



UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACÉUTICAS
DEPARTAMENTO DE CIENCIAS Y TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA

**VALIDACIÓN CONCURRENTE DE UN PROCESO DE FABRICACIÓN Y
ENVASADO PRIMARIO DE UN HIPOGLICEMIANTE ORAL EN FORMA
FARMACÉUTICA COMPRIMIDO RECUBIERTO DE LIBERACIÓN
CONVENCIONAL**

SUPERVISOR DE PRÁCTICA

Prof. Q.F. Olosmira Correa Briones
Dpto. de Ciencias y Tecnología
Farmacéutica
Universidad de Chile

MONITOR DE PRÁCTICA

Q.F. Daniel Sepúlveda Álamos
Jefe Dpto. de Validación
Laboratorio Maver S.A.

UNIDAD DE PRÁCTICA PROLONGADA PARA OPTAR AL TÍTULO DE
QUÍMICO FARMACÉUTICO

ROMINA NATALIA CANALES ORTIZ

SANTIAGO, CHILE
2013

ABREVIATURAS

ACC: Atributo Crítico de Calidad

BE: Bioequivalencia

Cp: Capacidad del proceso

CpK: Capacidad real del proceso

FMECA: *Failure Mode, Effects and Criticality Analysis* (Análisis de criticidad y del modo y efecto de falla)

GMP: *Good Manufacturing Practices* (Buenas Prácticas de Manufactura)

IQ: *Instalation Qualification* (Calificación de instalación)

ISP: Instituto de Salud Pública

LIE: Límite inferior de especificación

LSE: Límite superior de especificación

OMS: Organización Mundial de la Salud

OQ: *Operational Qualification* (Calificación de operación)

PMV: Plan Maestro de Validación

PCP: Parámetro Crítico del Proceso

PQ: *Performance Qualification* (Calificación de desempeño)

RSD: *Relative Standard Deviation* (Desviación estándar relativa)

SOP: *Standard Operating Procedure* (Procedimientos de Operación Estándar)

AGRADECIMIENTOS

A mi madre, por hacer de mí una mejor persona a través de sus consejos, enseñanzas y amor, por ser el pilar más importante en mi vida, y confiar en cada una de mis decisiones.

A mi padre, por enseñarme que todo era posible, que no existen obstáculos para hacer lo que quiero, más que mi propia negación.

A mis abuelos, por alentarme a no desfallecer ni rendirme ante nada, a perseverar y ser constante.

A Francisco Cuevas, por sus consejos, apoyo, preocupación, ánimo y amor incondicional en los momentos en que más lo necesite.

A mis compañeras y amigas: Naty, Danae, Camila, Pitu, Julia, Nico y Feña, quienes me acompañaron en esta trayectoria, no sólo de aprendizaje y conocimientos, sino también de amistad fraterna y desinteresada. A mis compañeros y amigos, Roberto, David y Javier, por esas sinceras conversaciones, su apoyo durante los momentos difíciles y por la amistad que nos une.

A Daniel Sepúlveda y al Departamento de Validación de Laboratorio Maver S.A, por su sólido profesionalismo, por entregarme herramientas cruciales para mi desarrollo profesional y por guiarme satisfactoriamente en el transcurso de mi práctica profesional. Gracias, porque sin ustedes este trabajo no hubiese sido posible.

“Queda prohibido no sonreírle a tus problemas,

No luchar por lo que quieres,

Abandonarlo todo por miedo,

Y no convertir en realidad tus sueños”

Alfredo Cuervo Barrero

INDICE DE CONTENIDOS

CUERPO PRELIMINAR	
ABREVIATURAS	2
AGRADECIMIENTOS	3
INDICE DE CONTENIDOS.....	5
INDICE DE FIGURAS	7
INDICE DE GRAFICOS	8
RESUMEN.....	9
I- INTRODUCCIÓN.....	10
1.1. RESEÑA LABORATORIO Maver S.A.....	14
II- OBJETIVOS	15
2.1. OBJETIVO GENERAL	15
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	15
III- ANTECEDENTES PRODUCTO A VALIDAR	16
3.1. Descripción.....	16
3.2. Fórmula cuali-cuantitativa	16
3.3. Especificaciones del producto terminado (EPT).....	17
3.4. Diagrama del proceso de fabricación y envasado primario	18
3.4.1. Humectación.....	20
3.4.2. Compresión	20
3.4.3. Recubrimiento	21
3.4.4. Envasado primario.....	22
IV- METODOLOGÍA.....	23
4.1. Validación concurrente	23
4.2. Análisis de riesgo y evaluación retrospectiva de proceso de fabricación y envasado primario.....	26
4.3. Equipos	27
4.4. Protocolo de validación de proceso	29

4.5.	Plan de muestreo para la validación de proceso.....	31
4.6.	Ejecución de test	34
4.7.	Control estadístico de proceso	37
V-	RESULTADOS Y DISCUSIÓN	43
VI-	CONCLUSIONES.....	63
VII-	BIBLIOGRAFÍA.....	65
VIII-	ANEXOS	66

INDICE DE FIGURAS

Figura N° 1. Fórmula cuali-cuantitativa del producto a validar	16
Figura N° 2. Especificaciones producto terminado (EPT)	17
Figura N° 3. Diagrama de proceso de fabricación	18
Figura N° 4. Diagrama de proceso de envasado primario	19
Figura N° 5. Pasos a seguir en una validación de proceso concurrente.....	23
Figura N° 6. Plan de muestreo de núcleos en etapa de compresión	32
Figura N° 7. Plan de muestreo núcleos y comprimidos recubiertos en etapa de recubrimiento	33
Figura N° 8. Plan de muestreo envasado primario	34
Figura N° 9. Test a ejecutar por etapa del proceso del producto.....	37
Figura N° 10. Flujograma control estadístico de proceso (CEP).....	38
Figura N° 11. Índices de capacidad de proceso	42
Figura N° 12. Resumen análisis estadístico de peso promedio en núcleos.....	45
Figura N° 13. Control parámetros críticos etapa de compresión	46
Figura N° 14. Resumen análisis estadístico de peso promedio en comprimidos recubiertos (CR).....	46
Figura N° 15. Cálculo humedad relativa de núcleos y CR	48
Figura N° 16. Peso promedio en base seca y ganancia en peso de comprimidos recubiertos	49
Figura N° 17. Resumen análisis estadístico dureza promedio núcleos	50
Figura N° 18. Resumen análisis estadístico dureza promedio para CR	51
Figura N° 19. Control de parámetros críticos etapa de recubrimiento	53
Figura N° 20. Resumen análisis estadístico de dimensiones para CR	54
Figura N° 21. Resumen análisis estadístico valoración y uniformidad de contenido en núcleos	56
Figura N° 22. Resumen análisis estadístico de Valoración.....	57

Figura N° 23. Resumen análisis estadístico de disolución comprimidos recubiertos	59
Figura N° 24. Control de parámetros crítico etapa envasado primario	62

INDICE DE GRAFICOS

Gráfico N° 1. Gráfica, histograma de capacidad y resultados de Cp y CpK para peso promedio núcleo control etapa de compresión.....	44
Gráfico N° 2. Gráfica, histograma de capacidad y resultados de Cp y CpK para peso promedio para CR.....	47
Gráfico N° 3. Gráfica, histograma de capacidad y resultados de Cp y CpK para dureza promedio para CR.....	51
Gráfico N° 4. Gráfica, histograma de capacidad y resultados de Cp y CpK para friabilidad en núcleos	55
Gráfico N° 5. Gráfica, histograma de capacidad y resultados de Cp y CpK para uniformidad de contenido por variación de peso	56
Gráfico N° 6. Gráfica, histograma de capacidad y resultados de Cp y CpK para valoración	58
Gráfico N° 7. Gráfica, histograma de capacidad y resultados de Cp y CpK para test de disolución comprimidos recubiertos lote 1, 2 y 3.....	60

RESUMEN

El desarrollo del presente trabajo nace del interés en adquirir los conocimientos necesarios para comprender los procesos farmacéuticos como sustento para implementar oportunidades de mejora en los mismos, optimizando así el modo de manufactura de productos farmacéuticos en la industria farmacéutica.

Para conocer la tendencia de previos lotes de fabricación del producto, se realizó una evaluación retrospectiva de los atributos críticos, junto con un análisis de riesgo de las diferentes etapas de manufactura, detectando los parámetros críticos del proceso para este producto en particular. Luego se procedió a modificar el “máster de fabricación y de envasado primario” según lo investigado, y se redactó el correspondiente protocolo de validación de proceso, de acuerdo al Plan Maestro de Validación (PMV) de Laboratorio Maver S.A.

Se desarrolló una validación concurrente de proceso para un comprimido recubierto de liberación convencional, realizada para 3 lotes consecutivos, en el cual se logró controlar los parámetros críticos del proceso, reduciendo así la probabilidad de variabilidad en los atributos del producto, y el proceso fue validado. Los resultados del análisis estadístico para cada uno de los test cumplieron con los criterios de aceptación, los cuales están contenidos en el informe de validación junto con el detalle metodológico de cada uno de los test ejecutados para la validación, y sus correspondientes datos crudos.

I- INTRODUCCIÓN

Según la OMS, el concepto de validación se refiere a las acciones planificadas, documentadas y sistemáticas, que son necesarias para proveer adecuada confianza de que un sistema, producto o proceso cumple con los requisitos de calidad establecidos. Una de sus ramas es la validación de proceso, la cual consiste en la evaluación, recolección y análisis de información desde la etapa de diseño del proceso hasta la manufactura comercial, que establece evidencia científica, de que un proceso es capaz de entregar consistentemente productos de calidad¹.

La validación es exigida para todo tipo de empresa farmacéutica que tenga implementado un sistema de gestión de calidad. Los resultados que de ella se deriven, tiene relevancia con la autorización de distribución de productos farmacéuticos en el país, ante la autoridad sanitaria, según lo indica el Decreto Supremo N°3 del Ministerio de Salud (2010).

Las validaciones son una parte esencial de las Buenas Prácticas de Manufactura (GMP), y así mismo, las Buenas Prácticas de Validación (BPV) engloban uno de los aspectos más críticos a demostrar: la reproducibilidad de los procesos dentro de especificaciones². Como es sabido, el objetivo principal de las cGMP es asegurar que el producto no solamente cumple con las especificaciones de calidad finales, sino que se ha elaborado mediante los

mismos procedimientos y en las mismas condiciones cada vez que se fabrica un nuevo lote de producción. Una forma de conseguir el objetivo señalado es mediante la validación, con ella se logra que los sistemas, equipos, procesos y procedimientos otorguen un alto grado de seguridad de que un proceso planificado se efectuará uniformemente en conformidad con los resultados previstos especificados, y por lo tanto se producirá uniformemente un producto farmacéutico de calidad. Cada etapa de la manufactura de un producto farmacéutico debe ser controlada y validada para asegurar que el producto final cumple todas especificaciones consistentemente lote a lote.

El concepto y la práctica de la validación de proceso ha evolucionado con el tiempo. La primera guía relacionada fue publicada en 1987 por la FDA (*Guideline on General Principles of Process Validation*), y por su parte la EMA lo hace en el año 2001 (*Note for Guidance on Process Validation*), ambas basaban la validación de proceso en el producto final, lo cual se tradujo en una actividad que genera una enorme cantidad de documentos, en lugar de focalizarse en su objetivo principal, que no es otro que garantizar la calidad de los productos. La nueva guía publicada por la FDA (*Guidance for Industry Process Validation: General Principles and Practices*) editada en Noviembre del año 2008, introduce un nuevo paradigma donde el concepto de “ciclo de vida del producto”, marca el futuro de la validación de procesos en la industria farmacéutica, a través del conocimiento y comprensión de los procesos, el

punto clave de la estrategia actual¹. Hoy la industria farmacéutica, busca las tácticas para implementar un nuevo enfoque en el proceso, y no en el producto, donde la calidad debe ser una característica del producto en desarrollo y por tanto debe diseñarse desde el inicio del mismo, para poder predecir su comportamiento en el proceso de manufactura.

El nuevo paradigma de la validación de procesos, implica el estudio sistemático y profundo de sistemas, instalaciones y procesos, con la finalidad de determinar si desempeñan de manera apropiada y uniforme a las que están destinados. La evidencia que demuestra que un proceso es capaz de brindar productos de calidad consistentemente, se obtiene a través del conocimiento y comprensión del proceso, es decir, a través de su desempeño, control de parámetros críticos, y del análisis de datos, lo cual se traduce en fuentes de variabilidad identificadas y controladas, demostrando que los atributos de calidad del producto son precisos y fiables.

Los estudios de validación de procesos se enfocan en dar a conocer la variabilidad de un proceso en el tiempo y deben apoyarse de herramientas que faciliten la interpretación de ésta. La Norma ISO 10017:2003 establece la necesidad del uso de datos cuantitativos para hacer seguimiento y controlar los procesos con el fin de demostrar la validación, y recomienda para ello hacer uso de las herramientas de la estadística descriptiva, análisis de la capacidad del proceso, análisis de regresión, muestreo, gráficos de control estadístico de

procesos (CEP), análisis de series de tiempos para obtener la evidencia científica y poder llegar a determinar si el proceso es capaz de dar los resultados deseados consistentemente, y si éstos mismos se mantienen estables en el tiempo³.

A nivel nacional, la validación de proceso de productos farmacéuticos está regulada por la Guía de Inspección de Buenas Prácticas de Manufactura (GMP) para la industria de productos farmacéuticos, en su capítulo Validación (Julio 2010), en el cual se dan las directrices para los diferentes tipo de validaciones. Además, la validación de proceso es un requisito previo a la presentación de un estudio de bioequivalencia (BE), por lo que no se otorgará autorización o renovación de registro sanitario sin que se haya demostrado la validación del proceso productivo⁴. No tienen validez los estudios de BE de productos farmacéuticos fabricados en el país sin cumplimiento de cGMP, empleando procesos de fabricación no validados adecuadamente.

Una vez evaluados los antecedentes solicitados y cumpliendo lo establecido en el DS N°3/2010, se otorga el registro sanitario al producto farmacéutico. No obstante, la distribución de éste quedará sujeta a la verificación de la validación del proceso de fabricación. La autoridad sanitaria podrá suspender la distribución de un producto si no se acredita que el proceso de fabricación se encuentra validado.

1.1. RESEÑA LABORATORIO Maver S.A.

En 1923 Don Elías Albala Franco formaba parte de las primeras generaciones de Químicos Farmacéuticos graduados de la Universidad de Chile, quién sería el fundador del Laboratorio Maver S.A, hoy el laboratorio nacional líder en producción de medicamentos de venta directa.

Desde sus inicios, con el desarrollo de una fórmula basada en una mezcla analgésica (Obleas Chinas), se ha destacado nacional e internacionalmente en la fabricación y distribución de productos farmacéuticos y cosméticos. A la fecha, sus productos se distribuyen exitosamente en Ecuador, Perú, Bolivia y en nuestro país.

El 3 de abril del 2003, Laboratorio Maver S.A inauguró su nueva planta farmacéutica, que es la primera construida desde su génesis, bajo estrictas normas ISO 9000 y GMP. Confirmando el compromiso con la calidad, el 22 de Julio del 2004, Laboratorio Maver S.A obtuvo la certificación GMP de acuerdo a las exigencias de la Organización Mundial de la Salud para la elaboración de medicamentos, lo que asegura a la población la fabricación de productos de la más alta calidad. Esta certificación es otorgada por la autoridad sanitaria y se encuentra vigente tras su renovación en el año 2011. Actualmente, se está trabajando por la recertificación de la planta farmacéutica, a concretarse en julio del año 2013.

II- OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GENERAL

- Realizar una validación concurrente de un proceso de fabricación y envasado primario de un hipoglicemiante oral en forma farmacéutica comprimido recubierto de liberación convencional.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Conocer la política de calidad y Plan Maestro de Validación del laboratorio.
- Verificar la calificación de los equipos implicados en el proceso de fabricación y envasado primario del producto a validar.
- Realizar una evaluación retrospectiva, con los diecinueve (19) últimos lotes del producto y realizar un análisis de riesgo (FMECA) de cada una de las etapas del proceso de manufactura.
- Determinar los Parámetros Críticos de Proceso (PCP) y Atributos Críticos de Calidad (ACC) a controlar durante el proceso del producto.
- Redactar y ejecutar el protocolo de validación de proceso del producto.
- Realizar muestreo de producto granel, su tratamiento analítico y estadístico posterior.
- Realizar informe de validación de proceso, discutir y concluir los resultados obtenidos de la validación.

III- ANTECEDENTES PRODUCTO A VALIDAR

3.1. Descripción

El producto farmacéutico a validar contiene como principio activo un hipoglicemiante del grupo farmacológico de las biguanidas, indicado para el tratamiento no insulino dependiente en pacientes cuya glicemia no puede ser controlada solo con medidas no farmacológicas, o cuando la terapia insulínica no se necesita. Se usa como monoterapia o en combinación con sulfonilureas en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, cuando con éstas no se alcanza un adecuado control de la glicemia. Se usa también como coadyuvante en terapia insulínica, en pacientes tipo 1.⁶

3.2. Fórmula cuali-cuantitativa

Cada comprimido recubierto de liberación convencional contiene:

Materia Prima	Fórmula (mg/cp)
Núcleo	
Hipoglicemiante oral CD	895, 0
Suspensión de recubrimiento	
Plastificante	4% - 5%
Polímero	3,2% - 3,9%
Opacificante	5,2%- 5,6%
Edulcorante	0,4% - 0,8%
Disolvente orgánico	70% - 75%
Disolvente polar	17%- 20%

Figura N° 1. Fórmula cuali-cuantitativa del producto a validar

3.3. Especificaciones del producto terminado (EPT)

Al momento de registrar un producto farmacéutico, se aprueban las especificaciones para el producto terminado, el cual contiene todos los ensayos físicos y químicos con los que el producto debe cumplir a lo largo de su vida útil, constituyendo un verdadero elemento de garantía de calidad de los medicamentos.

Las especificaciones con las que cuenta la autoridad sanitaria para el producto terminado, contemplan los siguientes atributos de calidad (Figura N°2):

Test	Especificación
Ensayo Físico	
Descripción	Comprimido oblongo recubierto de color blanco. Una de sus caras ranurada
Dimensiones (10)	Largo: 19,00 +/- 0,5 mm Espesor: 6,7 +/- 0,5 mm Ancho: 10,00 +/- 0,5 mm
Peso promedio (20)	905 mg +/- 5% (859,75 - 950,25 mg/comp)
Friabilidad	Máximo 1,0 %
Ensayo químico	
Identidad (HPLC)	Positiva
Compuestos relacionados (HPLC)	Impurezas individuales <0,1% Total de impurezas ≤0,6%
Valoración (HPLC)	850 mg/comp +/- 10% (765,0- 935,0 mg/comp)
Uniformidad de dosis por variación de peso USP <905> (HPLC)	85-115 % RSD ≤6,0% (10 unidades) (Máximo 1 unidades fuera de rango)
Disolución USP< 711> (HPLC)	Q= No menos del 75% disuelto Etapa S1: cantidad analizada (6 muestras) ninguna unidades es menor que Q+5%
Material de envase	Envase primario: Blíster PVC/AL Envase secundario: Estuche de cartulina impreso o etiquetado

Figura N° 2. Especificaciones producto terminado (EPT)

3.4. Diagrama del proceso de fabricación y envasado primario

Dentro del proceso de manufactura, la humectación, compresión, recubrimiento y envasado primario, poseen impacto directo en la calidad del producto, por ello la validación del proceso debe cubrir el estudio de éstas, sus parámetros de proceso y verificar el cumplimiento de los atributos de calidad del producto farmacéutico en cuestión (Figuras N° 3 y 4).

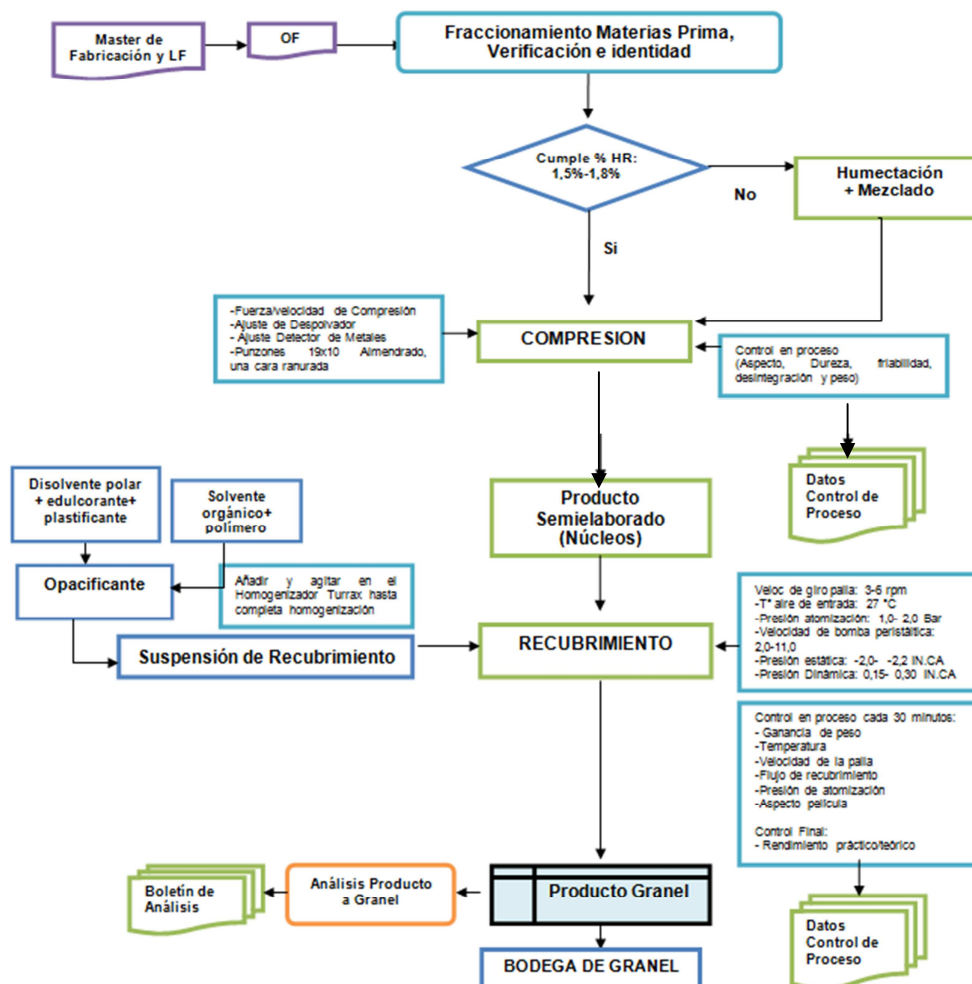


Figura N° 3. Diagrama de proceso de fabricación

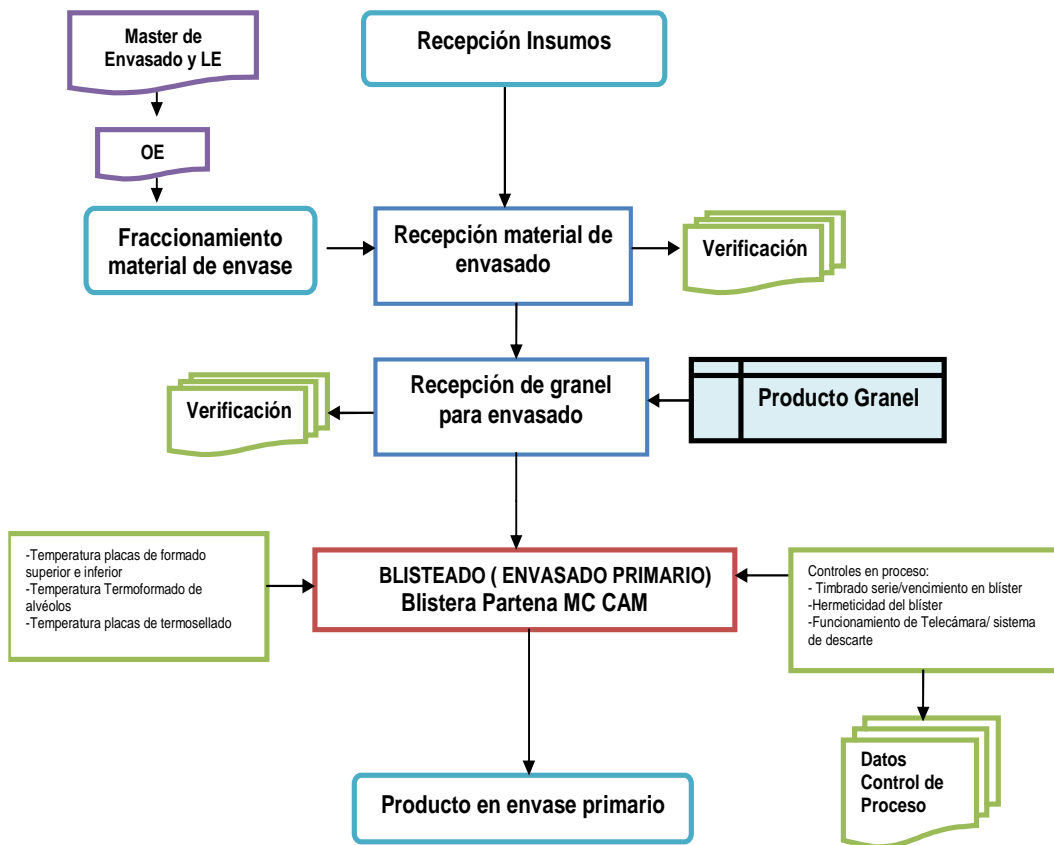


Figura N° 4. Diagrama de proceso de envasado primario

Las materias primas y materiales de envase deben fraccionarse debidamente verificando su codificación e identificación, además deben corresponder a la cantidad solicitada a fraccionar. La etapa de fraccionamiento debe ser controlada como etapa crítica.

3.4.1. Humectación

Uno de los atributos críticos del producto es la humedad relativa del granulado, por lo tanto, si está fuera de las especificaciones para el producto es muy probable que se presenten problemas en la calidad de los comprimidos.

La etapa de humectación de granulado será requerida, sólo si el desecador infrarrojo indica una humedad relativa (%) del granulado menor a 1,5% (muestra de 5,0 gramos). Si el granulado se encuentra dentro del rango 1,5%-1,8% el granulado pasa directamente a etapa de compresión.

La cantidad de agua calidad farmacéutica a añadir, debe ser calculada para la cantidad del lote. Una vez humectado, debe tamizarse y pasar por un mezclador.

3.4.2. Compresión

El proceso de compresión del producto es vía compresión directa, es decir, la materia prima viene granulada desde el proveedor con los excipientes necesarios para comprimir sin más tratamiento tecnológico.

Los PCP corresponden a la velocidad de compresión, fuerza de compresión para el ajuste de peso y dureza de los comprimidos.

Los ACC controlados en esta etapa de manufactura son el peso promedio, dureza promedio, friabilidad, uniformidad de contenido por variación de peso, identidad y valoración de los comprimidos (núcleos).

3.4.3. Recubrimiento

El comprimido contiene un recubrimiento pelicular color blanco, destinado a entregar elegancia farmacéutica al producto, y para enmascarar el mal sabor y aroma de los comprimidos (núcleos). En general, para este tipo de recubrimiento la ganancia de peso del comprimido no es más de un 1%, y para este proceso en particular se controla en un rango de 0,6% a 1,0% de ganancia de peso en base seca para obtener la ganancia real de peso de los comprimidos recubiertos, despreciando factores externos como el calor generado dentro de la paila de recubrimiento.

Los PCP a controlar en la etapa de recubrimiento son:

- Temperatura de los núcleos (°C) a medida que reciben la aspersion de suspensión de recubrimiento,
- Presión de entrada y salida de aire a la paila (Estática y Dinámica) (Pa),
- Velocidad de giro de la paila de recubrimiento (rpm),
- Tasa de aplicación de aspersion (mm/h).
- Presión de atomización de las pistolas de aspersion (psi) y
- Presión de la bomba peristáltica que regula el flujo de suspensión de recubrimiento (rpm)

Los ACC controlados en esta etapa de manufactura son la humedad relativa, peso promedio, porcentaje de ganancia de peso, dureza promedio, test de disolución, y descripción/dimensiones de los comprimidos recubiertos.

3.4.4. Envasado primario

El envasado primario, corresponde a aquél envasado que está en contacto directo con el producto, correspondiente en este proceso a un blíster de PVC transparente/aluminio impreso.

Los PCP a controlar en esta etapa de envasado primario son:

- Temperatura de termoformado de los alvéolos (°C)
- Temperatura de termosellado superior e inferior del blíster(°C)
- Velocidad de blisteado (golpes/minuto)
- Sistema de descarte de la envasadora (blistera), y
- Hermeticidad de los blíster.

Los ACC controlados en esta etapa de envasado corresponden principalmente a la inspección visual de la integridad y hermeticidad del blíster, respondiendo a las siguientes afirmaciones:

- Ningún blíster debe presentar alvéolos vacíos
- Ningún blíster debe presentar comprimidos en mal estado
- El blíster debe presentar serie, vencimiento, dosis, nombre y N° de registro sanitario del producto, y
- Ningún blíster debe presentar alvéolos con azul de metileno en su interior, posterior a la prueba de hermeticidad.

IV- METODOLOGÍA

4.1. Validación concurrente

La metodología del trabajo realizado, está basado en una validación concurrente. Este tipo de validación consiste en el establecimiento de evidencia documentada para demostrar que un proceso cumple con su propósito, basado en información obtenida durante la implementación del mismo. Generalmente se realiza este tipo de validaciones para aquellos procesos que se consideren como críticos, y cuyos productos ya hayan sido comercializados.

Para la realización de la validación de proceso concurrente se siguen los siguientes pasos de acuerdo al esquema (Figura N°5) ⁷:

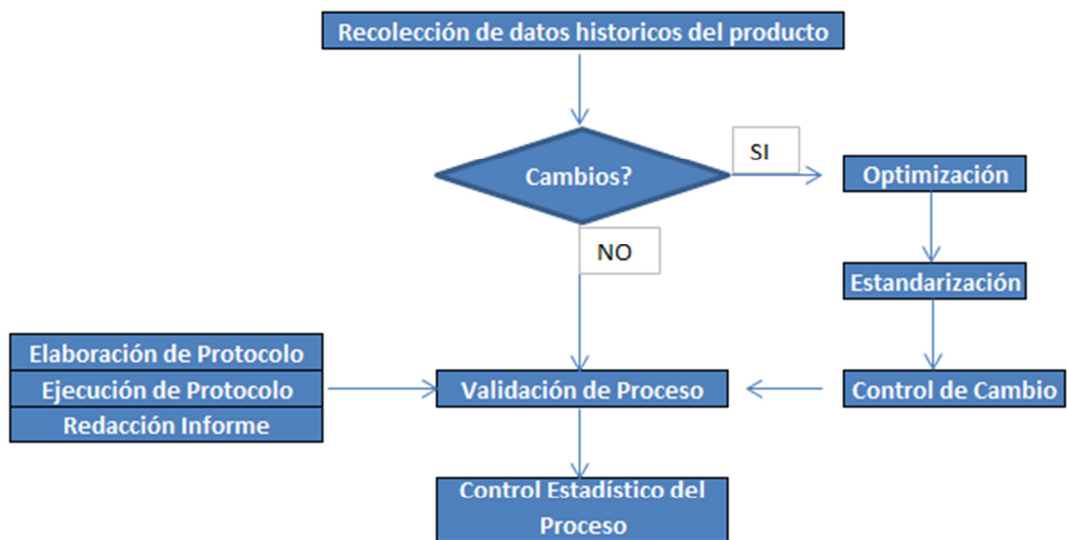


Figura N° 5. Pasos a seguir en una validación de proceso concurrente

La recolección de datos históricos del proceso consiste en hacer una revisión histórica de los datos correspondientes a las variables críticas que involucra el proceso, con el fin de evaluar su comportamiento en el tiempo y definir si es estable, si se encuentra bajo control o si ha presentado problemas o deficiencias que ameriten someterlo a una optimización. Si el proceso no ha sido estable en el tiempo se procede a realizar una optimización de éste, de forma que se definan las mejores condiciones para su desarrollo. Durante la optimización se procede a realizar las calificaciones de los equipos e instalaciones involucradas en el proceso que no estuviesen realizadas, así como la calibración de la instrumentación que interviene en su monitoreo y control⁷.

En la etapa de estandarización se procede a formalizar los cambios a implementar. Durante esta fase se realiza un entrenamiento al personal en la forma de desarrollar el método de manufactura a validar, para posteriormente proceder a calificarlo. Una vez terminada la fase de estandarización se implementará sobre el proceso el control de cambios en equipos y procesos según corresponda⁷.

Finalmente, se procede a la validación del proceso elaborando el protocolo de validación, el cual una vez aprobado por los cargos que conforman permanentemente el Comité de Validación será ejecutado.

La validación estará basada en el cumplimiento de especificaciones para atributos críticos de calidad del producto (ACC) y el seguimiento de sus parámetros críticos del proceso (PCP) para cada una de las etapas críticas del proceso (ECP) de producción. Para ello se desarrollan una serie de test, que a su vez consta de una serie de verificaciones destinadas a entregar una evidencia científica y documentada acerca de la reproducibilidad y capacidad del proceso, junto a su estado de control.

Una vez terminada la validación, los resultados deben quedar consignados en un informe de validación, el cual deberá ser aprobado por los cargos que aprobó el protocolo. La última fase de la validación es la implementación del control estadístico del proceso sobre las etapas que se consideren como críticas, con el fin de determinar el estado de control de éste en el tiempo⁷.

Como requisito para la validación de proceso, se debe contar con toda la línea de fabricación y envasado del producto calificado. El equipo de compresión, de recubrimiento y la blistera (envasadora) requieren una calificación de instalación (IQ), de operación (OQ) y de desempeño (PQ) aprobada. El mezclador a utilizar en el proceso requiere calificación de instalación (IQ), y de operación (OQ). Los equipos anexos como el despolvador de comprimidos, sistema de transporte neumático de producto y detector de metales, deben contar con calificación de instalación (IQ), y de operación (OQ) aprobada. Además, los instrumentos

críticos de éstos deben estar calibrados a la fecha, y la sala donde se encuentran debe cumplir con condiciones GMP para comenzar el proceso.

Por otro lado, el análisis del principio activo debe contar con una metodología analítica validada, cuyos equipos e instrumentos utilizados deben estar calificados y/o calibrados según corresponda⁷.

Las materias primas y material de envase deben contar con especificaciones desarrolladas con sus respectivos boletines de análisis en el departamento de control de calidad.

Los Sistemas de Apoyo Crítico (SAC) incluye el sistema de agua purificada que abastece a la planta farmacéutica, el sistema de ventilación, calentamiento y acondicionamiento de aire (HVAC), y el sistema de aire comprimido, los cuales deben estar calificados, asegurando el cumplimiento de GMP.

Finalmente, un personal capacitado y calificado en las diversas funciones resulta fundamental para obtener resultados fiables en los procesos.

4.2. Análisis de riesgo y evaluación retrospectiva de proceso de fabricación y envasado primario

Para estudiar la tendencia de los atributos de calidad del producto, se realizó una evaluación retrospectiva de los últimos 19 *batch records* del producto. Se logró identificar los atributos de mayor variabilidad en el proceso, y determinar sus posibles causas a partir del análisis exhaustivo del máster de fabricación y

envasado de cada lote. Además, se identificaron las fallas más comunes dentro del proceso, denominadas fallas potenciales, las cuales fueron tratadas en un análisis de riesgo FMECA, permitiendo tomar medidas correctivas para disminuir la probabilidad de ocurrencia dentro del proceso a validar (Ver ANEXO N°1).

A partir de la evaluación retrospectiva se identificaron 9 oportunidades de mejora, las cuales fueron discutidas entre los integrantes que conforman el Comité de Validación, para luego ser implementadas en el máster de fabricación y envasado primario, realizando las capacitaciones pertinentes (Ver ANEXO N°2).

4.3. Equipos

La línea de manufactura para el producto a validar consiste en los siguientes equipos:

- Mezclador Doble Cono: en el caso de realizarse humectación del granulado, éste debe pasar por una etapa de mezclado para homogenizar la distribución de agua en su totalidad. Este mezclador está diseñado para mezclar sólidos (polvos y granulados). La carga del material se realiza por la parte superior del mezclador, a través de un sistema neumático de carga pasando por un tamiz vibratorio. Una vez terminado el mezclado, se descarga el resultante por la parte inferior del mezclador.

- Comprimidora rotativa: está diseñada para trabajar con polvos de compresión directa o polvos granulados. El sistema de introducción de materia prima es a través de un sub-sistema para transporte neumático de polvo. El mismo cae a una tolva de alimentación y luego un sistema de alimentación forzado por aspas giratorias obliga el correcto llenado de las matrices, las cuales son después enrazadas por un sistema de corte de granulados, asegurando que el comprimido que se produzca presente de manera constante las mismas especificaciones.

Además, y para mejorar con esto el proceso, el equipo cuenta con una estación de pre-compresión que sirve para eliminar el aire de las mezclas de granulados, evitándose la aparición de destape de algunos comprimidos por efecto de las distintas zonas de presión tras la compresión final.

El despolvador de comprimidos es un equipo de alto rendimiento para desempolvar y transportar comprimidos de un modo más cuidadoso a través de un espiral. El detector de metales, está diseñado para detectar partículas metálicas en proceso continuo de fabricación de comprimidos. Cuenta con un cabezal detector de metales por donde pasa el producto, y una bobina que activa la apertura para descarte de producto contaminado.

- Recubridora: está compuesto por dos subsistemas, uno corresponde a la Unidad Manejadora de Aire (UMA) y el otro al sistema de recubrimiento propiamente tal. La UMA está conformada por un sistema de inyección y extracción de aire al equipo, controladas por manómetros que indican presión estática y dinámica. El equipo de recubrimiento consta de una paila de recubrimiento de acero inoxidable, la cual gira a velocidad regulada mientras la carga de comprimidos recibe la aspersion de suspensión de recubrimiento a través de dos pistolas de aspersion, cuya presión y abanico de aspersion son regulados desde el equipo.

- Envasadora (Blisteadora): consiste en una máquina automática para el acondicionado en blísters de comprimidos y cápsulas. Generalmente, el blíster se obtiene a través de los siguientes procedimientos: deformación (en caliente o frío) de un film, alimentación de los productos en los alvéolos, termosellado del segundo film de protección del producto, y corte del film termosellado en blíster.

4.4. Protocolo de validación de proceso

La validación de procesos está ligada al ciclo de vida del producto. La documentación es fundamental en cada una de las etapas de la validación para capturar el conocimiento, para comunicar correctamente y generar transparencia entre las diferentes disciplinas y a través del tiempo. Todas las

evaluaciones y bases para la toma de decisiones sobre los procesos deben estar documentadas, así como las decisiones sobre la selección y estudio de las variables.

Un protocolo de validación de proceso, comprende en resumen, el historial del proceso ejecutado para el producto. Debe incluir como mínimo los siguientes puntos:

- Objetivo
- Alcance
- Responsabilidades de los departamentos participantes
- Registro de firmas de todos los participantes del proceso
- Codificación de informes y fecha de aprobación de metodologías analíticas utilizadas y de la validación de limpieza de la línea de manufactura
- Materias primas y material de envase utilizado, en cada lote de producción, con su correspondiente codificación, proveedor y fabricante
- Codificación de informes y respectiva fecha de aprobación de los Sistemas de Apoyo Críticos (SAC) de la planta farmacéutica
- Estado de calificación y/o calibración de equipos de laboratorio, fabricación y/o envasado primario utilizados en la validación de proceso
- Información de los lotes de producción de producto farmacéutico utilizados en validación de proceso

- Metodología de trabajo
- Descripción del proceso y del producto
- Test a ejecutar con sus correspondientes criterios de aceptación
- Reporte de controles de cambio, desviaciones, y análisis de no conformidades, según el caso
- Anexos de datos crudos de los test y de información solicitada por la autoridad sanitaria
- Historial de la validación de proceso del producto

El Informe final de validación de proceso sintetiza los resultados y la conformidad de cada uno de los test ejecutados, dando cabida a un análisis de las no conformidades que pudiesen presentarse, junto con el planteamiento de soluciones realistas y oportunas.

4.5. Plan de muestreo para la validación de proceso

El plan de muestreo para núcleos dependerá de lo descrito en el protocolo de validación de proceso del producto para cada uno de los test a ejecutar. Para la etapa de compresión, se determinó la cantidad y el período de muestreo en base a la duración del proceso, el cual no supera las 2 horas. Por este motivo, la toma de muestra para los análisis posteriores se realiza cada media hora, considerando el inicio y final del proceso. Del mismo modo, basado en el

número de núcleos necesarios para los diferentes test, se muestrea una cantidad de 100 comprimidos, equivalente a 100 gramos aproximadamente, tomados al final de la línea de compresión (Figura N°6).

Por su parte, el muestreo en la etapa de recubrimiento, a diferencia de la compresión, se realiza al final del proceso en tres zonas de la paila de recubrimiento: superior (S), medio (M) e inferior (I).

PLAN DE MUESTREO NÚCLEOS						
	Prueba a realizar	X inicio	X1	X2	X3	X Final
Plan	Peso promedio	x	x	x	x	x
	Dureza promedio	x	x	x	x	x
	Friabilidad	x		x		x
	Uniformidad de dosificación	x		x		x
	Identidad y Valoración	x		x		x
N° de comprimidos	Peso promedio	20	20	20	20	20
	Dureza promedio	10	10	10	10	10
	Friabilidad	10		10		10
	Uniformidad de dosificación	10		10		10
	Identidad y Valoración	10		10		10
	Muestra	50	30	50	30	50
Contramuestra	50	30	50	30	50	
	Muestreo total por punto	100	60	100	60	100

Figura N° 6. Plan de muestreo de núcleos en etapa de compresión

Para cada una de las zonas, se requiere de 112 comprimidos aproximadamente para las pruebas correspondientes. Además, se muestreará la misma cantidad de comprimidos (núcleos), previo al comienzo del recubrimiento, para obtener el porcentaje de ganancia de peso real (Figura N°7).

Según el procedimiento de operación estándar (SOP) referente al plan de muestreo en validación de proceso, se debe muestrear por duplicado considerando la contramuestra, la cual debe ser suficiente para un desarrollo analítico completo.

PLAN DE MUESTREO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS							
Prueba a realizar	INICIO (núcleos)			FINAL (Comprímidos recubiertos)			
	SUPERIOR	MEDIO	INFERIOR	SUPERIOR	MEDIO	INFERIOR	
Plan	Peso promedio	x	x	x	x	x	x
	Dureza promedio	x	x	x	x	x	x
	Test de disolución				x	x	x
	Compuestos relacionado				x	x	x
	Descripción y Dimensiones				x	x	x
N° de comprimidos	Peso promedio	20	20	20	20	20	20
	Dureza promedio	10	10	10	10	10	10
	Test de disolución				6	6	6
	Compuestos relacionado				10	10	10
	Descripción y Dimensiones				10	10	10
	Muestra	30	30	30	56	56	56
	Contramuestra	30	30	30	56	56	56
Muestreo total por punto	60	60	60	112	112	112	

Figura N° 7. Plan de muestreo núcleos y comprimidos recubiertos en etapa de recubrimiento

Para la etapa de envasado primario, se muestrea una cantidad de 10 blíster para inspección visual y 10 blíster posterior al test de hermeticidad, y se realiza cada media hora considerando el inicio y final del proceso (Figura N°8).

PLAN DE MUESTREO ENVASADO						
	Prueba a realizar	X inicio	X1	X2	X3	X Final
Plan	Inspección visual	x	x	x	x	x
	Hermeticidad	x	x	x	x	x
Nº de Muestras	Inspección visual	10	10	10	10	10
	Hermeticidad	10	10	10	10	10
	Muestra	20	20	20	20	20
	Muestreo total por punto	20	20	20	20	20

Figura N° 8. Plan de muestreo envasado primario

El procedimiento se realiza con utensilios sanitizados, sin interferir en la integridad física de los comprimidos, y todas las muestras deben estar etiquetadas con la información necesaria para evitar confusión.

4.6. Ejecución de test

Los test a ejecutar difieren según la etapa del proceso (Figura N°9). En resumen, los ACC a analizar en los test son:

-Peso promedio: esta prueba se realiza tanto para núcleos como para comprimidos recubiertos. Se tomaron 20 comprimidos de los puntos muestreados, se pesaron individualmente en una balanza analítica calibrada y se obtuvo el peso promedio.

-Dureza/friabilidad: ambas nos permiten predecir, en particular, el desgaste de los núcleos durante la etapa de recubrimiento. Se tomaron 10 comprimidos

por punto de muestreo, y se evaluó la dureza en un durómetro calibrado. Se tomaron 10 comprimidos al inicio, medio y final del proceso, para medir friabilidad en un friabilómetro calibrado a 25 rpm por 4 minutos, según lo descrito en el protocolo de validación de proceso.

$$\text{Friabilidad} = [(\text{Peso inicial} - \text{Peso final}) \times \frac{100}{\text{Peso inicial}}]$$

-Descripción: descripción cualitativa de la forma farmacéutica que incluye dimensiones, color, aspecto y forma.

-Uniformidad de contenido por variación de peso: se obtiene la cantidad individual de principio activo en 10 comprimidos previamente pesados, basado en el resultado de valoración del mismo punto de muestreo.

$$\text{Uniformidad VP} = \left[\frac{\left(\frac{\text{Peso individual} \times \text{Valoración}}{\text{Peso promedio}} \right)}{\text{Peso Principio activo teórico}} \right]$$

-Identidad y valoración: el ensayo de identificación establece la presencia del principio activo, y debe ser capaz de discriminar entre sustancias de estructuras moleculares parecidas (productos de degradación). La valoración debe contemplar un método específico validado para determinar la cantidad de principio activo (mg) en la muestra. Se determina a partir de un *pool* de 20 comprimidos pulverizados, del cual se extrae una cantidad equivalente a 850

mg de principio activo, luego se trata bajo las condiciones analíticas y cromatográficas establecidas en la metodología validada.

$$\text{mg} \frac{\text{API}}{\text{comp}} = \frac{\text{Área muestra} * \text{peso ST} * \text{potencia ST} * \text{peso promedio comp}}{\text{Área ST} * 3 * \text{peso de la muestra}}$$

-Impurezas: para comprobar que el proceso de fabricación no generó una degradación del principio activo, se realizó un análisis de compuestos relacionados (productos de degradación). Se determina a partir de un *pool* de 20 comprimidos pulverizados, del cual se extrae una cantidad equivalente a 500 mg de principio activo, luego se trata bajo las condiciones analíticas y cromatográficas establecidas en la metodología validada.

$$\% \text{ Compuesto relacionado} = 10 * \frac{\text{concentración M ST}}{\text{peso de la M} * \frac{\text{respuesta peak M concentrada}}{\text{respuesta peak M diluida}}}$$

-Test de disolución: se obtiene la cantidad (mg) de principio activo disuelto a 30 minutos, bajo condiciones de disolución establecidas en la metodología analítica validada para el producto.

$$\text{mg} \frac{\text{API}}{\text{comp}} = \frac{\text{A muestra} * \text{peso ST} * 5 \text{ ml} * \% \text{Pot} * 1000 \text{ ml} * 250 \text{ ml} \left(\frac{100\%}{850 \text{ mg}} \right)}{\text{A ST} * 100 \text{ ml} * 250 \text{ ml} * 100\% * 1 \text{ comp} * 3 \text{ ml}}$$

-Test de hermeticidad: se evalúa la hermeticidad del blíster al ser sumergido en una solución de azul de metileno, el blíster cumple si no contiene solución en el interior del alvéolo.

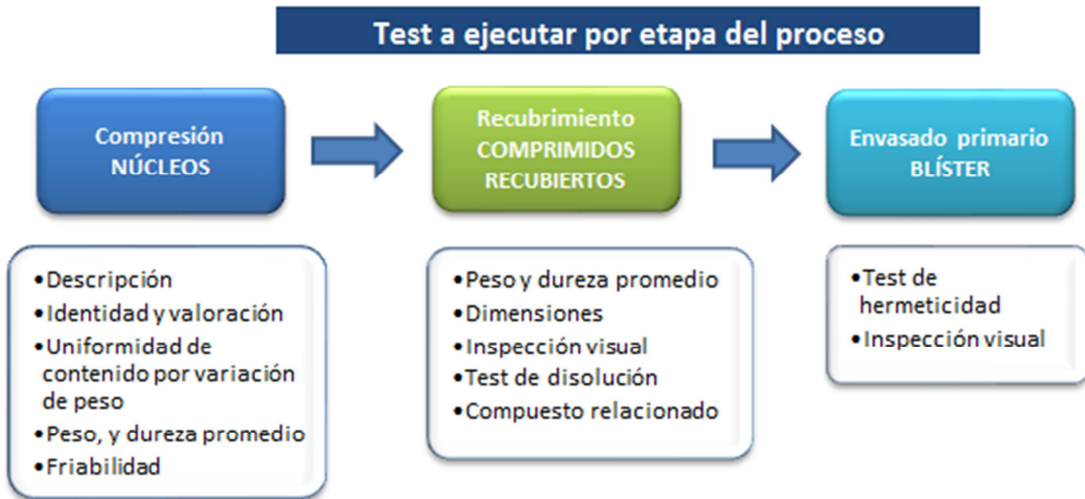


Figura N° 9. Test a ejecutar por etapa del proceso del producto

4.7. Control estadístico de proceso

Para un análisis estadístico de los resultados obtenidos se aplica el control estadístico de proceso (CEP), el cual se divide en la recolección de los datos y luego el análisis propiamente tal, donde el tratamiento de los datos sigue un curso lógico a partir del control estadístico de los resultados (Figura N° 10)³.

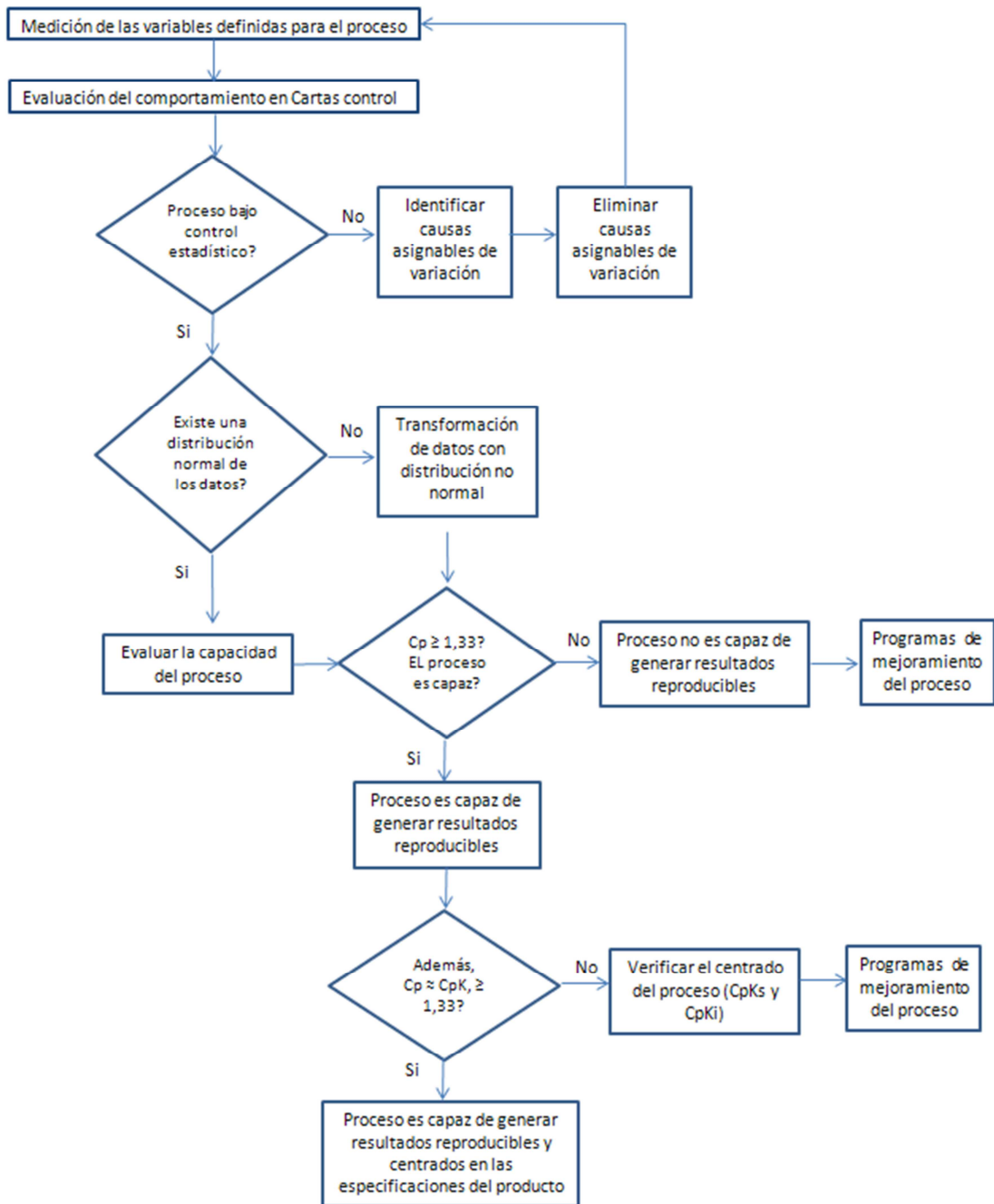


Figura N° 10. Flujograma control estadístico de proceso (CEP)

Para determinar si un proceso está bajo control, se utilizan herramientas gráficas como los gráficos de control. Los gráficos de control o cartas de control son una importante herramienta utilizada en el control de calidad de los procesos. Básicamente, una carta de control es un gráfico en el cual se representan los valores de algún tipo de medición realizada durante el funcionamiento de un proceso continuo, y que sirve para controlar dicho proceso⁸.

Para determinar si un proceso es o no capaz se utilizan herramientas gráficas como histogramas, y gráficos de capacidad. También se utilizan los índices de capacidad, que vienen determinados por los cocientes entre la variación natural del proceso y el nivel de variación especificada.

El software de análisis estadístico MINITAB® permite estimar la capacidad del proceso, visualizar si los atributos críticos de calidad están bajo control, y si cumplen las especificaciones del producto.

El programa permite obtener un resumen del control y de la capacidad del proceso. Los gráficos X-barra y R, junto con el de rachas, permiten determinar si el proceso está o no bajo control estadístico. El histograma y el gráfico de probabilidad normal permiten verificar el supuesto de que los datos tienen o no una distribución normal, apoyada por el valor *p-value* de la prueba de Anderson-Darling⁸.

Además, se realiza un análisis de capacidad cuando los datos provienen de una distribución aproximadamente normal. El informe que genera el programa incluye un histograma de capacidad con una curva normal superpuesta, a partir del cual se infiere si se cumple la hipótesis de normalidad, un gráfico de capacidad, el cual muestra la variabilidad del proceso comparándola con las especificaciones, y una tabla completa de índices de capacidad a corto (Cp y CpK) y largo plazo (Pp y PpK). La curva normal se obtiene usando la media y desviación típica muestral⁸.

El informe también incluye otros estadísticos de los datos del proceso, tales como la media, el valor esperado *a priori* u objetivo (en caso de haberlo indicado), la tolerancia natural del proceso, las desviaciones estándar a corto y largo plazo, las especificaciones del proceso, el comportamiento observado, y los comportamientos esperados a corto y largo plazo. De esta forma, el informe permite analizar de forma visual si los datos siguen o no un patrón normal, si el proceso está o no centrado en el objetivo, y si el proceso es capaz o no, es decir, si cumple con las especificaciones preestablecidas⁸.

Los estadísticos Cp y CpK estiman la capacidad potencial o a corto plazo del proceso. El valor del índice de capacidad de proceso (Cp), corresponde a una medida de la capacidad *teórica* de un proceso, e indica si el proceso es capaz o no, según la distribución de los datos entre los límites de especificación, permitiendo evaluar la habilidad del proceso para mantener el producto

fabricado dentro de las especificaciones. En adición, se puede obtener el índice de capacidad *real* de proceso (CpK), el cual describe la capacidad *real* usando como dato la media resultante del proceso, e indica si el proceso está centrado o no (estable). Así, para calcular los estadísticos Cp y CpK se estima la variación (a corto plazo) a partir de la variación dentro de los subgrupos, pero no se consideran las diferencias entre los distintos subgrupos. Por tal motivo, estos índices representan la capacidad potencial, estiman la capacidad del proceso bajo la hipótesis de que no existen diferencias entre las medias de los subgrupos⁸.

Por su parte, los estadísticos Pp y PpK estiman la capacidad global o a largo plazo del proceso. Al calcular tales estadísticos, se estima la variabilidad a largo plazo considerando para ello todo tipo de variación, tanto la que se produce dentro de los subgrupos como la que se produce entre ellos, y por tanto da conocer el comportamiento del proceso respecto a las especificaciones prefijadas. La capacidad potencial o a corto plazo se refiere al comportamiento del proceso si se consigue eliminar la variabilidad entre los distintos subgrupos. La existencia de diferencias entre ambas capacidades indica la oportunidad de mejora del proceso respecto a su estado actual⁸.

En definitiva, se demuestra que un proceso está validado si el proceso es capaz ($C_p > 1.33$) y está centrado ($C_p \approx C_{pK}$), de lo contrario se deben generar acciones preventivas para estandarizar el proceso y luego proceder

nuevamente a la validación del mismo. Entre más se acerquen los valores Cp y Cpk, el proceso se encuentra centrado en la media de las especificaciones, y mientras más se alejan, el proceso muestra inclinación por uno de los límites de especificaciones (Figura N°11). Se debe recalcar que un proceso no centrado, no necesariamente está fuera de las especificaciones³.

Índice	Valor	Condición
Capacidad de proceso -Cp-	$Cp > 1.33$	Proceso adecuado
	$1 < Cp < 1.33$	Proceso adecuado, pero requiere de un control estricto.
	$0.67 < Cp < 1$	Proceso no adecuado, requiere un análisis de proceso.
	$Cp < 0.67$	Proceso no adecuado, requiere modificaciones.
Cpk	$Cpk = Cp$	El proceso está centrado
	$Cpk < Cp$	El proceso no está centrado

Figura N° 11. Índices de capacidad de proceso³

Se utilizó Test de ANOVA para evaluar la variabilidad de la varianza intralote e interlote, cuyo *p-value* $\geq 0,05$ indica que no existe variabilidad significativa según los datos considerados para el cálculo. Para complementar el Test de ANOVA, también se utiliza la comparación de varianzas entre dos series (Test de Fisher), lo cual permite identificar la serie causante de la variabilidad significativa si fuese el caso, y el Test de t-student que cumple la misma función, pero compara los promedios obtenidos entre dos series.

V- RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Validación de proceso para comprimidos con recubrimiento pelicular

- Etapa de compresión directa y recubrimiento

La materia prima debió ser procesada en un paso previo de humectación, para alcanzar la cantidad de humedad prefijada para la compresión (1,5%-1,8%). Para ello, se calculó la cantidad de agua necesaria para el lote a comprimir, se llevó a un mezclador planetario y finalmente a un mezclador doble cono para homogenizar la distribución de agua en el granulado.

Una vez obtenidas las muestras de la etapa de compresión y de recubrimiento, se controlaron los ACC, tanto para núcleos como para comprimidos recubiertos (producto final), los cuales generaron los siguientes resultados:

1- **Peso promedio núcleos y comprimidos recubiertos:** a pesar de que el peso promedio es una especificación para los comprimidos recubiertos (producto terminado), se realizó un control de peso promedio a los núcleos con un rango de 895 mg +/- 3% (868 mg - 922 mg), con el fin de evaluar la capacidad del proceso para generar núcleos dentro de los límites de especificación, y predecir a la vez, el porcentaje de ganancia de peso esperado para los comprimidos recubiertos.

La duración del proceso de compresión fue de dos horas aproximadamente, y se muestreó cada media hora resultando cinco puntos, incluyendo inicio y final

del proceso. Se observó que el peso promedio del primer punto muestreado en el lote 1, se aleja del resto de los pesos promedios obtenidos, justificando el hecho por el ajuste inicial del equipo, el cual logra estabilizarse con el transcurso del proceso. Por esta razón, se realizó el análisis estadístico eliminando el primer dato en cada lote y se generaron las gráficas correspondientes. Los resultados establecen que el peso promedio de los núcleos está bajo control estadístico, siguen una distribución normal interlote, $p\text{-value}=0,441$ para Test de Anderson-Darling, y cumplen con un proceso capaz de generar peso promedio dentro de las especificaciones, con valores centrados según los valores obtenidos para el índice de capacidad (Gráfico N°1). Además, en relación a la variabilidad, el $p\text{-value}$ obtenido supera el mínimo aceptado para Test de ANOVA ($p\text{-value}=0,222$), lo cual establece que no existen diferencias significativas entre las series (Figura N°12).

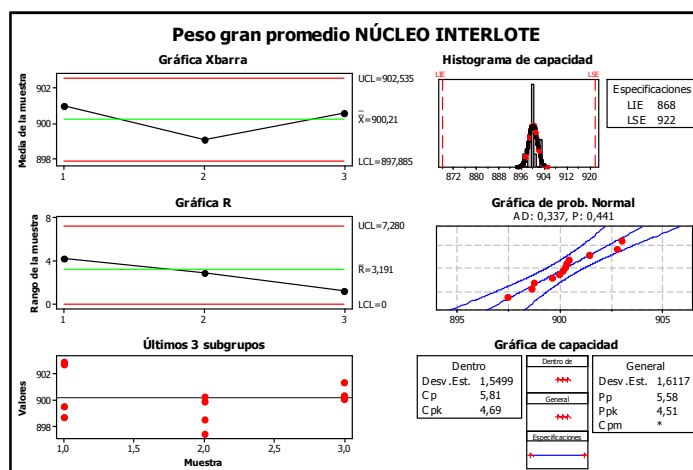


Gráfico N° 1. Gráfica, histograma de capacidad y resultados de Cp y Cpk para peso promedio núcleo en etapa de compresión

Peso promedio núcleos			
	Lote 1	Lote 2	Lote 3
	Serie: 2110079	Serie: 2110080	Serie: 2110081
INICIO	902,98 mg	897,43 mg	900,40 mg
X1	902,74 mg	898,60 mg	901,41 mg
X2	899,57 mg	900,31 mg	900,26 mg
FINAL	898,72 mg	899,98 mg	900,15 mg
Promedio	901,00	899,08	900,55
SD	2,17	1,32	0,58
RSD	0,24%	0,15%	0,06%
Test Anderson-Darling (p-value)	0,323	0,355	0,097
	Es razonable la distribución normal, no se rechaza la hipótesis de normalidad (H ₀)	Es razonable la distribución normal, no se rechaza la hipótesis de normalidad (H ₀)	Es razonable la distribución normal, no se rechaza la hipótesis de normalidad (H ₀)
Test ANOVA p-value	0,222		
	No existe diferencia significativa entre los lotes		

Figura N° 12. Resumen análisis estadístico de peso promedio en núcleos

Además, los parámetros críticos del proceso de compresión permanecieron constantes durante todo el proceso para los tres lotes manufacturados (Figura N°13). La determinación de la especificación para estos parámetros, son definidos dependiendo de la capacidad del equipo, número de punzones, dimensiones del comprimidos, peso y dureza aplicada.

En la etapa de recubrimiento, el peso promedio de los comprimidos recubiertos fue analizado una vez finalizado el proceso de recubrimiento, muestreado en tres zonas de la paila (superior, medio e inferior). Se observó para cada lote individualmente una distribución normal de los datos, de baja variabilidad intralote según los valores estadísticos SD y RSD (Figura N°14). Sin embargo, se observó que el proceso excede los límites de control en la gráfica X-barra, es

decir no está bajo control estadístico para medias muestrales, lo cual se justifica por el ajuste de peso en los lotes, además se obtuvo óptimos índices de capacidad, lo cual se ve reflejado en el histograma de capacidad (Gráfico N°2). Por otro lado, se observó que existe diferencia significativa entre los lote según el $p\text{-value}=0,001$, obtenido del Test de ANOVA.

Parámetros Críticos de Proceso									
N° serie	Velocidad de compresión RPM			Velocidad de compresión comp/hr			Amperaje		
	25-30 RPM			530-550 comp/hr			4,2-5,0 Ampere		
	2110079	2110080	2110081	2110079	2110080	2110081	2110079	2110080	2110081
OF	295977	295978	295979	295977	295978	295979	295977	295978	295979
Inicio	25	25	25	540	540	540	4,8	4,8	4,8
Hora 1	25	25	25	540	540	540	4,8	4,8	4,8
Hora 2	25	25	25	540	540	540	4,8	4,8	4,8
Hora 3	25	25	25	540	540	540	4,8	4,8	4,8
Hora 4		25			538			4,8	
Hora 5		25			538			4,8	
Final	25	25	25	540	538	540	4,8	4,8	4,8
Conforme?	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme

Figura N° 13. Control parámetros críticos etapa de compresión

Peso promedio			
CR			
	Lote 1	Lote 2	Lote 3
	Serie:2110079	Serie:2110080	Serie:2110081
Superior	904,7 mg	904,0 mg	899,3 mg
Medio	903,7 mg	902,6 mg	897,7 mg
Inferior	904,0 mg	901,3 mg	899,2 mg
Promedio	904,1 mg	902,6 mg	898,7 mg
SD	0,46	1,35	0,90
RSD	0,05	0,15	0,10
Test Anderson-Darling (p-value)	0,49	0,63	0,077
	Es razonable la distribución normal, no se rechaza la hipótesis de normalidad (Ho)		
Test ANOVA p-value	0,001		
	Existe diferencia significativa entre los lotes		

Figura N° 14. Resumen análisis estadístico de peso promedio en comprimidos recubiertos (CR)

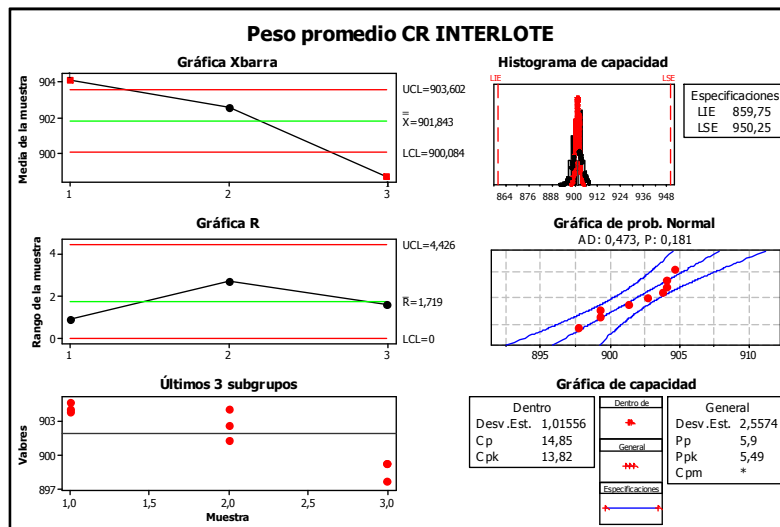


Gráfico N° 2. Gráfica, histograma de capacidad y resultados de Cp y Cpk para peso promedio para CR

Para complementar el estudio de variabilidad interlote del peso promedio de los comprimidos recubiertos, se recurrió al Test de Fisher y Test de t-student. El Test de Fisher, realiza una comparación entre las varianzas de dos series, en la cual se evidencian que las varianzas entre lotes cumplen con un $p\text{-value} \geq 0,05$, y por tanto no existe diferencia significativa entre ellas. Por otro lado, en el Test de t-student, al comparar los promedios entre lotes suponiendo varianzas iguales, se identifica diferencia significativa entre lotes, siendo el lote 3 el origen de la diferencia existente (Ver ANEXO). Sin embargo, los promedios obtenidos cumplen con la especificación y la capacidad del proceso (Cp y Cpk) intralote e interlote, cumpliendo la EPT aprobada de peso promedio para el producto final, de todos modos, resulta necesario realizar acciones preventivas en la etapa de compresión y recubrimiento para optimizar el proceso.

Cabe mencionar, que el proceso de recubrimiento es crítico, pues los comprimidos (núcleos) son sometidos a la aplicación de sucesivas capas de suspensión de recubrimiento (la cual formará parte del comprimido final, aumentando el peso final del mismo), y al mismo tiempo reciben aire a una determinada temperatura, que seca y fija la capa aplicada, y a la vez, evapora el agua y el alcohol contenido en los comprimidos (pérdida de peso). En consecuencia, el peso real del comprimido, antes y después de la etapa de recubrimiento, se debe obtener como base seca. En adición, se calculó la humedad relativa para núcleos y comprimidos recubiertos (Figura N°15) en balanza termogravimétrica, y se obtuvo una estimación del porcentaje real de ganancia de peso de los comprimidos recubiertos. Para obtener el peso en base seca, se consideró el valor promedio obtenido para núcleos y comprimidos recubiertos, pues de manera individual resulta imposible y no es representativo (Figura N°16).

Mediciones Humedad Núcleos y CR			
	Lote 1	Lote 2	Lote 3
Núcleo	-1,08%	-1,13%	-1,08%
	-1,10%		
CR	-0,88%	-0,80%	-0,78%
	-0,82%		

Figura N° 15. Cálculo humedad relativa de núcleos y CR

	Lote 1	Lote 2	Lote 3
Gran promedio NUCLEO base seca	891,13	889,00	885,84
Gran promedio CR base seca	896,91	895,42	891,55
Ganancia en mg	5,78	6,42	5,71
Ganancia en % en peso	0,64	0,71	0,64

Figura N° 16. Peso promedio en base seca y ganancia en peso de CR

El porcentaje de ganancia de peso cumple la especificación establecida en el master de fabricación (0,6% - 1,0%), por lo tanto la variabilidad encontrada en los pesos promedio no afecta el atributo crítico de calidad del producto final.

2- **Dureza promedio:** del mismo modo anteriormente descrito, se evaluó la dureza promedio para núcleos y comprimidos recubiertos. La especificación de dureza promedio es para comprimidos recubiertos, sin embargo se evaluó también para núcleos como control interno. Para núcleos el rango de control es entre 8-18 Kp, y para comprimidos recubiertos 6-30 Kp. Los resultados para núcleos se centraron en 13 Kp en los diferentes puntos muestreados, y para comprimidos recubiertos se centraron en 28 Kp. Para los núcleos, los resultados evidencian un proceso controlado y capaz de generar comprimidos de dureza promedio bajo especificación, cumpliendo con una distribución normal de sus datos y no existe diferencia significativa entre los lotes (Figura N°17). En contraparte, los datos obtenidos para los comprimidos recubiertos,

presentan variabilidad significativa entre los lotes, con un $p\text{-value}=0,00062$ para el Test de ANOVA, y óptimos estadísticos de SD y RSD (Figura N°18). Además, la distribución normal de los datos cumplen con un proceso capaz a corto (Cp) y largo plazo (Pp) cumpliendo las especificaciones para el producto terminado, pero no se encuentra centrado a largo plazo ($PpK < Pp$) (Gráfico N°3).

Dureza promedio Núcleos			
	Lote 1	Lote 2	Lote 3
	Serie: 2110079	Serie: 2110080	Serie: 2110081
INICIO	13,68	12,69	11,94
X 1	12,50	11,90	11,13
X 2	12,50	13,40	13,31
X 3	11,97	13,96	12,86
FINAL	12,65	14,12	13,59
Promedio	12,66	13,21	12,57
SD	0,63	0,92	1,02
RSD	4,95%	6,99%	8,10%
Test Anderson-Darling (p-value)	0,162	0,583	0,571
	Es razonable la distribución normal, no se rechaza la hipótesis de normalidad (Ho)	Es razonable la distribución normal, no se rechaza la hipótesis de normalidad (Ho)	Es razonable la distribución normal, no se rechaza la hipótesis de normalidad (Ho)
Test ANOVA p-value	0,469		
	No existe diferencia significativa entre los lotes		

Figura N° 17. Resumen análisis estadístico dureza promedio núcleos

Dureza promedio Comprimidos Recubiertos			
	Lote 1	Lote 2	Lote 3
	Serie: 2110079	Serie: 2110080	Serie: 2110081
SUPERIOR	27,62	27,15	28,29
MEDIO	27,02	27,07	28,44
INFERIOR	27,09	27,30	28,56
Promedio	27,24	27,17	28,43
SD	0,33	0,12	0,14
RSD	1,20%	0,43%	0,48%
	0,139	0,508	0,609
Test Anderson-Darling (p-value)	Es razonable la distribución normal, no se rechaza la hipótesis de normalidad (Ho)	Es razonable la distribución normal, no se rechaza la hipótesis de normalidad (Ho)	Es razonable la distribución normal, no se rechaza la hipótesis de normalidad (Ho)
Test ANOVA p-value	0,00062		
	Existe diferencia significativa entre los lotes		

Figura N° 18. Resumen análisis estadístico dureza promedio para CR

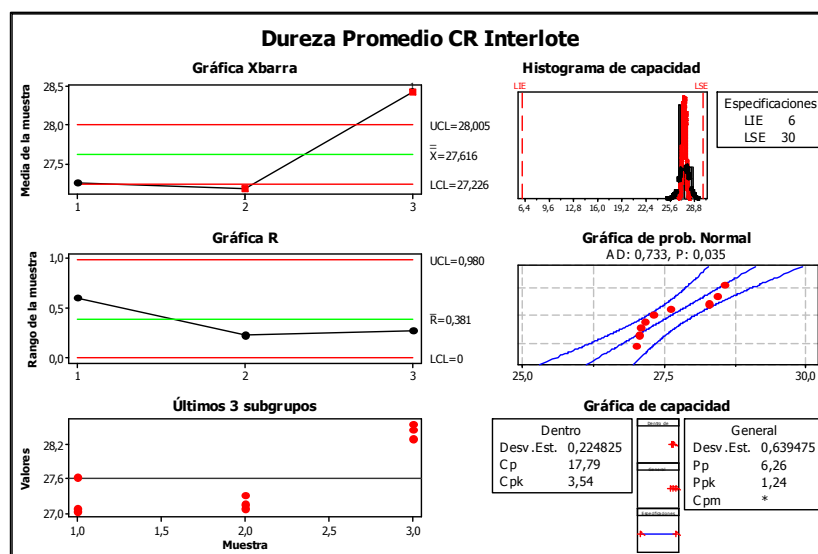


Gráfico N° 3. Gráfica, histograma de capacidad y resultados de Cp y Cpk para dureza promedio para CR

Para complementar el estudio de variabilidad interlote de dureza promedio de los comprimidos recubiertos, se recurrió al Test de Fisher y Test de t-student. El Test de Fisher, realiza una comparación entre las varianzas de dos series, en la cual se evidencian que las varianzas entre lotes cumplen con un $p\text{-value} \geq 0,05$, y por tanto no existe diferencia significativa entre ellas. Por otro lado, en el Test de t-student, al comparar los promedios entre lotes suponiendo varianzas iguales, se identifica diferencia significativa entre lotes, siendo el lote 3 el origen de la diferencia existente (Ver ANEXO). Sin embargo, los promedios obtenidos cumplen con la especificación y la capacidad del proceso (Cp y CpK) intralote e interlote, cumpliendo la EPT aprobada de dureza promedio para el producto final. Finalmente, resulta necesario realizar acciones preventivas, pues el valor PpK evidencia que a largo plazo el proceso tiene más probabilidades de descentrarse.

Una de las posibles razones de esta variabilidad recae en el método de aspersion de la suspensión de recubrimiento. El recubrimiento *per se* otorga una mayor dureza al núcleo, y dependiendo de las condiciones de aspersion utilizadas, se puede modificar la cantidad, velocidad, presión y el diámetro del abanico de aplicación. Para este proceso en particular, los parámetros críticos se vieron afectados por el ajuste necesario del equipo de recubrimiento, el cual fue sometido a precisos arreglos técnicos, días antes del comienzo del proceso (Figura N°19).

A pesar de esto, los valores obtenidos de dureza fueron aceptables, y el hecho solicita a un cambio en los límites de control para los parámetros críticos, y así evitar posibles no conformidades en un futuro siendo que los resultados son consistentes con un proceso capaz y estable.

	Velocidad paila (RPM)			T° Núcleos (°c)			Velocidad Bomba Peristáltica (psi)		
	3,0-6,0 RPM			25-30			2,0- 11,0		
N° serie	2110079	2110080	2110081	2110079	2110080	2110081	2110079	2110080	2110081
OF	295977	295978	295979	295977	295978	295979	295977	295978	295979
Hora 1	3,2	5,7	5	27	27	27	11	8,8	2
Hora 2	3,5	5,7	5	27	27	27	11	9	2
Hora 3	3,5			27			11		
Hora 4	4			27			12		
Hora 5	4,5			27			12		
Conforme?	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme

	Presión de atomización (bar)			Presión dinámica (pulg/C.A)			Presión estática (pulg/C.A)		
	1,0 - 2,0			0,15-0,30			-2,00 a -2,20		
N° serie	2110079	2110080	2110081	2110079	2110080	2110081	2110079	2110080	2110081
OF	295977	295978	295979	295977	295978	295979	295977	295978	295979
Hora 1	1,5	2	1	0,156	0,175	0,288	-2,02	-2,08	-2,143
Hora 2	2	2	1	0,156	0,175	0,28	-2,02	-2,08	-2,13
Hora 3	2			0,156			-2,02		
Hora 4	2			0,156			-2,02		
Hora 5	2			0,156			-2,02		
Conforme?	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme

Figura N° 19. Control de parámetros críticos etapa de recubrimiento

3- Dimensiones: son especificaciones del producto terminado: espesor, altura, y ancho del comprimido. En resumen, sus resultados (Figura N°20) no presentan variabilidad entre lotes y son estables durante el proceso.

	Dimensiones								
	Espesor			Diámetro			Ancho		
	Lote 1	Lote 2	Lote 3	Lote 1	Lote 2	Lote 3	Lote 1	Lote 2	Lote 3
Superior	6,50 mm	6,50 mm	6,46 mm	18,94 mm	18,96 mm	18,89 mm	9,97 mm	9,95 mm	9,93 mm
Medio	6,53 mm	6,49 mm	6,45 mm	18,94 mm	18,96 mm	18,93 mm	9,96 mm	9,96 mm	9,94 mm
Inferior	6,52 mm	6,53 mm	6,49 mm	18,94 mm	18,95 mm	18,92 mm	9,95 mm	9,95 mm	9,96 mm
Promedio	6,50 mm			18,94 mm			9,95 mm		
SD	0,03			0,02			0,01		
RSD	0,43			0,12			0,10		
Test Anderson-Darling (p-value)	0,301			0,055			0,896		
	Es razonable la distribución normal, no se rechaza la hipótesis de normalidad (Ho)			Es razonable la distribución normal, no se rechaza la hipótesis de normalidad (Ho)			Es razonable la distribución normal, no se rechaza la hipótesis de normalidad (Ho)		
Test ANOVA p-value	0,070			0,057			0,172		
	No existe diferencia significativa entre los lotes			No existe diferencia significativa entre los lotes			No existe diferencia significativa entre los lotes		

Figura N° 20. Resumen análisis estadístico de dimensiones para CR

4- Friabilidad: para los tres lotes este atributo cumple con la especificación, no mayor a 1%, y se mantienen valores estables alrededor de 0,26% (Gráfico N°4).

5- Valoración y uniformidad de contenido por variación de peso: la valoración fue obtenida para cada punto de muestreo por lote, cuyo resultado se utilizó para determinar la uniformidad de contenido por variación de peso de los mismos puntos.

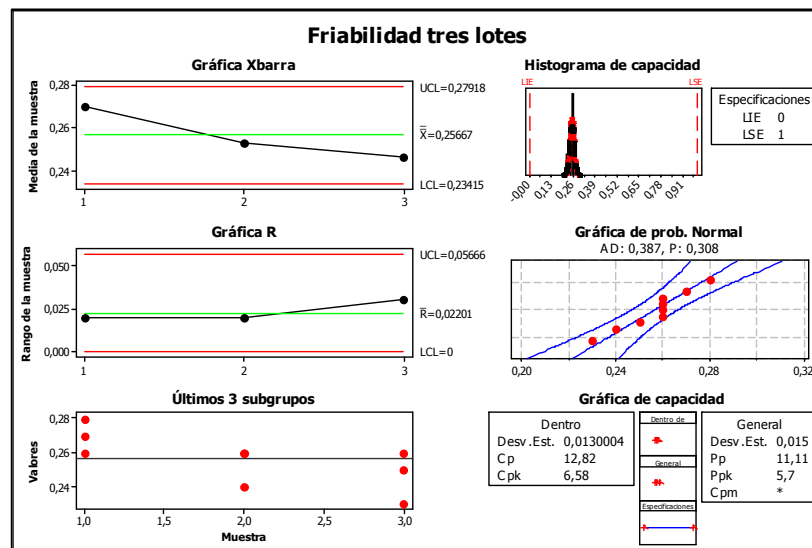


Gráfico N° 4. Gráfica, histograma de capacidad y resultados de Cp y Cpk para friabilidad en núcleos

Los resultados difieren por lote, pues poseen una valoración patrón diferente por punto muestreado. Los resultados para uniformidad de contenido por variación de peso evidencian que el proceso está bajo control estadístico, posee una distribución normal de sus datos, es capaz, y cumple con las especificaciones del producto (Gráfico N°5). Los valores CpK y PpK son menores a Cp y Pp respectivamente, lo cual evidencia que el proceso no está centrado y los resultados presentan una tendencia al límite superior. Además, no existen diferencias significativas entre los lotes fabricados, según $p\text{-value}=0,100$ para Test de ANOVA (Figura N°21).

Valoración y Uniformidad de contenido						
	Lote 1	Valoración	Lote 2	Valoración	Lote 3	Valoración
INICIO	908,88 mg	829,24 mg	901,06 mg	819,49 mg	898,87 mg	822,75 mg
MEDIO	901,32 mg	827,67 mg	896,57 mg	820,51 mg	900,89 mg	823,24 mg
FINAL	902,60 mg	825,15 mg	897,50 mg	821,00 mg	901,14 mg	819,15 mg
Promedio	904,27 mg		898,38 mg		900,30 mg	
	97,06 %		96,03 %		96,95 %	
SD	4,05 mg		2,37 mg		1,24 mg	
RSD	0,00 mg		0,00 mg		0,00 mg	
Test Anderson-Darling (p-value)	0,204		0,504		0,118	
	Es razonable la distribución normal, no se rechaza la hipótesis de normalidad (Ho)		Es razonable la distribución normal, no se rechaza la hipótesis de normalidad (Ho)		Es razonable la distribución normal, no se rechaza la hipótesis de normalidad (Ho)	
Test ANOVA p-value	0,100					
	No existe diferencia significativa entre los lotes					

Figura N° 21. Resumen análisis estadístico valoración y uniformidad de contenido en núcleos

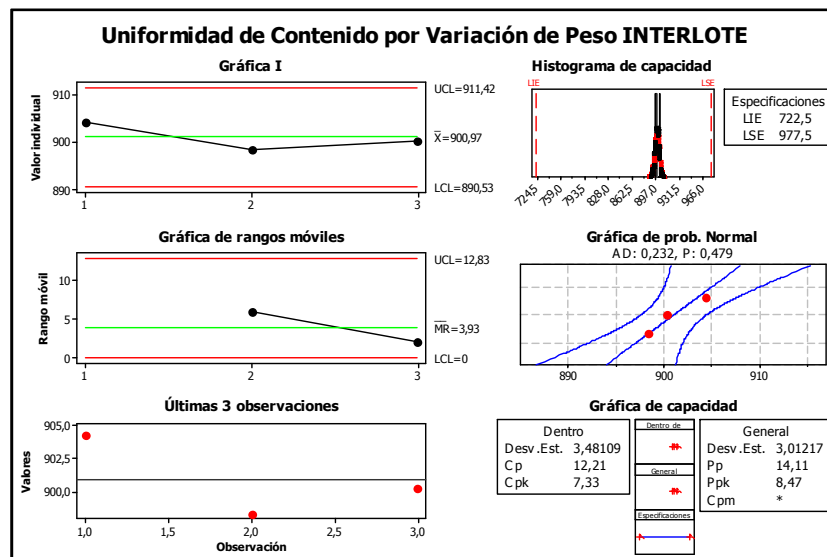


Gráfico N° 5. Gráfica, histograma de capacidad y resultados de Cp y Cpk para uniformidad de contenido por variación de peso

Los resultados para la valoración, evidencian un proceso bajo control estadístico, cuyos datos siguen una distribución normal, y capaz tanto a corto plazo como a largo plazo (Gráfico N°6). Sin embargo, presenta una diferencia significativa entre lotes, según $p\text{-value}=0,0065$ para el Test de ANOVA (Figura N°22). Para complementar el estudio de variabilidad interlote de valoración, se recurrió al Test de Fisher y Test de t-student. Los test realizados evidencian que las varianzas entre lotes cumplen con un $p\text{-value} \geq 0,05$, y por tanto no existe diferencia significativa entre ellas. Por otro lado, al comparar los promedios entre lotes suponiendo varianzas iguales, se identifica diferencia significativa entre lotes, siendo el lote 1 el origen de la diferencia existente (Ver ANEXO). Sin embargo, los promedios obtenidos cumplen con la especificación y la capacidad del proceso (C_p y C_{pK}) intralote e interlote, cumpliendo la especificación para la valoración del principio activo.

Valoración de Comprimidos			
	Lote 1	Lote 2	Lote 3
	Serie: 2110079	Serie: 2110080	Serie: 2110081
Inicio	829,24 mg	819,49 mg	822,75 mg
Medio	827,67 mg	820,02 mg	823,24 mg
Final	825,15 mg	821,00 mg	819,15 mg
Promedio	827,36	820,17	821,71
SD	2,06	0,77	2,23
RSD	0,25%	0,09%	0,27%
Test Anderson-Darling (p-value)	0,548	0,509	0,142
	Es razonable la distribución normal, no se rechaza la hipótesis de normalidad (H_0)	Es razonable la distribución normal, no se rechaza la hipótesis de normalidad (H_0)	Es razonable la distribución normal, no se rechaza la hipótesis de normalidad (H_0)
Test ANOVA	0,0065		
p-value	Existe diferencia significativa entre los lotes		

Figura N° 22. Resumen análisis estadístico de Valoración

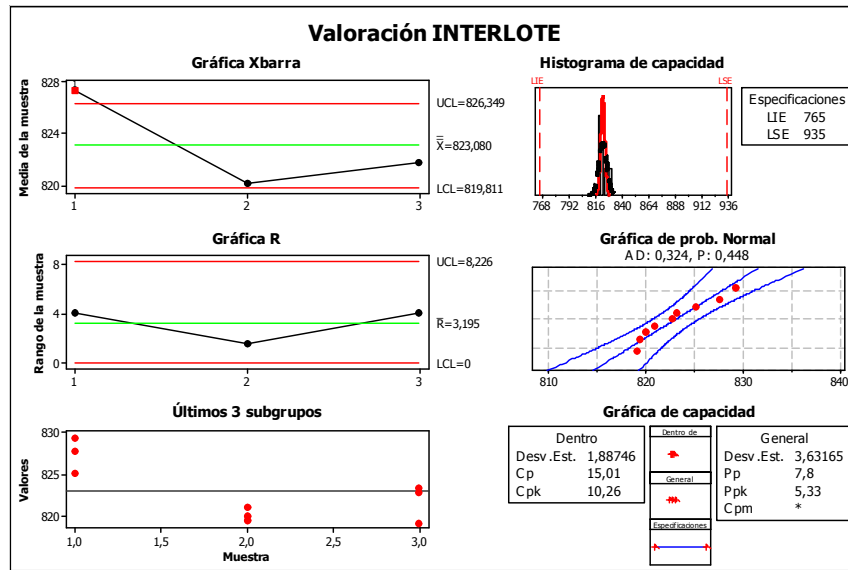


Gráfico N° 6. Gráfica, histograma de capacidad y resultados de Cp y Cpk para valoración

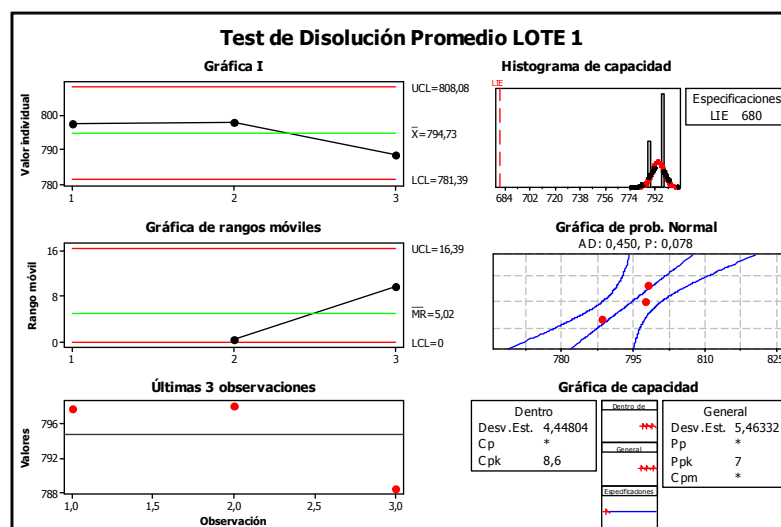
6- Disolución de comprimidos recubiertos: en los resultados de disolución se observa que el proceso está bajo control estadístico, es capaz y está centrado. La distribución de los datos para cada lote siguen una distribución normal, tanto intralote como interlote, y no existe variabilidad significativa entre los lotes fabricados, según $p\text{-value}=0,0585$ para Test de ANOVA (Figura N°23). Cabe destacar, que un $p\text{-value}$ cercano al límite de aceptación requiere de atención, pues existe el riesgo de encontrar significancia si el proceso no es controlado.

La especificación del test de disolución tiene solamente un límite inferior, como criterio de aceptación, equivalente a $Q=80\%$, es decir no menos del 80% de la cantidad teórica del principio activo disuelto a los 30 minutos. Para el cálculo de índices de capacidad, no es posible obtener Cp y Pp del proceso, pues se

requiere de un límite superior e inferior para su cálculo. Para cada uno de los lotes, el valor CpK y PpK cumple con su criterio de aceptación, es decir, el proceso produce comprimidos recubiertos cuyo test de disolución es capaz de generar resultados dentro de especificaciones y centrados (Gráfico N°7).

Disolución Promedio de Comprimidos			
	Lote 1	Lote 2	Lote 3
	Serie: 2110079	Serie: 2110080	Serie: 2110081
Superior	797,69 mg	793,49 mg	813,08 mg
Medio	798,08 mg	799,78 mg	804,47 mg
Inferior	788,43 mg	808,94 mg	812,71 mg
Promedio	794,73	800,74	810,09
SD	5,46	7,77	4,87
RSD	0,69%	0,97%	0,60%
Test Anderson-Darling (p-value)	0,078	0,573	0,08
	Es razonable la distribución normal, no se rechaza la hipótesis de normalidad (Ho)	Es razonable la distribución normal, no se rechaza la hipótesis de normalidad (Ho)	Es razonable la distribución normal, no se rechaza la hipótesis de normalidad (Ho)
Test ANOVA	0,0585		
p-value	No existe diferencia significativa entre los lotes		

Figura N° 23. Resumen análisis estadístico de disolución comprimidos recubiertos



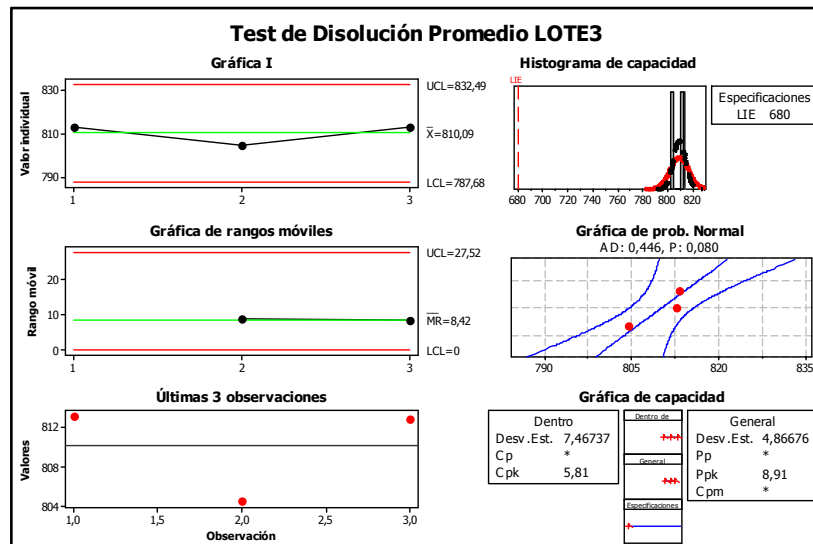
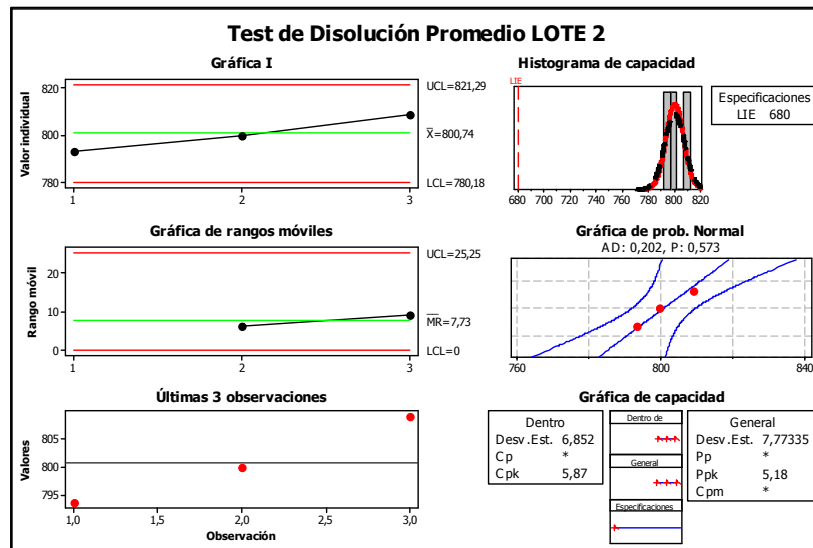


Gráfico N° 7. Gráfica, histograma de capacidad y resultados de Cp y Cpk para test de disolución comprimidos recubiertos lote 1, 2 y 3

7- Compuestos relacionados: No se detectó presencia de productos de degradación en las muestras tratadas, por lo tanto la cuantificación no resulta significativa para el test. En consecuencia, no fue posible realizar análisis estadístico y se da conformidad al test.

8- Envasado primario: en el control de parámetros críticos de envasado primario no se detectaron no conformidades (Figura N°24). Cabe mencionar, que el envasado comenzó con el lote 3, el cual se vio afectado por el ajuste inicial de la blistera, razón por la cual la velocidad inicial fue menor a la comúnmente utilizada para este producto. Posteriormente, se continuó con el lote 2 y finalmente el lote 1, el cual tardó menos tiempo en envasar por la cantidad reducida de comprimidos en comparación al resto de los lotes, debido al ajuste inicial de la comprimidora.

Por otro lado, la inspección visual de los blíster cumple con el control de ausencia de polvo, integridad de los alvéolos, blíster limpio con su debida impresión en papel aluminio, ausencia de comprimidos en mal estado, con manchas o partículas extrañas. Además, los blíster cumplieron satisfactoriamente con el test de hermeticidad durante todo el proceso de envasado primario.

Parámetros Críticos de Proceso												
	T° de formado superior			T° de formado inferior			T° de sellado			Velocidad (Golpes por minuto)		
	110 °c -125 °c			110 °c -125 °c			165 °c - 175 °c			40-45		
N° serie	2110079	2110080	2110081	2110079	2110080	2110081	2110079	2110080	2110081	2110079	2110080	2110081
OF	295977	295978	295979	295977	295978	295979	295977	295978	295979	295977	295978	295979
Inicio	112	112	110	112	112	110	170	170	170	41	41	30
Hora 1	112	112	110	112	112	110	170	170	170	41	45	30
Hora 2		112	110		112	110		170	170		45	30
Hora 3			110			110			170			45
Final	112	112	110	112	112	110	170	170	170	41	45	45
Conforme?	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme

Figura N° 24. Control de parámetros crítico etapa envasado primario

Finalmente, el detalle de los cálculos realizados en cada prueba realizada y los datos crudos de todos los análisis realizados para la validación de proceso del producto, se adjuntan en anexos en un CD.

VI- CONCLUSIONES

Se realizó una evaluación retrospectiva de los últimos 19 *batch records* del producto, para evaluar la tendencia de los atributos de calidad, y se realizó un análisis de riesgo (FMECA), del cual se implementaron nueve oportunidades de mejora en el máster de fabricación y envasado primario, permitiendo identificar y controlar los puntos críticos del proceso.

Se garantizó, como pre-requisitos para la validación de proceso, la calificación de los equipos implicados en la línea de fabricación y envasado del producto, una metodología analítica validada, instrumentos y equipos de laboratorio calibrados y/o calificados, personal capacitado y calificado para las funciones correspondientes.

Se utilizaron herramientas de control estadístico de proceso, obteniendo resultados fiables, y contribuyendo a la mejora continua de la calidad de los productos, ya que provee un mayor entendimiento de la naturaleza y causa de la variabilidad en los procesos.

Se redactó exitosamente el protocolo de validación de proceso, el cual fue aprobado para su ejecución.

Se realizó en su totalidad una validación de proceso para una forma farmacéutica comprimido con recubrimiento pelicular de liberación

convencional, consistente en una etapa de compresión directa, recubrimiento pelicular y envasado primario. Se redactó finalmente, el informe de validación de proceso, cuyo proceso fue validado cumpliendo con las especificaciones para cada etapa.

VII- BIBLIOGRAFÍA

1. Guidance for Industry. Process Validation: General Principles and Practices. U.S. Department of Health and Human Services, *Food and Drug Administration*. Enero 2011.
2. URIBE Zaldivar, Susana. Buenas Prácticas de Validación, Aspectos Clave a Considerar. En: Curso de Buenas Prácticas de Validación: 10 y 11 de septiembre de 2012. Santiago, Chile.
3. BARRIOS, Rina. Validación, Control Estadístico de Procesos. Guate Farma. Décima edición. Julio 2012.
4. Aprueba Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos de Uso Humano. Ministerio de Salud, Subsecretaría de Salud Pública. Decreto Supremo N°3 de 2010. Biblioteca del Congreso Nacional de Chile, Santiago. Enero 2010.
5. Guía de Inspección de Buenas Prácticas de Manufactura (GMP) para la industria de productos farmacéuticos, Capítulo Validación. Instituto de Salud Pública de Chile, Departamento de Control Nacional, Subdepartamento de Fiscalización. Gobierno de Chile. Julio 2010.
6. BASAK SCh, Kumar KS y Ramalingan M. Design and release characteristics of sustained release tablet containing metformin HCl. *Brazilian Journal Of Pharmaceutical Sciences*, 44(3): 477-483, Jul. 2008.

7. PMV 01/06, Plan Maestro de Validación. Departamento de Validación. Laboratorio Maver S.A: 18 -19, 2011.
8. MINITAB® Versión 15. IV. Capacidad de proceso. [en línea] < http://www.uoc.edu/in3/emath/docs/SPC_6.pdf > [consulta: 03 octubre 2012]

VIII- ANEXOS

ANEXO A-1. Análisis de riesgo FMECA

ANEXO A-2. Evaluación retrospectiva del producto

ANEXO A-3. Análisis no conformidad

ANEXO A-4. Registro de datos y resultados identidad, valoración y compuestos relacionados

ANEXO A-5. Registro de datos y resultados peso promedio de comprimidos

ANEXO A-6. Registro de datos y resultados dureza promedio de comprimidos

ANEXO A-7. Registro de datos y resultados friabilidad de comprimidos

ANEXO A-8. Registro de datos y resultados uniformidad por variación de peso de comprimidos

ANEXO A-9. Registro de datos y resultados dimensiones y cumplimiento de recubrimiento de comprimidos

ANEXO A-10. Registro de datos y resultados test de disolución de comprimidos

ANEXO A-11. Registro de datos y resultados integridad y hermeticidad de blíster

