



® SEP

SES

TecNM

INSTITUTO TECNOLÓGICO DE TOLUCA

“VALIDACIÓN CONCURRENTE DEL PROCESO DE FABRICACIÓN DE CEFTRIAXONA 1 g”

OPCIÓN: I
TESIS PROFESIONAL

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
INGENIERO QUÍMICO

PRESENTA:
DIAZ ALARCON JULIO CESAR
No. CONTROL: 08280794

ASESORA:
DRA. MARÍA DEL CARMEN CARREÑO DE LEÓN

COASESOR:
DR. NICOLÁS FLORES ALAMO

METEPEC, ESTADO DE MÉXICO, ENERO DE 2020



EDUCACIÓN
SECRETARÍA DE EDUCACIÓN PÚBLICA



TECNOLÓGICO NACIONAL DE MÉXICO

Instituto Tecnológico de Toluca

"2019, Año del Caudillo del Sur, Emiliano Zapata"

Metepoc, Edo. de México, 28/ noviembre / 2019

DEPARTAMENTO DE INGENIERÍA QUÍMICA Y BIOQUÍMICA
D.I.Q.B-340-1247/2019

ING. MIGUEL ÁNGEL TERRAZAS MAGAÑA
JEFE LA DIVISIÓN DE ESTUDIOS PROFESIONALES
PRESENTE

Por medio de la presente, le comunico que la Comisión Revisora designada para analizar el Trabajo Profesional, Opción I: TESIS PROFESIONAL, denominado: "VALIDACIÓN CONCURRENTE DEL PROCESO DE FABRICACIÓN DE CEFTRIAXONA 1 g", que presenta el C. JULIO CÉSAR DÍAZ ALARCÓN, con No. Control 08280794, pasante de la carrera de INGENIERÍA QUÍMICA; para sustentar el acto de Recepción Profesional, ha dictaminado que dicho trabajo reúne las características de contenido y calidad necesarias para proceder a la impresión de este.

ATENTAMENTE

"Educación, integridad y ciencia"

DRA. MARÍA DEL CARMEN CARREÑO
ASESORA



DR. NICOLÁS FLORES ÁLAMO
CO-ASESOR

M. en T.E. IVONNE VIRGINIA CORTÉS
GARCÍA
REVISORA

DRA. HILDA MORENO SAAVEDRA
REVISORA

MFMQ/stt



Av. Tecnológico S/N, Col. Agrícola Bolavista, C.P. 52149
Metepoc, Estado de México. Tels. Dirección (01722) 208 7205, Subd. Académica 208 7207,
Subd. de Planeación 208 7206, Subd. Administrativa 208 7208, Conmut. 208 72 00
e-mail: info@toluca.tecnm.mx, www.toluca.tecnm.mx



Número de registro: RPI-012
Fecha de inicio: 2017-04-03
Término de la certificación: 2021-04-03





EDUCACIÓN
SECRETARÍA DE EDUCACIÓN PÚBLICA



TECNOLÓGICO NACIONAL DE MÉXICO

Instituto Tecnológico de Toluca

"2019, Año del Caudillo del Sur, Emiliano Zapata"

Metepec, Edo. de México, 02/diciembre/2019

DIVISIÓN DE ESTUDIOS PROFESIONALES
ASUNTO: AUTORIZACIÓN DE IMPRESIÓN DE TRABAJO PROFESIONAL

C. JULIO CESAR DIAZ ALARCON
PASANTE DE LA CARRERA DE
INGENIERÍA QUÍMICA

De acuerdo con el Reglamento de Titulación del Sistema Nacional de Educación Superior Tecnológica, dependiente de la Subsecretaría de Educación Superior de la Secretaría de Educación Pública y habiendo cumplido con todas las indicaciones que la Comisión Revisora realizó, con respecto a su trabajo profesional en la OPCIÓN I: TESIS PROFESIONAL, con el tema denominado: "VALIDACIÓN CONCURRENTE DEL PROCESO DE FABRICACIÓN DE CEFTRIAXONA 1 g". La División de Estudios Profesionales concede su autorización para que proceda la impresión del mismo.

ATENTAMENTE

"Educación, integridad y ciencia"



ING. MIGUEL ÁNGEL TERRAZAS MAGAÑA
JEFE DE LA DIVISIÓN DE ESTUDIOS
PROFESIONALES

MATM*mpdp*



Av. Tecnológico S/N. Col. Agrícola Bellavista, C.P. 52149
Metepec, Estado de México. Tels. Dirección (01722) 208 7205, Subd. Académica 208 7207,
Subd. de Planeación 208 7206, Subd. Administrativa 208 7208, Conmut. 208 72 00
e-mail: info@toluca.tecnm.mx, www.toluca.tecnm.mx



Número de registro: RPIE-072



ISO 9001:2015
CERTIFIED

AGRADECIMENTOS:

A Laboratorios Kener S.A de C.V:

Este Proyecto fue realizado en las instalaciones de Laboratorios Kener S.A de C.V.

Agradezco a Laboratorios Kener por haber dado la oportunidad de participar en la validación concurrente de Ceftriaxona 1 g.

Hago un reconocimiento a la Dra. María del Carmen Carreño de León y al Dr. Nicolás Flores Alamo, por su apoyo durante el desarrollo del Proyecto y la discusión de resultados.

Julio Cesar Díaz Alarcón

RESUMEN

Actualmente la industria farmacéutica es uno de los sectores que requiere alcanzar altos niveles de calidad para proporcionar al consumidor productos que con seguridad obtengan el efecto terapéutico que necesitan, al alcanzar este nivel de calidad de los fármacos requiere garantizar que cada una de las etapas del proceso de fabricación se realiza de forma adecuada y cumpliendo los parámetros de calidad que se han establecido previamente. Y este máximo grado de seguridad es resultado de la validación de procesos.

En el presente trabajo de tesis se realizó la Validación Concurrente del Proceso de Fabricación de Ceftriaxona 1g para establecer la evidencia documental de que el proceso es capaz de cumplir en forma consistente y repetitiva las especificaciones establecidas.

El proceso de fabricación lo conforman varias etapas: despirogenización de frasco, dosificado de polvo estéril, engargolado de frasco y acondicionamiento secundario. En cada una de estas etapas se verifican parámetros críticos de proceso y atributos críticos de calidad, previamente establecidos de acuerdo al diseño del proceso.

Para el tratamiento de los datos (pesos) obtenidos utilizamos el software Minitab®, que proporciona la estadística descriptiva, graficas I – MR, distribución de los datos y el informe de desempeño del proceso (Capacidad del proceso). El tratamiento se realiza para los tres lotes evaluados del proceso (CEFTRIAXONA).

Como resultado del proceso se obtuvo una distribución de los pesos dentro de los límites de especificación y demuestra que el proceso tiene la capacidad de producir de manera confiable bajo los parámetros que indica el procedimiento de producción.

ÍNDICE DE CONTENIDO

1	FUNDAMENTOS	3
1.1	Validación en la Industria Farmacéutica	5
1.2	Buenas Prácticas de Manufactura	5
1.3	Calidad en la Industria Farmacéutica.....	7
1.4	Control de Calidad	7
1.5	Sistemas de Calidad.....	7
1.6	Validación	8
1.6.1	Tipos de validación	9
1.6.2	Etapas de la Validación de Procesos.....	10
1.7	Formas Farmacéuticas	12
1.8	Aspectos Críticos del Proceso de Manufactura de Formas Farmacéuticas Inyectables.....	13
1.9	Documentación.....	15
1.9.1	Protocolo de Validación	16
2	MÉTODO.....	17
2.1	Diagrama General del Proceso de Fabricación de Ceftriaxona 1 g	17
2.2	Despirogenización de frasco.....	18
2.3	Esterilización	18
2.4	Evaluación de Equipos y Sistemas Críticos	19
2.5	Llenado y taponado	20
2.6	Engargolado y lavado exterior de frasco.....	22
2.7	Acondicionamiento Secundario.....	23
3	RESULTADOS	25
3.1	Estadística descriptiva	25
3.2	Capacidad de proceso	27
3.3	Evaluación del desempeño del proceso.....	29
3.4	Rendimiento del proceso	29
4	CONCLUSIONES	31
5	REFERENCIAS	32
6	ANEXOS.....	34
6.1	ANEXO A	34

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 2.1 Temperatura de despirogenización	18
Tabla 2.2 Temperatura y tiempo de esterilización de materiales.....	19
Tabla 2.3 Evaluación de sistemas críticos	19
Tabla 2.4 Evaluación de equipos	20
Tabla 2.5 Presión de filtros HEPA.....	21
Tabla 2.6 Atributos de calidad y defectivos	23
Tabla 2.7 Atributos de calidad.....	24
Tabla 3.1 Estadística descriptiva del proceso	26
Tabla 3.2 Capacidad del proceso.....	29
Tabla 3.3 Rendimiento final	29

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 2.1 Diagrama de General del Proceso de Fabricación	17
Figura 3.1 Distribución de datos durante el proceso	27
Figura 3.2 Comportamiento de los pesos.....	27
Figura 3.3 Capacidad del proceso	28
Figura 3.4 Rendimiento del producto terminado.....	30

INTRODUCCIÓN

Actualmente en la Industria Farmacéutica se desarrolla la calidad de los productos de tal manera que cumplan con las características esperadas para satisfacer las necesidades del consumidor: identidad, pureza, potencia, seguridad y eficacia (Attimarad *et al.*, 2010).

En la industria farmacéutica es indiscutible la exigencia y estrictas regulaciones que deben tener los procesos para garantizar la calidad a sus productos, donde deben cumplir con las características esperadas para satisfacer las necesidades del consumidor por esta razón, se hace necesaria ejecutar un proceso de validación de procesos.

La validación es necesaria en vista de que verifica si el producto cumple con los estándares de calidad predeterminados, lo que es realmente importante en todas las instalaciones farmacéuticas. Además, también establece que la instalación cumple con las pautas actuales de buenas prácticas de manufactura (BPM) establecidas por los organismos reguladores interesados para la industria farmacéutica (NOM-059, 2015).

La calidad del medicamento se consigue en todos y cada uno de los pasos de su proceso de producción, desde su investigación hasta el último análisis sobre el producto final. La garantía de la calidad de un producto farmacéutico deriva de una cuidadosa y sistemática atención a todos aquellos factores que pueden influir en su calidad: selección de sus componentes y materiales, diseño (de producto y proceso) adecuado y control estadístico del proceso (Toledo, 1989).

El Control de cómo se aplica en la Industria Farmacéutica, es el esfuerzo organizado en diseñar, mantener y asegurar la calidad de cada uno de los productos que se fabrica. Este esfuerzo se traduce en las Buenas Prácticas de Manufactura cuya finalidad es unificar criterios orientados a obtener la calidad del producto, verificar su excelencia paso a paso y reproducibilidad lote a lote (Kenett *et al.*, 2000).

La industria farmacéutica es uno de los sectores de mayor exigencia con respecto a la calidad de los productos que ofrecen al mercado, para cumplir con las expectativas del cliente y de las distintas regulaciones sanitarias es un reto controlar los procesos de manufactura durante todo

su ciclo de vida, actualmente se han implementado controles rigurosos para la determinación de puntos críticos en el proceso con el objetivo de cumplir con las especificaciones previamente establecidas e implementar mejora continua en todas las etapas.

Para manufacturar un producto farmacéutico se deben cumplir una serie de requisitos que establece la Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2015 (Buenas prácticas de fabricación de medicamentos). La validación de procesos es uno de los requisitos que debemos ejecutar en la manufactura de un fármaco.

Algunos de los objetivos particulares del presente trabajo fueron:

a) Determinar el rendimiento en la etapa de dosificado; b) realizar un análisis estadístico del proceso de dosificado; c) determinar la capacidad del proceso utilizando el software Minitab.

En el avance por conseguir un dominio total de la calidad surge el Proceso de Validación que consiste en establecer la evidencia documentada que demuestre con alto grado de confiabilidad que un proceso específico producirá de forma consistente productos que reúnan las características de calidad especificadas.

La validación es uno de los objetivos de las Buenas Prácticas de Manufactura y es considerada como un concepto avanzado que trata de conseguir un total dominio de la calidad. No aumenta la calidad, pero si garantiza la fiabilidad y uniformidad de la misma (Rodriguez *et al.*, 2014).

1 FUNDAMENTOS

El Control de cómo se aplica en la Industria Farmacéutica, es el esfuerzo organizado en diseñar, mantener y asegurar la calidad de cada uno de los productos que se fabrica. Este esfuerzo se traduce en las Buenas Prácticas de Manufactura cuya finalidad es unificar criterios orientados a obtener la calidad del producto, verificar su excelencia paso a paso y reproducibilidad lote a lote.

En el avance por conseguir un dominio total de la calidad surge el Proceso de Validación que consiste en establecer la evidencia documentada que demuestre con alto grado de confiabilidad que un proceso específico producirá de forma consistente productos que reúnan las características de calidad especificadas (FEUM, 2004).

La validación es uno de los objetivos de las Buenas Prácticas de Manufactura y es considerada como un concepto avanzado que trata de conseguir un total dominio de la calidad. No aumenta la calidad, pero si garantiza la fiabilidad y uniformidad de la misma.

La gestión de la calidad total es la organización estructurada y funcional de recursos humanos y materiales que tiene por objeto la mejora continua en todas las áreas productivas y de soporte de una empresa, teniendo como meta final proporcionar la satisfacción total del cliente. La evaluación del concepto de calidad ha sido motivo de diferentes definiciones y teorías. Hoy fabricar calidad supone obtener productos que cumplan adecuadamente su función, que se ajusten a los requerimientos de los consumidores y obtenerlos al mínimo costo posible.

Para conseguir el objetivo de calidad de forma fiable es necesaria la existencia de un aseguramiento de calidad, diseñado globalmente y aplicado de forma adecuada, según las normas de BPM y de control de calidad. Este sistema debe estar documentado en todos sus aspectos y es necesario verificar su efectividad. Todas las partes del sistema de aseguramiento de la calidad deben estar dotadas de forma conveniente, de personal competente y de locales, equipos e instalaciones adecuadas y suficientes (Vega, 2011).

El aseguramiento de la calidad es un amplio concepto que se refiere a todos los temas que afectan, individual o colectivamente, a la calidad de un producto. Consiste en la suma total de las actividades organizadas con el objeto de garantizar que los medicamentos posean la calidad requerida para su uso previsto. El sistema de aseguramiento de calidad adecuado para la fabricación de medicamentos debe garantizar que el producto esté diseñado y elaborado de

tal forma que tenga en cuenta los requisitos de las BPM y otro código relacionado como las Buenas Prácticas de Laboratorio, las operaciones de producción y control estén claramente especificadas por escrito y que se adopten los requisitos de las BPM, las responsabilidades gerenciales estén claramente especificadas en las descripciones del trabajo, se tomen las medidas necesarias para la fabricación y uso de materia prima y de envasados adecuados, se efectúen todos los controles necesarios de las materias primas, productos intermedios y productos a granel y otros controles, combinaciones y comprobaciones durante el procesado.

Se establezca un procedimiento de auto inspección y/o de auditoria de la calidad mediante el cual se evalúe regularmente la eficacia y aplicabilidad del sistema de aseguramiento de la calidad. (CFR, 2011).

Es parte de las BPM que se refiere al muestreo, especificaciones y ensayos, y a los procedimientos de organización, documentación y aprobación que garantizan la ejecución real de los ensayos necesarios y pertinentes, y que las materias primas y material de acondicionamiento no quedan aprobados para su uso ni los productos aprobados para su distribución y venta, hasta que su calidad sea considerada satisfactoria (Evans *et al.* 2008).

El departamento de Control de Calidad tiene a su cargo las siguientes actividades:

- Gestiona todas las operaciones de control y valoración de materiales iniciales, de materiales de acondicionamiento, de productos en curso de producción y de productos acabados.
- Cooperar en la gestión de la calidad del proyecto, comprobando y valorando los materiales iniciales y analizando los nuevos productos sometidos a pruebas de estabilidad.
- Plantea los planes de muestreo con criterios estadísticos, los métodos de resolución de datos en los procesos de producción, la elaboración de datos analíticos necesarios para la correcta validación cualitativa de productos, materiales, procesos analíticos y funcionamiento de máquinas.
- Desarrolla las tareas de inspección, organizada y programada, para verificar el cumplimiento de los procesos cualitativos de acuerdo con las BPM, cooperando con el departamento de Producción con el departamento de Tecnología Farmacéutica, bajo la supervisión de la Dirección Técnica, en la comprobación de las inspecciones, redactadas en módulos prefijados o cuestionarios (USP, 2013).

1.1 Validación en la Industria Farmacéutica

La validación de procesos de producción en la industria farmacéutica es de gran importancia pues proporciona la información necesaria para saber si este proceso es capaz de elaborar productos que cumplan con sus especificaciones, lo cual también asegura al consumidor que éste es confiable y seguro.

Un sistema validado es un sistema estable, capaz y robusto y es así como nos interesa mantenerlo, dado que estas características son esenciales para mantener altos niveles de calidad. Con la validación se consigue: Aseguramiento de la calidad, reducción de costos, aumento de la productividad, cumplimiento de las regulaciones gubernamentales, optimización de procesos (FEUM, 2004).

Beneficios de la validación son: Prevenir las desviaciones, optimizar el uso de equipos y personal en procesos críticos, facilitar el planeamiento y control de la producción, incremento en el conocimiento del proceso y del producto, verificación de la capacidad del proceso.

Para que se lleve a cabo de manera adecuada y eficiente la validación de un proceso es necesario contar con el apoyo de otras áreas como: Producción, aseguramiento de calidad, control de calidad y mantenimiento.

Es sumamente importante que el personal de las distintas áreas que participa durante el proceso cuente con capacitación y calificación en las actividades a desarrollar (Vega *et al.*, 2011).

1.2 Buenas Prácticas de Manufactura

Las Buenas prácticas de manufactura (BPM) son parte del aseguramiento de la calidad que garantiza que los productos se producen de forma homogénea y se controlan para conseguir los niveles de calidad adecuadas a su uso previsto, de acuerdo a los requisitos de la autorización de comercialización.

Las BPM son en general el conjunto de normas que el laboratorio debe poner en práctica con el fin de asegurar la calidad de los productos que fabrique, debiendo para ello tomar todas las medidas oportunas para garantizar que los medicamentos posean la calidad necesaria según el uso a que se destinen (Fortes, 2008).

Este conjunto de medidas es muy amplio, abarcando las normas que deben afectar al personal, locales, maquinarias, instalaciones, materias primas, productos terminados, fabricación, control de calidad, documentación y expedición de especialidades.

Dicha normativa establece que todas las operaciones, procesos, métodos o técnicas deben estar reguladas o escritas y deben ser cumplidas y supervisadas por personal profesional con la suficiente responsabilidad (Kenett, 2000).

Las BPM exigen que:

Todos los procesos de fabricación se definan claramente, se revisen sistemáticamente a la luz de la experiencia y se compruebe que son el medio de fabricar, preparar y dispensar productos que tengan la calidad adecuada para cumplir las especificaciones. Se comprueben las etapas críticas de los procesos y todo cambio significativo que se haya introducido en dichos procesos.

Se disponga de todos los medios necesarios, incluyendo: personal adecuadamente calificado y capacitado, infraestructura y espacios apropiados, equipos y servicios adecuados, materiales, envases y etiquetas correctas, procedimientos e instrucciones aprobadas, almacenamiento y transporte apropiados, personal, laboratorio y equipos adecuados para efectuar los controles durante el proceso de producción.

Las instrucciones y procedimientos se redacten en un lenguaje claro e inequívoco, que sea específicamente aplicable a los medios de producción disponibles. Los operadores estén capacitados para efectuar correctamente los procedimientos. Se mantengan registros durante la fabricación.

Los registros referentes a la fabricación y distribución se mantengan de tal forma que sean completos y accesibles. El almacenamiento y distribución de los productos sean adecuados para reducir al mínimo cualquier riesgo de disminución de la calidad. Se establezca un sistema que haga posible el retiro de cualquier producto.

Se estudie toda queja contra un producto ya distribuido como también que se investiguen las causas de los efectos de calidad y se adopten medidas apropiadas con respecto a los productos defectuosos para prevenir que los efectos se repitan (NOM-059, 2015).

1.3 Calidad en la Industria Farmacéutica

Se define al cumplimiento de especificaciones establecidas para garantizar la aptitud de uso. La calidad de un medicamento está determinada por su identidad, pureza, contenido o potencia y cualesquiera otras propiedades químicas, físicas, biológicas o del proceso de fabricación que influyen en su aptitud para producir el efecto para el cual se destina.

Calidad significa la totalidad de los rasgos y características que influyen en la capacidad que tiene un dispositivo de satisfacer el requisito de aptitud para el uso, incluidos los aspectos de seguridad y funcionamiento.

La calidad no se logra con un programa; más bien es el resultado de un proceso constante donde está involucrado todo el personal de la organización. La calidad se consigue a través de toda la actividad empresarial, que se inicia cuando se reciben los insumos suministrados por los proveedores y termina cuando la empresa entrega los productos a los clientes (Evans *et al.*, 2008).

1.4 Control de Calidad

El control de calidad consiste en realizar mediciones de parámetros del producto, determinando si los valores obtenidos están en concordancia con unas especificaciones establecidas.

Generalmente, dicho control de calidad es aplicado a los productos producidos y utilizados por una empresa ya se trate de productos finales, intermediarios o materias primas.

El control de calidad en la industria farmacéutica es un sistema para el mantenimiento y mejoramiento de la calidad. Se lleva a cabo mediante la ayuda de grupos de personas de una organización cuyo objetivo es llegar a un buen control de calidad de los fármacos desarrollados con la intervención de un personal capacitado, no olvidando el costo y beneficio para la satisfacción del consumidor (Ordoñez, 2013).

1.5 Sistemas de Calidad

La fabricación de medicamentos implica una gran responsabilidad y un fuerte compromiso de todos los empleados del gremio farmacéutico. La razón salta a la vista: la salud y la vida de los consumidores dependen de la calidad del producto.

Para lograr la calidad las empresas farmacéuticas han implementado una serie de acciones encaminadas a obtener la confianza de que los procesos (operativos y administrativos) se lleven a cabo correctamente; han incorporado una serie de medidas preventivas, de mecanismos de control y, en general un conjunto de técnicas tendientes a aumentar, de manera permanente, su capacidad para cumplir con los requisitos de calidad. En su conjunto, todos estos recursos, acciones y herramientas conforman el Sistema de Calidad de la empresa. En su esencia básica, un Sistema de Calidad incluye a la totalidad de las herramientas necesarias para lograr y mantener la calidad, por lo que el sistema de calidad requiere de un esfuerzo constante en formación y educación por y para la calidad.

Con todo lo anterior podemos definir a un Sistema de Calidad como el conjunto de elementos (mutuamente relacionados) y de actividades coordinadas para dirigir y controlar una organización con respecto a la calidad. Todo sistema de gestión de calidad se establece sobre la base de las políticas y objetivos de calidad.

Las políticas de calidad son las intenciones globales y la orientación de una organización relativa a la calidad, estas políticas describen los lineamientos y las estrategias directivas relacionadas con la calidad. Por otro lado, los objetivos de calidad son los propósitos ambicionados (en un tiempo establecido) que pretenden lograr todos los resultados relacionados con la calidad (Kanett *et al.*, 2000).

1.6 Validación

Según la FDA, la validación de procesos es establecer evidencia documentada que proporciona un alto grado de seguridad de que un proceso específico, consistentemente produce un producto que cumple las especificaciones y características de calidad predeterminados. En la historia de fabricación de medicamentos no fue sino hasta el siglo XIX que se le prestó especial atención a la fabricación de medicamentos dado que las compañías no utilizaban los componentes que se requerían y, además, eran adulterados trayendo consecuencias desastrosas para los consumidores. Desde mediados de los años setenta la Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos propuso una serie de regulaciones de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) las cuales tienen a la validación de procesos como uno de los principales requisitos de calidad a cumplir para garantizar la satisfacción y seguridad del consumidor. Según la resolución 1160 de 2016, las buenas prácticas de manufactura son el conjunto de normas, procesos y procedimientos técnicos, cuya aplicación debe garantizar la fabricación uniforme y controlada de cada lote de producción, de conformidad con las

normas de calidad y los requisitos exigidos para su comercialización. Las BPM están orientadas de manera principal a la disminución de riesgos inherentes a la producción farmacéutica. Dichos riesgos son esencialmente de dos tipos: contaminación cruzada (de un contaminante en particular o uno no esperado) y mezclas (confusiones) causada por ejemplo por un mal etiquetado de los envases⁴. Actualmente en Colombia se encuentra el, INVIMA (Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos), encargado de verificar el cumplimiento de las buenas prácticas de manufactura y de autorizar y controlar la comercialización y fabricación de medicamentos y alimentos.

La validación es necesaria en vista de que verifica si el producto cumple con los estándares de calidad predeterminados, lo que es realmente importante en todas las instalaciones farmacéuticas. Además, también establece que la instalación cumple con las pautas actuales de buenas prácticas de manufactura (BPM) establecidas por los organismos reguladores interesados para la industria farmacéutica (CFR, 2013).

1.6.1 Tipos de validación

- **Validación prospectiva.** Validación que se lleva a cabo durante la etapa de desarrollo del producto, en la cual se realiza un análisis de riesgo de cada etapa del proceso, que son luego evaluados a fin de determinar qué pasos pueden llevar a situaciones críticas.
- **Validación concurrente.** Este tipo de validación se realiza durante la fabricación de rutina. Su aplicación es útil en productos existentes que no tienen gran historial y en productos nuevos en sus primeros lotes de fabricación. Este tipo de validación requiere la aplicación de ensayos analíticos y supervisión del proceso.
- **Validación retrospectiva.** Este tipo de validación se realiza con ayuda de la recopilación de datos históricos de un producto por lo tanto no requiere la aplicación de ensayos analíticos ni supervisión del proceso. Se aplica para productos que ya se encuentran en el mercado y no han sido validados anteriormente (NOM-059, 2015).

1.6.2 Etapas de la Validación de Procesos

Para lograr detectar y evaluar las fuentes de variación del proceso de manufactura, identificar su impacto sobre la calidad del producto final y así proceder a mitigar los fallos dependiendo del riesgo que representen, es de vital importancia diferenciar las etapas que componen la validación. Según la FDA entre estas etapas hay un diseño de procesos (el cual solo es aplicable en caso de que no haya un proceso ya estandarizado) seguido por una etapa de calificación y por último una de verificación.

Etapas 1 - Diseño del proceso. Inicialmente es necesario distinguir las variables que afectan de manera significativa el proceso, asociándolas con operaciones unitarias y definir los límites operativos y métodos de control para solventar las no conformidades que se puedan presentar. El objetivo principal en esta etapa es diseñar un proceso que cumpla con los atributos de calidad establecidos por los organismos de control. De esta manera se tiene:

- **Preformulación:** Busca información experimental o bibliográfica de materiales, normatividad y tecnología disponible para aplicar en el desarrollo del producto y futuras mejoras, esta actividad determina las bases para diseñar las operaciones unitarias, define las especificaciones de calidad de las materias primas para garantizar la reproducibilidad del comportamiento del material en la producción y también los atributos críticos de calidad del producto. Asimismo, brinda información sobre las condiciones de las áreas de almacenamiento, dispensación, producción y aporta criterios para la selección de equipos.
- **Formulación:** Abarca el saber-hacer necesario para el desarrollo y fabricación de un producto comercial caracterizado por su valor de uso y en respuesta a una lista de especificaciones preestablecidas.

Etapas 2 - Calificación de proceso. Para garantizar que todas las instalaciones, equipos y sistemas funcionan de manera adecuada y conforme con la obtención de un producto de calidad que cumpla con las especificaciones del proceso productivo se hace necesaria esta etapa. Esta sección del proceso de validación suele ser crítica, por lo que dependiendo de la meticulosidad con la que se realiza, se asegura que los lotes estudiados estarán en las mismas condiciones que cualquier otro lote producido y comercializado por la compañía.

Para las BPM, en la etapa de calificación de proceso se debe contemplar:

- **Calificación de Diseño (DQ):** La OMS presenta la siguiente definición “evidencia documentada de que las instalaciones, sistemas de apoyo, servicios, equipos y procesos

se han diseñado en concordancia con los requisitos de las BPM". Se seleccionan los materiales de construcción, las condiciones y características de los distintos sistemas que se interrelacionan con el proceso a validar, verificando que se han diseñado cumpliendo con las BPM y para el propósito al cual están destinados evidenciándolo de manera documentada.

- **Calificación de Instalación (IQ):** Es la verificación documentada de que un equipo o instalación se adhiere a las especificaciones aprobadas mientras cumple con los criterios de diseño. La documentación IQ y los protocolos son desarrollados desde el proceso con los diagramas de instrumentación, diagramas eléctricos, diagramas de tuberías, especificaciones de compra, órdenes de compra, listas de instrumentos, especificaciones de ingeniería, manuales de operación y otra documentación necesaria.
- **Calificación operacional (OQ):** Es la verificación documentada que un equipo o sistema funciona entre los rangos de operación ya establecidos. Se realizan las pruebas específicas para verificar que los equipos e instalaciones operan de acuerdo a los requerimientos del proceso y son aptos para realizar la función para la cual están diseñados. Se documenta tanto en desafío bajo condiciones normales como bajo condiciones extremas.
- **Calificación de desempeño (PQ):** En esta fase el objetivo clave es demostrar que el proceso producirá de manera consistente un producto aceptable bajo condiciones normales de operación⁹. Dicho de otra manera, es la evidencia documentada de que un proceso específico genere un producto que reúna sus especificaciones y atributos de calidad predeterminados.

Etapas 3 - Verificación continua del proceso. La verificación es la confirmación mediante el examen y presentación de pruebas objetivas de que se han cumplido los requisitos especificados. Aquí se asegura que los atributos críticos de calidad del producto se encuentran controlados, esto se logra ejecutando actividades que detectan perturbaciones no contempladas y corrigiéndolas para que el proceso no se salga del control estadístico. Se deben mantener vigentes las calificaciones y mantenimiento de los equipos, instalaciones, y sistemas de apoyo crítico. Los datos recolectados durante la etapa de verificación continúan pueden ser el punto de partida para futuras mejoras y optimización de procesos aumentando su calidad, capacidad de producción y competitividad.

Cuando dichos datos de monitoreo sobre las características de calidad demuestran una tendencia negativa, se debe estudiar la causa, tomar una acción correctiva y si no se observa

un cambio significativo conforme al análisis, debe considerarse una revalidación (NOM-059, 2015).

1.7 Formas Farmacéuticas

De acuerdo con la FDA: "Una forma farmacéutica es la forma física en la que se produce y dispensa un medicamento. Se denominan preparados farmacéuticos, formas medicamentosas, formas farmacéuticas o de dosificación, o simplemente preparados a los productos elaborados a partir de las drogas para poder ser administradas al organismo. Estos preparados pueden tener una o varias drogas y son confeccionadas por el farmacéutico o la industria farmacéutica. Existen en estado sólido, semisólido, líquido y polvo.

Formas farmacéuticas inyectables. Las formas farmacéuticas polvo para solución inyectable (Ceftriaxona) son principalmente fabricadas para el tratamiento de infecciones graves causadas por microorganismos sensibles a la ceftriaxona y proporcionar una respuesta terapéutica inmediata a una población.

La ceftriaxona es una cefalosporina de amplio espectro y acción prolongada para uso parenteral, la actividad bactericida de ceftriaxona se debe a la inhibición de la síntesis de la pared celular, la dosis y pauta de administración utilizada es función de la edad y peso del paciente, así como de la gravedad de la infección.

La prevalencia de resistencias puede variar geográficamente y con el tiempo para las especies seleccionadas y es conveniente disponer de información local sobre resistencias, especialmente cuando se trata de infecciones graves. Deberá consultarse con un experto según se requiera cuando la prevalencia de resistencias es tal que la utilidad del agente en al menos algunos tipos de infecciones sea cuestionable. La información siguiente sólo proporciona una idea aproximada de la probabilidad que el microorganismo sea susceptible a ceftriaxona.

La ceftriaxona está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad a las cefalosporinas, así como a cualquiera de los excipientes contenidos en la formulación (ver sección 6.1). Así mismo, está contraindicado en enfermos con hipersensibilidad inmediata o grave a la penicilina

o a cualquier antibiótico beta-lactámico. La solución reconstituida de Ceftriaxona con lidocaína para administración intramuscular no debe emplearse por vía intravenosa.

Las tres cosas que una organización debe tener en cuenta para el buen desarrollo de un medicamento en forma líquida desde la calidad y diseño son: Objetivo del producto (diseño de experimentos), recursos de producción (tecnología analítica del proceso) y aceptabilidad del proceso (calidad del sistema) (CFR, 2013).

1.8 Aspectos Críticos del Proceso de Manufactura de Formas Farmacéuticas Inyectables

Áreas e Instalaciones. Para el proceso de manufactura de medicamentos se deben asegurar condiciones adecuadas de calentamiento, ventilación y aire acondicionado. Para los fármacos lábiles al calor, los incrementos incontrolados de la temperatura pueden activar las cadenas de auto oxidación cuando los ingredientes del fármaco reaccionan con el oxígeno y generan radicales libres. Las cadenas de auto oxidación se terminan cuando los radicales libres reaccionan entre sí o con moléculas antioxidantes (enfriamiento).

El control en las áreas de manufactura, de la presión, temperatura, humedad e incluso de la inocuidad de los trajes de los operarios de producción, son acciones requeridas y fundamentales para minimizar la contaminación cruzada y la contaminación microbiológica, así mismo; el fabricante puede desarrollar procedimientos especiales para el aislamiento de procesos, en donde, el nivel de aislamiento de las instalaciones depende de los tipos de productos a fabricar, debido a la vulnerabilidad y/o resistencia de estos.

La medición de los parámetros y condiciones de operación son vitales en el diagnóstico para la calificación de los equipos y las áreas en las cuales se encuentran. Es importante verificar que la calificación del equipo sea vigente, también hacer uso de la hoja de vida de cada equipo utilizado en el proceso, considerando que es fundamental, precisar y evaluar su comportamiento a lo largo del tiempo, de esta manera se tendrá un mejor control sobre las eventuales no conformidades que se puedan presentar (NOM-059, 2015).

Luego de ser calificados, se debe inspeccionar cualquier tipo de afectación de la que pueda ser objeto el equipo, el proceso y como tal el producto final. Para minimizar la contaminación cruzada y la contaminación microbiológica, las BPM de un fabricante deben crear y aplicar procedimientos operativos para limpiar y desinfectar los equipos de producción de manera que

evite la contaminación de los lotes en progreso y futuros. Además, los procedimientos de validación y análisis de datos, incluidos los dibujos de las líneas de fabricación y de llenado, son especialmente importantes para los sistemas de limpieza en el lugar (Merli *et al.*, 2003).

Efectos del Calor. Por lo general, los fármacos se disuelven rápidamente cuando la temperatura aumenta debido a la vibración de las partículas causando su separación para formar un líquido. Las inestabilidades químicas por oxidación debido a alta temperatura o períodos prolongados de exposición al calor pueden ocurrir cuando se intenta aumentar la disolución de materias primas poco solubles. Para controlar tales inestabilidades, se requieren gráficos de tiempo y cantidad de tratamientos de temperatura para disolver los materiales y herramientas útiles como las pruebas de disolución.

Refiriéndose al producto terminado, la Convención de la Farmacopea de los Estados Unidos (USP) establece normas para garantizar la calidad de los medicamentos y recomienda que todos los medicamentos deben ser protegidos del calor excesivo manteniéndolos en un ambiente de 18°C a 25°C. Sin embargo, la mayoría de laboratorios actualmente manejan un control riguroso de la temperatura en sus áreas de acondicionamiento y bodega asegurando así un ambiente adecuado para el almacenamiento de los productos finales del proceso.

Calidad microbiológica. Las pruebas microbiológicas son la manera por la cual se logra verificar si el proceso cumple con los parámetros y especificaciones requeridas por los organismos de control (FEUM, 2004).

En este aspecto el fabricante debe contar con un documento donde detalle los métodos para aislar e identificar los microorganismos, así como el número de máximo permitido de acuerdo a la clase del área por las farmacopeas vigentes y los planes de acción que deben tomarse cuando los límites son excedidos. Los métodos de prueba microbiana seleccionados determinan procedimientos de muestreo y analíticos específicos.

Es indispensable evaluar los resultados de cada prueba realizada a los lotes de producción con el fin de llevar a cabo un seguimiento detallado en caso de la manifestación relevante de contaminación microbiológica, debido a que un alto número de estos puede indicar deficiencias en el proceso de fabricación.

La COFEPRIS recomienda que las dependencias encargadas de estas inspecciones de rutina posean equipos calibrados, con un mantenimiento periódico y que se lleven registros en cuando a su estado.

Las condiciones más sobresalientes a la hora de realizar los análisis microbiológicos deben tener en cuenta diversos factores como el aire, las superficies cercanas del entorno, los límites críticos para la aceptación o rechazo y también la rotación de los detergentes usados en la limpieza en cada una de las sarts de producción. Los controles de fabricación y la vida útil deben garantizar que el nivel de conservante específico esté presente y sea eficaz como parte del programa de estabilidad, lo cual permita obtener un producto libre de atributos contaminantes en calidad microbiológica (Ordoñez, 2013).

Llenado. El polvo inyectable de la ceftriaxona es un API (Ingrediente activo) es higroscópico por tal motivo las condiciones del area (temperatura y humedad) deber ser controladas y verificadas constantemente durante el proceso de dosificación.

De igual manera es importante garantizar que el área de llenado esté libre de contaminación de cualquier tipo, porque el producto ya cuenta con un certificado que le permite embalsarse y acondicionarse para la posterior comercialización y una fuente contaminante en esta sección puede llegar a ser desastrosa.

La inactivación de los envases llenos con producto deberá realizarse durante el tren con agua desmineralizada posteriormente realizar el acondicionamiento. Una vez realizado el proceso de manufactura, acondicionamiento y comercialización, se debe almacenar una cantidad específica de productos del lote con el fin de realizar pruebas de control de calidad y tener acceso a unas muestras de retención que serán útiles para posteriores estudios de estabilidad que se requieran y además de ser la guía para reclamos, quejas y devoluciones por parte de los clientes (Fortes, 2008).

1.9 Documentación

La documentación de la validación es una parte fundamental, ya que la validación es elaborar una evidencia documentada de la calidad de los productos fabricados. El documento clave de la validación es el protocolo de validación en base al cual se prepara un reporte de validación (Walpole *et al.*, 1999).

1.9.1 Protocolo de Validación

El protocolo de validación es un plan escrito que establece como debe realizarse el estudio de validación. Las partes que comprenden este documento son:

- a) Objetivo. Indica la finalidad de la validación del proceso, así como el tipo de proceso a validar (fabricación, producción, acondicionamiento secundario, etc.)
- b) Alcance. Indica el producto, tamaño de lote a evaluar e instalaciones en las cuales se ejecuta el proceso. Menciona los lotes considerados en la validación, así como el tren de fabricación a validar.
- c) Calificación de desempeño del proceso.

Requisitos previos. Realizar el registro de verificación de cada uno de los elementos, previo a la ejecución del reporte en campo.

Calificación de áreas, sistemas críticos: Verificar la vigencia de la calificación.

Validación del llenado Simulado, esterilización y despirogenización: Verificar la vigencia.

Capacitación y calificación: el personal involucrado debe contar con Calificación vigente.

Instrumentos críticos: Revisar fecha de calibración y próxima calibración de cada instrumento involucrado.

Plan de muestreo: Colocar las instrucciones de muestreo en cada una de las etapas involucradas (Lavado, despirogenizado, dosificado, engargolado y acondicionamiento) para la evaluación de variables, atributos de calidad, análisis fisicoquímico y microbiológico.

Ejecución del proceso: En esta sección se encuentran los formatos de seguimiento en sitio de los lotes productivos a evaluar, con los requisitos anteriormente mencionados.

Resultados de la validación: Se coloca el condensado de resultados de la ejecución de la validación en cada etapa evaluada y el análisis de capacidad de proceso (NOM-059, 2015).

2 MÉTODO

2.1 Diagrama General del Proceso de Fabricación de Ceftriaxona 1 g

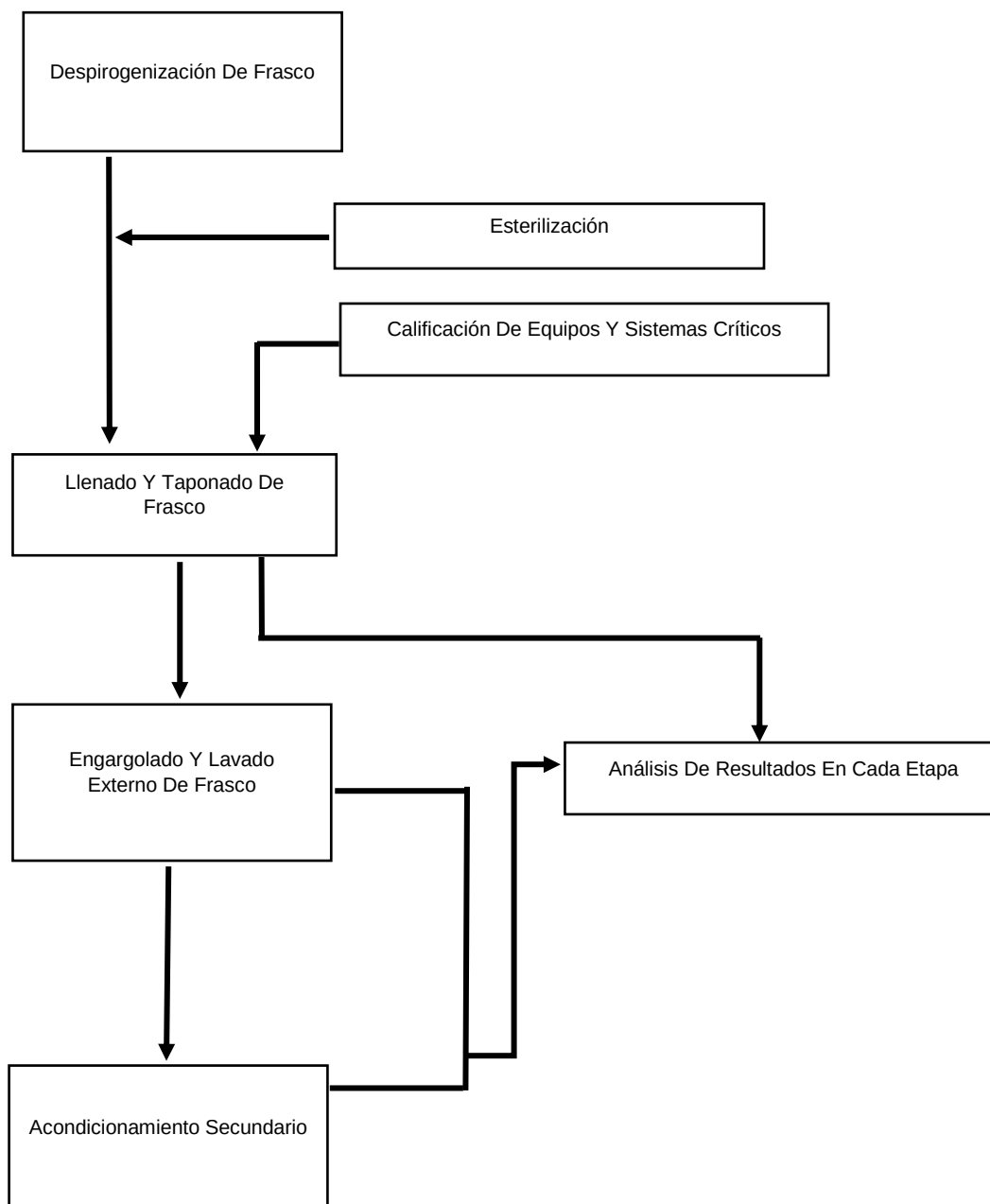


Figura 2.1 Diagrama de General del Proceso de Fabricación

2.2 Despirogenización de frasco

En esta etapa se verifican las operaciones de la despirogenización de frasco se realicen conforme a lo indicado en el procedimiento de fabricación, procedimientos normalizados de operación vigentes y con apego a buenas prácticas de fabricación.

- Se realiza el registro de las actividades realizadas y parámetros críticos del proceso.
- El proceso cumple con la temperatura de despirogenización especificada como lo indica la **Tabla 2.1**.

Tabla 2.1 Temperatura de despirogenización

Etapa	Especificación	Lote 1	Lote 2	Lote 3
Inicio	315 °C a 330 °C	325 °C	321 °C	323 °C
Mitad	315 °C a 330 °C	321 °C	321 °C	325 °C
Final	315 °C a 330 °C	321 °C	321 °C	325 °C

2.3 Esterilización

En este apartado se verifica que las operaciones del proceso se realizan conforme a lo indicado en el procedimiento de fabricación, corroborar que los parámetros de operación (tiempo y temperatura de esterilización) son reproducibles y consistentes durante el proceso.

- Se realiza el registro de los parámetros críticos del proceso.
- El proceso cumple con la temperatura y tiempo de esterilización especificada como se observa en la **Tabla 2.2**.

Tabla 2.2 Temperatura y tiempo de esterilización de materiales

Materiales	Especificación	Lote 1	Lote 2	Lote 3
Uniformes	Al menos 121 °C, 25 minutos	121 °C 25 minutos	121 °C 25 minutos	121 °C 25 minutos
Equipo de limpieza	Al menos 121 °C, 25 minutos	125 °C 25 minutos	125 °C 25 minutos	125 °C 25 minutos
Equipo de llenado	Al menos 121 °C, 25 minutos	125 °C 25 minutos	125 °C 25 minutos	125 °C 25 minutos

2.4 Evaluación de Equipos y Sistemas Críticos

En este punto se verifica que los sistemas críticos y equipos involucrados en el proceso de fabricación cuenten con evaluación vigente.

- Los sistemas críticos utilizados en el proceso (aire, agua y aire comprimido) cumplen con su calificación anual **Tabla 2.3**

Tabla 2.3 Evaluación de sistemas críticos

<i>Nombre del Sistema crítico</i>	<i>Evaluación (Cumple/No Cumple)</i>
Sistema HVAC Clase A, Clase B	Cumple
Sistema HVAC Clase C, Clase D	Cumple
Sistema HVAC ISO CLASE 9	Cumple
Sistema de generación, almacenamiento y distribución de Agua para Fabricación de Inyectables	Cumple
Sistema de generación, almacenamiento y distribución de Aire Comprimido	Cumple

- Se revisa previamente en las evaluaciones anuales los equipos involucrados en el proceso de fabricación y cuentan con su evaluación vigente como se observa en la **Tabla 2.4**.

Tabla 2.4 Evaluación de equipos

<i>Nombre del Equipo</i>	<i>Evaluación (Cumple/No Cumple)</i>
Lavadora de frascos exterior	Cumple
Autoclave	Cumple
Túnel de despirogenización	Cumple
Llenadora y taponadora	Cumple
Engargoladora de viales	Cumple
Etiquetadora de viales	Cumple
Codificadora	Cumple

2.5 Llenado y taponado

En esta etapa se verifica que las operaciones de llenado se realizan conforme a lo indicado en el procedimiento y acorde a las buenas prácticas de fabricación, corroborar que los parámetros indicados (velocidad de operación, presiones de filtros HEPA) son reproducibles y consistentes durante el Proceso, solicitar la toma de muestra para la determinación del peso dosificado y registrar el resultado de cada muestra y los controles en proceso (peso de llenado) deben cumplir con la especificación establecida a lo largo del proceso.

- Antes de iniciar el llenado se verifican las presiones de los filtros HEPA y módulo de flujo.

Tabla 2.5 Presión de filtros HEPA

Filtro	Especificación	Lote 1	Lote 2	Lote 3
HEPA 1	≥ 15 Pa	22 Pa	20 Pa	22 Pa
HEPA 2	≥ 15 Pa	26 Pa	24 Pa	24 Pa
HEPA 3	≥ 15 Pa	18 Pa	16 Pa	18 Pa
Módulo de Flujo Laminar	≥ 15 Pa	26 Pa	24 Pa	28 Pa

- Ajustar el peso de dosificado de acuerdo a la valoración de activo, correspondiendo a un peso equivalente a 1.000 g de Ceftriaxona ± 5 % para los límites de especificación.

$$Ajuste\ de\ Potencia = \left(\frac{(V)(Vv)}{Vr} \right) \quad \text{Ec. 1}$$

Donde:

V = Peso teórico de ceftriaxona (1 g)

Vv = Valoración Teórica de ceftriaxona (1000 µg/mg)

Vr = Valoración real de ceftriaxona que proporciona procedimiento de fabricación

Valoración (Vr) = 810 µg/mg

$$Ajuste\ de\ Potencia = \left(\frac{(1g)\left(\frac{1000\mu g}{mg}\right)}{\frac{810\mu g}{mg}} \right)$$

Media ajustando potencia = 1.235g

$$\text{Tamaño de lote } (fco) = \left(\frac{\text{Cantidad de ceftriaxona}}{\text{Media ajustado potencia}} \right) \quad \text{Ec. 2}$$

Donde:

fco = Cantidad de frascos totales del proceso.

$$\text{Tamaño de lote} = \left(\frac{40,000 \text{ g}}{1.235 \text{ g}} \right) fco$$

$$\text{Tamaño de lote} = 32,388 fco$$

- Se realiza el muestreo durante la etapa de llenado para la verificar del peso dosificado y realizar el monitoreo de parámetros críticos de proceso (**VER ANEXO A**).

2.6 Engargolado y lavado exterior de frasco

En este apartado se Verifica que las operaciones de engargolado y lavado exterior de frasco se realizan conforme a lo indicado en el procedimiento de fabricación y procedimientos normalizados de operación vigentes.

- Corroborar que las actividades a realizar se realizan con apego a las buenas prácticas de fabricación.
 - Realizar la toma de muestra para atributos de calidad (hermeticidad), así como la evaluación de defectivos.
 - Inicie el engargolado y lavado, verifique que se realice el control de proceso y las pruebas de hermeticidad de acuerdo a lo indicado en el procedimiento de fabricación.
 - Se realiza la revisión de atributos de calidad y prueba de hermeticidad durante el proceso
- Tabla 2.6.**

Tabla 2.6 Atributos de calidad y defectivos

Defecto	Especificación			Total, Defectivos (Piezas)	Acepta/Rechaza
	AQL	Acepta	Rechaza		
Frasco vacío	Crítico 0.065	0	1	0	Acepta
Frasco con casquillo dañado		0	1	0	Acepta
Hermeticidad		0	1	0	Acepta
Frasco fracturado	Mayor 1.0	7	8	0	Acepta
Frasco sin casquillo		7	8	0	Acepta
Frasco sucio	Menor 2.5	14	15	10	Acepta

2.7 Acondicionamiento Secundario

En este punto se verificar que las operaciones de la etapa de etiquetado y acondicionado se realizan conforme a lo indicado en el procedimiento de fabricación y procedimientos normalizados de operación vigentes.

- Corroborar que las actividades a realizar se realizan con apego a las buenas prácticas de fabricación.
- Realizar el registro de cada uno de los atributos de calidad (defectivos).
- Se realiza la verificación de atributos durante el proceso como lo indica la **Tabla 2.7**.

Tabla 2.7 Atributos de calidad

Defecto	Especificación			Total, Defectivos (Pzas)	Acepta/ Rechaza
	AQL	Acepta	Rechaza		
Lote y/o fecha de caducidad incorrectos	Crítico 0.065	0	1	0	Acepta
Impresión ilegible de leyendas (lote, fecha de caducidad y/o precio)		0	1	0	Acepta
Cantidad incorrecta de accesorios (ampolleta, instructivo y/o frasco).	Mayor 1.5	10	11	0	Acepta
Etiqueta con daños físicos (pliegues de pegado, burbujas en la etiqueta)	Menor 4.0	21	22	6	Acepta
Etiqueta descentrada		21	22	15	Acepta

3 RESULTADOS

Los resultados obtenidos en la validación van a depender de todos los factores que afectan el proceso de dosificado, el peso es un atributo crítico de proceso y es el que definirá si el proceso está bajo control.

Para realizar el análisis de capacidad se hace una acumulación de los datos obtenidos en los tres lotes para determinar si el proceso es estable y capaz de producir lotes de manera continua.

El monitoreo del peso durante la etapa de llenado se realiza cada 15 minutos para verificar de manera estricta el comportamiento del peso y de los parámetros que se manejan durante el proceso.

A lo largo del proceso hay intervenciones y paros que son atribuidos a falla de taponadora y banda de alimentación de frasco, como estrategia de control se verifica nuevamente el peso en cada ajuste o paro.

3.1 Estadística descriptiva

Para determinar la estadística descriptiva se toman en cuenta todos los pesos de los lotes 1, 1, 3 y un concentrado general del producto Ceftriaxona 1 g; obteniendo un total de 1,135 datos recolectados durante el llenado.

Con los pesos obtenidos de cada lote, se realiza el tratamiento estadístico utilizando el software Minitab®. En la **Tabla 3.1** se muestran los resultados obtenidos en los que se puede observar: la media, mediana, desviación estándar, varianza, coeficiente de variación, el valor máximo obtenido y el valor mínimo obtenido. Los límites de especificación del peso son: $1.235 \text{ g} \pm 5 \%$ (los límites de especificación se obtuvieron de acuerdo con la valoración de cada lote).

En la **Tabla 3.1** se presenta la estadística descriptiva de cada lote evaluado, obteniendo variación en la media, máximo y mínimo esto se debe a factores naturales del proceso, como condiciones de temperatura y humedad dentro del área aséptica.

Tabla 3.1 Estadística descriptiva del proceso

Lote	Media	Mediana	Desviación Estándar	Varianza	Coeficiente De Variación	Máximo	Mínimo
1	1.230	1.227	0.0170	0.000288	1.38	1.283	1.193
2	1.235	1.236	0.0146	0.000213	1.18	1.293	1.193
3	1.241	1.242	0.0157	0.000246	1.26	1.292	1.198
CEFTRIAXONA	1.236	1.236	0.0164	0.000268	1.33	1.293	1.193

Es importante verificar la tendencia de los datos -para conocer el comportamiento del proceso y poder identificar de manera inmediata las desviaciones, en la **Figura 3.1** se observa la distribución de los datos crudos por lote y una recopilación de los 3 lotes (CEFTRIAXONA), se concluye que el 100 % de los datos (peso) se concentra en el rango 1.293 – 1.193 ; mostrando una variabilidad del 1.18 % al 1.38 %.

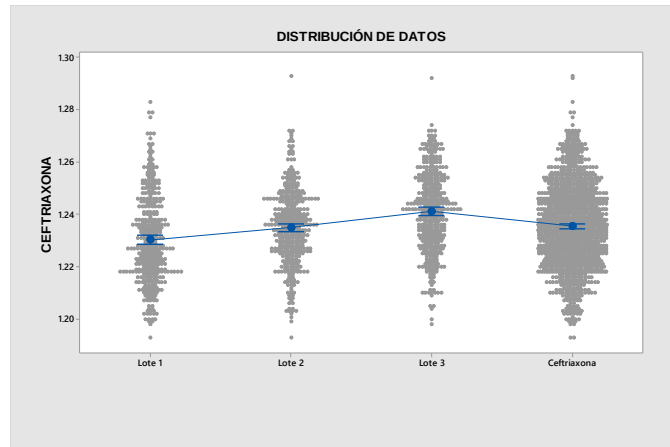


Figura 3.1 Distribución de datos durante el proceso

3.2 Capacidad de proceso

Para determinar la capacidad de proceso se toman todos los pesos de los lotes 1,2,3 y se realiza un concentrado general del producto Ceftriaxona 1 g; a continuación, se muestra una gráfica I-MR (**Figura 3.2**) de CEFTRIAXONA.

El comportamiento de los pesos se visualiza claramente en una gráfica I-MR **Figura 3.2** en algunos puntos de la gráfica hay incrementos o decrementos que se notan a simple vista, esto se debe a que el dosificado se realiza mediante cuñetes de 5 Kg y cuando se coloca el cuñete o está por agotarse se dispara el peso, pero no sale de control. Durante la evaluación de cada lote se tuvo especial atención en este punto para evitar una dosificación errónea que nos lleve a una no conformidad.

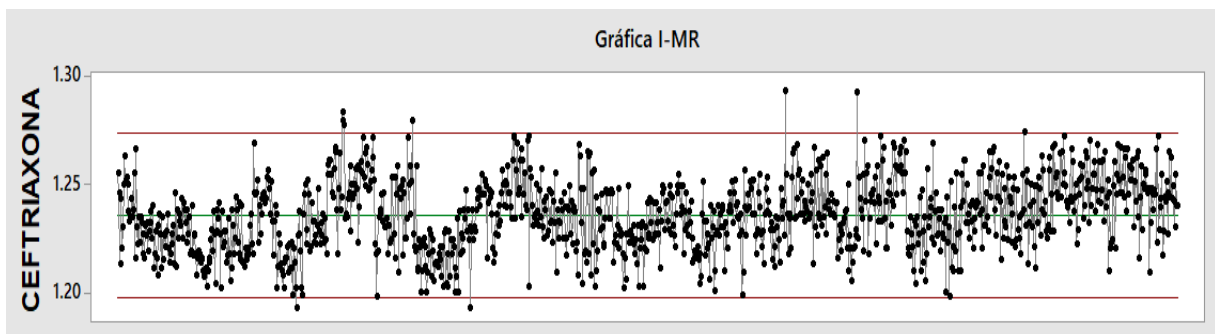


Figura 3.2 Comportamiento de los pesos

Para determinar la capacidad de proceso se utilizó el software Minitab® el cual proporciona un histograma de capacidad a corto y largo plazo. En la **Figura 3.3** se observa el comportamiento

Análisis de capacidad para Ceftriaxona Informe de desempeño del proceso

Histograma de capacidad

El histograma muestra la distribución de la capacidad del proceso. La curva roja sólida representa la capacidad real (largo plazo), y la curva negra punteada representa la capacidad potencial (corto plazo). Las líneas rojas verticales indican los límites de especificación LEI y LES.

Caracterización del proceso	
N Total	1135
Tamaño del subgrupo	1
Media	1.2356
Desviación estándar (largo plazo)	0.016378
Desviación estándar (corto plazo)	0.012620

Estadísticos de capacidad

Estadísticos de capacidad	
Real (largo plazo)	
Pp	1.26
Ppk	1.25
% fuera espec. (observado)	0.00
% fuera espec. (esperado)	0.02
PPM (DPMO) (observado)	0
PPM (DPMO) (esperado)	155
Posible (corto plazo)	
Cp	1.64
Cpk	1.62
% fuera espec. (esperado)	0.00
PPM (DPMO) (esperado)	1

En el histograma **Figura 3.3** se observa la distribución de los datos estable, el proceso se mantiene centrado sin salir de los límites establecidos, el proceso está bajo control a las condiciones estipuladas en el procedimiento de producción con una capacidad de proceso por encima de 1 (lo establece el plan maestro de validación) y con su capacidad a largo plazo por arriba de la unidad y pocos defectivos en lotes futuros.

3.3 Evaluación del desempeño del proceso

En la **Tabla 3.2** se muestra el índice de desempeño del producto Ceftriaxona 1 g.

Tabla 3.2 Capacidad del proceso

LOTE	Cp	Cpk
Ceftriaxona 1 g	1.64	1.62

El valor de Cp y Cpk es mayor a 1 como lo establece el Plan Maestro de Validación; por lo que el proceso demuestra control, estabilidad durante el llenado.

3.4 Rendimiento del proceso

En la **Tabla 3.3** se muestran los rendimientos de las etapas de fabricación de los lotes evaluados.

Tabla 3.3 Rendimiento final

Etapa	Especificación	Número de lote		
		1	2	3
		Resultado		
Rendimiento Final De Producto Terminado	75.0 % – 100.0 %	89.2 %	87.1 %	87.5 %

El rendimiento final del producto terminado cumple con la especificación previamente establecida como lo indica la **Figura 3.4.**, donde el rendimiento de cada lote cumple con la especificación que indica el procedimiento de producción (75 % a 100 %), que se refiere a la última etapa del proceso (Acondicionamiento secundario), además se observa una diferencia mínima entre el rendimiento cada lote, esto garantiza la consistencia y reproducibilidad de cada lote evaluado; el número de piezas finales acondicionadas va depender de cómo se comporta el proceso en la etapa crítica que es el dosificado y finalmente la tendencia de los resultados es que el proceso se realiza de manera consistente y es capaz de mantener el control siempre y cuando no se realice un cambio significativo en donde sea necesaria una revalidación.

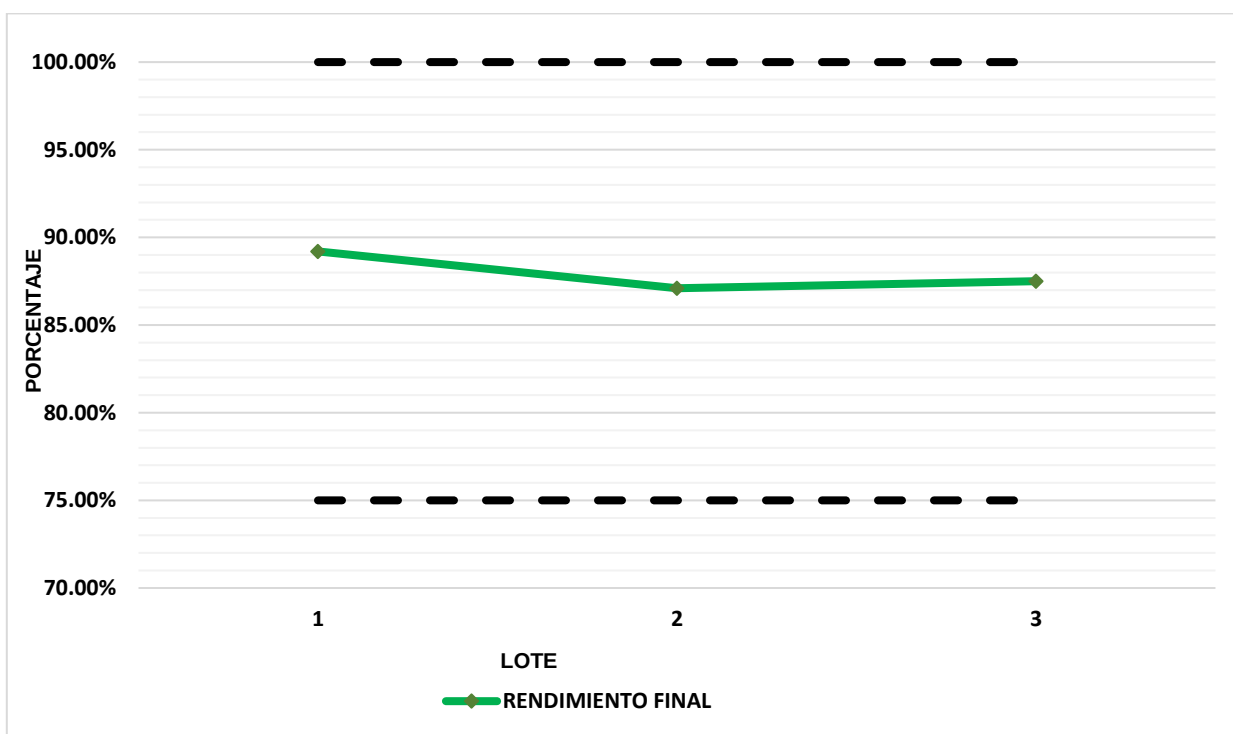


Figura 3.4 Rendimiento del producto terminado

4 CONCLUSIONES

Con el tratamiento estadístico que se realiza a los datos descritos en el presente trabajo que se realizó en las áreas productivas de Laboratorios Kener, se utilizarán en lotes futuros para implementación de controles dentro del proceso de fabricación.

- No se detectaron desviaciones durante la validación, por lo que no se requiere la aplicación de acciones correctivas.
- Se cumplen los objetivos planteados al principio de este trabajo: a) Determinar el Rendimiento en la etapa de dosificado; b) realizar un análisis estadístico del proceso de dosificado; c) determinar la capacidad del proceso utilizando el software Minitab.
- De acuerdo con los resultados obtenidos durante la validación del proceso de fabricación del producto Ceftriaxona 1 g se demuestra que se fabrica de manera consistente y reproducible; demostrando que es un proceso robusto, eficiente y tiene la capacidad de obtener un producto que cumple satisfactoriamente con los parámetros y atributos previamente establecidos; cualquier cambio al mismo proceso será evaluado para justificar su revalidación.
- El proceso de fabricación de Ceftriaxona 1 g, con un tamaño de lote estándar de 40 Kg se considera **VALIDADO** de acuerdo a las condiciones descritas en el presente Proyecto.
- La verificación continua debe ser una revisión por cada 20 lotes. En caso de no cumplir con 20 lotes fabricados, se revisarán todos los lotes con los que se cuente al cierre de la producción anual. En el cual se verifica: Instalaciones, sistemas críticos, equipos, instrumentos, parámetros de proceso y atributos de calidad; reportes de quejas, devoluciones, desviaciones o controles de cambios que puedan tener un impacto en la validación del proceso de fabricación.
- El mantenimiento del estado validado de los procesos de fabricación, debe efectuarse de acuerdo a lo establecido en la verificación continua del proceso (Etapa 3).

5 REFERENCIAS

- Alarcón Rodríguez, Ángela Liliana; Buitrago Martínez, Laura Natalia y Rodríguez Villamizar, Rafael Enrique. (2014). Validación del proceso de producción de hidrocortisona crema 1% en Anglopharma: fundación universidad de américa.
- Attimarad, Mahesh. (2010). High-performance thin layer chromatography: a powerful analytical technique in pharmaceutical drug discovery. En: Pharmaceutical Methods. vol. 2, no. 2, p. 71-75.
- CFR Part 210. (2013). Current Good Manufacturing Practice in Manufacturing, Processing, Packing, or Holding of Drugs; General. US Food and Drug Administration Vol 4. Revised as of April 1.
- CFR Part 211. (2013). Current Good Manufacturing Practice for Finished Pharmaceuticals. US Food and Drug Administration Vol 4. Revised as of April 1.
- Durán. (2015). Análisis fisicoquímico de productos farmacéuticos en las diferentes etapas del proceso de la industria farmacéutica. En: Universidad de Carabobo. España.
- Evans, James R, Lindsay, William M. (2008). Administración de la calidad, 7a. edición, Lenguaje Leciming.
- Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM). (2004). 8va. Ed. Vol I y II.
- Fortes, c. S.; Silva,c. Y Camargo,e. E. S. (2008). Pharmaceutical Indication of Medicinal Plants and Phytotherapy. En: International Journal of Pharmaceutical, Chemical & Biological Sciences. Oct.vol. 5, no. 4, p. 765-769.
- Kenett R., Zacks S. (2000). Estadística industrial moderna y control de la calidad y la confiabilidad. International Thomson Editores, México.
- Meza vega, John Guillermo y Gómez Saavedra, Eduardo. (2011). Validación del proceso de manufactura y envase para el producto calmadex solución inyectable en VECOL S.A de C.V.
- Miller, Jane Charlotte y Miller, James N. (1993). Estadística para química analítica, Vol, 4 p. 123-138.

- Ministerio de Salud. Invima. (2002). Manual de Normas Técnicas de Calidad. Guía técnica de análisis.
- Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1. (2006). Buenas de fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicada a la fabricación de medicamentos.
- Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1. (2015). Buenas prácticas de fabricación de medicamentos.
- Orlandoni Merli, Giampaolo. (2003). Gestión de la calidad: control estadístico y seis sigma. En: Telos. Vol. 14, no. 2, rae, real academia española. Diccionario de la lengua española. En: vigésima segunda edición.
- Sevilla Ordoñez Raúl. (2013). Factores que controlan la Calidad. [monografía en Internet]. Nicaragua: Compañía Cervecería de Nicaragua S.A.
- Toledo. (1989). La Validación de la teoría a la práctica. Actas del X Encuentro de AEFI, p. 9-20.
- Walpole, Ronald E.; Myers, Raymond h. Y Myers, Sharon I. (1999). Probabilidad y estadística para ingenieros. Pearson educación.

6 ANEXOS

6.1 ANEXO A

CEFTRIAXONA			
Muestra	Peso	Media	% peso
1	1.255	1.235	101.6
	1.246	1.235	100.9
	1.213	1.235	98.2
	1.243	1.235	100.6
	1.220	1.235	98.8
2	1.230	1.235	99.6
	1.250	1.235	101.2
	1.263	1.235	102.3
	1.252	1.235	101.4
	1.253	1.235	101.5
3	1.250	1.235	101.2
	1.237	1.235	100.2
	1.233	1.235	99.8
	1.235	1.235	100.0
	1.243	1.235	100.6
4	1.235	1.235	100.0
	1.238	1.235	100.2
	1.255	1.235	101.6
	1.216	1.235	98.5

CEFTRIAXONA			
Muestra	Peso	Media	% peso
	1.266	1.235	102.5
5	1.230	1.235	99.6
	1.222	1.235	98.9
	1.235	1.235	100.0
	1.223	1.235	99.0
	1.235	1.235	100.0
6	1.232	1.235	99.8
	1.218	1.235	98.6
	1.227	1.235	99.4
	1.216	1.235	98.5
	1.231	1.235	99.7
7	1.226	1.235	99.3
	1.232	1.235	99.8
	1.219	1.235	98.7
	1.228	1.235	99.4
	1.232	1.235	99.8
8	1.237	1.235	100.2
	1.225	1.235	99.2
	1.240	1.235	100.4
	1.211	1.235	98.1
	1.218	1.235	98.6

CEFTRIAXONA			
Muestra	Peso	Media	% peso
9	1.228	1.235	99.4
	1.216	1.235	98.5
	1.208	1.235	97.8
	1.231	1.235	99.7
	1.236	1.235	100.1
10	1.227	1.235	99.4
	1.211	1.235	98.1
	1.235	1.235	100.0
	1.215	1.235	98.4
	1.227	1.235	99.4
11	1.226	1.235	99.3
	1.221	1.235	98.9
	1.228	1.235	99.4
	1.236	1.235	100.1
	1.220	1.235	98.8
12	1.214	1.235	98.3
	1.218	1.235	98.6
	1.227	1.235	99.4
	1.222	1.235	98.9
	1.231	1.235	99.7
13	1.213	1.235	98.2

CEFTRIAXONA			
Muestra	Peso	Media	% peso
	1.246	1.235	100.9
	1.212	1.235	98.1
	1.238	1.235	100.2
	1.225	1.235	99.2
14	1.233	1.235	99.8
	1.236	1.235	100.1
	1.231	1.235	99.7
	1.243	1.235	100.6
	1.225	1.235	99.2
15	1.241	1.235	100.5
	1.238	1.235	100.2
	1.232	1.235	99.8
	1.238	1.235	100.2
	1.223	1.235	99.0
16	1.227	1.235	99.4
	1.235	1.235	100.0
	1.218	1.235	98.6
	1.219	1.235	98.7
	1.240	1.235	100.4
17	1.217	1.235	98.5
	1.226	1.235	99.3

CEFTRIAXONA			
Muestra	Peso	Media	% peso
	1.227	1.235	99.4
	1.218	1.235	98.6
	1.208	1.235	97.8
18	1.216	1.235	98.5
	1.219	1.235	98.7
	1.218	1.235	98.6
	1.214	1.235	98.3
	1.215	1.235	98.4
19	1.216	1.235	98.5
	1.210	1.235	98.0
	1.207	1.235	97.7
	1.209	1.235	97.9
	1.211	1.235	98.1
20	1.203	1.235	97.4
	1.210	1.235	98.0
	1.214	1.235	98.3
	1.216	1.235	98.5
	1.224	1.235	99.1