

# UNIVERSIDAD INCA GARCILASO DE LA VEGA



## FACULTAD DE CIENCIAS FARMACÉUTICAS Y BIOQUÍMICA

“VALIDACIÓN CONCURRENTES EN LA CALIDAD DE LA  
FABRICACIÓN DE AZATIOPRINA 50 mg TABLETAS”

Tesis para optar al Título Profesional de Químico Farmacéutico y Bioquímico.

**TESISTA:**

Bach. René Xavier Taype Anicato.

**ASESOR(a):**

Dra. Q.F. Heddy Teresa Morales Quispe

**LIMA - PERÚ**

**2019**

**DEDICATORIA:**

Para mis padres María, René,  
mi hermana Naomi y mi abuela  
Norita por su paciencia, confianza  
y apoyo constante e incondicional.

**René**

## **AGRADECIMIENTO:**

A mi casa de estudios, la Facultad de Ciencias Farmacéuticas y Bioquímica de la Universidad Inca Garcilaso de la Vega por otorgarme los conocimientos necesarios para mi formación como profesional y persona.

A los docentes de la Facultad por el compartir de sus conocimientos y experiencias en cada una de las materias a desarrollar.

Al laboratorio Eurofarma Perú por permitirme poder evaluar con eficacia uno de sus productos para la realización del presente trabajo.

Al Coordinador de Validaciones, Q.F. Nelsson Vila por su apoyo desinteresado en la realización de este trabajo

Al Dr. Luis Roa por brindarme el asesoramiento necesario, por su orientación, evaluación y tiempo invertido para poder desarrollar esta tesis.

**El autor**

## ÍNDICE GENERAL

Dedicatoria	
Agradecimiento	
Índice general	
Índice de tablas	
Índice de gráficos	
Resumen	
Abstract	
Introducción.....	1
<b>CAPÍTULO I: PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN.....</b>	<b>2</b>
1.1. Descripción de la realidad problemática.....	2
1.2. Identificación y formulación del problema.....	6
1.2.1. Problema general.....	6
1.2.2. Problemas específicos.....	6
1.3. Objetivos de la investigación.....	7
1.3.1. Objetivo general.....	7
1.3.2. Objetivos específicos.....	7
1.4. Justificación de la investigación.....	7
<b>CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO.....</b>	<b>9</b>
2.1. Antecedentes del estudio.....	9
2.1.1. Nacionales.....	9
2.1.2. Internacionales.....	13
2.2. Bases legales y/o teóricas.....	19
2.2.1. Bases legales.....	19
2.2.2. Bases teóricas.....	24
a. Calidad.....	24
b. Calidad en la industria farmacéutica.....	28
c. Validación.....	30
d. Optimización de los procesos de fabricación.....	31
e. Capacidad de proceso.....	33
f. Azatioprina.....	34
2.3. Formulación de hipótesis.....	36

2.3.1.	Hipótesis general.....	36
2.3.2.	Hipótesis específica.....	36
2.4.	Definición de términos básicos.....	36
<b>CAPÍTULO III: MÉTODO.....</b>		<b>38</b>
3.1.	Tipo de estudio.....	38
3.1.1.	Tipo de investigación.....	38
3.1.2.	Nivel de investigación.....	38
3.2.	Diseño a utilizar.....	38
3.3.	Población.....	38
3.4.	Muestra.....	38
3.5.	Técnicas e instrumentos de recolección de datos.....	39
3.5.1.	Materiales.....	39
a.	Materiales de seguridad.....	39
b.	Materiales de laboratorio.....	39
3.5.2.	Reactivos.....	39
3.5.3.	Equipos.....	39
a.	Equipos y/o instrumentos de laboratorio.....	39
b.	Equipos y/o instrumentos de producción.....	40
3.5.4.	Técnica.....	40
3.5.5.	Instrumento.....	40
3.5.6.	Descripción de instrumentos.....	41
3.5.7.	Procedimiento experimental.....	42
a.	Dispensación de insumos.....	43
b.	Proceso de fabricación.....	43
c.	Proceso de compresión.....	43
3.5.8.	Validación de instrumentos.....	44
3.6.	Procesamiento de datos.....	44
<b>CAPÍTULO IV: PRESENTACIÓN Y ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS.....</b>		<b>46</b>
4.1.	Procesamiento de datos: Resultados.....	46
4.1.1.	Parámetros críticos de control (PCC): Mezcla.....	46
4.1.2.	Parámetros críticos de control (PCC): Compresión.....	47
a.	Peso.....	47
b.	Dureza.....	51

c.	Friabilidad.....	54
d.	Desintegración.....	57
4.1.3.	Resultados de validación: Mezcla final.....	61
a.	Descripción.....	61
b.	Identificación.....	61
c.	% Humedad.....	62
d.	Valoración.....	62
4.1.4.	Resultados de validación: Compresión.....	69
a.	Descripción.....	69
b.	Identificación.....	69
c.	Friabilidad.....	70
d.	Desintegración.....	71
e.	Peso.....	73
f.	Dureza.....	81
g.	Valoración.....	89
h.	Uniformidad de dosis.....	92
i.	Disolución.....	96
4.2.	Contrastación de hipótesis.....	101
4.3.	Discusión de resultados.....	106
<b>CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....</b>		<b>109</b>
5.1.	Conclusiones.....	109
5.2.	Recomendaciones.....	110
REFERENCIAS.....		111
ANEXOS.....		117
Anexo 1: Protocolo de validación.....		117
Anexo 2: Tablas de recolección de datos para validación de procesos.....		128
Anexo 3: Constancia de calificación de equipos.....		151
Anexo 4: Constancia de validación de instrumentos.....		152
Anexo 5: Equipos de Producción y Control de Calidad.....		153
Anexo 6: Abreviaturas.....		157

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla N° 1: Parámetros críticos de control desde la etapa de mezcla inicial hasta la mezcla final.....	46
Tabla N° 2: Compresión – Peso.....	47
Tabla N° 3: Compresión – Dureza.....	51
Tabla N° 4: Compresión – Friabilidad.....	54
Tabla N° 5: Compresión – Desintegración.....	57
Tabla N° 6: Parámetros críticos de control de la etapa de compresión.....	60
Tabla N° 7: Mezcla final: Prueba de descripción.....	61
Tabla N° 8: Mezcla final: Prueba de identificación.....	61
Tabla N° 9: Mezcla final: % Humedad.....	62
Tabla N° 10: Mezcla final: Valoración.....	62
Tabla N° 11: Compresión – Descripción.....	69
Tabla N° 12: Compresión – Identificación.....	69
Tabla N° 13: Compresión – Valoración.....	89
Tabla N° 14: Compresión – Uniformidad de dosis.....	92
Tabla N° 15: Compresión – Disolución.....	96
Tabla N° 16: Plan de muestreo de validación para realización de análisis en etapa de mezcla final.....	101
Tabla N°17: Plan de muestreo de validación: Realización de análisis en etapa de compresión.....	102
Tabla N°18: Prueba de hipótesis: Mezcla.....	103
Tabla N°19: Prueba de hipótesis: Compresión.....	104

## ÍNDICE DE FIGURA

Figura N°1: Pirámide de Keslen aplicada en el Perú.....	19
Figura N°2 : Estructura azatioprina.....	35

## INDICE DE GRÁFICOS

Gráfico N°1: Análisis de distribución de datos – valoración, lote:1110207.....	63
Gráfico N°2: Análisis de distribución de datos – valoración, lote:1110217.....	63
Gráfico N°3: Análisis de distribución de datos – valoración, lote:1110237.....	64
Gráfico N°4: Análisis de distribución de datos – valoración azatioprina (mezcla).....	64
Gráfico N°5: Gráfica de control – valoración, lote: 1110207.....	65
Gráfico N°6: Gráfica de control – valoración, lote: 1110217.....	65
Gráfico N°7: Gráfica de control – valoración, lote: 1110237.....	66
Gráfico N°8: Gráfica de control – valoración azatioprina (mezcla).....	66
Gráfico N°9: Prueba de igualdad de varianzas – valoración azatioprina (mezcla).....	67
Gráfico N°10: Gráfica de cajas – valoración azatioprina (mezcla).....	67
Gráfico N°11: Capacidad de proceso – valoración azatioprina (mezcla).....	68
Gráfico N°12: Análisis de distribución de datos – peso, lote:1110207.....	75
Gráfico N°13: Análisis de distribución de datos – peso, lote:1110217.....	75
Gráfico N°14: Análisis de distribución de datos – peso, lote:1110237.....	76
Gráfico N°15: Análisis de distribución de datos – peso azatioprina (compresión).....	76
Gráfico N°16: Gráfica de control – peso, lote: 1110207.....	77
Gráfico N°17: Gráfica de control – peso, lote: 1110217.....	77
Gráfico N°18: Gráfica de control – peso, lote: 1110237.....	78
Gráfico N°19: Gráfica de control – peso Azatioprina (Compresión).....	78
Gráfico N°20: Prueba de igualdad de varianzas – peso azatioprina (compresión).....	79
Gráfico N°21: Gráfica de cajas – peso azatioprina (compresión).....	79
Gráfico N°22: Capacidad de proceso – peso azatioprina (compresión) .....	80
Gráfico N°23: Análisis de distribución de datos – dureza, lote:1110207.....	83
Gráfico N°24: Análisis de distribución de datos – dureza, lote:1110217.....	83
Gráfico N°25: Análisis de distribución de datos – dureza, lote:1110237.....	84
Gráfico N°26: Análisis de distribución de datos – dureza azatioprina (compresión).....	84
Gráfico N°27: Gráfica de control – dureza, lote: 1110207.....	85



Gráfico N°28: Gráfica de control – dureza, lote: 1110217.....	85
Gráfico N°29: Gráfica de control – dureza, lote: 1110237.....	86
Gráfico N°30: Gráfica de control – dureza azatioprina (compresión).....	86
Gráfico N°31: Prueba de igualdad de varianzas – dureza azatioprina (compresión) .....	87
Gráfico N°32: Gráfica de cajas – dureza azatioprina (compresión).....	87
Gráfico N°33: Capacidad de proceso – dureza azatioprina (compresión).....	88
Gráfico N°34: Análisis de distribución de datos – valoración azatioprina (compresión).....	89
Gráfico N°35: Gráfica de control – valoración azatioprina (compresión).....	90
Gráfico N°36: Prueba de igualdad de varianzas – valoración azatioprina (compresión).....	90
Gráfico N°37: Gráfica de cajas – valoración azatioprina (compresión).....	91
Gráfico N°38: Capacidad de proceso – valoración azatioprina (compresión).....	92
Gráfico N°39: Análisis de distribución de datos – uniformidad de dosis azatioprina (compresión).....	93
Gráfico N°40: Gráfica de control – Uniformidad de dosis azatioprina (compresión).....	93
Gráfico N°41: Prueba de igualdad de varianzas – uniformidad de dosis azatioprina (compresión).....	94
Gráfico N°42: Gráfica de cajas – uniformidad de dosis azatioprina (compresión).....	94
Gráfico N°43: Capacidad de proceso – uniformidad de dosis azatioprina (compresión).....	95
Gráfico N°44: Análisis de distribución de datos – disolución, lote: 1110207.....	96
Gráfico N°45: Análisis de distribución de datos – disolución, lote: 1110217.....	97
Gráfico N°46: Análisis de distribución de datos – disolución, lote: 1110237.....	97
Gráfico N°47: Análisis de distribución de datos – disolución azatioprina (compresión).....	98
Gráfico N°48: Gráfica de control – disolución azatioprina (compresión).....	98
Gráfico N°49: Prueba de igualdad de varianzas – disolución azatioprina (compresión).....	99
Gráfico N°50: Gráfica de cajas – disolución azatioprina (compresión).....	99
Gráfico N°51: Capacidad de proceso – disolución azatioprina (compresión).....	100

## RESUMEN

El objetivo del presente trabajo fue determinar la relación de la validación concurrente en la calidad de la fabricación de azatioprina 50 mg tabletas. La validación del proceso se basó en la evaluación de tres lotes del producto a manufacturar, generando inicialmente el protocolo de validación. Una vez elaborado el documento se determinaron los puntos críticos de proceso de fabricación. En la etapa de mezcla se evalúan las siguientes fases: pre mezcla (tiempo), mezcla (tiempo), tamizado (velocidad y tiempo), amasado (tiempo), secado (tiempo de ventilación, temperatura, tiempo de secado y porcentaje de humedad), y mezcla final (tiempo). Del proceso se realizó el muestreo de la mezcla final por etapas (superior, medio e inferior), en los cuales se realizó los análisis fisicoquímicos: descripción de la muestra, porcentaje de humedad, identificación y valoración de azatioprina, para determinar los niveles de calidad para dicho proceso. En la etapa de compresión se evaluó los siguientes parámetros: tipo y tamaño de punzón (punzón de 8 mm de diámetro, planos biselados con raya de partición superior, velocidad de tableteadora (informativo), cantidad de punzones (informativo), peso, dureza, friabilidad y desintegración. Finalmente se evaluó el proceso de compresión en el cual se realizó el muestreo del proceso por etapas (inicio, medio y final), con un total de 80 tabletas por etapa, esto para la realización de los análisis fisicoquímicos: descripción, identificación y valoración de azatioprina, uniformidad de dosis, disolución, peso, dureza, friabilidad y desintegración, a partir de los cuales se determinó los niveles de calidad del producto mediante evaluación estadística. Con base en los resultados obtenidos en el presente estudio, se concluyó que mediante la validación concurrente se demuestra que el proceso de fabricación se encuentra controlado, por lo que cabe esperar la reproducibilidad en la manufactura lote a lote; por lo tanto, se asegura el cumplimiento de las especificaciones de calidad en todas las etapas de fabricación; controlando este sistema, tanto para el personal que fabrica, muestrea y analiza el producto como para el receptor final: el paciente, brindando un producto seguro, confiable y de calidad sostenida.

**PALABRAS CLAVE:** Validación, validación concurrente, puntos críticos de proceso, azatioprina, tableta, protocolo de validación.

## ABSTRACT

The objective of the present work was to determine the relation of the concurrent validation in the quality of the manufacture of azathioprine 50 mg tablets. The validation of the process was based on the evaluation of three batches of the product to be manufactured, initially generating the validation protocol. Once the document was elaborated, the critical points of the manufacturing process were determined. In the mixing stage the following phases are evaluated: pre-mix (time), mix (time), sieving (speed and time), kneading (time), drying (ventilation time, temperature, drying time and humidity percentage) , and final mix (time). From the process, the final mixture was sampled by stages (upper, middle and lower), in which the physicochemical analyzes were carried out: description of the sample, humidity percentage, identification and evaluation of azathioprine, to determine the quality levels for that process. In the compression stage, the following parameters were evaluated: type and size of punch (8 mm diameter punch, beveled planes with upper partition strip, tableting speed (informative), number of punches (informative), weight, hardness, friability and disintegration. Finally, the compression process was evaluated in which the process was sampled by stages (beginning, middle and end), with a total of 80 tablets per stage, for the performance of the physicochemical analysis: description, identification and titration of azathioprine, dose uniformity, dissolution, weight, hardness, friability and disintegration, from which the product quality levels were determined through statistical evaluation. Based on the results obtained in the present study, it was concluded that through the concurrent validation it is demonstrated that the manufacturing process is controlled, so the reproducibility can be expected in the manufacture lot by lot; therefore, compliance with quality specifications is ensured at all stages of manufacturing; controlling this system, both for the personnel who manufacture, sample and analyze the product and for the final recipient: the patient, providing a safe, reliable and sustained quality product.

**KEY WORDS:** Validation, concurrent validation, critical control points, azathioprine, tablet, validation protocol.

## INTRODUCCIÓN

En la actualidad, la exigencia con que se busca la excelencia en la calidad de los productos farmacéuticos es de altos estándares de calidad, los cuales se encuentran soportados por normas a nivel nacional e internacional, los cuales permiten que los trabajos en los laboratorios sea de mayor exigencia.

En el Manual de Buenas Prácticas de Manufactura, emitido por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), se establecen ciertos lineamientos para asegurar la calidad de los medicamentos y la seguridad de los pacientes como tal.

El área de validaciones, con el fin de asegurar la calidad de todos los productos que se puedan manufacturar dentro de las plantas farmacéuticas, busca siempre que todo lo que se estipule en los instructivos de fabricación se lleve tal cual como dicta el documento, a su vez de evaluar los puntos críticos de control que se puedan mencionar. Para ello se necesita validar los procesos, de tal manera que se disminuya los riesgos e incumplimientos de parámetros de procesos y especificaciones del tipo analítico, los cuales tienen que ser lineales en el tiempo. La validación es una actividad dentro de la industria farmacéutica, en el cual se evalúan todos los parámetros que se encuentran dentro del proceso de fabricación, se evalúan los puntos críticos de control y se establece los lineamientos necesarios, todos dentro de un protocolo de validación, para luego realizar el seguimiento de los procesos con tres lotes del producto a validar, para así asegurar que la calidad de dichos fármacos no sufra alteración alguna, deben proporcionar confiabilidad y reproducibilidad en los resultados obtenidos y a su vez estos productos lleguen a ser sostenibles.

El desarrollo del trabajo de investigación se realizó dentro de las instalaciones de Eurofarma Perú en el producto azatioprina 50 mg tabletas; dicho producto no contaba con un proceso de validación el cual asegure su calidad, siendo importante desarrollarla al ser un producto de riesgo y de condiciones especiales (inmunosupresor) que adicionalmente se encuentra posicionado en el mercado farmacéutico peruano y participaría en procesos de licitación nacional; por lo tanto se establece realizar la validación del proceso.

## **CAPÍTULO I: PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN**

### **1.1. DESCRIPCIÓN DE LA REALIDAD PROBLEMÁTICA**

Los productos farmacéuticos que se comercializan recorren un largo camino desde su elaboración hasta que llegan a manos de los pacientes. Independientemente del nivel de desarrollo económico e industrial de los países, es posible que ocurran errores que pueden afectar a la calidad de los medicamentos.

La seriedad del problema se refleja en las noticias que periódicamente difunden la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Organización Panamericana de la Salud (OPS) para alertar a las autoridades sobre la existencia de productos alterados, productos con problemas de calidad y la necesidad de retirarlos del mercado. Entre otros, puede citarse el caso de la detección de partículas negras en un lote de ampollas de gentamicina (80 mg/mL) en Alemania en 1997 y, en el mismo año, el caso de ciertos hemoderivados, como el factor VIII de la coagulación y la inmunoglobulina humana, que se retiraron del mercado francés porque se dudó de la idoneidad de los donantes (1). En 1993, en el Reino Unido se retiraron del mercado cuatro lotes de una formulación de mitoxantrona inyectable porque se puso en duda la esterilidad del producto (2).

Otros casos publicados señalan la suspensión o cancelación de la comercialización de medicamentos por incumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura. Por ejemplo, varios lotes de un ungüento oftálmico de gentamicina se retiraron de la venta cuando se comprobó que el proceso de fabricación no satisfacía los requisitos de la Agencia para el Control de Medicamentos del Reino Unido (MCA) (2). En el período de 1995 a 1996, la MCA realizó visitas de inspección sin aviso previo a 283 productores nacionales y a 75 productores extranjeros de medicamentos.

Como resultado, se encontró que 10 fábricas funcionaban sin observar la norma mínima establecida para garantizar la inocuidad y calidad de los

productos que elaboraban. Además, la agencia recibió un total de 215 denuncias, confirmó 128 casos y expidió 30 notificaciones para retirar productos del mercado (2).

La garantía de la calidad de un producto 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) de proceso.

Alcanzar este nivel de calidad de los medicamentos requiere garantizar que cada una de las etapas de la producción se realiza de forma adecuada y cumpliendo aquellos parámetros de calidad que se han establecido previamente.

El estado peruano mediante sus leyes y reglamentos emitidos salvaguarda la salud de la población y exige que los productos farmacéuticos cumplan con los principios mínimos de seguridad, eficacia y calidad, por lo que todo producto debe ser elaborado cumpliendo rigurosamente las exigencias de calidad (BPM), garantizando que el producto a utilizar, en las condiciones normales de uso y duración de tratamiento, puede ser utilizado con los efectos previstos sin presentar riesgo para la salud. (3)

Dentro de la industria farmacéutica, uno de los objetivos más importantes es asegurar y brindar calidad a los productos que los laboratorios manufacturan dentro de sus instalaciones, desde las materias primas empleadas hasta los productos terminados. (4) Para establecer dicha finalidad es necesario realizar una serie de actividades, caracterización de procesos dentro de la fabricación y poder definir parámetros críticos de procesos (PCP), los cuales harán que el producto esté controlado y reúna todas las características de calidad predeterminadas.

Si no se llegara a monitorear y controlar los parámetros contemplados en las diferentes etapas de fabricación se podría generar principalmente dos problemas importantes:

- a) A nivel de paciente.- Al no asegurar que el producto tenga las características adecuadas de calidad y distribuirlo en el mercado, existe la posibilidad que la acción farmacológica para la cual se manufacturó dicho medicamento no tenga el efecto esperado en el paciente, pudiendo ser ineficaz (al no llegar al contenido mínimo del principio activo, o al no liberarse de manera adecuada), o podría encontrarse en una concentración mayor a lo establecido (sobredosificación), generando problemas de salud a la población expuesta.
  
- b) A nivel empresarial.- Se produciría etapas de reproceso, pérdida de producto por exceso de merma, reanalizar nuevamente el producto para su liberación (gasto innecesario de reactivos químicos), incremento de costos de transformación, falta de efectividad de horas hombre y/o máquina, riesgo de no conformidad de la autoridad ante una pesquisa, lo que conllevaría una multa por incumplimiento, recojo del producto del mercado farmacéutico hasta la pérdida del registro sanitario y del certificado de Buenas Practicas de Manufactura otorgados por la autoridad, según gradualidad de acuerdo a lo establecido en las normativas vigentes. (5)

En estos tiempos, las diferentes áreas de la empresa, marketing, comercial, investigación y desarrollo, garantía de la calidad, producción, asuntos regulatorios y farmacovigilancia concurren con el axioma que “la calidad no se controla en un producto, la calidad se construye durante su fabricación”. La calidad del medicamento se consigue en todos y cada uno de los pasos de su proceso de producción, desde su desarrollo hasta el último análisis sobre el producto final.

Dentro de portafolio de Eurofarma Perú existe un producto de características especiales, el cual es fabricado en un área segregada por su potencial inmunosupresor (6) (7). Dicho producto no tenía desarrollado un proceso de validación que asegure su calidad, siendo importante desarrollarla al ser un producto de riesgo que adicionalmente se encuentra posicionado en el mercado farmacéutico peruano y participaría en procesos de licitación nacional; por lo tanto se establece la importancia de realizar la validación del proceso.

Azatioprina es un profármaco de la 6-mercaptopurina (6-MP). La 6-MP es inactiva pero actúa como un antagonista de la purina y requiere de la absorción celular y el anabolismo intracelular en nucleótidos de tioguanina (TGNs) para la inmunosupresión. Los TGNs y otros metabolitos (por ejemplo ribonucleótidos de 6- metil-mercaptopurina) inhiben la síntesis de novo de la purina y la interconversión de los nucleótidos de purina. Los TGNs también se incorporan a los ácidos nucleicos y esto contribuye al efecto inmunosupresor del medicamento. Otros mecanismos potenciales de azatioprina incluyen la inhibición de múltiples vías en la biosíntesis de ácidos nucleicos, previniendo así la proliferación de células involucradas en la determinación y amplificación de la respuesta inmune. Como consecuencia de estos mecanismos, el efecto de puede no ser evidente hasta transcurridas semanas o meses de tratamiento. (8)

El producto azatioprina 50 mg tableta se utiliza como antimetabolito inmunosupresor sólo o generalmente combinado con otros corticosteroides, en procesos donde se requiera modificar la respuesta inmunitaria. También se encuentra indicado en el aumento de supervivencia en pacientes con trasplante de órganos, en esclerosis múltiple recurrente, en formas graves de enfermedades inmunitarias como artritis reumatoide, lupus, eritematoso sistémico, polimiositis, hepatitis crónica activa autoinmune, anemia hemolítica autoinmune, púrpura trombocitopénico idiopática y pioderma gangrenoso.



La población en la que se puede prescribir el producto abarca niños, adultos y de uso limitado en adultos mayores, la duración del tratamiento con este medicamento suele ser prolongada hasta llegar en algunas ocasiones a tratamientos anuales. (8)

En la actualidad hay trabajos de investigación referidos a inmunosupresores y/o similares, en los cuales el objetivo principal es el uso de estos medicamentos en pacientes con trasplante renal, hepático y de médula ósea (9). Así mismo se puede encontrar, como trabajo de investigación, el seguimiento farmacodinámico del tratamiento inmunosupresor, el cual fue desarrollado en la universidad de Barcelona (10). Por lo antes expuesto no se documenta estudios de calidad referidos a este activo y/o similares.

Por lo tanto, de acuerdo a la naturaleza del producto y la duración de sus tratamientos se describe que existen riesgos potenciales de azatioprina, por lo que se recomienda ser prescrita solamente si el paciente es adecuadamente monitorizado para controlar los efectos tóxicos a lo largo de la duración del tratamiento; puede presentarse leucopenia, trombocitopenia, anemia, pancitopenia, problemas de coagulación y depresión de la médula osea, siendo importante monitorizar la respuesta hematológica del paciente en tratamiento.

## **1.2. IDENTIFICACIÓN Y FORMULACIÓN DEL PROBLEMA**

### **1.2.1. PROBLEMA GENERAL**

¿Cómo se relaciona la validación concurrente en la calidad de la fabricación de azatioprina 50 mg tableta?

### **1.2.2. PROBLEMAS ESPECÍFICOS**

a. ¿Se podrá establecer el protocolo de validación para el proceso de fabricación de azatioprina 50 mg tableta?

b. ¿Se podrá determinar los puntos críticos en el proceso de fabricación de azatioprina 50 mg tableta?

c. ¿Se podrá describir los niveles de calidad para el proceso de fabricación de azatioprina 50 mg tableta?

### **1.3. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN**

#### **1.3.1. OBJETIVO GENERAL**

Determinar la relación de la validación concurrente en la calidad de la fabricación de azatioprina 50 mg tableta.

#### **1.3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

a. Establecer el protocolo de Validación para el proceso de fabricación de azatioprina 50 mg tableta.

b. Determinar los puntos críticos en el proceso de fabricación de azatioprina 50 mg tableta.

c. Describir los niveles de calidad para el proceso de fabricación de azatioprina 50 mg tableta.

### **1.4. JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN**

El propósito de la realización de este trabajo de investigación es otorgar reproducibilidad, en cuanto a cumplimiento de los criterios de aceptación de calidad, estandarizando los parámetros de control en las diferentes etapas del proceso productivo. Mediante esta estandarización se asegura que las tabletas de azatioprina 50 mg que se distribuyan entre los pacientes cumplan con los criterios mínimos de calidad y se produzcan los efectos esperados en beneficio de su salud; de lo contrario, estas tabletas podrían ser perjudiciales, al tener dosis superiores o inferiores a las previstas podrían establecerse como un problema sanitario.

Adicionalmente al no tener un control sobre la calidad del producto que se distribuya en el mercado, ante una alerta sanitaria, la empresa deberá retirar el producto del mercado con todas las implicancias desfavorables tanto económicas como de imagen y/o prestigio de la empresa, de esta manera se evita que las tabletas de azatioprina que sean distribuidas al cliente (farmacia, hospitales, etc) no tengan el efecto esperado o puedan dañar la salud de la persona, y posteriormente sea retirada del mercado farmacéutico. El cumplimiento de las especificaciones de calidad de un producto no garantiza por si solo el nivel de cumplimiento exigible a un producto farmacéutico, debido a que no todos los atributos de calidad de un producto pueden ser testados en un control final, ni este control, por exhaustivo que fuera, podría nunca llegar a evaluar la totalidad de características de todas las unidades de un lote. La fabricación industrial de medicamentos debe enmarcarse en un entorno de garantía en el que cada paso desde el diseño del producto hasta su dispensación final, sea concebido de modo que se aseguren los atributos de calidad exigibles al producto. (11)

Un punto muy importante a tener en cuenta es la reducción de costos en la empresa fabricante (ahorro de muestras al controlar, propio costo del control), reducción de resultados fuera de especificación en los productos y por ende rechazos, reducción de tiempo (reprocesos), mejora de la logística (proveedores calificados).

## CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

### 2.1. ANTECEDENTES DEL ESTUDIO

#### 2.1.1. NACIONALES

- **Arrieta S., Correa E. (2000)** (12), Validación del proceso de fabricación de cápsulas de dicloxacilina 500 mg. Tuvo como objetivo principal demostrar que el proceso de fabricación de cápsulas de dicloxacilina de 500 mg es capaz de cumplir de forma consistente y repetitiva las especificaciones establecidas. Estudio de tipo cuasi-experimental. En cuanto a resultados, la evaluación retrospectiva arrojó resultados satisfactorios, así en la evaluación de pesos utilizando gráficas de control “promedio vs peso”, el cual se basa en resultados de capacidad de proceso (Cpk), de los 32 lotes evaluados 3 de ellos resultaron con valores de Cpk mayor a 1,33 (buena), y en la evaluación concurrente los valores de Cpk obtenidos fueron mayores a 1,33. Se pudo dar a concluir que los resultados de la evaluación retrospectiva, en cuanto a la variación de peso, desintegración, disolución y contenido de principio activo, todos los valores se encuentran dentro de las especificaciones del producto, y en cuanto a los resultados de evaluación concurrente, los resultados de uniformidad de dosis, desintegración, disolución, contenido y granulometría cumplen con las especificaciones del producto. Además los valores satisfactorios para el tiempo de lubricación alcanzan los 20 minutos.
- **Reymundo P., García D. (2003)** (13), Validación concurrente del proceso de fabricación de comprimidos de diclofenaco sódico 50 mg con cubierta entérica. Tuvo como objetivo demostrar y confirmar la solidez, coherencia, estabilidad y reproducibilidad de la validación que se está realizando. Reconocer la importancia y la necesidad de implementar la

validación como una herramienta de mejoramiento continuo de la calidad en la industria farmacéutica. Confiabilidad en todos los factores que influyen directa o indirectamente en la calidad del producto. Seguridad, eliminando todo factor de riesgo o de confusión y efectividad basada en la reproducibilidad de los productos y controles. Estudio de tipo cuasi-experimental. Como resultado de los mismos tenemos que el contenido de agua, granulometría, uniformidad de peso en la fase de compresión, recubierta 1 y 2, dureza, friabilidad, espesor, uniformidad de contenido de los comprimidos, dosaje de diclofenaco en mezcla inicial y lubricación, disolución de comprimidos, recubierta 1 y 2, en los gráficos de control (para medias, desviación estándar y distribución normal), se encuentran dentro de los límites calculados. Se pudo dar a concluir que el proceso específico de fabricación de comprimidos de diclofenaco sódico 50 mg con cubierta entérica permite obtener el producto con las especificaciones de calidad previamente establecidas.

- **Gutiérrez C., Marcelo P. (2007)** (14), Validación concurrente del proceso de fabricación de ranitidina 300 mg tabletas recubiertas. Tuvo como objetivo general establecer evidencia documentada que demuestre, con un alto grado de seguridad, que el proceso de fabricación de ranitidina 300 mg tabletas recubiertas siempre va a lograr un producto con las características de calidad establecidas. Estudio de tipo cuasi-experimental. Como resultado de dicho proceso se obtiene que las condiciones operativas del proceso y las variables evaluadas cumplen y se encuentran dentro de los límites descritos en el protocolo de validación. El aspecto de la mezcla – lubricación es conforme al criterio de aceptación descrito. La granulometría es más que el 70.5%, la humedad no es superior a 1.5%, la uniformidad de principio activo se encuentra dentro de los límites descritos por la USP (85% a 115%). La

uniformidad de peso, dureza, friabilidad, espesor durante la compresión y recubierta se encuentran dentro de los criterios de aceptación. La disolución de tabletas sin y con recubierta se encuentran alrededor del 95% y el dosaje del principio activo se encuentra entre 90%. 100%. Se pudo dar a concluir que los resultados obtenidos en la ejecución del proceso específico de fabricación de ranitidina 300 mg tabletas recubiertas permite obtener el producto con las especificaciones de calidad previamente establecidas.

- **Carrasco L. (2003)** (15), Validación concurrente del proceso de producción de Ferri Fol 400 mg tabletas recubiertas. Tuvo como objetivo general demostrar que las etapas de producción de Ferri Fol 400 tabletas recubiertas proporcionan en forma consistente y repetitiva resultados de acuerdo a las especificaciones establecidas para el producto. Estudio de tipo cuasi-experimental. Tuvo como resultados que los equipos e instrumentos de producción y control de calidad involucrados en el proceso se encuentren calificados y/o calibrados. Que los ambientes de fabricación de Ferri Fol 400 se encuentren verificadas. Que personal involucrado en el proceso de manufactura y analítico se encuentre evaluado y que los resultados fisicoquímicos y microbiológicos de la etapa de mezcla (aspecto, granulometría, densidad aparente y compactada, índice de Hausner y compresibilidad, uniformidad de contenido de principio activo (P.A.)), compresión (aspecto, peso, dureza, friabilidad, altura, diámetro, desintegración, valoración, disolución, uniformidad de dosificación) y recubrimiento (aspecto, peso, desintegración, valoración, disolución, uniformidad de dosificación) se encuentren dentro de la especificación establecida. La capacidad de proceso para las etapas de compresión y recubierta son mayores a 1,33 y el valor de aceptación para uniformidad de dosis es menor o igual a 15%. Se pudo dar a concluir que los equipos y áreas

involucradas en el proceso de fabricación y control de calidad de Ferri Fol 400 tabletas recubiertas se encuentran calificados, cumpliendo con las condiciones de control para la fabricación del producto. Todo el personal que intervino en las diferentes etapas del proceso y análisis de control de calidad han sido capacitados para las labores que desempeñan. Se demostró que los parámetros evaluados durante todas las etapas del proceso se mantienen dentro de las especificaciones garantizando la calidad del producto. Las condiciones ambientales como lo son temperatura, humedad, presión diferencial se encuentran dentro de la especificación y finalmente se determinó la capacidad de proceso ( $C_p$ ) para la etapa de mezcla, etapa de compresión y recubrimiento, obteniendo valores de  $C_p > 2$ , indicando que el proceso es muy capaz de obtener productos dentro de las especificaciones.

- **Flores J. (2002)** (16), Validación concurrente del proceso de fabricación de tabletas recubiertas de amoxicilina 500 mg. Tuvo como objetivo la confiabilidad en todos los factores que directa o indirectamente influyen en la calidad del producto, seguridad, eliminando todo tipo de riesgo o de confusión y efectividad, la cual está basada en la reproducibilidad de los productos y controles. Estudio de tipo cuasi-experimental. Los resultados obtenidos del proceso se encuentran dentro de las especificaciones descritas en el protocolo de validación. Los resultados en la etapa de mezcla del producto granulado sin lubricar del lote A, B y C (contenido de principio activo (P.A.), tamaño y densidad de gránulo) se encuentran dentro de especificación. Los resultados en la etapa de mezcla del producto granulado con lubricación del lote A, B y C (contenido de P.A., tamaño de gránulo, densidad aparente, ángulo de reposo, contenido de agua) se encuentran dentro de especificación. Los resultados en la etapa de compresión de tabletas sin y con recubierta del lote A, B y C (aspecto, peso,

concentración, uniformidad de contenido, disolución, desintegración, friabilidad, dureza, contenido de agua) se encuentran dentro de la especificación descrita. Se pudo dar a concluir que en las pruebas realizadas en las etapas de mezcla, compresión y recubrimiento, los resultados obtenidos cumplieron en forma consistente y repetitiva con las especificaciones establecidas en cada uno de los lotes analizados, por lo tanto el proceso de fabricación de las tabletas recubiertas de Amoxicilina 500 mg se considera validado. La calidad del producto se mantendrá dentro de los límites esperados mientras se mantenga los parámetros predeterminados y las especificaciones de los insumos empleados.

### 2.1.2. INTERNACIONALES

- **González C. (2005)** (17), Validación retrospectiva y control estadístico de procesos en la industria farmacéutica. Objetivo principal: establecer requisitos necesarios para la realización de estudios retrospectivos de validación a fin de cumplir con requerimientos GMP (Good Manufacturing Practice) y establecer lineamientos para la implementación de control estadístico de procesos como herramienta de rutina de calidad. Como objetivos específicos menciona hacer una revisión bibliográfica de los temas y definiciones de los conceptos de validación y control estadísticos de procesos, evaluar los aspectos favorables y desfavorables de la validación retrospectiva, establecer los requerimientos que debe cumplir el proceso de fabricación de un producto, de acuerdo a las normas de BPM, establecer las limitaciones de este tipo de estudios y cuando no es posible aplicarlos, definir un proyecto para un protocolo de aplicación de los estudios de validación retrospectiva que incluya los requerimientos mínimos: selección de productos y establecimiento de prioridades, recopilación de



los datos, identificación de variables a estudiar, cálculos estadísticos involucrados y criterios de aceptación, definir los parámetros de Control Estadístico de Procesos (CEP) que pueden implementarse en el control de rutina, definición de límites, uso de cartas de control, muestras a usar y realizar la implementación de todo lo anterior para tres productos. Estudio de tipo retrospectivo. Los resultados del producto 1 (solución oftálmica descongestionante), los índices de capacidad del proceso indican que este se encuentra bajo control estadístico pero se debe tener bajo observación la viscosidad y la valoración del PA3, puesto que los valores de Cp para este parámetro (1,08 y 1,05 respectivamente) son menores de 1,33 y los valores de Cpm (0,44 y 0,71 respectivamente) indican que las medias no se encuentran en el tercio central del valor nominal. Los resultados del producto 2 (jarabe mucolítico adulto), los índices de capacidad para la fabricación señalan que el proceso es adecuado, puesto que los valores de Cp son mayores a los señalados en el protocolo de validación; el valor de Cpm para el peso específico (0,58) indica que la media no está centrada en torno al valor nominal, los otros parámetros cumplen de acuerdo al protocolo. Los resultados del producto 3 (antibiótico no penicilínico en comprimidos recubiertos), se puede apreciar en los índices de capacidad que el proceso transcurre en forma adecuada a lo largo del tiempo, pero se debe tener mayor precaución en el manejo de la humedad de la mezcla, esto con la finalidad de evitar inconvenientes al momento de tabletear. Se pudo dar a concluir que la realización de este trabajo consistió en confeccionar los lineamientos para validar un proceso en forma retrospectiva. Debido a que no se cumplen todos los requerimientos propuestos en este trabajo para un estudio de validación retrospectiva de procesos no se considera como tal, sino como una buena aproximación para ella, priorizando las actividades de un plan integral de validación. La utilización de la estadística como herramienta de

trabajo facilita la interpretación objetiva de los resultados obtenidos. Dicha herramienta se empieza a emplear desde el control de proceso, por lo que se hace imprescindible en este tipo de trabajo. Cabe destacar que a pesar de la existencia de pequeñas desviaciones en alguno de los parámetros que se sometieron a estudio, los procesos de estos 3 productos evidencian una clara tendencia a la estabilidad y control en el tiempo, siendo de vital importancia la participación del químico farmacéutico.

- **Rocha M (2016)** (18). Validación de procesos de fabricación amoxicilina 500 mg cápsulas en manufacturera mundial farmacéutica. Tuvo como objetivo principal validar el proceso de fabricación de amoxicilina 500 mg cápsulas en manufactura mundial farmacéutica. Como objetivo específico diagnosticar el proceso de fabricación a partir de las condiciones de operación, plantear las posibles acciones correctivas y preventivas en el proceso de fabricación de amoxicilina 500 mg cápsulas, pertinentes al resultado del diagnóstico, determinar los parámetros de validación de procesos y documentar el protocolo de validación. Estudio de tipo cuasi-experimental. Como resultado de la evaluación se tuvo que las salas y equipos se encuentran calificados para el proceso de fabricación de amoxicilina 500 mg tuvo como resultado, en cuanto a repetibilidad y reproducibilidad, capacidad y estabilidad de proceso de fabricación y las variables a controlar en el proceso de mezcla, compresión y blistado, se encuentran dentro de las criterios de aceptación. Los gráficos de control realizados muestran conformidad según los límites de especificación determinados. Se pudo dar a concluir que los equipos y áreas involucradas en el proceso de fabricación y control de calidad de amoxicilina 500 mg se encuentran calificadas, cumpliendo las condiciones de control para fabricación del producto. Se establecen los parámetros de validación para el proceso de

fabricación de amoxicilina 500 mg, evaluando con herramientas estadísticas la reproducibilidad, capacidad, desempeño y estabilidad del proceso encontrando en términos generales que tanto en la evaluación preliminar como en la calificación de desempeño PQ, tiene la idoneidad necesaria para fabricar un producto de calidad y que cumple las especificaciones establecidas. Se genera la documentación del proceso de validación de amoxicilina 500 mg, consiste en un protocolo/reporte, evidenciando la conformidad de los principios de las BPM, que es un proceso idóneo para producir productos que cumplan las especificaciones de calidad que satisfacen al cliente. Se valida el proceso de fabricación de amoxicilina 500 mg cápsulas en manufactura mundial farmacéutica versión 01, siguiendo el plan maestro de validaciones de proceso vigente en la empresa que se fundamenta en los informes de la OMS y lineamientos más recientes de la FDA.

- **Rojas C. (2015)** (19), Validación concurrente del proceso de fabricación del producto desloratadina comprimidos recubiertos 5 mg. Tuvo como objetivo general realizar la validación concurrente del proceso de fabricación del producto desloratadina 5 mg comprimidos recubiertos, elaborado en el área de Producción de sólidos, y como objetivos específicos revisión de los atributos y parámetros históricos del proceso de fabricación del producto, con la finalidad de caracterizar el producto. Realizar ajuste y actualización del registro de fabricación del producto, de acuerdo a la caracterización del proceso y posterior entrega de registros individualizados para cada lote de validación que será fabricado por el área de Producción de Laboratorios Saval. Confección de un análisis de riesgo necesario para definir la criticidad de cada atributo de calidad y las causas asociadas que se deben controlar. Diseñar un diagrama de flujo por etapas del proceso de fabricación. Desarrollar un protocolo de validación acorde a las

características a evaluar en la validación de proceso y que este conforme al registro de fabricación actualizado del producto. Registrar y verificar parámetros identificados como críticos en el análisis de riesgo para los tres lotes fabricados. Recolección de muestras en las distintas etapas de la manufactura, definidas en el protocolo de validación, de los tres lotes consecutivos que serán fabricados, para evaluar e inspeccionar los atributos definidos como críticos en el análisis de riesgo. Gestionar el análisis fisicoquímico de las muestras recolectadas a través del área analítica del Departamento de Investigación y Desarrollo. Estudio de tipo cuasi-experimental. Desarrollar manejo de software STATA 13 (Data Analysis and Statistical Software) para el tratamiento de datos y resultado desprendidos de la validación. Tratamiento estadístico de resultados; estadística descriptiva, prueba de normalidad Shapiro-Wilk, ANOVA, test de Barkett y capacidad de proceso. Confección de informe de validación de acuerdo a los resultados obtenidos, según exigencia del Instituto de Salud Pública de Chile. Los resultados de los tres lotes empleados en el proceso de validación, en cuanto a la etapa de granulación, secado, granulación seca, mezcla final prelubricada y lubricación final, compresión y recubrimiento se encuentran conforme a lo mencionado a los atributos críticos de calidad. Al emplear el software STATA 13 se pudo evidenciar que los resultados obtenidos se encuentran dentro del límite de especificación estipulado en el protocolo de validación. Una vez que el registro de fabricación fue actualizado, según la revisión previa de los atributos de calidad y parámetros históricos del proceso, se individualizó para cada lote productivo. Una vez realizado el levantamiento de datos y la toma de muestras para los tres lotes en validación se gestionó su análisis en el área analítica del Departamento de Investigación y Desarrollo. Luego de finalizar el proceso de fabricación de los tres lotes productivos, los atributos críticos de calidad evaluados se trataron estadísticamente con el modelo

estadístico del software Microsoft Excel 2010 y con el software STATA 13 (9), para verificar su reproductibilidad entre los lotes y comprobar que el grado de variabilidad natural del proceso estuviese controlado bajo los parámetros utilizados en la manufactura. Todo esto se plasmó en un informe de validación en conjunto con las conclusiones del estudio. Finalmente, y en concordancia a los resultados expresados en el Informe de validación, se puede concluir que tras efectuar la validación del proceso de fabricación de desloratadina comprimidos recubiertos 5 mg, se reunió exitosamente la evidencia científica y documentada que demuestra que el proceso está controlado, es estable y que deriva en un producto que cumple sistemáticamente con las especificaciones de calidad definidas por Laboratorios Saval.

- **De La Vega I. (2012)** (9), Validación concurrente de los procesos de fabricación en productos sólidos. Tuvo como objetivo principal realizar la validación concurrente de dos productos con formas farmacéuticas: CHOFABOL® granulado y ADRECORT® tabletas, a modo de cumplir con las normas 059-SSA1. Estudio de tipo cuasi-experimental. Como resultado se menciona que la fabricación está basada a procedimientos correspondientes, dentro de los cuales no se muestra variaciones atribuibles a este factor, sin embargo el proceso de envasado de Chofabol necesita ser monitoreado constantemente. Los equipos que participan de dicho proceso se encuentran calibrados y con mantenimiento periódico vigente. Para el caso del producto 1 (Chofabol) los índices de capacidad del proceso se encuentran bajo control estadístico pero se debe tener bajo observación en la etapa de llenado, ya que los tres lotes se encuentran cerca al límite de especificación inferior. Para el caso del producto 2 (Adrecort) se señala que el proceso es adecuado, puesto que los valores de  $C_p$  son mayores a los señalados en el protocolo de validación; el valor

de Cpk para los tres lotes, la valoración del principio activo, peso y dureza se encuentra tanto dentro de los controles estadísticos como de los límites de especificación. Se puede concluir como resultados que el sistema validado es un sistema estable, capaz y robusto. Con dicha validación se logró el aseguramiento de la calidad, reducción de costo, aumento de productividad, cumplimiento de regulaciones y normas y optimización de procesos. Se establece que la variabilidad cae dentro de los límites de confianza por lo que se cuenta con procesos reproducibles. Las pruebas estadísticas son necesarias para evaluar con alto grado de confiabilidad el comportamiento real de los resultados obtenidos.

## 2.2. BASES LEGALES Y/O TEÓRICAS

### 2.2.1. BASES LEGALES



Figura N°2: Pirámide de Kelsen aplicada en el Perú (20)

Para la realización del presente proyecto es necesario basarse en normativas legales en el que se fundamenta esta investigación:

## **LEY Nº 29459. LEY DE LOS PRODUCTOS FARMACÉUTICOS, DISPOSITIVOS MÉDICOS Y PRODUCTOS SANITARIOS**

**Publicada: 26 de Noviembre del 2009**

Esta ley define y establece los principios, normas, criterios y exigencias básicas sobre los productos farmacéuticos, dispositivos médicos y productos sanitarios de uso en seres humanos (3). La aplicación de las regulaciones que se detallan en la presente Ley alcanza a los productos farmacéuticos, dispositivos médicos y productos sanitarios de uso humano con finalidad preventiva, diagnóstica, de tratamiento y otros. (3)

Debido a que existen procesos y actividades relacionadas con los productos farmacéuticos, dispositivos médicos y productos sanitarios en seres humanos, estos deben sustentarse en principios básicos (4), de los cuales los siguientes son los de interés para el desarrollo de la presente tesis:

- **Principio de seguridad.-** Garantía de que el producto a utilizar, en las condiciones normales de uso y duración de tratamiento, pueda ser utilizado con los efectos previstos, sustentados en estudios preclínicos y clínicos, sin presentar riesgo para la salud.
- **Principio de eficacia.-** Beneficio en el tratamiento, prevención y diagnóstico de las personas, expresado en el valor terapéutico y necesidad del producto para preservar o mejorar la salud, que se encuentra sustentado en estudios clínicos que se ajustan a exigencias normativas y avances en el conocimiento.
- **Principio de calidad.-** Todo producto debe ser elaborado con rigurosas exigencias de calidad, desde los ingredientes y excipientes, de una composición cualitativa y cuantitativa

establecida, hasta envases adecuados y una correcta información, cumpliendo todos los requisitos para el aseguramiento de la calidad.

- **Principio de bien social.-** Proteger la salud pública es una función del Estado, que involucra a los gobiernos y a la sociedad, vinculada a la responsabilidad social de atender y transformar la salud desde la perspectiva del interés colectivo de la población. Los medicamentos y otros productos regulados en la presente Ley son indispensables para el cuidado de la salud de la población y constituyen un bien social. (4)

#### **Artículo 22. De la obligación de cumplir las Buenas Prácticas.**

Para desarrollar sus actividades, las personas naturales o jurídicas, públicas y privadas que se dedican para si o para terceros a la fabricación, la importación, la distribución, el almacenamiento, la dispensación o el expendio de productos farmacéuticos, dispositivos médicos y productos sanitarios deben cumplir con los requisitos y condiciones sanitarias establecidas en el reglamento respectivo y en las Buenas Prácticas de Manufactura, Buenas Prácticas de Laboratorio, Buenas Prácticas de Distribución, Buenas Prácticas de Almacenamiento, Buenas Prácticas de Dispensación, etc. (21).

### **MANUAL DE BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS – Ministerio de Salud, Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas DIGEMID**

#### **Capítulo V: Validación**

Artículo 11º.

Los estudios de validación constituyen una parte esencial de las BPM deben efectuarse conforme a protocolos definidos de antemano. Debe prepararse y archivarse un reporte escrito que



resuma los resultados y las conclusiones registrados. Deben establecerse procesos y procedimientos sobre la base de un estudio de validación. Los cuales se sometan periódicamente a una revalidación para asegurar que con ellos se puedan seguir obteniendo a la validación de los procedimientos de proceso, limpieza y de los métodos analíticos. (22) (23)

Artículo 12º.

Los procesos críticos deben validarse prospectivamente o retrospectivamente.

Artículo 13º.

Siempre que se adopte una nueva fórmula o método de preparación, se deben tomar medidas para demostrar que son adecuados para el proceso habitualmente empleado. Debe demostrarse que el proceso definido, utilizando los materiales y equipos especificados, da como resultado un producto que uniformemente posee la calidad exigida.

Artículo 14º.

Se debe validar toda modificación importante del proceso de fabricación, incluyendo cualquier cambio en equipos o materiales que puedan influir en la calidad del producto y/o reproducibilidad del proceso. (22)

## **Capítulo II: Buenas Prácticas de Manufactura de Productos Farmacéuticos (BPM)**

Artículo 4º.

Dentro del concepto de garantía de la calidad, las Buenas Prácticas de Manufactura constituyen 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 pretende dar a los productos, y conforme a los requerimientos del Registro Sanitario.

Este manual instructivo tiene por principal disminuir los riesgos inherentes a toda producción farmacéutica que no pueden prevenirse completamente mediante el control definitivo de los productos. Esencialmente, tales riesgos son de dos tipos: contaminación cruzada (en particular, por contaminantes imprevistos) y confusión (causada por la colocación de etiquetas equivocadas en los envases). (22)

Las BPM exigen:

- ✓ Que todos los procesos de fabricación estén claramente definidos, se revisen sistemáticamente a la luz de la experiencia y que demuestren que pueden fabricar productos farmacéuticos que tengan la calidad requerida para cumplir con las especificaciones. (24)
  
- ✓ Que se comprueben las etapas críticas de los procesos de fabricación y todo cambio significativo que se haya introducido en dichos procesos;
  
- ✓ Que se disponga de todos los medios necesarios incluyendo los siguientes:
  - Personal adecuadamente calificado y capacitado;
  - Infraestructura y espacio apropiados;
  - Equipos y servicios adecuados;
  - Materiales, contenedores y etiquetas correctas;
  - Procedimientos e instrucciones aprobados;
  - Almacenamiento y transporte apropiados; y
  - Personal, laboratorios y equipos suficientes para efectuar los controles durante el proceso de producción, bajo la responsabilidad de la Gerencia de Producción. (22) (24)

“Garantía de la calidad” es un concepto muy amplio que abarca todos los aspectos que individual o colectivamente influyen en la calidad del producto. Es el conjunto de medidas adoptadas con el

fin de asegurar que los productos farmacéuticos sean de la calidad necesaria para el uso al que están destinados. Por tanto, la garantía de la calidad incorpora la BPM y otros factores, incluyendo aquéllos que van más allá del alcance de esta guía, tales como el diseño y la elaboración del producto. (23)

La validación del proceso, además de ser una herramienta de probada utilidad en la industria farmacéutica, es también mandatoria. La normativa peruana exige que se desarrolle este proceso, enmarcada en el cumplimiento del Manual de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM), cabe resaltar que a la fecha de elaboración del presente estudio el manual de BPM vigente corresponde a la RM N° 055-99-SA/DM (publicado en febrero de 1999); sin embargo, cabe resaltar que en agosto del 2018 se ha emitido por resolución bajo el DS N° 021-2018-SA que entrará en vigencia a partir del 22 de Agosto del 2019. (25)

## **2.2.2. BASES TEÓRICAS**

### **a. CALIDAD**

Una de las preocupaciones estratégicas más relevantes de las empresas ha sido, es y será el logro de niveles de calidad aceptable y adecuada a su gestión. Siguiendo a Hill y Jones (1996) unos de los bloques fundamentales de la ventaja competitiva es el logro de un nivel de calidad superior, con el que se pueda obtener mayores niveles de eficiencia (a través de menos errores, defectos, etc.) y una mayor capacidad para satisfacer necesidades de los consumidores, ya que la calidad supone el adecuar la actividad de la empresa a las exigencias de sus clientes (26).

La calidad tiene múltiples definiciones que son el resultado de las diferentes respuestas que se han ido dando, desde el ámbito de la empresa, a los continuos cambios del entorno.

El concepto que ha ido evolucionando en paralelo con el cambio de enfoque en la gestión empresarial implica que la calidad se presenta como una norma competitiva que los directivos han de aplicar de manera continuada.

Para intentar aproximarnos al concepto de calidad podemos considerar diversos enfoques desde los cuales abordar su definición. Así podemos destacar los siguientes enfoques: Calidad al consumidor; está dada por las características, tangibles e intangibles que satisfacen las necesidades del cliente. Por ejemplo podemos mencionar las funciones operativas (velocidad, capacidad, etc.), el precio y la economía de su uso, que sea simple de manufacturar y de mantener en condiciones operativas, que sea fácil de desechar (ecológico), etc. (26).

Calidad de conformancia; es el conjunto de características dadas a un producto durante su proceso de elaboración, las cuales deben ajustarse a lo especificado en su diseño (26).

La calidad puede referirse a diferentes aspectos de la actividad de una organización: el producto o servicio, el proceso, la producción o sistema de prestación del servicio o bien, entenderse como una corriente de pensamiento que impregna toda la empresa. Sin embargo, tanto en el ámbito general como en el sanitario, existen unos criterios erróneos acerca de la calidad y de su control que suponen un obstáculo al necesario entendimiento entre quienes la exigen y los que deben conseguirla. (27)

El concepto de calidad ha evolucionado a lo largo de los años y dado lugar a que tanto lo referente a su función como a su ámbito y objeto se configura como un modelo de gestión y un estilo de dirección implantado en las empresas líderes. El objetivo fundamental de la calidad, como filosofía empresarial, es satisfacer necesidades del consumidor, aunque éste es un concepto controvertido. Las necesidades pueden estudiarse según diferentes puntos de vista de la teoría económica, del marketing, de la psicología y de la economía de la salud no siempre coincidentes. Desde todos ellos se han aportado contribuciones al conocimiento de las necesidades que deben considerarse al planificar los recursos sanitarios. (27)

El diccionario de la Real Academia Española define el concepto de calidad como “la propiedad o conjunto de propiedades inherentes a una cosa que permite apreciarla como igual, mejor o peor que las restantes de su misma especie”. Esta definición muestra las dos características esenciales del término. De una parte, la subjetividad de su valoración: de otra, la relatividad.

No es una cualidad absoluta que se posee o no se posee, sino un atributo relativo: se tiene más o menos calidad. Centrándose en el producto, el término calidad se entiende como un concepto relativo no ligado solamente a aquél, sino más bien el binomio producto/cliente. Reúne un conjunto de cualidades relacionadas entre sí que todos los bienes y servicios poseen en mayor o menor medida. Constituye un modo de ser del bien o servicio: en consecuencia, es subjetivo y distinto según el punto de vista de quien la ofrece y de quien la consume. En la literatura especializada hay numerosas definiciones. Todas ellas se han formado en función tanto de las características del bien o servicio como

de la satisfacción de las necesidades y exigencias del consumidor.

La calidad es:

- El grado de satisfacción que ofrecen las características del producto con relación a las exigencias del consumidor. El conjunto de especificaciones y características de un producto o servicio referidas a su capacidad de satisfacer las necesidades que se conocen o presuponen (ISO 9004-2).
- El conjunto de propiedades y características de un producto o servicio que le confieren la aptitud para satisfacer unas necesidades manifiestas o implícitas (UNE 66.901).
- El conjunto de todas las propiedades y características de un producto que son apropiadas para cumplir las exigencias del mercado al que va destinado.
- El cumplimiento de las especificaciones, los requisitos del diseño del producto o servicio.
- El grado de adecuación de un determinado producto o servicio a las expectativas del usuario o a ciertos parámetros tecnológicos o científicos expresados mediante normas concretas. (27)

Si la calidad realizada no es la diseñada ni la demanda, aumenta el esfuerzo y la calidad es innecesaria o puede no llegar al nivel solicitado. Otras definiciones de calidad presentes en la literatura son:

- Proporcionar al cliente o a la siguiente persona implicada en el presente proceso lo que requiere, sea un bien o servicio, adecuado a su uso, y hacerlo de modo que cada tarea se realice bien desde la primera vez.
- La conformidad de los productos con las necesidades experimentadas por los clientes o externos y con las necesidades experimentadas por los clientes internos con la que los proveedores internos o externos están comprometidos.

Estas dos últimas propuestas son interesantes por cuanto introducen el concepto de cliente interno. Consideran al trabajador como proveedor (27).

## **b. CALIDAD EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA**

### **- DEFINICIÓN DE CALIDAD**

Siguiendo las consideraciones de la Internacional Organization for Standarization (ISO), la calidad es el conjunto de propiedades y características de un producto, proceso o servicio que le confiere la aptitud de satisfacer las necesidades y las expectativas del cliente. (28)

En la industria farmacéutica, la administración de la calidad se define como el aspecto de la función administrativa que determina y pone en práctica la “Política la Calidad”, es decir la orientación y las intenciones generales de un organismo en lo que respecta a calidad, en la forma como lo expresan y lo autorizan las autoridades de dicho organismo. (29)

- **GARANTÍA DE CALIDAD (GC)**

“Garantía de la Calidad” es el conjunto de medidas que deben adoptarse con el fin de asegurar que los productos farmacéuticos sean de la calidad requerida para el uso al que están destinados. Por tanto, Garantía de Calidad incorpora las BPM y otros conceptos, incluyendo aquellos que van más allá del alcance de estos lineamientos, tales como el diseño y el desarrollo del producto. (30)

Con el fin de asegurar la calidad, la seguridad y la eficacia de los medicamentos que se fabrican es necesaria la existencia de un sistema de Garantía de la Calidad diseñado globalmente y aplicado de forma adecuada, según las normas de Buenas Prácticas de Manufactura y de Control de Calidad. Este sistema debe estar documentado y es necesario verificar su efectividad periódicamente. El sistema de Garantía de la Calidad debe estar dotado de personal competente, áreas, equipos e instalaciones adecuadas y suficientes, ya que son los recursos básicos para elaborar los medicamentos. (31)

- **BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA (BPM)**

De por sí su mismo nombre lo dice, las Buenas Prácticas de Manufactura han sido desarrolladas para asegurar que los productos farmacéuticos se fabriquen consecuentemente y sean controlados por patrones de calidad apropiados para su utilización. Es así que las BPM constituyen 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



pretende dar a los productos, y conforme a las condiciones exigidas para su comercialización. (30)

### c. VALIDACIÓN

La validación se define como el establecimiento de pruebas documentadas que aportan un alto grado de seguridad que un proceso planificado se efectuará uniformemente en conformidad con los resultados previstos especificados. Los estudios de validación son aplicables a las pruebas analíticas, los equipos, los sistemas y servicios del establecimiento (como aire, agua, vapor) y procesos (como el de fabricación, limpieza, esterilización, llenado estéril, liofilización, etc.). Es preciso demostrar que cada paso del proceso de fabricación de un medicamento se efectúa según lo previsto. (32) (33)

- ✓ **Validación prospectiva:** Validación que se lleva a cabo durante la etapa de desarrollo en que se realiza un análisis de riesgo de cada etapa del proceso, el cual se divide en pasos individuales, que son luego evaluados basándose en la experiencia pasada, a fin de determinar qué pasos pueden llevar a situaciones críticas. (34)
  
- ✓ **Validación concurrente:** Se lleva a cabo durante la manufactura de rutina de un producto a comercializar.
  
- ✓ **Validación retrospectiva:** Involucra la evaluación de experiencias pasadas a través de la documentación de producción, bajo la condición de que la composición, procedimientos y equipos permanezcan sin cambios. (34) (35)

- ✓ **Revalidación:** La introducción de un cambio que pueda afectar la idoneidad del proceso establecido por validación podrá exigir una nueva validación, es decir, una revalidación total o parcial de dicho proceso.

Esto no significa, necesariamente, que el programa original de validación deba ser repetido. De hecho, si el proceso de validación es visto como una herramienta de aseguramiento de la calidad, los requerimientos para asegurar la calidad del proceso serán los que dictarán como llevar a cabo la revalidación.

Entre los motivos que exigen una validación tenemos:

- Cambios importantes en los parámetros del proceso (composición, tamaño del lote, etc.).
- Cambios importantes en los materiales de partida (granulometría, densidad, etc.).
- Cambios en los equipos (instalaciones, maquinarias, etc.).
- Cambios en las especificaciones.
- Cambios en las técnicas analíticas. (14)

#### **d. OPTIMIZACIÓN DE LOS PROCESOS DE FABRICACIÓN**

Realmente, hoy nadie se conforma con sólo validar un proceso, siempre se intenta optimizar a la vez el procedimiento de elaboración, con lo cual se aporta alguna ventaja o mejora al proceso de fabricación sin alterar sus especificaciones fundamentales (dosis, biodisponibilidad,

etc.) en caso de productos existentes o si son nuevos buscando una mayor eficacia y rentabilidad del proceso.

Así, optimizar, será obtener una eficiencia máxima del proceso manteniendo el estándar de calidad. La idea “siempre debería considerarse la posibilidad de que haya una forma distinta de hacerlo mejor” es muy válida a tener en cuenta en los trabajos de validación, con lo cual debería aplicarse esta metodología de optimización en las revalidaciones periódicas o revalidación por cambios. Por otra parte, no debe perderse la idea de que “un proceso óptimo es aquél que permite obtener un producto con la calidad establecida al mínimo coste” (4); con lo cual no sólo es interesante desde un punto de vista farmacéutico sino que la optimización es imprescindible para cualquier proyecto.

Los objetivos de optimización son:

- Encontrar los posibles puntos críticos de la formulación durante el desarrollo de la fórmula para evitar que aparezcan más tarde.
- Mejorar, dentro de lo posible, los aspectos de calidad del producto.
- Marcar tolerancias para los parámetros de proceso.

Mejorar el procedimiento de fabricación hacia un ahorro económico. Ejemplos de parámetros para optimizar son: flujo de un granulado, tiempos de disolución, tiempos de disgregación, etc. (36).

#### e. **CAPACIDAD DE PROCESO**

Mide la aptitud para cumplir la especificación repetitivamente; es apropiada para características mensurables donde la ausencia de conformidad se debe a variaciones fuera de control o a la variabilidad del proceso. El análisis debe realizarse no sólo en condiciones normales, sino también para las peores condiciones (worst case); así, en caso de errores potenciales durante la fabricación, las pruebas pueden demostrar que los métodos designados para prevenir los errores funcionan.

Los índices de capacidad de máquina relacionan las tolerancias del producto ( $C_p$ ) o el nivel de centraje de la máquina en el valor nominal ( $C_{pk}$ ) con la capacidad de la máquina respecto a la variable estudiada. Se considera que un proceso es capaz siempre que el índice supere a la unidad.

- 1) LTS = Límite de tolerancia superior.
- 2) LTI = Límite de tolerancia inferior.
- 3)  $m$  = media del proceso.
- 4)  $\sigma$  = desviación estándar del proceso.

El  $C_{pk}$  indica la dispersión del proceso además de controlar que no se excedan las especificaciones, ya que un proceso no centrado puede dar un valor de  $C_p$  mayor de uno y sin embargo existir valores que se salgan del intervalo de tolerancia. (36)

El índice  $P_{pk}$  analiza el comportamiento del proceso y que tan alejado está del centro de las especificaciones. Se define de la siguiente manera:

$$P_{pk} = \text{Min} [(ES - \mu) / 3\sigma \quad (\mu - EI) / 3\sigma]$$

El índice Ppk resume la capacidad funcional en un número, sin embargo tiene el beneficio adicional de usar la escala de clasificación más familiar donde 1.0 representa el cumplir con los requerimientos mínimos de capacidad funcional. Con este índice se pueden obtener estimaciones confiables de la capacidad de un proceso. Este índice asume que la salida del proceso tiene distribución normal.

El índice Cpk y Ppk están estrechamente relacionados ya que ambos son estimados directamente a través de  $\mu$  y de  $\sigma$ , y lo único que difiere es que para Cpk la desviación es calculada a través del análisis de los promedios de los rangos de los subgrupos, mientras que Ppk se hace con cada una de las muestras.

La sigma calculada que se relaciona con los índices de Pp y Ppk es utilizada para medir el comportamiento del sistema que los clientes desean conocer. Se usa para conocer el comportamiento actual del proceso. (37)

**f. AZATIOPRINA**

Inmunodepresor y citotóxico, análogo de la purina, que en el organismo se convierte en 6-mercaptopurina. Inhibe la síntesis de ADN por disminución de las reservas de nucleótidos en los linfocitos T y B. La eficacia terapéutica se consigue después de seis a doce semanas de iniciado el tratamiento.

Se utiliza sola o en combinación con otros agentes (normalmente corticosteroides), en procesos en los que sea preciso modificar la respuesta inmunitaria.

Su acción terapéutica provoca un efecto ahorrador de esteroides, reduciendo la toxicidad asociada a altas dosis y uso prolongado de los mismos.

### Uso clínico

- Prevención del rechazo en pacientes trasplantados.- Aumento de la supervivencia de los trasplantes de órganos tales como el riñón, el corazón y el hígado; así como en la reducción de las necesidades de esteroides en receptores de trasplante renal.
- Tratamiento de formas graves de enfermedades inmunitarias.- Enfermedades como artritis reumatoidea, lupus eritematoso sistémico, dermatomiositis, polimiositis, hepatitis crónica activa autoinmune, anemia hemolítica autoinmune.

Azatioprina está indicada en los procesos anteriores cuando el paciente no responda a los corticosteroides solos, cuando la dosis de corticosteroides necesaria produzca efectos adversos graves o cuando los corticosteroides estén contraindicados. (38)

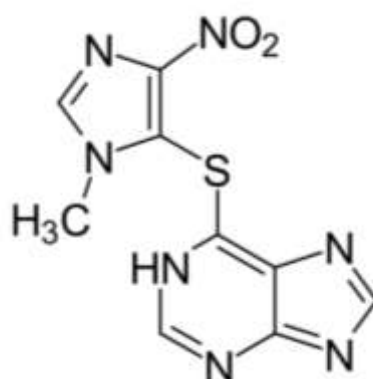


Figura N°2: Estructura azatioprina (39)

## 2.3. FORMULACIÓN DE HIPÓTESIS

### 2.3.1. HIPÓTESIS GENERAL

Existe relación de la validación concurrente en la calidad de la fabricación de azatioprina 50 mg tabletas.

### 2.3.2. HIPÓTESIS ESPECÍFICA

- a. Se puede establecer el protocolo de Validación para el proceso de fabricación de azatioprina 50 mg tabletas.
- b. Se puede determinar los puntos críticos en el proceso de fabricación de azatioprina 50 mg tabletas.
- c. Se puede describir los niveles de calidad para el proceso de fabricación de azatioprina 50 mg tabletas.

## 2.4. DEFINICIÓN DE TÉRMINOS BÁSICOS

**Especificación.-** Definición que describe detalladamente las condiciones que deben reunir los productos o materiales usados u obtenidos durante la fabricación, hasta obtener el producto terminado. Las especificaciones sirven de base para la evaluación de la calidad.

**Fabricación.-** Todas las operaciones que incluyan la adquisición de materiales y productos, producción, control de calidad, liberación, almacenamiento, despacho de productos terminados, y los controles relacionados con estas operaciones.

**Lote.-** Una cantidad definida de materia prima, material de envasado o producto procesado en un solo proceso o en una serie de procesos, de tal manera que puede esperarse que sea homogéneo. En el caso de un

proceso continuo de fabricación, el lote debe corresponder a una fracción definida de producción, que se caracterice por la homogeneidad que se busca en el producto. A veces es preciso dividir un lote en una serie de sub lotes, que más tarde se juntan de nuevo para formar un lote final homogéneo.

**Parámetro Crítico.-** Proceso expuesto a mayor riesgo que puede causar variación en la calidad del producto farmacéutico.

**Protocolo de validación.-** Documento que detalla las partes del proceso de fabricación o funcionamiento del equipo o sistema, mencionando los parámetros que deben medirse y criterios de aceptación determinados con anterioridad para la extracción de conclusiones. Los protocolos incluyen antecedentes importantes, explicando el fundamento lógico y el objetivo del estudio, ofreciendo una descripción completa de los procedimientos que deben seguirse. (40)

**Tableta.-** Formas farmacéuticas sólidas de dosificación unitaria obtenidas por compresión mecánica de granulados o mezclas pulverulentas de uno o varios principios activos con diversos excipientes. Actualmente constituyen la forma farmacéutica más utilizada (representan entre el 40% y el 70% de todas las formas de dosificación) (41)

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

**Validación concurrente:** Se lleva a cabo durante la manufactura de rutina de un producto a comercializar.



## **CAPÍTULO III: MÉTODO**

### **3.1. TIPO DE ESTUDIO**

#### **3.1.1. TIPO DE INVESTIGACIÓN**

El tipo de estudio reúne las condiciones metodológicas de investigación del tipo Cuasi-experimental.

#### **3.1.2. NIVEL DE INVESTIGACIÓN**

La presente investigación reúne las características de un estudio aplicativo.

### **3.2. DISEÑO A UTILIZAR**

El estudio es de diseño transversal.

### **3.3. POBLACIÓN**

Tres lotes de Azatioprina 50 mg tableta de tamaño estándar definido (150 000 tabletas).

### **3.4. MUESTRA**

50 g de producto por etapa (Superior, medio e inferior en proceso de mezcla) y 80 tabletas por etapa (Inicio, medio y final en proceso de compresión), esto por cada lote manufacturado. (42)

### **3.5. TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

#### **3.5.1. MATERIALES**

##### **a. Materiales de seguridad**

- Enterizo.
- Escafandra.
- Botas de tela.
- Guantes de nitrilo.
- Mascarilla con filtro para polvo.
- Lentes de seguridad.

##### **b. Materiales de laboratorio**

- Guantes de nitrilo.
- Mascarilla.
- Lentes de protección.
- Vasos de precipitado 50mL y 20mL.
- Matraces 500mL y 1000mL.
- Placas de Petri.
- Agua purificada.
- Termómetro.

#### **3.5.2. REACTIVOS**

- Metanol.
- Amoniaco.
- Agua purificada.

#### **3.5.3. EQUIPOS**

##### **a. Equipos y/o instrumentos de laboratorio**

- Balanza analítica Ohaus B727334769.
- HPLC Hitachi Chromaster.
- Equipo de disolución Electrolab EDT – 120.

**b. Equipos y/o instrumentos de producción**

- Balanza industrial Mettler Toledo 3175029.
- Balanza analítica AND T0301056.
- Amazador manual.
- Mezclador cilíndrico Gengelmans.
- Estufa estática Heraeus NTUD 100/150
- Granulador húmedo DC 12/4871
- Tableteadora Manesty D3B.
- Detector de metales Mettler Toledo Safeline.
- Desempolvador de tabletas ACG – PAM.
- Analizador de humedad Mettler Toledo B602970182
- Friabilizador Erweka TBH 220
- Desintegrador Erweka ZT 302

**3.5.4. TÉCNICA**

Observación y análisis documental

**3.5.5. INSTRUMENTO**

Para la presentación y análisis de los datos se realizarán en las siguientes tablas de Excel:

- **Tabla 1:** Parámetros Críticos de Control desde la etapa de mezcla inicial hasta la mezcla final.
- **Tabla 2:** Plan de muestreo de Validación para realización de análisis en etapa de Mezcla Final.
- **Tabla 3:** Parámetros Críticos de Control de la etapa de Compresión.
- **Tabla 4:** Plan de muestreo de Validación: Realización de análisis en etapa de Compresión.

Para la realización de los gráficos estadísticos se ha de emplear el programa MINITAB:

- Análisis de Distribución de Datos, Capacidad de proceso, Gráfico de Control, Igualdad de Varianzas (ANOVA), Igualdad de Medias.

### **3.5.6. DESCRIPCIÓN DE INSTRUMENTOS**

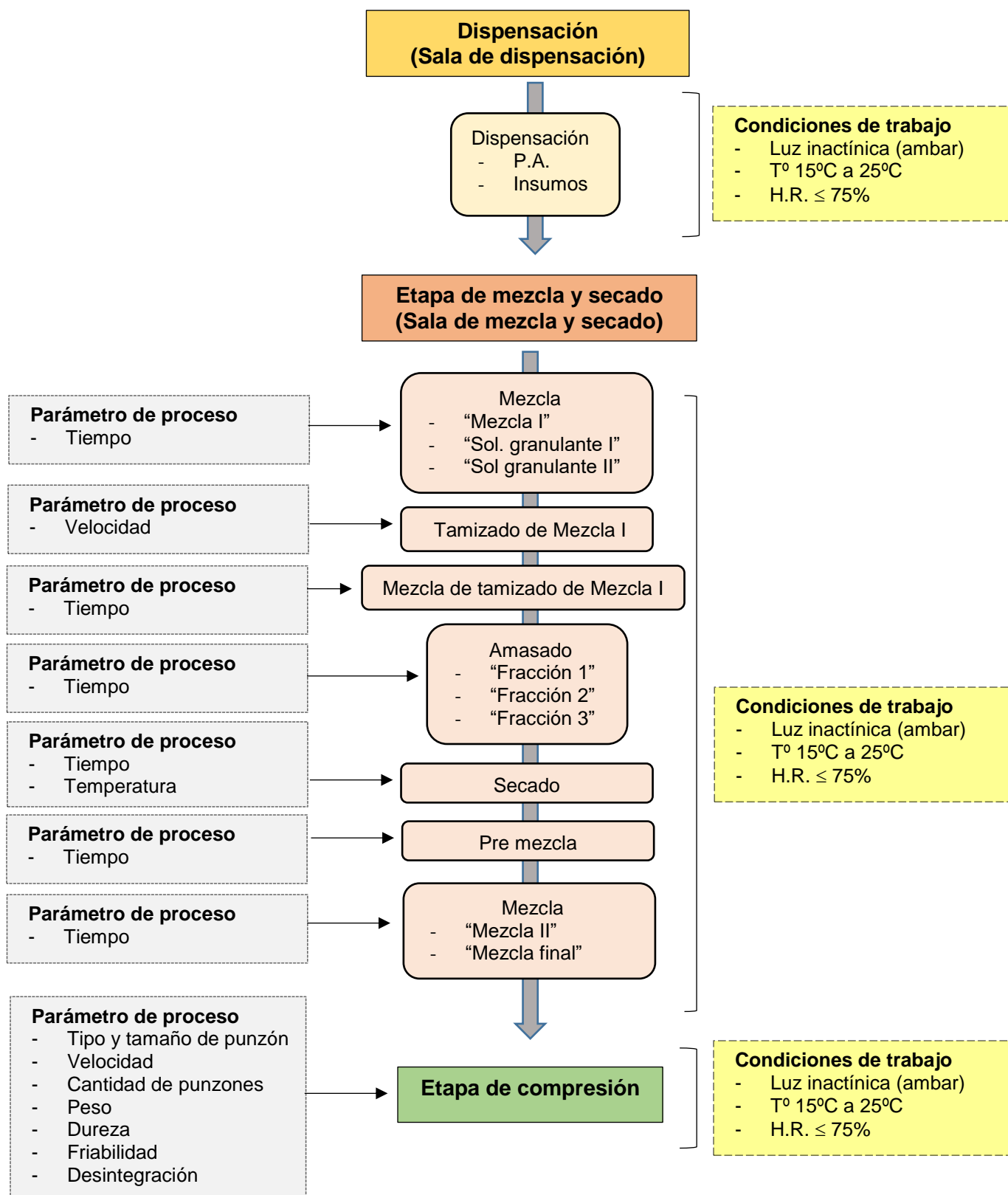
Por la naturaleza de la investigación, la recolección de datos fue realizada en tablas Excel.

Minitab es un programa de computadora el cual fue diseñado para ejecutar funciones de estadística básica y avanzada. Este combina lo amigable del uso de Microsoft Excel con la capacidad de ejecución con la capacidad de ejecución de análisis estadístico.

Minitab es frecuentemente usado con la implantación a la metodología de mejora de procesos Six Sigma.

Se procederá a la toma de muestras para el análisis según lo estipulado en los siguientes cuadros:

### 3.5.7. PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL



**Flujograma de proceso de fabricación de azatioprina 50mg tabletas**

**a. Dispensación de insumos**

La dispensación de los insumos y principio activo para la fabricación se realizan en la “Sala de dispensación” de la planta de productos especiales. Dicha dispensación se debe realizar empleando cucharones propios del área, condiciones de temperatura y humedad relativa controlada ( $T^{\circ}$  15 °C a 25°C y H.R.  $\leq$  75%) y bajo luz inactiva (ambar), ya que el PA es fotosensible a luz blanca (azatioprina se degrada bajo luz blanca). Una vez dispensado y bajo supervisión del químico farmacéutico responsable y de validaciones se procede a enviar al siguiente ambiente, el cual es la sala de fabricación.

**b. Proceso de fabricación**

Luego de dejar los insumos en la “Sala de mezcla y secado” se procede a realizar dicho etapa bajo las consideraciones de la tabla 3: Parámetros críticos de control desde la etapa de mezcla inicial hasta la mezcla final. Para dicho proceso se emplea el amasador manual, el mezclador cilíndrico y la estufa estática. Personal de control de procesos realiza la inspección y envío de muestras de validación hacia el área de Control de Calidad, según la tabla 4: Plan de muestreo de validación para realización de análisis en etapa de mezcla final. Finalizado el proceso, personal de producción procede a enviar la mezcla final a la sala de compresión.

**c. Proceso de compresión**

Una vez con el producto (mezcla final) en la sala de compresión y teniendo la tableteadora ajustada a los parámetros según lo mencionado en la tabla 9: Parámetros críticos de control de la etapa de compresión, se procede a dar inicio al proceso. Finalizada la compresión se procede a

pesar el total del granel obtenido y personal de control de procesos hace la inspección correspondiente y envió de muestra al área de Control de Calidad, según la tabla 14: Plan de muestreo de validación: Realización de análisis en etapa de compresión.

### **3.5.8. VALIDACIÓN DE INSTRUMENTOS**

Los instrumento que se empleó para la validez a la investigación se desarrollo mediante el “juicio de experto”. Para dicho fin se realizó la evaluación de tres profesionales Químicos Farmacéuticos con amplia experiencia en el tema de Validaciones y en la Industria Farmacéutica, los cuales mencionaron que los instrumentos empleados cumplen con los requisitos necesarios para la obtención de resultados confiables en este tipo de investigación. (Anexo 1)

### **3.6. PROCESAMIENTO DE DATOS**

Para la presentación y análisis de los datos se realizó tablas y figuras estadísticas en MINITAB, siendo el procesamiento analítico el siguiente:

- Análisis de Distribución de datos
- Prueba de Igualdad de Varianzas Medias.
- Análisis de Capacidad.
- Gráfico de control.

Se generó un análisis estadístico por cada parámetro independiente el uno del otro con los datos obtenidos de los análisis fisicoquímicos realizados, los cuales son detallados en la presentación de los resultados del proceso de validación.

Para los primeros tres procesamientos analíticos (Análisis de Distribución de datos, Prueba de Igualdad de Varianzas y Prueba de Igualdad de Medias) se tendrá en consideración el siguiente planteamiento:

- $H_0 = \text{Si } P \text{ Valor} \geq 0.05$ , los resultados son estadísticamente iguales.
- $H_1 = \text{Si } P \text{ Valor} < 0.05$ , los resultados no son estadísticamente iguales.

Si los resultados de P Valor son mayores o igual a 0.05, se acepta la hipótesis nula ( $H_0$ ).

Si los resultados de P Valor son menores que 0.05, se acepta la hipótesis alterna ( $H_1$ ).

Para el procesamiento estadístico de Análisis de Capacidad se tendrá en consideración el siguiente planteamiento:

- $H_0$  = El proceso cumple la capacidad mínima de obtener datos dentro de límites establecidos si  $Ppk = 1.00 - 1.33$ . El proceso cumple la capacidad a largo plazo de obtener datos dentro de los límites establecidos si  $Ppk \geq 1.33$ .
- $H_1$  = El proceso no mantiene capacidad de generar resultados dentro de las especificaciones si  $Ppk < 1.00$ .

Si el resultado de Ppk es igual a 1.00 – 1.33 o si es mayor o igual a 1.33 se acepta la hipótesis nula ( $H_0$ ).

Si el resultado de Ppk es menor a 1.00 se acepta la hipótesis nula ( $H_1$ ).

Para el procesamiento estadístico de Gráfico de Control se tendrá en consideración el siguiente planteamiento:

- $H_0$  = Los resultados son estadísticamente estables, si los datos se encuentran dentro de los límites naturales.
- $H_1$  = Los resultados no son estadísticamente estables, si los datos superan los límites naturales.

Si los datos se encuentran dentro de los límites naturales (Límite de Control Superior e Inferior o de especificación) se acepta la hipótesis nula ( $H_0$ ).

Si los datos no se encuentran dentro de los límites naturales (Límite de Control Superior e Inferior o de especificación) se acepta la hipótesis alterna ( $H_0$ ).



## CAPÍTULO IV PRESENTACIÓN Y ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

### 4.1. PROCESAMIENTO DE DATOS: RESULTADOS

#### 4.1.1. PARÁMETROS CRÍTICOS DE CONTROL (PCC): MEZCLA

**Tabla Nº 1:** Parámetros críticos de control desde la etapa de mezcla inicial hasta la mezcla final.

FASE OPERATORIA	PARÁMETRO DE PROCESO	ESPECIFICACIONES	1er LOTE	2do LOTE	3er LOTE	RESULTADO
Mezcla	Tiempo de MEZCLA I (Azatioprina + Celulosa microcristalina + Almidón Glicolato de sodio)	Tiempo de mezcla: 15 minutos	15 min.	15 min.	15 min.	Conforme
	Tiempo de mezcla SOL. GRANULANTE II (Lauril sulfato de sodio + agua purificada)	Tiempo de mezcla: 45 minutos	45 min.	45 min.	45 min.	Conforme
	SOL. GRANULANTE I (Povidona K90 + Alcohol etílico)	Tiempo de mezcla: 45 minutos	45 min.	45 min.	45 min.	Conforme
Tamizado de Mezcla I	Velocidad	30 Hz	30 Hz	30 Hz	30 Hz	Conforme
Mezcla de Tamizado de Mezcla I	Tiempo	30 minutos	30 min.	30 min.	30 min.	Conforme
Amasado	Tiempo de amasado de FRACCIÓN 1	15 minutos	15 min.	15 min.	15 min.	Conforme
	Tiempo de amasado de FRACCIÓN 2	15 minutos	15 min.	15 min.	15 min.	Conforme
	Tiempo de amasado de FRACCIÓN 3	15 minutos	15 min.	15 min.	15 min.	Conforme
Secado	Tiempo de ventilación	3 horas	3 horas	3 horas	3 horas	Conforme

	Temperatura de secado	60°C ± 5°C	60 °C	61 °C	59 °C	Conforme
	Tiempo de secado	6 horas	6 horas	6 horas	6 horas	Conforme
	% Humedad	2 – 4 %	3.2	3.3	3.1	Conforme
Pre mezcla	Tiempo de pre mezcla Almidón Glicolato de sodio + Dióxido de silicio coloidal	1 minuto	1 min.	1 min.	1 min.	Conforme
Mezcla	MEZCLA (Granulado seco + Almidón Glicolato + Dióxido de silicio coloidal)	10 minutos	10 min.	10 min.	10 min.	Conforme
	MEZCLA FINAL (Mezcla anterior + Magnesio Estearato)	2 minutos	2 min.	2 min.	2 min.	Conforme

En la tabla 3 se muestran los resultados obtenidos del proceso de la etapa de mezcla inicial hasta final. Cada parámetro mencionado dentro del proceso fue reproducido en los tres lotes del producto Azatioprina 50 mg. Por lo tanto, se concluye que el proceso cumple con los parámetros críticos de control para esta etapa del proceso.

#### 4.1.2. PARÁMETROS CRÍTICOS DE CONTROL (PCC): COMPRESIÓN

##### a. PESO

Tabla Nº 2: Compresión – Peso

ETAPA DE COMPRESIÓN				
PESO				
Especificación: 180,0 mg/tab (166.5 – 193.5 mg)				
Muestreo	Nº	Nº LOTE		
		1110207	1110217	1110237
1ro	1	180.55	178.65	179.46
	2	180.11	179.14	179.12
	3	180.28	180.21	179.19

	4	180.64	180.02	178.83
	5	180.76	179.54	178.41
	6	180.93	178.63	178.56
	7	180.75	179.80	179.02
	8	180.67	180.32	178.82
	9	180.89	180.71	178.95
	10	180.96	180.43	178.90
<b>2do</b>	11	180.07	179.75	179.52
	12	179.84	180.81	179.31
	13	180.21	179.64	179.08
	14	180.05	179.11	179.46
	15	179.80	179.26	179.39
	16	180.23	179.56	179.40
	17	180.02	180.15	179.05
	18	180.39	179.43	179.29
	19	180.16	180.28	179.42
	20	179.64	179.52	179.11
<b>3ro</b>	21	180.41	180.46	180.04
	22	180.49	180.39	179.95
	23	180.21	179.82	179.75
	24	180.76	179.90	180.28
	25	180.43	180.43	179.81
	26	180.17	179.89	180.13
	27	180.49	179.98	180.36
	28	180.26	180.24	180.29
	29	180.74	180.74	180.51
	30	180.50	180.47	180.34
<b>4to</b>	31	179.57	179.57	179.82
	32	180.13	180.13	179.59
	33	180.11	180.11	180.25
	34	179.19	179.19	179.78
	35	179.34	179.34	179.52
	36	179.20	179.13	179.69
	37	180.29	180.24	180.22
	38	179.34	179.33	179.92
	39	179.68	179.01	179.65
	40	179.31	179.40	179.61
<b>5to</b>	41	179.47	179.47	179.36
	42	179.56	179.98	179.19
	43	180.23	180.23	178.83
	44	179.91	180.61	178.34
	45	179.68	180.13	178.17
	46	179.82	180.02	178.73
	47	179.63	179.73	178.48

	48	180.07	180.37	179.14
	49	179.41	179.92	178.64
	50	179.15	179.88	178.90
<b>6to</b>	51	180.65	180.56	179.50
	52	180.33	180.13	179.29
	53	180.76	179.33	179.18
	54	180.29	179.27	179.62
	55	180.56	179.62	179.78
	56	180.16	180.16	179.39
	57	181.35	180.65	179.84
	58	181.60	180.28	179.20
	59	180.39	180.39	179.39
	60	180.78	180.18	178.83
	<b>7mo</b>	61	178.57	180.08
62		179.01	179.73	179.47
63		178.67	179.51	179.29
64		178.48	178.74	178.73
65		178.21	180.09	178.94
66		178.04	179.33	178.39
67		178.43	179.22	179.66
68		179.30	179.30	179.28
69		178.84	179.19	178.88
70		178.18	179.23	179.42
<b>8vo</b>		71	179.05	179.58
	72	179.40	179.37	179.98
	73	179.63	179.56	180.35
	74	179.48	179.39	180.02
	75	179.88	179.40	179.78
	76	179.15	179.21	180.18
	77	179.21	179.53	180.05
	78	179.36	179.15	179.69
	79	179.20	179.25	180.47
	80	179.39	179.29	180.27
	<b>9no</b>	81	179.16	180.30
82		179.48	179.88	180.01
83		179.25	180.25	180.58
84		179.54	180.38	180.01
85		179.86	179.91	179.83
86		180.02	180.22	179.99
87		179.43	180.18	179.68
88		179.37	179.92	179.77
89		178.65	180.08	179.54
90		178.26	180.31	179.80

<b>10mo</b>	91	179.34	179.84	180.19
	92	179.24	179.94	180.47
	93	179.10	180.17	180.23
	94	179.52	180.52	180.08
	95	179.19	180.19	180.43
	96	179.31	180.31	180.16
	97	179.03	180.03	180.31
	98	179.45	180.45	180.48
	99	178.94	180.58	180.65
	100	179.39	180.39	180.23
<b>Promedio</b>		179.89	179.77	179.44
<b>Mín.</b>		178.04	178.63	178.17
<b>Máx.</b>		181.60	180.81	180.51
<b>DST</b>		0.751	0.524	0.560

En la tabla 10 se muestran los resultados de peso de los tres lotes contemplados para la validación de proceso de Azatioprina 50 mg.

En el primer lote (1110207) se puede visualizar como peso promedio 179.89 mg / tab., obteniendo un peso mínimo de 178.04 mg / tab. y un máximo de 181.60 mg / tab., los cuales se encuentran dentro de la especificación. La Desviación Estandar es de 0.751, el cual se encuentra conforme.

En el segundo lote (1110217) el peso promedio es de 179.77 mg / tab., obteniendo un peso mínimo de 178.63 mg / tab. y un máximo de 180.81 mg / tab., los cuales se encuentran dentro de la especificación. La Desviación Estandar es de 0.524, el cual se encuentra conforme.

En el tercer lote (1110237) el peso promedio es de 179.44 mg / tab., obteniendo un peso mínimo de 178.17 mg / tab. y un máximo de 180.51 mg / tab., los cuales se encuentran dentro de la especificación. La Desviación Estandar es de 0.560, el cual se encuentra conforme.

**b. DUREZA**

**Tabla Nº 3: Compresión – Dureza**

<b>ETAPA DE COMPRESIÓN</b>				
<b>DUREZA</b>				
<b>Especificación: 4,0 – 8,0 kp</b>				
<b>Muestreo</b>	<b>Nº</b>	<b>Nº LOTE</b>		
		<b>1110207</b>	<b>1110217</b>	<b>1110237</b>
<b>1ro</b>	1	6.04	5.42	5.17
	2	4.89	6.16	6.21
	3	5.02	6.08	4.19
	4	4.57	5.81	4.76
	5	5.16	7.46	5.38
	6	6.35	6.12	6.42
	7	4.77	7.02	6.19
	8	5.62	5.36	6.77
	9	6.66	4.79	5.42
	10	4.79	5.00	4.89
<b>2do</b>	11	5.09	6.07	5.72
	12	5.72	4.39	5.88
	13	7.11	5.17	7.38
	14	6.31	7.70	6.46
	15	4.61	6.42	4.49
	16	4.89	5.31	4.79
	17	6.70	6.36	7.11
	18	5.42	6.72	6.15
	19	5.17	4.17	6.60
	20	6.66	5.15	5.36
<b>3ro</b>	21	5.76	5.23	7.10
	22	4.61	4.44	4.53
	23	7.00	6.72	5.38
	24	5.76	6.30	5.75
	25	6,28	6.69	6.53
	26	6.42	7.30	5.96
	27	6.60	6.01	5.20
	28	5.13	7.07	6.17
	29	7.14	4.79	5.52
	30	4.70	4.88	4.89
<b>4to</b>	31	4.75	4.69	6.32
	32	6.91	4.96	5.15
	33	5.14	7.90	5.69
	34	7.05	6.42	6.72
	35	5.82	5.39	4.79

	36	6.58	7.01	7.31
	37	5.95	6.42	4.90
	38	4.93	4.76	5.30
	39	5.26	5.39	5.84
	40	4.46	6.00	6.72
<b>5to</b>	41	5.26	5.36	5.46
	42	6.26	5.62	6.32
	43	4.90	7.14	4.79
	44	5.72	7.06	7.21
	45	7.14	6.39	7.90
	46	6.50	4.49	6.70
	47	7.32	5.60	6.42
	48	5.36	5.19	5.32
	49	4.69	6.28	4.69
	50	5.70	6.42	6.30
<b>6to</b>	51	6.26	6.15	6.11
	52	7.01	4.80	4.79
	53	7.46	6.62	6.32
	54	4.76	5.36	6.48
	55	4.98	5.72	5.36
	56	5.93	7.21	7.89
	57	6.99	4.60	7.32
	58	6.91	5.30	6.15
	59	7.11	5.11	5.70
	60	5.07	6.07	6.01
<b>7mo</b>	61	7.18	4.76	5.76
	62	4.90	5.70	5.32
	63	5.76	5.22	4.91
	64	6.42	6.46	6.36
	65	7.36	5.90	7.11
	66	5.39	6.19	6.42
	67	5.80	6.72	5.60
	68	6.49	4.19	5.40
	69	6.62	5.30	5.79
	70	5.00	7.11	4.81
<b>8vo</b>	71	5.45	5.31	4.61
	72	6.07	5.84	5.39
	73	5.46	6.81	5.89
	74	4.39	6.19	7.17
	75	7.22	4.99	6.42
	76	6.15	7.32	6.84
	77	7.79	4.29	6.31
	78	6.42	5.72	5.33

	79	6.39	6.48	5.72
	80	4.99	6.29	5.61
<b>9no</b>	81	5.31	4.99	5.32
	82	7.73	5.01	5.19
	83	5.41	7.11	5.71
	84	6.15	4.78	6.72
	85	4.06	5.36	6.48
	86	5.39	6.42	4.79
	87	6.42	5.72	6.72
	88	7.21	5.46	6.39
	89	6.05	6.11	5.94
	90	5.71	7.00	5.89
	<b>10mo</b>	91	6.76	6.52
92		4.58	6.36	5.42
93		6.19	6.46	5.80
94		5.96	5.45	5.01
95		6.47	4.76	6.72
96		7.21	6.15	7.15
97		6.46	5.89	4.69
98		6.01	4.54	5.19
99		7.34	5.72	6.42
100		6.99	4.17	6.17
<b>Promedio</b>		5.87	5.85	5.89
<b>Mín.</b>		4.39	4.17	4.19
<b>Máx.</b>		7.79	7.90	7.90
<b>DST</b>		0.905	0.906	0.845

En la tabla 11 se muestran los resultados de dureza de los tres lotes contemplados para la validación de proceso de Azatioprina 50 mg.

En el primer lote (1110207) se puede visualizar como dureza promedio 5.87 Kp, obteniendo una dureza mínima de 4.39 Kp y un máximo de 7.79 Kp, los cuales se encuentran dentro de la especificación. La Desviación Estandar es de 0.905, el cual se encuentra conforme.

En el segundo lote (1110217) la dureza promedio es de 5.85 Kp, obteniendo una dureza mínima de 4.17 y un máximo de



7.90 Kp, los cuales se encuentran dentro de la especificación. La Desviación Estandar es de 0.906, el cual se encuentra conforme.

En el tercer lote (1110237) la dureza promedio es de 5.89 Kp, obteniendo una dureza mínima de 4.19 Kp y un máximo de 7.90 Kp, los cuales se encuentran dentro de la especificación. La Desviación Estandar es de 0.845, el cual se encuentra conforme.

**c. FRIABILIDAD**

**Tabla N° 4:** Compresión – Friabilidad

<b>ETAPA DE COMPRESIÓN</b>				
<b>FRIABILIDAD</b>				
<b>Especificación: Máx. 1 %</b>				
<b>Muestreo</b>	<b>Nº</b>	<b>Nº LOTE</b>		
		<b>1110207</b>	<b>1110217</b>	<b>1110237</b>
<b>1ro</b>	1	0.07	0.05	0.04
	2			
	3			
	4			
	5			
	6			
	7			
	8			
	9			
	10			
<b>2do</b>	11	0.07	0.04	0.04
	12			
	13			
	14			
	15			
	16			
	17			
	18			
	19			
	20			
<b>3ro</b>	21	0.06	0.04	0.01
	22			

	23			
	24			
	25			
	26			
	27			
	28			
	29			
	30			
<b>4to</b>	31	0.05	0.05	0.02
	32			
	33			
	34			
	35			
	36			
	37			
	38			
	39			
	40			
<b>5to</b>	41	0.07	0.05	0.02
	42			
	43			
	44			
	45			
	46			
	47			
	48			
	49			
	50			
<b>6to</b>	51	0.06	0.05	0.03
	52			
	53			
	54			
	55			
	56			
	57			
	58			
	59			
	60			
<b>7mo</b>	61	0.07	0.04	0.02
	62			
	63			
	64			
	65			
	66			

	67			
	68			
	69			
	70			
<b>8vo</b>	71	0.07	0.05	0.01
	72			
	73			
	74			
	75			
	76			
	77			
	78			
	79			
	80			
<b>9no</b>	81	0.06	0.05	0.01
	82			
	83			
	84			
	85			
	86			
	87			
	88			
	89			
	90			
<b>10mo</b>	91	0.06	0.02	0.02
	92			
	93			
	94			
	95			
	96			
	97			
	98			
	99			
	100			
<b>Promedio</b>		0.07	0.05	0.02
<b>Mín.</b>		0.05	0.04	0.01
<b>Máx.</b>		0.07	0.05	0.04
<b>DST</b>		0.008	0.005	0.012

En la tabla 12 se muestran los resultados de friabilidad de los tres lotes contemplados para la validación de proceso de Azatioprina 50 mg.

En el primer lote (1110207) se puede visualizar como 0.07 % de promedio, obteniendo como mínimo 0.05 % y un máximo de 0.07 %, los cuales se encuentran dentro de la especificación. La Desviación Estándar es de 0.008, el cual se encuentra conforme.

En el segundo lote (1110217) la friabilidad promedio es de 0.05 %, obteniendo un mínimo de 0.04 % y un máximo de 0.05 %, los cuales se encuentran dentro de la especificación. La Desviación Estándar es de 0.005, el cual se encuentra conforme.

En el tercer lote (1110237) el promedio es de 0.02 %, obteniendo una friabilidad mínima de 0.01 % y un máximo de 0.04 %, los cuales se encuentran dentro de la especificación. La Desviación Estándar es de 0.012, el cual se encuentra conforme.

**d. DESINTEGRACIÓN**

**Tabla Nº 5:** Compresión – Desintegración

ETAPA DE COMPRESIÓN				
DESINTEGRACIÓN				
Especificación: Máximo 30 minutos				
Muestreo	Nº	Nº LOTE		
		1110207	1110217	1110237
1ro	1	1 min.	1 min.	1 min.
	2			
	3			
	4			
	5			
	6			
	7			
	8			
	9			
	10			
2do	11	1 min.	1 min.	1 min.

	12			
	13			
	14			
	15			
	16			
	17			
	18			
	19			
	20			
<b>3ro</b>	21	1 min.	1 min.	1 min.
	22			
	23			
	24			
	25			
	26			
	27			
	28			
	29			
	30			
<b>4to</b>	31	1 min.	1 min.	1 min.
	32			
	33			
	34			
	35			
	36			
	37			
	38			
	39			
	40			
<b>5to</b>	41	1 min.	1 min.	1 min.
	42			
	43			
	44			
	45			
	46			
	47			
	48			
	49			
	50			
<b>6to</b>	51	1 min.	1 min.	1 min.
	52			
	53			
	54			

	55			
	56			
	57			
	58			
	59			
	60			
<b>7mo</b>	61	1 min.	1 min.	1 min.
	62			
	63			
	64			
	65			
	66			
	67			
	68			
	69			
	70			
<b>8vo</b>	71	1 min.	1 min.	1 min.
	72			
	73			
	74			
	75			
	76			
	77			
	78			
	79			
	80			
<b>9no</b>	81	1 min.	1 min.	1 min.
	82			
	83			
	84			
	85			
	86			
	87			
	88			
	89			
	90			
<b>10mo</b>	91	1 min.	1 min.	1 min.
	92			
	93			
	94			
	95			
	96			
	97			

	98			
	99			
	100			
<b>Promedio</b>		1 min.	1 min.	1 min.
<b>Mín.</b>		1 min.	1 min.	1 min.
<b>Máx.</b>		1 min.	1 min.	1 min.
<b>DST</b>		0 min.	0 min.	0 min.

En la tabla 12 se muestran los resultados de friabilidad de los tres lotes contemplados para la validación de proceso de Azatioprina 50 mg.

Tanto en el lote 1110207, 1110217 y 1110237 se puede visualizar que el tiempo encontrado es de 1 minuto.

**Tabla Nº 6:** Parámetros críticos de control de la etapa de compresión.

FASE OPERATORIA	PARÁMETRO DE PROCESO	ESPECIFICACIONES	1er LOTE	2do LOTE	3er LOTE	RESULTADO
Compresión	Tipo y tamaño de punzón usado	Punzón de 8 mm de diámetro, planos biselados con raya de partición superior	Punzón de 8 mm de diámetro, planos biselados con raya de partición superior			Conforme
	Velocidad de tableteadora	Informativo	54 Hz	54 Hz	52 Hz	Conforme
	Cantidad de punzones	Informativo	18 punzones			Conforme
	Peso	180,0 mg / tab (166.5 – 193.5 mg / tab)	179.89 mg / tab	179.77 mg / tab	179.44 mg / tab	Conforme
	Dureza	4.0 – 8.0 Kp	5.87 Kp	5.85 Kp	5.89 Kp	Conforme
	Friabilidad	Máximo 1%	0.07 %	0.05 %	0.02 %	Conforme
	Desintegración	Máximo 30 minutos	1 minuto	1 minuto	1 minuto	Conforme

En la tabla 7 se muestran los resultados obtenidos en el proceso de compresión. Cada parámetro mencionado dentro del proceso fue reproducido en los tres lotes del producto Azatioprina 50 mg. Por lo tanto, se concluye que el proceso cumple con los parámetros críticos de control para esta etapa.

#### 4.1.3. RESULTADOS DE VALIDACIÓN: MEZCLA FINAL

- a. **DESCRIPCIÓN** (Tabla N° 7: Mezcla final: Prueba de descripción)

<b>MEZCLA FINAL (Descripción)</b>		
<b>Especificación: Gránulo homogéneo de color amarillo.</b>		
<b>LOTE</b>	<b>ETAPA</b>	<b>RESULTADOS</b>
1110207	Superior	Granulo homogéneo de color amarillo
	Medio	
	Inferior	
1110217	Superior	Granulo homogéneo de color amarillo
	Medio	
	Inferior	
1110237	Superior	Granulo homogéneo de color amarillo
	Medio	
	Inferior	

- b. **IDENTIFICACIÓN** (Tabla N° 8: Mezcla final: Prueba de identificación)

<b>MEZCLA FINAL (Identificación)</b>		
<b>Especificación: El valor de Rf de la mancha principal de la <i>Solución Muestra</i> corresponde al de la <i>Solución Estandar</i>.</b>		
<b>LOTE</b>	<b>ETAPA</b>	<b>RESULTADOS</b>
1110207	Superior	Valor de RF de la mancha principal de la <b>Solución Muestra</b> corresponde al de la <b>Solución Principal</b> .
	Medio	
	Inferior	
1110217	Superior	Valor de RF de la mancha principal de la <b>Solución Muestra</b> corresponde al de la <b>Solución Principal</b> .
	Medio	
	Inferior	
1110237	Superior	Valor de RF de la mancha principal de la <b>Solución Muestra</b> corresponde al de la <b>Solución Principal</b> .
	Medio	
	Inferior	



c. **% HUMEDAD** (Tabla N° 9: Mezcla final: % humedad)

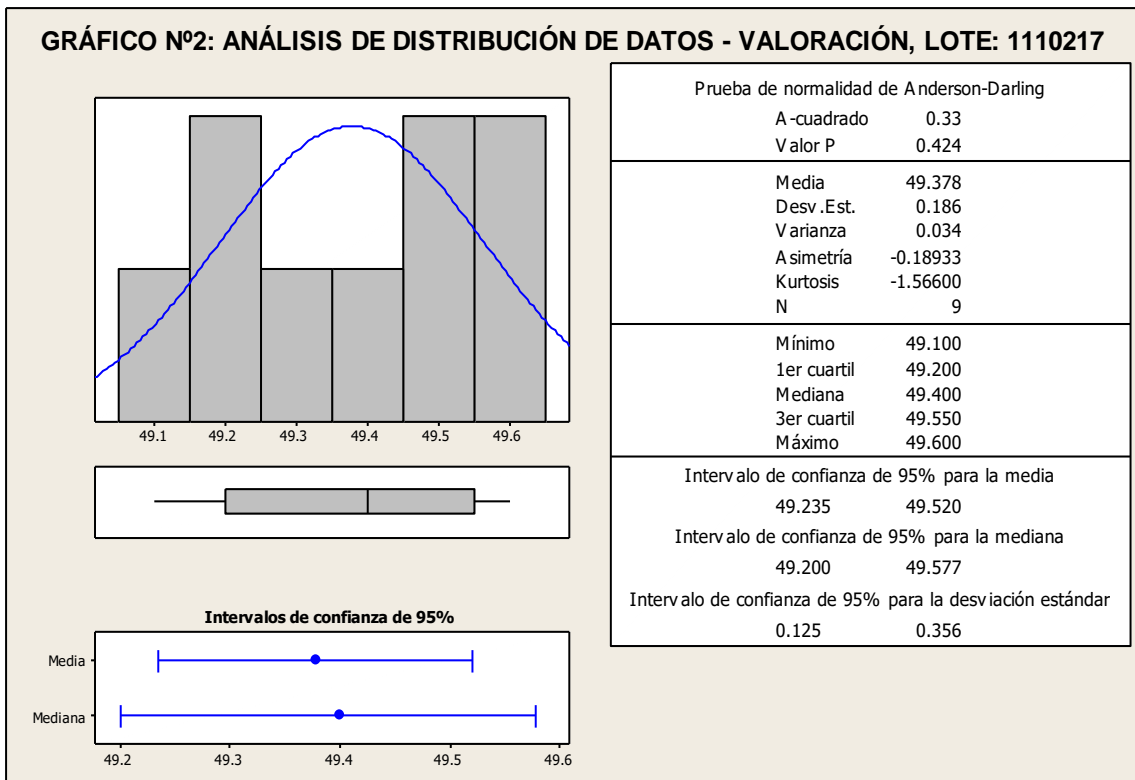
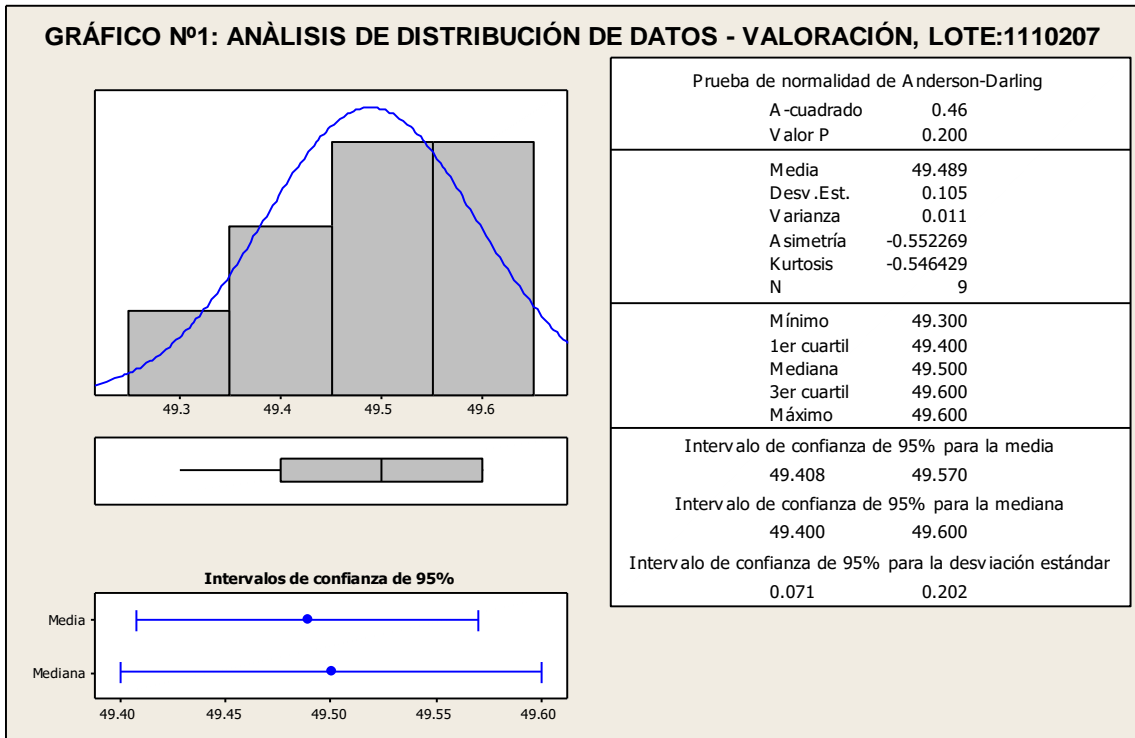
<b>SECADO (% Humedad)</b>		
<b>Especificación: 2.0 - 4.0 %</b>		
<b>LOTE</b>	<b>ETAPA</b>	<b>RESULTADOS</b>
1110207	Superior	3.0
	Medio	2.9
	Inferior	2.9
1110217	Superior	2.8
	Medio	2.8
	Inferior	2.7
1110237	Superior	2.7
	Medio	2.7
	Inferior	2.8
<b>Promedio</b>		<b>2.8</b>
<b>Mín.</b>		<b>2.7</b>
<b>Máx.</b>		<b>3.0</b>
<b>DST</b>		<b>0.105</b>

d. **VALORACIÓN** (Tabla N° 10: Mezcla final: Valoración)

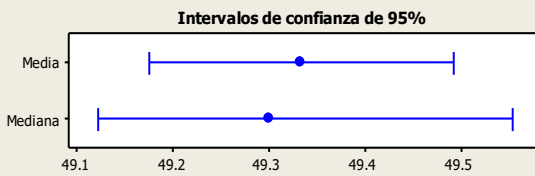
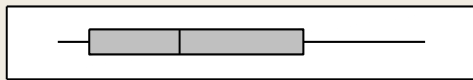
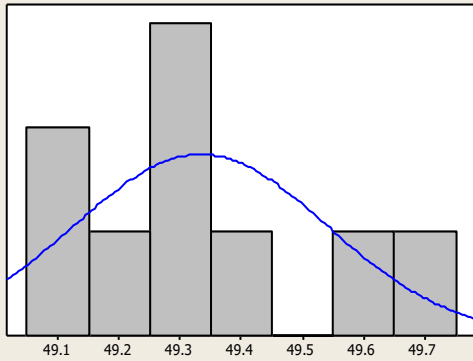
<b>MEZCLA FINAL (Valoración)</b>				
<b>Especificación: 50.0 mg/tableta (46.5 - 53.5 mg/tableta).</b>				
<b>LOTE</b>	<b>ETAPA</b>	<b>RESULTADOS</b>		
1110207	Superior	49,6	49,5	49,6
	Medio	49,3	49,4	49,6
	Inferior	49,5	49,4	49,5
1110217	Superior	49,3	49,6	49,1
	Medio	49,2	49,5	49,2
	Inferior	49,5	49,4	49,6
1110237	Superior	49,2	49,3	49,6
	Medio	49,1	49,3	49,1
	Inferior	49,3	49,4	49,7
<b>Promedio</b>		<b>49,4</b>		
<b>Mín.</b>		<b>49,1</b>		
<b>Máx.</b>		<b>49,7</b>		
<b>DST</b>		<b>0,2</b>		

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO (VALORACIÓN)

### ➤ Análisis de distribución de datos

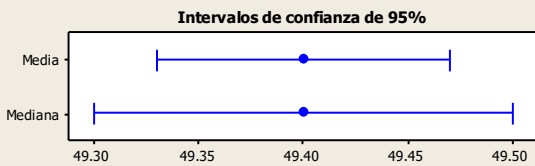
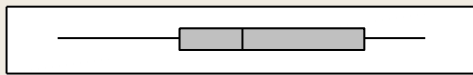
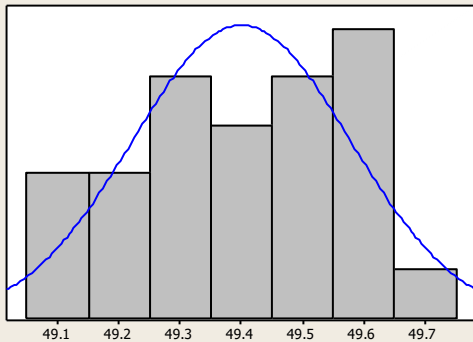


**GRÁFICO Nº3: ANÁLISIS DE DISTRIBUCIÓN DE DATOS - VALORACIÓN, LOTE: 1110237**



Prueba de normalidad de Anderson-Darling	
A-cuadrado	0.40
Valor P	0.286
Media	49.333
Desv .Est.	0.206
Varianza	0.042
Asimetría	0.745950
Kurtosis	-0.211567
N	9
Mínimo	49.100
1er cuartil	49.150
Mediana	49.300
3er cuartil	49.500
Máximo	49.700
Intervalo de confianza de 95% para la media	
	49.175      49.492
Intervalo de confianza de 95% para la mediana	
	49.123      49.554
Intervalo de confianza de 95% para la desviación estándar	
	0.139      0.395

**GRÁFICO Nº4: ANÁLISIS DE DISTRIBUCIÓN DE DATOS - VALORACION AZATIOPRINA (MEZCLA)**

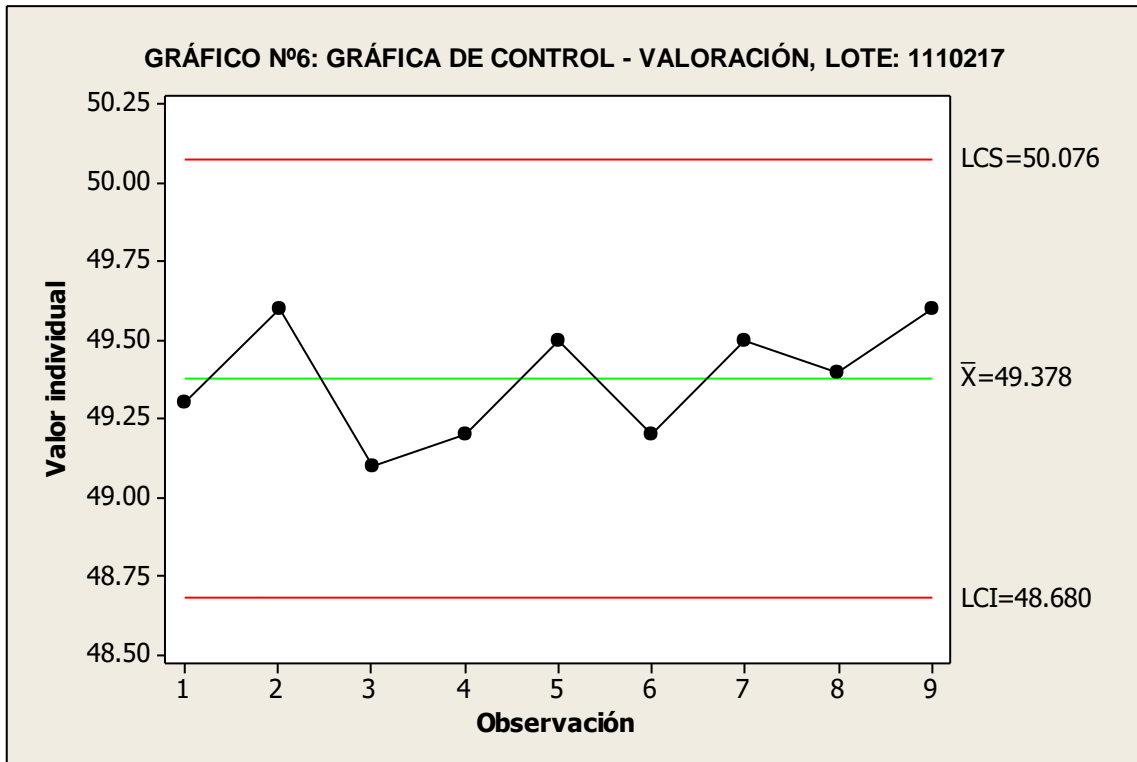
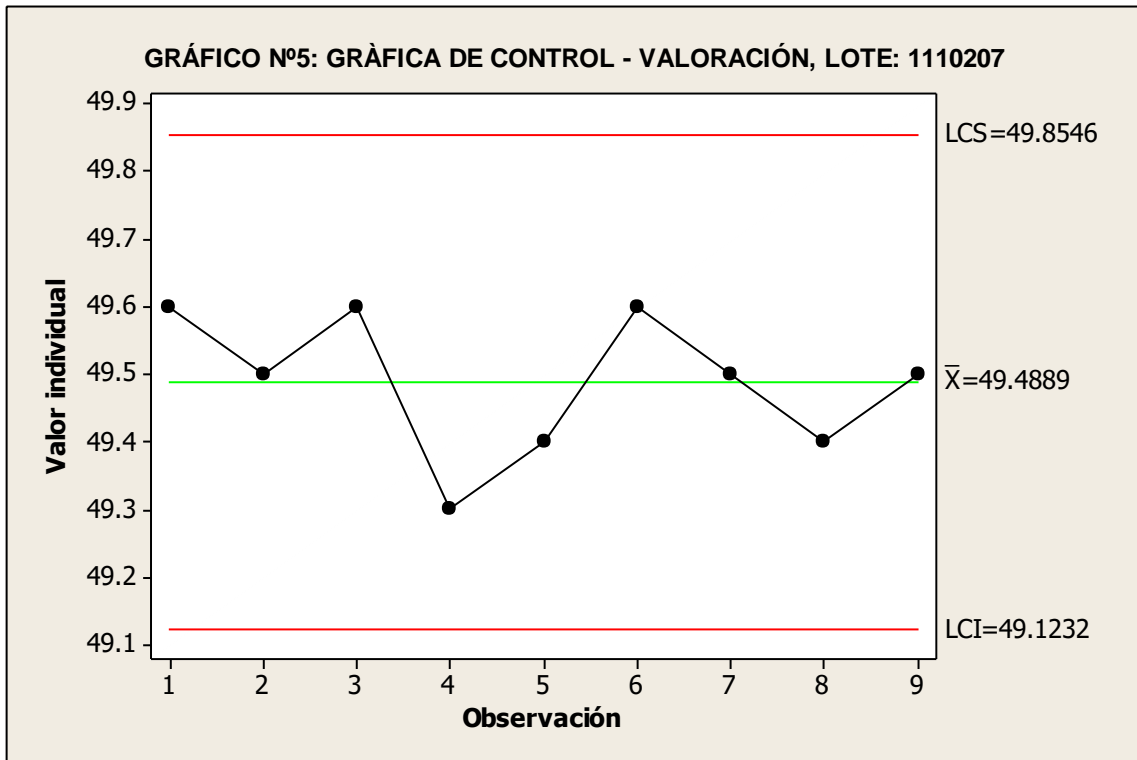


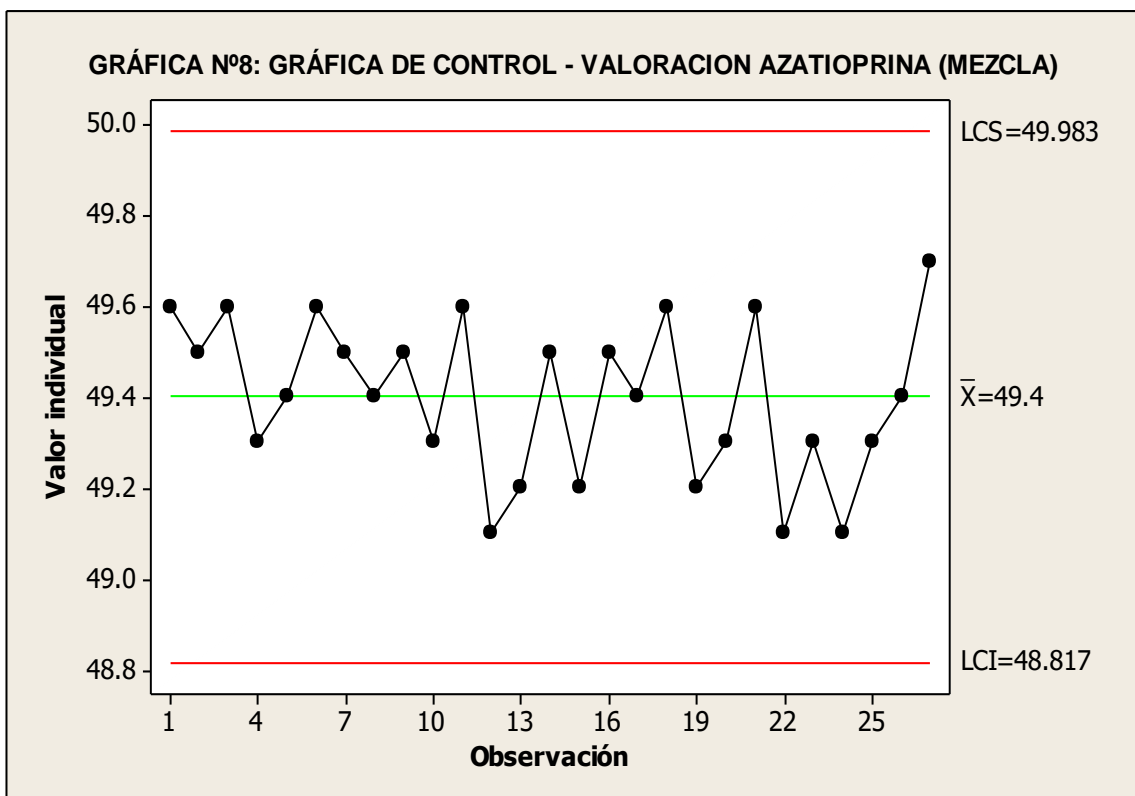
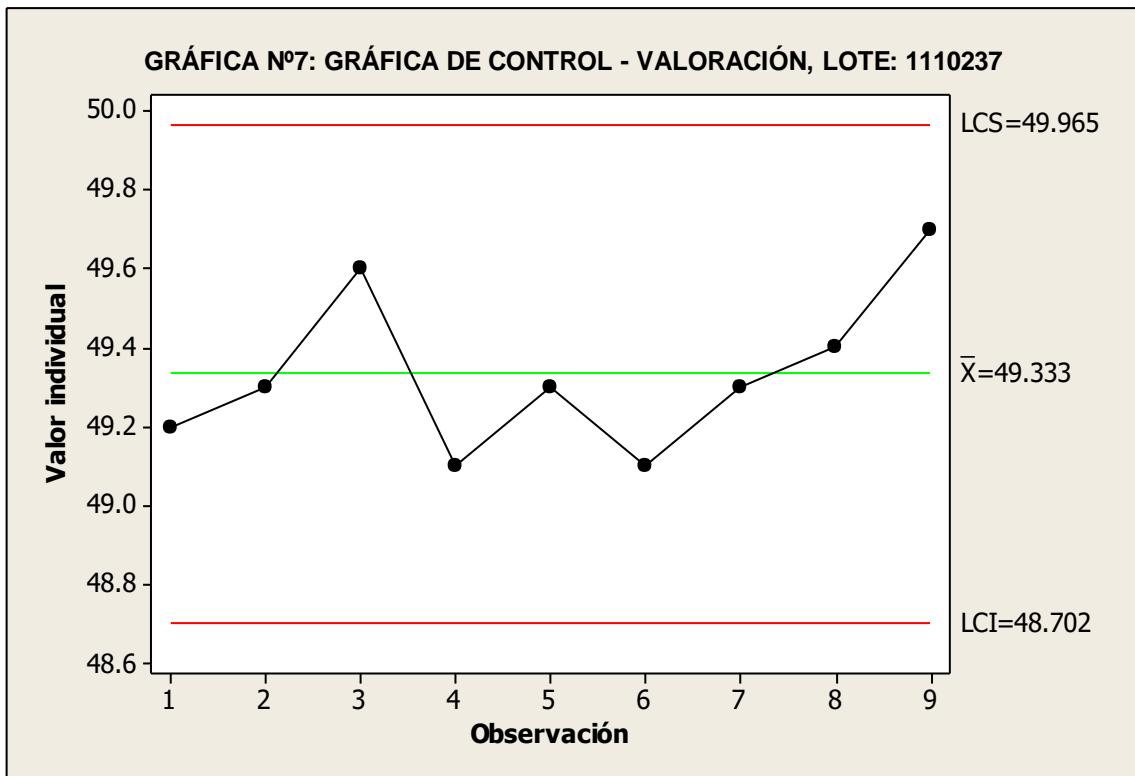
Prueba de normalidad de Anderson-Darling	
A-cuadrado	0.67
Valor P	0.073
Media	49.400
Desv .Est.	0.178
Varianza	0.032
Asimetría	-0.22249
Kurtosis	-1.05114
N	27
Mínimo	49.100
1er cuartil	49.300
Mediana	49.400
3er cuartil	49.600
Máximo	49.700
Intervalo de confianza de 95% para la media	
	49.330      49.470
Intervalo de confianza de 95% para la mediana	
	49.300      49.500
Intervalo de confianza de 95% para la desviación estándar	
	0.140      0.243

**Resultado:** Valor P = 0,073.

**Conclusión:** Se acepta la hipótesis nula (H<sub>0</sub>).

➤ Gráfica de Control

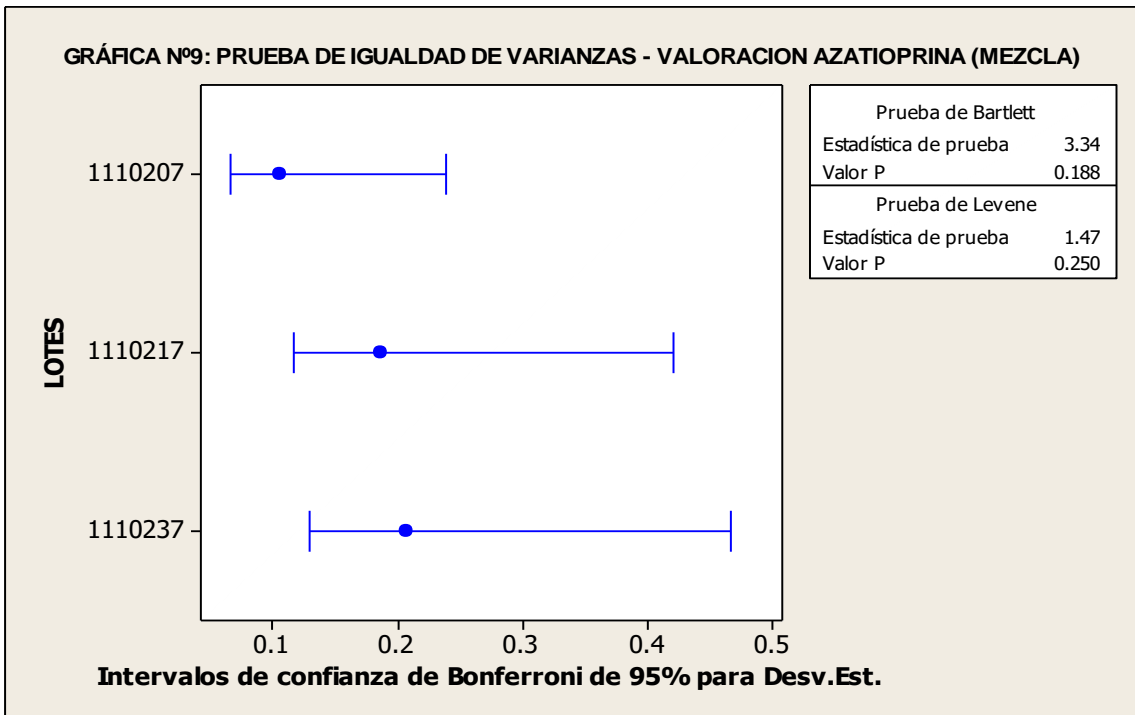




**Resultado:** Todos los puntos se encuentran dentro de los límites de control superior e inferior.

**Conclusión:** Se acepta la hipótesis nula ( $H_0$ ).

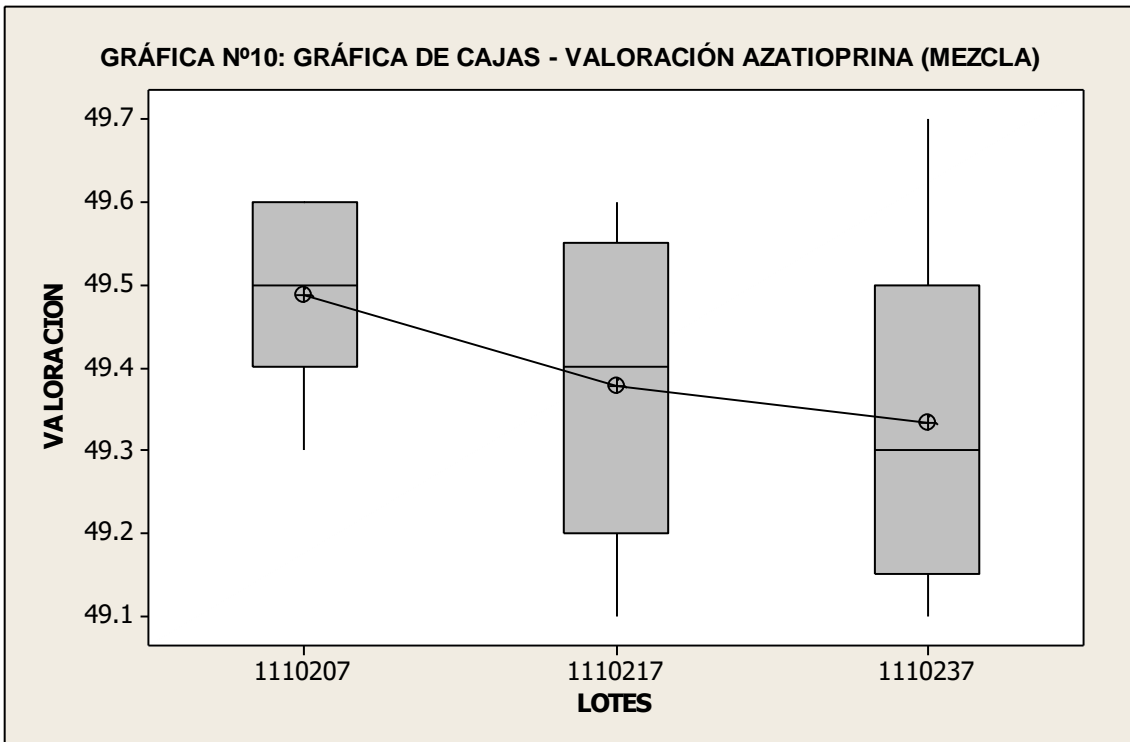
➤ Prueba de igualdad de varianzas



**Resultado:** Valor P = 0,188.

**Conclusión:** Se acepta la hipótesis nula ( $H_0$ ).

➤ Prueba de igualdad de medias



**ANOVA de un solo factor: VALORACION AZATIOPRINA MEZCLA vs. LOTES**

Fuente	GL	SC	CM	F	P
LOTES	2	0,1156	0,0578	1,97	0,162
Error	24	0,7044	0,0294		
Total	26	0,8200			

S = 0,1713    R-cuad. = 14,09%    R-cuad. (ajustado) = 6,93%

ICs de 95% individuales para la media basados en Desv.Est. agrupada

Nivel	N	Media	Desv.Est.
1110207	9	49,489	0,105
1110217	9	49,378	0,186
1110237	9	49,333	0,206

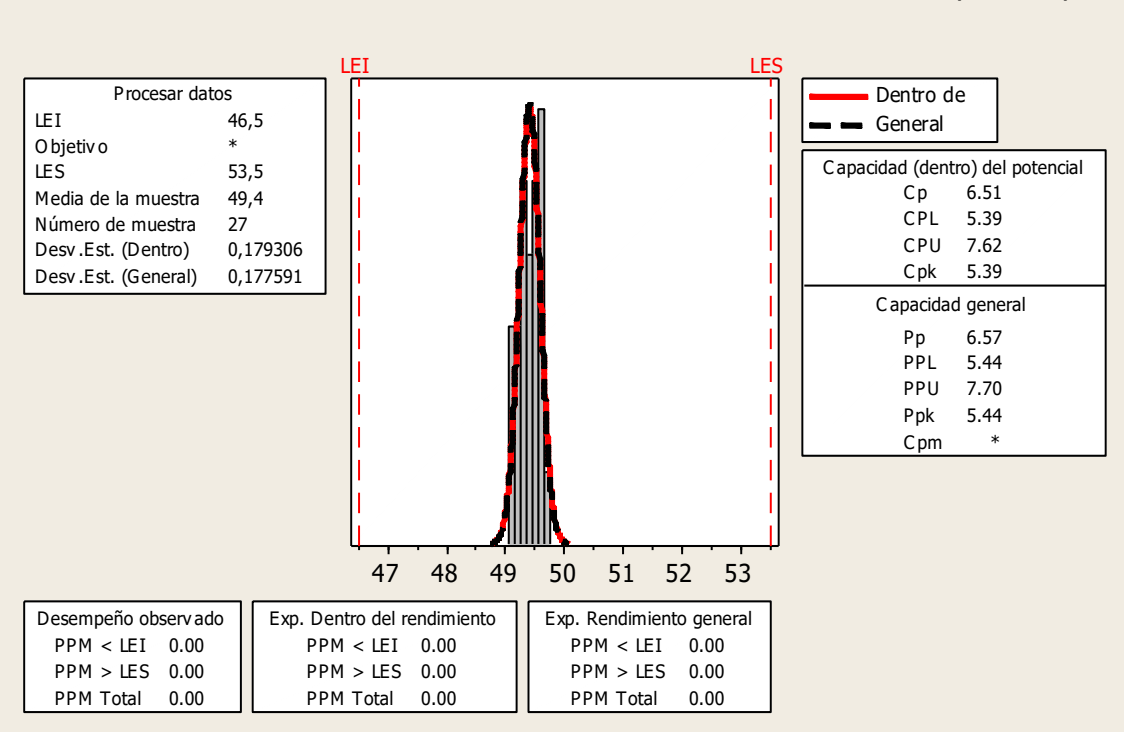
Desv.Est. agrupada = 0,171

**Resultado:** Valor P = 0,162.

**Conclusión:** Se acepta la hipótesis nula (H<sub>0</sub>).

➤ **Análisis de capacidad de proceso**

**GRÁFICA Nº11: CAPACIDAD DE PROCESO - VALORACION AZATIOPRINA (MEZCLA)**



**Resultado:** Ppk = 5,44.

**Conclusión:** Se acepta la hipótesis nula (H<sub>0</sub>).

#### 4.1.4. RESULTADOS DE VALIDACIÓN: COMPRESIÓN

##### a. DESCRIPCIÓN (Tabla N° 11: Compresión: Descripción)

COMPRESIÓN (Descripción)		
Especificación: Tabletas circulares planas con ranura en una de sus caras de color amarillo.		
LOTE	ETAPA	RESULTADOS
1110207	Inicio	Tabletas circulares planas con ranura en una de sus caras de color amarillo.
	Medio	
	Final	
1110217	Inicio	Tabletas circulares planas con ranura en una de sus caras de color amarillo.
	Medio	
	Final	
1110237	Inicio	Tabletas circulares planas con ranura en una de sus caras de color amarillo.
	Medio	
	Final	

##### b. IDENTIFICACIÓN (Tabla N° 12: Compresión: Identificación)

COMPRESIÓN (Identificación)		
Especificación: El valor de Rf de la mancha principal de la <i>Solución Muestra</i> corresponde al de la <i>Solución Estandar</i> .		
LOTE	ETAPA	RESULTADOS
1110207	Inicio	Valor de RF de la mancha principal de la <b>Solución Muestra</b> corresponde al de la <b>Solución Principal</b> .
	Medio	
	Final	
1110217	Inicio	Valor de RF de la mancha principal de la <b>Solución Muestra</b> corresponde al de la <b>Solución Principal</b> .
	Medio	
	Final	
1110237	Inicio	Valor de RF de la mancha principal de la <b>Solución Muestra</b> corresponde al de la <b>Solución Principal</b> .
	Medio	
	Final	



c. **FRIABILIDAD** (Tabla N° 4: Compresión – Friabilidad)

ETAPA DE COMPRESIÓN				
FRIABILIDAD				
Especificación: Máx. 1 %				
Muestreo	N°	N° LOTE		
		1110207	1110217	1110237
INICIO	1	0.01	0	0
	2			
	3			
	4			
	5			
	6			
	7			
	8			
	9			
	10			
	11			
	12			
	13			
	14			
	15			
	16			
	17			
	18			
	19			
	20			
MEDIO	21	0	0	0
	22			
	23			
	24			
	25			
	26			
	27			
	28			
	29			
	30			
	31			
	32			
	33			
	34			
	35			
	36			

	37			
	38			
	39			
	40			
<b>FINAL</b>	41	0	0.01	0
	42			
	43			
	44			
	45			
	46			
	47			
	48			
	49			
	50			
	51			
	52			
	53			
	54			
	55			
	56			
	57			
58				
59				
60				
<b>Promedio</b>		0.00	0.00	0.00
<b>Mín.</b>		0	0	0
<b>Máx.</b>		0.01	0.01	0
<b>DST</b>		0.006	0.006	0.000

**d. DESINTEGRACIÓN** (Tabla N° 5: Desintegración)

<b>ETAPA DE COMPRESIÓN</b>				
<b>DESINTEGRACIÓN</b>				
<b>Especificación: Máximo 30 minutos</b>				
<b>Muestreo</b>	<b>Nº</b>	<b>Nº LOTE</b>		
		<b>1110207</b>	<b>1110217</b>	<b>1110237</b>
<b>INICIO</b>	1	1	1	1
	2			
	3			
	4			
	5			
	6			
	7			

	8			
	9			
	10			
	11			
	12			
	13			
	14			
	15			
	16			
	17			
	18			
	19			
	20			
<b>MEDIO</b>	21	1	1	1
	22			
	23			
	24			
	25			
	26			
	27			
	28			
	29			
	30			
	31			
	32			
	33			
	34			
	35			
	36			
	37			
	38			
	39			
40				
<b>FINAL</b>	41	1	1	1
	42			
	43			
	44			
	45			
	46			
	47			
	48			
	49			
	50			

	51			
	52			
	53			
	54			
	55			
	56			
	57			
	58			
	59			
	60			
<b>Promedio</b>		1	1	1
<b>Mín.</b>		1	1	1
<b>Máx.</b>		1	1	1
<b>DST</b>		0	0	0

e. **PESO** (Tabla N° 2: Compresión – Peso)

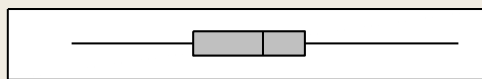
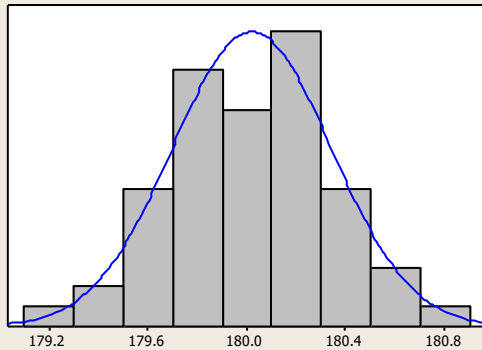
<b>ETAPA DE COMPRESIÓN</b>				
<b>PESO</b>				
<b>Especificación: 180,0 mg/tab (166.5 – 193.5 mg)</b>				
<b>Muestreo</b>	<b>Nº</b>	<b>Nº LOTE</b>		
		<b>1110207</b>	<b>1110217</b>	<b>1110237</b>
<b>INICIO</b>	1	180.23	179.25	179.47
	2	180.08	179.46	179.29
	3	179.86	180.09	180.19
	4	180.61	180.12	178.90
	5	180.26	179.57	179.31
	6	180.43	179.13	178.56
	7	180.71	179.63	179.32
	8	180.57	180.28	178.82
	9	180.85	180.19	178.89
	10	180.38	180.23	178.97
	11	179.70	179.67	179.52
	12	179.89	180.41	179.12
	13	180.29	179.39	179.37
	14	180.06	179.49	179.56
	15	179.90	179.26	180.24
	16	179.76	179.47	178.83
	17	180.12	180.26	179.57
	18	180.44	179.34	180.14
	19	180.63	180.42	179.48
	20	179.84	179.21	178.88
<b>MEDIO</b>	21	180.39	180.38	180.06

	22	180.48	179.26	179.52
	23	180.37	179.18	179.69
	24	180.18	180.08	180.36
	25	180.46	180.32	179.88
	26	179.94	179.83	180.34
	27	179.88	179.21	180.41
	28	180.16	180.31	180.29
	29	180.56	179.66	179.57
	30	180.30	180.06	178.89
	31	179.62	179.65	179.84
	32	180.23	180.37	179.34
	33	180.17	180.02	180.25
	34	179.39	179.48	179.78
	35	179.55	179.19	179.29
	36	179.40	179.35	179.86
	37	180.30	180.60	180.34
	38	179.49	179.83	179.83
	39	179.78	179.18	179.76
	40	179.41	179.30	179.51
<b>FINAL</b>	41	179.38	179.54	179.45
	42	179.36	179.73	179.78
	43	179.92	180.27	180.37
	44	180.07	179.33	178.85
	45	179.88	180.18	179.67
	46	179.78	179.26	178.86
	47	179.73	180.01	179.67
	48	180.07	180.28	179.38
	49	179.41	179.68	178.74
	50	179.15	179.18	178.89
	51	180.02	180.23	180.22
	52	180.23	180.13	179.29
	53	180.17	179.44	179.18
	54	180.29	179.23	180.35
	55	180.06	179.19	179.57
	56	180.16	180.16	179.29
	57	179.80	179.54	180.26
	58	180.20	179.29	179.40
	59	180.19	180.28	179.39
	60	180.11	179.26	178.83
<b>Promedio</b>		180.04	179.74	179.54
<b>Mín.</b>		179.15	179.13	178.56
<b>Máx.</b>		180.85	180.60	180.41
<b>DST</b>		0.382	0.448	0.514

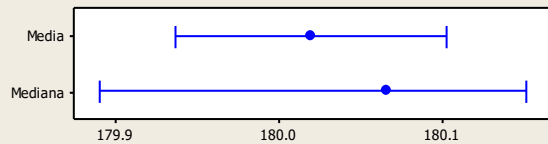
## Análisis estadístico en compresión (Peso)

### ➤ Análisis de distribución de datos

**GRÁFICA Nº12: ANÁLISIS DE DISTRIBUCIÓN DE DATOS - PESO, LOTE: 1110207**



**Intervalos de confianza de 95%**



Prueba de normalidad de Anderson-Darling

A-cuadrado 0.22  
Valor P 0.839

Media 180.02  
Desv. Est. 0.32  
Varianza 0.10  
Asimetría -0.003519  
Kurtosis -0.131784  
N 60

Mínimo 179.29  
1er cuartil 179.78  
Mediana 180.07  
3er cuartil 180.23  
Máximo 180.85

Intervalo de confianza de 95% para la media

179.94 180.10

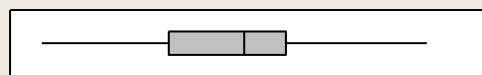
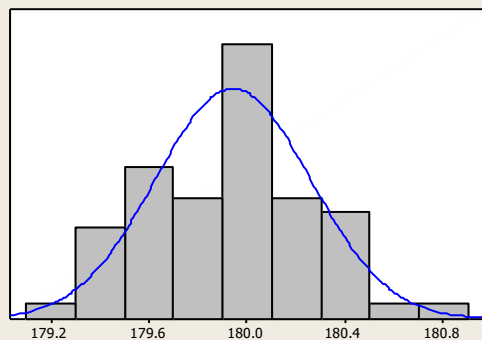
Intervalo de confianza de 95% para la mediana

179.89 180.15

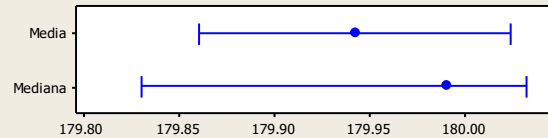
Intervalo de confianza de 95% para la desviación estándar

0.27 0.39

**GRÁFICA Nº13: ANÁLISIS DE DISTRIBUCIÓN DE DATOS - PESO, LOTE: 1110217**



**Intervalos de confianza de 95%**



Prueba de normalidad de Anderson-Darling

A-cuadrado 0.29  
Valor P 0.614

Media 179.94  
Desv. Est. 0.32  
Varianza 0.10  
Asimetría -0.007451  
Kurtosis -0.279690  
N 60

Mínimo 179.16  
1er cuartil 179.68  
Mediana 179.99  
3er cuartil 180.16  
Máximo 180.73

Intervalo de confianza de 95% para la media

179.86 180.02

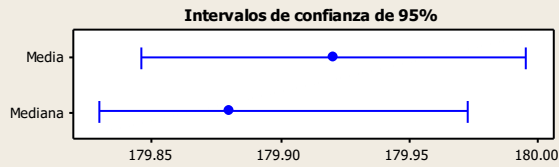
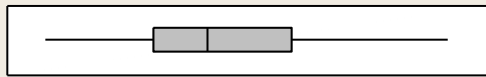
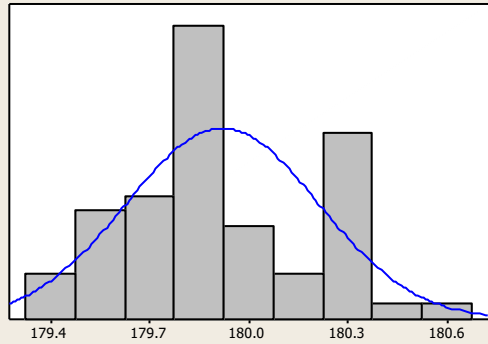
Intervalo de confianza de 95% para la mediana

179.83 180.03

Intervalo de confianza de 95% para la desviación estándar

0.27 0.39

**GRÁFICA Nº14: ANÁLISIS DE DISTRIBUCIÓN DE DATOS - PESO, LOTE: 1110237**



Prueba de normalidad de Anderson-Darling

A-cuadrado 0.70  
Valor P 0.065

Media 179.92  
Desv. Est. 0.29  
Varianza 0.08  
Asimetría 0.304980  
Kurtosis -0.668572  
N 60

Mínimo 179.39  
1er cuartil 179.72  
Mediana 179.88  
3er cuartil 180.13  
Máximo 180.61

Intervalo de confianza de 95% para la media

179.85 180.00

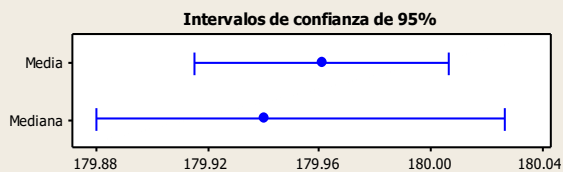
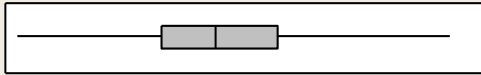
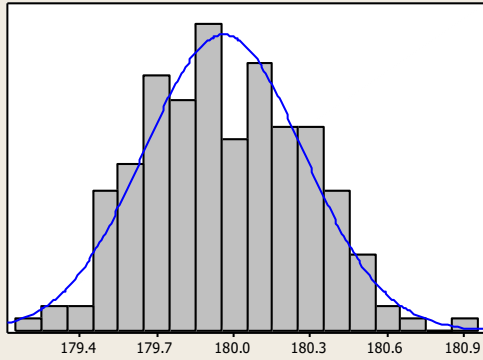
Intervalo de confianza de 95% para la mediana

179.83 179.97

Intervalo de confianza de 95% para la desviación estándar

0.25 0.35

**GRÁFICA Nº15: ANÁLISIS DE DISTRIBUCIÓN DE DATOS - PESO AZATIOPRINA (COMPRESIÓN)**



Prueba de normalidad de Anderson-Darling

A-cuadrado 0.38  
Valor P 0.409

Media 179.96  
Desv. Est. 0.31  
Varianza 0.10  
Asimetría 0.104103  
Kurtosis -0.381140  
N 180

Mínimo 179.16  
1er cuartil 179.72  
Mediana 179.94  
3er cuartil 180.18  
Máximo 180.85

Intervalo de confianza de 95% para la media

179.92 180.01

Intervalo de confianza de 95% para la mediana

179.88 180.03

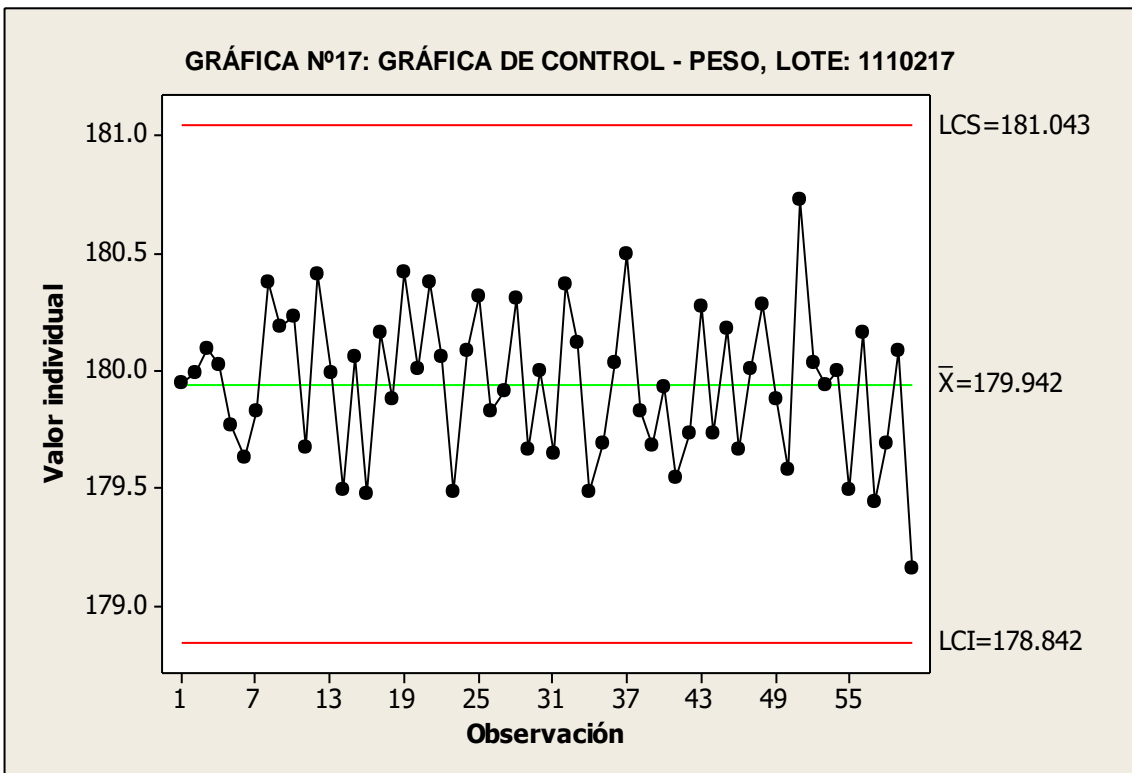
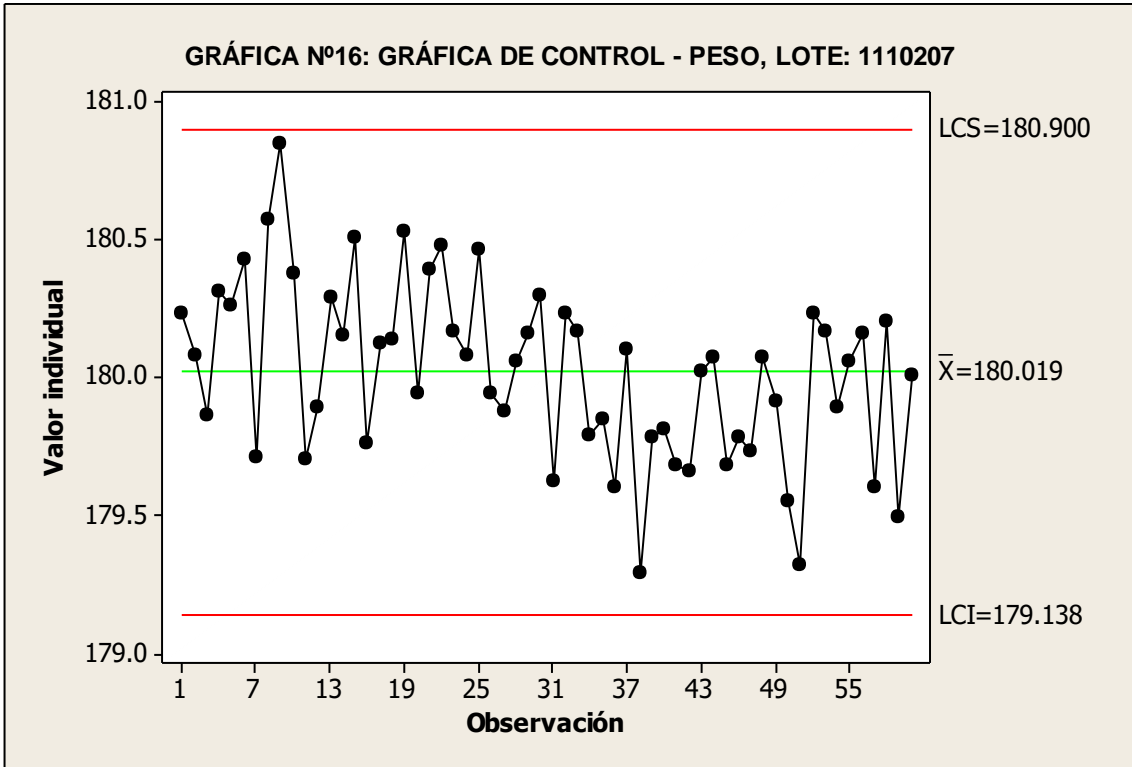
Intervalo de confianza de 95% para la desviación estándar

0.28 0.35

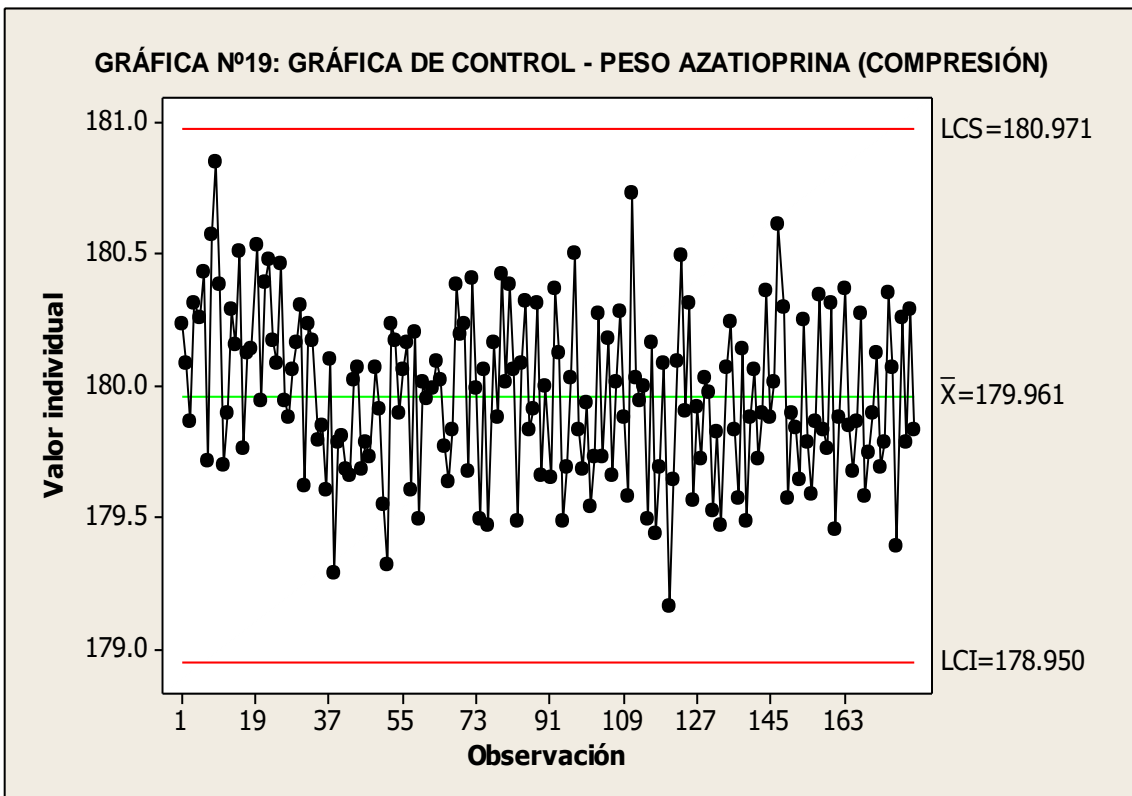
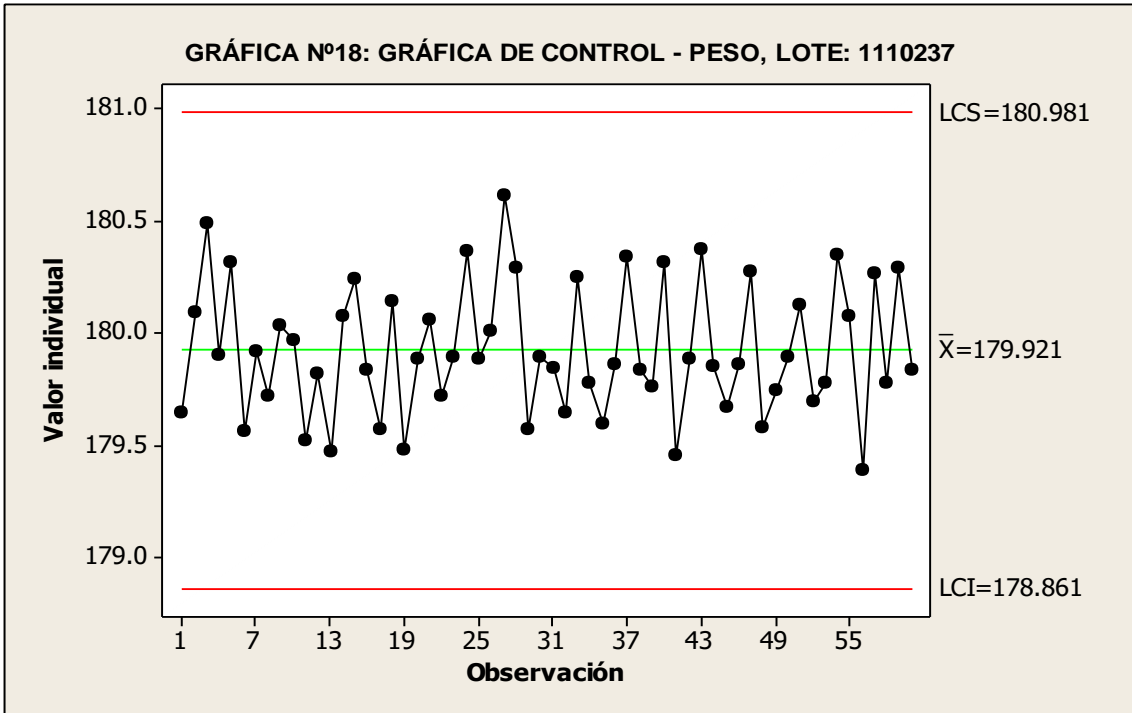
**Resultado:** Valor P = 0,409.

**Conclusión:** Se acepta la hipótesis nula ( $H_0$ ).

➤ Gráfica de Control



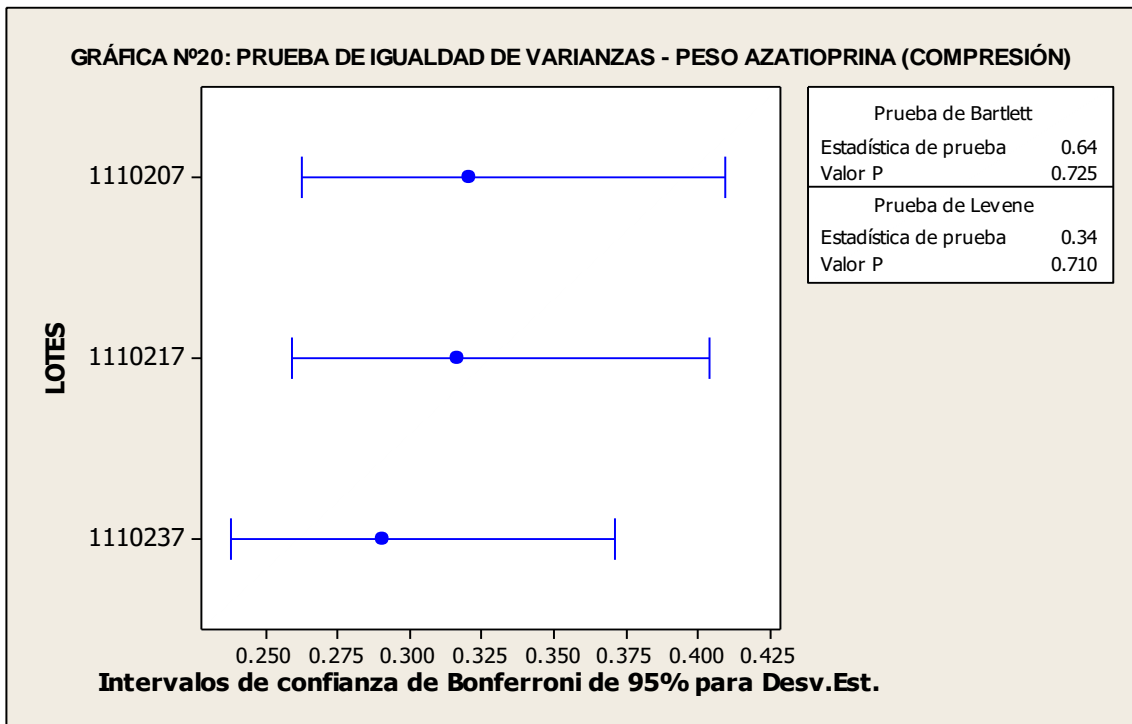




**Resultado:** Todos los puntos se encuentran dentro de los límites de control superior e inferior.

**Conclusión:** Se acepta la hipótesis nula ( $H_0$ ).

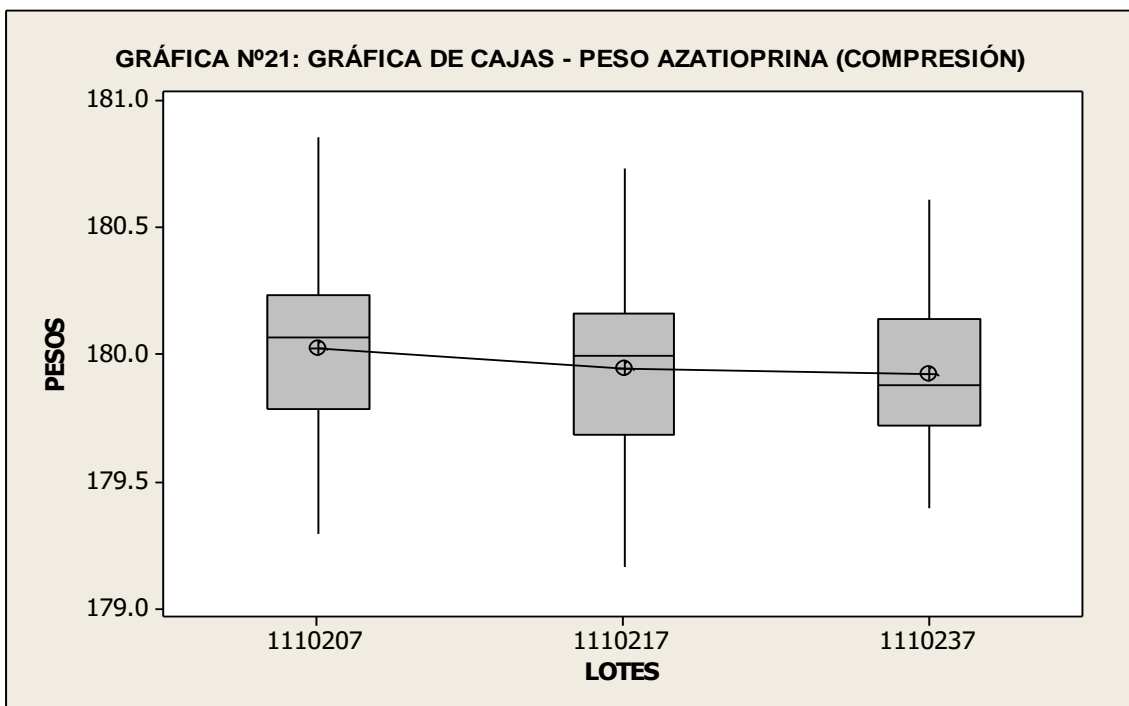
➤ Prueba de igualdad de varianzas

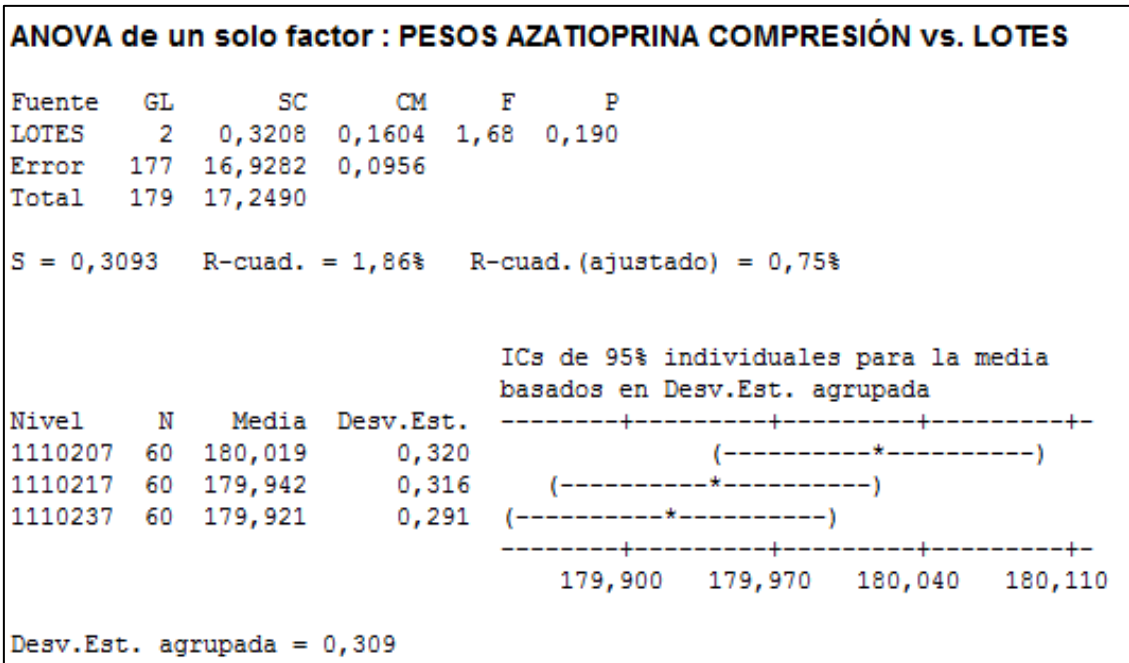


**Resultado:** Valor P = 0,725.

**Conclusión:** Se acepta la hipótesis nula ( $H_0$ ).

➤ Prueba de igualdad de medias

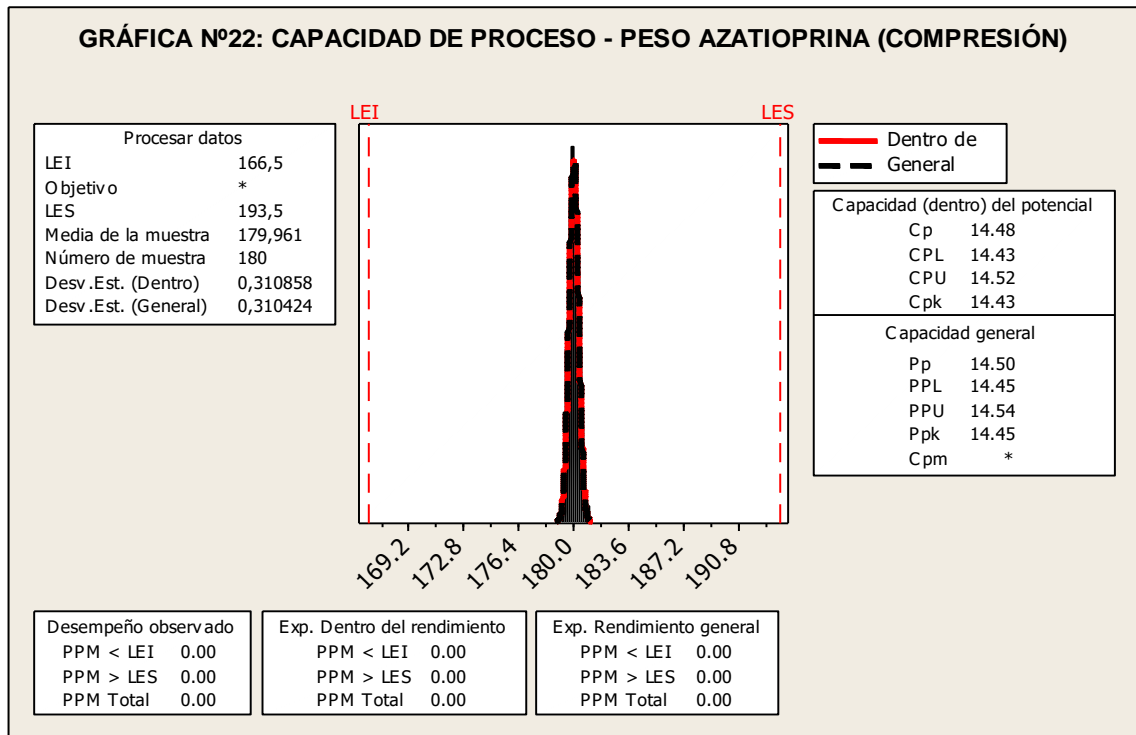




**Resultado:** Valor P = 0,190.

**Conclusión:** Se acepta la hipótesis nula ( $H_0$ ).

➤ **Análisis de Capacidad**



**Resultado:** Ppk = 14,45.

**Conclusión:** Se acepta la hipótesis nula ( $H_0$ ).

f. **DUREZA** (Tabla N° 3: Compresión – Dureza)

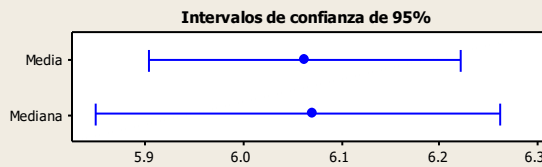
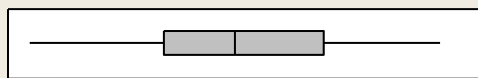
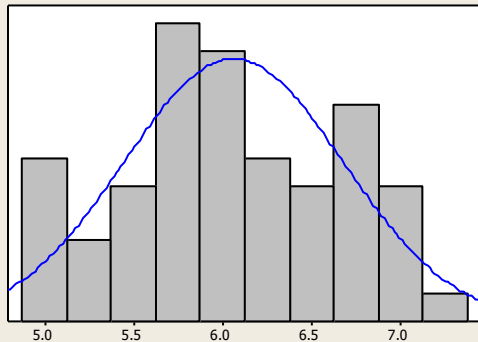
<b>ETAPA DE COMPRESIÓN</b>				
<b>DUREZA</b>				
<b>Especificación: 4,0 – 8,0 kp</b>				
<b>Muestreo</b>	<b>N°</b>	<b>N° LOTE</b>		
		<b>1110207</b>	<b>1110217</b>	<b>1110237</b>
<b>INICIO</b>	1	5.07	5.22	5.07
	2	4.99	6.02	6.09
	3	5.09	4.67	4.58
	4	4.77	5.62	4.94
	5	5.46	7.28	5.41
	6	4.65	6.12	6.18
	7	5.55	7.02	5.62
	8	5.29	5.36	6.69
	9	4.77	4.79	5.31
	10	4.89	5.29	4.87
	11	5.02	5.07	5.62
	12	5.47	4.48	5.77
	13	6.09	5.17	7.19
	14	5.23	7.48	6.39
	15	4.75	6.41	4.58
	16	4.78	5.35	4.83
	17	6.71	6.31	7.05
	18	4.84	4.73	4.56
	19	5.46	4.78	6.40
	20	5.90	5.16	5.32
<b>MEDIO</b>	21	5.48	5.33	7.02
	22	4.73	4.78	4.58
	23	7.00	6.64	5.33
	24	4.87	6.20	5.71
	25	5.34	6.59	6.53
	26	6.45	7.10	4.96
	27	5.50	6.01	6.27
	28	4.66	7.01	6.07
	29	7.11	4.79	5.52
	30	4.78	4.66	4.78
	31	5.75	4.69	6.31
	32	5.68	4.46	5.15
	33	6.14	7.50	5.95
	34	6.07	6.31	6.72
	35	5.49	5.24	4.79
	36	4.84	6.01	7.21

	37	5.40	5.42	4.90
	38	5.08	4.76	5.30
	39	4.49	5.39	5.81
	40	5.16	5.00	6.63
<b>FINAL</b>	41	5.12	5.36	5.04
	42	6.18	5.62	6.32
	43	4.78	6.07	4.79
	44	5.29	7.06	7.21
	45	7.02	6.29	7.35
	46	5.50	4.53	6.64
	47	4.52	5.48	6.52
	48	5.26	5.66	5.31
	49	4.69	6.19	4.67
	50	4.70	5.67	6.15
	51	5.26	5.15	6.02
	52	6.01	4.83	4.67
	53	5.78	5.52	6.12
	54	4.86	5.45	5.49
	55	4.60	5.71	4.89
	56	5.33	7.11	7.28
	57	4.47	4.56	5.36
58	4.91	5.10	6.03	
59	6.03	5.02	4.78	
60	5.07	6.07	6.01	
<b>Promedio</b>		5.34	5.64	5.74
<b>Mín.</b>		4.47	4.46	4.56
<b>Máx.</b>		7.11	7.50	7.35
<b>DST</b>		0.650	0.837	0.828

## Análisis estadístico en Compresión (Dureza)

### ➤ Análisis de distribución de datos

**GRÁFICA Nº23: ANÁLISIS DE DISTRIBUCIÓN DE DATOS - DUREZA, LOTE 1110207**



**Prueba de normalidad de Anderson-Darling**

A-cuadrado	0.37
Valor P	0.417

Media	6.0623
Desv. Est.	0.6174
Varianza	0.3812
Asimetría	-0.027275
Kurtosis	-0.831704
N	60

Mínimo	4.9100
1er cuartil	5.6650
Mediana	6.0700
3er cuartil	6.5725
Máximo	7.2300

**Intervalo de confianza de 95% para la media**

5.9028	6.2218
--------	--------

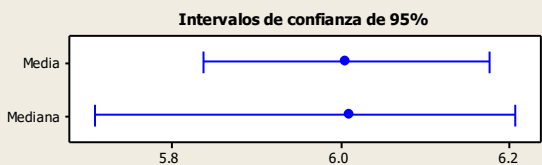
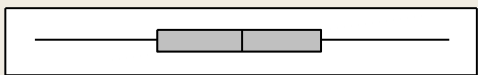
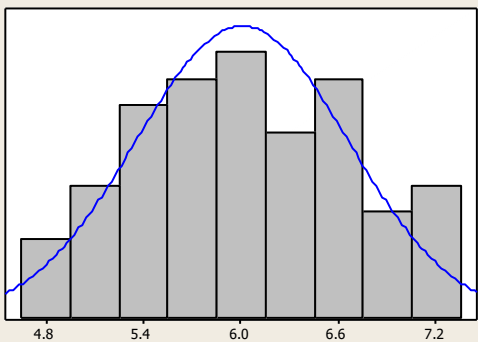
**Intervalo de confianza de 95% para la mediana**

5.8493	6.2621
--------	--------

**Intervalo de confianza de 95% para la desviación estándar**

0.5233	0.7530
--------	--------

**GRÁFICA Nº24: ANÁLISIS DE DISTRIBUCIÓN DE DATOS - DUREZA, LOTE 1110217**



**Prueba de normalidad de Anderson-Darling**

A-cuadrado	0.26
Valor P	0.691

Media	6.0063
Desv. Est.	0.6526
Varianza	0.4259
Asimetría	0.062733
Kurtosis	-0.770602
N	60

Mínimo	4.7300
1er cuartil	5.4900
Mediana	6.0100
3er cuartil	6.4875
Máximo	7.2800

**Intervalo de confianza de 95% para la media**

5.8378	6.1749
--------	--------

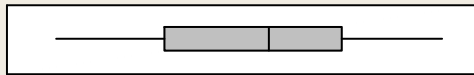
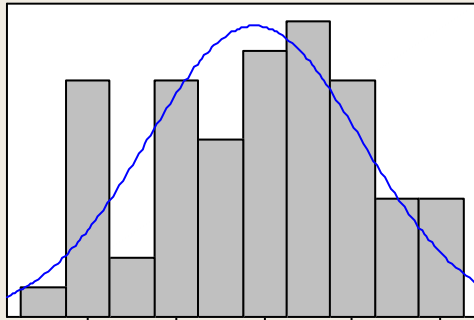
**Intervalo de confianza de 95% para la mediana**

5.7086	6.2062
--------	--------

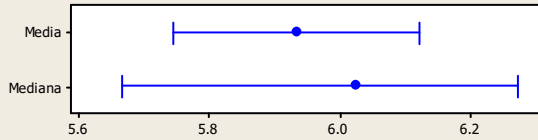
**Intervalo de confianza de 95% para la desviación estándar**

0.5532	0.7959
--------	--------

**GRÁFICO Nº25: ANÁLISIS DE DISTRIBUCIÓN DE DATOS - DUREZA, LOTE 1110237**



**Intervalos de confianza de 95%**



**Prueba de normalidad de Anderson-Darling**

A-cuadrado 0.56  
Valor P 0.143

Media 5.9333  
Desv. Est. 0.7286  
Varianza 0.5308  
Asimetría -0.15037  
Kurtosis -1.00645  
N 60

Mínimo 4.5800  
1er cuartil 5.3225  
Mediana 6.0250  
3er cuartil 6.5275  
Máximo 7.2100

**Intervalo de confianza de 95% para la media**

5.7451 6.1215

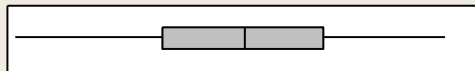
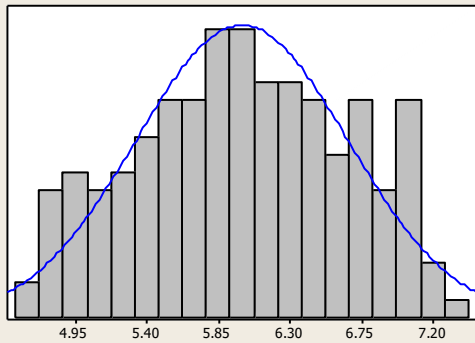
**Intervalo de confianza de 95% para la mediana**

5.6665 6.2707

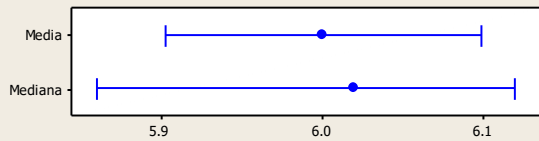
**Intervalo de confianza de 95% para la desviación estándar**

0.6176 0.8886

**GRÁFICO Nº26: ANÁLISIS DE DISTRIBUCIÓN DE DATOS - DUREZA AZATIOPRINA (COMPRESIÓN)**



**Intervalos de confianza de 95%**



**Prueba de normalidad de Anderson-Darling**

A-cuadrado 0.65  
Valor P 0.086

Media 6.0007  
Desv. Est. 0.6662  
Varianza 0.4438  
Asimetría -0.084683  
Kurtosis -0.832659  
N 180

Mínimo 4.5800  
1er cuartil 5.5000  
Mediana 6.0200  
3er cuartil 6.5125  
Máximo 7.2800

**Intervalo de confianza de 95% para la media**

5.9027 6.0986

**Intervalo de confianza de 95% para la mediana**

5.8600 6.1200

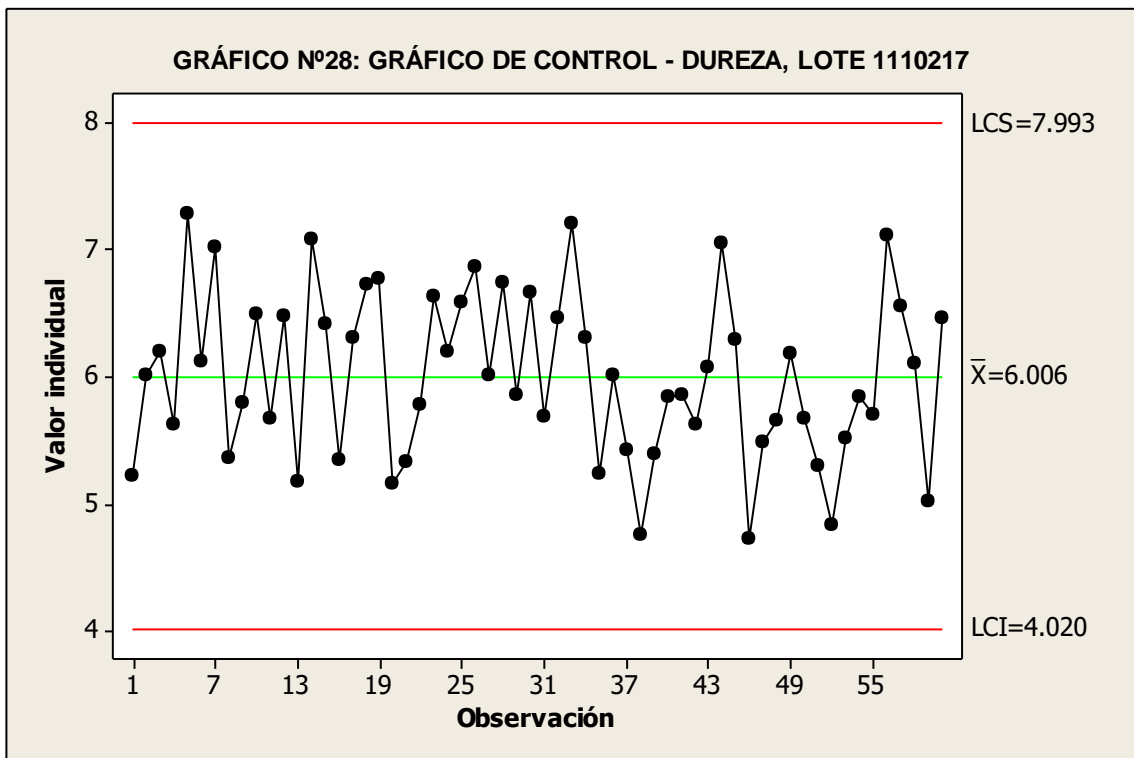
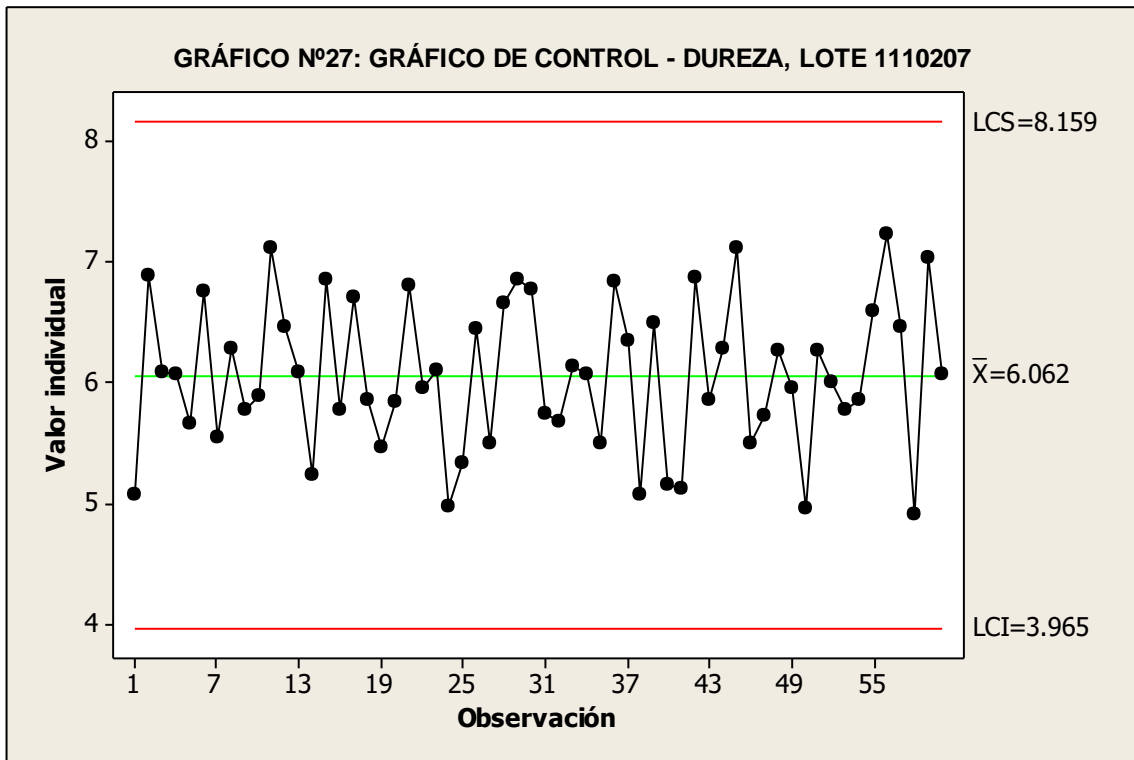
**Intervalo de confianza de 95% para la desviación estándar**

0.6037 0.7431

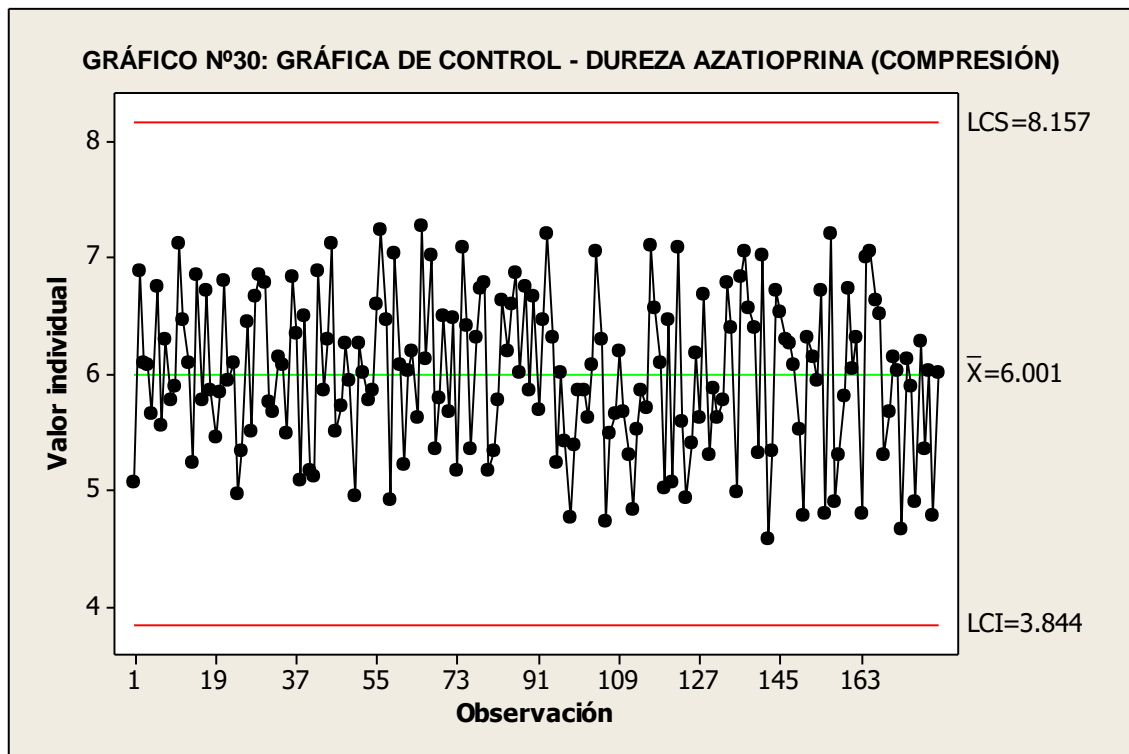
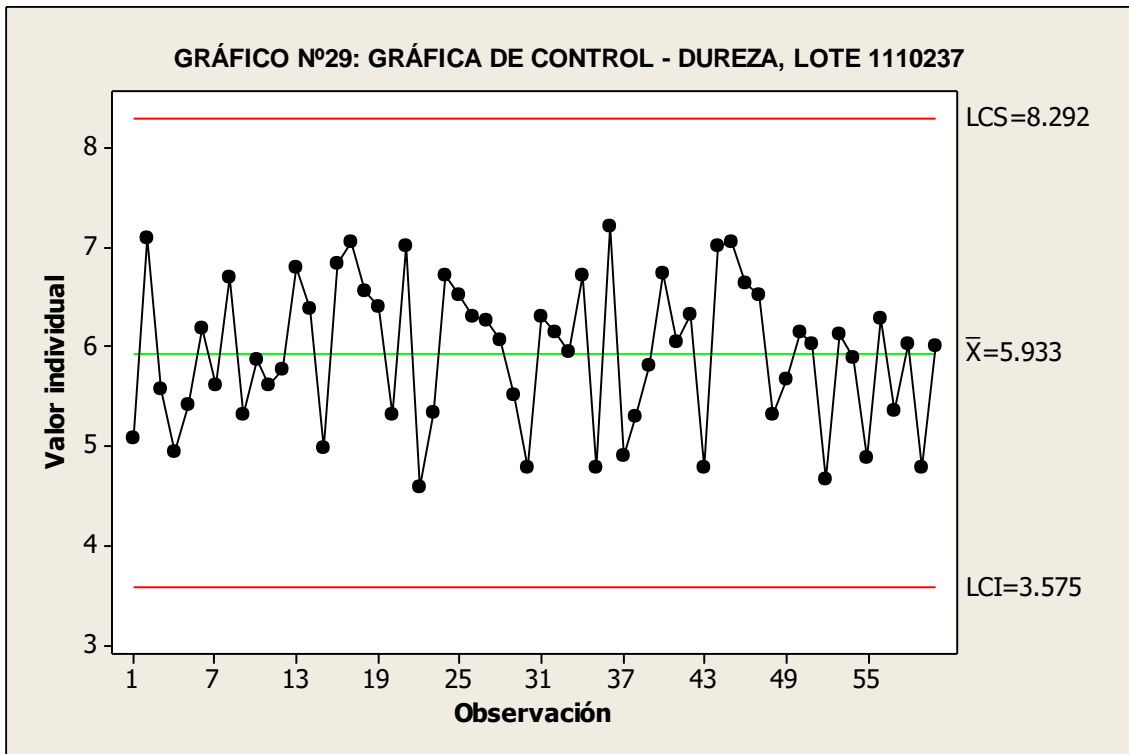
**Resultado:** Valor P = 0,086.

**Conclusión:** Se acepta la hipótesis nula ( $H_0$ ).

➤ Gráfica de Control



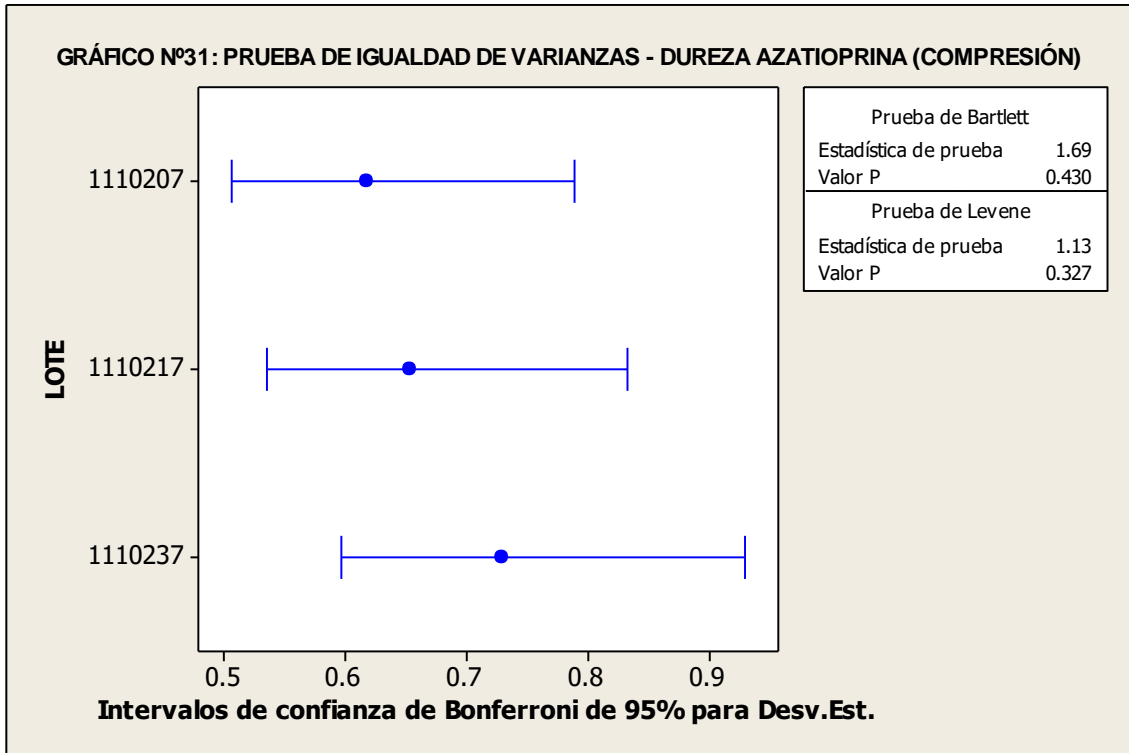




**Resultado:** Todos los puntos se encuentran dentro de los límites de control superior e inferior.

**Conclusión:** Se acepta la hipótesis nula ( $H_0$ ).

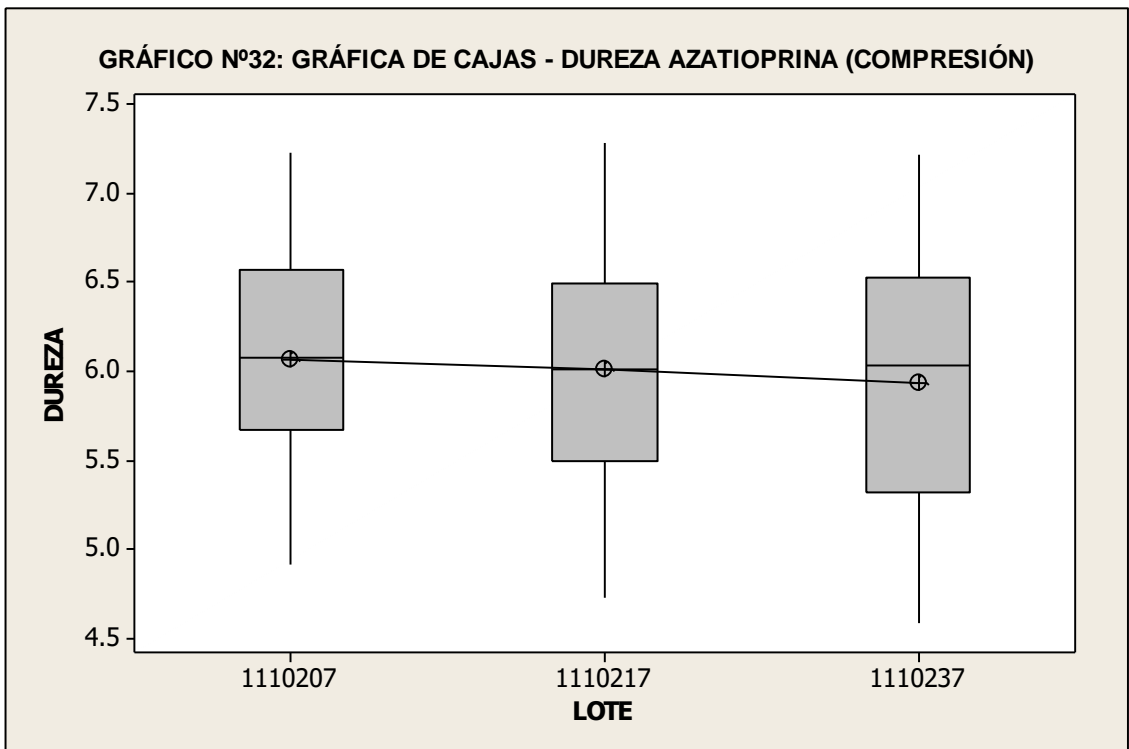
➤ Prueba de igualdad de varianzas



**Resultado:** Valor P = 0,725.

**Conclusión:** Se acepta la hipótesis nula ( $H_0$ ).

➤ Prueba de igualdad de medias



**ANOVA de un solo factor: DUREZA AZATIOPRINA vs LOTES**

Fuente	GL	SC	CM	F	P
LOTE	2	0,502	0,251	0,56	0,571
Error	177	78,935	0,446		
Total	179	79,437			

S = 0,6678 R-cuad. = 0,63% R-cuad. (ajustado) = 0,00%

ICs de 95% individuales para la media basados en Desv.Est. agrupada

Nivel	N	Media	Desv.Est.	ICs
1110207	60	6,0623	0,6174	(-----*)
1110217	60	6,0063	0,6526	(-----*)
1110237	60	5,9333	0,7286	(-----*)

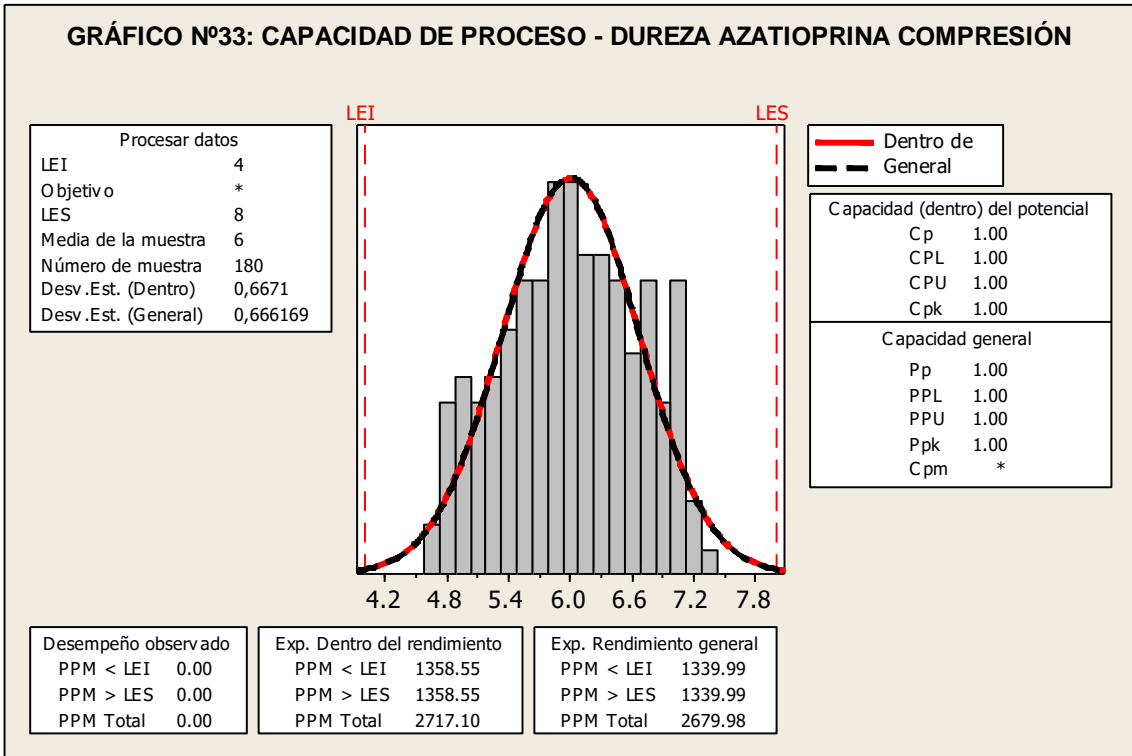
5,76      5,88      6,00      6,12

Desv.Est. agrupada = 0,6678

**Resultado:** Valor P = 0,571.

**Conclusión:** Se acepta la hipótesis nula (H<sub>0</sub>).

➤ **Análisis de Capacidad**



**Resultado:** Ppk = 1,00.

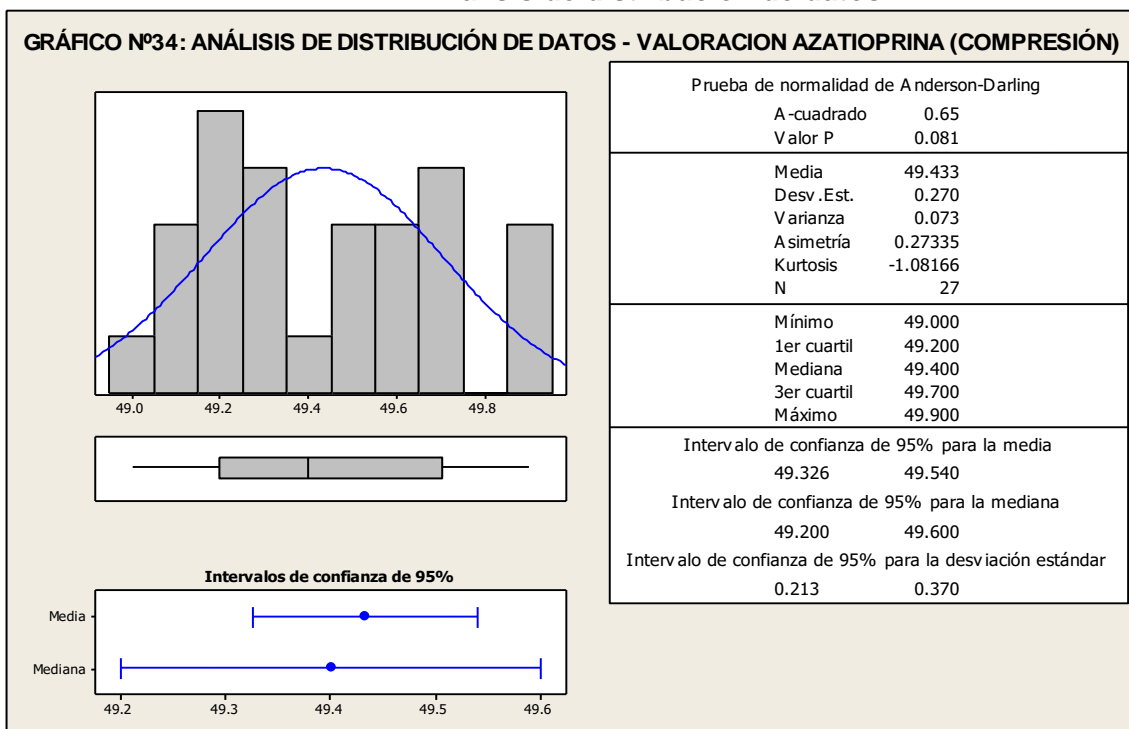
**Conclusión:** Se acepta la hipótesis nula (H<sub>0</sub>).

**g. VALORACIÓN** (Tabla N° 13: Compresión – Valoración)

<b>COMPRESIÓN (Valoración)</b>				
<b>Especificación: 50.0 mg/tableta (46.5 - 53.5 mg / tableta) (93.0 - 107.0 %).</b>				
<b>LOTE</b>	<b>ETAPA</b>	<b>RESULTADOS</b>		
		<b>mg / Tableta</b>		
1110207	Inicio	49.6	49.5	49.6
	Medio	49.3	49.2	49.2
	Final	49.5	49.5	49.6
1110217	Inicio	49.3	49.4	49.3
	Medio	49.2	49.2	49.2
	Final	49.9	49.9	49.0
1110237	Inicio	49.7	49.7	49.7
	Medio	49.1	49.3	49.1
	Final	49.8	49.8	49.9
<b>Promedio</b>		<b>49.5 (98.9%)</b>		
<b>Mín.</b>		<b>49.0 (98%)</b>		
<b>Máx.</b>		<b>49.9 (99.8)</b>		
<b>DST</b>		<b>0.291</b>		

**Análisis estadístico en compresión (Valoración)**

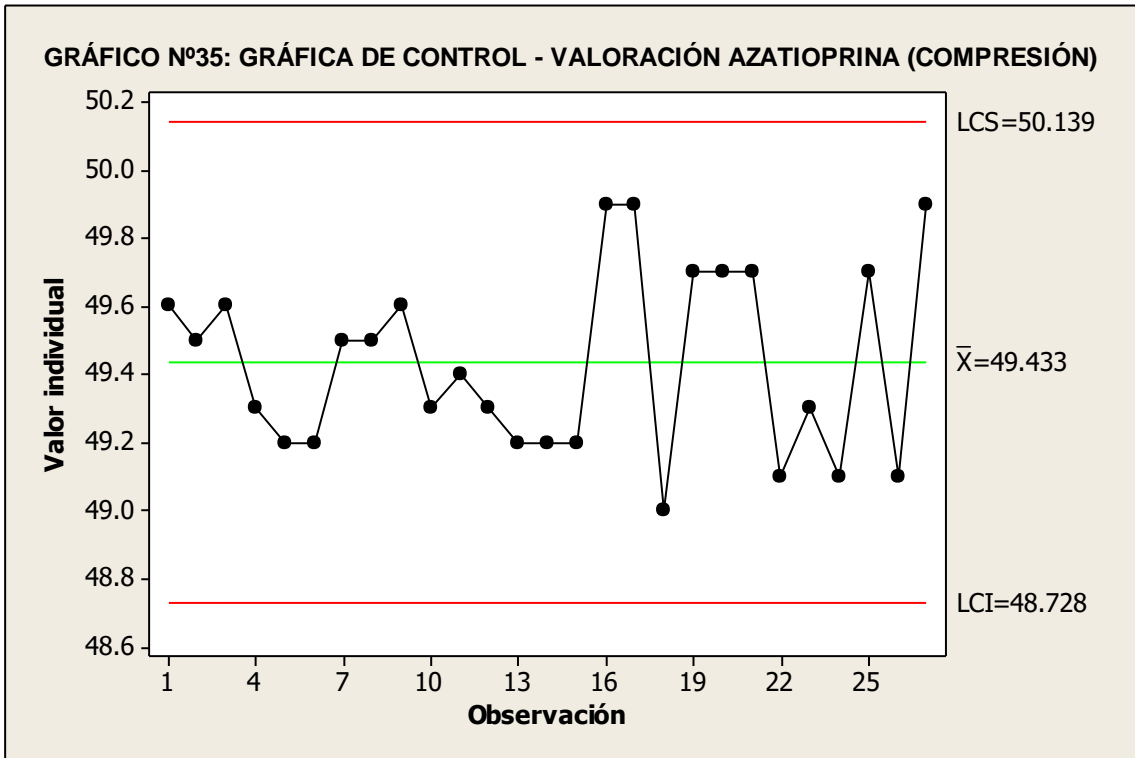
➤ **Análisis de distribución de datos**



**Resultado:** Valor P = 0,081.

**Conclusión:** Se acepta la hipótesis nula (H<sub>0</sub>).

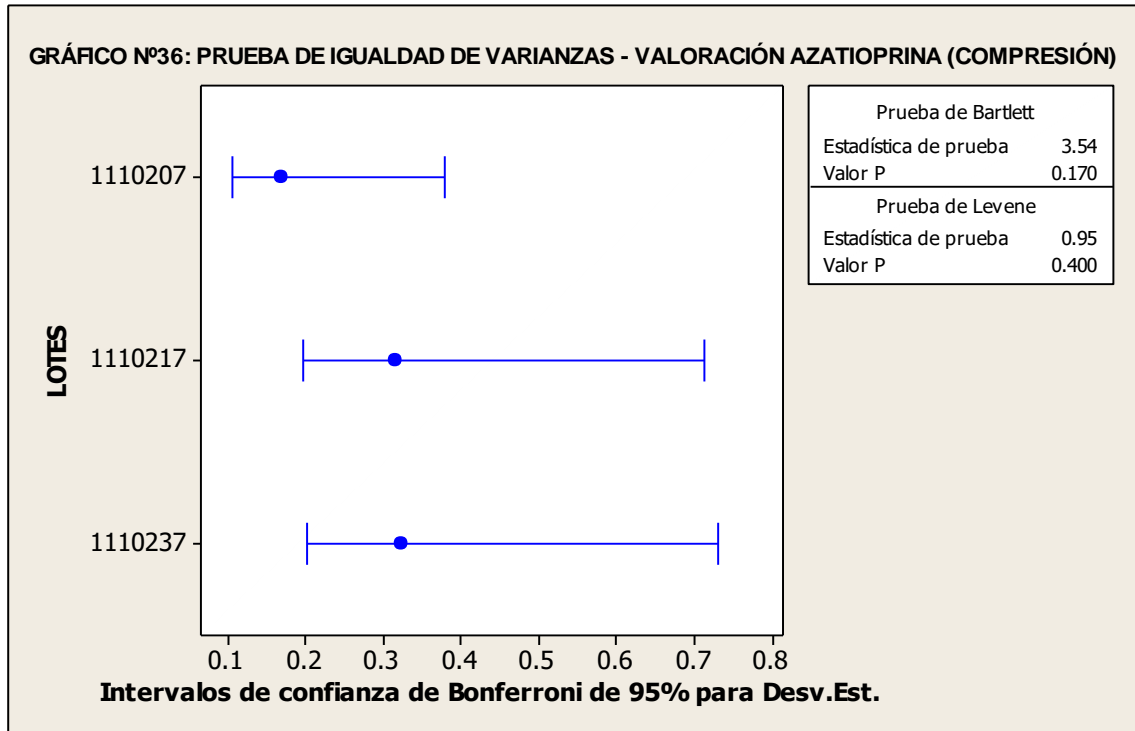
➤ Gráfica de Control



**Resultado:** Todos los puntos se encuentran dentro de los límites de control superior e inferior.

**Conclusión:** Se acepta la hipótesis nula ( $H_0$ ).

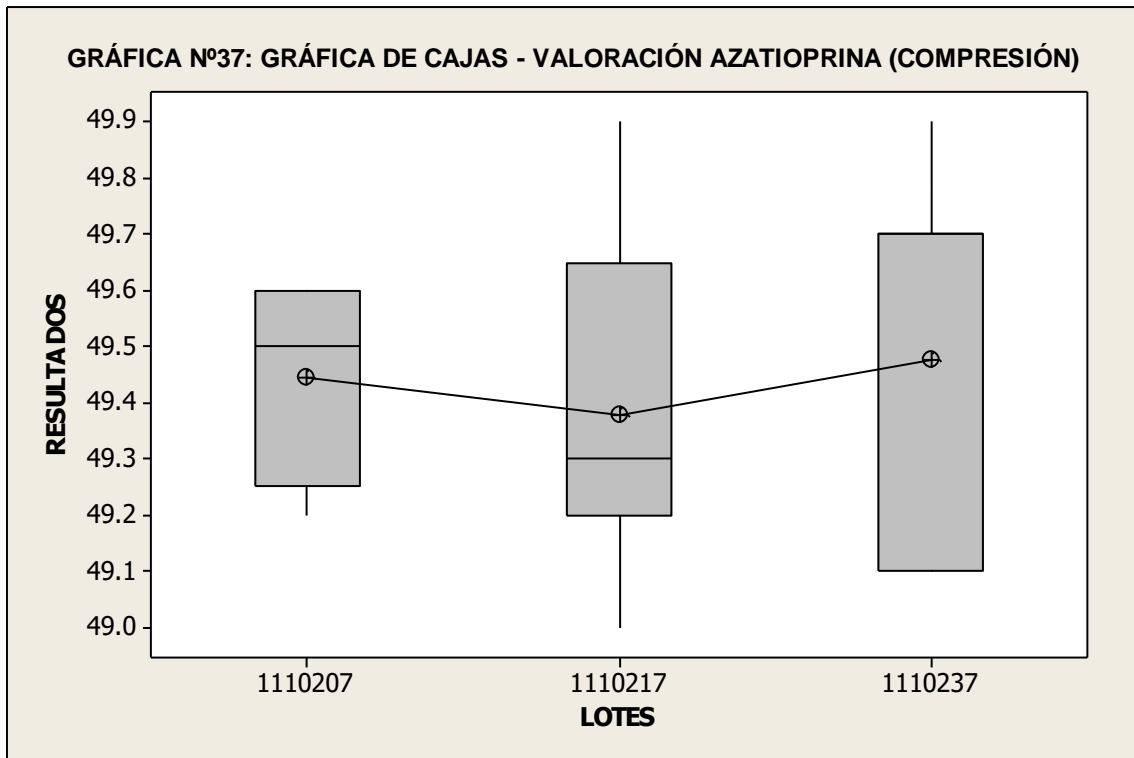
➤ Prueba de igualdad de varianzas



**Resultado:** Valor P = 0,725.

**Conclusión:** Se acepta la hipótesis nula ( $H_0$ ).

➤ Prueba de igualdad de medias



**ANOVA un solo factor: VALORACIÓN AZATIOPRINA vs. LOTES**

Fuente	GL	SC	CM	F	P
LOTES	2	0,0467	0,0233	0,30	0,742
Error	24	1,8533	0,0772		
Total	26	1,9000			

S = 0,2779    R-cuad. = 2,46%    R-cuad. (ajustado) = 0,00%

ICs de 95% individuales para la media basados en Desv.Est. agrupada

Nivel	N	Media	Desv.Est.
1110207	9	49,444	0,167
1110217	9	49,378	0,315
1110237	9	49,478	0,323

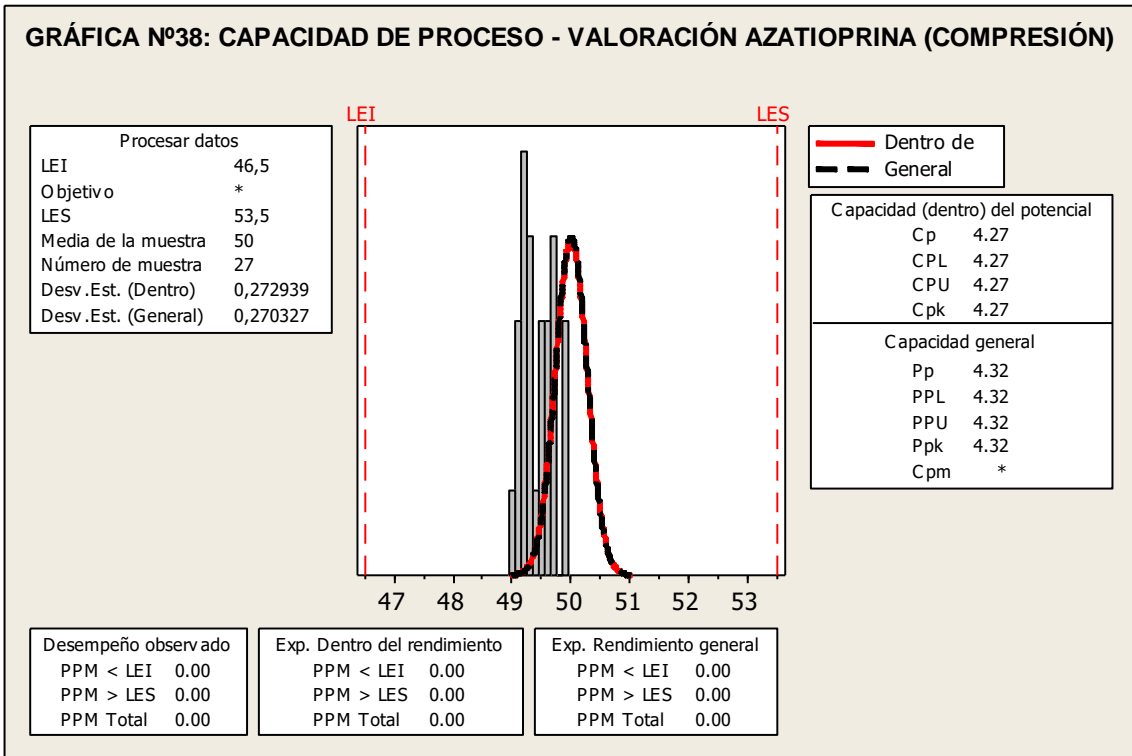
49,20    49,35    49,50    49,65

Desv.Est. agrupada = 0,278

**Resultado:** Valor P = 0,742.

**Conclusión:** Se acepta la hipótesis nula ( $H_0$ ).

➤ **Análisis de capacidad de proceso**



**Resultado:** Ppk = 4,32.

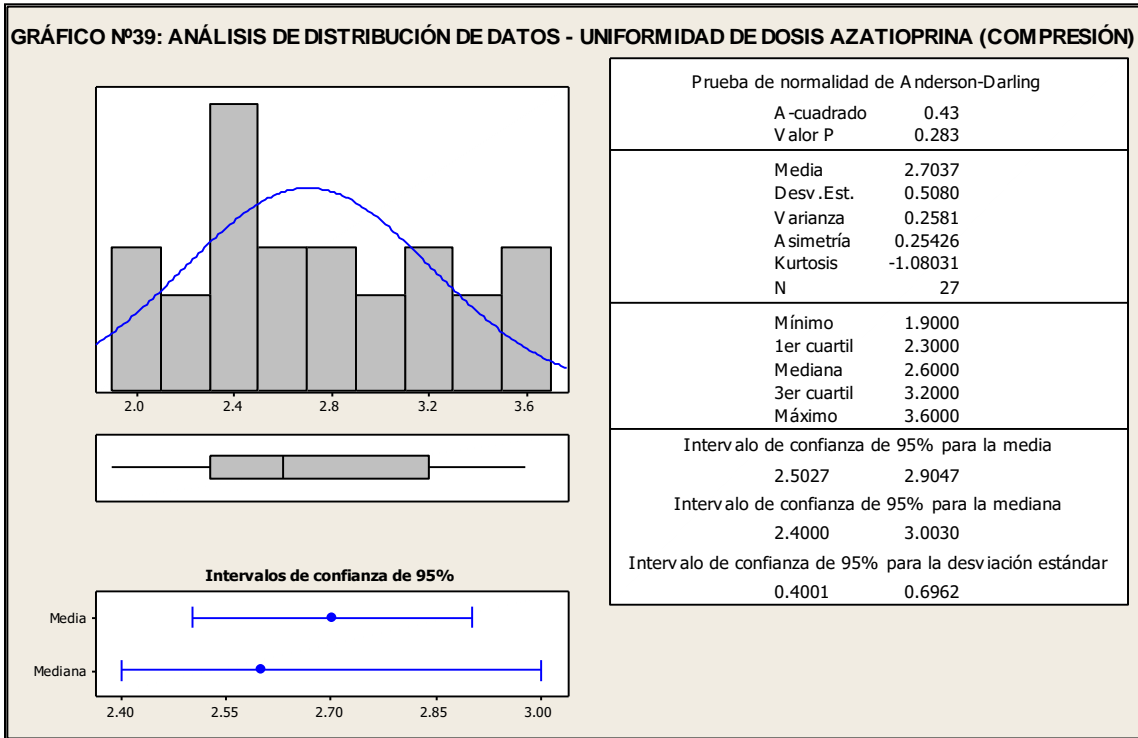
**Conclusión:** Se acepta la hipótesis nula (H<sub>0</sub>).

**h. UNIFORMIDAD DE DOSIS** (Tabla N° 14: Compresión – Uniformidad de dosis)

<b>COMPRESIÓN (Uniformidad de dosis)</b>				
<b>Especificación: AV menor o igual a L1% (L1 es 15.0)</b>				
<b>LOTE</b>	<b>ETAPA</b>	<b>RESULTADOS</b>		
1110207	Inicio	2.0	2.0	1.9
	Medio	2.1	2.3	2.2
	Final	2.3	2.4	2.4
1110217	Inicio	3.5	3.6	3.5
	Medio	3.1	3.2	3.0
	Final	3.2	3.3	3.4
1110237	Inicio	2.7	2.9	2.8
	Medio	2.7	2.5	2.6
	Final	2.4	2.4	2.6
<b>Promedio</b>		<b>2.7</b>		
<b>Mín.</b>		<b>1.9</b>		
<b>Máx.</b>		<b>3.6</b>		
<b>DST</b>		<b>0.5</b>		

## Análisis estadístico en (Uniformidad de dosis)

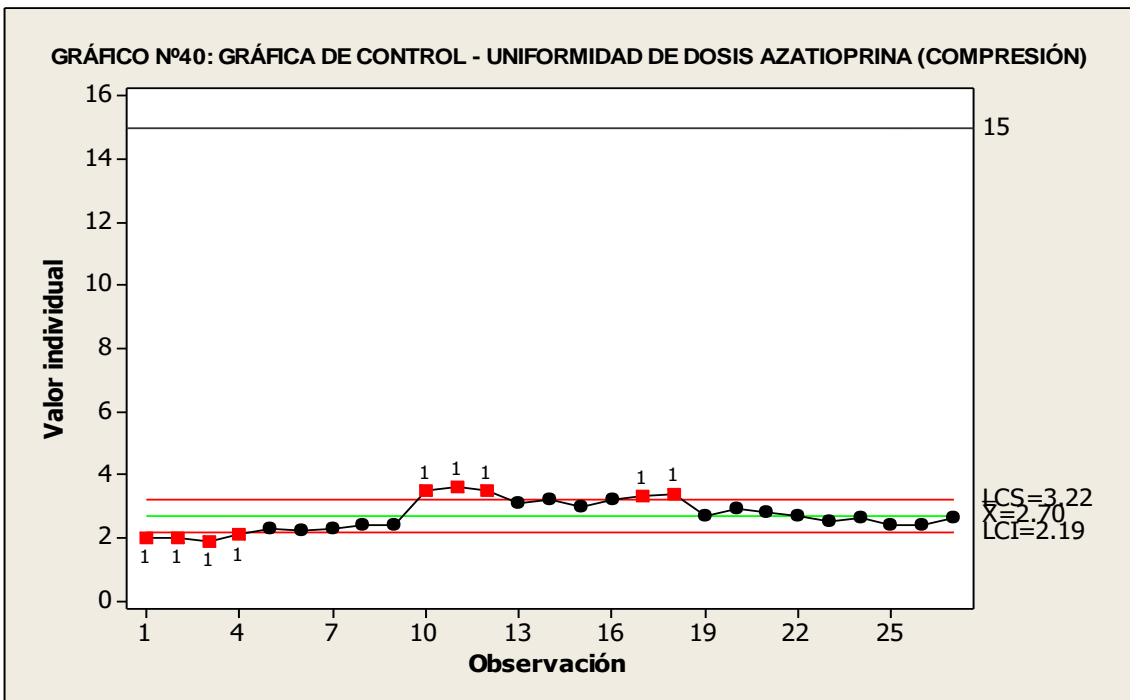
### ➤ Análisis de distribución de datos



**Resultado:** Valor P = 0,283.

**Conclusión:** Se acepta la hipótesis nula ( $H_0$ ).

### ➤ Gráfica de Control

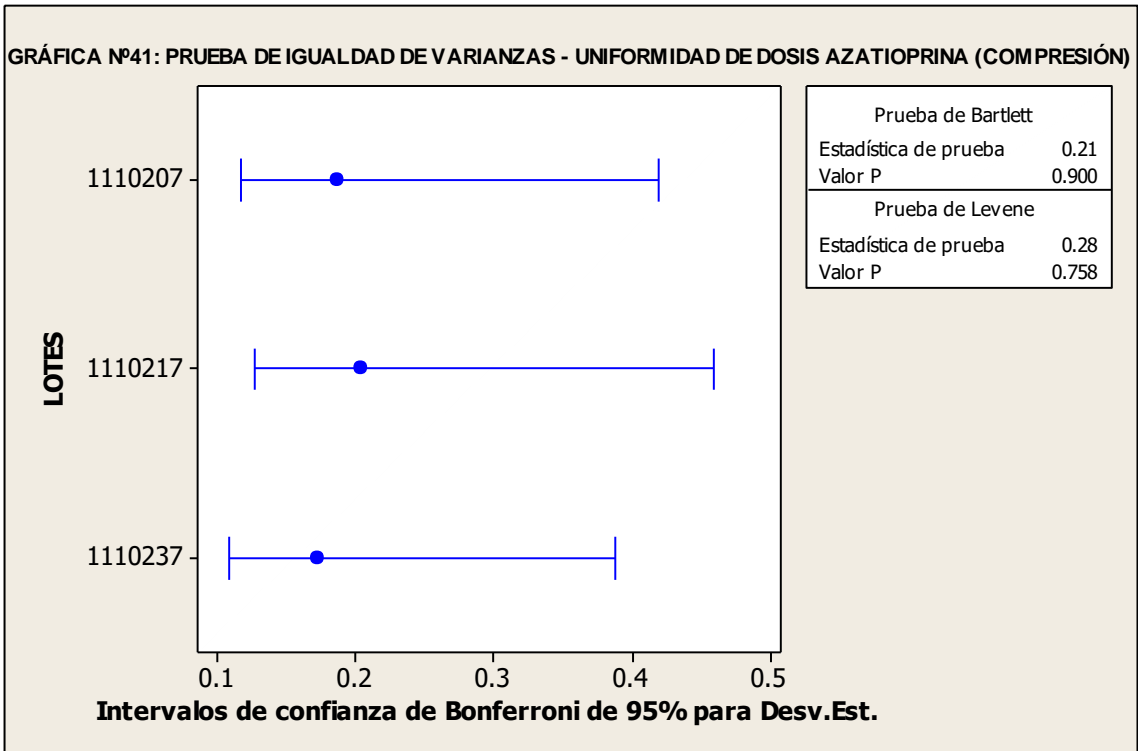


**Resultado:** Hay 9 puntos que no se encuentran dentro del LCS y LCI pero se encuentran dentro de especificación, los cuales son menores a 15.0, siendo esta conforme.

**Conclusión:** Se acepta la hipótesis nula



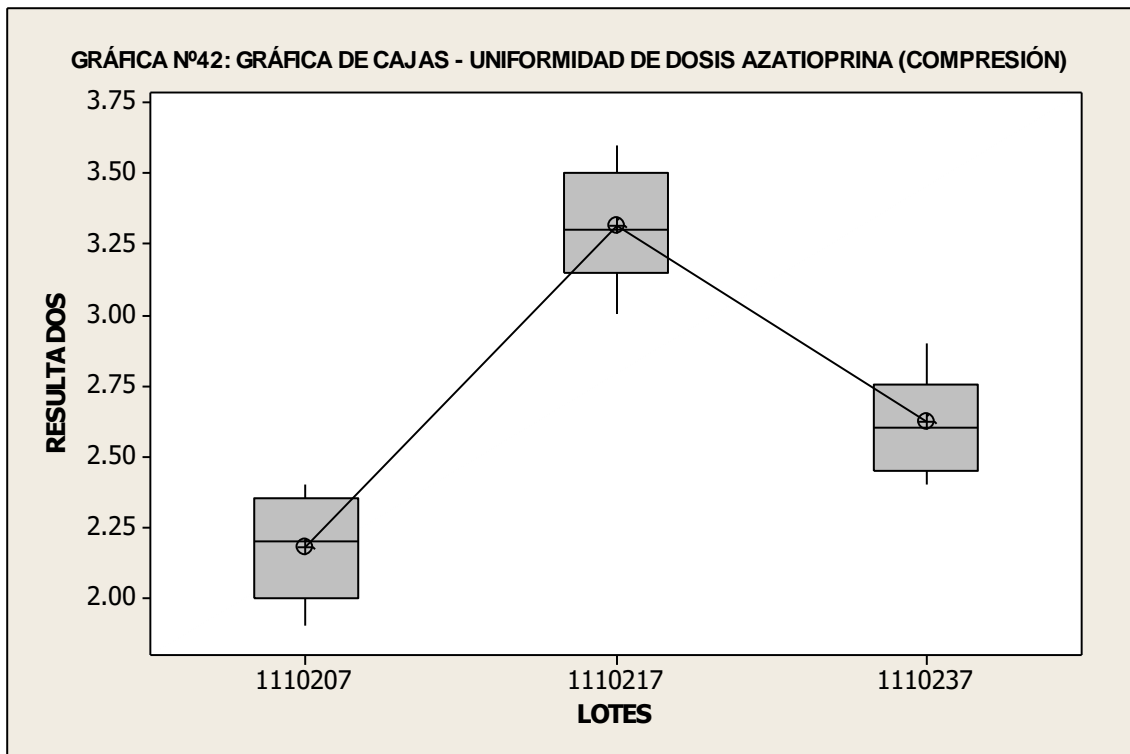
➤ Prueba de igualdad de varianzas

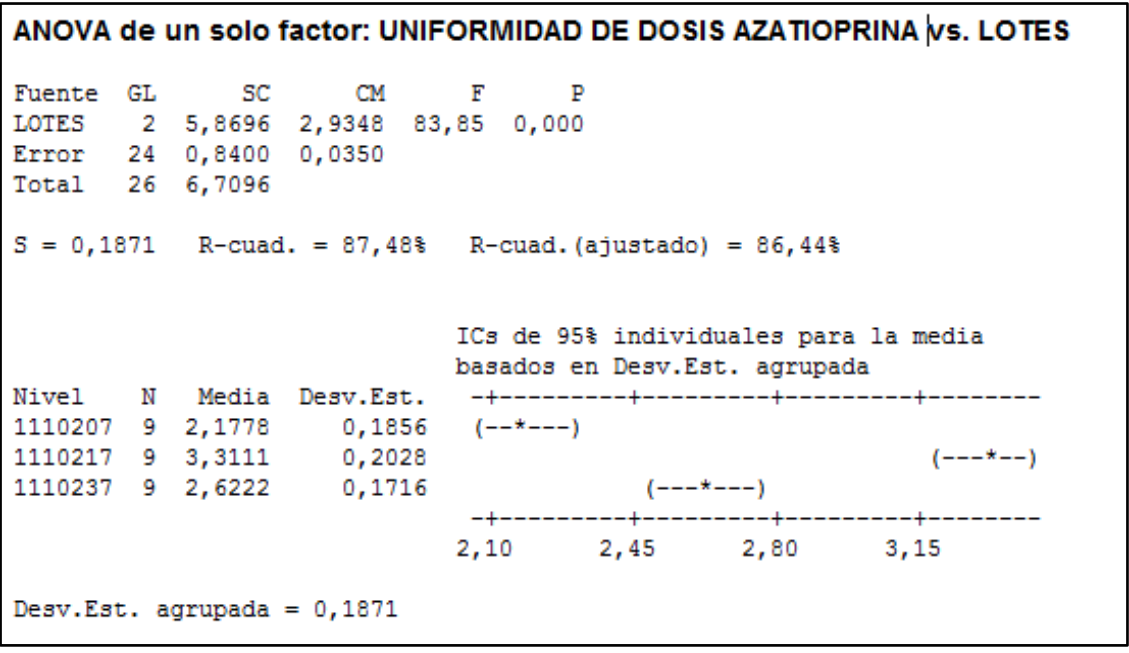


**Resultado:** Valor P = 0,900.

**Conclusión:** Se acepta la hipótesis nula ( $H_0$ ).

➤ Prueba de igualdad de medias

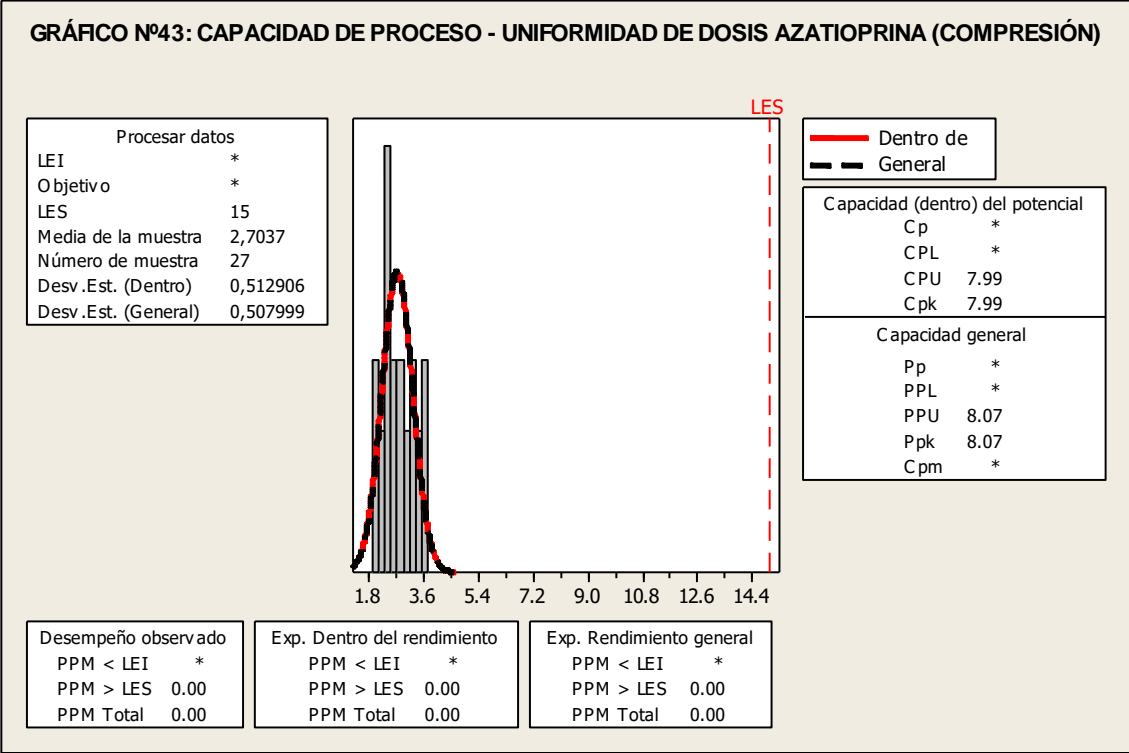




**Resultado:** Valor P = 0,000.

**Conclusión:** Se acepta la hipótesis alterna (H<sub>1</sub>).

➤ **Análisis de Capacidad**



**Resultado:** Ppk = 8,07.

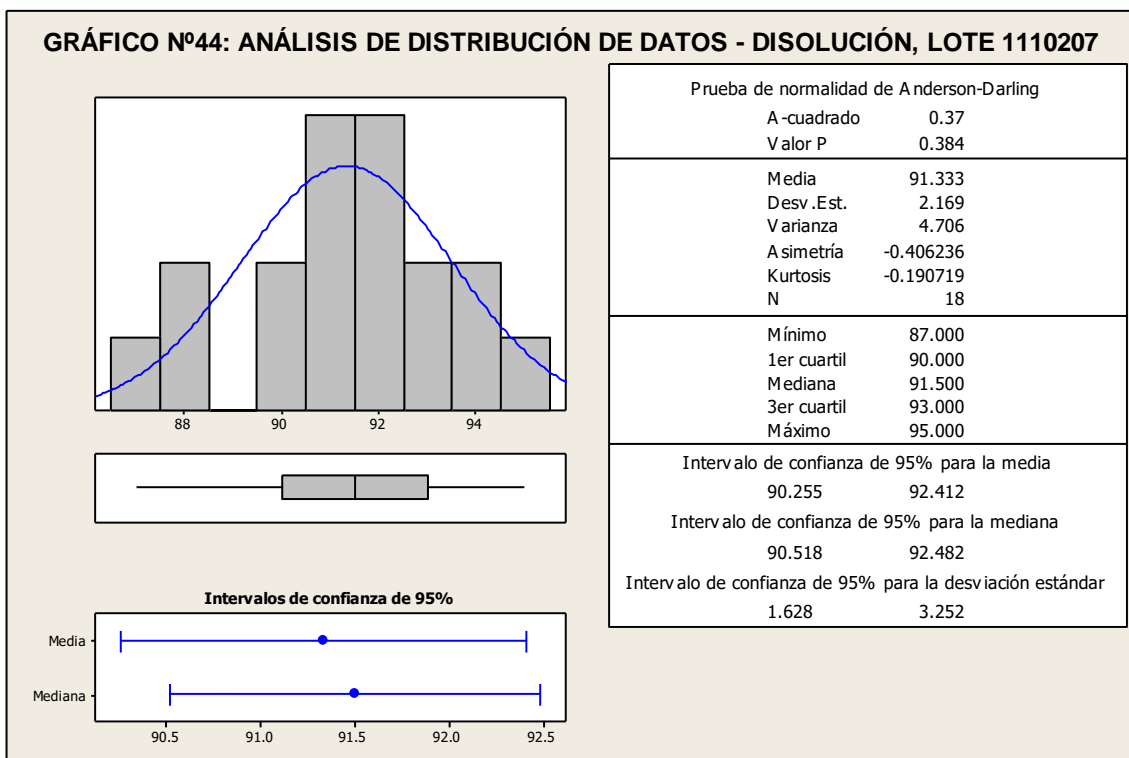
**Conclusión:** Se acepta la hipótesis nula (H<sub>0</sub>).

i. **DISOLUCIÓN** (Tabla N° 15: Compresión – Disolución)

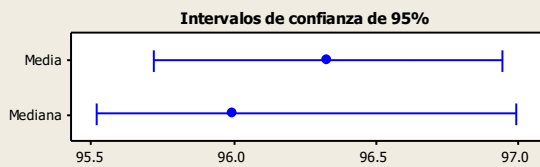
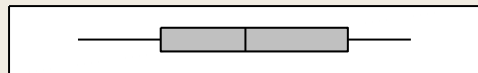
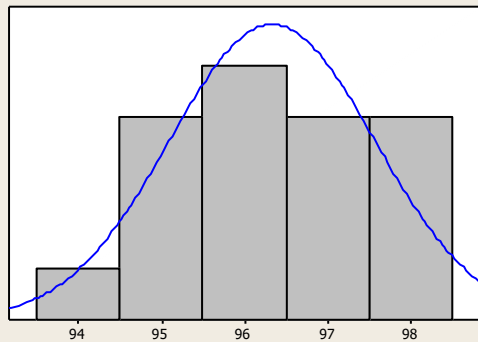
<b>COMPRESIÓN (Disolución)</b>							
<b>Especificación: No menos de 75% (Q) de la cantidad declarada de Azatioprina es disuelta en 30 minutos.</b>							
<b>LOTE</b>	<b>ETAPA</b>	<b>RESULTADOS</b>					
1110207	Inicio	92	88	91	91	91	87
	Medio	88	91	92	92	90	92
	Final	94	93	95	94	90	93
1110217	Inicio	96	97	95	95	98	97
	Medio	98	96	97	98	96	97
	Final	96	98	96	95	94	95
1110237	Inicio	95	95	94	95	94	94
	Medio	97	97	94	96	97	93
	Final	92	93	92	93	91	93
<b>Promedio</b>		<b>94</b>					
<b>Mín.</b>		<b>87</b>					
<b>Máx.</b>		<b>98</b>					
<b>DST</b>		<b>3</b>					

**Análisis estadístico en Compresión (Disolución)**

➤ **Análisis de distribución de datos**



**GRÁFICA Nº45: ANÁLISIS DE DISTRIBUCIÓN DE DATOS - DISOLUCIÓN, LOTE 1110217**



Prueba de normalidad de Anderson-Darling

A-cuadrado 0.62  
Valor P 0.092

Media 96.333  
Desv .Est. 1.237  
Varianza 1.529  
Asimetría -0.093301  
Kurtosis -0.960651  
N 18

Mínimo 94.000  
1er cuartil 95.000  
Mediana 96.000  
3er cuartil 97.250  
Máximo 98.000

Intervalo de confianza de 95% para la media

95.718 96.948

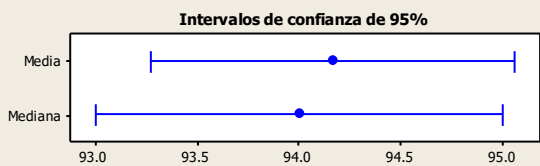
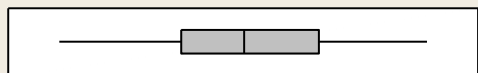
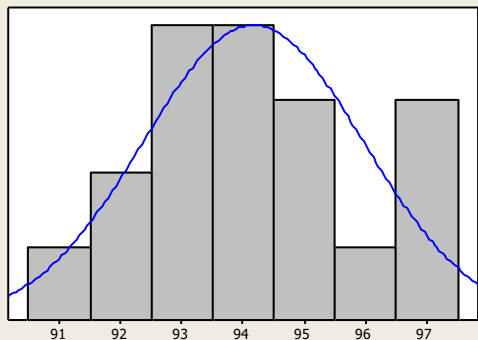
Intervalo de confianza de 95% para la mediana

95.518 97.000

Intervalo de confianza de 95% para la desviación estándar

0.928 1.854

**GRÁFICA Nº46: ANÁLISIS DE DISTRIBUCIÓN DE DATOS - DISOLUCIÓN, LOTE 1110237**



Prueba de normalidad de Anderson-Darling

A-cuadrado 0.40  
Valor P 0.317

Media 94.167  
Desv .Est. 1.790  
Varianza 3.206  
Asimetría 0.203675  
Kurtosis -0.691676  
N 18

Mínimo 91.000  
1er cuartil 93.000  
Mediana 94.000  
3er cuartil 95.250  
Máximo 97.000

Intervalo de confianza de 95% para la media

93.276 95.057

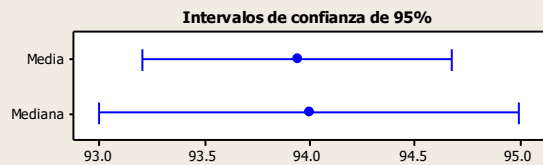
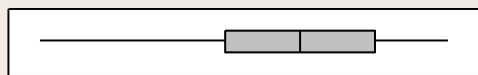
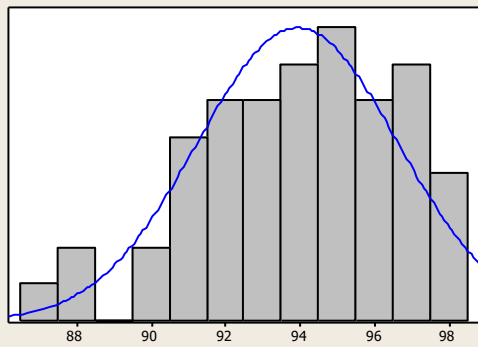
Intervalo de confianza de 95% para la mediana

93.000 95.000

Intervalo de confianza de 95% para la desviación estándar

1.344 2.684

**GRÁFICA N°47: ANÁLISIS DE DISTRIBUCIÓN DE DATOS - DISOLUCIÓN AZATIOPRINA (COMPRESIÓN)**



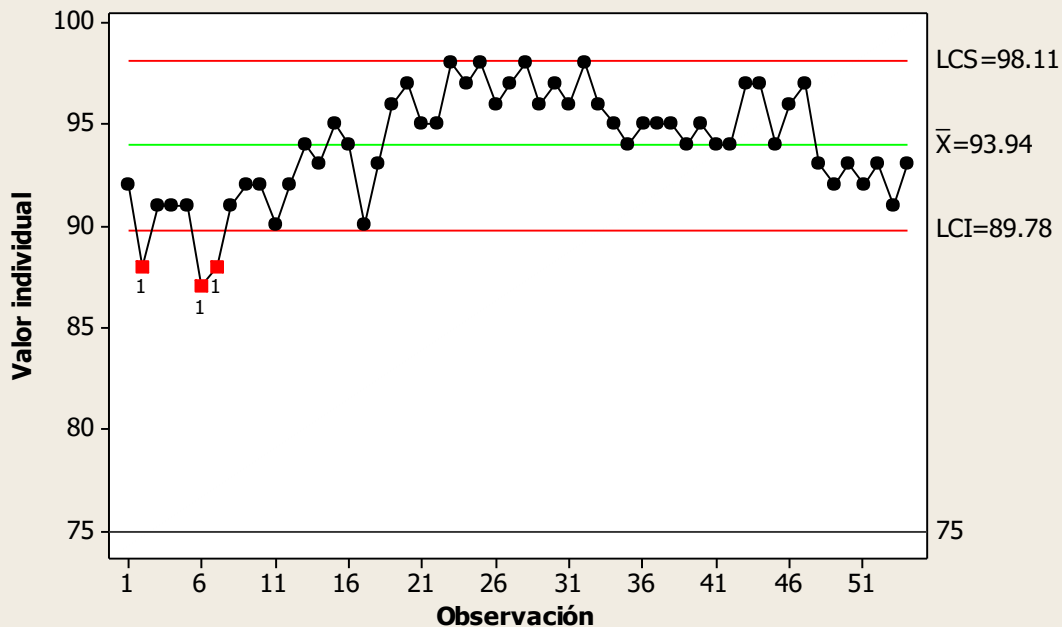
Prueba de normalidad de Anderson-Darling	
A-cuadrado	0.65
Valor P	0.084
Media	93.944
Desv. Est.	2.702
Varianza	7.299
Asimetría	-0.523186
Kurtosis	-0.169847
N	54
Mínimo	87.000
1er cuartil	92.000
Mediana	94.000
3er cuartil	96.000
Máximo	98.000
Intervalo de confianza de 95% para la media	
	93.207 94.682
Intervalo de confianza de 95% para la mediana	
	93.000 95.000
Intervalo de confianza de 95% para la desviación estándar	
	2.271 3.335

**Resultado:** Valor P = 0,084.

**Conclusión:** Se acepta la hipótesis nula (H<sub>0</sub>).

➤ **Gráfica de Control**

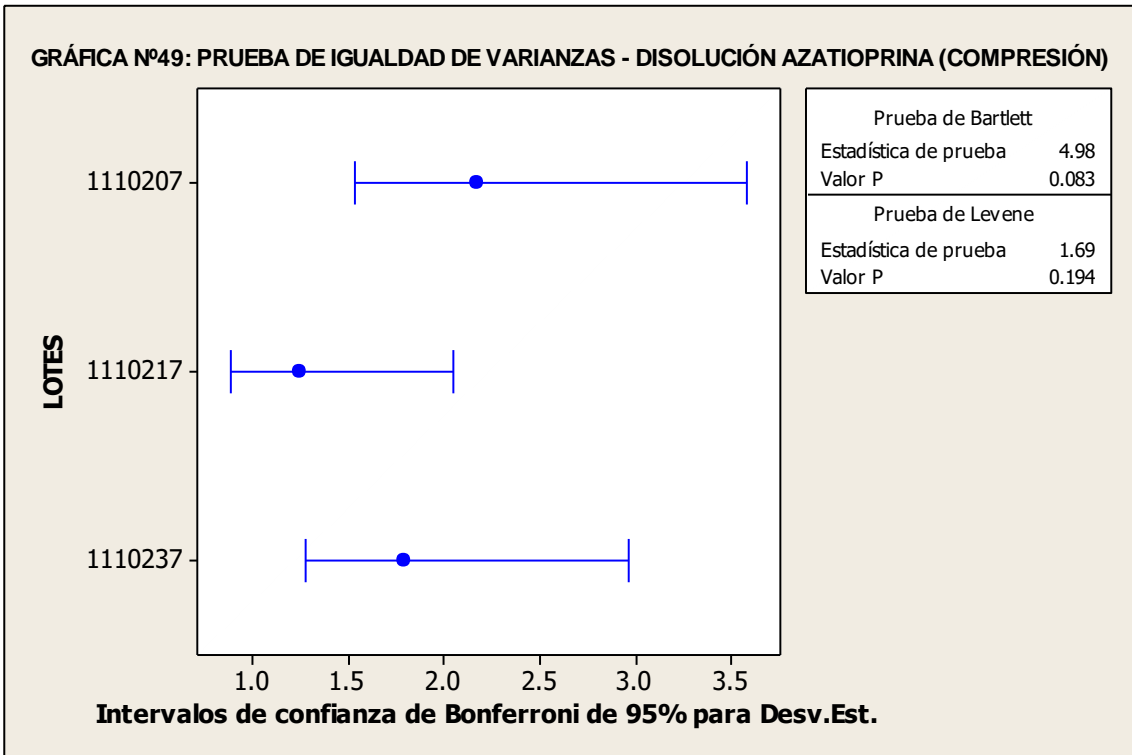
**GRÁFICA N°48: GRÁFICA DE CONTROL - DISOLUCIÓN AZATIOPRINA (COMPRESIÓN)**



**Resultado:** Hay 3 puntos que no se encuentran dentro del LCS y LCI pero se encuentran dentro de especificación, el cual es mayor a 75%, siendo esta conforme.

**Conclusión:** Se acepta la hipótesis nula

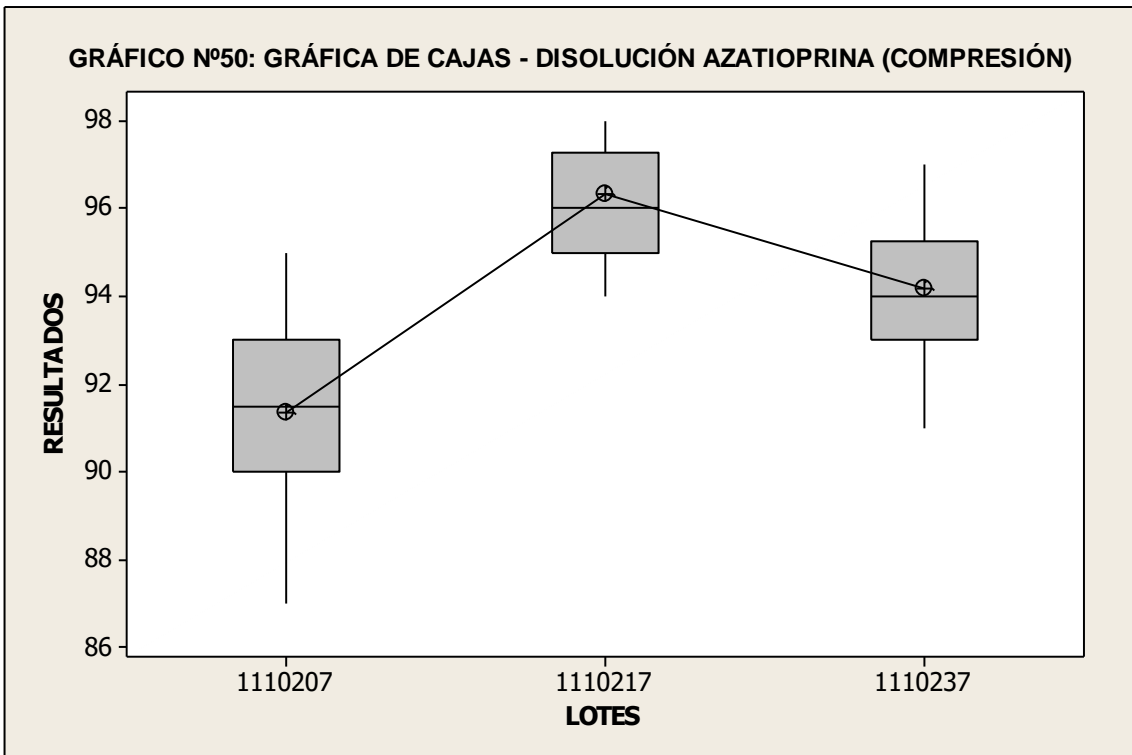
➤ Prueba de igualdad de varianzas



**Resultado:** Valor P = 0,083.

**Conclusión:** Se acepta la hipótesis nula ( $H_0$ ).

➤ Prueba de igualdad de medias



**ANOVA de un solo factor: DISOLUCIÓN AZATIOPRINA vs. LOTES**

Fuente	GL	SC	CM	F	P
LOTES	2	226,33	113,17	35,96	0,000
Error	51	160,50	3,15		
Total	53	386,83			

S = 1,774 R-cuad. = 58,51% R-cuad. (ajustado) = 56,88%

ICs de 95% individuales para la media basados en Desv.Est. agrupada

Nivel	N	Media	Desv.Est.
1110207	18	91,333	2,169
1110217	18	96,333	1,237
1110237	18	94,167	1,790

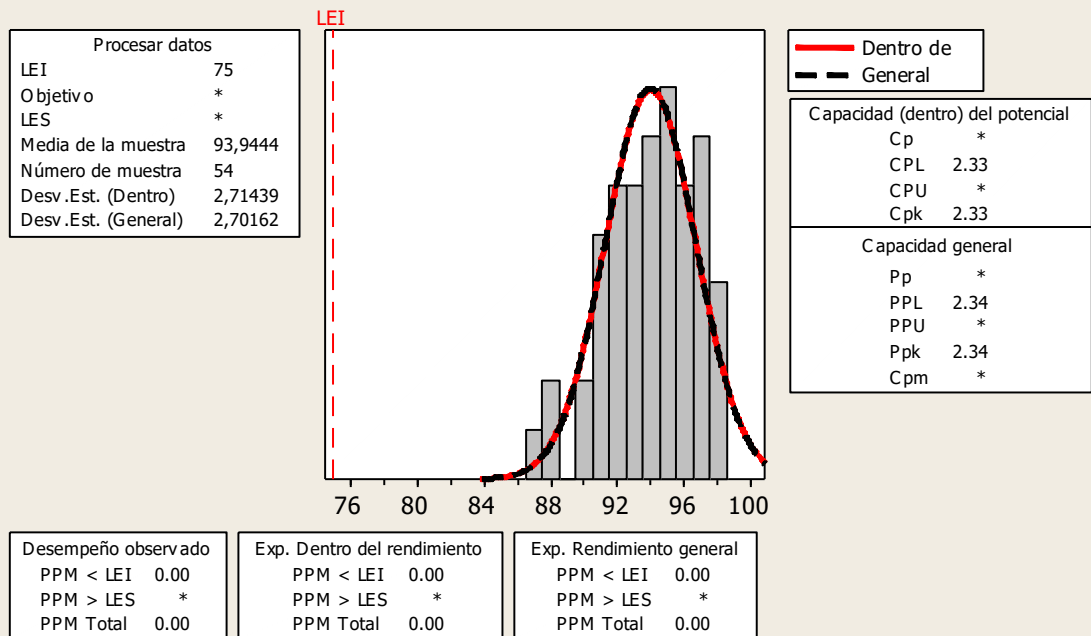
Desv.Est. agrupada = 1,774

**Resultado:** Valor P = 0,000.

**Conclusión:** Se acepta la hipótesis alterna (H<sub>1</sub>).

➤ **Análisis de Capacidad**

**GRÁFICO N°51: CAPACIDAD DE PROCESO - DISOLUCIÓN AZATIOPRINA (COMPRESIÓN)**



**Resultado:** Ppk = 2,34.

**Conclusión:** Se acepta la hipótesis nula (H<sub>0</sub>).

#### 4.2. CONTRASTACIÓN DE HIPÓTESIS

Los resultados obtenidos para los parámetros de validación de fabricación en la calidad de azatioprina 50 mg se resumen en la tabla siguiente.

**Tabla Nº 16:** Plan de muestreo de validación para realización de análisis en etapa de mezcla final.

ETAPA	Nº MUESTRA	CANTIDAD (UNIDADES)	Pruebas	Especificaciones	1er LOTE (1110207)	2do LOTE (1110217)	3er LOTE (1110237)	RESULTADO
Mezcla Final (Superior, medio, inferior)	3	50 g/muestra (por cada etapa)	Descripción de la muestra	Granulo homogéneo de color amarillo.	Granulo homogéneo de color amarillo.			CONFORME
			Identificación de Azatioprina	Método Cromatográfico (TLC) El valor de Rf de la mancha principal de la Solución muestra corresponde al de la Solución Estándar	El valor de Rf de la mancha principal de la Solución muestra corresponde al de la Solución Estándar			CONFORME
			Valoración de Azatioprina	50,0 (46,5 - 53,5 mg/tab.)	49.5	49.4	49.3	CONFORME
			% Humedad (parámetro interno)	2,0 – 4,0%	2.9	2.8	2.7	CONFORME



**Tabla Nº 17:** Plan de muestreo de validación: Realización de análisis en etapa de compresión.

ETAPA	Nº MUESTRA	CANTIDAD (UNIDADES)	PRUEBAS	ESPECIFICACIONES	1er LOTE	2do LOTE	3er LOTE	RESULTADO
Compresión (Inicio, medio y final)	3	80 tab/ Muestra (por cada etapa)	Descripción	Tabletas circulares planas con ranura en una de sus caras de color amarillo	Tabletas circulares planas con ranura en una de sus caras de color amarillo			CONFORME
			Identificación de Azatioprina	El valor de Rf de la mancha principal de la Solución muestras corresponde al de la Solución estándar	El valor de Rf de la mancha principal de la Solución muestras corresponde al de la Solución estándar			CONFORME
			Valoración de Azatioprina	50,0 (46,5 – 53,5 mg/tab)	49.4	49.4	49.6	CONFORME
			Uniformidad de dosis	AV menor o igual a L1% (L1 es 15,0)	2.2	3.3	2.6	CONFORME
			Disolución	No menos de 75% (Q) de la cantidad declarada de Azatioprina es disuelta en 30 minutos	91	96	94	CONFORME
			Peso Promedio	180,0 (166,5 – 193,5 mg/tab)	180.04	179.74	179.54	CONFORME
			Dureza (*)	4,0 – 8,0 kp*	5.34	5.64	5.74	CONFORME
			Friabilidad(*)	Máximo 1%	0 %	0 %	0 %	CONFORME
			Desintegración	Informativo	1 min.	1 min.	1 min.	CONFORME

**Tabla 18:** Prueba de hipótesis: Mezcla

Parámetro de validación	Criterio de aceptación	Evaluación	Prueba de hipótesis	Prueba estadística	Resultado	Conclusión
<b>ETAPA: MEZCLA</b>						
Descripción de la muestra	Granulo homogéneo de color amarillo.	Observación	---	---	Granulo homogéneo de color amarillo.	Conforme
Identificación de Azatioprina	El valor de Rf de la mancha principal de la Solución muestra corresponde al de la Solución Estándar	Método Cromatográfico o (TLC)	---	---	El valor de Rf de la mancha principal de la Solución muestra corresponde al de la Solución Estándar.	Conforme
Valoración de Azatioprina	50,0 (46,5 - 53,5 mg/tab.)	Instrumental (HPLC)	---	---	Promedio: 49.4 mg/tab.	Conforme
		Minitab	Ho: Si P Valor $\geq 0.05$ , los resultados son estadísticamente iguales H1: Si P Valor $< 0.05$ , los resultados no son estadísticamente iguales	Si los resultados de P Valor son mayores o igual a 0.05, se acepta la hipótesis nula	P Valor: 0.073	
% Humedad (parámetro interno)	2,0 – 4,0%	Determinación de humedad por analizador (Analista Control de Proceso)	---	---	2.8	Conforme

**Tabla 19:** Prueba de hipótesis: Compresión

Parámetro de validación	Criterio de aceptación	Evaluación	Prueba de hipótesis	Prueba estadística	Resultado	Conclusión
<b>ETAPA: COMPRESIÓN</b>						
<b>Descripción</b>	Tabletas circulares planas con ranura en una de sus caras de color amarillo	Observación	---	---	Tabletas circulares planas con ranura en una de sus caras de color amarillo.	Cumple
<b>Identificación</b>	El valor de Rf de la mancha principal de la solución muestra corresponde al de la Solución estándar	Método Cromatográfico (TLC)	---	---	El valor de Rf de la mancha principal de la Solución muestra corresponde al de la Solución Estándar.	Cumple
<b>Valoración</b>	50 (46,5 – 53,5 mg/tab)	Instrumental (HPLC)	---	---	Promedio: 49.5 mg/Tab.	Cumple
		Minitab	Ho: Si P Valor $\geq$ 0.05. Si Ppk $\geq$ 1.33; Los resultados son estadísticamente iguales. H1: Si P Valor $<$ 0.05, Si Ppk $<$ 1.33; Los resultados no son estadísticamente iguales.	Si los resultados de P Valor $\geq$ 0.05 y Ppk $\geq$ 1.33, se acepta la hipótesis nula. Si los resultados de P Valor $\geq$ 0.05 y Ppk $\geq$ 1.33, se acepta la hipótesis nula.	ADD: P Valor = 0.081 IV: P Valor = 0.725 IM: P Valor = 0.742 ACP: Ppk = 4.27	
<b>Uniformidad de dosis</b>	AV menor o igual a L1% (L1 es 15,0)	---	---	---	Promedio: 2.7	Cumple
		Mnitab	Ho: Si P Valor $\geq$ 0.05. Si Ppk $\geq$ 1.33; Los resultados son estadísticamente iguales. H1: Si P Valor $<$ 0.05, Si Ppk $<$ 1.33; Los resultados no son estadísticamente iguales.	Si los resultados de P Valor $\geq$ 0.05 y Ppk $\geq$ 1.33, e acepta la hipótesis nula. Si los resultados de P Valor $\geq$ 0.05 y Ppk $\geq$ 1.33, se acepta la hipótesis nula.	ADD: P Valor = 0.283 IV: P Valor = 0.900 IM: P Valor = 0.000 ACP: Ppk = 7.99	

<b>Disolución</b>	No menos de 75% (Q) de la cantidad declarada de Azatioprina es disuelta en 30 minutos	Disolutor	---	---	Promedio: 94%	Cumple
		Minitab	Ho: Si P Valor $\geq$ 0.05. Si Ppk $\geq$ 1.33; Los resultados son estadísticamente iguales. H1: Si P Valor $<$ 0.05, Si Ppk $<$ 1.33; Los resultados no son estadísticamente iguales.	Si los resultados de P Valor $\geq$ 0.05 y Ppk $\geq$ 1.33, se acepta la hipótesis nula. Si los resultados de P Valor $\geq$ 0.05 y Ppk $\geq$ 1.33, se acepta la hipótesis nula.	ADD: P Valor = 0.084 IV: P Valor = 0.083 IM: P Valor = 0.000 ACP: Ppk = 2.34	
<b>Peso</b>	180,0 (166,5 – 193,5 mg/tab)	Balanza de precisión	---	---	Promedio: 179.77 mg/Tab.	Cumple
		Minitab	Ho: Si P Valor $\geq$ 0.05. Si Ppk $\geq$ 1.33; Los resultados son estadísticamente iguales. H1: Si P Valor $<$ 0.05, Si Ppk $<$ 1.33; Los resultados no son estadísticamente iguales.	Si los resultados de P Valor $\geq$ 0.05 y Ppk $\geq$ 1.33, se acepta la hipótesis nula. Si los resultados de P Valor $\geq$ 0.05 y Ppk $\geq$ 1.33, se acepta la hipótesis nula.	ADD: P Valor = 0.081 IV: P Valor = 0.725 IM: P Valor = 0.190 ACP: Ppk = 14.45	
<b>Dureza</b>	4,0 – 8,0 kp*	Durómetro	---	---	Promedio: 5.57 kp	Cumple
		Minitab	Ho: Si P Valor $\geq$ 0.05. Si Ppk $\geq$ 1.33; Los resultados son estadísticamente iguales. H1: Si P Valor $<$ 0.05, Si Ppk $<$ 1.33; Los resultados no son estadísticamente iguales.	Si los resultados de P Valor $\geq$ 0.05 y Ppk $\geq$ 1.33, se acepta la hipótesis nula. Si los resultados de P Valor $\geq$ 0.05 y Ppk $\geq$ 1.33, se acepta la hipótesis nula.	ADD: P Valor = 0.086 IV: P Valor = 0.725 IM: P Valor = 0.571 ACP: Ppk = 1.00	
<b>Friabilidad</b>	Máximo 1%	Friabilizador	---	---	0 %	Cumple
<b>Desintegración</b>	Informativo	Desintegrador	---	---	1 minuto	Cumple

### 4.3. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

- Con el presente estudio realizado se determina que hay relación entre la calidad de fabricación de azatioprina 50 mg tabletas y el estudio de validación concurrente.
- De acuerdo a lo mencionado en el estudio de Reymundo P.y García D. (23) indica que para obtener un producto con las especificaciones de calidad, previamente definidas, se debe obtener resultados dentro de los límites especificados, para las pruebas de contenido de agua, granulometría, uniformidad de peso, etc. Del mismo modo Gutiérrez C. y Marcelo P. (13) mencionan al desarrollar una validación concurrente para el producto ranitidina 300 mg, que por medio de este sistema permiten establecer especificaciones de calidad que posteriormente les otorgó resultados conformes y dentro de los criterios de aceptación, por lo que cabe esperar que al haber obtenido resultados conformes en todos los parámetros críticos evaluados en el presente estudio de validación concurrente (Tabla 1: Parámetros críticos de control desde la etapa de mezcla inicial hasta la etapa final y Tabla 6: Parámetros críticos de la etapa de compresión), durante toda la etapa de manufactura (fabricación y compresión), se obtengan resultados reproducibles en la evaluación de calidad del producto final y cumplan los criterios de aceptación definidos.
- Para el caso de generación de protocolo de validación en la calidad de fabricación de azatioprina 50 mg tabletas, se estableció un documento adecuado, el cual evidencia todos los parámetros críticos de control durante el proceso de manufactura (Anexo 1: Protocolo de validación), este documento fue el punto de partida para el desarrollo del presente estudio. Tal como lo menciona Gutierrez P., Marcelo P. (13), el elaborar y desarrollar evidencia documentada (protocolo de validación) sirve como guía para la realización de posteriores procesos de validación concurrente, en el cual se establecen

especificaciones de calidad (criterios de aceptación) para cada variable crítica del proceso de manufactura, los cuales a la posteridad otorgarán resultados confiables.

- Los parámetros evaluados para el estudio de validación de proceso concurrente de azatioprina 50 mg tabletas, en cada etapa del proceso productivo, cumplen con los criterios establecidos (Tabla 1: Parámetros críticos de control desde la etapa de mezcla inicial hasta la etapa final y Tabla 6: Parámetros críticos de la etapa de compresión). Los resultados del proceso de mezcla, secado y compresión se encuentran conformes, así como los resultados fisicoquímicos tanto en la mezcla final como en la etapa de compresión (Tabla 16: Plan de muestro de validación para realización de análisis en etapa de mezcla final y Tabla 17: Plan de muestro de validación: realización de análisis en la etapa de compresión), cumpliendo con los criterios establecidos en el protocolo de validación, por lo que se determina el cumplimiento de especificaciones de calidad para el producto terminado; del mismo modo Flores J. (4) menciona que los resultados de la validación y la evaluación de las especificaciones establecidas fueron conformes a sus resultados, siendo estos de forma consistente y repetitiva en cada uno de los lotes analizados. Hace mención a la calidad del producto el cual, en base a los resultados obtenidos, se mantendrá dentro de los parámetros predeterminados, siempre y cuando no haya cambio significativo en el proceso o insumos empleados. Así mismo Reymundo P. y García D. (23) mencionan que los resultados de los variables controladas, tanto en el proceso de fabricación de diclofenaco sódico 50 mg tableta como en la parte analítica del mismo cumplen con las especificaciones previamente establecidas, dando énfasis al término de calidad a las especificaciones que se definieron para llevar a cabo dicha validación.

- La evaluación estadística fue realizada bajo la herramienta MINITAB, en los siguientes parámetros: Peso, dureza, valoración, uniformidad de dosis y disolución, los resultados fueron satisfactorios según la hipótesis planteada para cada evaluación a realizar (Tabla 18: Prueba de hipótesis: Mezcla y Tabla 19: Prueba de hipótesis: Compresión). En el caso del valor P los resultados fueron mayores o igual a 0.05 y en el caso de capacidad de proceso (Ppk, los resultados fueron mayores o iguales a 1.33. Esto indica que el proceso es capaz y reproducible en el tiempo (resultados dentro de los límites de especificación, control y centrados a la media natural del proceso. Arrieta S. y Correa E. (21) mencionan en sus resultados de validación que el valor de capacidad de proceso son superiores a 1.33, el cual da entender que sus resultados, evaluado estadísticamente, cumplen con las especificaciones del producto. De esta manera otorga un grado de más de confiabilidad en cuanto a calidad del producto se refiere.

## **CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES**

### **5.1. CONCLUSIONES**

- Se establece un protocolo de validación adecuado para el producto azatioprina 50 mg tabletas, donde se identifican todos los parámetros críticos de control del proceso (puntos críticos) y posteriormente se establecieron correctamente los criterios de aceptación, los cuales fueron controlados y evaluados durante todo el proceso de manufactura, obteniéndose al final del estudio resultados dentro de especificación y conformes.
- Los puntos críticos que fueron contemplados en el protocolo de validación de azatioprina 50 mg tabletas fueron: en la etapa de mezcla y secado: tiempo de la mezcla inicial, tamizado de mezcla, velocidad y tiempo de tamizado; en el amasado: tiempo de amasado; en el secado: tiempo de ventilación, temperatura de secado, tiempo de secado y porcentaje de humedad; en mezcla final: tiempo de mezcla; en la etapa de compresión: Peso y dureza; en los análisis fisicoquímicos: Identificación y valoración de azatioprina, uniformidad de dosis y disolución. Se analizaron los puntos críticos señalados, los cuales al final del estudio cumplen con los criterios establecidos en el proceso de fabricación.
- Los niveles de calidad se describen con los resultados obtenidos dentro del proceso de la validación. Se tomó como puntos estadísticos a evaluar: la capacidad del proceso, las gráficas de control, la igualdad de varianzas (ANOVA) e igualdad de medias. Dichas evaluaciones estadísticas mostraron resultados con un alto grado de reproducibilidad en el tiempo, tanto en la fabricación como en la parte analítica; por lo tanto, se demostró estadísticamente consistencia en los resultados y se evidenció confiabilidad en el proceso y en el producto de fabricación final.



## 5.2. RECOMENDACIONES

- Se recomienda seguir los pasos del instructivo de manufactura, el cual ha pasado por la validación de proceso y en cual se detallan los controles que se deben realizar para que los resultados sean reproducibles en el tiempo.
- La validación de proceso de manufactura debe ser realizada a fin de otorgar productos de calidad con resultados confiables, el cual debe cumplir el efecto deseado en el paciente para el cual se fabricó.
- Cada vez que se quiera iniciar una validación, se debe verificar que las áreas, sistema de apoyo crítico, analistas, operarios de Producción deben encontrarse calificados, los equipos e instrumentos deben encontrarse calificados y/o calibrados y que las técnicas analíticas deben encontrarse validadas (técnica propia) o verificada (farmacopea internacional).
- Si en caso se requiera hacer algún cambio, ya sea área, equipo, sistema de apoyo crítico, personal u otro factor que impacte en estado validado del producto, se debe evaluar bajo un control de cambio y sostener dicho documento bajo una evaluación de análisis de riesgo, el cual contemple los impactos mayores y menores que podría tener dicho cambio que se tenga contemplado realizar.
- Luego de concluir el proceso de validación se debe elaborar un plan de trabajo para asegurar el mantenimiento del estado validado, en el cual se debe asegurar el cumplimiento de programas de mantenimiento, procedimiento, programas de calificación, monitoreo de rutina de las instalaciones, sistemas y equipos, a fin de determinar si es necesario efectuar una nueva validación; este debe quedar documentado como parte del mantenimiento del estado validado.

## REFERENCIAS

1. Organización Panamericana de la Salud. Hemoderivados: retiro del mercado por dudas sobre la idoneidad de los donantes. Francia. Rev Panam Salud Publica 1997; 2(4):281.
2. Revista Cubana de Farmacia Scielo. Artículo de revisión: Programa de detección de fallas de calidad en los medicamentos comercializados, visitada el 18 de Junio del 2019. Disponible en: <https://scielosp.org/pdf/rpsp/1999.v6n3/211-214/es>
3. Ministerio de Salud. Ley N° 29459. Ley de los Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios. Capítulo I. Disposiciones Generales - Artículo 1° Artículo 2° Artículo 3°. Lima – Perú. Publicado 26/11/2009.
4. Ministerio de Salud. Ley N° 29459. Ley de los Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios. Capítulo VI. De la calidad de los productos farmacéuticos, dispositivos médicos y productos sanitarios - Artículo 18. Lima – Perú. Publicado 26/11/2009.
5. Ministerio de Salud. Ley N° 29459. Ley de los Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios. Capítulo XIII. De las medidas de seguridad, infracciones y sanciones - Artículo 48. Lima – Perú. 2009.
6. Ministerio de Salud, Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas DIGEMID. RM N° 055-99-SA/DM. Manual de Buenas Prácticas de Manufactura. Artículo 100 – Artículo 224. Lima – Perú. 1999.
7. Ministerio de salud. DS N° 023-2001 SA. Reglamento de estupefacientes, psicotrópicos sujetas a fiscalización sanitaria. Lima – Perú. 2001.

8. Dayymed [Internet]. U.S.A. Enero 2014. Disponible en: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=aaa6c540-4c84-48a0-939c-cd423134fa2a>. Consultado el 18 de junio del 2019.
9. Revista Cubana de Farmacia Scielo. Artículo de revisión: Uso de medicamentos inmunosupresores en pacientes con trasplante renal, hepático y de médula ósea, en una clínica de nivel III de Bogotá. Visitada el 17 de Junio del 2009. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/rfmun/v57n3/v57n3a04.pdf>
10. Millan O. Seguimiento farmacodinámico del tratamiento inmunosupresor [Tesis] Barcelona: Universidad de Barcelona, Departamento de Biología Celular y Anatomía Patológica; 2003.
11. Adalid J, Alavedra M, Aparici M, Beaus R, Beaus R. Cualificación y validación. 1ª ed. Barcelona: Romagraf; 2007.
12. Arrieta S., Correa E., Validación del proceso de fabricación de cápsulas de Dicloxacilina 500 mg. [Tesis] Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Farmacia y Bioquímica; 2000.
13. Reymundo P., García D., Validación concurrente del proceso de fabricación de comprimidos de Diclofenaco Sódico 50 mg con cubierta entérica. [Tesis] Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Farmacia y Bioquímica; 2003.
14. Gutierrez C., Marcelo P., Validación concurrente del proceso de fabricación de ranitidina 300 mg tabletas recubierta. [Tesis] Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Farmacia y Bioquímica; 2007.

15. Carrasco L., Validación concurrente del proceso de producción de Ferri Fol 400 mg tabletas recubiertas. [Tesis] Trujillo: Universidad Nacional de Trujillo, Facultad de Farmacia y Bioquímica; 2013.
16. Flores J. Validación concurrente del proceso de fabricación de tabletas recubiertas de Amoxicilina 500 mg. [Tesis] Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Farmacia y Bioquímica; 2002.
17. González C., Validación retrospectiva y control estadístico de procesos en la industria farmacéutica. [Tesis] Santiago: Universidad de Chile, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas. 2005.
18. Rocha M. Validación de procesos de fabricación Amoxicilina 500 g cápsulas en manufactura mundial farmacéutica. [Tesis] Bogotá: Fundación Universidad de América, Facultad de Ingenierías; 2016.
19. Rojas C., Validación concurrente del proceso de fabricación del producto Desloratadina comprimidos recubiertos 5 mg. [Tesis] Santiago: Universidad Austral de Chile, Escuela de Química y Farmacia; 2015.
20. Universidad Nacional Micaela Bastidas de Apurímac, Facultad de Administración [Internet]. Perú. Disponible en: <https://www.slideshare.net/JhonatanContrerasQui/estructura-de-la-pirmide-de-hans-kelsen-aplicada-en-el-per>. Consultado el 20 de febrero del 2019.
21. Ministerio de Salud. Ley N° 29459. Ley de los Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios. Capítulo VII. De los establecimientos - Artículo 22. Lima – Perú. 2009.
22. Ministerio de Salud, Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas DIGEMID. RM N° 055-99-SA/DM. Manual de Buenas Prácticas de Manufactura. Perú. 1999.

23. Organización Mundial de la Salud (OMS). Comité de expertos de la OMS en especificaciones para las preparaciones farmacéuticas, informe 32, anexo 1, Ginebra. 1992.
24. Ministerio de Sanidad, Servicios sociales e Igualdad. Agencia de Medicamentos y Productos Sanitarios. Guía de Normas de Correcta Fabricación de Medicamentos de uso Humano y Veterinario. España. 2013.
25. Ministerio de Salud. DS N° 021-2018-SA. Decreto supremo que modifica el Reglamento para el Registro, Control y Vigilancia Sanitaria de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios y aprueba el Manual de Buenas Prácticas de Manufactura de Productos Farmacéuticos. Lima – Perú. 2009.
26. Cantú H. (2001). Desarrollo de una cultura de calidad. México. McGrawhill.
27. Facmed.unam [Internet]. México: Facmedunam; 2009 [Actualizado el 15 de set del 2016]: Disponible en: <http://www.facmed.unam.mx/emc/computo/infomedic/presentac/modulos/ftp/documentos/calidad.pdf>. Consultado el 8 de octubre del 2017.
28. Norma Internacional ISO 9001:2008 Sistemas de gestión de la calidad: Requisitos = Quality management systems: Requirements 4ta ed. Suiza, Secretaría Central de ISO, 2008.
29. Norma Técnica Peruana NTP-ISO/IEC 17025 2001. Requisitos generales para la competencia de laboratorios de ensayo y calibración. Perú: Indecopi; 2001.

30. Ministerio de Salud, Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas DIGEMID. Manual de Buenas Prácticas de Manufactura. Perú. 1999.
31. Salazar R, editor. Cualificación y validación. 1a ed, Barcelona: Romargraft; 2007.
32. Chaloner-L., Anderson R. Guía de la OMS sobre los requisitos de las prácticas adecuadas de fabricación (PAF). Segunda parte: Validación. Ginebra 1998.
33. De La Vega I., Validación concurrente de los procesos de fabricación en productos sólidos (formas farmacéuticas: granulado y tabletas). [Tesis] México D.F.: Instituto Politécnico Nacional Unidad Profesional Interdisciplinaria de Biotecnología; 2012.
34. Organización Mundial de la Salud (OMS), Guía complementaria de Buenas Prácticas de Manufactura, reporte técnico serie 37, anexo 4. Genova. 2006. (6)
35. Ríos M., Badilla C. Validación de Procesos. Instituto de Salud Pública – Ministerio de Salud, Chile. Disponible en: <http://www.ispch.cl/sites/default/files/Validaci%C3%B3n%20de%20procesos%20productivos%20%28MSR%20y%20CBM%29.pdf>. Consultado el 2 de Junio del 2017.
36. Tello M. Validación concurrente del proceso de recubrimiento de tabletas de Naproxeno 550 mg en un equipo de recubrimiento automatizado. Acceta Cota. [Tesis] Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Farmacia y Bioquímica; 2008.
37. Tesis.uson [Internet]. México: Tesisuson. Disponible en: <http://tesis.uson.mx/digital/tesis/docs/9844/Capitulo3.pdf>. Consultado el 22 de octubre del 2018.

38. Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría. Pediamécum, Edición 2015. Azatioprina. Disponible en: <http://pediamecum.es>. Consultado el 26 de junio del 2017.
39. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) [Internet]. Argentina. Disponible en: [http://www.anmat.gov.ar/webanmat/mercosur/ACTA01-14/AGREGADO\\_XVI/2-14/uni\\_XIII/Anexo\\_VII\\_AZATIOPRINA\\_mercosur\\_esp.pdf](http://www.anmat.gov.ar/webanmat/mercosur/ACTA01-14/AGREGADO_XVI/2-14/uni_XIII/Anexo_VII_AZATIOPRINA_mercosur_esp.pdf). Consultado el 22 de febrero del 2019.
40. Revista Cubana de Farmacia Scielo. Artículo de revisión: Protocolo de validación de métodos analíticos para la cuantificación de fármacos, visitada el 18 Junio del 2019. Disponible en [http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0034-75151996000100009&script=sci\\_arttext](http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0034-75151996000100009&script=sci_arttext)
41. Vila J. Tecnología farmacéutica. Vol II. Madrid: Editorial síntesis; 2001
42. Williams R. USP 41. Monografías oficiales / Azatioprina. Vol 1. U.S.A.: Monografías USP: 2018

## **ANEXOS**

### **ANEXO N°1: Protocolo de validación**

# **PROTOCOLO DE VALIDACIÓN**

# **PROCESO DE FABRICACIÓN DE AZATIOPRINA 50 mg TABLETAS**

**PV-001-17**  
(Lima, Setiembre de 2017)



**PROTOCOLO DE VALIDACIÓN: PROCESO DE FABRICACIÓN DE AZATIOPRINA 50  
mg TABLETAS**

Elaborado por: R. Taype

Pág. 2 de 11

**TABLA DE CONTENIDO**

1. OBJETIVOS .....	3
2. TIPO DE VALIDACION .....	3
3. ALCANCE.....	3
4. RESPONSABILIDADES .....	3
5. MATERIALES Y EQUIPOS: .....	4
6. PERSONAL .....	5
7. DIAGRAMA DEL PROCESO DE FABRICACIÓN .....	5
8. LOTES DEL PRODUCTO .....	6
9. MUESTREO E INSPECCIÓN.....	6
9.1.MUESTREOS Y ENSAYOS EN LA ETAPA DE SECADO.....	6
9.2.MUESTREOS Y ENSAYOS EN LA MEZCLA FINAL.....	6
9.3.MUESTREOS Y ENSAYOS EN LA ETAPA DE COMPRESION .....	6
10. PROCEDIMIENTO .....	7
10.1.MEZCLA .....	7
10.2.SECADO .....	8
10.3.COMPRESIÓN .....	9
11. CRITERIOS DE ACEPTACIÓN.....	11

**PROTOCOLO DE VALIDACIÓN: PROCESO DE FABRICACIÓN DE AZIATOPRINA 50 mg TABLETAS**

Elaborado por: R. Taype

Pág. 3 de 11

**1. OBJETIVO**

- Establecer puntos críticos y generar evidencia documentada de que el proceso de fabricación de Azatioprina 50 mg Tabletas, producirá consistentemente un producto dentro de los parámetros críticos y criterios de aceptación establecidos.
- Establecer los lineamientos para validar los procesos de fabricación de Azatioprina 50 mg Tabletas

**2. TIPO DE VALIDACION**

En virtud a que buscamos el establecimiento de una evidencia documentada de que el proceso de **Fabricación de Azatioprina 50 mg Tabletas**, cumple con su propósito basándonos en información obtenida de procesos que se encuentran en marcha; la presente **Validación de Proceso se considera Concurrente**.

**3. ALCANCE**

El presente protocolo de validación aplica a los procesos de fabricación del producto Azatioprina 50 mg Tabletas.

**4. RESPONSABILIDADES**

<b>ACTIVIDADES</b>	<i>Comité de Validación</i>	<i>Equipo de Validaciones</i>	<i>Responsable de Dispensación</i>	<i>Jefes de Sección: Sólidos y Acondicionado</i>	<i>Analista Responsable de Producto Terminado</i>	<i>Analista Responsable de Control de Procesos</i>	<i>Analista Responsable de Microbiología</i>
Elaboración del Protocolo.		X					
Supervisar que el proceso de fabricación se efectúe de acuerdo a la Instrucción de Manufactura.		X					
Muestras según plan de muestreo.						X	
Controles de procesos según protocolo.						X	
Análisis fisicoquímicos según protocolo.					X		
Informe de resultados Fisicoquímicos.					X		
Elaborar el reporte de la Validación efectuada basándose en los datos proporcionados por Control de Calidad y en los datos recolectados durante el proceso de fabricación.		X					
Validación y Dictamen.	X						
Emisión de Certificado de Validación.		X					

**PROTOCOLO DE VALIDACIÓN: PROCESO DE FABRICACIÓN DE AZATIOPRINA 50 mg TABLETAS**

Elaborado por: R. Taype

Pág. 4 de 11

**5. MATERIALES Y EQUIPOS:**

**5.1. Equipos e instalaciones:**

Se incluye una lista de los equipos y/o instrumentos empleados en los procesos de manufactura e información acerca de su estado: calificado y/o calibrado

<b>Equipos y/o instrumentos de Producción</b>	<b>Proceso</b>	<b>Status</b>
Balanza industrial Mettler Toledo 3175029	Pesada	Calibrado
Balanza analítica AND T0301056	Pesada	Calibrado
Amasador manual	Amasado	Calificado
Granulador húmedo DC 12/4871	Granulación	Calificado
Estufa estática HERAUS NTUD 100/150	Ventilación y Secado	Calificado
Mezclador Cilíndrico Gengelmans	Mezcla	Calificado
Tableteadora MANESTY D3B	Compresión	Calificado
Detector de metales Mettler Toledo 3175029	Compresión	Calificado
Desempolvador de tabletas ACG-PAM	Compresión	Calificado
Analizador de humedad Mettler Toledo B602970182	Control de proceso	Calibrado
Friabilizador Erweka TBH 220	Control de proceso	Calibrado
Desintegrador Erweka ZT302	Control de proceso	Calibrado

<b>Accesorios</b>	<b>Proceso</b>
Malla criba cono N°1.5 y 2	Granulación
Recipiente de acero inoxidable de 20L N°1 y 2	Amasado
Malla mesh circular N°20 y 30	Mezcla
Punzón de 8 mm de diámetro, planos biselados con raya de partición superior	Compresión

<b>Equipos y/o instrumentos de Control de Calidad</b>	<b>Proceso</b>	<b>Status</b>
Balanza analítica Ohaus B727334769	Pesada	Calibrado
HPLC Hitachi Chromaster	Valoración	Calibrado
Equipo de disolución Electrolab EDT-120	Disolución	Calificado

**PROTOCOLO DE VALIDACIÓN: PROCESO DE FABRICACIÓN DE AZATIOPRINA 50 mg TABLETAS**

Elaborado por: R. Taype

Pág. 5 de 11

Instalaciones	Estatus
Planta de Sólidos - Especiales	Calificado

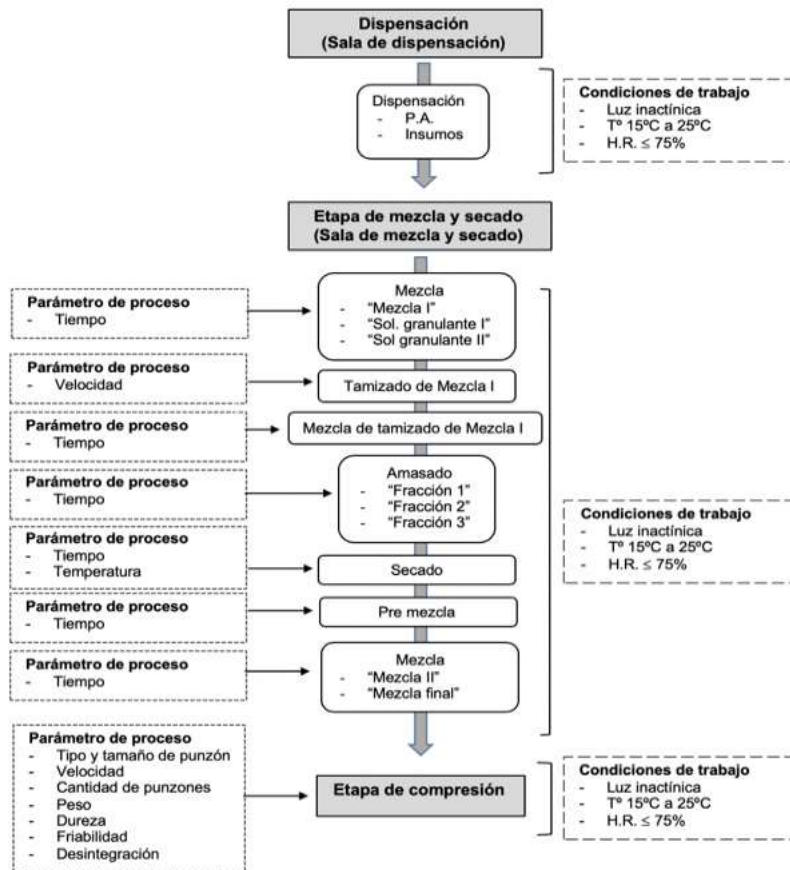
**6. PERSONAL**

El personal que interviene en la validación del proceso de Fabricación de Azatioprina 50 mg Tabletas debe estar entrenado, capacitado y calificado:

- ✓ Operarios de Producción.
- ✓ Analistas de Control de Calidad.
- ✓ Personal de Validaciones.
- ✓ Proveedor de insumos

**7. DIAGRAMA DEL PROCESO DE FABRICACIÓN**

Todas las etapas del proceso de fabricación del producto Azatioprina 50 mg Tabletas se describen en el diagrama de proceso.



**Flujograma de proceso de fabricación de azatioprina 50 mg tabletas**

**PROTOCOLO DE VALIDACIÓN: PROCESO DE FABRICACIÓN DE AZATIOPRINA 50 mg TABLETAS**

Elaborado por: R. Taype

Pág. 6 de 11

**8. LOTES DEL PRODUCTO**

Se asignarán tres lotes consecutivos de 150 000 tabletas, como representativos de la fabricación del producto.

**9. MUESTREO E INSPECCIÓN**

La técnica de análisis, para los ensayos que apliquen; está definida en la técnica de análisis del producto terminado y los criterios de aceptación se encuentran establecidas en las especificaciones técnicas.

**9.1. Muestras y ensayos en la etapa de Secado**

Etapa	Nº de Muestra	Cantidad (g)	Pruebas	Especificaciones
Antes del Secado (Antes de Ventilación)	3	5 g Superior 5 g Medio 5 g Inferior	% Humedad	Informativo
Durante el Secado (Después de Ventilación)	3	5 g Superior 5 g Medio 5 g Inferior	% Humedad	Informativo
Después del secado	3	5 g Superior 5 g Medio 5 g Inferior	% Humedad	2,0 – 4,0 %

**9.2. Muestras y ensayos en la Mezcla Final**

El muestreo, los ensayos y las especificaciones técnicas de la mezcla final (mezcla inferior, medio y superior) del producto azatioprina 50 mg Tabletadas de liberación prolongada se definen en el siguiente cuadro.

Etapa	No Muestra	Cantidad (unidades)	Pruebas	Especificaciones
Mezcla (Superior, medio, inferior)	3	50 g/muestra (por cada etapa)	Descripción de la muestra	Granulo homogéneo de color amarillo.
			Identificación de Azatioprina	Método Cromatográfico (TLC) El valor de Rf de la mancha principal de la Solución muestra corresponde al de la Solución Estándar
			Valoración de Azatioprina	50,0 (46,5 - 53,5 mg/tab.)
			% Humedad (parámetro interno)	2,0 – 4,0%

**9.3. Muestras y ensayos en la etapa de Compresión:**

El muestreo, los ensayos y los criterios de aceptación para la etapa de Compresión se definen en el siguiente cuadro:

ETAPA	Nº de Muestra	Cantidad (Unidades)	Pruebas	Especificaciones
			Descripción	Tabletas circulares planas con ranura en una de sus caras de color amarillo

PV-001-17

**PROTOCOLO DE VALIDACIÓN: PROCESO DE FABRICACIÓN DE AZATIOPRINA 50 mg TABLETAS**

Elaborado por: R. Taype

Pág. 7 de 11

ETAPA	Nº de Muestra	Cantidad (Unidades)	Pruebas	Especificaciones
Compresión (Inicio, medio y final)	3	80 tab/ Muestra (por cada etapa)	Identificación de Azatioprina	El valor de Rf de la mancha principal de la Solución muestra corresponde al de la Solución estándar.
			Valoración de Azatioprina	50,0 (46,5 - 53,5 mg/tab)
			Uniformidad de dosis	AV menor o igual a L1% (L1 es 15,0)
			Disolución	No menos de 75% (Q) de la cantidad declarada de Azatioprina es disuelta en 30 minutos
			Peso promedio	30 180,0 (166,5 - 193,5 mg/tab)
			Dureza (*)	4,0 – 8,0 kp*
			Friabilidad (*)	Máximo 1 %
			Desintegración	Informativo

(\*): Parámetro Interno

## 10. PROCEDIMIENTO

### 10.1. Mezcla

Verificar el tiempo de mezcla de Mezcla I y preparación de soluciones granulantes:

Descripción	Equipo	Tiempo de Mezcla según IM	Hora inicio	Hora final	Tiempo total
MEZCLA I (Azatioprina + Celulosa microcristalina + Almidón glicolato de sodio)	Mezclador Cilíndrico Gengelmans	15 minutos			
SOL. GRANULANTE II (Lauril sulfato sodio + agua purificada)	(Recipiente de acero inoxidable x 20L)	45 minutos			
SOL. GRANULANTE I (Povidona K90 + Alcohol etílico)	(Recipiente de acero inoxidable x 20L)	45 minutos			

Verificar el N° de tamiz y velocidad de tamizado de la mezcla I:

Descripción	Equipo	N° de malla	Velocidad	Resultado
Mezcla I	Granulador Húmedo DC	Malla criba cono N° 1.5	30 Hz	

Verificar el tiempo de mezcla del tamizado:

Descripción	Equipo	Tiempo	Resultado
Tamizado de Mezcla I	Mezclador Cilíndrico Gengelmans	30 minutos	

PV-001-17

**PROTOCOLO DE VALIDACIÓN: PROCESO DE FABRICACIÓN DE AZATIOPRINA 50 mg TABLETAS**

Elaborado por: R. Taype

Pág. 8 de 11

Verificar el tiempo de amasado y N° de malla para granulado de las tres fracciones del amasado:

Descripción	Equipo	Tiempo de amasado	N° de malla	Resultado
AMASADO FRACCIÓN 1	Amasador Manual de Especiales	15 minutos	---	
AMASADO FRACCIÓN 2	Amasador Manual de Especiales	15 minutos	---	
AMASADO FRACCIÓN 3	Amasador Manual de Especiales	15 minutos	---	
GRANULADO (FRACCIÓN 1, 2 y 3)	Granulador Húmedo DC	---	Malla criba cono N° 2	

### 10.2. Secado

Verificar los parámetros y tiempos de ventilación y secado:

Condiciones	Parámetros	Resultados
Estufa	Estufa estática HERAUS	
Tiempo de Ventilación	3 horas	
Temperatura de secado	60°C +/- 5°C	
Tiempo de secado	6 horas	
Número de bandejas	14 bandejas	

Verificar el %Humedad del producto después del secado:

%H (2,0 – 4,0%): \_\_\_\_\_

Verificar el N° de tamiz en la cual se tamiza el producto después del secado:

Descripción	Equipo	N° de malla	Resultado
Granulado seco	Mezclador Cilíndrico Gengelmans	Malla mesh circular N° 20	

Verificar el tiempo de pre mezcla y tamizado:

Descripción	Tiempo de pre mezcla	N° de malla	Resultado
Almidón Glicolato de sodio + Dióxido de silicio coloidal	1 minuto	---	
	---	Malla mesh circular N° 30	

Verificar el tiempo de mezcla del granulado seco y pre mezcla:

Descripción	Equipos	Tiempo de Mezcla según IM	Hora inicio	Hora final	Tiempo total
MEZCLA (Granulado seco + Almidón Glicolato + Dióxido de silicio coloidal)	Mezclador Cilíndrico Gengelmans	10 minutos			

**PROTOCOLO DE VALIDACIÓN: PROCESO DE FABRICACIÓN DE AZATIOPRINA 50 mg TABLETAS**

Elaborado por: R. Taype

Pág. 9 de 11

Verificar el N° de tamiz en la cual se tamiza el lubricante:

Descripción	Equipo	N° de malla	Observaciones
Magnesio estearato polvo	Mezclador Cilíndrico Gengelmans	Malla mesh circular N° 30	

Verificar el tiempo de mezcla con el lubricante

Descripción	Equipos	Tiempo de Mezcla según IM	Velocidad	Hora inicio	Hora final	Tiempo total
MEZCLA (Mezcla anterior + Magnesio Estearato)	Mezclador Cilíndrico Gengelmans	2 minutos				

### 10.3. Comprensión

Verificar y registrar los parámetros de control de proceso:

Descripción	Especificación según IM	Resultado
Tipo y tamaño de punzón usado	Punzón de 8 mm de diámetro, planos biselados con raya de partición superior	
Velocidad de Tableteadora Manesty	Informativo	
Cantidad de punzones	Informativo	
Peso	180,0 mg / tab (166.5 – 193.5 mg)	
Dureza	4.0 – 8.0 Kp	
Friabilidad	Máximo 1%	
Desintegración	Máximo 30 minutos	

Controlar y registrar el peso y dureza en la fase inicial, medio y final del proceso.

**Pesos:** 180,0 mg/tab (166,5 – 193,5 mg/tab.)

**Durezas:** 4,0 – 8,0 Kp

	N° Lote		
	Inicio	Medio	Final
1			
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			

	N° Lote		
	Inicio	Medio	Final
1			
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			



**PROTOCOLO DE VALIDACIÓN: PROCESO DE FABRICACIÓN DE AZATIOPRINA 50 mg TABLETAS**

Elaborado por: R. Taype

Pág. 10 de 11

	N° Lote		
	Inicio	Medio	Final
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			
18			
19			
20			
X			
RSD			
Max			
Min			

	N° Lote		
	Inicio	Medio	Final
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			
18			
19			
20			
X			
RSD			
Max			
Min			

**Friabilidad: Máximo 1%**

**Desintegración: 4,0 – 8,0 Kg**

	N° Lote		
	Inicio	Medio	Final
1			
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			
18			
19			
20			
X			
RSD			
Max			
Min			

	N° Lote		
	Inicio	Medio	Final
1			
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			
18			
19			
20			
X			
RSD			
Max			
Min			

<b>PROTOCOLO DE VALIDACIÓN: PROCESO DE FABRICACIÓN DE AZATIOPRINA 50 mg TABLETAS</b>	
--	--

Elaborado por: R. Taype	Pág. 11 de 11
-------------------------	---------------

**11. CRITERIO DE ACEPTACIÓN**

El proceso se considera validado si para los tres lotes:

- Los valores individuales y promedios totales de los parámetros de proceso establecidos se mantuvieron dentro de los límites aprobados.
- Las muestras y controles establecidos como parte del control en proceso cumplieron las especificaciones establecidas.
- El proceso se mantuvo continuo a lo largo de la producción.
- No se presenta ninguna falla de equipo, sistemas críticos o servicios que intervienen directamente en el proceso.
- Los valores estadísticos generados demuestran que el proceso se encuentra bajo control.

## ANEXO 2: TABLAS DE RECOLECCIÓN DE DATOS PARA VALIDACIÓN DE PROCESOS

**Tabla Nº 1:** Parámetros críticos de control desde la etapa de mezcla inicial hasta la mezcla final.

FASE OPERATORIA	PARÁMETRO DE PROCESO	ESPECIFICACIONES	1er LOTE	2do LOTE	3er LOTE	RESULTADO
Mezcla	Tiempo de MEZCLA I (Azatioprina + Celulosa microcristalina + Almidón Glicolato de sodio)	Tiempo de mezcla: 15 minutos				
	Tiempo de mezcla SOL. GRANULANTE II (Lauril sulfato de sodio + agua purificada)	Tiempo de mezcla: 45 minutos				
	SOL. GRANULANTE I (Povidona K90 + Alcohol etílico)	Tiempo de mezcla: 45 minutos				
Tamizado de Mezcla I	Velocidad	30 Hz				
Mezcla de Tamizado de Mezcla I	Tiempo	30 minutos				
Amasado	Tiempo de amasado de FRACCIÓN 1	15 minutos				
	Tiempo de amasado de FRACCIÓN 2	15 minutos				
	Tiempo de amasado de FRACCIÓN 3	15 minutos				
Secado	Tiempo de ventilación	3 horas				
	Temperatura de secado	60°C ± 5°C				
	Tiempo de secado	6 horas				
	% Humedad	2 – 4 %				

Pre mezcla	Tiempo de pre mezcla Almidón Glicolato de sodio + Dióxido de silicio coloidal	1 minuto				
Mezcla	MEZCLA (Granulado seco + Almidón Glicolato + Dióxido de silicio coloidal)	10 minutos				
	MEZCLA FINAL (Mezcla anterior + Magnesio Estearato)	2 minutos				

**Tabla Nº 2:** Compresión – peso

ETAPA DE COMPRESIÓN				
PESO				
Especificación: 180,0 mg/tab (166.5 – 193.5 mg)				
Muestreo	Nº	Nº LOTE		
		1110207	1110217	1110237
1ro	1			
	2			
	3			
	4			
	5			
	6			
	7			
	8			
	9			
	10			
2do	11			
	12			
	13			
	14			
	15			
	16			
	17			
	18			
	19			
	20			

<b>3ro</b>	21			
	22			
	23			
	24			
	25			
	26			
	27			
	28			
	29			
	30			
<b>4to</b>	31			
	32			
	33			
	34			
	35			
	36			
	37			
	38			
	39			
	40			
<b>5to</b>	41			
	42			
	43			
	44			
	45			
	46			
	47			
	48			
	49			
	50			
<b>6to</b>	51			
	52			
	53			
	54			
	55			
	56			
	57			
	58			
	59			
	60			
<b>7mo</b>	61			
	62			
	63			
	64			

	65			
	66			
	67			
	68			
	69			
	70			
<b>8vo</b>	71			
	72			
	73			
	74			
	75			
	76			
	77			
	78			
	79			
	80			
<b>9no</b>	81			
	82			
	83			
	84			
	85			
	86			
	87			
	88			
	89			
	90			
<b>10mo</b>	91			
	92			
	93			
	94			
	95			
	96			
	97			
	98			
	99			
	100			
<b>Promedio</b>				
<b>Mín.</b>				
<b>Máx.</b>				
<b>DST</b>				

**Tabla Nº 3:** Compresión – dureza

ETAPA DE COMPRESIÓN				
DUREZA				
Especificación: 4,0 – 8,0 kp				
Muestreo	Nº	Nº LOTE		
		1110207	1110217	1110237
1ro	1			
	2			
	3			
	4			
	5			
	6			
	7			
	8			
	9			
	10			
2do	11			
	12			
	13			
	14			
	15			
	16			
	17			
	18			
	19			
	20			
3ro	21			
	22			
	23			
	24			
	25			
	26			
	27			
	28			
	29			
	30			
4to	31			
	32			
	33			
	34			
	35			
	36			
	37			
	38			
	39			

	40			
<b>5to</b>	41			
	42			
	43			
	44			
	45			
	46			
	47			
	48			
	49			
	50			
	<b>6to</b>	51		
52				
53				
54				
55				
56				
57				
58				
59				
60				
<b>7mo</b>		61		
	62			
	63			
	64			
	65			
	66			
	67			
	68			
	69			
	70			
	<b>8vo</b>	71		
72				
73				
74				
75				
76				
77				
78				
79				
80				
<b>9no</b>		81		
	82			
	83			



	84			
	85			
	86			
	87			
	88			
	89			
	90			
<b>10mo</b>	91			
	92			
	93			
	94			
	95			
	96			
	97			
	98			
	99			
	100			
<b>Promedio</b>				
<b>Mín.</b>				
<b>Máx.</b>				
<b>DST</b>				

**Tabla Nº 4:** Compresión – Friabilidad

<b>ETAPA DE COMPRESIÓN</b>				
<b>FRIABILIDAD</b>				
<b>Especificación: Máx. 1 %</b>				
<b>Muestreo</b>	<b>Nº</b>	<b>Nº LOTE</b>		
		<b>1110207</b>	<b>1110217</b>	<b>1110237</b>
<b>1ro</b>	1			
	2			
	3			
	4			
	5			
	6			
	7			
	8			
	9			
	10			
<b>2do</b>	11			
	12			
	13			
	14			

	15			
	16			
	17			
	18			
	19			
	20			
<b>3ro</b>	21			
	22			
	23			
	24			
	25			
	26			
	27			
	28			
	29			
	30			
<b>4to</b>	31			
	32			
	33			
	34			
	35			
	36			
	37			
	38			
	39			
	40			
<b>5to</b>	41			
	42			
	43			
	44			
	45			
	46			
	47			
	48			
	49			
	50			
<b>6to</b>	51			
	52			
	53			
	54			
	55			
	56			
	57			

	58			
	59			
	60			
<b>7mo</b>	61			
	62			
	63			
	64			
	65			
	66			
	67			
	68			
	69			
	70			
<b>8vo</b>	71			
	72			
	73			
	74			
	75			
	76			
	77			
	78			
	79			
	80			
<b>9no</b>	81			
	82			
	83			
	84			
	85			
	86			
	87			
	88			
	89			
	90			
<b>10mo</b>	91			
	92			
	93			
	94			
	95			
	96			
	97			
	98			
	99			
	100			

<b>Promedio</b>			
<b>Mín.</b>			
<b>Máx.</b>			
<b>DST</b>			

**Tabla Nº 5: Compresión – Desintegración**

<b>ETAPA DE COMPRESIÓN</b>				
<b>DESINTEGRACIÓN</b>				
<b>Especificación: Máximo 30 minutos</b>				
<b>Muestreo</b>	<b>Nº</b>	<b>Nº LOTE</b>		
		<b>1110207</b>	<b>1110217</b>	<b>1110237</b>
<b>1ro</b>	1			
	2			
	3			
	4			
	5			
	6			
	7			
	8			
	9			
	10			
<b>2do</b>	11			
	12			
	13			
	14			
	15			
	16			
	17			
	18			
	19			
	20			
<b>3ro</b>	21			
	22			
	23			
	24			
	25			
	26			
	27			
	28			
	29			
	30			
<b>4to</b>	31			

	32			
	33			
	34			
	35			
	36			
	37			
	38			
	39			
	40			
<b>5to</b>	41			
	42			
	43			
	44			
	45			
	46			
	47			
	48			
	49			
	50			
<b>6to</b>	51			
	52			
	53			
	54			
	55			
	56			
	57			
	58			
	59			
	60			
<b>7mo</b>	61			
	62			
	63			
	64			
	65			
	66			
	67			
	68			
	69			
	70			
<b>8vo</b>	71			
	72			
	73			
	74			

	75			
	76			
	77			
	78			
	79			
	80			
<b>9no</b>	81			
	82			
	83			
	84			
	85			
	86			
	87			
	88			
	89			
	90			
<b>10mo</b>	91			
	92			
	93			
	94			
	95			
	96			
	97			
	98			
	99			
	100			
<b>Promedio</b>				
<b>Mín.</b>				
<b>Máx.</b>				
<b>DST</b>				

**Tabla Nº 6:** Parámetros críticos de control de la etapa de compresión.

FASE OPERATORIA	PARÁMETRO DE PROCESO	ESPECIFICACIONES	1er LOTE	2do LOTE	3er LOTE	RESULTADO
Compresión	Tipo y tamaño de punzón usado	Punzón de 8 mm de diámetro, planos biselados con raya de partición superior				
	Velocidad de tableteadora	Informativo				
	Cantidad de punzones	Informativo				
	Peso	180,0 mg / tab (166.5 – 193.5 mg)				
	Dureza	4.0 – 8.0 Kp				
	Friabilidad	Máximo 1%				
	Desintegración	Máximo 30 minutos				

**Tabla Nº 7:** Mezcla final: Prueba de descripción

<b>MEZCLA FINAL (Descripción)</b>		
<b>Especificación: Gránulo homogéneo de color amarillo.</b>		
<b>LOTE</b>	<b>ETAPA</b>	<b>RESULTADOS</b>
1110207	Superior	
	Medio	
	Inferior	
1110217	Superior	
	Medio	
	Inferior	
1110237	Superior	
	Medio	
	Inferior	

**Tabla Nº 8:** Mezcla final: Prueba de identificación

<b>MEZCLA FINAL (Identificación)</b>		
<b>Especificación: El valor de R<sub>f</sub> de la mancha principal de la <i>solución muestra</i> corresponde al de la <i>solución estándar</i>.</b>		
<b>LOTE</b>	<b>ETAPA</b>	<b>RESULTADOS</b>
1110207	Superior	
	Medio	
	Inferior	
1110217	Superior	
	Medio	
	Inferior	
1110237	Superior	
	Medio	
	Inferior	
<b>Promedio</b>		
<b>Mín.</b>		
<b>Máx.</b>		
<b>DST</b>		



**Tabla Nº 9:** Mezcla final: % humedad

<b>SECADO (% Humedad)</b>		
<b>Especificación: 2.0 - 4.0 %</b>		
<b>LOTE</b>	<b>ETAPA</b>	<b>RESULTADOS</b>
1110207	Superior	
	Medio	
	Inferior	
1110217	Superior	
	Medio	
	Inferior	
1110237	Superior	
	Medio	
	Inferior	
<b>Promedio</b>		
<b>Mín.</b>		
<b>Máx.</b>		
<b>DST</b>		

**Tabla Nº 10:** Mezcla final: valoración

<b>MEZCLA FINAL (Valoración)</b>		
<b>Especificación: 50.0 mg/tableta (46.5 - 53.5 mg/tableta).</b>		
<b>LOTE</b>	<b>ETAPA</b>	<b>RESULTADOS</b>
1110207	Superior	
	Medio	
	Inferior	
1110217	Superior	
	Medio	
	Inferior	
1110237	Superior	
	Medio	
	Inferior	
<b>Promedio</b>		
<b>Mín.</b>		
<b>Máx.</b>		
<b>DST</b>		

**Tabla N° 11:** Compresión: Descripción

<b>COMPRESIÓN (Descripción)</b>		
<b>Especificación: Tabletas circulares planas con ranura en una de sus caras de color amarillo.</b>		
<b>LOTE</b>	<b>ETAPA</b>	<b>RESULTADOS</b>
1110207	Inicio	
	Medio	
	Final	
1110217	Inicio	
	Medio	
	Final	
1110237	Inicio	
	Medio	
	Final	

**Tabla N° 12:** Compresión: Identificación

<b>COMPRESIÓN (Identificación)</b>		
<b>Especificación: El valor de R<sub>f</sub> de la mancha principal de la Solución Muestra corresponde al de la Solución Estandar.</b>		
<b>LOTE</b>	<b>ETAPA</b>	<b>RESULTADOS</b>
1110207	Inicio	
	Medio	
	Final	
1110217	Inicio	
	Medio	
	Final	
1110237	Inicio	
	Medio	
	Final	

**Tabla Nº 13: Compresión – Valoración**

<b>COMPRESIÓN (Valoración)</b>				
<b>Especificación: 50.0 mg/tableta (46.5 - 53.5 mg / tableta) (93.0 - 107.0 %).</b>				
<b>LOTE</b>	<b>ETAPA</b>	<b>RESULTADOS</b>		
		<b>mg / Tableta</b>		
1110207	Inicio			
	Medio			
	Final			
1110217	Inicio			
	Medio			
	Final			
1110237	Inicio			
	Medio			
	Final			
<b>Promedio</b>				
<b>Mín.</b>				
<b>Máx.</b>				
<b>DST</b>				

**Tabla Nº 14: Compresión – Uniformidad de dosis**

<b>COMPRESIÓN (Uniformidad de dosis)</b>				
<b>Especificación: AV menor o igual a L1% (L1 es 15.0)</b>				
<b>LOTE</b>	<b>ETAPA</b>	<b>RESULTADOS</b>		
1110207	Inicio			
	Medio			
	Final			
1110217	Inicio			
	Medio			
	Final			
1110237	Inicio			
	Medio			
	Final			
<b>Promedio</b>				
<b>Mín.</b>				
<b>Máx.</b>				
<b>DST</b>				

**Tabla N° 15: Compresión – Disolución**

<b>COMPRESIÓN (Disolución)</b>							
<b>Especificación: No menos de 75% (Q) de la cantidad declarada de Azatioprina es disuelta en 30 minutos.</b>							
<b>LOTE</b>	<b>ETAPA</b>	<b>RESULTADOS</b>					
1110207	Inicio						
	Medio						
	Final						
1110217	Inicio						
	Medio						
	Final						
1110237	Inicio						
	Medio						
	Final						
<b>Promedio</b>							
<b>Mín.</b>							
<b>Máx.</b>							
<b>DST</b>							

**Tabla Nº 16:** Plan de muestreo de validación para realización de análisis en etapa de mezcla final.

ETAPA	Nº MUESTRA	CANTIDAD (UNIDADES)	PRUEBAS	ESPECIFICACIONES	1er LOTE	2do LOTE	3er LOTE	RESULTADO
Mezcla final (Superior, Medio, Inferior)	3	50 g/muestra (por cada etapa)	Descripción de la muestra	Gránulo homogéneo de color amarillo.				
			Identificación de Azatioprina	Método cromatográfico (TLC) El valor de R <sub>f</sub> de la mancha principal de la Solución muestra corresponde al de la Solución estándar.				
			Valoración de Azatioprina	50,0 (46,5 – 53,5 mg/tab.)				
			% Humedad (parámetro interno)	2,0 – 4,0 %				

**Tabla Nº 17:** Plan de muestreo de validación: Realización de análisis en etapa de compresión.

ETAPA	Nº MUESTRA	CANTIDAD (UNIDADES)	PRUEBAS	ESPECIFICACIONES	1er LOTE	2do LOTE	3er LOTE	RESULTADO
Compresión (Inicio, Medio y Final)	3	80 tab/ Muestra (por cada etapa)	Descripción	Tabletas circulares planas con ranura en una de sus caras de color amarillo				
			Identificación de Azatioprina	El valor de Rf de la mancha principal de la Solución muestras corresponde al de la Solución estándar				
			Valoración de Azatioprina	50,0 (46,5 – 53,5 mg/tab)				
			Uniformidad de dosis	AV menor o igual a L1% (L1 es 15,0)				
			Disolución	No menos de 75% (Q) de la cantidad declarada de Azatioprina es disuelta en 30 minutos				
			Peso Promedio	180,0 (166,5 – 193,5 mg/tab)				
			Dureza (*)	4,0 – 8,0 kp*				
			Friabilidad(*)	Máximo 1%				
			Desintegración	Informativo				

**Tabla 18:** Prueba de hipótesis: Mezcla

Parámetro de validación	Criterio de aceptación	Evaluación	Prueba de hipótesis	Prueba estadística	Resultado	Conclusión
<b>ETAPA: MEZCLA</b>						
Descripción de la muestra	Granulo homogéneo de color amarillo.	Observación	---	---		
Identificación de Azatioprina	El valor de Rf de la mancha principal de la Solución muestra corresponde al de la Solución Estándar	Método Cromatográfico o (TLC)	---	---		
Valoración de Azatioprina	50,0 (46,5 - 53,5 mg/tab.)	Instrumental (HPLC)	---	---		
		Minitab	Ho: Si P Valor $\geq 0.05$ , los resultados son estadísticamente iguales H1: Si P Valor $< 0.05$ , los resultados no son estadísticamente iguales	Si los resultados de P Valor son mayores o igual a 0.05, se acepta la hipótesis nula		
% Humedad (parámetro interno)	2,0 – 4,0%	Determinación de humedad por analizador (Analista Control de Proceso)	---	---		

**Tabla 19:** Prueba de hipótesis: Compresión

Parámetro de validación	Criterio de aceptación	Evaluación	Prueba de hipótesis	Prueba estadística	Resultado	Conclusión
<b>ETAPA: COMPRESIÓN</b>						
<b>Descripción</b>	Tabletas circulares planas con ranura en una de sus caras de color amarillo	Observación	---	---		
<b>Identificación</b>	El valor de Rf de la mancha principal de la solución muestra corresponde al de la Solución estándar	Método Cromatográfico (TLC)	---	---		
<b>Valoración</b>	50 (46,5 – 53,5 mg/tab)	Instrumental (HPLC)	---	---		
		Minitab	Ho: Si P Valor $\geq 0.05$ . Si Ppk $\geq 1.33$ ; Los resultados son estadísticamente iguales. H1: Si P Valor $< 0.05$ , Si Ppk $< 1.33$ ; Los resultados no son estadísticamente iguales.	Si los resultados de P Valor $\geq 0.05$ y Ppk $\geq 1.33$ , se acepta la hipótesis nula. Si los resultados de P Valor $\geq 0.05$ y Ppk $\geq 1.33$ , se acepta la hipótesis nula.		
<b>Uniformidad de dosis</b>	AV menor o igual a L1% (L1 es 15,0)	---	---	---		
		Mnitab	Ho: Si P Valor $\geq 0.05$ . Si Ppk $\geq 1.33$ ; Los resultados son estadísticamente iguales. H1: Si P Valor $< 0.05$ , Si Ppk $< 1.33$ ; Los resultados no son estadísticamente iguales.	Si los resultados de P Valor $\geq 0.05$ y Ppk $\geq 1.33$ , e acepta la hipótesis nula. Si los resultados de P Valor $\geq 0.05$ y Ppk $\geq 1.33$ , se acepta la hipótesis nula.		



<b>Disolución</b>	No menos de 75% (Q) de la cantidad declarada de Azatioprina es disuelta en 30 minutos	Disolutor	---	---		
		Minitab	Ho: Si P Valor $\geq$ 0.05. Si Ppk $\geq$ 1.33; Los resultados son estadísticamente iguales. H1: Si P Valor $<$ 0.05, Si Ppk $<$ 1.33; Los resultados no son estadísticamente iguales.	Si los resultados de P Valor $\geq$ 0.05 y Ppk $\geq$ 1.33, se acepta la hipótesis nula. Si los resultados de P Valor $\geq$ 0.05 y Ppk $\geq$ 1.33, se acepta la hipótesis nula.		
<b>Peso</b>	180,0 (166,5 – 193,5 mg/tab)	Balanza de precisión	---	---		
		Minitab	Ho: Si P Valor $\geq$ 0.05. Si Ppk $\geq$ 1.33; Los resultados son estadísticamente iguales. H1: Si P Valor $<$ 0.05, Si Ppk $<$ 1.33; Los resultados no son estadísticamente iguales.	Si los resultados de P Valor $\geq$ 0.05 y Ppk $\geq$ 1.33, se acepta la hipótesis nula. Si los resultados de P Valor $\geq$ 0.05 y Ppk $\geq$ 1.33, se acepta la hipótesis nula.		
<b>Dureza</b>	4,0 – 8,0 kp*	Durómetro	---	---		
		Minitab	Ho: Si P Valor $\geq$ 0.05. Si Ppk $\geq$ 1.33; Los resultados son estadísticamente iguales. H1: Si P Valor $<$ 0.05, Si Ppk $<$ 1.33; Los resultados no son estadísticamente iguales.	Si los resultados de P Valor $\geq$ 0.05 y Ppk $\geq$ 1.33, se acepta la hipótesis nula. Si los resultados de P Valor $\geq$ 0.05 y Ppk $\geq$ 1.33, se acepta la hipótesis nula.		
<b>Friabilidad</b>	Máximo 1%	Friabilizador	---	---		
<b>Desintegración</b>	Informativo	Desintegrador	---	---		

### ANEXO 3: CONSTANCIA DE CALIFICACIÓN DE EQUIPOS



#### CONSTANCIA DE CALIFICACIÓN DE EQUIPOS

Yo, Nelson Vila Merino, químico farmacéutico de profesión, ejerciendo en la actualidad el cargo de Responsable de Validaciones en EUROFARMA PERÚ, hago constar que he revisado los equipos que se encuentran involucrados en el proceso de manufactura para la validación de Azatioprina 50 mg Tableta, los cuales se encuentran CALIFICADOS.

Luego de realizar las evaluaciones correspondientes puedo validar la información del mismo.

Lima, 14 de Mayo del 2018



Firma del validador

NOMBRE: Nelson Vila Merino  
DNI: 43583310  
CQFP: 21511

## ANEXO 4: CONSTANCIA DE VALIDACIÓN DE INSTRUMENTOS



### CONSTANCIA DE VALIDACIÓN DE INSTRUMENTOS

Yo, Nelson Vila Merino, químico farmacéutico de profesión, ejerciendo en la actualidad el cargo de Responsable de Validaciones en EUROFARMA PERÚ, hago constar que he revisado, con fines de validación, el instrumento "Tablas de Excel para Validación de Procesos"

Luego de realizar las evaluaciones correspondientes puedo validar la información del mismo.





Lima, 14 de Mayo del 2018









Firma del validador

NOMBRE: Nelson Vila Merino  
DNI: 43583310  
CQFP: 23544

## ANEXO 5: EQUIPOS DE PRODUCCIÓN Y CONTROL DE CALIDAD

EQUIPOS DE PRODUCCIÓN	
NOMBRE	IMAGEN
<p>Balanza industrial                      Marca: Mettler Toledo                      Modelo: 3175029</p>	
<p>Amasador manual                      Marca: S/M                      Modelo: S/M</p>	
<p>Mezclador cilíndrico                      Marca: Gengelmans                      Modelo: S/M</p>	
<p>Granulador húmedo                      Marca: DC                      Modelo: 12/4871</p>	

<p>Estufa estática Marca: Heraus Modelo: NTUD 100/150</p>	
<p>Tableteadora Marca: Manesty Modelo: D3B</p>	
<p>Detector de metales Marca: Mettler Toledo Modelo: Safeline</p>	

<p>Desempolvador de tabletas Marca: ACG-PAM</p>	
<p>Balanza analítica Marca: AND Modelo: T0301056</p>	
<p>Analizador de humedad Marca: Mettler Toledo Modelo: B602970182</p>	
<p>Friabilizador Marca: Erweka Modelo: TBH 220</p>	

EQUIPOS DE CONTROL DE CALIDAD	
NOMBRE	IMAGEN
<p>Balanza analítica  Marca: Ohaus  Modelo: B727334769</p>	
<p>HPLC  Marca: Hitachi  Modelo: Chromaster</p>	
<p>Equipo de disolución  Marca: Electrolab  Modelo: EDT-120</p>	

## ANEXO 6: ABREVIATURAS

<b>AC</b>	Análisis de capacidad
<b>ADD</b>	Análisis de distribución de datos
<b>AV</b>	Valor de aceptación
<b>BPL</b>	Buenas Prácticas de Laboratorio
<b>BPM</b>	Buenas Prácticas de Manufactura
<b>CEP</b>	Control estadístico de proceso
<b>Cp</b>	Capacidad de proceso
<b>Cpk</b>	índice de capacidad (desviación estándar estimada)
<b>DIGEMID</b>	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas
<b>FDA</b>	Food and Drug Administration
<b>GF</b>	Gráfico de control
<b>GC</b>	Garantía de calidad
<b>GMP</b>	Good Manufacturing Practice
<b>IM</b>	Igualdad de medias
<b>IQ</b>	Calificación de instalación
<b>ISO</b>	Internacional Organization for Standardization
<b>IV</b>	Igualdad de varianzas
<b>LCI</b>	Límite de control inferior
<b>LCS</b>	Límite de control superior
<b>LEI</b>	Límite de especificación inferior
<b>LES</b>	Límite de especificación superior
<b>OMS</b>	Organización Mundial de la Salud
<b>OQ</b>	Calificación de operación
<b>PA</b>	Principio activo
<b>PCC</b>	Parámetros críticos de control
<b>PCP</b>	Parámetros críticos de procesos
<b>PQ</b>	Calificación de desempeño
<b>Rf</b>	Relación entre las distancias recorridas por el soluto y el diluyente desde el origen de la placa
<b>TLC</b>	Cromatografía en capa fina