen con las especificaciones para todo el proceso de tableado.

## **VII. RECOMENDACIONES**

- 1.** Se recomienda tomar más número de muestras para cada parámetro de calidad evaluado, a fin de demostrar con más exactitud la validez del proceso de tableado de la Claritromicina 500 mg.
- 2.** Se recomienda realizar el estudio de validación con más de tres lotes de Claritromicina 500 mg, para así obtener resultados más confiables.
- 3.** Evaluar la posibilidad de validar otros procesos como el del recubrimiento de la Claritromicina 500 mg.
- 4.** Se recomienda realizar estudios de estabilidad a las tabletas de Claritromicina 500 mg para luego revalidar el producto.
- 5.** Realizar un estudio sobre los parámetros propios del funcionamiento del equipo tableador para así poder controlar con más exactitud las características del tableado de Claritromicina.

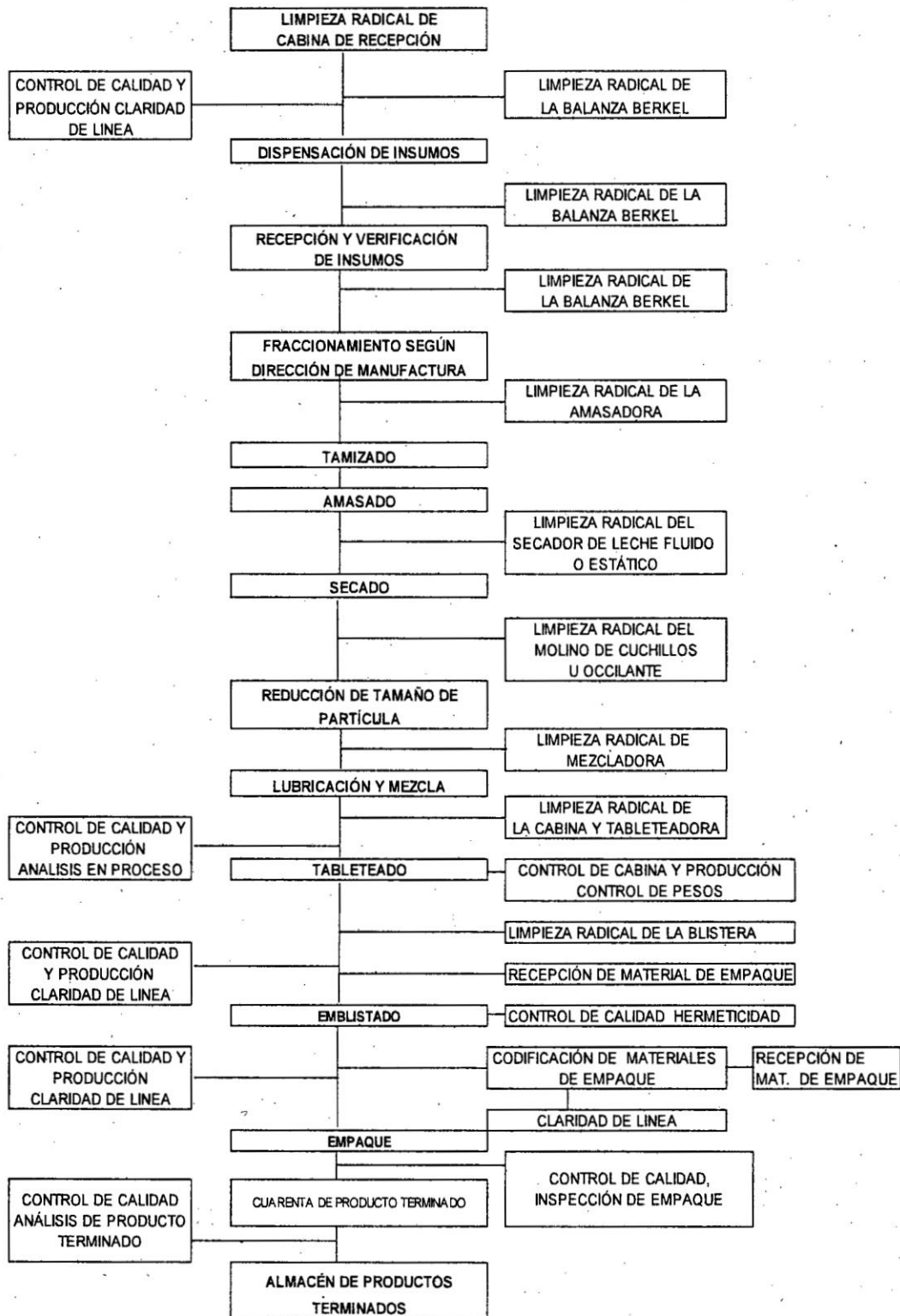
## VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. **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.
2. **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.
3. **Isidro Quispe 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.
4. **Gonzales Gonzales C.** Validación retrospectiva y control estadístico de procesos den industria farmacéutica [Tesis para optar el título de Químico Farmacéutico]. Chile: 2005.
5. **Keith Tail.** Industria farmacéutica. Enciclopedia de salud y seguridad en el trabajo [revista en Internet]\* 2005 [acceso 22 de Setiembre de 2014]; 79(3). Disponible en <http://www.insht.es/InshtWeb/Contenidos/Documentacion/TextosOnline/EnciclopediaOIT/tomo3/79.pdf>
6. **Villarán R, Richter R.** Industria Farmacéutica: Vitamina para la economía mundial. Made in Germany [revista en Internet]\* 2012 [acceso 20 de Julio de 2014]; 1(1). Disponible en <http://www.camara-alemana.org.pe/publicaciones/migediciones/2012MIG-MARZO-MAYO.pdf>
7. **Sosa M.** Análisis sectorial: La industria farmacéutica. 3a ed. Argentina: Centro de estudios para la producción de la producción república. pp. 47, 165, 182.
8. **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.
9. **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 18 de Julio de 2014]. Disponible en: [http://www.ibermutuamur.es/IMG/pdf/Preven\\_laboral\\_bip36.pdf](http://www.ibermutuamur.es/IMG/pdf/Preven_laboral_bip36.pdf)
10. **Gonzales Díaz R.** Elaboración de un programa de auditoría interna [Unidad de práctica optativa para optar al título de Químico Farmacéutico]. Chile; 2005.
11. **Mora E.** Good Manufacturing Practices: New approaches. Revista colombiana de ciencias químico farmacéuticas. 2008; 26(4): 52-09.
12. **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 9 de Setiembre de 2014] 1. Disponible en: <http://www.who.ch/gpv-documents>
13. **Palomino Fernández E.** Curso: Validación de procesos en industria farmacéutica. 1<sup>ra</sup> ed. Lima: LATFAR; 2013.
14. **Instituto de salud pública de Chile.** Guía de inspección de buenas prácticas de manufactura (GMP) para la industria de productos farmacéuticos - departamento control nacional sub-departamento de fiscalización - Julio 2010.

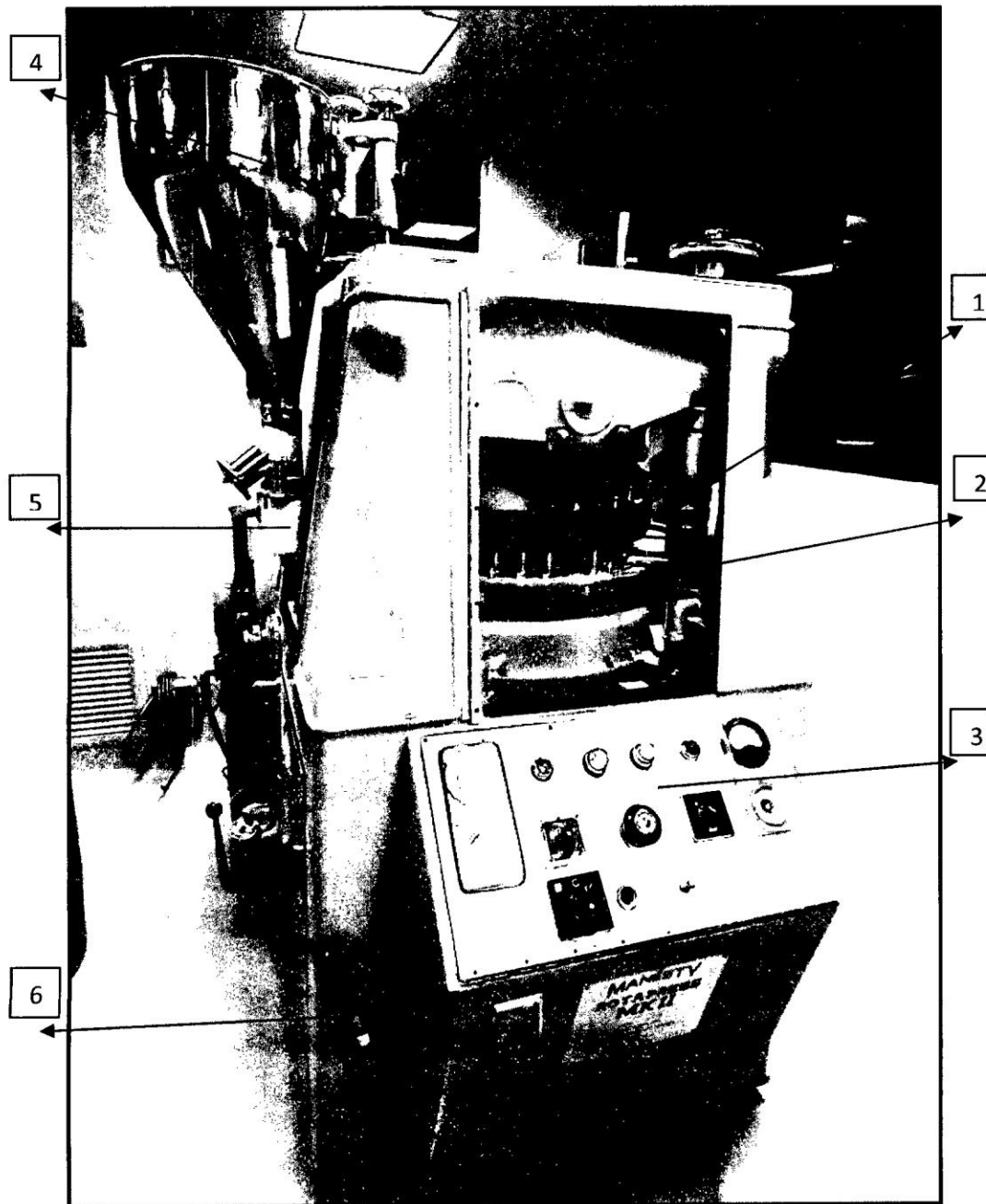
15. **García Mata C.** Determinación de parámetros de desempeño del método de disolución de tabletas de Alopurinol 300 mg aplicando espectrofotometría ultravioleta visible. [Tesis para optar el Grado de Licenciatura en Química y Farmacia]. San Salvador; 2012.
16. **Flores Santana A.** Desarrollo, control de calidad y comparación de una tableta de Meloxicam con tres similares en el mercado [Tesis para optar el título de Bíoquímico Farmacéutico]. Ecuador: 2012.
17. **Romero Delgado D.** Diseño y desarrollo de polvo para reconstituir una suspensión oral de Claritromicina [Tesis para optar el título de Bioquímico Farmacéutico]. Ecuador; 2011.
18. **Aulton M.** Farmacia: la ciencia del diseño de las formas farmacéuticas. 2a ed. Madrid: Elsevier. 2004 pp. 138, 146, 159.
19. **Botero M, Arbeláez O, Mendoza J.** Método Anova utilizado para realizar el estudio de repetitividad y reproducibilidad dentro del control de calidad de un sistema de medición. Scientia et Technica. 2007; 13(37): 533-537.
20. **USP 36 y NF 31.** Farmacopea de los Estados Unidos de América y formulario nacional. EE. UU - 2013.

## **ANEXOS**

Anexo 1. Flujograma de proceso productivo de Claritromicina 500 mg tabletas.



Anexo 2. Tableteadora rotativa Manesty usado para el tableteado de la Claritromicina 500 mg, ubicado en el área de sólidos del departamento de producción, Lima 2014.



- 1) Punzones
- 2) Plataforma de los punzones
- 3) Tablero eléctrico de control
- 4) Tolva de alimentación
- 5) Alimentador del producto
- 6) Estación del presión

Anexo 3. Diámetro de las tabletas de los lotes A, B y C de Claritromicina 500 mg, tomados con un Vernier en el departamento de control de calidad de un laboratorio farmacéutico de Lima, durante el periodo Setiembre a Noviembre 2014.

<b>Diámetro (mm)</b>			
<b>Muestra</b>	<b>Lote A</b>	<b>Lote B</b>	<b>Lote C</b>
1	7,55	7,55	7,55
2	7,55	7,55	7,50
3	7,55	7,50	7,55
4	7,50	7,55	7,55
5	7,60	7,55	7,50
6	7,55	7,55	7,50
7	7,55	7,55	7,55
8	7,55	7,55	7,55
9	7,55	7,55	7,50
10	7,55	7,55	7,50
<b>Promedio</b>	<b>7,55</b>	<b>7,55</b>	<b>7,53</b>
<b>D.S.</b>	<b>0,02</b>	<b>0,02</b>	<b>0,03</b>
<b>Especificaciones</b>	<b>7,50 -7,60 mm</b>		

mm = Milímetros

D.S. = Desviación estándar

Anexo 4. Altura de las tabletas de los lotes A, B y C de Claritromicina 500 mg, tomados con un vernier en el departamento de control de calidad de un laboratorio farmacéutico de Lima, durante el periodo Setiembre a Noviembre 2014.

Altura (mm)			
Muestra	Lote A	Lote B	Lote C
1	19,30	19,35	19,35
2	19,35	19,35	19,35
3	19,35	19,35	19,30
4	19,35	19,30	19,35
5	19,40	19,35	19,35
6	19,35	19,30	19,35
7	19,35	19,35	19,35
8	19,35	19,35	19,40
9	19,35	19,30	19,35
10	19,35	19,40	19,35
<b>Promedio</b>	<b>19,35</b>	<b>19,34</b>	<b>19,35</b>
<b>D.S.</b>	0,02	0,03	0,02
<b>Especificaciones</b>	<b>19,30 – 19,40 mm</b>		

mm = Milímetros

D.S. = Desviación estándar

Anexo 5. Control de pesos de las tabletas del lote A de Claritromicina 500 mg, tomados con una balanza analítica en el departamento de control de calidad de un laboratorio farmacéutico de Lima, durante el periodo Setiembre a Noviembre 2014.

	Muestra	Promedio de pesos (mg)	Desviación estándar	Máximo (mg)	Mínimo (mg)	Rango
	1	871,33	5,92	883,00	861,50	21,50
	2	866,05	5,23	872,80	855,20	17,60
<b>LOTE A</b>	3	866,32	5,61	874,30	856,20	18,10
	4	865,78	5,74	875,00	855,40	19,60
	5	869,54	6,25	875,80	855,20	20,60
	6	867,13	5,43	875,80	862,20	13,60
	$\bar{X}$	<b>867,69</b>	5,70			18,50
<b>Especificaciones: 843,90 - 896,10 mg/tableta</b>						

mg = Miligramos

Anexo 6. Control de pesos de las tabletas del lote B de Claritromicina 500 mg, tomados con una balanza analítica en el departamento de control de calidad de un laboratorio farmacéutico de Lima, durante el periodo Setiembre a Noviembre 2014.

Muestra	Promedio de pesos (mg)	Desviación estándar	Máximo (mg)	Mínimo (mg)	Rango
1	875,67	6,74	887,80	862,00	25,80
2	866,31	3,15	873,00	862,30	10,70
<b>LOTE B</b>					
3	866,91	2,64	870,80	861,90	8,90
4	867,64	8,29	885,70	857,20	28,50
5	871,50	8,30	882,80	859,40	23,40
6	874,09	5,61	880,50	860,40	20,10
$\bar{X}$	<b>870,35</b>	5,79			19,57
<b>Especificaciones: 843,90 - 896,10 mg/tableta</b>					

mg = Miligramos

Anexo 7. Control de pesos de las tabletas del lote C de Claritromicina 500 mg, tomados con una balanza analítica en el departamento de control de calidad de un laboratorio farmacéutico de Lima, durante el periodo Setiembre a Noviembre 2014.

	Muestra	Promedio de pesos (mg)	Desviación estándar	Máximo (mg)	Mínimo (mg)	Rango
LOTE C	1	865,64	5,33	873,90	857,20	16,70
	2	869,50	7,66	881,50	859,40	22,10
	3	874,09	5,61	880,50	860,40	20,10
	4	866,32	5,71	875,50	856,90	18,60
	5	872,78	8,71	887,40	860,10	27,30
	6	873,89	4,84	879,80	862,80	17,00
	$\bar{X}$	<b>870,37</b>	6,31			20,30
<b>Especificaciones: 843,90 - 896,10 mg/tableta</b>						

mg = Miligramos

Anexo 8. Fuerza de ruptura de las tabletas de los lotes A, B y C de Claritromicina 500 mg, tomados con un durómetro en el departamento de producción de un laboratorio farmacéutico de Lima, durante el periodo Setiembre a Noviembre 2014.

<b>Fuerza de ruptura (kp)</b>			
<b>Muestra</b>	<b>Lote A</b>	<b>Lote B</b>	<b>Lote C</b>
1	17,72	18,70	15,50
2	18,48	18,80	16,00
3	19,42	20,60	17,00
4	19,32	19,61	16,60
5	18,30	19,20	16,90
6	19,01	19,40	16,30
<b>Promedio</b>	<b>18,71</b>	<b>19,39</b>	<b>16,38</b>
<b>D.S.</b>	0,66	0,69	0,57
<b>Especificaciones</b>	<b>No menor a 5 kp</b>		

kp = Kilopondios

D.S. = Desviación estándar

Anexo 9. Friabilidad de las tabletas de los lotes A, B y C de Claritromicina 500 mg, tomados con un friabilizador en el departamento de control de calidad de un laboratorio farmacéutico de Lima, durante el periodo Setiembre a Noviembre 2014.

<b>Friabilidad (%)</b>			
<b>Muestra</b>	<b>Lote A</b>	<b>Lote B</b>	<b>Lote C</b>
<b>1</b>	0,06	0,02	0,05
<b>2</b>	0,06	0,03	0,06
<b>3</b>	0,02	0,05	0,09
<b>4</b>	0,08	0,03	0,07
<b>5</b>	0,07	0,06	0,06
<b>6</b>	0,05	0,04	0,08
<b>7</b>	0,04	0,03	0,06
<b>8</b>	0,07	0,06	0,07
<b>9</b>	0,06	0,05	0,06
<b>10</b>	0,08	0,03	0,08
<b>Promedio</b>	<b>0,06</b>	<b>0,04</b>	<b>0,07</b>
<b>D.S.</b>	0,02	0,01	0,01
<b>Especificaciones</b>	<b>No mayor a 1%</b>		

% = Porcentaje

Anexo 10. Desintegración de las tabletas de los lotes A, B y C de Claritromicina 500 mg, tomados con un desintegrador en el departamento de control de calidad de un laboratorio farmacéutico de Lima, durante el periodo Setiembre a Noviembre 2014.

<b>Desintegración (min)</b>			
<b>Muestra</b>	<b>Lote A</b>	<b>Lote B</b>	<b>Lote C</b>
1	16' 04"	10' 38"	07' 21"
2	17' 11"	10' 38"	06' 11"
3	16' 11"	10' 40"	05' 30"
4	16' 18"	10' 40"	06' 18"
5	16' 17"	11' 05"	07' 53"
6	17' 15"	11' 30"	07' 24"
<b>Promedio</b>	<b>16' 33"</b>	<b>10' 52"</b>	<b>06' 46"</b>
<b>D.S.</b>	0,52	0,41	0,87
<b>Especificaciones</b>	<b>No mayor a 25 min</b>		

min = Minutos

D.S. = Desviación estándar

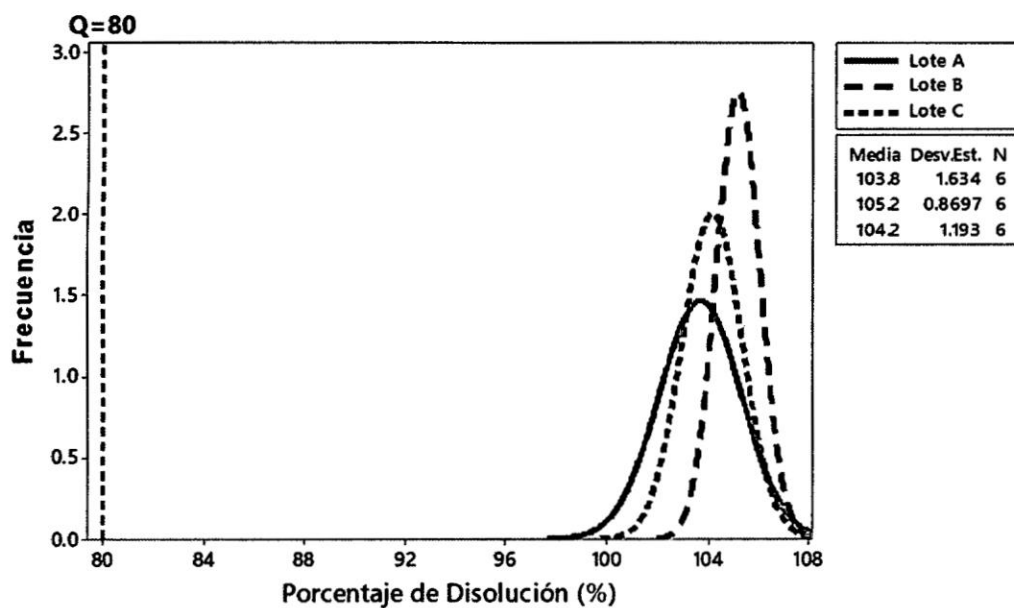
Anexo 11. Disolución de la Claritromicina 500 mg presente en las tabletas de los lotes A, B y C, tomados con un disolutor en el departamento de control de calidad de un laboratorio farmacéutico de Lima, durante el periodo Setiembre a Noviembre 2014.

<b>Muestra</b>	<b>Lote A</b>	<b>Lote B</b>	<b>Lote C</b>
1	103.0271	106.5638	103.9852
2	100.9389	105.2820	105.8635
3	103.5097	104.2431	104.0151
4	104.9318	104.7016	103.1784
5	105.1475	104.7429	105.4314
6	104.9848	105.9450	102.8921
<b>Promedio</b>	<b>103.7566</b>	<b>105.2464</b>	<b>104.2276</b>
<b>D.S.</b>	<b>1.6344</b>	<b>0.8697</b>	<b>1.1928</b>
<b>Especificaciones</b>	<b>No menor de 80,00% (Q); 30 minutos</b>		

% = Porcentaje

D.S. = Desviación estándar

Anexo12. Porcentaje de disolución de la Claritromicina 500 mg presente en las tabletas de los lotes A, B y C, tomados en el departamento de control de calidad de un laboratorio farmacéutico de Lima, durante el periodo Setiembre a Noviembre 2014.



ANOVA =  $p > 0,05$

Anexo 13. Análisis de varianza de disolución de la Claritromicina 500 mg presente en las tabletas de los lotes A, B y C, al 95 % de nivel de confianza, obtenida del paquete estadístico Microsoft Excel 2010, Lima 2014.

---

**Análisis de varianza**

---

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F (calculado)	Probabilidad	F (crítico)
<b>Entre grupos</b>	6,9583	2	3,4792	<b>2,1519</b>	0,1508	<b>3,6823</b>
<b>Dentro de los grupos</b>	24,2521	15	1,6168			
<b>Total</b>	31,2104	17				

---

$H_0$  = No existe diferencia significativa:  $F_{(calculado)} < F_{(crítico)}$

$H_1$  = Existe diferencia significativa:  $F_{(calculado)} > F_{(crítico)}$

Anexo 14. Dosaje de la Claritromicina 500 mg presente en las tabletas de los lotes A, B y C, obtenidas por HPLC en el departamento de control de calidad de un laboratorio farmacéutico de Lima, durante el periodo Setiembre a Noviembre 2014.

<b>Muestra</b>	<b>Lote A (mg)</b>	<b>Lote B (mg)</b>	<b>Lote C (mg)</b>
1	495.0045	515.9935	502.7101
2	499.8360	497.2181	508.0873
3	498.6529	503.4092	489.1113
4	501.8965	502.1745	498.6549
5	487.4587	512.4631	501.1486
6	488.1186	499.3463	510.6442
<b>Promedio</b>	<b>495.1612</b>	<b>505.1008</b>	<b>501.7261</b>
<b>D.S.</b>	<b>6.1378</b>	<b>7.4770</b>	<b>7.6140</b>
<b>Especificaciones</b>	<b>450.00 - 550.00 mg/Tableta</b>		

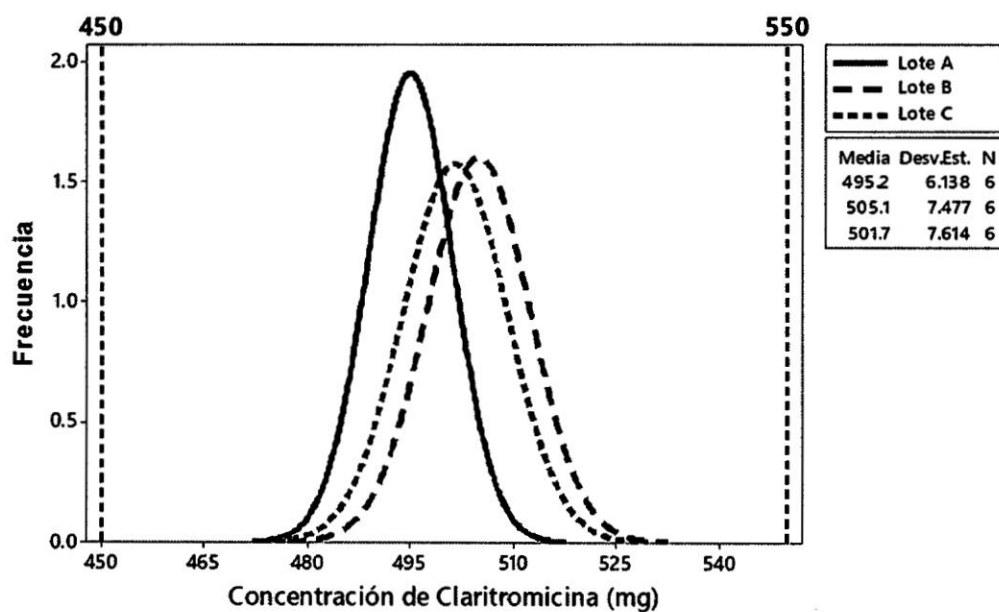
mg = Miligramos

D.S. = Desviación estándar

HPLC = High Performance Liquid Chromatography

-- 35

Anexo 15. Concentración de Claritromicina 500 mg presente en las tabletas de los lotes A, B y C, tomados en el departamento de control de calidad de un laboratorio farmacéutico de Lima, durante el periodo Setiembre a Noviembre 2014.



ANOVA =  $p > 0,05$

Anexo 16. Análisis de varianza de dosaje de la Claritromicina 500 mg presente en las tabletas de los lotes A, B y C, al 95 % de nivel de confianza, obtenida del paquete estadístico Microsoft Excel 2010, Lima 2014.

**Análisis de varianza**

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F (calculado)	Probabilidad	F (crítico)
<b>Entre grupos</b>	306,5631	2	153,2815	<b>3,0343</b>	0,0782	<b>3,6823</b>
<b>Dentro de los grupos</b>	757,7556	15	50,5170			
<b>Total</b>	1064,3187	17				

$H_0 =$  No existe diferencia significativa:  $F_{(calculado)} < F_{(crítico)}$

$H_1 =$  Existe diferencia significativa:  $F_{(calculado)} > F_{(crítico)}$

Anexo 17. Pesos de las tabletas de la Claritromicina 500 mg del lote A, para la elaboración de las cartas control, tomadas con una balanza analítica en el departamento de control de calidad de un laboratorio farmacéutico de Lima, durante el periodo Setiembre a Noviembre 2014.

LOTE A																													
M u e s t r a	Unidad de medida: mg										SUM	PROM	DESV EST	MÁXIMO	MÍNIMO	RANGO	MEDIAS					RANGO							
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	$\Sigma X$	$\bar{X}$				R	LES	LEI	LCS	LC	LCI	LCS	LCC	LCI					
1	866.90	870.20	875.80	865.50	861.50	883.00	872.30	872.50	872.20	873.40	8713.30	871.33	5.92	883.00	861.50	21.50	896.10	843.90	873.39	867.69	861.99	32.87	18.50	4.13					
2	870.50	868.70	862.40	855.20	862.20	869.20	863.40	866.80	872.80	869.30	8660.50	866.05	5.23	872.80	855.20	17.60	896.10	843.90	873.39	867.69	861.99	32.87	18.50	4.13					
3	856.20	866.50	873.50	867.80	866.70	866.20	874.30	863.90	868.90	859.20	8663.20	866.32	5.61	874.30	856.20	18.10	896.10	843.90	873.39	867.69	861.99	32.87	18.50	4.13					
4	855.40	869.00	867.80	865.70	865.20	863.50	875.00	867.00	858.30	870.90	8657.80	865.78	5.74	875.00	855.40	19.60	896.10	843.90	873.39	867.69	861.99	32.87	18.50	4.13					
5	875.80	863.00	873.40	855.20	869.20	875.00	869.20	872.80	869.30	872.50	8695.40	869.54	6.25	875.80	855.20	20.60	896.10	843.90	873.39	867.69	861.99	32.87	18.50	4.13					
6	868.70	862.20	875.80	863.00	862.20	863.40	872.80	874.30	866.70	862.20	8671.30	867.13	5.43	875.80	862.20	13.60	896.10	843.90	873.39	867.69	861.99	32.87	18.50	4.13					
PROMEDIO												867.69	5.70			18.50													

Anexo 18. Pesos de las tabletas de la Claritromicina 500 mg del lote B, para la elaboración de las cartas control, tomadas con una balanza analítica en el departamento de control de calidad de un laboratorio farmacéutico de Lima, durante el periodo Setiembre a Noviembre 2014.

LOTE B																									
Muestra	Unidad de medida: mg										SUM	PROM	DESV EST	MÁXIMO	MÍNIMO	RANGO	MEDIAS					RANGO			
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10							$\Sigma X$	$\bar{X}$	LES	LEI	LCS	LC	LCI	LCS	LCC
1	876.80	862.00	878.10	870.40	871.30	887.80	877.80	879.40	876.20	876.90	8756.70	875.67	6.74	887.80	862.00	25.80	896.10	843.90	876.38	870.35	864.33	864.33	34.77	19.57	4.36
2	864.80	866.60	873.00	863.80	864.20	862.30	868.50	864.90	869.20	865.80	8663.10	866.31	3.15	873.00	862.30	10.70	896.10	843.90	876.38	870.35	864.33	864.33	34.77	19.57	4.36
3	868.20	866.70	861.90	865.50	866.80	866.30	864.30	870.80	868.90	869.70	8669.10	866.91	2.64	870.80	861.90	8.90	896.10	843.90	876.38	870.35	864.33	864.33	34.77	19.57	4.36
4	861.30	873.90	861.90	861.40	868.00	885.70	857.20	866.40	873.10	867.50	8676.40	867.64	8.29	885.70	857.20	28.50	896.10	843.90	876.38	870.35	864.33	864.33	34.77	19.57	4.36
5	876.50	876.30	867.20	877.00	863.40	859.40	867.70	882.80	881.50	863.20	8715.00	871.50	8.30	882.80	859.40	23.40	896.10	843.90	876.38	870.35	864.33	864.33	34.77	19.57	4.36
6	860.40	874.10	879.10	876.10	872.90	877.30	872.00	880.50	872.10	876.40	8740.90	874.09	5.61	880.50	860.40	20.10	896.10	843.90	876.38	870.35	864.33	864.33	34.77	19.57	4.36
PROMEDIO											870.35	5.79				19.57									



Anexo 20. Análisis de la muestra en el HPLC, para el ensayo de disolución, identificación y dosaje de la Claritromicina 500 mg tabletas, en el departamento de control de calidad de un laboratorio farmacéutico de Lima, durante el periodo Setiembre a Noviembre 2014.



## MATRIZ DE CONSISTENCIA – PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

Título: Validación concurrente de proceso de tableteo de Claritromicina 500 mg Lima 2014.

Autor: Kene Yoe Flores Huamán

TÍTULO	PROBLEMA	OBJETIVOS	MARCO TEÓRICO	HIPÓTESIS	VARIABLES	METODOLOGÍA
Validación concurrente de proceso de tableteo de Claritromicina 500 mg Lima 2014.	¿El proceso de tableteo cumplirá con los parámetros de calidad según las especificaciones para la fabricación de tabletas de Claritromicina 500 mg en un laboratorio farmacéutico?	<p><b>Objetivo General</b></p> <p>Contrastar si el proceso de tableteo cumple con las especificaciones para los parámetros de calidad de las tabletas de Claritromicina 500 mg.</p> <p><b>Objetivos Específicos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Determinar si las tabletas de Claritromicina 500 mg obtenidas en el proceso de tableteo cumple con las especificaciones de dimensiones, peso, dureza y friabilidad.</li> <li>Determinar si las tabletas de Claritromicina 500 mg obtenidas en el proceso de tableteo cumple con las especificaciones de disolución, desintegración, identificación y dosaje.</li> </ul>	<p><b>Validación</b> Es el acopio y evaluación de datos, que comienza en la etapa de desarrollo del proceso y continúa a los largo de la fase de producción, para comprobar que los procesos de fabricación (con inclusión del equipo, instalaciones, personal y materiales) son capaces de alcanzar los resultados que se pretende, de una manera uniforme y continua. La validación es la presentación de pruebas documentales de que un sistema cumple lo previsto. <sup>(7)</sup></p> <p><b>Calidad del medicamento</b> La calidad del producto deriva de una cuidadosa atención por el número de factores, incluyendo desde la selección de materias primas, equipos, materiales entre otros que es necesario para el desarrollo del producto y proceso. Por la complejidad de los procedimientos hoy en día es una rutina realizar pruebas en el producto final, pero no es suficiente para asegurar la calidad del producto, ya que se requiere que el proceso sea validado. <sup>(3)</sup></p> <p><b>Claritromicina</b> En el mercado farmacéutico la Claritromicina ha experimentado un uso creciente en la población y por esta razón se desarrollan formulaciones que se adapten al consumo del usuario final. <sup>(9)</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Dimensiones. El tamaño de las tabletas deben encontrarse dentro de las especificaciones. <sup>(3)</sup></li> <li>Peso: Las tabletas de pesan en una balanza analítica calibrada. <sup>(3)</sup></li> <li>Dureza: La fuerza de rotura de las tabletas conforma una de las medidas de integridad mecánica. <sup>(3)</sup></li> <li>Friabilidad: La medición de la friabilidad complementa otras mediciones de resistencia física tales como la fuerza de ruptura de las tabletas. <sup>(3)</sup></li> <li>Desintegración: Esta prueba sirve para determinar si las tabletas y cápsulas se desintegran dentro de un tiempo establecido. <sup>(3)</sup></li> <li>Disolución: Esta prueba se realiza para determinar el cumplimiento de los requisitos de disolución. <sup>(3)</sup></li> <li>Identificación y Dosaje: Esta prueba sirve para la identificación y cuantificación del principio activo en una forma farmacéutica. <sup>(3)</sup></li> </ul>	<p>Hi: El proceso de tableteo es válido y consistente para la elaboración de tabletas de Claritromicina 500 mg en un laboratorio farmacéutico.</p> <p>Ho: El proceso no es válido ni consistente para el tableteo de Claritromicina 500 mg en un laboratorio farmacéutico.</p>	<p><b>Variable Independiente</b></p> <p>Proceso de tableteo de la Claritromicina 500 mg</p> <p><b>Indicador:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Velocidad de tableteo</li> <li>Método de tableteo</li> </ul> <p><b>Variable Dependiente</b></p> <p>Parámetros de calidad para las tabletas de Claritromicina 500 mg.</p> <p><b>Indicador</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Dimensiones</li> <li>Peso</li> <li>Dureza</li> <li>Friabilidad</li> <li>Disolución</li> <li>Desintegración</li> <li>Identificación</li> <li>Dosaje</li> </ul>	<p><b>Tipo de Investigación</b> Básica, observacional, transversal, prospectiva y descriptiva.</p> <p><b>Nivel de la Investigación</b> Descriptivo.</p> <p><b>Método de la Investigación</b> Se fabricarán tres lotes consecutivos de Claritromicina 500mg. Se tomarán muestras de los tres lotes consecutivos de Claritromicina 500 mg tabletas y serán sometidos a un estudio estadístico. Las variables objetivo de estudio serán:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Peso de las tabletas</li> <li>Dureza y friabilidad de las tabletas</li> <li>Disolución y desintegración de las tabletas</li> <li>Identificación y Dosaje de las tabletas</li> <li>Uniformidad de dosis</li> </ul> <p><b>Diseño de la Investigación:</b> No Experimental - Longitudinal</p> <p><b>Muestreo</b> Se tomarán como muestra, tabletas de tres lotes consecutivos de Claritromicina 500 mg fabricados en un laboratorio farmacéutico.</p> <p><b>Técnicas</b> Metodologías analíticas validadas por el departamento de Control de calidad de un laboratorio farmacéutico.</p> <p><b>Instrumentos</b> Vernier Balanza analítica, Durómetro Friabilizador Desintegrador Disolutor HPLC</p>

# VALIDACIÓN CONCURRENTE DE PROCESO DE TABLETEADO DE CLARITROMICINA 500 mg LIMA 2014

Kene Yoe Flores Huamán<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Farmacia y Bioquímica: UNSCH

## RESUMEN

La investigación se realizó en los departamentos de control de calidad y producción de un laboratorio farmacéutico en la ciudad de Lima, con el objetivo de determinar si las tabletas de Claritromicina 500 mg obtenidas en el proceso de tableteado cumplen con las especificaciones de dimensiones, peso, fuerza de ruptura, friabilidad, disolución, desintegración, identificación y dosaje. Para la validación del proceso de tableteado se evaluaron los parámetros de calidad de tres lotes consecutivos de Claritromicina 500 mg tabletas fabricados en los meses de Setiembre a Noviembre del 2014. La metodología de análisis utilizada fue propia del laboratorio farmacéutico donde se realizó la investigación y las especificaciones técnicas fueron referidas de la USP. Los parámetros de calidad evaluados fueron: Dimensiones en altura y diámetro de cada tableta, obteniendo resultados dentro de especificaciones; los pesos promedio de las tabletas fueron de 867,69 mg, 870,35 mg y 870,37 mg para los lotes A, B y C respectivamente; para la fuerza de ruptura de las tabletas los resultados promedios fueron 18,71 kp, 19,39 kp y 16,38 kp para los lotes A, B y C respectivamente; en la friabilidad de las tabletas se obtuvieron resultados promedios de 0,06 %, 0,04% y 0,07% para los lotes A, B y C respectivamente; el tiempo promedio de desintegración de las tabletas fueron 16 minutos con 33 segundos para el lote A, 10 minutos con 52 segundos para el lote B y 6 minutos con 46 segundos para el lote C; los porcentajes de disolución del principio activo de cada tableta fueron 103,7566 %, 105,2464% y 104,2276% para los lotes A, B y C respectivamente; la identificación de la Claritromicina 500 mg fueron positivos para los tres lotes estudiados y finalmente en el dosaje de la Claritromicina 500 mg se obtuvieron concentraciones promedio de 495,1612 mg, 505,1008 mg y 501,7261 mg por tableta para los lotes A, B y C respectivamente. Se concluye que el proceso de tableteado cumple con las especificaciones para los parámetros de calidad, por lo tanto se puede afirmar que el proceso de tableteado es válido para la fabricación de la Claritromicina 500 mg.

**Palabras clave:** Claritromicina, tabletas, validación, parámetros de calidad.

## SUMMARY

The research was conducted in the departments of quality control and production of a pharmaceutical laboratory in Lima, in order to determine whether clarithromycin 500 mg tablets obtained in the tableting process meet specifications for size, weight, breaking strength, friability, dissolution, disintegration, identification and dosage. To validate the tableting process quality parameters of three consecutive batches of Clarithromycin 500 mg tablets made in the months of September to November 2014 were evaluated analysis methodology used was typical of pharmaceutical laboratory where the research was conducted and technical specifications were referred USP. Quality parameters evaluated were: Dimensions in height and diameter of each tablet, obtaining results within specifications; the average weight of the tablets were 867.69 mg 870.37 mg 870.35 mg and for lots A, B and C respectively; for breaking strength of tablets average results were 18.71 lb, 19.39 and 16.38 kp kp for lots A, B and C respectively; on average Tablet friability of 0.06% results, 0.04% and 0.07% for lots A, B and C respectively were obtained; The average disintegration time of the tablets was 16 minutes 33 seconds for batch A, 10 minutes, 52 seconds for batch B and 6 minutes, 46 seconds for lot C; dissolution percentages of the active ingredient in each tablet was 103.7566% 104.2276% 105.2464% and lots A, B and C respectively; identifying clarithromycin 500 mg were positive for the three batches studied and eventually the dosage of 500 mg clarithromycin concentrations average 495.1612 mg 505.1008 mg 501.7261 mg per tablet lots A were obtained, B and C respectively. We conclude that the tableting process complies with the specifications for the quality parameters therefore we can say that the tableting process applies to the manufacture of Clarithromycin 500 mg.

**Key words:** Clarithromycin, tablets, validation, quality parameters.

## INTRODUCCIÓN

Debido a la creciente esperanza de vida y a la conciencia global sobre temas relacionados a la salud y bienestar, la industria farmacéutica es actualmente uno de los sectores empresariales más rentables e influyentes del mundo. Para cualquier empresa es de suma importancia contar con sistemas que demuestren que el producto o servicio final es de calidad. Esto toma una relevancia aún mayor en la industria farmacéutica, en donde un medicamento que no cuente con los estándares de calidad adecuados pudiese tener consecuencias que perjudiquen al paciente. Debido a esto, en los últimos años ha tomado fuerza el concepto de "Aseguramiento de la Calidad", que no es otra cosa que demostrar que lo que declara calidad, efectivamente la posee.

Aseguramiento de la calidad en la industria farmacéutica es el conjunto de actividades destinadas a proporcionar un elevado grado de confiabilidad en la calidad de un producto o servicio incluyendo la validación y monitorización de las actividades de control de calidad. Por lo tanto la validación es un programa documentado que proporciona un alto grado de seguridad que un proceso específico genera consistentemente un producto que cumple con las especificaciones y atributos de calidad predeterminados.

Validar la fabricación de un medicamento esencial como la Claritromicina es de suma importancia en un país donde los problemas de salud de tipo infeccioso son predominantes. Es por ello que la presente investigación se basa en demostrar que el proceso de tableteo de la Claritromicina cumple con los criterios de aceptación para los parámetros de calidad del medicamento.

Para la validación del proceso de tableteo de la Claritromicina es necesario evaluar los diferentes parámetros de calidad de las tabletas como son: las dimensiones de cada tableta, fuerza de ruptura, pesos, friabilidad, desintegración, disolución, identificación y dosaje del principio activo a fin de demostrar que estos parámetros cumplen con los criterios de aceptación establecidas por la Farmacopea de los Estados Unidos de América.

Los objetivos trazados en esta investigación fueron:

- Contrastar si el proceso de tableteo cumple con las especificaciones para los parámetros de calidad de las tabletas de Claritromicina 500 mg.
- Determinar si las tabletas de Claritromicina 500

mg obtenidas en el proceso de tableteo cumplen con las especificaciones de dimensiones, peso, dureza y friabilidad.

- Determinar si las tabletas de Claritromicina 500 mg obtenidas en el proceso de tableteo cumplen con las especificaciones de disolución, desintegración, identificación y dosaje.

## MATERIAL Y MÉTODOS

**Población.-** La población del estudio comprende todos los lotes de Claritromicina 500 mg tabletas fabricados en un laboratorio farmacéutico de Lima.

**Muestra.-** La muestra está constituida por tres lotes consecutivos de Claritromicina 500 mg tabletas, fabricados a partir de Setiembre 2014 en un laboratorio farmacéutico de Lima.

### Unidad muestral

Tabletas de Claritromicina 500 mg.

### Tamaño de muestra

Tres lotes de Claritromicina 500 mg tabletas.

### Diseño metodológico

**Tipo de investigación.-** Básico.

**Alcance de investigación.-** Descriptivo

**Diseño de investigación.-** No experimental – transversal.

### Procedimiento experimental

### Recolección de datos

La recolección de datos fue de los lotes industriales de Claritromicina 500 mg tabletas, fabricados en un laboratorio farmacéutico, de los cuales se tomaron muestras aleatorias del proceso de tableteo para luego ser analizadas bajo metodologías y técnicas analíticas establecidas por el laboratorio farmacéutico. Estas metodologías y técnicas analíticas fueron validadas por el departamento de control de calidad para dar confiabilidad en los resultados de los análisis.

### Métodos

Los datos recolectados fueron analizados en los departamentos de control de calidad y producción del laboratorio farmacéutico. Para ello se utilizó metodologías y técnicas analíticas validadas para obtener resultados confiables.

Los parámetros analizados y evaluados fueron los siguientes:

### Dimensiones de las tabletas de Claritromicina 500 mg

- Procedimiento.-

Al inicio del proceso de tableado se realizó un muestreo aleatorio para cada lote en estudio y se determinó las dimensiones de diez tabletas con un vernier calibrado.

- Criterio de aceptación.-

Diámetro:  $7,55 \pm 0,05$  mm

Altura:  $19,35 \pm 0,05$  mm

### Control de peso de las tabletas de Claritromicina 500 mg

- Procedimiento.-

Durante el proceso de tableado se determinó (cada hora aproximadamente) el peso de diez tabletas en una balanza analítica ubicada en el área de "control de procesos" de departamento de producción.

Los resultados obtenidos fueron sometidos a un análisis estadístico de Capacidad de Proceso y Cartas Control.

- Gráficos de cartas control (X - R)

$X_m$  = media de media

$R_m$  = media de los rangos

N = número de muestras

Límite Central:  $L_c = X_m$

Límite de Control Superior:  $LCS = X_m + (A_2 \cdot R_m)$

Límite de Control Inferior:  $LCI = X_m - (A_2 \cdot R_m)$

Límite de Control para el Gráfico de Rangos

Límite Central:  $L_c = R_m$

Límite de Control Superior:  $LCS = D_4 \cdot R_m$

Límite de Control Inferior:  $LCI = D_3 \cdot R_m$

- Capacidad de proceso

$$C_p = \frac{LEs - LEi}{6s}$$

$$C_{pK} = C_p(1 - K)$$

$$K = \frac{LEs + LEi - 2X}{LEs - LEi}$$

Dónde:

LEs es el límite de especificación superior

LEi es el límite de especificación inferior

S es la desviación estándar.

X es el promedio de promedios

Cp, CpK Mayor o igual a 1,33

: Proceso satisfactorio

Cp, CpK Mayor o igual a 1,00 pero menor de 1,33  
: Proceso adecuado

Cp, CpK Menor de 1,00

: Proceso inadecuado

- Criterio de aceptación.-

Peso promedio: 870,00 mg entonces 843,90 - 896,10 mg; límite inferior e superior  $\pm 3\%$  /tableta respectivamente

### Fuerza de ruptura de las tabletas de Claritromicina 500 mg

- Procedimiento.-

Durante el proceso de tableado se realizó un muestreo aleatorio para cada lote y se determinó la fuerza de ruptura de seis tabletas en un durómetro ubicado en el área de "control de procesos" del departamento de producción.

- Criterio de aceptación.-

No menor de 5 kp.

### Friabilidad de las tabletas de Claritromicina 500 mg

- Procedimiento.-

Durante el proceso de tableado (cada hora aproximadamente) se determinó la friabilidad de diez tabletas de cada lote de estudio en un friabilizador ubicado en el área de "fisicoquímicos" del departamento de control de calidad. El procedimiento se realizó quitando el polvo de las tabletas cuidadosamente antes de realizar la prueba, luego se pesó las tabletas para luego colocarlas en el tambor del friabilizador. Se giró el tambor 100 veces y se procedió a retirar las tabletas para luego quitarles el polvo suelto de las tabletas como se hizo anteriormente y se pesaron las 10 tabletas individualmente. Se realizaron los cálculos respectivos para determinar el porcentaje friabilidad para cada tableta.

- Criterio de aceptación.-

No mayor de 1,0%

### Desintegración de las tabletas de Claritromicina 500 mg

- Procedimiento.-

Durante el proceso de tableado se realizó la prueba de desintegración a seis tabletas de cada lote de estudio y se determinó el tiempo final de la desintegración en un equipo desintegrador ubicado en el área de "fisicoquímicos" del departamento de control de calidad.

Se colocó una tableta en cada uno de los seis tubos de la canastilla del desintegrador, se agregó el disco respectivo a cada canastilla y se procedió al

arranque del aparato utilizando agua como líquido de inmersión a una temperatura de 37°C.

- Criterio de aceptación.-  
No mayor de 25 minutos

#### Disolución de la Claritromicina 500 mg

- Procedimiento.-

Se realizó la disolución con seis tabletas, obtenidas durante el proceso de tableteo, de la siguiente forma:

Medio : Solución amortiguadora, 900mL 37°C  
+ 0,5°C

Aparato 2 : 50 rpm

Tiempo : 30 minutos

- Preparación de la solución amortiguadora:

Se preparó una solución de 13,61 g de acetato de sodio en un litro de agua. Seguidamente se preparó otra solución diluyendo 5,7mL de ácido acético glacial con agua hasta un litro. Se combinó las dos soluciones para obtener un pH de 5,0.

- Preparación de la muestra:

De las soluciones filtradas con papel de filtro Whatman N°42 obtenidas de cada vaso del disolutor, se transfirió 2 mL respectivamente a fioles de 10 mL, se procedió a enrasar con fase móvil y se agitó. Se filtró con membrana polyamida de 0,45 µm.

- Preparación del estándar

Se procede según se indica en el dosaje.

- Análisis en HPLC

Separadamente se inyectó el estándar y la muestra al HPLC, se determinó la cantidad de Claritromicina disuelta expresados en porcentaje (%) liberados en 30 minutos por el método HPLC utilizando la fase móvil y las condiciones cromatográficas del dosaje.

Los resultados obtenidos fueron sometidos a un análisis estadístico para determinar si existe o no diferencia significativa en los resultados de este ensayo.

- Criterio de aceptación.-  
No menor 80,00 % (Q); 30 minutos

#### Identificación de la Claritromicina 500 mg

- Procedimiento

La identificación del principio activo se realizó comparando el tiempo de retención del pico principal de la muestra con el de la preparación estándar según se obtuvo en el dosaje de Claritromicina.

- Criterio de aceptación.-  
Positivo: Claritromicina

#### Dosaje de la Claritromicina 500 mg

- Procedimiento.-  
Método HPLC

- Fase Móvil

Se preparó una mezcla de metanol y fosfato de potasio monobásico 0,067M en una proporción de 650:350, y se llevó a pH 4,0 con ácido fosfórico, se procedió a filtrar con membrana filtrante de Polyamida con tamaño de poro de 0,45 µm y se desgasificó.

- Condiciones cromatográficas

Columna: Columna RP-18 (5µm) 150 x 4,6 mm, equivalente a L1, según USP.

Longitud de onda: 210 nm.

Flujo: 1,0 mL/minuto.

Volumen de inyección: 20 - 50 µL.

Temperatura: 50 °C.

Resolución: No menos de 2,0 entre Claritromicina y compuestos relacionados A de Claritromicina en solución de aptitud de sistema.

Eficiencia: No menos de 750 platos teóricos a partir del pico de Claritromicina en Solución estándar.

Factor de asimetría: Entre 0,9 - 1,5 del pico de Claritromicina en solución estándar.

DSR: No es más de 2,0% para inyecciones repetidas en solución estándar.

Los tiempos de retención relativos para Claritromicina y compuesto relacionado A de Claritromicina son 0,75 y 1,0, respectivamente.

- Preparación del estándar

Se procedió a pesar 62,5 mg de Claritromicina estándar de referencia, se llevó a una fiola de 100 mL, luego se añadió 40 mL de metanol y se procedió a sonicar hasta disolver, se enrasó con metanol. (Solución A).

De ésta solución A se transfirió 10 mL a una fiola de 50 mL y se enrasó el volumen con fase móvil y se mezcló. Ésta solución se filtró con membrana filtrante de Polyamida con tamaño de poro de 0,45 µm.

- Preparación de la solución aptitud del sistema

Se pesó aproximadamente 15,6 mg de Compuesto relacionado A de la Claritromicina USP, se llevó a una fiola de 25 mL, se añadió 15 mL de metanol y

se procedió a sonicar hasta disolver, se enrasó con metanol.(Solución B)

De ésta solución B se transfirió 10 mL a una fiola de 50 mL, se añadió 10 mL de solución A y se llevó a volumen con fase móvil y se mezcló. Ésta solución se filtró con membrana filtrante de Polyamida con tamaño de poro de 0,45 µm

- Preparación de la muestra

Se procedió a triturar y pulverizar 20 tabletas y se pesó una cantidad de polvo equivalente a 400 mg de Claritromicina (730 mg de polvo aproximadamente), se llevó a una fiola de 100 mL, se añadió 50 mL de metanol, se procedió a sonicar por 10 minutos y se agitó mecánicamente por 30 minutos, se dejó enfriar, se enrasó con metanol, se mezcló y dejó en reposo hasta que las partículas insolubles sedimentaran. Se transfirió 3 mL del líquido sobrenadante a una fiola de 100 mL, se llevó a volumen con fase móvil y se mezcló. Se filtró con membrana filtrante de Polyamida con tamaño de poro de 0,45 µm.

- Análisis por HPLC

Separadamente se inyectó la muestra y el estándar al HPLC, se realizaron los cálculos y expresaron los resultados de Claritromicina en mg/ tableta.

Los resultados obtenidos fueron sometidos a un análisis estadístico para determinar si existe o no diferencia significativa en los resultados de este ensayo.

- Criterio de aceptación.-  
Claritromicina: 450,00 - 550,00 mg/ Tableta

**RESULTADOS**

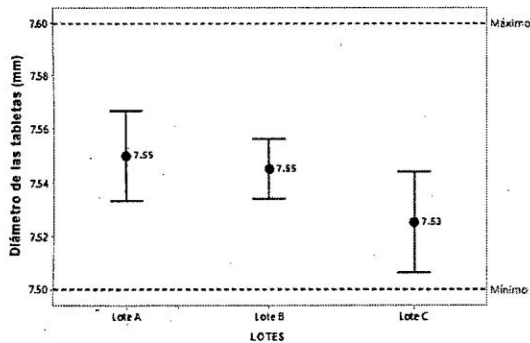


Figura 1. Promedio de los diámetros de tabletas de los lotes A, B y C de Claritromicina 500 mg, tomados en el departamento de control de calidad de un laboratorio farmacéutico de Lima, durante el periodo Setiembre a Noviembre 2014.

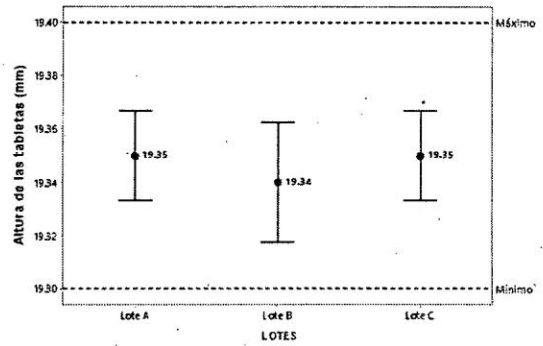


Figura 2. Promedio de las alturas de tabletas de los lotes A, B y C de Claritromicina 500 mg, tomados en el departamento de control de calidad de un laboratorio farmacéutico de Lima, durante el periodo Setiembre a Noviembre 2014.

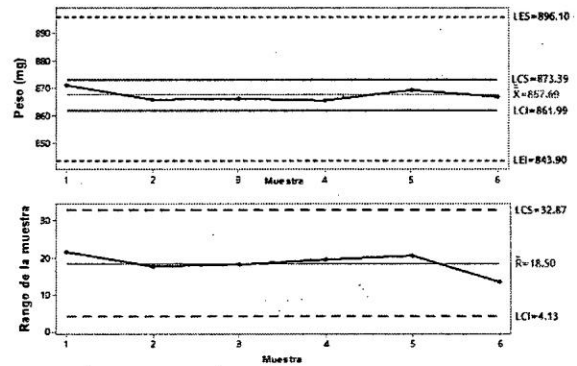


Figura 3. Carta de control de pesos promedio de tabletas del lote A de Claritromicina 500 mg, tomados en el departamento de control de calidad de un laboratorio farmacéutico de Lima, durante el periodo Setiembre a Noviembre 2014.

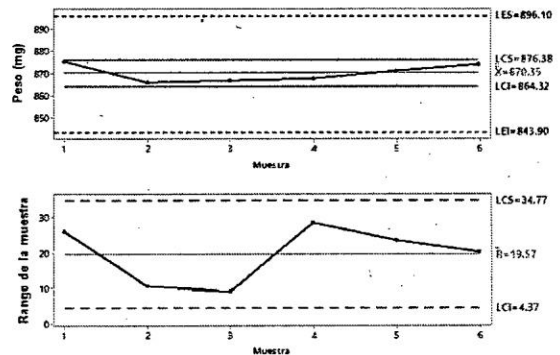


Figura 4. Carta de control de pesos promedio de tabletas del lote B de Claritromicina 500 mg, tomados en el departamento de control de calidad de un laboratorio farmacéutico de Lima, durante el periodo Setiembre a Noviembre 2014.

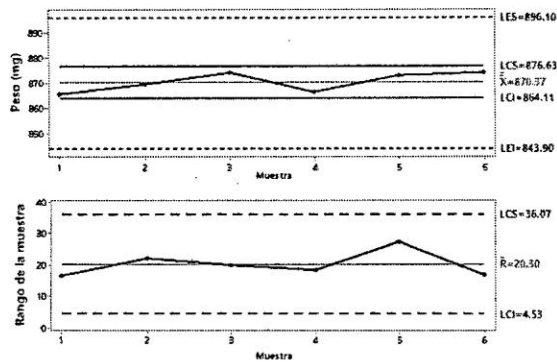


Figura 5. Carta de control de pesos promedio de tabletas del lote C de Claritromicina 500 mg, tomados en el departamento de control de calidad de un laboratorio farmacéutico de Lima, durante el periodo Setiembre a Noviembre 2014.

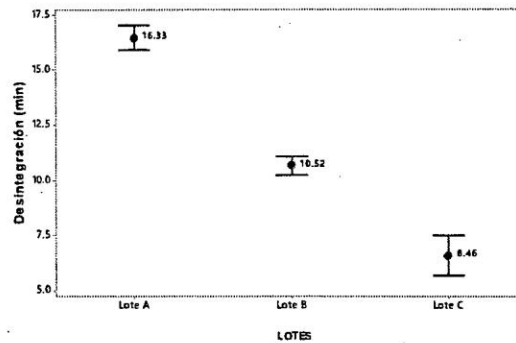


Figura 8. Promedio del tiempo de desintegración de tabletas de los lotes A, B y C de Claritromicina 500 mg, tomados en el departamento de control de calidad de un laboratorio farmacéutico de Lima, durante el periodo Setiembre a Noviembre 2014.

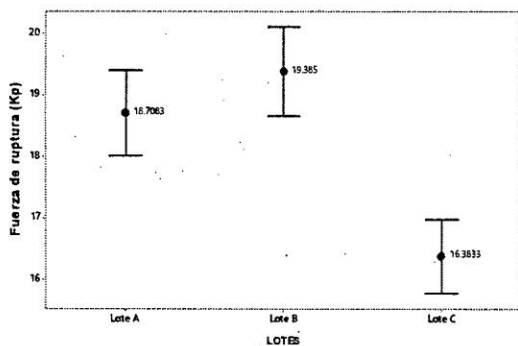


Figura 6. Promedio de la fuerza de ruptura de tabletas de los lotes A, B y C de Claritromicina 500 mg, tomados en el departamento de producción de un laboratorio farmacéutico de Lima, durante el periodo Setiembre a Noviembre 2014.

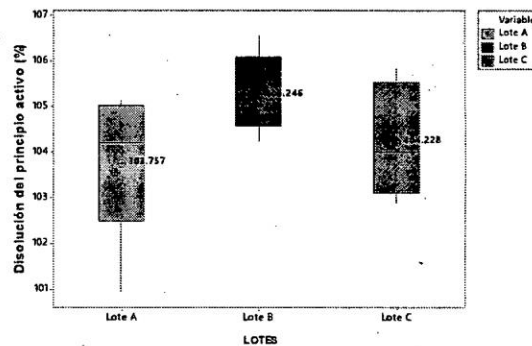


Figura 9. Promedio de disolución de la Claritromicina 500 mg presente en las tabletas de los lotes A, B y C, tomados en el departamento de control de calidad de un laboratorio farmacéutico de Lima, durante el periodo Setiembre a Noviembre 2014.

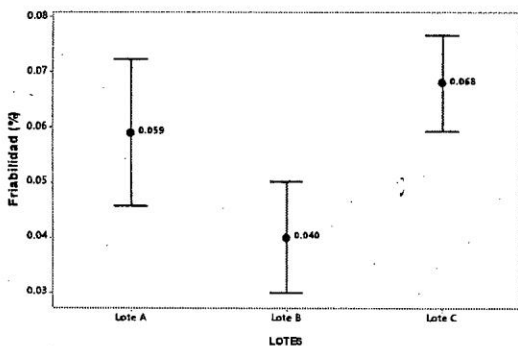


Figura 7. Promedio de la friabilidad de tabletas de los lotes A, B y C de Claritromicina 500 mg, tomados en el departamento de control de calidad de un laboratorio farmacéutico de Lima, durante el periodo Setiembre a Noviembre 2014.

Tabla 1. Identificación de la Claritromicina 500 mg presente en las tabletas de los lotes A, B y C, obtenidas por HPLC en el departamento de control de calidad de un laboratorio farmacéutico de Lima, durante el periodo Setiembre a Noviembre 2014.

	Tiempo de retención (min)	
	Estándar	Muestra
Lote A	4,062	3,978
Lote B	3,663	3,625
Lote C	3,982	3,731

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

Especificaciones

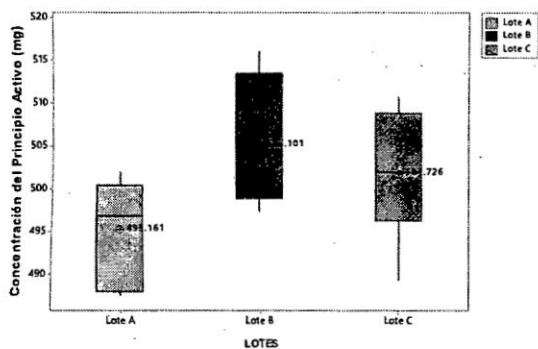


Figura 10. Promedio de dosaje de la Claritromicina 500 mg presente en las tabletas de los lotes A, B y C, tomados en el departamento de control de calidad de un laboratorio farmacéutico de Lima, durante el periodo Setiembre a Noviembre 2014.

## DISCUSIÓN

La validación proporciona un alto grado de seguridad de que un proceso genera consistentemente productos que cumplen especificaciones y atributos de calidad predeterminados.<sup>1</sup> Durante la validación del proceso de tableado de la Claritromicina 500 mg se controlaron los diferentes parámetros de calidad establecidos para dicho proceso, los cuales fueron evaluados para demostrar si cumplían o no las especificaciones.

Según la figura 1 de los resultados se obtuvieron diámetros de las tabletas de Claritromicina 500 mg de 7,55 mm; 7,55 mm y 7,53 mm para los lotes A, B y C respectivamente, éstos diámetros están dentro de especificaciones por lo tanto estos datos indican que el proceso de tableado es adecuado para la obtención uniforme de tabletas de Claritromicina 500 mg. Los resultados coinciden a los de Tello Guerrero, respecto a las dimensiones en diámetro de las tabletas, quien obtuvo tamaños uniformes de tabletas evaluadas para validar un proceso de recubrimiento.<sup>2</sup>

Así mismo en la figura 2 de los resultados se observan los promedios de altura de tabletas de la Claritromicina 500 mg, estos datos son los esperados según las especificaciones establecidas, por lo tanto los resultados de altura de las tabletas demuestran que el proceso de tableado es ideal para la obtención de tabletas de Claritromicina 500 mg. Isidro Quispe también demuestra, en una validación, que las dimensiones de las tabletas evaluadas son los ideales para el proceso estudiado, demostrando así, con datos similares al presente estudio, que el proceso es válido para la obtención de tabletas. Flores Jaime menciona que la variación en dimensión fuera de especificación puede producir dificultades al empacar las unidades tanto en el blisteado como en el llenado de recipientes de dosis múltiples. Para el presente estudio las dimensiones de las tabletas de Claritromicina 500

mg están dentro de especificaciones.<sup>3, 4</sup>

Para el control de pesos de las tabletas de Claritromicina 500 mg se demostró que dichas tabletas generadas durante el proceso de tableado se encuentran dentro de especificaciones (843,90 - 896,10 mg/tableta), estos resultados son evidenciados en las cartas de control aplicados a cada lote: figuras 3, 4 y 5. Estos datos indican que el proceso de tableado produce tabletas con pesos ideales según especificaciones, por lo tanto se demuestra que el equipo tableador comprime el granulado de Claritromicina 500 mg de forma uniforme y consistente. Resultados similares encontró Gonzales Claudio en una validación retrospectiva de fabricación de tabletas, demostrando así que el control de pesos de las tabletas es crucial para la correcta dosificación del principio activo en las tabletas.<sup>1</sup>

En la presente investigación se evidenció que los resultados del ensayo de fuerza de ruptura de tabletas se encuentran ligeramente dispersos como se muestra en la figura 6, esto indica que existe variabilidad en los resultados de fuerza de ruptura de un lote a otro debido a ajustes en el equipo tableador. Sin embargo los resultados se encuentran dentro de especificaciones (no menor de 5 kp). Resultados similares encontró Tello Guerrero, demostrando que a pesar de la diferencia en la fuerza de ruptura de las tabletas estudiadas, éstos se encuentran dentro de las especificaciones.<sup>2, 5</sup>

Para el ensayo de friabilidad se evidenció que según la figura 7, los resultados no superan el 1 %, esto indica que las tabletas de Claritromicina 500 mg son capaces de resistir a rigores de manipulación y transporte en la planta de fabricación, en el sistema de distribución de medicamentos, y en el mercado a manos del usuario final. Tello Guerrero muestra resultados similares en la validación del proceso de recubrimiento de tabletas, demostrando así que los valores de friabilidad inferiores a 1% son adecuados para la elaboración de tabletas. Por otro lado Farmacopea de los Estados Unidos de América (USP) recomienda que todas las tabletas deben cumplir parámetros de resistencia mecánica ya que estos son factores importantes que se miden de forma rutinaria.<sup>2, 6</sup>

Según la figura 8 del ensayo de desintegración los resultados varían notoriamente de un lote a otro, siendo 16 minutos con 33 segundos para el lote A, 10 minutos con 52 segundos para el lote B y 6 minutos con 46 segundos para el lote C. Esto indica que, siendo los lotes A y B con mayor tiempo de desintegración que el lote C, podrían influir en la liberación del principio activo en el sistema gástrico pero esto quedaría comprobado con la prueba de disolución de la Claritromicina 500 mg. Según Aulton Michel la variación en los resultados de desintegración pueden ser a causa de problemas de granulometría, baja calidad de los excipientes o

contenido de agua, también menciona que la desintegración rápida no asegura una buena biodisponibilidad, sin embargo la desintegración lenta casi siempre influye en una baja biodisponibilidad. A pesar de que los resultados del ensayo de desintegración difieren de un lote a otro éstos se encuentran dentro de las especificaciones establecidas por la USP, los cuales son no mayores a 25 minutos.<sup>7,6</sup>

Según las figuras 9 y 10 se puede observar la frecuencia de disolución de la Claritromicina 500 mg como principio activo, así como también la dispersión de las medias de disolución para cada lote. Estos resultados demuestran que los porcentajes de disolución para los lotes A, B y C son mayores al Q que es 80 % en 30 minutos, por lo tanto los resultados se encuentran dentro de las especificaciones. Isidro Quispe demostró en una validación concurrente de un proceso de fabricación de tabletas que los porcentajes de disolución de un principio activo son mayores a la cantidad (Q) mínima aceptada disuelta en un tiempo no mayor a 45 minutos. Resultados similares se obtuvieron en esta investigación, demostrando así que el proceso de tableteo cumple con los criterios de aceptación para el parámetro de disolución de la Claritromicina 500 mg.<sup>4,8</sup>

Según la tabla 1 se pueden observar los resultados del ensayo de identificación de la Claritromicina 500 mg, en el que se muestran tiempos de retención de los picos similares para los lotes A, B y C, los cuales se encuentran dentro de especificación según la USP. Así mismo 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 tableteo cumple con las especificaciones para el parámetro de identificación de la Claritromicina 500 mg.<sup>20</sup>

En las figuras 11 y 12 de los resultados se observan las concentraciones promedio de Claritromicina 500 mg de los lotes A, B y C. Estas concentraciones se encuentran dentro del intervalo de 450 – 550 mg/tableta que vienen a ser las especificaciones para el dosaje según la USP. Resultados similares obtuvo Romero Delgado al realizar el dosaje de la Claritromicina para el diseño y desarrollo de diferentes formas farmacéuticas como el polvo para reconstitución oral.<sup>9,6</sup>

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gonzales Gonzales C. Validación retrospectiva y control estadístico de procesos den industria farmacéutica [Tesis para optar el título de Químico Farmacéutico]. Chile: 2005.
2. 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.
3. 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.
4. Isidro Quispe 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.
5. 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.
6. USP 36 y NF 31. Farmacopea de los Estados Unidos de América y formulario nacional. EE. UU - 2013.
7. Aulton M. Farmacia: la ciencia del diseño de las formas farmacéuticas. 2a ed. Madrid: Elsevier. 2004 pp. 138, 146,159.
8. García Mata C. Determinación de parámetros de desempeño del método de disolución de tabletas de Alopurinol 300 mg aplicando espectrofotometría ultravioleta visible. [Tesis para optar el Grado de Licenciatura en Química y Farmacia]. San Salvador; 2012.
9. Romero Delgado D. Diseño y desarrollo de polvo para reconstituir una suspensión oral de Claritromicina [Tesis para optar el título de Bioquímico Farmacéutico]. Ecuador; 2011.