



**FACULTAD DE FARMACIA
ESCUELA DE QUÍMICA Y FARMACIA**

**VALIDACIÓN PROCESO FABRICACIÓN
HIDROXICLOROQUINA
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

INTERNADO PARA OPTAR AL TÍTULO DE QUÍMICO FARMACÉUTICO

JOSÉ MIGUEL RAMÍREZ MORAGA

**DIRECTORES DE INTERNADO: QF. PATRICIA CARREÑO G
QF. OSVALDO JOPIA G**

**VALPARAÍSO
2014**

*Dedicada a todas las personas que creyeron en mí
y me apoyaron en este largo camino*

Agradecimientos

Primeramente quiero agradecer a Dios por darme la fortaleza y la fe para creer en mí y que sería capaz de derrotar la adversidad.

A mi familia por ser el pilar y sustento para llevar a cabo esta odisea, sin ustedes no podría haber realizado este sueño, en especial a mi hermano Floppy que siempre me acompañó en mis noches de estudio, a la Lola y al Beno, mis padres, por darme el cariño y el apoyo para volver a levantarme, a la familia de mi hermano Pablo por acogerme meses en su hogar y a la familia de mi hermana Susan por preocuparse y darme apoyo también cuando lo necesité.

A mis directores de internado, a la profesora Patricia por darme la oportunidad de realizar este internado, gracias por creer en mí, y al señor Osvaldo por recibirme en Instituto Sanitas, muchas gracias por sus consejos y recordarme lo que quiero ser en la vida.

Quiero agradecer al equipo de aseguramiento de la calidad de Instituto Sanitas por darme la oportunidad de realizar mi internado en el transcurso de un año, apoyándome en la adversidad y las dificultades que se presentaron para poder sacar este proyecto adelante. A los operarios de fabricación, sin ustedes mi labor no hubiese sido fructífera, gracias por darme los conocimientos prácticos. A mis jefes de producción, muchas gracias por darme la oportunidad gigantesca de poder aplicar lo que más disfruto en la vida, producir. Al departamento de mantención, gracias por enseñarme cómo funcionan los equipos, y al departamento de desarrollo, gracias por prestarme sus reactivos y equipos para poder hacer mis análisis y la buena onda, me sentí como en casa.

Gracias a mis amigos y amigas de la Universidad, con ustedes aprendí a ser persona, en especial al team RATI, amigos, los quiero mucho y siempre recordaré esas conversas en el pasto de la facultad y los partidos de ping pong, espero que hagamos esa pyme ancestral algún día.

Y finalmente quiero agradecer a mi pilar en la vida, mi complemento, aquella persona que vive en mí y que me dio, da y dará la fortaleza para siempre salir adelante, Elita, mi compañera de vida, gracias totales.

Índice

Introducción.....	1
Objetivo General	9
Objetivos Específicos.....	9
Metodología	10
Descripción del producto comprimidos recubiertos 200 mg.....	11
Especificaciones Producto Terminado.....	12
Equipos	13
Instrumentos	14
Etapas Proceso Prevalidado: Diagrama de flujo	15
Etapas de la validación	16
Método de Muestreo	17
Análisis y criterios de aceptación de muestras.....	20
Análisis estadístico	23
Resultados y discusión	24
Parámetros críticos del proceso	24
Etapa de mezclado final.....	25
Etapa de Compresión	26
Etapa de recubrimiento	34
Etapa de acondicionamiento primario (blisteado)	36
Capacidad de proceso.....	37
Conclusiones.....	39
Bibliografía	40
Anexos	43

Resumen

El objetivo de la industria farmacéutica es producir medicamentos de calidad, seguros y eficaces, para cumplir esto, las buenas prácticas de manufactura constituyen el factor que asegura que el producto sea reproducible lote a lote, utilizando la validación de procesos productivos como herramienta.

Este internado fue desarrollado en el Instituto Sanitas con el fin de validar concurrentemente el proceso de fabricación de hidroxycloroquina sulfato comprimidos recubiertos 200 mg.

Para cumplir este objetivo se validó un lote industrial de producción y mediante el análisis de riesgo se establecieron los parámetros críticos del proceso y además los atributos críticos de calidad. Con la información obtenida en la prevalidación se confeccionó el protocolo de validación del proceso en base al plan maestro de validaciones que describió todas las actividades a realizar. Una vez aprobado este protocolo, se ejecutó la validación empleando tres lotes consecutivos del producto y se evaluó su desempeño utilizando herramientas estadísticas para verificar la estabilidad del proceso. Finalmente, se elaboró el informe de validación que contiene los resultados obtenidos, las desviaciones encontradas y la documentación exigida por la autoridad sanitaria.

Debido a que se comprobó que el proceso de fabricación de hidroxycloroquina sulfato 200 mg comprimidos recubiertos, cumple con los criterios de validación, se encuentra estandarizado, es estable y capaz, se estableció esta validación de proceso como validada.

Summary

The pharmaceutical industry objective is to produce quality, safe and effective medicines. Good manufacturing practices are the main factor which assures that the product is reproducible batch-to-batch, using the product validation process as a tool.

This study was developed at the Instituto Sanitas in order to validate concurrently the manufacturing process of hydroxychloroquine sulphate - 200 mg coated tablets.

To achieve this objective a production scale batch was validated and using risk analysis critical process parameters and also critical quality attributes were established. With the obtained information in the prevalidation the process validation protocol was prepared based on the validation master plan which described all the activities to be developed. Once this protocol was approved, the validation was done using three consecutive product batches and their performance was evaluated using statistics tools to verify the process stability. Finally, the validation report was elaborated that contains the results, founded deviations and required documentation by the sanitary authority.

Due to it was proved that hydrochloroquine sulphate 200 mg, coated tablets manufacturing process complies the validation criteria and it is standardized, stable and capable, this process validation was established as approved.

Introducción

La misión social de la industria farmacéutica es dar acceso a medicamentos a la población, y su objetivo principal es que éstos sean de calidad, seguros y eficaces (Salazar, 1997).

Gestión de calidad se define como “el aspecto de la función directiva que determina e implementa la política de calidad”, y dentro de sus elementos básicos se encuentra un sistema de calidad que abarca la estructura organizacional, procedimientos, procesos y recursos, y además las acciones sistemáticas necesarias para asegurar la confianza de que un producto o servicio cumple los requisitos de calidad, o sea, que es apto para el uso. Por lo anterior, el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) constituye una herramienta fundamental que permiten alcanzar dichos objetivos y es el factor que asegura que los productos se fabriquen en forma uniforme y controlada, de acuerdo con las normas de calidad adecuadas al uso que se pretenden dar a los productos, y conforme a las condiciones exigidas para su distribución y uso, estando orientadas a disminuir los riesgos inherentes en cualquier producción farmacéutica (ISP, 2013b).

El Instituto de Salud Pública de Chile (ISP) es la autoridad encargada, en todo el territorio nacional, de la regulación sanitaria de los medicamentos producidos por la industria farmacéutica, y debe fiscalizar el cumplimiento de las disposiciones que sobre esta materia contiene el Código Sanitario, a través de la Norma Técnica BPM (ISP, 2013b; MINSAL, 2013). Esta norma, basada en el informe 37 de la Organización Mundial de la Salud (OMS), contiene los requisitos exigidos en Chile para el correcto funcionamiento de un laboratorio farmacéutico, incluyendo la fabricación de formas farmacéuticas sólidas, y tiene como objetivo principal asegurar que el producto no solamente cumple con las especificaciones de calidad finales, sino que se ha elaborado mediante los mismos procedimientos y en iguales condiciones cada vez que se fabrica un nuevo lote de producción (ISP, 2013b).

La forma de comprobar y documentar la efectividad, repetibilidad y consistencia del proceso de fabricación es mediante la validación del proceso de manufactura (Dekker, 2003). Esto se define como la recolección y evaluación de datos, desde el diseño del proceso y a través de la producción industrial, que consolida evidencia científica de que el proceso es capaz de

proporcionar consistentemente, productos de calidad (FDA, 2011). Por lo anterior, la validación de procesos implica una serie de actividades que tienen lugar durante el ciclo de elaboración del medicamento, cada etapa crítica del proceso de fabricación debe estar validada. Además, otras etapas del proceso se deben encontrar bajo control para maximizar la probabilidad que el producto terminado sistemática y predeciblemente cumpla todas las especificaciones de calidad y diseño (Salazar, 1997).

Actualmente, existen diversos tipos de validación, los que se detallan en la siguiente tabla (Martínez, 2012; ISP, 2013b).

Tipo	Características
Retrospectiva	Evaluación de la experiencia pasada de fabricación bajo la condición de que la composición, procedimientos y equipos se mantengan inalterados
Concurrente	Realización del proceso de validación a un mínimo de 3 lotes industriales, destinados a ser comercializados y establecer la evidencia documentada de la misma, en base a los resultados obtenidos durante el proceso
Prospectiva	Se lleva a cabo durante la etapa de desarrollo en base a un análisis de riesgo del proceso de producción que se desglosa en pasos individuales; luego éstos son evaluados en base a la experiencia pasada para determinar si pueden llevar a situaciones críticas
Esbelta	Establece evidencia documentada de que un proceso hace lo que está previsto basado en resultados que consideran en su estudio la identificación de atributos críticos de calidad y enfatizar la calidad por diseño, disminuyendo así los desperdicios y reduciendo costos
Tiempo real	Cumplimiento de atributos y parámetros de calidad hasta el fin del ciclo de vida del producto, su revisión lote a lote y está basada en el conocimiento del proceso

Tabla N°1: Tipos de validación de proceso.

De esta manera la validación del proceso de manufactura es esencial para lograr el cumplimiento de las BPM, logrando así garantizar la obtención de productos de calidad. El Decreto 159/13 del ISP establece que la documentación asociada a la validación incluye procedimientos operativos estándar o standard (POS), especificaciones de calidad, Plan Maestro de Validación (PMV), protocolos e informes de calificación y protocolos e informes de validación.

El PMV es un documento que establece el plan de validación global del laboratorio, resume la filosofía y el enfoque general a ser usado para establecer un desempeño adecuado y debe contener como mínimo lo siguiente (ISP, 2013b):

- Manual de calidad.
- Estructura organizativa de las actividades de validación.
- Resumen de instalaciones, sistemas, equipos y procesos que se deben validar.
- Formato de la documentación: el formato que se emplea para los protocolos e informes.
- Planificación y calendario.
- Control de cambios.
- Referencias a documentos anteriores.

Como requisito para la validación de procesos, previamente se debe contar con todos los equipos a utilizar calificados y los instrumentos calibrados, tanto en la línea de fabricación como en el área de envase/empaque. Además, la metodología analítica empleada en el producto y los sistemas de apoyo crítico (SAC) como el sistema de agua purificada así como el de ventilación, calentamiento y acondicionamiento de aire (HVAC) deben estar debidamente calificados y/o validados (Instituto Sanitas, 2012)

La implementación del trabajo de validación requiere importantes recursos que se detallan en la siguiente tabla.

Recurso	Descripción
Tiempo	Trabajo de validación sujeto a rigurosos cronogramas
Financiero	Personal especializado, considera la toma de muestras que resulta en una disminución en el rendimiento normal de los lotes de producto terminado a comercializar
Humano	Expertos en un equipo multidisciplinario, que comprenda aseguramiento de calidad, ingeniería, fabricación y otras disciplinas

Tabla N°2: Recursos utilizados en trabajos de validación.

Previo a la validación, es conveniente realizar una prevalidación, que consiste en un seguimiento a un lote de producción industrial con el objetivo de optimizar cada etapa del proceso

de fabricación, identificando los parámetros críticos que generan un impacto directo sobre los atributos de calidad del producto, con la finalidad de obtener la información necesaria para agregar los nuevos parámetros al modo de operación y realizar el análisis de riesgo para evaluar el impacto que producen estas nuevas actualizaciones al proceso (Instituto Sanitas, 2012).

Un atributo crítico de calidad (ACC) es una propiedad o característica física, química, biológica o microbiológica, que debe estar dentro de unos límites, rango o distribución adecuados, que conjuntamente con un parámetro crítico de proceso (PCP), aquel cuya variabilidad tiene un impacto sobre un ACC, debe ser monitoreado o controlado para asegurar que el proceso produce la calidad deseada de un producto (FDA, 2009).

El Protocolo de Validación (PV) es un documento que describe las actividades a desarrollar en una validación y detalla (Salazar, 1997):

- Objetivos del estudio y responsabilidades del personal.
- Tipo de validación a realizar y tamaño de lote.
- Fórmula cualitativa y cuantitativa.
- Fase operativa, equipos e instrumentos.
- Descripción del proceso de fabricación, envase y empaque.
- Análisis de riesgo y etapas de validación.
- Parámetros críticos del proceso y atributos críticos a evaluar.
- Plan de muestreo.
- Boletines de análisis de materias primas, graneles y producto terminado.
- Validación de limpieza de los equipos a utilizar.
- Metodología analítica validada y vigente para el producto en estudio.
- Análisis estadístico para el procesamiento de datos.

Antes de su aplicación, el protocolo debe ser revisado y aprobado por el comité encargado de validaciones del laboratorio. Luego de esto se puede dar inicio a la validación ejecutando el protocolo en cada una de las etapas del proceso (Instituto Sanitas, 2012).

El informe de validación es un documento que reúne y sintetiza los registros y resultados obtenidos y puede contener propuestas para el mejoramiento de procesos y/o equipamiento. Los resultados deben ser evaluados, analizados y comparados contra los criterios de aceptación determinados en el protocolo de validación (ISP, 2013b).

La hidroxicloroquina es un principio activo indicado fundamentalmente en malaria, artritis reumatoidea, lupus eritematoso sistémico y usado ocasionalmente en otras enfermedades reumáticas como artritis crónica juvenil, espondiloartropatías (espondilitis anquilosante y artritis psoriásica), reumatismo palindrómico, fascitis eosinofílica, lupus discoide, dermatomiositis infantil, síndrome de Sjögren, artrosis erosiva de las manos y enfermedad por depósito de pirofosfato cálcico (Zvi et al. 2012).

Este principio activo es un derivado 4-aminoquinolínico que ejerce su efecto inmunomodulador interfiriendo con la acidificación lisosomal, inhibiendo la proteólisis, fagocitosis, presentación del antígeno y el posterior desarrollo de la respuesta inmunológica humoral, disminuye la producción de citoquinas mediadoras de macrófagos (IL-1 y IL-6) e inhibe la fosfolipasa A2 y la consecuente antagonización del efecto de prostaglandinas que son inductoras de inflamación. Además, este principio activo parece tener un impacto a través de la inhibición de los receptores tipo toll (TLR intracelular) particularmente TLR 9. Esta molécula se caracteriza por tener una vida media larga, baja toxicidad y costo (Flores, 2003, Katz y Russell, 2011).

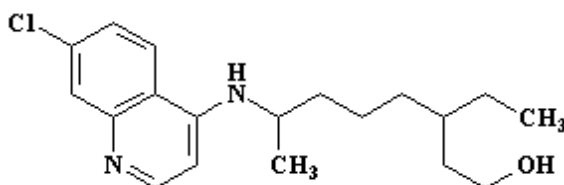


Imagen N°1. Molécula de Hidroxicloroquina

Este principio activo se clasifica en el grupo II, baja solubilidad y alta permeabilidad, del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB), que es un marco científico que agrupa los principios activos según su solubilidad acuosa y permeabilidad intestinal y deben demostrar bioequivalencia in vivo (FDA-NICHHD, 2011).

La bioequivalencia es el atributo de un medicamento respecto de un referente, en donde ambos poseen diferentes orígenes de fabricación, contienen igual principio activo en la misma cantidad y son similares en cantidad y velocidad de fármaco absorbido, al ser administrados por vía oral, dentro de límites razonables, establecidos por procedimientos estadísticos (FDA, 2000). El propósito de la bioequivalencia es demostrar que dos medicamentos, que cumplen las condiciones antes señaladas, son equivalentes en términos de calidad, eficacia y seguridad en el paciente (ISP, 2007).

La validación de proceso es un requisito fundamental para la presentación de estudios de bioequivalencia ante el ISP, ya que demuestra que el proceso de manufactura del producto se encuentra bajo control y es reproducible lote a lote (ISP, 2007).

El análisis estadístico de los datos obtenidos durante la validación de proceso, permite evaluar el comportamiento intra e interlote del proceso en estudio y comprobar su confiabilidad al demostrar que se cumple con los criterios de aceptación planteados para el proceso. Dentro del análisis estadístico tenemos lo siguiente (Acosta et al., 2008; ISP, 2013a):

- Histograma de frecuencia: se utiliza para evaluar la forma y dispersión de los datos de un proceso, donde la superficie de cada barra es proporcional a la frecuencia de los valores representados. Si los datos forman una distribución normal (campana de Gauss), indica que las fluctuaciones del sistema se deben a causas naturales.
- Gráfico de distribución normal: Este gráfico que refleja la exactitud del proceso, esquematiza los datos del proceso indicando la media de las muestras, y estableciendo los límites superior e inferior en base a esta media y a las desviaciones estándar de las muestras.

- Análisis de varianza (ANOVA): Este test tiene como objetivo establecer que los lotes en estudio son estadísticamente iguales (medias de la población), se realiza mediante el programa Excel® y se registra p-value obtenido ($p \text{ value} \geq 0,05$), además el F calculado $< F$ tabulado y considera H_0 = las medias de una población son iguales y H_1 = por lo menos hay una media diferente al resto.
- Test de Bartlett para homogeneidad de varianzas: este test establece homogeneidad de las varianzas en los lotes, no es robusto si las muestras de las poblaciones a las cuales se aplicaron los tratamientos no se distribuyen normalmente. La prueba de Bartlett permite saber, en función de la probabilidad, si la discrepancia entre varianzas fue dada por el azar o por otros factores de error no deseados por el experimentador. Se aplica el programa Stata® y se registra el p-value obtenido ($p \text{ value} \geq 0,05$). Considera H_0 = las medias de una población son iguales y H_1 = por lo menos hay una media diferente al resto.
- Test de Shapiro-Wilk: este test se usa para contrastar la normalidad de un conjunto de datos y es uno de los test más potentes para el contraste de normalidad, sobre todo para muestras pequeñas ($n < 50$). La hipótesis nula que se plantea es que una muestra proviene de una población normalmente distribuida, se analiza mediante el programa Stata® y se registra el p-value obtenido ($p \text{ value} \geq 0,05$). Considera H_0 = la variable aleatoria tiene una distribución normal y H_1 = la variable aleatoria no tiene una distribución normal.
- Índice de capacidad potencial de proceso (C_p): establece una relación entre los límites de especificación y la variabilidad del proceso e indica si el proceso es capaz, según la distribución de los datos entre los límites de especificación, permitiendo evaluar la habilidad del proceso para fabricar el producto dentro de las especificaciones. Un $C_p \geq 1$ demuestra que la capacidad del proceso satisface las especificaciones (Minitab, 2014).

$$C_p = (LES - LEI) / 6\sigma$$

$$C_{ps} = (LES - \mu) / 3\sigma$$

$$C_{pi} = (\mu - LEI) / 3\sigma$$

Donde:

μ = Promedio práctico de subgrupos

σ/c_4 = Desviación estándar poblacional

C_4 = factor de corrección

LES = Límite de Especificación Superior

LEI = Límite de Especificación Inferior

Conjuntamente, existe el índice de capacidad real de proceso (Cpk), valor que caracteriza la relación existente entre la media del proceso y su distancia al límite de especificación. Este índice permite saber si la media natural del proceso se encuentra centrada o no con relación al valor nominal del mismo. $C_{pk} \geq 1$ establece que un proceso opera dentro de especificación (Fundibeq, 2002).

$$C_{pk} = (1-K) T / 6\sigma$$

Donde;

$$K = |N - \mu| / 0,5T$$

N = Valor medio teórico

T = Distancia o amplitud entre límites de especificaciones

En Chile, la política nacional de medicamentos del 2004 señala que los medicamentos, deben cumplir requisitos de calidad, eficacia, seguridad y equivalencia terapéutica, para asegurar la intercambiabilidad, con el fin de que el Estado pueda garantizar el acceso y disponibilidad a medicamentos eficaces y seguros a la población. Por lo anterior, un producto para la obtención del estado de Equivalente Terapéutico, se debe probar en forma documentada que el proceso cumple con las especificaciones y es reproducible lote a lote.

Objetivo General

Validar, en forma concurrente, el proceso de manufactura de comprimidos recubiertos de hidroxiclороquina sulfato 200 mg del Instituto Sanitas S.A.

Objetivos Específicos

1. Realizar la prevalidación a un lote de producto para optimizar el proceso productivo.
2. Confeccionar el protocolo de validación del producto en base al Plan Maestro de Validación de Instituto Sanitas S.A. y al análisis de riesgo realizado para el proceso en estudio.
3. Ejecutar la validación del proceso empleando tres lotes consecutivos del producto.
4. Elaborar el informe de validación luego del análisis de los resultados.

Metodología

En primer lugar, se analizó el proceso de manufactura revisando las planillas de fabricación y de envase-empaque de 2 lotes anteriores de hidroxiquinolina sulfato 200 mg comprimidos recubiertos. Luego se definieron los parámetros a evaluar en la etapa de prevalidación.

La prevalidación se realizó estudiando el comportamiento de un lote de producto y se documentaron las etapas del proceso de fabricación y envase empaque, incluyendo todas las observaciones pertinentes para las futuras actualizaciones de los modos de operación.

En base a los resultados de prevalidación, se realizaron los análisis estadísticos y analíticos correspondientes para evaluar el comportamiento del proceso y efectuar cambios, ajustes y/o actualizaciones de los modos de operación de fabricación y envase empaque, justificando la incorporación de éstos, si es que fuesen necesarios.

A continuación, el protocolo de validación se confeccionó en base la información obtenida tras la prevalidación, siguiendo el PMV de Instituto Sanitas S.A. estableciendo parámetros críticos a controlar y los atributos de calidad en que inciden, mediante el análisis de riesgos, ensayos a realizar y criterios de aceptación a aplicar.

Posteriormente, el protocolo de validación fue revisado y aprobado por el comité encargado de validaciones. Con este protocolo, revisado y aprobado, y contando con la metodología analítica del producto a fabricar validada, se comenzó la validación del proceso analizando tres lotes consecutivos de producto y ejecutando el protocolo en cada etapa del proceso.

Los datos de cada lote de producto se analizaron estadísticamente para asegurar que cumplieron con los criterios de aceptación planteados para el proceso demostrando la confiabilidad de éste.

A continuación, se elaboró el informe de validación con los resultados de la validación según se indica en el PMV de Instituto Sanitas S.A. y se comparó el comportamiento entre los lotes informando las desviaciones y/o no conformidades que se presentaron durante el proceso.

Luego, el informe de validación fue entregado al comité encargado de validaciones para su revisión y aprobación y se establecieron actividades para conservar el estado validado.

Descripción del producto comprimidos recubiertos 200 mg

Etapa de fabricación	Materia Prima Núcleo
	Hidroxiclороquina sulfato
	Almidón de maíz pregelatinizado
	Celulosa microcristalina
	Estearato de magnesio
	Glicolato de almidón sódico
	Lactosa monohidrato
	Lauril Sulfato de Sodio
	Polivinil pirrolidona Sódica 30 (PVP)

Tabla N°3: formula cualitativa comprimido

Materias Primas Recubrimiento Comprimido
Opadry® Blanco II (85F28751)
Agua Purificada

Tabla N°4: formula cualitativa recubrimiento

Materiales Acondicionamiento Primario
Aluminio
PVC Cristal

Tabla N°5: Materiales envase-empaque

Especificaciones Producto Terminado

Al momento de registrar un producto farmacéutico, el ISP aprueba las especificaciones para el producto terminado, que indican todos los ensayos y características físico-químicas 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 de calidad exigidas por la autoridad sanitaria para el producto terminado, se muestran en la Tabla N°6.

Característica	Especificación
Forma farmacéutica	Comprimido recubierto, oblongo, biconvexo
Grabados, ranurados	Ranurado en ambas caras
Color	Núcleo blanco. Comprimido recubierto blanco
Olor	Inodoro
Dimensiones (mm)	
Diámetro	6,2 – 7,2
Espesor	4,2 – 5,2
Largo	11,7 - 12-7
Peso Promedio	
Núcleo (mg)	277,5 – 322,5
Desviación estándar relativa (%)	≤ 7,5
Recubierto (mg)	283,8 – 332,2
Desviación estándar relativa (%)	≤ 7,5
Dureza (Kp)	≥ 8
Friabilidad núcleo	≤ 1
Identificación principio activo (HPLC)	(+)
Valoración PA (HPLC)	
Hidroxiclороquina sulfato (mg/comp. rec)	180-220
Disolución (UV) (%)	≥ 70 a los 60 min
Uniformidad de contenido (%)	85 – 115
Desviación estándar relativa (%)	≤ 6
Presentación	Blisters impresos (aluminio/PVC transparente) en caja de cartulina litografiada con folleto de información al paciente. Todo lo anterior debidamente rotulado y sellado

Tabla N°6: Especificaciones del producto

Equipos

Los equipos utilizados durante el proceso de fabricación y envase-empaque del producto deben estar calificados antes de comenzar la validación. Los equipos que se emplean en este proceso son:

Equipo	Finalidad
Granulador Glatt®	Tamizar materias primas antes del premezclado y lograr un tamaño de partícula uniforme
Mezclador Doble Cono 300 L	Mezclar principio activo y excipientes durante un tiempo determinado con el fin de lograr una mezcla homogénea
Amasador Doble Zeta	Humectar el principio activo por adición de la solución aglutinante a ciertos intervalos de tiempo para ligar o unir partículas. La geometría de las aspas proporciona un amasado homogéneo
Granulador Oscilante Stokes®	Fija el tamaño máximo del gránulo posterior a la humectación proporcionando una distribución de tamaño de partícula uniforme
Secador de Lecho Fluido Glatt®	Secar el gránulo húmedo hasta obtener la humedad residual necesaria para su óptimo mezclado y posterior compresión
Comprimidora Rotatoria Riva M 1	Forma los comprimidos a partir de la mezcla de sólidos posee 25 punzones oblongos de 12 mm biranurados
Paila de Recubrimiento N°2	Recubrir los núcleos con solución de recubrimiento que tiene función protectora, ya que es un producto fotosensible, y mejora las propiedades organolépticas
Blistera Blipack	Realizar acondicionamiento primario del producto y tiene como función la formación del blíster que protege los comprimidos del contacto directo con el ambiente y la mantención de su integridad

Tabla N°7: Equipos utilizados en el proceso de fabricación

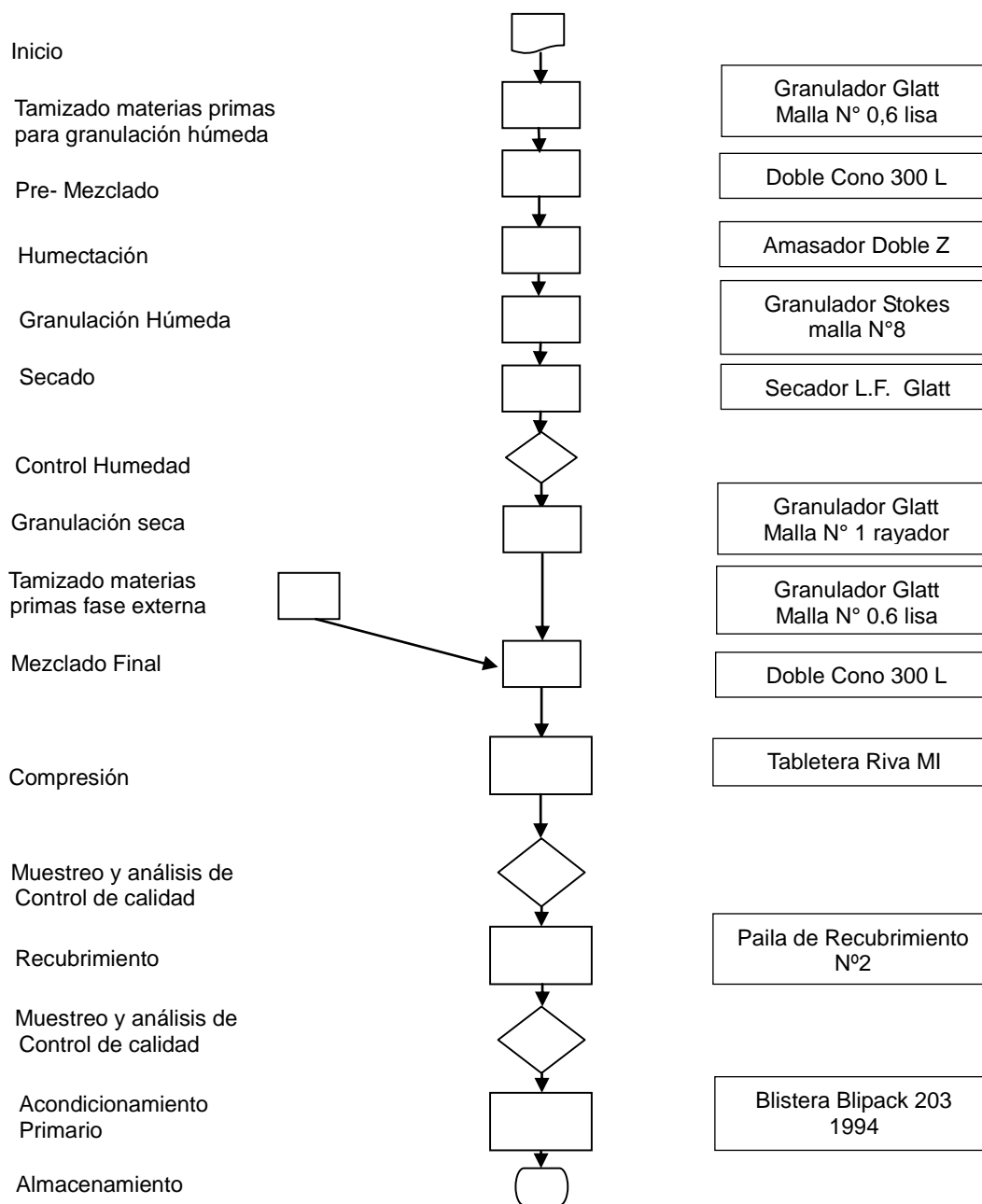
Instrumentos

Los instrumentos utilizados en el control de las características físico-químicas en cada etapa del proceso de fabricación y envase-empaque, también deben estar debidamente calibrados antes de comenzar la validación. Los instrumentos que se emplean en este proceso son:

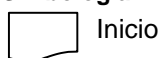
Instrumento	Finalidad
Balanza Analítica Mettler Toledo®	Medir la masa de las muestras en la valoración de principio activo, peso de núcleos y comprimidos recubiertos
Durómetro Pharmatron®	Determinar la fuerza de rotura de un comprimido, y en este caso medir tres parámetros en la etapa de compresión: diámetro, espesor y dureza
Balanza termo gravimétrica	Determinar, tras un secado con energía infrarroja, la masa seca de la sustancia total, previamente pesada, y calcular así la humedad residual en la etapa de secado
Friabilómetro Caleva®	Medir la friabilidad de los núcleos en la etapa de compresión, y evaluar la resistencia de éstos frente a agentes externos
Bomba vacío sellado blister	Medir la hermeticidad del blíster, funciona conectado a un desecador y un manómetro

Tabla N°8: Instrumentos utilizados en control proceso.

Etapas Proceso Prevalidado: Diagrama de flujo



Nota: Simbología



Inicio



Proceso

Muestreo y
análisis

Fin

Etapas de la validación

El análisis de riesgo asociado al proceso, estableció las etapas a validar así como los parámetros y atributos críticos de calidad a controlar en cada una de ellas (ANEXO 1)

Etapas	Descripción	Parámetro crítico proceso	Atributos críticos calidad
Tamizado Materias Primas	Estableciendo n° malla y velocidad de tamizado, no requiere validación	-N° de malla -Velocidad tamizado	
Premezclado	Mezcla inicial componentes formulación. No requiere validación	-Tiempo de mezclado	
Humectación	Humectación mezcla inicial. Estableciendo cantidad de aglutinante y tiempo de humectación no requiere validación	-Tiempo de humectación -Cantidad solución aglutinante	
Granulación Húmeda	Estableciendo n° de malla, no se requiere de validación	- N° de malla	
Secado	Granulado húmedo pierde gradualmente humedad hasta límites establecidos. Se deben establecer temperatura y tiempo de secado	-Temperatura secado -Tiempo secado -Características aire de secado	Humedad granulado
Granulación Seca	Estableciendo malla, no se requiere validación	-N° de malla	
Mezclado Final	Obtención mezcla homogénea de polvo. Etapa crítica en formulaciones con bajo contenido porcentual de principio activo. (distribución homogénea principio activo)	-Tiempo de mezclado	Uniformidad PA

Tabla N°9: Etapas de validación Parte 1

Etapa	Descripción	Parámetro crítico proceso	Atributos críticos calidad
Compresión	Obtención de comprimidos dentro de especificaciones. Crítico en esta fase condiciones de compresión	- Velocidad de compresión - Fuerza compresión - Estado punzones matrices	Aspecto Dureza Peso Dimensiones Friabilidad Uniformidad de dosis (UD)
Recubrimiento	Obtención de comprimidos recubiertos conforme a especificaciones. Critico en esta fase: condiciones de recubrimiento	- Velocidad de paila - Temperatura proceso - Presión pistola aire comprimido	Aspecto Peso Disolución
Envase primario	Obtención de envase primario paraqué proteja al comprimido para mantener sus atributos de calidad toda su vida útil	- Estado matrices y porta números - T° formado - T° sellado	Aspecto blister Hermeticidad Contenido Grabado serie – vence

Tabla N°10: Etapas de validación Parte 2

Método de Muestreo

A continuación, se describen los métodos de muestreo para cada uno de los ACC en las respectivas etapas del proceso.

Etapas de Secado

Humedad granulado: una vez finalizado el secado y luego de homogeneizar el granulado seco en el contenedor del secador lecho fluido Glatt®, se tomaron 3 muestras de 3 g cada una. Los puntos de muestreo en el contenedor del secador lecho fluido Glatt® fueron los siguientes:

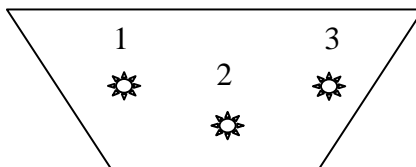


Imagen 2. Puntos de muestreo Contenedor Secador Glatt

Etapa de Mezclado Final

Uniformidad del principio activo: se tomó una muestra de aproximadamente 10 g, en 10 puntos distintos del mezclador, al final del tiempo de mezclado. Los puntos de muestreo, se realizaron de la siguiente manera en el mezclador doble cono 300 L:

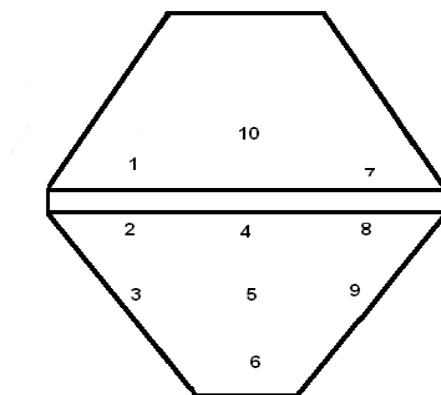


Imagen 3. Puntos de muestreo en mezclador Doble cono 300 L.

Etapa de Compresión

Aspecto (núcleos): se tomó un total de 100 unidades al inicio, medio y final del proceso.

Peso (núcleos): se tomó una muestra de 10 comprimidos cada 15 min durante el proceso de compresión.

Dureza (núcleos): se tomó una muestra de 10 comprimidos cada 15 min durante el proceso de compresión.

Friabilidad (núcleos): se tomó una muestra de 22 comprimidos cada 30 min, durante todo el proceso de compresión.

Uniformidad de dosis (núcleos): se tomó una muestra de 10 comprimidos cada 30.000 comprimidos durante el proceso de compresión.

Etapa de Recubrimiento

Aspecto: se tomó un total de 60 unidades al final del proceso de recubrimiento

Peso: se tomaron 6 muestras de 10 comprimidos recubiertos cada una desde diferentes sectores de la paila.

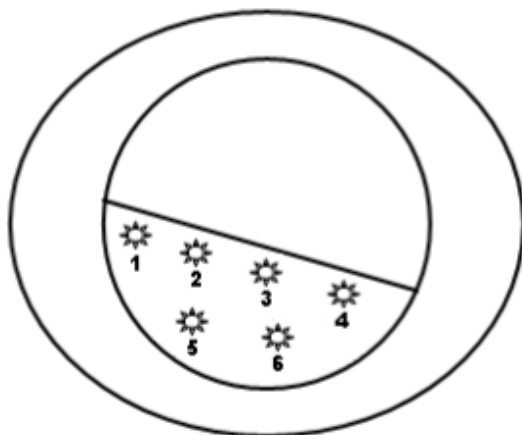


Imagen 4. Puntos de muestreo en Paila de Recubrimiento N°2

Disolución: de la cantidad total de muestras, se eligieron 6 comprimidos recubiertos, incluyendo un comprimido del inicio, medio y final del proceso.

Acondicionamiento primario

Aspecto: se tomó una muestra de 3 blister (un corte) cada 15 min.

Integridad de comprimidos recubiertos en el blíster: se tomó una muestra de 3 blister (un corte) cada 15 min.

Llenado del blíster: se tomó una muestra de 3 blister (un corte) cada 15 min.

Hermeticidad del blíster: se tomó una muestra de 3 blister (1 corte) cada 30 min.

Análisis y criterios de aceptación de muestras

Humedad del granulado: se determinó la humedad final en una balanza termogravimétrica a 105°C y el programa de secado estándar.

Criterio de aceptación validación: La humedad se debe encontrar entre 1,4 y 2,0%

Uniformidad del principio Activo: se realizó el ensayo de valoración de principio activo a las 10 muestras como se indica en la metodología analítica PT-R-008 (Instituto Sanitas, 2014). Luego se calculó el porcentaje de principio activo y se determinó la desviación estándar relativa de las muestras según las fórmulas correspondientes.

Criterio de aceptación validación: Contenido del principio activo en cada punto debe estar entre 90-110% con una desviación estándar relativa entre muestras $\leq 6\%$

Aspecto (núcleos): se revisó visualmente cada comprimido y se anotaron los defectos encontrados de acuerdo a las especificaciones establecidas.

Criterio de aceptación validación: Comprimido oblongo, biconvexo, ranurado en ambas caras, color blanco e inodoro.

Peso (núcleos): se pesó cada muestra de núcleos en una balanza analítica (sensibilidad 0,1 mg), se tabularon los datos de cada lote y se determinó el promedio, y la desviación estándar.

Criterio de aceptación validación: Peso de comprimido núcleo $300 \pm 7,5\%$ mg/comp. (277,5 – 322,5 mg/núcleo). El peso individual de no más de una unidad de los 10 comprimidos se puede desviar del peso promedio en 7,5% y el peso de ninguna unidad se puede desviar en más del doble de este porcentaje.

Dureza y dimensiones (núcleos) se ajustó el durómetro, que estaba previamente calibrado, con ayuda de una pinza metálica, se colocó un comprimido en el durómetro para medir dureza, espesor y diámetro. Se repitió la misma operación para el resto de los comprimidos, se tabularon los datos de cada lote y se determinó el promedio y la desviación estándar.

Parámetro	Promedio \pm DS	Rango
Dureza (Kp)	11 \pm 3	8-14
Diámetro (mm)	6,7 \pm 0,5	6,2 – 7,2
Espesor (mm)	4,7 \pm 0,5	4,2 – 5,2
Largo (mm)	12,2 \pm 0,5	11,7 - 12,7

Tabla N°11: criterios aceptación dureza y dimensiones.

Friabilidad (núcleos): se pesó cada muestra en una balanza analítica (sensibilidad 0,1 mg). Luego se introdujo la muestra en el friabilómetro haciéndolo girar durante 4 min a 25 rpm. Se retiraron los comprimidos y se verificó que no presentaban grietas o estuvieran destapados, de no presentarse, se volvió a pesar la muestra y se realizó el análisis estadístico.

Criterio de aceptación validación: la pérdida de peso de los comprimidos no debe ser > 1%. Si la pérdida de peso es > 1% la prueba se debe repetir 2 veces más y se promediaron las tres determinaciones. El promedio de las 3 mediciones en total no debe ser > 1%

Uniformidad de Dosis (núcleos): se realizó el ensayo de uniformidad de dosis como se describe en la metodología analítica PT-R-008 (Instituto Sanitas, 2014). Luego se calculó el porcentaje de principio activo y se determinó la desviación estándar relativa de las muestras tomadas según fórmulas correspondientes.

Criterio de aceptación validación: 170 – 230 mg/comp (85 a 115%). La desviación estándar relativa entre muestras es \leq 6%

Aspecto (comprimidos recubiertos): se revisó visualmente cada comprimido y se anotaron los defectos encontrados comparándolos frente a las especificaciones establecidas.

Criterio de aceptación validación: Comprimido recubierto, oblongo, biconvexo, ranurado en ambas caras, color blanco

Peso (comprimidos recubiertos): se pesó cada muestra en una balanza analítica (sensibilidad 0,1 mg), se tabularon los datos, se determinó promedio y desviación estándar.

Criterio de aceptación validación: Variación de peso $309 \pm 7,5\%$ mg/comp (285,83 – 332,18 mg/comp recubierto). El peso individual de no más de dos unidades de una muestra de 10 comprimidos se puede desviar del peso promedio en 5% y el peso de ninguna unidad se puede desviar más del doble de este porcentaje.

Disolución (comprimidos recubiertos): se realizó el ensayo de disolución para 6 comprimidos recubiertos como se describe en la metodología analítica PT-R-008 (Instituto Sanitas, 2014). Posteriormente, se calculó el porcentaje de principio activo y la desviación estándar relativa de las muestras según las fórmulas correspondientes.

Criterio de aceptación validación: valor $Q \geq 70\%$ a los 60 min.

Aspecto (Blister): se verificó visualmente el estado de aluminio, grabado de lote y vence.

Criterio de aceptación validación: Aluminio con impresión correcta.

Integridad de comprimidos (Blister): se verificó la integridad de los comprimidos recubiertos contenidos, mediante la inspección visual del blister.

Criterio de aceptación validación: Alvéolos llenos, ausencia de trozos y de polvo.

Llenado (Blister): se revisó de forma visual la ausencia de comprimidos en el blister.

Criterio de aceptación validación: No deben existir blister con comprimidos faltantes.

Hermeticidad (Blíster): se realizó el ensayo de hermeticidad a cada muestra en el equipo de vacío.

Criterio de aceptación validación: No deben existir blíster con filtración.

Etapa	N° muestras	Unidades	Frecuencia	Atributo crítico a validar
Secado	3	3 g	al final	Humedad
Mezclado Final	10	10 g	al final	Uniformidad principio activo
Compresión	10	Comp.	cada 15 min	Aspecto, peso y dureza
	22	Comp.	cada 30 min	Friabilidad
	10	Comp.	cada 30.000 comprimidos	Uniformidad dosis
Recubrimiento	6	10 Comp. Rec.	al final	Aspecto y peso
	6	Comp. Rec.	al final	Disolución
Blisteado	3	Blister	Cada 15 min	Aspecto, integridad comprimidos, llenado alveolos Serie – vencimiento
	3	Blister	cada 30 min	Hermeticidad

Tabla N°12: Plan muestreo para validación.

Análisis estadístico

Se calcularon los siguientes estadísticos: índice de capacidad del proceso (C_p), índice de capacidad real (C_{pk}) y los análisis estadísticos para cada lote en los siguientes atributos:

- Distribución principio activo en mezclador.
- Peso núcleo.
- Dureza núcleo.
- Uniformidad de dosis comprimidos núcleo
- Peso comprimidos recubiertos.
- Disolución comprimidos recubiertos.

Resultados y discusión

Parámetros críticos del proceso

Al efectuar el proceso de manufactura, se verificaron los parámetros críticos del proceso, los cuales se presentan a continuación:

Etapas	Parámetros críticos del proceso	L1, L2 y L3
Tamizado Materias primas	Numero de malla Velocidad tamizado	✓
Premezclado	Tiempo de mezclado	✓
Humectación	Tiempo de humectación Cantidad de solución aglutinante	✓
Granulación húmeda	Numero de malla	✓
Secado	T° secado Tiempo secado Características aire de secado	✓
Granulación seca	Numero de malla	✓
Mezclado final	Tiempo de mezclado	✓
Compresión	Velocidad de compresión Fuerza de compresión Estado de punzones y matrices	✓
Recubrimiento	Velocidad de la paila T° de proceso Presión pistola aire comprimido	✓
Envase primario	Estado matrices y porta números T° formado T° sellado Velocidad Blistera (golpes por minuto)	✓

Tabla Nº13: Resultados evaluación parámetros críticos del proceso de manufactura

Ejecutando el modo de operación de fabricación y envase primario en los tres lotes de validación, se establecieron los rangos de cada parámetro crítico del proceso, que fueron previamente creados por el análisis de riesgo (Anexo 1). Por lo tanto, se pudieron controlar todos los parámetros críticos del proceso de manufactura y envase, para que a posterior se pudieran reproducir lote a lote y obtener un proceso estable.

Etapa de Secado

Como se estableció en el protocolo de validación, se verificó el atributo humedad granulado, que se presenta a continuación:

Humedad residual	L1	L2	L3
Muestra 1	1,97	1,83	1,73
Muestra 2	1,83	1,97	1,76
Muestra 3	1,93	1,73	1,83
Criterio aceptación validación	1,4-2,0		

Tabla N°14: Resultados atributo crítico humedad granulado

En esta etapa se estandarizó el rango de temperatura de secado y el tiempo óptimo, estableciendo rangos para los ciclos de secado con vapor y sin vapor de agua más cortos, se tomaron las muestras y se midió la humedad residual en la balanza termogravimétrica después de cada ciclo, disminuyendo la exposición del producto manteniéndolo al interior del secador de lecho fluido hasta llegar a la humedad residual final. Los resultados cumplen con el criterio de aceptación de validación.

Etapa de mezclado final

Como se estableció en el protocolo de validación, se verificó el atributo uniformidad del principio activo, que se presenta a continuación:

Distribución PA mezclador (%)	L1	L2	L3
Rango de 10 muestras	97,92-102,05	97,74-103,84	99,67-104,07
Cuartil 1	99,19	100,08	100,60
Cuartil 2	99,87	101,85	101,12
Cuartil 3	100,53	103,14	101,54
Promedio	99,9±1,13	101,31±2,25	101,27±1,30
RSD (%)	1,13	2,25	1,30
C.V.	0,189	0,022	0,013
IC 95%	0,81	1,61	0,93
Shapiro-Wilk p-value ≥ 0,05	0,95	0,19	0,36
Anova p-value ≥ 0,05 F calculado < F tabulado	0,11 F cal: 2,42 F tab: 3,35		
Test Barlett p-value ≥ 0,05	0,08		

Tabla N°15: Resultados atributo crítico uniformidad principio activo

Se estandarizó el Tiempo Óptimo de Mezclado (TOM), separando la adición del estearato de magnesio en la fase externa, dividiendo esta etapa en dos partes, para así evitar las dificultades que presenta el sobre mezclado de este último excipiente en las propiedades del producto. Debido a que a mayor tiempo y velocidad de mezclado, el comprimido presenta una menor dureza y velocidad de disolución, se fijó el tiempo de la segunda etapa en 5 minutos. Además, se aseguró que los resultados obtenidos fueran significativos validando la metodología analítica de la valoración de hidroxiclороquina sulfato. Por lo tanto, se demostró que los resultados cumplieron con los criterios de aceptación establecidos para la validación del proceso correspondientes al contenido de principio activo entre 90-110% y RSD \leq 6%. El análisis estadístico permitió evaluar el comportamiento intra e interlote de la distribución de principio activo en el mezclador doble cono de 300 litros, y se demostró a través de la aplicación del test de Shapiro-Wilk que cada lote se distribuyó de manera normal, es decir que las fluctuaciones se debieron a causas naturales. La aplicación del test de ANOVA, demostró que los tres lotes fueron estadísticamente iguales, y a través del test de Bartlett que sus varianzas fueron homogéneas, asegurando el control estadístico de este proceso.

Etapa de Compresión

Como se estableció en el protocolo, se verificaron los atributos: aspecto, dimensiones, peso, dureza, friabilidad y uniformidad de dosis núcleo, que se presentan a continuación:

Aspecto	Lotes		
	L1	L2	L3
Defecto Crítico (Ningún comprimido defectuoso)	L1	L2	L3
Partículas metálicas y/o sustancias consideradas tóxicas	✓		
Material extraño que afecte la pureza, seguridad y potencia			
Manchas o pintas negras			
Defecto Mayor (Ningún comprimido defectuoso)	L1	L2	L3
Rotos, laminados, partidos, muy frágiles	✓		
Bordes irregulares, superficie ligeramente agrietada o porosa.			
Defecto Menor (< 7% comprimidos defectuosos)	L1	L2	L3
Bordes defectuosos apenas perceptibles	1	✓	

Tabla N°16: Resultados atributo crítico aspecto núcleo

En el análisis visual de los comprimidos de los tres lotes, se observó que éstos no presentaron defectos críticos o mayores, solo se encontró la presencia, en el lote uno, de un comprimido con borde irregular denominado rebarba, lo cual se solucionó revisando el estado de las matrices y cambiando la que producía el defecto. Por lo tanto, los lotes estudiados cumplieron con los criterios de aceptación de aspecto núcleo establecidos para la validación del proceso.

Peso Núcleos (mg)	L1	L2	L3
Rango de promedios	299,7-301,3	299,0-301,9	299,1-302,2
Cuartil 1	300,00	299,75	300,30
Cuartil 2	300,40	300,20	300,80
Cuartil 3	300,80	300,60	300,90
Promedio	300,46±0,48	300,41±0,75	300,57±0,64
C.V.	0,0016	0,0025	0,0021
IC 95%	0,23	0,31	0,26
Shapiro-Wilk p-value ≥ 0,05	0,52	0,96	0,80
Anova p-value ≥ 0,05 F calculado < F tabulado	0,68 F cal: 0,39 F tab: 3,13		
Test Barlett p-value ≥ 0,05	0,16		

Tabla N°17: Resultados atributo crítico peso núcleo

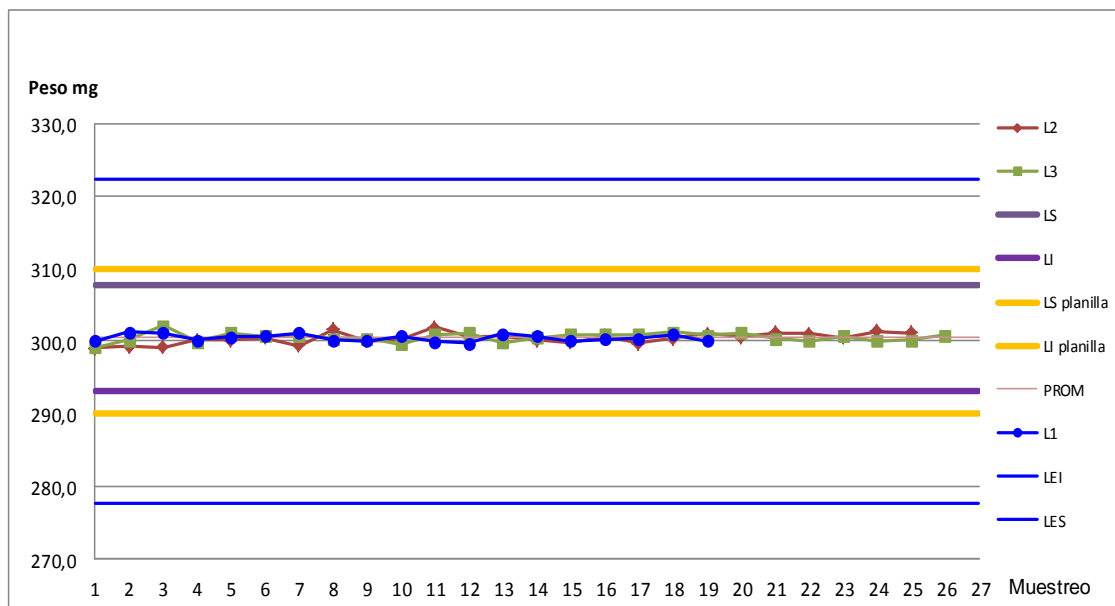
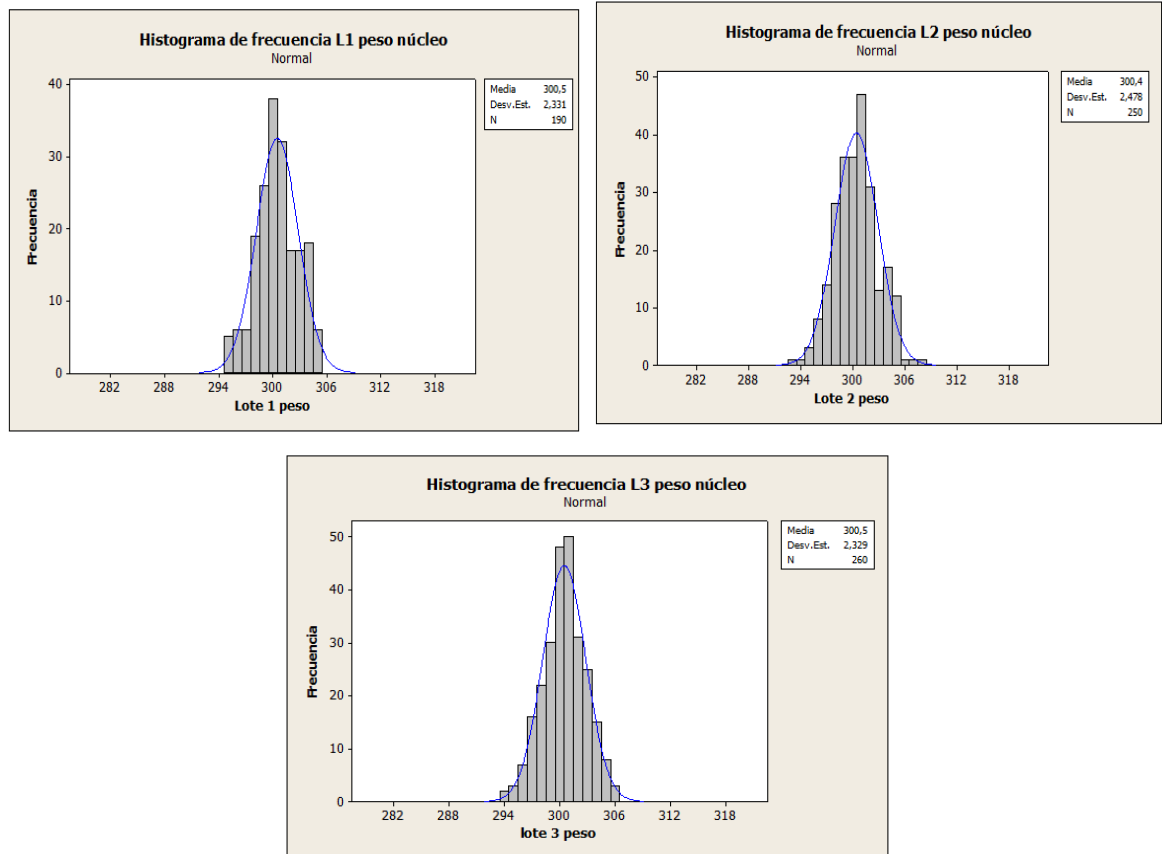


Gráfico N°1: Cartas de control proceso lotes validación



Al controlar los siguientes parámetros críticos del proceso de compresión: velocidad del cabezal y del cargador forzado de polvo, se estandarizó el funcionamiento de la compresora MI, obteniéndose como resultado, que el peso núcleo en los tres lotes no presentara variaciones fuera de los límites de control, como se pudo concluir con el gráfico de control. Por lo tanto, se demostró que el peso núcleo de cada lote en estudio cumplió con los criterios de aceptación para la validación del proceso, $300 \pm 7,5\%$ mg/comp. (277,5–322,5 mg/comp.) (Anexo 4). El análisis de los histogramas de frecuencia demostró que las fluctuaciones del proceso se deben a causas naturales, respaldando este concepto al obtener un Shapiro Wilk $> 0,05$ en cada lote. Además se evaluó el comportamiento interlote del atributo peso núcleo, concluyéndose que los 3 no presentan diferencias estadísticamente significativas y que sus varianzas fueron homogéneas.

Dureza núcleos (kp)	L1	L2	L3
Rango de promedios	10,81-11,32	10,66-11,60	10,60-11,42
Cuartil 1	10,88	10,80	10,86
Cuartil 2	10,99	10,89	11,02
Cuartil 3	11,18	11,14	11,27
Promedio	11,05±0,17	11,11±0,30	11,00±0,24
C.V.	0,015	0,027	0,021
IC 95%	0,08	0,12	0,10
Shapiro-Wilk p-value ≥ 0,05	0,19	0,16	0,50
Anova p-value ≥ 0,05 F calculado < F tabulado	0,28 F cal: 1,29 F tab: 3,13		
Test Barlett p-value ≥ 0,05	0,06		

Tabla N°18: Resultados atributo crítico dureza núcleo

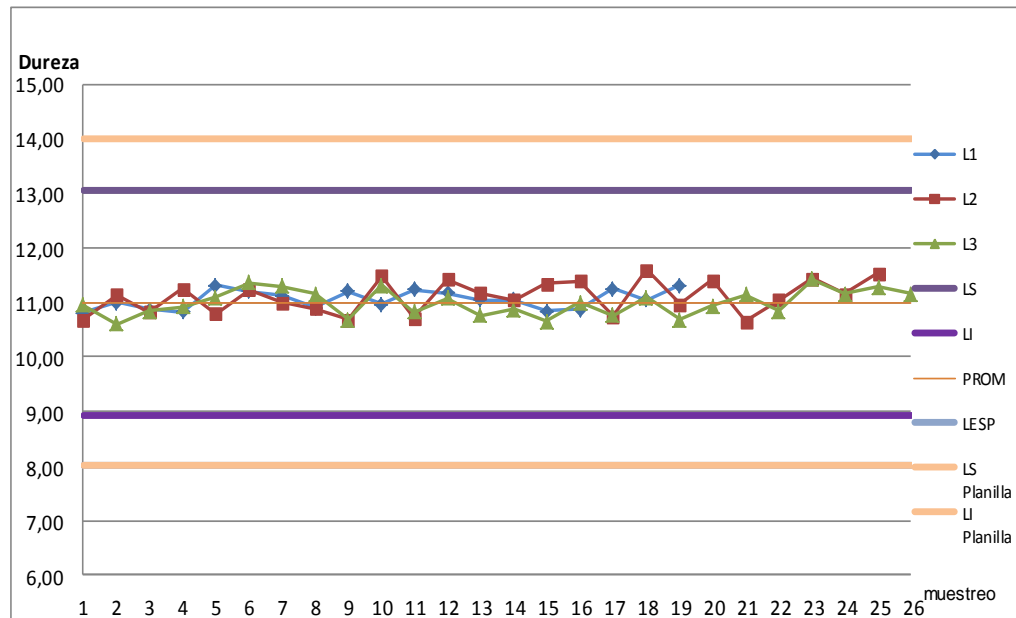
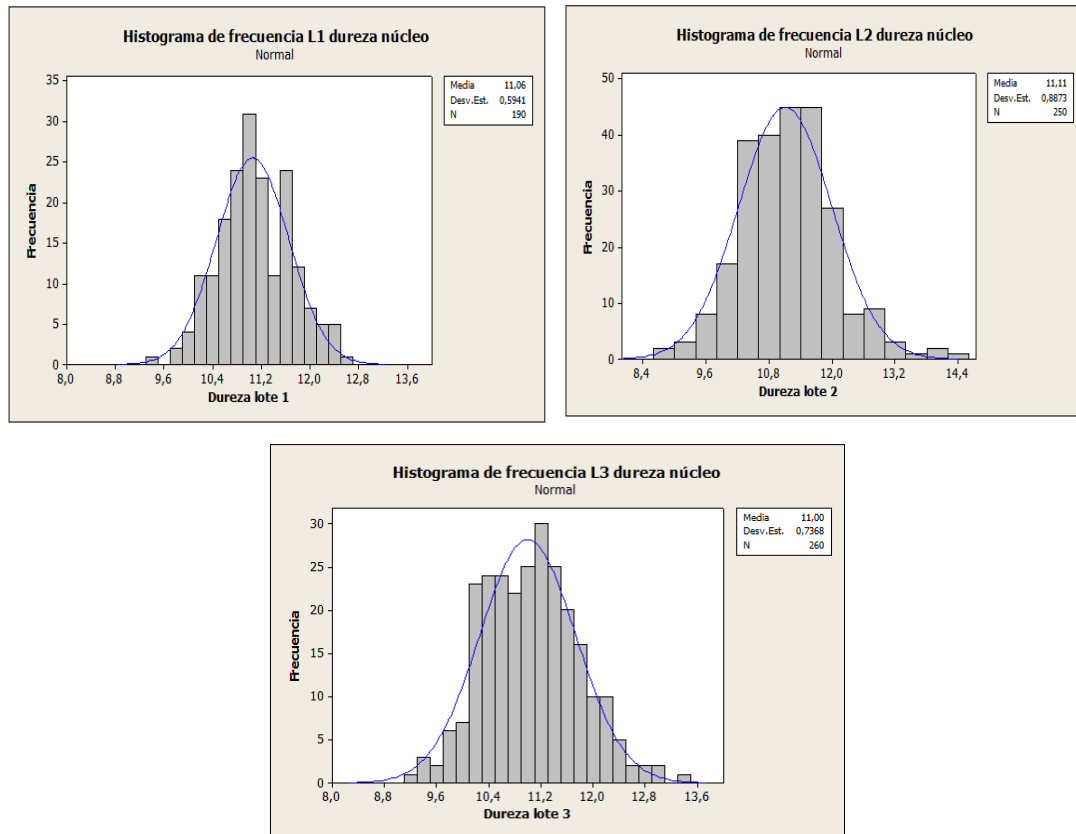


Gráfico N°2: Cartas de control proceso lotes validación



Controlando la fuerza de compresión y ajustando la rueda de precompresión se logró estandarizar los parámetros del proceso, evidenciado por los gráficos de control donde no se observaron variaciones fuera de rango de los límites de fabricación (8-14 Kp) y se encontraron sobre el límite de especificación de producto terminado (> 8 Kp), fijándose la exactitud del proceso estudiado. Por lo tanto, se demostró que en cada lote la dureza del núcleo cumplió con los criterios de aceptación establecidos para la validación del proceso, es decir 11 ± 3 Kp/comp y rango 8–14 Kp/comp. (Anexo 4). El análisis estadístico de los resultados permitió evaluar cómo se comporta este atributo intra e interlote correspondiente al proceso de compresión. Se demostró que cada lote se distribuyó de manera normal y gracias a los histogramas de frecuencia se concluyó que las fluctuaciones se debieron a errores aleatorios, que los tres lotes de validación fueron estadísticamente iguales y sus varianzas homogéneas, comprobando la relevancia de los datos obtenidos en esta etapa, asegurando que este atributo está bajo control.

Dimensiones		
Diámetro (mm)	Rango	Promedio
L1	6,51-6,55	6,54
L2	6,53-6,68	6,57
L3	6,47-6,67	6,53
Espesor (mm)	Rango	Promedio
L1	4,52-4,71	4,60
L2	4,55-4,77	4,69
L3	4,51-4,77	4,65
Largo (mm)	Rango	Promedio
L1	12,01-12,13	12,07
L2	12,05-12,14	12,10
L3	11,98-12,11	12,04

Tabla N°19: Resultados atributo crítico dimensiones núcleo

Las dimensiones del núcleo se controlaron verificando el estado de los punzones de 12 mm oblongos y las matrices correspondientes, y de esta forma se pudo mantener bajo control este atributo crítico de calidad. Esto se demostró comparando los datos obtenidos en los tres lotes en estudio, los cuales cumplieron con los criterios de aceptación de la validación del proceso: diámetro $6,7 \pm 0,5$ mm (6,2 - 7,2 mm), espesor $4,7 \pm 0,5$ mm (4,2 – 5,2 mm) y largo $12,2 \pm 0,5$ mm (11,7 – 12,7 mm).

Friabilidad			
	L1	L2	L3
Rango (%)	0,03-0,18	0,04-0,16	0,02-0,12

Tabla N°20: Resultados atributo crítico friabilidad núcleo

La friabilidad de los núcleos se controló sin mayores problemas, ya que no se presentaron núcleos ni con grietas ni destapados, y se demostró, al comparar los resultados de los tres lotes con los criterios de aceptación, que éstos cumplieron con lo exigido para la validación del proceso, es decir con una pérdida de peso $\leq 1\%$.

Uniformidad de Dosis (%)					
Comprimidos		Rango de 10 muestras	Promedio	Promedio	RSD
L1	inicio	99,3 - 100,8	100,0	99,98	0,18
	30.000	99,0 - 102,2	100,3		
	60.000	97,6 - 101,3	99,8		
	90.000	98,2 - 101,3	100,0		
	120.000	97,8 - 101,5	100,0		
	130.000	97,8 - 102,0	99,8		
L2	inicio	99,0 - 101,3	99,7	100,13	0,34
	30.000	99,3 - 100,3	100,0		
	60.000	99,3 - 102,7	100,6		
	90.000	98,3 - 101,7	99,9		
	120.000	99,7 - 101,0	100,1		
	130.000	99,3 - 101,7	100,4		
L3	inicio	99,3 - 100,3	99,7	100,05	0,23
	30.000	99,7 - 101,3	100,4		
	60.000	98,0 - 101,3	100,1		
	90.000	98,7 - 101,0	100,2		
	120.000	99,0 - 101,0	100,4		
	130.000	98,7 - 101,3	100,3		

Tabla N°21: Datos uniformidad de dosis núcleo

La uniformidad de dosis corresponde a la concentración de principio activo en cada dosis unitaria, ésta se pudo controlar al estandarizar los parámetros de la compresora. Además, fue posible asegurar que no se produce segregación de la mezcla en la tolva de descarga a medida que avanza el proceso a través del análisis estadístico de los datos obtenidos, correspondientes a la desviación estándar relativa. Debido a que este medicamento presenta un alto porcentaje de droga en peso, fue posible realizar este ensayo mediante variación de peso, método que se encuentra en la validación analítica del producto. Por lo anterior, se demostró que este atributo cumplió con el criterio de aceptación establecido para la validación del proceso correspondiente a 85 -115% (Anexo 4), y su desviación estándar relativa es < 6% a medida que va avanzando el proceso de compresión.

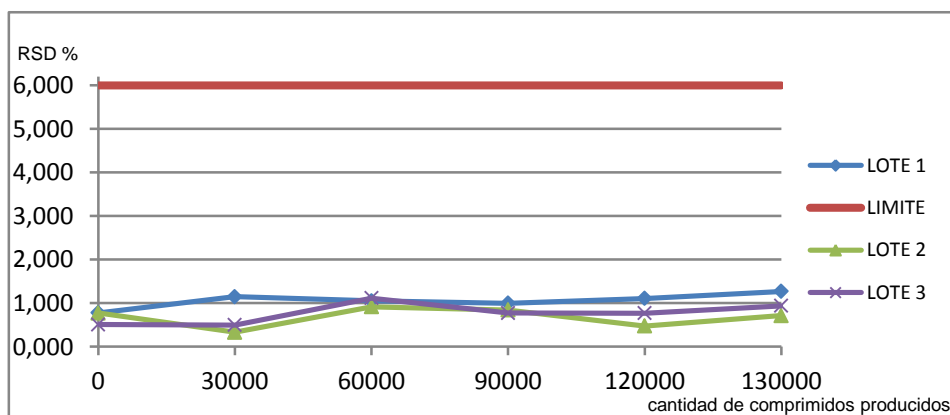


Gráfico N°3: Desviación de las muestras en el proceso de compresión

Uniformidad de dosis núcleo (%)	L1	L2	L3
Rango	99,8-100,3	99,7-100,6	99,7-100,3
Cuartil 1	99,85	99,95	99,3
Cuartil 2	100,0	100,07	100,10
Cuartil 3	100,0	100,33	100,20
Desviación estándar	0,18	0,34	0,23
C.V.	0,002	0,003	0,002
IC 95%	0,19	0,35	0,24
Shapiro-Wilk p-value $\geq 0,05$	0,06	0,92	0,59
Anova p-value $\geq 0,05$ F calculado < F tabulado	0,44 F cal: 0,51 F tab: 3,68		
Test Barlett p-value $\geq 0,05$	0,43		

Tabla N°22: Resultados atributo crítico uniformidad de dosis núcleo

El análisis estadístico permitió evaluar el comportamiento intra e interlote de la uniformidad de dosis correspondiente al proceso de compresión, y demostró que cada lote se distribuyó de manera normal, que los tres lotes no presentaron diferencias estadísticamente significativas y sus varianzas fueron homogéneas.

Etapa de recubrimiento

Como se estableció en el protocolo de validación, se verificaron los atributos: aspecto, peso y disolución comprimidos recubiertos, que se presentan a continuación:

Aspecto

Al estandarizar los parámetros críticos de este proceso y realizar el análisis visual, se concluyó que los comprimidos no mostraron evidencia de partículas metálicas y/o sustancias consideradas tóxicas, tampoco presentaron evidencia de presencia de material extraño que afecte la pureza, seguridad y potencia, ningún comprimido evidenció manchas o pintas negras, tampoco se presentaron comprimidos recubiertos rotos, laminados, partidos, muy frágiles ni comprimidos recubiertos con bordes irregulares, superficie ligeramente agrietada o porosa, raspada. Por lo tanto, se demostró que se cumplió con los criterios de aceptación de aspecto núcleo para la validación del proceso de recubrimiento.

Peso comprimidos recubiertos (mg)	L1	L2	L3
Rango	308,94-309,63	308,68-309,64	308,82-309,42
Cuartil 1	308,9	308,7	308,87
Cuartil 2	309,1	308,9	308,98
Cuartil 3	309,3	309,3	309,15
Promedio	309,16±0,28	309,02±0,39	309,04±0,23
C.V.	0,0009	0,0013	0,0007
IC 95%	0,29	0,41	0,24
Shapiro-Wilk p-value ≥ 0,05	0,13	0,20	0,44
Anova p-value ≥ 0,05 F calculado < F tabulado	0,35 F cal: 0,35 F tab: 3,68		
Test Barlett p-value ≥ 0,05	0,47		

Tabla N°23: Resultados atributo crítico peso comprimidos recubiertos

Al controlar los parámetros críticos del proceso de recubrimiento, velocidad de la paila, temperatura del proceso y presión de la pistola de aire comprimido se pudo estandarizar el proceso, y en consecuencia, se obtuvo el atributo crítico, peso comprimidos recubiertos, dentro de los límites de especificación en cada lote. Por lo tanto, se demostró que el peso de los comprimidos recubiertos cumplió con el criterio de aceptación para la validación de proceso: 309,0 mg ± 7,5%

(rango 285,8 – 332,2 mg). (Anexo 4). El análisis estadístico permitió evaluar el comportamiento intra e interlote de este atributo en tres lotes, y se demostró que cada lote se distribuyó de manera normal, no presentaron diferencias estadísticamente significativas y sus varianzas son homogéneas, comprobando la significancia de los datos que se obtuvieron en esta etapa.

Disolución comprimidos recubiertos (%)			
Muestra	L1	L2	L3
1	83,13	98,87	104,57
2	91,32	104,38	100,22
3	91,97	101,58	103,99
4	89,94	102,35	102,25
5	93,71	98,00	100,13
6	92,05	102,45	104,96
RSD	4,14	2,37	2,09

Tabla N°24: Datos disolución comprimidos recubiertos

La metodología analítica de la disolución de los comprimidos recubiertos de hidroxycloroquina sulfato estaba previamente validada, por lo tanto los resultados obtenidos mediante este ensayo fueron significativos para su posterior estudio estadístico y no se presentaron mayores inconvenientes en la obtención de resultados en este análisis, el cual es proporcionado por el departamento de control de calidad. Por lo tanto, los lotes en estudio cumplieron con este criterio de aceptación para la validación del proceso: $Q \geq 70\%$ a los 60 minutos.

Disolución comprimidos recubiertos (%)	L1	L2	L3
Cuartil 1	90,29	100,73	100,73
Cuartil 2	91,65	101,97	103,12
Cuartil 3	92,03	102,43	104,43
Promedio	90,35±3,74	101,27±2,40	102,69±2,15
C.V.	0,041	0,024	0,021
IC 95%	3,92	2,52	2,26
Shapiro-Wilk p-value $\geq 0,05$	0,051	0,58	0,20
Anova p-value $\geq 0,05$ F calculado < F tabulado	<0,01 F cal: 33,59 F tab: 3,68		
Test Barlett p-value $\geq 0,05$	0,32		

Tabla N°25: Resultados atributo crítico disolución comprimidos recubiertos

El análisis estadístico permitió evaluar el comportamiento intra e interlote de este atributo crítico de calidad en los tres lotes, y demostrando que cada lote se distribuyó normalmente y sus varianzas son homogéneas. Aunque las media no son estadísticamente iguales, este parámetro no tiene una media definida, ya que solo debe cumplir con un límite inferior, y se puede comprobar, ya que los datos cumplen con el criterio de aceptación y al distribirse normalmente, se pueden analizar las capacidades de este proceso.

Etapa de acondicionamiento primario (blisteado)

Atributo	L1, L2 y L3
Impresión aluminio corresponde	✓
Serie/vencimiento impreso en blister correctos	✓
Llenado blister (10 comprimidos recubiertos por Blister)	✓
Integridad comprimidos recubiertos en blister	✓
Aspecto y Hermeticidad	✓

Tabla N°26: Resultados atributo crítico disolución comprimidos recubiertos

Al controlar los parámetros críticos del proceso de blisteado y el estado de las matrices y porta números, además de la temperatura de formado y de sellado de éstos, se pudo estandarizar el proceso y controlar sus variables. Por lo tanto, los atributos evaluados en cada uno de los lotes cumplieron con los criterios de aceptación que se establecieron para la validación de este proceso, correspondientes en la etapa de envasado.

Capacidad de proceso

Con lo analizado anteriormente, se identificaron y controlaron las causas asignables de variación de los procesos al momento de estandarizarlos, por lo tanto, los procesos estudiados se encuentran bajo control estadístico, o sea, son estables. Además, todas las etapas evaluadas cumplieron con los criterios de validación, que en este caso corresponden a las especificaciones previamente definidas. Fue fundamental para este análisis, que todos los parámetros siguieron una distribución normal, ya que el índice de capacidad potencial es una predicción, y solamente permite predecir un proceso estable. Por lo tanto, se pudo calcular los índices de capacidad potencial y real por lote de estudio, los que se presentan a continuación:

Proceso	Rango	Cp			Cpk		
		L1	L2	L3	L1	L2	L3
Distribución PA en mezclador (%)	90-110	2,4	2,0	4,0	2,4	1,8	3,9
Peso núcleos (mg)	277,5-322,5	3,1	3,0	3,2	3,0	3,0	3,1
Dureza núcleos (kp)	8-14	1,7	1,2	1,4	1,7	1,1	1,4
Uniformidad dosis núcleos (%)	85-115	4,6	7,2	6,3	4,6	7,1	6,4
Peso comprimidos recubiertos (mg)	285,8-332,2	4,6	3,1	3,2	4,6	3,1	3,2
Disolución comprimidos recubiertos (%)	> 70	1,7	4,1	4,8	-	-	-

Tabla N°27: Resultados capacidad de proceso por lote de validación

Se demostró que cada etapa del proceso a validar es potencialmente capaz de cumplir con las especificaciones ($C_p \geq 1$) y que está produciendo dentro de éstas ($C_{pk} \geq 1$) como se pudo contrastar en la literatura, es decir, cada proceso tiene la habilidad para fabricar el producto dentro de estas especificaciones para validación. En el caso de la disolución, se evaluó la capacidad inferior (lateral) para el límite de especificación.

Proceso	Rango	Cp	Cpk
Distribución PA en mezclador (%)	90-110	2,8	2,6
Peso núcleos (mg)	277,5-322,5	3,1	3,0
Dureza núcleos (kp)	8-14	1,35	1,33
Uniformidad dosis núcleos (%)	85-115	5,8	5,8
Peso comprimidos recubiertos (mg)	285,8-332,2	3,5	3,5
Disolución comprimidos recubiertos (%)	> 70	3,2	-

Tabla N°28: Resultados capacidad de proceso total

Al comparar los resultados de este estudio con los encontrados en la literatura, se dedujo que estos procesos, considerando la dispersión de los datos en los tres lotes, fueron potencialmente capaces ($C_p \geq 1$) y operaron dentro de las especificaciones establecidas ($C_{pk} \geq 1$) para validar el proceso de manufactura, a excepción de la disolución de los comprimidos recubiertos que se evaluó la capacidad inferior (lateral) al solo tener este límite de especificación.

Con los resultados anteriores y una vez resueltos los desvíos encontrados, se estableció evidencia científica que comprobó que el proceso de fabricación de este producto es capaz de producir consistentemente productos de calidad, o sea, los lotes son reproducibles, y cumplieron con las especificaciones de calidad de producto terminado. Es decir, el proceso se enmarcó en el objetivo fundamental de las BPM, asegurándose que no solamente se cumple con las especificaciones de calidad finales, sino que se elaboran mediante los mismos procedimientos y en las mismas condiciones, dándole validez a los estudios de bioequivalencia que se realizarán en un futuro, para que el medicamento 200 mg en comprimidos recubiertos sea equivalente terapéutico según la normativa vigente.

Conclusiones

La aplicación del análisis de riesgo permitió definir y controlar los parámetros críticos y estandarizar el proceso de manufactura de hidroxiclороquina sulfato comprimidos recubiertos 200 mg.

El análisis estadístico de los resultados estableció que el proceso es estable y capaz de proporcionar un producto que cumple consistentemente con las especificaciones de calidad.

Debido a que se comprobó que el proceso de fabricación de hidroxiclороquina sulfato comprimidos recubiertos 200 mg cumple con los criterios de validación, se encuentra estandarizado, es estable y capaz, se estableció esta validación de proceso como aprobada.

Bibliografía

- Acosta M, Piña L, Ibarra D. 2008. Curso de Bioestadística, Departamento de Estadística – Informática, Facultad de Ingeniería, Universidad de la Habana.
- Dekker M. (ed). 2003. Pharmaceutical Process Validation. An International Third Edition revised and expanded. pp 17-22.
- FDA. 2000. U.S. Food and Drug Administration. Bioavailability and bioequivalence studies for orally administered drug products
<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm201469.htm>. (Página visitada el 30 de Mayo, 2013).
- FDA.2009. Guidance for Industry Q8 (R2) Pharmaceutical Development. Revision 2.
- FDA. 2011. U.S. Food and Drug Administration. Guidance for Industry Update – Process Validation, PharmOut, pp 1-9.
- FDA-NICHHD. 2011. Intra-agency agreement between the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) and the U.S. Food and Drug Administration (FDA) oral formulations platform. Report 1.
http://bpca.nichd.nih.gov/collaborativeefforts/initiatives/upload/Formulations_Table_for_Web_11-02-11.pdf (página visitada el 30 de mayo del 2014).
- Flores, J. 2003. "Farmacología humana". 3ª edición. Barcelona, Masson. Pp 384- 385.
- Fundibeq. Fundación Iberoamericana para la Gestión de Calidad. 2002. Estudios de Capacidad: potencial de calidad. Capítulo 4.19 Índices de Capacidad.
http://www.fundibeq.org/opencms/export/sites/default/PWF/downloads/gallery/methodology/tools/estudios_de_capacidad.pdf (página visitada el 26 de mayo del 2014).

- Instituto de Salud Pública de Chile. 2013a. Agencia Nacional de Medicamentos, Subdepartamento de Biofarmacia y Bioequivalencia; Nota Técnica N°4: Guiamiento en el análisis estadístico de datos obtenidos en la validación de procesos productivos.
- Instituto de Salud Pública de Chile. 2013b. Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) para la Industria de Productos Farmacéuticos, Decreto 159/13 actualiza Norma Técnica N°127, aprobada por el Decreto 28/12 Anexo N°1: Validación. pp 45-57.
- Instituto de Salud Pública de Chile, 2007, Guía Técnica G-BIOF 02, Bioexención de los estudios de Biodisponibilidad / Bioequivalencia para establecer Equivalencia Terapéutica de formas farmacéuticas sólidas orales. pp 4-10.
- Instituto Sanitas S.A. 2014. Metodología Analítica Control de Calidad PT-R-008, Versión 2; Reumazine 200 mg comprimidos recubiertos.
- Instituto Sanitas S.A. 2012. Plan Maestro de Validación PM-001, versión 03; Agosto 2012.
- Katz, S J, Russell, AS. 2011, Re-evaluation of antimalarials in treating rheumatic diseases: re-appreciation and insights into new mechanism of action. Curr Opin Rheumatol. 23:278-281.
- Martínez E. 2012. "Buenas prácticas de validación" Terra Farma Andina,
- Ministerio de Salud de Chile. 2013. Decreto con fuerza de ley N° 725. Código Sanitario. <http://www.leychile.cl/NavegarNorma=5595&idParte=&idVersion=2011-09-13> (Página visitada el 15 de Enero del 2014).

- Minitab® Versión 15. IV. Capacidad de proceso. http://www.uoc.edu/in3/emath/docs/SPC_6.pdf (página visitada el 14 de junio del 2014).
- Salazar R (ed). 1997. Validación industrial. Apuntes sobre tecnología farmacéutica: su aplicación a la industria y afines. Introducción al estudio de validación y validación del proceso de fabricación de formas de dosificación sólidas orales, Madrid. pp. 31-68; 243-278.
- Zvi B, Kivity S, Langevitz P, Shoenfeld Y. 2012. Hydroxychloroquine: from malaria to autoimmunity. Clin Rev Allergy Immunol.42:145-153.

Anexos

Anexo 1: Análisis de riesgo

Anexo 2: Tipos de defectos en aspecto comprimidos

Anexo 3: Fórmulas

Anexo 4: Características lotes producción

Anexo 1: Análisis de riesgos

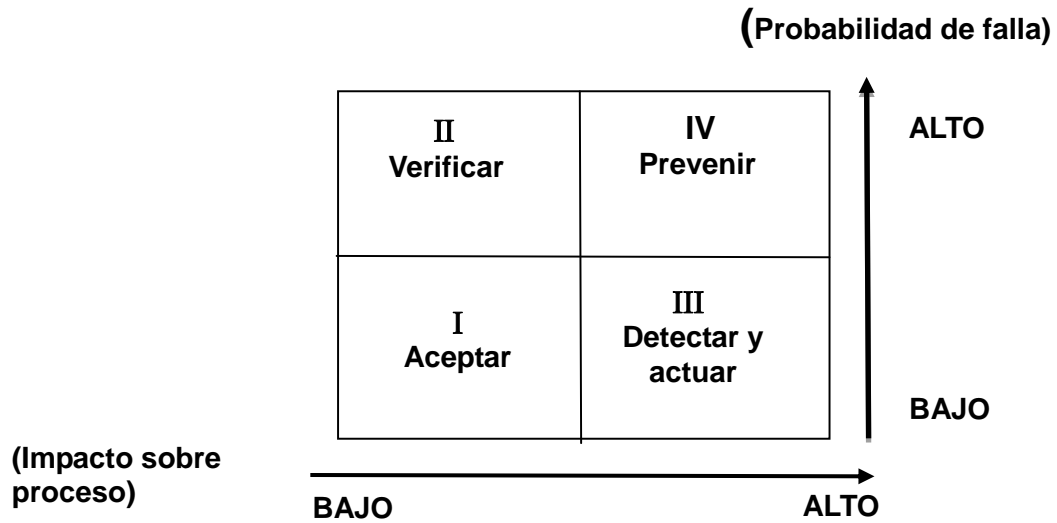
Es el análisis y clasificación de los factores, operaciones y/o circunstancias involucradas en el proceso de producción y que generan un impacto en el resultado final del producto.

La evaluación se realizó para cada proceso, se analizó la probabilidad de ocurrencia de error y el impacto que podía tener sobre la calidad del producto y se asignó una categoría de las siguientes:

Baja	probabilidad de ocurrencia baja o el impacto de la operación no significativo en la calidad del producto
Media	probabilidad de ocurrencia media o el impacto de la operación afecta medianamente la calidad de producto
Alta	probabilidad de ocurrencia alta o el impacto de la operación afecta considerablemente la calidad del producto

El riesgo será establecido dentro de 4 categorías (I, II, III y IV)

Nivel IV	No aceptable	Riesgo pone en peligro los objetivos del proyecto, causan daños mayores. La validación no puede continuar si no se toma una acción inmediata para reducir el riesgo
Nivel III	Crítico	Riesgo puede afectar los objetivos estratégicos del proyecto los daños representan pérdida financiera. Se debe mitigar.
Nivel II	Mayor	Evento produce un impacto significativo en el programa, calidad del proyecto, pero que se puede controlar
Nivel I	Menor	Evento no causa problema significativo, no afecta los hitos del proyecto.



Para clasificar todos los posibles riesgos en sus respectivos niveles, se asignará una puntuación al impacto y a la probabilidad de ocurrencia.

Bajo	Medio	Alto
1 punto	2 puntos	3 puntos

El índice de probabilidad de riesgo (IPR) será el producto entre los resultados del impacto y los resultados de la probabilidad de ocurrencia. Los puntajes obtenidos definen las siguientes categorías de riesgo:

IPR	Categoría de riesgo
1	I
2 y 3	II
4 a 6	III
9	IV

Se establecieron los Niveles III y IV como niveles críticos y por lo tanto fueron sujetos a validación

Tamizado materias primas

Descripción del riesgo	Probabilidad ocurrencia	Impacto en Calidad	IPR	Categoría de riesgo	Respuesta
N° malla incorrecta	1	2	2	II	Verificación ejecución método manufactura
Velocidad excesiva					
Traspaso metales del tamiz		3	3		Evaluación estado tamices previo al uso

Pre- Mezclado materias primas

Descripción del riesgo	Probabilidad ocurrencia	Impacto en Calidad	IPR	Categoría de riesgo	Respuesta
Tiempo fuera de rango	1	2	2	II	Verificación ejecución método manufactura
Velocidad fuera de rango					

Humectación

Descripción del riesgo	Probabilidad ocurrencia	Impacto en Calidad	IPR	Categoría de riesgo	Respuesta
Cantidad aglomerante fuera de rango	1	2	2	II	Verificación ejecución método manufactura
Tiempo fuera de rango					
Velocidad excesiva					

Granulación Húmeda

Descripción del riesgo	Probabilidad ocurrencia	Impacto en Calidad	IPR	Categoría de riesgo	Respuesta
N° malla incorrecta	1	2	2	II	Verificación ejecución método manufactura
Velocidad excesiva					
Traspaso metales del tamiz		3	3		Evaluación estado tamices previo al uso

Secado

Descripción del riesgo	Probabilidad ocurrencia	Impacto en Calidad	IPR	Categoría de riesgo	Respuesta
Tiempo fuera de rango	2	3	6	III	validar
Temperatura fuera de rango	1	2	2	II	verificación ejecución método manufactura

Granulación Seca

Descripción del riesgo	Probabilidad ocurrencia	Impacto en Calidad	IPR	Categoría de riesgo	Respuesta
N° malla incorrecta	1	2	2	II	Verificación ejecución método manufactura
Velocidad excesiva					
Traspaso metales del tamiz		3	3		Evaluación estado tamices previo al uso

Mezcla Final

Descripción del riesgo	Probabilidad ocurrencia	Impacto en Calidad	IPR	Categoría de riesgo	Respuesta
Tiempo fuera de rango	2	3	6	III	validar
Velocidad fuera de rango	1	2	2	II	Verificación ejecución método manufactura

Compresión

Descripción del riesgo	Probabilidad ocurrencia	Impacto en Calidad	IPR	Categoría de riesgo	Respuesta	
Armado incorrecto del equipo	1	3	3	II	Verificación ejecución método manufactura	
Velocidad excesiva	3		9	IV	Validar	
lubricación de punzones excesiva	2	2	4	III		
Fuerza excesiva	3	3	9	IV		
Falta de controles en proceso	1	2	2	II	Verificación ejecución método manufactura	
funcionamiento incorrecto despolvador						
Manipulación incorrecta	2	3	6	III	Validar	
Dureza fuera de especificación	3		3	9		IV
Peso fuera de especificación						
No cumple especificación Aspecto Friabilidad Dimensiones Uniformidad de dosis						

Recubrimiento

Descripción del riesgo	Probabilidad ocurrencia	Impacto en Calidad	IPR	Categoría de riesgo	Respuesta
Incorrecto armado	1	3	3	II	Verificación ejecución método manufactura
Exceso temperatura	3		9	IV	Validar
Presión aire comprimido excesiva	2	2	4	III	
Falta controles en proceso	1		2	II	
Incorrecta manipulación	2	3	6	III	Validar
Peso fuera de especificación	3		9	IV	
No cumple Especificación Aspecto Disolución	2		6	III	

Acondicionamiento primario Blisteadado

Descripción del riesgo	Probabilidad ocurrencia	Impacto en Calidad	IPR	Categoría de riesgo	Respuesta
Velocidad excesiva	2	2	4	III	Validar
Correcto contenido de comprimidos en blíster	2	3	6	III	
Falta de hermeticidad de blíster					
Impresión incorrecta de serie vencimiento					
Temperatura incorrecta de formación de alvéolos	1	3	3	II	Seguir método envase-empaque Programa Calibración
Temperatura incorrecta de sellado					
Mal funcionamiento sistema de refrigeración					Mantenimiento equipos
Presión incorrecta de moldeado		2	2	Mantenimiento equipos calibración	

Anexo 2: Tipos de defectos en aspecto comprimidos

La clasificación de los defectos en los comprimidos durante el proceso de fabricación se resume en la siguiente tabla:

Defecto crítico	Defectos Mayor	Defectos Menor
Evidencia de partículas metálicas y/o sustancias consideradas tóxicas (grasas, colorantes extraños en la fórmula y otros)	Comprimidos rotos, laminados, partidos, muy frágiles.	Comprimidos con bordes defectuosos apenas perceptibles
Presencia de material extraño que afecte la pureza, seguridad y potencia del producto.	Comprimidos con bordes irregulares, superficie ligeramente agrietada o porosa, raspada.	
Comprimidos con manchas o pintas negras.		

100 comprimidos inspeccionados deben cumplir con la siguiente tabla:

Tipo de defecto	Unidades defectuosas (%)
Crítico	Ninguna
Mayor	Ninguna
Menor	no más de 7,0

Anexo 3: FórmulasDesviación estándar relativa (RSD)

$$RSD = \frac{SD}{X} \times 100$$

Donde:

RSD: Desviación estándar relativa.

SD: Desviación estándar.

X: Promedio de muestras.

Friabilidad

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

Valoración de principio activo (HPLC)

$$\text{Conc. API} = \frac{\text{área muestra}}{\text{área std}} \times \frac{\text{peso std}}{50} \times \frac{\text{potencia std}}{100} \times \frac{5}{100} \times 200 \times \frac{100}{5} \times \frac{\text{peso teo}}{\text{peso mta}} \times \frac{100}{200}$$

Uniformidad de dosis (por peso)

Se realiza según USP 28 NF 23 pag 2503 <905>

$$X_i = \frac{W_i \times A}{\hat{W}_{10}}$$

Siendo:

W_i: peso individual del comprimido.

A: Valor teórico valoración de principio activo (200 mg/comprimido)

Ŵ₁₀: Peso promedio de comprimido núcleo.Disolución (UV)

$$\text{Conc. API} = \frac{\text{Abs muestra}}{\text{Abs std}} \times \frac{\text{Peso std}}{100} \times \frac{\text{potencia std}}{100} \times \frac{3}{200} \times 200 \times \frac{100}{5} \times \frac{\text{peso teo}}{\text{peso mta}} \times \frac{50}{200}$$

Anexo 4: Características lotes producción.

Peso promedio (mg)		
Rango de 10 datos		
L1	L2	L3
295 - 304	297 - 304	297 - 301
297 - 305	296 - 304	297 - 303
296 - 304	296 - 303	297 - 303
295 - 304	296 - 306	295 - 304
297 - 304	298 - 301	299 - 303
298 - 305	298 - 305	299 - 304
298 - 304	295 - 304	297 - 305
295 - 304	296 - 305	295 - 303
298 - 304	295 - 303	297 - 303
298 - 303	293 - 304	296 - 304
296 - 302	298 - 308	298 - 304
297 - 304	299 - 304	296 - 304
296 - 305	297 - 305	296 - 303
296 - 304	298 - 305	297 - 303
296 - 302	295 - 305	296 - 304
296 - 304	299 - 305	299 - 305
295 - 303	297 - 304	298 - 305
298 - 305	298 - 303	299 - 306
299 - 302	297 - 303	298 - 305
	297 - 305	297 - 305
	297 - 307	298 - 305
	296 - 302	297 - 303
	299 - 304	297 - 304
	299 - 304	297 - 303
	298 - 305	294 - 306
		296 - 305

Dureza promedio (Kp)		
Rango de 10 datos		
L1	L2	L3
10,2 – 12,4	9,3 – 11,9	9,9 – 11,8
9,4 – 12,0	9,5 – 13,8	9,2 – 11,9
10,4 – 11,7	10,1 – 12,8	9,8 – 12,7
10,0 – 11,7	9,0 – 13,1	10,1 – 11,7
10,6 – 12,2	8,7 – 12,6	10,2 – 12,2
10,6 – 12,1	9,9 – 13,9	9,9 – 13,0
10,2 – 11,7	10,2 – 11,9	10,1 – 12,5
10,0 – 12,0	9,6 – 11,5	9,4 – 12,7
10,3 – 12,2	8,7 – 12,1	9,7 – 11,5
10,2 – 11,6	10,1 – 12,9	10,4 – 13,3
10,8 – 11,8	9,8 – 11,4	9,9 – 11,5
9,9 – 12,6	10,7 – 12,3	10,2 – 12,1
10,6 – 11,7	10,4 – 11,8	9,3 – 11,5
10,5 – 11,6	9,3 – 12,6	9,7 – 11,9
10,2 – 11,7	10,7 – 11,7	9,4 – 12,0
9,9 – 11,9	10,5 – 12,7	10,2 – 12,3
9,8 – 12,4	9,5 – 11,6	9,5 – 11,9
9,8 – 12,3	10,8 – 13,1	10,3 – 11,9
9,8 – 12,3	9,9 – 11,5	9,5 – 12,1
	10,5 – 13,5	10,1 – 11,8
	9,6 – 11,7	10,1 – 12,1
	10,0 – 12,2	9,9 – 12,1
	9,9 – 12,7	10,5 – 12,6
	10,2 – 13,1	9,9 – 12,4
	9,6 – 12,8	10,6 – 12,0
		9,7 – 13,0

Uniformidad de dosis núcleo (mg)			
Cantidad comprimidos			Rango de 10 datos
L1	inicio	Peso	295 - 303
		Contenido principio activo	196,6 – 202,1
	30.000	Peso	297 - 307
		Contenido principio activo	198,1 – 204,5
	60.000	Peso	293 - 304
		Contenido principio activo	195,3 – 202,7
	90.000	Peso	295 - 304
		Contenido principio activo	196,5 – 202,6
	120.000	Peso	294 - 305
		Contenido principio activo	195,7 – 203,1
	130.000	Peso	293 - 306
		Contenido principio activo	195,5 – 203,9

L2	inicio	Peso	297 - 304
		Contenido principio activo	198,0 – 202,7
	30.000	Peso	298 - 301
		Contenido principio activo	198,7 – 200,7
	60.000	Peso	298 - 308
		Contenido principio activo	198,7 – 205,3
	90.000	Peso	295 - 305
		Contenido principio activo	196,7 – 203,3
	120.000	Peso	298 - 303
		Contenido principio activo	198,7 – 202,0
	130.000	Peso	298 - 305
		Contenido principio activo	198,7 – 203,3

L3	inicio	Peso	297 - 301
		Contenido principio activo	198,0 – 200,7
	30.000	Peso	299 - 304
		Contenido principio activo	199,3 – 202,7
	60.000	Peso	296 - 304
		Contenido principio activo	196,0 – 202,7
	90.000	Peso	296 - 303
		Contenido principio activo	197,3 – 202,0
	120.000	Peso	297 - 303
		Contenido principio activo	198,0 – 202,0
	130.000	Peso	296 - 305
		Contenido principio activo	197,3 – 203,3

Peso comprimidos recubiertos (mg)		
Rango de 10 datos		
L1	Muestra 1	305,4 – 313,5
	Muestra 2	306,5 – 311,2
	Muestra 3	307,4 – 311,2
	Muestra 4	307,5 – 311,1
	Muestra 5	307,0 – 312,4
	Muestra 6	306,3 – 311,1
L2	Muestra 1	306,2 – 313,2
	Muestra 2	305,7 – 311,7
	Muestra 3	306,3 – 313,3
	Muestra 4	305,5 – 312,3
	Muestra 5	306,2 – 313,2
	Muestra 6	305,2 – 311,9
L3	Muestra 1	304,2 – 312,1
	Muestra 2	305,5 – 311,4
	Muestra 3	305,5 – 312,8
	Muestra 4	305,5 – 312,8
	Muestra 5	305,6 – 315,0
	Muestra 6	307,2 – 313,3

Peso comprimidos recubiertos (mg)					
		Promedio de 10 muestras	Desv Est	Promedio	RSD
L1	1	309,63	2,35	309,16	0,09
	2	308,94	1,47		
	3	309,34	1,36		
	4	309,14	1,24		
	5	308,94	1,58		
	6	308,96	1,81		
L2	1	308,75	2,52	309,02	0,13
	2	308,68	2,33		
	3	309,34	2,37		
	4	309,01	2,31		
	5	309,64	2,69		
	6	308,70	2,22		
L3	1	309,19	2,79	309,04	0,07
	2	308,82	1,68		
	3	309,03	2,14		
	4	308,85	2,46		
	5	308,93	2,98		
	6	309,42	1,96		