



ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO

FACULTAD DE CIENCIAS

ESCUELA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

**“CALIFICACIÓN DEL DISOLUTOR ATG DISSOLUTION SYSTEMS
DE QUALIPHARM LABORATORIO FARMACÉUTICO Y
VALIDACIÓN DEL MÉTODO DE DISOLUCIÓN”**

TESIS DE GRADO

PREVIA LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE

BIOQUÍMICO FARMACÉUTICO

PRESENTADO POR:

DANIELA ALEXANDRA MOYANO AGUAY

RIOBAMBA - ECUADOR

2012

DEDICATORIA

Este proyecto va dedicado al Señor por ser mi Padre, y con su infinito amor me ha regalado a la gran familia que tengo, y ha sido generoso conmigo al llenarme de bendiciones, ha guiado mis pasos en este caminar.

A mis padres Mercedes y Gilberto, por ser los promotores y motivadores para hacer de mí lo que ahora soy, por su apoyo incondicional, por su cuidado, por su gran paciencia, por su dedicación y por su inmenso AMOR hacia mí.

A mis hermanos Oscar, Luis y Patricio que indudablemente han sido para mí el ejemplo a seguir, con sus palabras y consejos han sido una gran motivación y guía.

A mis hermanas Mónica y María Belén porque siempre estuvieron ahí para escucharme y darme su alegría en mis momentos difíciles.

A mis sobrinos Oscar Sebastián, Luis Felipe, Erick Patricio, Ismael Mathías y Isaac Matheo, por ser esa parte angelical de mi familia, porque con su ternura y sus sonrisas me han hecho saber que estos éxitos y logros tendrán frutos en ellos.

AGRADECIMIENTO

"¹Te doy gracias, Señor, de todo corazón; delante de los ángeles tañeré para ti, ²me postraré hacia tu santuario, daré gracias a tu nombre: por tu misericordia y tu lealtad, porque tu promesa supera a tu fama, ³cuando te invoqué, me escuchaste, acreciste el valor en mi alma". SALMO 137

A mis padres y mi familia porque son el centro motivador de mi vida, por su apoyo y su amor.

A la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, a la Escuela de Bioquímica y Farmacia por ser un Centro Acreditado de formación académica y profesional.

Al Dr. Pablo Naveda (Tutor), al BQF. Víctor Guangasig, por haberme apoyado en la coordinación del trabajo con el aporte de sus conocimientos que ayudaron para el desarrollo del mismo.

A la Dra. María Augusta Chasipanta, al Dr. Diego Sandoval, a la Dra. Cecilia Orbe, por su ayuda y gran aporte en el desenvolvimiento de las actividades prácticas de este trabajo, y a mis compañeras y compañeros de labores en la empresa Qualipharm Laboratorio Farmacéutico.

A mis amigas y amigos por su amistad sincera.

ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO
FACULTAD DE CIENCIAS
ESCUELA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

El Tribunal de Tesis certifica que: El trabajo de investigación “CALIFICACIÓN DEL DISOLUTOR ATG DISSOLUTION SYSTEMS DE QUALIPHARM LABORATORIO FARMACÉUTICO Y VALIDACIÓN DEL MÉTODO DE DISOLUCIÓN” de responsabilidad de la señorita egresada Daniela Alexandra Moyano Aguay, ha sido prolijamente revisado por los Miembros del Tribunal de Tesis, quedando autorizada su presentación.

	FIRMA	FECHA
Dr. Silvio Álvarez DECANO FACULTAD DE CIENCIAS	_____	_____
Dr. Iván Ramos DIRECTOR DE ESCUELA	_____	_____
Dr. Pablo Naveda DIRECTOR DE TESIS	_____	_____
BQF. Víctor Guangasig MIEMBRO DE TRIBUNAL	_____	_____
Tec. Carlos Rodríguez DIRECTOR CENTRO DE DOCUMENTACIÓN	_____	_____
NOTA DE TESIS ESCRITA	_____	

Yo, Daniela Alexandra Moyano Aguay, soy responsable de las ideas, doctrinas y resultados expuestos en esta Tesis; y el patrimonio intelectual de la Tesis de Grado, pertenece a la ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO

DANIELA ALEXANDRA MOYANO AGUAY

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

AIQ	Calificación de Instrumentos Analíticos (siglas en inglés)
BPF	Buenas Prácticas de Fabricación
BPM	Buenas Prácticas de Manufactura
cm	Centímetro
COTS	Comercial off the shelf
CV (%)	Coeficiente de variación en porcentaje
Conc	Concentrado
Cmax.	Concentración máxima
dL	Decilitro
S	Desviación estándar
Ejm	Ejemplo
Etc	Etcétera
FDA	Food and drug administration (Administración de alimentos y drogas)
GMP	Good Manufacturing Practices (buenas prácticas de manufactura)
°C	Grados Celsius
g	Gramos
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals
IQ	Instalation Qualification (calificación de la instalación)
IPEC	International Pharmaceutical Excipients Council
kg	Kilogramo
kgf	Kilogramo fuerza
L	Litro
m	Metro
µL	Microlitro
mg	Miligramos
mL	Mililitros
mm	Milímetros
mmol	Milimol
nm	Nanómetro
OQ	Operational Qualification (calificación de la operación)
OMS	Organización Mundial de la Salud
Pág	Página
PMV	Plan Maestro de Validación
PQ	Performance Qualification (calificación del desempeño)
pH	Potencial de hidrógeno
TGI	Tracto gastrointestinal
Tmax	Tempertura máxima
USP	The United Status Pharcopeia (Farmacopea de los Estados Unidos)
UV	Ultravioleta

ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE DE ABREVIATURAS
ÍNDICE DE TABLAS
ÍNDICE DE GRÁFICOS
ÍNDICE DE FIGURAS
ÍNDICE DE ANEXOS

Contenido

INTRODUCCIÓN.....	10
CAPÍTULO I	13
1.PARTE TEÓRICA.....	13
1.1.CALIFICACIÓN DE INSTRUMENTOS ANALÍTICOS.....	13
1.1.1.COMPONENTES DE LA CALIDAD DE LOS DATOS.....	14
1.1.1.1.Calificación de instrumentos analíticos.....	15
1.1.1.2.Validación del Método Analítico.....	15
1.1.1.3.Pruebas de Aptitud del Sistema.....	16
1.1.1.4.Muestras Control.....	16
1.1.2.PROCESO DE CALIFICACIÓN DE INSTRUMENTOS ANALÍTICOS.....	16
1.1.3.FASES DE CALIFICACIÓN.....	17
1.1.3.1.Calificación del diseño.....	18
1.1.3.2.Calificación de la instalación.....	19
1.1.3.3.Calificación operativa.....	21
1.1.3.4.Calificación del desempeño.....	22
1.2.VALIDACIÓN DE PROCEDIMIENTOS FARMACÓPEICOS.....	24
1.2.1.VALIDACIÓN.....	25
1.2.2.CARACTERÍSTICAS DE DESEMPEÑO ANALÍTICO.....	26
1.2.2.1.Exactitud.....	26
1.2.2.2.Precisión.....	28
1.2.2.3.Especificidad.....	29
1.2.2.4.Límite de detección.....	31
1.2.2.5.Límite de cuantificación.....	32
1.2.2.6.Linealidad e intervalo.....	34
1.2.2.7.Robustez.....	36
1.3.DATOS REQUERIDOS PARA LA VALIDACIÓN.....	37

1.4.DISOLUCIÓN	39
1.4.1.COMPONENTES DEL EQUIPO DE DISOLUCIÓN	39
CAPÍTULO II.....	45
2.PARTE EXPERIMENTAL.....	45
2.1.LUGAR DE INVESTIGACIÓN.....	45
2.2.MATERIALES, EQUIPOS Y REACTIVOS	45
2.2.1.MATERIALES DE LABORATORIO.....	45
2.2.2.REACTIVOS.....	45
2.2.3.EQUIPOS.....	46
2.3.TÉCNICAS Y MÉTODOS	46
2.3.1.CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN.....	46
2.3.2.CALIFICACIÓN DE OPERACIÓN	46
2.3.3.CALIFICACIÓN DE DESEMPEÑO	47
2.3.4.DISOLUCIÓN DE PREDNISONA.....	47
2.3.4.1.Condiciones de Operación	47
2.3.4.2.Preparación de la muestra	47
2.3.4.3.Solución estándar de Prednisona.....	48
2.3.4.4.Medición de las muestras de Prednisona.....	48
2.3.5.CRITERIOS DE ACEPTACIÓN.....	48
2.3.6.VALIDACIÓN DEL MÉTODO DE DISOLUCIÓN	48
2.3.7.DISOLUCIÓN DE LEVETIRACETAM.....	49
2.3.7.1.Condiciones de Operación	49
2.3.7.2.Preparación de la muestra	49
2.3.7.3.Solución estándar de Levetiracetam.....	49
2.3.7.4.Medición de las muestras de levetiracetam.....	50
2.3.8.ESPECIFICIDAD	50
2.3.9.LINEALIDAD Y RANGO	50
2.3.10.EXACTITUD.....	51
2.3.11.PRECISIÓN DEL MÉTODO	51
2.3.11.1.Repetibilidad.....	51
2.3.11.2.Precisión intermedia.....	51
2.3.12.ROBUSTEZ.....	52
2.3.12.1.Estabilidad de las soluciones muestra	52
2.3.12.2.Método de filtración.....	52
2.3.12.3.Variación de la temperatura	52
2.3.12.4.Variación de la velocidad de agitación.....	52
2.3.13.PRECISIÓN DEL SISTEMA	53
2.3.14.CRITERIOS DE ACEPTACIÓN.....	53

CAPÍTULO III	55
3.RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	55
3.1.CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN	55
3.2.CALIFICACIÓN DE OPERACIÓN	55
3.4.ESPECIFICIDAD.....	57
3.5.LINEALIDAD.....	58
3.6.EXACTITUD.....	59
3.7.PRECISIÓN DEL MÉTODO	60
3.7.1.REPETIBILIDAD.....	60
3.8.ROBUSTEZ.....	62
3.8.1.ESTABILIDAD DE LAS SOLUCIONES MUESTRA.....	62
3.8.2.MÉTODO DE FILTRACIÓN.....	64
3.8.3.VARIACIÓN DE LA TEMPERATURA	65
3.8.4.VARIACIÓN DE LA VELOCIDAD DE AGITACIÓN	67
3.9.PRECISIÓN DEL SISTEMA	69
CAPÍTULO IV	70
4.CONCLUSIONES.....	70
CAPÍTULO V	72
5.RECOMENDACIONES	72
CAPÍTULO VI	73
6. RESUMEN.....	73
SUMARY.....	75
CAPÍTULO VII	75
7. BIBLIOGRAFÍA.....	77
CAPÍTULO VIII	82
ANEXOS.....	82

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla N°1.	Tiempo de Ejecución, Aplicabilidad y Actividades para Cada Fase de la Calificación de Instrumentos Analíticos.....	18
Tabla N°2.	Características Analíticas Típicas Utilizadas para la Validación de Métodos.....	25
Tabla N°3.	Límites de aceptación para cada una de las unidades analizadas (tabletas no recubiertas).....	42
Tabla N°4.	Límite de aceptación para las soluciones combinadas (tabletas no recubiertas).....	42
Tabla N°5.	Límite de aceptación en HCl 0.1N pH 6.8.....	43
Tabla N° 6.	Límite de aceptación en buffer fosfato.....	44
Tabla N° 7.	Criterios de Aceptación para la validación del método de disolución...	54
Tabla N° 8.	Resultados de la Disolución de Prednisona USP en la Calificación de Desempeño del Disolutor ATG de Qualipharm Laboratorio Farmacéutico.....	56
Tabla N° 9.	Resultados del Barrido de Placebo, Estándar y Levetiracetam Tabletas para la Especificidad en la Validación del Método de Disolución de Qualipharm Laboratorio Farmacéutico.....	57
Tabla N° 10.	Resultados de las absorbancias de Levetiracetam a 5 concentraciones para la Linealidad en la Validación del Método de Disolución de Qualipharm Laboratorio Farmacéutico.....	58
Tabla N° 11.	Resultados de las absorbancias de recuperación de Levetiracetam a 3 concentraciones para la Exactitud en la Validación del Método de Disolución de Qualipharm Laboratorio Farmacéutico.....	59
Tabla N° 12.	Resultados del porcentaje de Levetiracetam Tabletas para la Repetibilidad en la Validación del Método de Disolución de Qualipharm Laboratorio Farmacéutico.....	60
Tabla N° 13.	Resultados del porcentaje de Levetiracetam Tabletas para la Precisión Intermedia en la Validación del Método de Disolución de Qualipharm Laboratorio Farmacéutico.....	61
Tabla N° 14.	Resultados del porcentaje de Levetiracetam Tabletas en refrigeración para la Robustez en la Validación del Método de Disolución de Qualipharm Laboratorio Farmacéutico.....	62

Tabla N° 15.	Resultados del porcentaje de Levetiracetam Tabletas a Temperatura Ambiente para la Robustez en la Validación del Método de Disolución de Qualipharm Laboratorio Farmacéutico.....	63
Tabla N° 16.	Resultados del porcentaje de Levetiracetam Tabletas con soluciones filtradas para la Robustez en la Validación del Método de Disolución de Qualipharm Laboratorio Farmacéutico.....	64
Tabla N° 17.	Resultados del porcentaje de Levetiracetam Tabletas a 35°C para la Robustez en la Validación del Método de Disolución de Qualipharm Laboratorio Farmacéutico.....	65
Tabla N° 18.	Resultados del porcentaje de Levetiracetam Tabletas a 39°C para la Robustez en la Validación del Método de Disolución de Qualipharm Laboratorio Farmacéutico.....	66
Tabla N° 19.	Resultados del porcentaje de Levetiracetam Tabletas a 45 rpm para la Robustez en la Validación del Método de Disolución de Qualipharm Laboratorio Farmacéutico.....	67
Tabla N° 20.	Resultados del porcentaje de Levetiracetam Tabletas a 55 rpm para la Robustez en la Validación del Método de Disolución de Qualipharm Laboratorio Farmacéutico.....	68
Tabla N° 21.	Resultados de las absorbancias del estándar de Levetiracetam para la Precisión del sistema en la Validación del Método de Disolución de Qualipharm Laboratorio Farmacéutico.....	69

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico N°01. Linealidad de levetiracetam a diferentes concentraciones	58
------------------------------------------------------------------------------	----

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Componentes de la Calidad de Datos.....	15
Figura 2. Datos para la Validación.....	38

ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo N° 01.	Resultados de la calificación de instalación del Disolutor ATG de Qualipharm Laboratorio Farmacéutico.....	82
Anexo N° 02.	Resultados de la calificación de operación del Disolutor ATG de Qualipharm Laboratorio Farmacéutico.....	84
Anexo N° 03.	Disolutor ATG Dissolution Systems de Qualipharm Laboratorio Farmacéutico.....	86
Anexo N° 04.	Nivelación del Disolutor ATG Dissolution Systems de Qualipharm Laboratorio Farmacéutico.....	87
Anexo N° 05.	Control de temperatura del Disolutor ATG y del medio de Disolución.....	88
Anexo N° 06.	Control de la velocidad de las paletas del Disolutor ATG.....	89
Anexo N° 07.	Prednisona USP.....	90
Anexo N° 08.	Disolución de prednisona USP.....	91
Anexo N° 09.	Disolución de levetiracetam tabletas.....	92

INTRODUCCIÓN

La calificación de Equipos y Validación de Métodos empleados en la elaboración de Productos en la Industria Farmacéutica responde a la necesidad de cumplir estándares de Certificación de Calidad cada vez más exigentes, para obtener productos seguros y de calidad. QUALIPHARM LABORATORIO FARMACÉUTICO continúa implementando las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM), a sus Métodos y Procedimientos con el fin de estandarizar los Procesos de Producción de Fármacos.

La calificación es la acción de evaluar y documentar las cualidades o características de los sistemas, equipos e instalaciones que funcionen correctamente y que se obtienen los resultados esperados. El concepto de Calificación solo aplica para evaluaciones hechas a instalaciones (áreas), equipos y sistemas.

El concepto de validación se remonta a la década del sesenta, en donde las prácticas de calidad se remitían al producto terminado, dando como resultado productos que no cumplían con sus especificaciones de uniformidad de contenido, contaminación cruzada y otros aspectos de interés, situación que se mantuvo por mucho tiempo, causando importantes problemas de salud.

Años más tarde, la Food and Drug Administration (FDA), centró sus esfuerzos hacia la elaboración de políticas destinadas al estudio del proceso, más que al del producto. Esto fue rápidamente asimilado por la Industria Farmacéutica, que ante la necesidad de contar con procesos de fabricación estandarizados, comprobados y reproducibles, comenzó a apuntar en este sentido las actividades destinadas a la implementación de la calidad. De este modo nació el concepto de Calificación de Equipos y Validación de Procesos, los cuales se define respectivamente: “Establecer evidencia documentada de que un equipo funciona

correctamente. Corresponde a realizar pruebas o ensayos a un equipo que es vital en un proceso de fabricación, comparar los resultados contra especificaciones o normas de calidad internacionales o nacionales y así determinar si es apto para asegurar un producto final de calidad”; y “Programa documentado que proporciona un alto grado de seguridad, que un proceso específico genera consistentemente un producto que cumple con las especificaciones y atributos de calidad predeterminados”. (1)

La calificación de los equipos que participan en la manufactura de medicamentos, tiene como objetivo asegurar que es adecuado para el trabajo que realiza, que su instalación y operación cumple con los requisitos indicados por el fabricante y funciona bajo condiciones de seguridad. Por último, que el desempeño del equipo es óptimo, es decir, los parámetros del producto se mantienen durante el proceso productivo, y cada lote tiene las mismas características. (16)

El proceso de calificación de los equipos fue realizado en tres etapas consecutivas: la calificación de la instalación del equipo (IQ), la calificación de la operación del equipo (OQ) y la calificación del desempeño o funcionamiento del equipo (PQ). Los métodos analíticos se clasifican en varias categorías para su validación. Los métodos que son objeto de estudio en el presente trabajo pertenecen a la categoría I y se clasifican como "métodos cuantitativos para la determinación del principio activo como materia prima o en formulaciones farmacéuticas. Los parámetros de validación que se deben considerar varían según los requisitos legales exigidos por distintas organizaciones. Según la literatura consultada, para este tipo de método de Disolución deben evaluarse la linealidad, la sensibilidad, la exactitud, la precisión y la selectividad. (7)

Un sistema calificado y validado es un sistema estable en el tiempo, ya que entrega un producto homogéneo y reproducible. Es por eso que en el marco de las BPM, un proceso validado permite asegurar la calidad del producto final. Es por ello que QUALIPHARM LABORATORIO FARMACÉUTICO S.A. considera de gran valor e importancia el

desarrollo de calificación del disolutor y validación del método de disolución, para dar el punto de partida a la aplicación del Plan Maestro de Validación.

CAPÍTULO I

1. PARTE TEÓRICA

1.1.CALIFICACIÓN DE INSTRUMENTOS ANALÍTICOS

Una de las prácticas que se menciona en las Guías de las Normas GMP (Good Manufacturing Practices) para desarrollar estos procesos de calidad en la Industria Farmacéutica es a través de la calificación y validación, herramienta que nos da la certeza de tener un proceso más eficiente y con menor ocurrencia de reprocesos y pérdidas. (9)

El hecho de contar con los procesos validados no sólo significa para una Industria Farmacéutica tener productos de calidad que le permitan garantizar su efectividad para entrar y mantenerse en el exigente mercado Farmacéutico, sino también significa un valioso ahorro en tiempo y dinero, ya que se minimizan los riesgos de perder lotes de producción por errores generados durante el transcurso de la fabricación. (3)

En la industria farmacéutica se usa una gran variedad de equipos e instrumentos de laboratorio y sistemas analíticos computarizados, desde simples evaporadores de nitrógeno hasta tecnologías complejas multifuncionales para adquirir datos que ayuden a garantizar que los productos son aptos para su uso previo. El objetivo de un analista es obtener en forma constante datos confiables y válidos que sean adecuados para el fin previsto. Dependiendo de las aplicaciones, los usuarios validan sus procedimientos, calibran los instrumentos y realizan controles adicionales de instrumentos, tales como las pruebas de aptitud del sistema y análisis de muestras para control de calidad del proceso analítico, con

el fin de garantizar que los datos adquiridos son confiables. Con la creciente sofisticación y automatización de los instrumentos analíticos, a los usuarios se les exige cada vez más la calificación de los instrumentos.

A diferencia de las actividades de validación de métodos y de aptitud del sistema, la calificación de instrumentos analíticos (AIQ, por sus siglas en inglés) carece en la actualidad de guías o procedimientos específicos. En la calificación de instrumentos se han usado diversos enfoques que requieren un número variable de recursos y generan cantidades de documentación que difieren ampliamente. Este capítulo brinda un enfoque científico a la AIQ y la considera como uno de los componentes principales requeridos para generar datos confiables y repetibles. Cabe anotar que el rigor aplicado al proceso de calificación dependerá de la complejidad y el uso previsto de los instrumentos. Este enfoque enfatiza el papel de la AIQ en el proceso general de obtención de datos confiables de los instrumentos analíticos. (6)

En este capítulo, el término validación se usa para procesos de fabricación, procedimientos analíticos y de software, y el término calificación se emplea para instrumentos. Por lo tanto, la frase "calificación de instrumentos analíticos" (AIQ) se usa para el proceso de garantizar que un instrumento es adecuado para el uso al que está destinado. (8)

1.1.1. COMPONENTES DE LA CALIDAD DE LOS DATOS

Existen cuatro componentes críticos involucrados en la generación de datos confiables y repetibles (datos de calidad). La *Figura 1* muestra estos componentes como actividades en capas dentro de un triángulo de calidad. Cada capa influye en la calidad general. La calificación de instrumentos analíticos constituye la base para generar datos de calidad. Los otros componentes esenciales para generar datos de calidad son la validación del método analítico, las pruebas de aptitud del sistema y las muestras control. Estos componentes de la calidad se describen a continuación. (2)



Figura 1. COMPONENTES DE LA CALIDAD DE DATOS

1.1.1.1. Calificación de instrumentos analíticos

La AIQ es la colección de pruebas documentadas de que un instrumento se desempeña adecuadamente para el uso previsto. El uso de un instrumento calificado en los análisis contribuye a la confianza en la validez de los datos generados. (6)

1.1.1.2. Validación del Método Analítico

La validación del método analítico es la colección de las pruebas documentadas de que un procedimiento analítico es apto para su uso previsto. El uso de un procedimiento validado con instrumentos analíticos calificados ofrece la confianza de que el procedimiento genera datos de prueba de calidad aceptable. (6)

1.1.1.3.Pruebas de Aptitud del Sistema

Las pruebas de aptitud del sistema verifican que el sistema se desempeñe de acuerdo con los criterios fijados en el procedimiento. Estas pruebas se efectúan junto con los análisis de la muestra para garantizar que el desempeño del sistema es aceptable en el momento de la prueba. (6)

1.1.1.4.Muestras Control.

Muchos analistas efectúan sus pruebas en instrumentos estandarizados mediante el uso de materiales de referencia y/o estándares de calibración. Algunos analistas requieren también la inclusión de muestras de control que brinden un aseguramiento continuo o durante el proceso de desempeño adecuado de la prueba. De esta manera, la AIQ y la validación del método analítico contribuyen a la calidad del análisis antes de que los analistas lleven a cabo las pruebas. Las pruebas de aptitud del sistema y los análisis de muestras control ayudan a garantizar la calidad de los resultados analíticos *inmediatamente antes o durante* el análisis de la muestra. (6)

1.1.2. PROCESO DE CALIFICACIÓN DE INSTRUMENTOS ANALÍTICOS

La calificación es la acción de comprobar y documentar que cualquier instalación, sistema y equipo está instalado apropiadamente, y/o funciona correctamente y conduce a los resultados esperados. La calificación es a menudo una parte (etapa inicial) de la validación, pero los pasos individuales de calificación por sí solos no constituyen el proceso de validación. (17)

1.1.3. FASES DE CALIFICACIÓN

La calificación de instrumentos no es un único proceso continuo sino el resultado de varias actividades diferenciadas. Por conveniencia, estas actividades se pueden agrupar en cuatro fases: calificación del diseño (DQ, por sus siglas en inglés), calificación de instalación (IQ, por sus siglas en inglés), calificación operativa (OQ, por sus siglas en inglés) y la calificación del desempeño (PQ, por sus siglas en inglés). (13)

Algunas actividades de AIQ cubren más de una fase de calificación y los analistas podrían efectuarlas durante más de una de estas fases (*ver Tabla 1*). Sin embargo en muchos casos se precisa un orden específico para las actividades de AIQ; por ejemplo, la calificación de la instalación debe ocurrir primero con el fin de iniciar otras actividades de calificación. Las actividades de AIQ se deben definir y documentar. (13)

TABLA N° 1. TIEMPO DE EJECUCIÓN, APLICABILIDAD Y ACTIVIDADES PARA CADA FASE DE LA CALIFICACIÓN DE INSTRUMENTOS ANALÍTICOS

Calificación del Diseño	Calificación de la Instalación	Calidad Operativa	Calificación de Desempeño
Momento y Aplicación			
Antes de la adquisición de un nuevo modelo de instrumentos	Durante la instalación de cada instrumento (nuevo, viejo o existente sin calificar)	Después de la instalación o reparación importante de cada instrumento	Periódicamente a intervalos especificados para cada instrumentos
Actividades			
Garantía de la DQ del fabricante Garantía de disponibilidad de soporte adecuado por parte del fabricante.	Descripción	Parámetros fijos	Mantenimiento preventivo y reparaciones Establecer prácticas de operación, calibración, mantenimiento y control de cambios.
Aptitud del instrumento para uso en el laboratorio.	Servicios/instalaciones Montaje e instalación Red y almacenamiento de datos.	Entorno Almacenamiento de datos, copia de seguridad (backup) y archivo seguro.	
	Verificación de la instalación	Pruebas de las funciones del instrumento	Controles de desempeño

Fuente: FARMACOPEA DE LOS ESTADOS UNIDOS USP-NF 34

Nota: Las actividades mencionadas debajo de cada fase se efectúan por lo general como aparecen en la tabla. Sin embargo, en algunos casos puede ser apropiado llevar a cabo o combinar un actividad dada con otra fase. (13)

1.1.3.1. Calificación del diseño

La calificación del diseño (DQ) es la colección documentada de actividades que definen las especificaciones funcionales y operativas del instrumento y los criterios para la selección de

proveedor, basándose en el uso previsto del instrumento. La calificación del diseño (DQ) puede ser realizada no solo por el que desarrolla o fabrica del instrumento, sino también por el usuario. Por lo general, el fabricante es responsable del diseño robusto y de mantener la información que describe como esta fabricado (especificaciones de diseño, requisitos funcionales, etc.) y probado el instrumento analítico antes de despacharse a los usuarios. No obstante, el usuario debe asegurar que los instrumentos disponibles comercialmente (comercial off-the-shelf; COTS, por sus siglas en inglés) son adecuados para el uso al que están destinados y que el fabricante ha adoptado un sistema de calidad que garantiza un equipo confiable. Los usuarios deben determinar también la capacidad del fabricante para dar soporte a la instalación, servicio y capacitación. Esta determinación podría facilitarse por la interacción previa del usuario con el fabricante. (4)

1.1.3.2. Calificación de la instalación

La calificación de la instalación (IQ) es la documentación de actividades necesarias para establecer que un instrumento se entrega como fue diseñado y especificado y esta debidamente instalado en el entorno seleccionado, y que este entorno es adecuado para el instrumento. La IQ se aplica a un instrumento nuevo o de segunda mano, o a cualquier instrumento existente que no ha sido calificado anteriormente. Partes relevantes de la IQ se aplican también a un instrumento calificado que haya sido transportado a otro sitio o este siendo reinstalado por otras razones, tal como un almacenamiento prolongado. (4)

a) Descripción

Proporcionar una descripción del instrumento o del conjunto de componentes del instrumento, incluyendo el fabricante, el modelo, el número de serie, la versión del software y la ubicación. Usar planos y diagramas de flujo de ser necesario. (4)

Entrega del instrumento.- Asegurar que el instrumento, el software, los manuales, los suministros y cualquier otro accesorio del instrumento lleguen según se especifique en la orden de compra y que no hayan sufrido daños. En el caso de un instrumento de segunda mano o ya existente, se deben obtener los manuales y la documentación. (4)

b) Servicios/Instalaciones/Entorno

Verificación que el lugar de instalación cumpla satisfactoriamente con los requisitos ambientales especificados por el fabricante. (6)

c) Montaje e Instalación

Ensamblar e instalar el instrumento y efectuar cualquier diagnóstico o prueba preliminar. El montaje e instalación deben ser hechos por el fabricante, proveedor, ingenieros especializados o personal interno calificado. Las pruebas y guías de instalación establecidas por el fabricante proporcionan una valiosa referencia para determinar la aceptación del instrumento. Cualquier hecho anormal observado durante el montaje e instalación comparados al fabricante o proveedor deban, no obstante, ser suplementados con criterios específicos del usuario. (4)

d) Red y Almacenamiento de Datos

Algunos sistemas analíticos requieren que los usuarios proporcionen las conexiones en red y las capacidades de almacenamiento de datos en el lugar de instalación. Cuando sea necesario, conectar el instrumento a la red y verificar su funcionalidad. (15)

e) Verificación de la Instalación

Efectuar los diagnósticos y pruebas iniciales del instrumento después de la instalación. (6)

1.1.3.3. Calificación operativa

Después de una IQ exitosa, el instrumento está listo para las pruebas OQ. La calificación operativa (OQ) es la colección documentada de las actividades necesarias para demostrar que un instrumento funcionará de acuerdo con su especificación operativa en el entorno seleccionado. Las actividades de prueba en la fase OQ pueden constar de los siguientes parámetros. (21)

a) Parámetros Fijos

Estas pruebas miden los parámetros invariables del instrumento, tales como longitud, altura, peso, entradas de voltaje, presiones aceptables y cargas. Si las especificaciones proporcionadas por el fabricante para estos parámetros satisfacen al usuario los requisitos de la prueba se pueden obviar. Sin embargo, si el usuario desea confirmar los parámetros, se pueden efectuar las pruebas en el sitio del usuario. Los parámetros fijos no cambian durante la vida del instrumento y por lo tanto no es necesario volver a determinarlos. (21)

b) Almacenamiento de Datos, Copia de Seguridad y Archivo Seguros

Cuando corresponda, probar el manejo seguro de datos, tal como almacenamiento, copia de seguridad, registro de auditoría y archivo en el sitio del usuario, de acuerdo con los procedimientos escritos. (21)

c) Pruebas de las Funciones del Instrumento

Las funciones del instrumento requeridas por el usuario se deben probar para verificar que el instrumento funcione según lo previsto por el fabricante. La información proporcionada por el fabricante es útil para identificar las especificaciones de estos parámetros y para el diseño de pruebas para evaluar los parámetros identificados. Los usuarios o sus representantes

calificados deben efectuar estas pruebas para verificar que el instrumento cumple con las especificaciones del fabricante o del usuario en el entorno de este último. (21)

La cantidad de pruebas OQ que tiene que pasar un instrumento depende de sus aplicaciones previstas. Por lo tanto, en este capítulo no se ofrecen pruebas OQ específicas para ningún instrumento o aplicación. Las pruebas analíticas de rutina no constituyen pruebas OQ. Las pruebas OQ están diseñadas específicamente para verificar que el instrumento funciona de acuerdo con las especificaciones en el entorno del usuario y puede no ser necesario repetirlas a intervalos regulares. Sin embargo, cuando el instrumento se somete a reparaciones o modificaciones mayores, las pruebas OQ y/o PQ relevantes se deben repetir para verificar que el instrumento sigue funcionando satisfactoriamente. Si un instrumento se lleva a otro sitio, se debe evaluar si es necesario repetir alguna prueba OQ. (21)

Las pruebas OQ pueden ser modulares e integrales. Las pruebas modulares de los componentes individuales de un sistema pueden facilitar el intercambio de dichos componentes sin recalificación. Las pruebas integrales, que involucra todo el sistema, también son aceptables. (21)

1.1.3.4. Calificación del desempeño

La calificación del desempeño (PQ) es la colección documentada de las actividades necesarias para demostrar que un instrumento se desempeña uniformemente de acuerdo con las especificaciones definidas por el usuario y es apropiado para el uso previsto después de haber efectuado las pruebas IQ y OQ, la calificación del desempeño demuestra la continua aptitud del instrumento para su uso previsto. La fase PQ puede incluir los siguientes parámetros. (19)

a) Control de Desempeño

Establecer una prueba o serie de pruebas para verificar el desempeño aceptable del instrumento para su uso previsto. Las pruebas PQ se basan por lo general en las aplicaciones típicas del instrumento en el sitio de uso y pueden consistir en el análisis estándares o componentes conocidos. Las pruebas se deben basar en métodos científicos y reflejar el uso general previsto para el instrumento. Algunas pruebas de aptitud del sistema o análisis con muestras control que se efectúa con comitantemente con las muestras de pruebas se pueden usar para demostrar que el instrumento se desempeña de manera adecuada. Las pruebas PQ pueden semejarse a las efectuadas durante la OQ, pero las especificaciones para sus resultados se pueden fijar de manera diferente de ser necesario. Sin embargo, las especificaciones del usuario para las pruebas PQ deben demostrar que el instrumento funciona sin problemas para las aplicaciones previstas. Como en el caso OQ, las pruebas PQ pueden ser modulares o integrales. (19)

La frecuencia de prueba depende de la robustez del instrumento y de la excentricidad de las pruebas efectuadas. Las pruebas pueden llevarse acabo sin programación por ejemplo, cada vez que se usa el instrumento. También se pueden programar a intervalos regulares. La experiencia con el instrumento puede influir en esta decisión. Podría ser útil repetir las mismas pruebas PQ cada vez que se usa el instrumento, para poder compilar la historia del desempeño del instrumento. Como alternativa, el instrumento se puede incluir en un sistema de soporte integrado para garantizar que permanezca calificado continuamente. Algunas pruebas de aptitud del sistema o análisis con muestras control que se efectúa con comitantemente con las muestras de prueba implica también que el instrumento se desempeña de manera adecuada. (19)

b) Mantenimiento Preventivo y Reparaciones

Cuando un instrumento deja de cumplir con las especificaciones de la prueba PQ puede requerir mantenimiento o reparación. Un mantenimiento preventivo periódico puede también estar recomendado para muchos instrumentos. Las pruebas PQ relevantes se deberían repetir después del mantenimiento o reparación para garantizar que el instrumento sigue calificado.

(14)

c) Prácticas de Operación, Calibración, Mantenimiento y Control de Cambio

Establecer prácticas para mantener y calibrar el instrumento. Cada actividad de mantenimiento y calibración se debe documentar.

1.2. VALIDACIÓN DE PROCEDIMIENTOS FARMACOPEICOS

Los procedimientos de prueba para la evaluación de los niveles de calidad de los artículos farmacéuticos están sujetos a diversos requisitos. Según el Artículo 501 de la Ley Federal de Alimentos Medicamentos y Cosméticos, los ensayos y especificaciones de la monografía de la Farmacopea de los Estados Unidos y el Formulario Nacional constituyen normas legales. Los reglamentos sobre Principios de Buenas Prácticas de Fabricación Vigentes requieren que los métodos de prueba que se utiliza para evaluar el cumplimiento de los artículos farmacéuticos con las especificaciones establecidas, deben cumplir normas adecuadas de exactitud y confiabilidad. Sin embargo, según estas reglamentaciones no se exige que los usuarios de los métodos analíticos descritos en UPS-NF validen la exactitud y confiabilidad de estos métodos, sino que solamente comprueben su aptitud bajo las condiciones concretas de uso. Al reconocer el carácter legal de las normas UPS y NF, es esencial, por lo tanto, que las propuestas para adoptar los procedimientos analíticos farmacopeicos nuevos o revisados, estén respaldadas por suficientes datos de laboratorio que documenten su validez. (21)

1.2.1. VALIDACIÓN

La validación de un procedimiento analítico es el proceso que establece, mediante estudios en laboratorio, que las características de desempeño del procedimiento cumplen los requisitos para las aplicaciones analíticas previstas. Las características de desempeño analítico habituales que deben considerarse en la validación de los tipos de procedimientos descritos en este documento se indican en la Tabla 2. (22)

Tabla N°2. CARACTERÍSTICAS ANALÍTICAS TÍPICAS UTILIZADAS PARA LA VALIDACIÓN DE MÉTODOS

CARACTERÍSTICAS PARA VALIDAR MÉTODOS
Límite de cuantificación
Linealidad
Intervalo
Robustez

Fuente: FARMACOPEA DE LOS ESTADOS UNIDOS USP-NF 34

En el caso de procedimientos farmacopeicos, puede resultar necesaria una nueva validación en las siguientes circunstancias: una presentación a la USP de un procedimiento analítico revisado o utilización de un procedimiento general establecido con un nuevo producto o materia. (13)

Los documentos de ICH aconsejan sobre la necesidad de realizar una nueva validación en las siguientes circunstancias: cambios en la síntesis del fármaco, cambios en la composición del producto farmacéutico y cambios en el procedimiento. (13)

1.2.2. CARACTERÍSTICAS DE DESEMPEÑO ANALÍTICO

1.2.2.1.Exactitud

a) Definición

La exactitud de un procedimiento analítico es la proximidad entre los resultados de la prueba obtenidos mediante ese procedimiento y el valor verdadero. La exactitud de un procedimiento analítico debe establecerse en todo su intervalo. (11)

b) Determinación

En la elaboración de un fármaco la exactitud puede determinarse mediante la aplicación del procedimiento analítico con respecto a un analítico de pureza conocida (por ejemplo, un Estándar de Referencia), o comparando los resultados del procedimiento con los de un segundo procedimiento bien caracterizado, cuya exactitud se hayan comprobado o definido.

En la valoración de un fármaco en un producto formulado, la exactitud puede determinarse mediante la aplicación del procedimiento analítico a mezclas sintéticas de los componentes del producto farmacéutico al que se haya añadido cantidades conocidas de analito dentro del intervalo del procedimiento. Si no resulta posible obtener muestras de todos los componentes del producto farmacéutico, se puede aceptar tanto el agregado de cantidades conocidas del analito al producto farmacéutico como la comparación de los resultados con los de un segundo procedimiento bien caracterizado, cuya exactitud haya sido comprobada o definida. (11)

En el análisis cuantitativo de impurezas, la exactitud debe evaluarse en muestras (del fármaco o producto farmacéutico) a las que se hayan agregado cantidades conocidas de impurezas. Cuando no sea posible obtener muestras de algunas impurezas o productos de

degradación, los productos deben compararse con los obtenidos mediante un procedimiento independiente. En ausencia de otra información puede resultar necesario calcular la cantidad de una impureza basándose en la comparación de su respuesta de cantidades iguales de la impureza y del fármaco (factor de respuestas relativas) debe ser utilizado siempre que se lo conozca. (11)

La exactitud se calcula como el porcentaje de recuperación de la cantidad valorada con respecto a la cantidad conocida de analito añadida a la muestra, o como la diferencia entre la media de la valoración y el valor verdadero aceptado, considerado los intervalos de confianza. (6)

Los documentos del ICH recomiendan que se evalúe la exactitud utilizando un mínimo de nueve determinaciones sobre un mínimo de tres niveles de concentración, cubriendo el intervalo especificado (es decir, tres concentraciones y tres determinaciones repetidas de cada concentración). (11)

La evaluación de la exactitud puede efectuarse de varias maneras, incluyendo la evaluación de la recuperación del analito (porcentaje de recuperación) en todo el intervalo de valoración, o evaluando la linealidad de la relación entre las concentraciones estimadas y las reales. El criterio estadístico de preferencia es que el intervalo de confianza para la pendiente este comprendido dentro de un intervalo alrededor de 1,0; o alternativamente, que el valor de la pendiente sea cercano a 1,0. En ambos casos, tanto el intervalo como la definición de cercanía deberían especificarse en el protocolo de validación. El criterio de aceptación dependerá de la valoración de su variabilidad, y del producto. No es aceptable establecer un criterio de aceptación basado en la falta de significancia estadística para la hipótesis nula de que la pendiente es 1,0. (21)

1.2.2.2.Precisión

a) Definición

La precisión de un procedimiento analítico es el grado de concordancia entre los resultados de las pruebas individuales cuando se aplica en el procedimiento repetidamente a múltiples muestreos de una muestra homogénea. La precisión de un procedimiento analítico habitualmente se expresa como la desviación estándar o la desviación estándar relativa (coeficiente de variación) de una serie de mediciones. La precisión puede ser una medida del grado de reproducibilidad o de receptibilidad del procedimiento analítico en condiciones normales de operación. (18)

En este contexto, la reproducibilidad se refiere al uso de del procedimiento analítico en diferentes laboratorios, como por ejemplo en un estudio en colaboración. La precisión intermedia (también conocida como tolerancia o fortaleza) expresa la valoración dentro de un laboratorio, por ejemplo en diferentes días, con diferentes analistas o con equipo diferente dentro del mismo laboratorio. La receptibilidad se refiere a la utilización del procedimiento analítico en un laboratorio durante un periodo de tiempo corto realizado por el mismo analista con el mismo equipo. (18)

b) Determinación

La precisión de un procedimiento analítico se determina mediante el análisis de un número suficiente de alícuotas de una muestra homogénea que permita calcular estadísticamente estimaciones validas de la desviación estándar o de la desviación estándar relativa (coeficiente de variación). Los análisis en este contexto son análisis independientes de muestras que se han llevado a cabo mediante el procedimiento analítico completo, desde la preparación de las muestras hasta el resultado final de las pruebas. (18)

Los documentos de ICH recomiendan que se evalué la receptibilidad utilizando un mínimo de nueve determinaciones que cubran el intervalo especificado para el procedimiento (es decir, tres concentraciones y tres determinaciones repetidas de cada concentración, o usando un mínimo de seis determinaciones al 100% de la concentración de prueba). (13)

1.2.2.3.Especificidad

a) Definición

Los documentos del ICH definen especificidad como a capacidad de evaluar de manera inequívoca el analito en presencia de aquellos componentes cuya presencia resulta previsible, tales como impurezas, productos de degradación y componentes de la matriz. La falta de especificidad de un procedimiento analítico individual puede compensarse usando otros procedimientos analíticos complementarios. [NOTA- Otras autoridades internacionales de reconocido prestigio (IUPAC, AOAC-I), han preferido el termino “selectividad” reservando “especificidad” para procedimientos que resulten completamente selectivos.] Para las pruebas que indican a continuación, la definición anterior tiene las siguientes implicancias:

- ❖ Pruebas de Identificación: Garantizan la identidad del analito.
- ❖ Pruebas de pureza: Garantiza que todos los procedimientos analíticos efectuados permiten declarar con exactitud el contenido de impureza de un analito (por ejemplo, prueba de sustancias relacionadas, límite de metales pesados, impurezas orgánicas volátiles).
- ❖ Valoraciones: Proporcionan un resultado exacto, que permite una declaración exacta del contenido o potencia del analito en una muestra. (12)

b) Determinación

En análisis cualitativos (pruebas de identificación), debe demostrarse la capacidad de distinguir compuestos de estructura estrechamente relacionada cuya presencia resulta probable. Esta capacidad debería confirmarse mediante la obtención de resultados positivos a partir de muestras que contengan el analito (quizás mediante comprobación de un material de referencia conocido), junto con resultados negativos de muestras que no contengan dicho analito, y mediante la confirmación de que no se obtiene una respuesta positiva de materiales con estructura similar o estrechamente relacionada a la del analito. (12)

En un procedimiento analítico para impurezas, la especificidad puede establecerse mediante la adición del fármaco o producto farmacéutico de una cantidad conocida de impurezas en concentraciones adecuadas, y la demostración de que estas impurezas se determinan con exactitud y precisión adecuadas. (12)

En una valoración, la demostración de especificidad requiere evidencia de que el procedimiento no resulta afectado por la presencia de impurezas o excipientes. En la práctica, esto puede hacerse agregado al fármaco o producto farmacéutico una cantidad conocida de excipientes o de impurezas en concentraciones adecuadas, y demostrando que el resultado del análisis no resulta afectado por la presencia de estos materiales extraños. (12)

Si no se dispone de estándares de impureza o de los productos de degradación, puede mostrarse la especificidad comparando los resultados de las pruebas de muestras que contengan impurezas o productos de degradación con los de un segundo procedimiento bien caracterizado por ejemplo, un procedimiento farmacopeico u otro procedimiento validado. Estas comparaciones deberían incluir muestras sometidas a condiciones forzadas relevantes por ejemplo, luz, calor, humedad, hidrólisis ácida y alcalina, oxidación. En una valoración, deben compararse los resultados; en pruebas de impureza cromatografía, deben compararse los perfiles de impurezas. (12)

Los documentos de ICH afirman que cuando se realizan los procedimientos cromatográficos, deberán presentarse cromatogramas representativos para demostrar el grado de selectividad y los picos deberán identificarse adecuadamente. Las pruebas de impureza de picos (por ejemplo, utilizando arreglo de yodos o espectrometría de masas) pueden resultar útiles para demostrar que el pico cromatográfico del analito no puede atribuirse a más que un solo componente. (12)

1.2.2.4.Límite de detección

a) Definición

El límite de detección es una característica de las pruebas de límite. Es la cantidad mínima de analito en una muestra que puede detectarse, aunque no necesariamente cuantificarse, en las condiciones experimentales indicadas. Las pruebas de límite simplemente comprueban que la cantidad de analito se encuentra por encima o por debajo de un nivel determinado. El límite de detección se expresa habitualmente de forma de concentración de analito (por ejemplo, porcentaje, partes por billón) en la muestra. (13)

b) Determinación

Para procedimientos no instrumentales el límite de detección se determina generalmente mediante el análisis de muestras con concentraciones conocidas de analito, estableciendo el nivel mínimo del analito que puede detectarse confiablemente. (13)

Para procedimientos instrumentales, se puede utilizar el mismo enfoque que para procedimientos no instrumentales. En el caso de procedimientos presentados como candidatos a procedimientos farmacopeicos oficiales, casi nunca es necesario determinar el límite de detección real. Por el contrario, debe demostrarse que límite de detección es lo suficientemente bajo mediante el análisis de muestras con concentraciones conocidas de

analito superiores e inferiores a nivel de detección requerido. Por ejemplo, si se requiere detectar una impureza con una concentración de 0,1%, debería demostrarse que el procedimiento detectará de modo confiable la impureza esa concentración. (13)

En el caso de procedimientos analíticos instrumentales que presentan ruido de fondo, los documentos ICH describen un enfoque usual, que consiste en comparar las señales medidas a partir de muestras con bajas concentraciones conocidas de analito con las de muestras blanco. Se establece la concentración mínima a la que puede detectarse confiablemente un analito. Las relaciones señalan ruido habitualmente aceptables son de 2:1 o 3:1. Otros enfoques dependen de la determinación de la pendiente de la curva de calibración y la desviación estándar de las respuestas. Independientemente del método utilizado, el límite de detección debería validarse posteriormente mediante el análisis de un número adecuado de muestras preparadas al límite de detección o que se sabe que están cerca de dicho límite. (13)

1.2.2.5.Límite de cuantificación

a) Definición

Es la mínima cantidad de analito en una muestra que se puede determinar con precisión y exactitud aceptables en las condiciones experimentales indicadas. El límite de cuantificación es una serie de características de las valoraciones cuantitativas de compuestos que se encuentran en baja concentración en la matriz de una muestra, tales como: impurezas en fármacos al granel y productos de degradación en productos farmacéuticos terminados. El límite de cuantificación se expresa habitualmente en forma de concentración de analito (por ejemplo, porcentaje, partes por billón) en la muestra. (13)

b) Determinación

Para procedimientos no instrumentales, el límite de cuantificación se determina habitualmente mediante el análisis de muestras con concentraciones conocidas de analito, estableciendo el nivel mínimo del analito, que se puede determinar con exactitud y precisión aceptables.

Para procedimientos instrumentales, se puede utilizar el mismo enfoque que para procedimientos no instrumentales. En el caso de procedimientos presentados como candidatos a procedimientos farmacopeicos oficiales, casi nunca resulta necesario determinar el límite de cuantificación real. Por el contrario, debe demostrarse que el límite de cuantificación es lo suficientemente bajo mediante el análisis de muestras con concentraciones conocidas de analito superior e inferior al nivel de cuantificación. Por ejemplo, si se requiere analizar un analito a una concentración de 0,1 mg por tableta, debería demostrarse que el procedimiento cuantificara de modo confiable el analito a esa concentración. (13)

En el caso de procedimientos analíticos instrumentales que presenta ruido de fondo, los documentos de ICH describen un enfoque común, que consiste en comparar las señales medidas a partir de muestra con baja concentraciones conocidas de analito con las de muestras blanco. Se establece la concentración a la que puede cuantificarse confiablemente un analito. Una relación señal a ruido habitualmente aceptables es de 10:1. Otros enfoques dependen de la determinación de las respuestas del enfoque utilizado, el límite de cuantificación debería validarse posteriormente mediante el análisis de un número adecuado de muestras que se sepa que están cerca del límite de cuantificación o fueron preparadas a este límite. (13)

1.2.2.6.Linealidad e intervalo

a) Definición de Linealidad

La linealidad de un procedimiento analítico es su capacidad para obtener resultados de prueba que sean proporcionales ya sean directamente, o por medio de una transformación matemática bien definida, a la concentración de analito en muestras en un intervalo dado. En esta sección, “la linealidad” se refiere a la linealidad de la relación entre la concentración y la medida de valoración. En algunos casos, para lograr la linealidad puede ser necesario transformar la concentración y/o la medida. Las transformaciones posibles pueden incluir el logaritmo, la raíz cuadrada o la recíproca, aunque otras transformaciones son aceptables. Si se puede lograr la linealidad, se puede utilizar un modelo no lineal. El objetivo es obtener un modelo que describa con precisión la relación de concentración en función de la respuesta, ya sea lineal o no lineal. (5)

b) Definición de Intervalo

El intervalo de un procedimiento analítico es la amplitud entre las concentraciones inferiores y superior de analito (incluyendo estos niveles) en la cual se puede determinar analito con un nivel adecuado de precisión, exactitud, linealidad utilizando el procedimiento según se describe por escrito. El intervalo se expresa normalmente en las mismas unidades que los resultados de la prueba (por ejemplo, porcentaje, partes por millón) obtenidos mediante el procedimiento analítico. (5)

c) Determinación de Linealidad e Intervalo

La linealidad debe establecerse en el intervalo completo del procedimiento analítico. Debería establecerse inicialmente mediante examen visual de un gráfico de señales como función de concentración de analito del contenido. Si parece existir una relación lineal, los

resultados de la prueba deberían establecerse mediante métodos estadísticos adecuados (por ejemplo, mediante al cálculo de una línea de regresión por el método de los cuadrados mínimos). Los datos obtenidos a partir de la línea de regresión pueden ser útiles para proporcionar estimaciones matemáticas del grado de linealidad. Se debería presentar el coeficiente de correlación, la intersección con el eje de ordenadas, la pendiente de la línea de regresión y la suma de los cuadrados residuales. (5)

El intervalo del procedimiento se valida verificando que el procedimiento analítico proporciona precisión, exactitud y linealidad aceptables cuando se aplica a muestra que se contienen el analito en los extremos del intervalo, al igual que dentro del intervalo. (6)

La ICH recomienda que para establecer la linealidad, utilicen normalmente un mínimo de cinco concentraciones. También recomiendan que se considere los intervalos especificados mínimos que se indican a continuación:

- ❖ *Valoraciones de un Fármaco* (o de un producto terminado) de 80% a 120% de la concentración de la prueba.
- ❖ *Determinación de una Impureza*: de 50% a 120% del criterio de aceptación.
- ❖ *Para uniformidad del Contenido*: un mínimo de 70% a 130% de la concentración de la prueba, a no ser que se justifique en intervalo más amplio y más apropiado, basándose en la naturaleza de la forma farmacéutica (por ejemplo, inhaladores de dosis fija).
- ❖ *Para pruebas de Disolución*: +20% por encima del intervalo especificado (por ejemplo, si los criterios de aceptación de un producto de liberación controlada cubren una región que varía 20% después de 1 hora a 90% después de 24 horas, el intervalo validado sería de 0% a 110% de la cantidad declarada). (5)

1.2.2.7. Robustez

a) Definición

La robustez de un procedimiento analítico es una medida de su capacidad para no ser afectado por variaciones pequeñas, aunque deliberadas, en los parámetros del procedimiento indicados en la documentación, y provee una indicación de su aptitud durante condiciones normales de uso. La robustez puede determinarse durante la etapa de desarrollo del procedimiento analítico. (13)

b) Aptitud del sistema

Si las mediciones son susceptibles a variaciones en condiciones analíticas, estas deben controlarse adecuadamente o incluirse en el procedimiento una advertencia. Variaciones típicas son la estabilidad de soluciones analíticas, diferentes equipos y diferentes analistas. Una consecuencia de la evaluación de la tolerancia y la robustez debería ser que se establezca una serie de parámetros de aptitud de sistema para asegurar que la validez del procedimiento analítico se mantiene cada vez que se usa. En la cromatografía de líquidos, las variaciones habituales son el pH de la fase móvil, la composición de la fase móvil, diferentes lotes o proveedores de las columnas, la temperatura y la velocidad de flujo. En el caso de cromatografía de gases, son variaciones típicas diferentes lotes o proveedores de columnas, la temperatura y la velocidad del flujo. (13)

Las pruebas de aptitud del sistema se basan en el concepto de que el equipo, el sistema electrónico, las operaciones analíticas y las muestras a analizar constituyen un sistema integral que puede evaluarse como tal. Los parámetros de prueba de la aptitud del sistema que deben establecerse para un procedimiento específico dependen del tipo de procedimiento que se está evaluando. Son especialmente importantes en el caso de procedimientos cromatográficos. (13)

1.3. DATOS REQUERIDOS PARA LA VALIDACIÓN

Los requisitos de las pruebas farmacopeicas varían desde determinaciones analíticas muy rigurosas hasta evaluaciones subjetivas de atributos. Considerando esta amplia variedad, es lógico que diferentes procedimientos de prueba requieran diferentes esquemas de validación. Este capítulo cubre solo las categorías de prueba más habituales para las que se exigen datos de validación. Estas categorías se indican a continuación. (13)

1.3.1. CATEGORÍA I

Procedimientos analíticos para la cuantificación de los componentes principales de fármacos a granel o ingredientes activos (incluyendo conservantes) en productos farmacéuticos terminados. (13)

1.3.2. CATEGORÍA II

Procedimientos analíticos para la determinación de impurezas en fármacos a granel o productos de degradación en productos farmacéuticos terminados. Estos procedimientos incluyen análisis cuantitativo y pruebas de límite. (13)

1.3.3. CATEGORÍA III

Procedimientos analíticos para la determinación de las características de desempeño (por ejemplo, disolución, liberación de fármacos). (13)

1.3.4. CATEGORÍA IV

Pruebas de identificación.

Por cada categoría, se requiere diferente información analítica. En la Figura 2 se indican los datos que normalmente se requieren para cada una de estas categorías. (13)

Los procedimientos generales ya establecidos (por ejemplo, determinación volumétrica de agua, endotoxinas bacterianas) deben verificarse para establecer su aptitud para el uso, tales como su exactitud (y la ausencia de posibles interferencias) cuando se utilizan para un producto nuevo o materia prima nueva. (13)

La validez de un procedimiento analítico puede verificarse solo mediante estudios de laboratorio. Por lo tanto la documentación de la finalización del éxito de dichos estudios constituye un requisito básico para determinar si un procedimiento es adecuado para sus aplicaciones previstas. Los procedimientos farmacopeicos oficiales también están sujetos a reglamentos que requieren la demostración de aptitud en las condiciones reales de uso. (13)

Características de Desempeño Analítico	Categoría II				
	Categoría I	Análisis Cuantitativo	Pruebas de Limite	Categoría III	Categoría IV
Exactitud	Si	Si	*	*	No
Precisión	Si	Si	No	Si	No
Especificidad	Si	Si	Si	*	Si
Limite de Detención	No	No	Si	*	No
Limite de Cuantificación	No	Si	No	*	No
Linealidad	Si	Si	No	*	No
Intervalo	Si	Si	*	*	No

Pueden requerirse, dependiendo de la naturaleza de la prueba específica.

Figura 2. DATOS PARA LA VALIDACIÓN

1.4. DISOLUCIÓN

Prueba física en la cual se mide la capacidad que tiene tanto el fármaco puro (disolución intrínseca), como el que está contenido en una forma farmacéutica sólida, para disolverse en un medio determinado y bajo condiciones experimentales controladas. (10)

1.4.1. COMPONENTES DEL EQUIPO DE DISOLUCIÓN

a) Aparato 1 (Aparato con Canastilla)

El aparato 1 consiste de: un vaso, con o sin tapa, de vidrio u otro material y transparente; un motor; un eje propulsor metálico y una canastilla cilíndrica. El vaso esta parcialmente sumergido en un baño de agua adecuada de cualquier dimensión conveniente o recibe calor de un dispositivo adecuado, como por ejemplo una camisa de calentamiento. (13)

Durante el transcurso de la prueba el baño de agua o el dispositivo de calentamiento mantiene la temperatura de vaso a 37 ± 0.5 grados y garantizar que el fluido de baño se mantenga en movimiento suave y constante ninguna parte del equipo ni el entorno en el cual esta colocado aumenta significativamente el movimiento, agitación o vibración por encima de los producidos por el elemento de agitación que gira con suavidad. (13)

b) Aparato 2 (Aparato con Paleta)

Emplear el aparato 2 como elemento de agitación una paleta compuesta por un aspa y un eje. Colocar el eje propulsor de forma tal que su eje central guarde una distancia máxima de 2mm con respecto a cualquier punto del eje vertical del vaso y rote suavemente sin fluctuaciones significativas que pudieran afectar los resultados. La Línea central vertical del aspa esta alineada con el eje propulsor de forma tal que el extremo inferior del aspa esta nivelado con el extremo inferior del eje propulsor. (13)

La disolución *in vitro*, se establece para asegurar consistencia lote a lote y como señal de problemas potenciales con la biodisponibilidad *in vivo*. (10)

1.4.2. TRES CATEGORÍAS DE ESTUDIOS DE DISOLUCIÓN

a) De un solo punto

Rutina de control de calidad, productos con alta solubilidad que se disuelven rápidamente.

b) Dos puntos

Como rutina de control de calidad para ciertos productos que se disuelven muy poco en agua, ej. Carbamacepina

c) Comparación de perfiles de disolución

Para aceptar la bioequivalencia, para requerimientos de exención de estudios de bioequivalencia. (10)

Como la prueba de desintegración no garantiza que la formulación libere el fármaco, se realiza la prueba de disolución ya que las tabletas deben primero disolverse en el Tracto gastrointestinal para absorberse. Frecuentemente la velocidad de absorción de un fármaco es determinada por la velocidad de disolución de las tabletas. Para los fármacos que tiene buena absorción en el tracto GI (los ácidos) deben de disolverse rápidamente. El estudio más confiable sería el de biodisponibilidad pero tiene inconvenientes como el tiempo requerido, se necesita personal altamente calificado, poca precisión entre las medidas y la fase adecuada de la enfermedad en la que se deba realizar. (10)

Los objetivos de disolución son que el fármaco se libere lo más cercano al 100% y que la velocidad de liberación del lote sea uniforme para que éstos sean clínicamente efectivos. (10)

El agua es el solvente preferido pero como a medida que se disuelve el fármaco cambia también el pH se debe agregar un buffer. El pH debe ser similar al que tendrá el fármaco en el sitio de absorción. Los medicamentos ácidos deben probarse en un medio ácido para mejor absorción por lo tanto deben disolver en el estómago o en la parte superior del TGI, aquí no convendría un pH superior a 7.4. Se pueden utilizar enzimas como la pepsina y la pancreatina para preparar fluidos de simulación gástrico o intestinal. Conviene que el volumen del medio sea de 4-5 veces superior al volumen de saturación o de utilizar mezclas hidroalcohólicas para fármacos poco solubles debido a las limitaciones de volumen del equipo utilizado, además los solventes no deben absorber, reaccionar o interferir con el fármaco a utilizar. (13)

La temperatura en el equipo debe ser de $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$. Alcanzar esta temperatura generalmente demora cerca de 2 horas. Se debe evitar la evaporación y formación de burbujas en el medio. Agitaciones altas o muy bajas no son deseables porque no producirían resultados congruentes. El análisis puede hacerse continuamente o en forma intermitente, en el último debe reponerse las alícuotas de volumen tomado. En el primero el muestreador y la bomba no deben proporcionar vibración ni un mayor volumen a la solución. En los aparatos de vasos múltiples no deben existir diferencias significativas de un vaso a otro. Las alícuotas se deben filtrar antes de hacer el análisis que debe ser selectivo para el fármaco. (20)

TABLA N°3. LÍMITES DE ACEPTACIÓN PARA CADA UNA DE LAS UNIDADES ANALIZADAS (TABLETAS NO RECUBIERTAS).

Etapa	# tabletas	Criterio
S1	6	Ninguna tableta no debe ser menor de Q+5%
S2	6	Promedio de 12 uds (S1 + S2) es igual o mayor que Q y ninguna unidad es menor que Q-15%
S3	12	Promedio de 24 uds (S1+ S2 +S3) es igual o mayor que Q, y no más de 2 uds son menores que Q-15%, y ninguna unidad es menor que Q-25%.

Fuente: FARMACOPEA DE LOS ESTADOS UNIDOS USP-NF 34

TABLA N°4. LÍMITE DE ACEPTACIÓN PARA LAS SOLUCIONES COMBINADAS (TABLETAS NO RECUBIERTAS).

Etapa	# tabletas	Criterio
S1	6	Cantidad promedio disuelto no menor que Q+10%
S2	6	Cantidad promedio disuelto (S1+S2) es igual o mayor que Q + 5%.
S3	12	Cantidad promedio disuelto (S1+S2+S3) es igual o mayor que Q

Fuente: FARMACOPEA DE LOS ESTADOS UNIDOS USP-NF 34

Los resultados se expresan como concentración del fármaco en el medio de disolución respecto al tiempo o como la cantidad de fármaco remanente respecto al tiempo, o el tiempo en que algún porcentaje del fármaco debe ser liberado, por ejemplo la hidroclorotiazida el 60% tiene que haberse liberado en 30 minutos. La gran desventaja de este criterio es que no cuestiona la cantidad remanente que quede faltando porque puede que el 60% se libere a los 5 minutos y el 40% varias horas después o nunca. Se recomienda utilizar el criterio de tiempo requerido para liberar del 80 al 90 % del fármaco. (20)

TABLA N°5. LÍMITE DE ACEPTACIÓN EN HCl 0.1N pH 6.8

Etapa	# tabletas	Criterio
A1	6	Ninguna tableta se ha disuelto más del 10%
A2	6	El promedio de 12 unidades (A1+A2) no excede el 10% disuelto y ninguna unidad disuelve más del 25%.
A3	12	El promedio de 24 uds (A1+A2+A3) no es mayor que 10%, y ninguna unidad disuelve en más del 25%.

Fuente: FARMACOPEA DE LOS ESTADOS UNIDOS USP-NF 34

TABLA N° 6. LÍMITE DE ACEPTACIÓN EN BUFFER FOSFATO

Etapa	# tabletas	Criterio
B1	6	Cada unidad se disuelve Q+5%
B2	6	El promedio de 12 uds (B1 +B2) es igual o mayor que Q, y ninguna unidad es menor de Q-15%
B3	12	El promedio de 24 uds (B1+b2+b3) is igual o mayor que Q, y no más de 2 uds son menores de Q-15%, y ninguna unidad es menor que Q-25%.

Fuente: FARMACOPEA DE LOS ESTADOS UNIDOS USP-NF 34

Q = Es la cantidad de fármaco disuelto especificado en la monografía individual, expresado como porcentaje del contenido rotulado. (20)

CAPÍTULO II

2. PARTE EXPERIMENTAL

2.1. LUGAR DE INVESTIGACIÓN

La presente investigación se llevó a cabo en el Departamento de Control de Calidad de Qualipharm Laboratorio Farmacéutico S.A.

2.2. MATERIALES, EQUIPOS Y REACTIVOS

2.2.1. MATERIALES DE LABORATORIO*

- ❖ Vasos de precipitación
- ❖ Termómetro
- ❖ Pipetas volumétricas
- ❖ Papel aluminio
- ❖ Papel absorbente

2.2.2. REACTIVOS

- ❖ Agua destilada
- ❖ Tabletas de prednisona RS de la USP de 10 mg
- ❖ Tabletas de levetiracetam de 500 mg

* Todos los Equipos y el material son previamente calibrados por: "PRECISION", "INEN" y "ELICROM"

2.2.3. EQUIPOS*

- ❖ Balanza analítica OHAUS, # Serie: 8329380662
- ❖ Disolutor ATG, # Serie: 101131
- ❖ Espectrofotómetro PERKIN-ELMER, # Serie: 77551P
- ❖ Termocupla RADLEYS DISCOVERY THECNOLOGY, # Serie: 2006T
- ❖ Ultrasonido ULTRASONIC CLEANER, # Serie: DSD150A2Q

2.3. TÉCNICAS Y MÉTODOS

2.3.1. CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN

Verificar el check list para una adecuada instalación:

- ❖ Condiciones ambientales del sitio trabajo del equipo
- ❖ Instalación eléctrica requerida
- ❖ Revisión del equipo
- ❖ Conexión del equipo a la fuente de poder

2.3.2. CALIFICACIÓN DE OPERACIÓN

Verificar el sistema de operación del equipo:

- ❖ Encendido y apagado del equipo
- ❖ Verificación de accesorios del equipo disolutor , de califica con la operación de seis vasos y seis paletas.
- ❖ Chequeo de la operación del equipo
- ❖ Conexión del equipo a la fuente de poder chequeo parámetros de calibración
- ❖ Pruebas de desafío (verificar el funcionamiento de los mensajes de error)

* Todos los Equipos y el material son previamente calibrados por: "PRECISION", "INEN" y "ELICROM"

2.3.3. CALIFICACIÓN DE DESEMPEÑO

Desarrollo de la Disolución de tabletas de Prednisona USP.

2.3.4. DISOLUCIÓN DE PREDNISONA

Para el ensayo de disolución se utilizará como material de referencia las pastillas de: PREDNISONA TABLETS RS de la USP 10 mg de contenido nominal por tableta.

No. Catálogo	1559505
Lote	QOH398
Fecha de vencimiento	28 de febrero del 2013

2.3.4.1. Condiciones de Operación

Aparato de disolución:	Modelo Paleta - Aparato 2 USP
Medio de disolución:	500 mL de agua purificada
Velocidad de agitación:	50 rpm
Temperatura:	$37 \pm 0,5$ °C
Tiempo de muestreo:	30 minutos

2.3.4.2. Preparación de la muestra

Después de los 30 minutos del ensayo de solución con agitación continua, tomar 10 mL del medio de disolución de cada vaso con ayuda de una pipeta y filtrar. El muestreo debe ser realizado en una zona en media entre la superficie del medio de disolución y la parte superior del aspa de la paleta, y a no menos de 1 cm desde la pared del vaso de disolución.

2.3.4.3. Solución estándar de Prednisona

Pesar con exactitud alrededor de 25,0 mg de Prednisona USP en un balón aforado de 25,0 mL. Disolver en aproximadamente 10 mL de etanol con sonificación. Dejar enfriar a temperatura ambiente y diluir a volumen con etanol. Diluir 2,0 mL de la solución stock a 200,0 mL con agua purificada.

2.3.4.4. Medición de las muestras de Prednisona

Realizar la medición UV a la máxima longitud de onda de absorción, para la Prednisona es a 242 nm. La absorbancia de la solución es medida en una cubeta de cuarzo de 1,0 cm de longitud. Realizar los cálculos correspondientes comparando la absorbancia de las muestras con la absorbancia de la solución estándar de trabajo.

2.3.5. CRITERIOS DE ACEPTACIÓN

Para las tabletas de Prednisona USP, lote QOH398, utilizada en este estudio los criterios de aceptación son:

% Prednisona disuelta	27 – 36%
% Coeficiente de Variación	4,9%

2.3.6. VALIDACIÓN DEL MÉTODO DE DISOLUCIÓN

La validación del método se lleva a cabo con la disolución de tabletas de levetiracetam, y sus respectivas mediciones para determinar especificidad, exactitud, precisión, robustez, linealidad.

2.3.7. DISOLUCIÓN DE LEVETIRACETAM

2.3.7.1. Condiciones de Operación

Aparato de disolución:	Modelo Paleta - Aparato 2
Medio de disolución:	900 mL de agua purificada
Velocidad de agitación:	50 rpm
Temperatura:	$37 \pm 0,5$ °C
Tiempo de muestreo:	15 minutos

2.3.7.2. Preparación de la muestra

Después de los 15 minutos del ensayo de solución con agitación continua, tomar 10 mL del medio de disolución de cada vaso con ayuda de una pipeta y filtrar. Llevar a un balón aforado de 50 mL y aforar a volumen con agua purificada. El muestreo debe ser realizado en una zona en media entre la superficie del medio de disolución y la parte superior del aspa de la paleta, y a no menos de 1 cm desde la pared del vaso de disolución.

2.3.7.3. Solución estándar de Levetiracetam

Pesar con exactitud alrededor de 20,0 mg de Levetiracetam en un balón aforado de 200,0 mL. Disolver en aproximadamente 100 mL de agua purificada con sonicación. Aforar a volumen con agua purificada.

2.3.7.4. Medición de las muestras de levetiracetam

Realizar la medición UV a la máxima longitud de onda de absorción, para el levetiracetam es a 220 nm. La absorbancia de la solución es medida en una cubeta de cuarzo de 1,0 cm de longitud. Realizar los cálculos correspondientes comparando la absorbancia de las muestras con la absorbancia de la solución estándar de trabajo.

2.3.8. ESPECIFICIDAD

Verificar el grado de interferencia que pueden presentar el estándar, la muestra y el placebo de la formulación.

- ❖ Preparar un placebo de acuerdo a la formulación del producto, procesar como si fuera una muestra y analizar.
- ❖ Preparar una solución estándar en una concentración correspondiente al 100% de acuerdo al proceso de análisis.
- ❖ Preparar una solución muestra de acuerdo al proceso de análisis.

2.3.9. LINEALIDAD Y RANGO

- ❖ Preparar cinco soluciones placebo enriquecidas con estándar a diferentes concentraciones dentro del intervalo de trabajo, considerando como mínimo el valor de $Q \pm 20\%$.
- ❖ Con los resultados obtenidos determinar la curva de regresión de las absorbancias vs concentraciones por el método de mínimos cuadrados.
- ❖ Determinar la pendiente (b), la ordenada al origen o intercepto (m) y el coeficiente de correlación (r). Definir la ecuación de la recta $Y = mx + b$

2.3.10. EXACTITUD

- ❖ Preparar tres soluciones al 60, 80 y 100% con la adición de placebo, considerando el valor de $Q \pm 20\%$, simular el ensayo de disolución.
- ❖ Determinar el porcentaje de recuperación en cada muestra, calcular el valor promedio, la desviación estándar y el coeficiente de variación de los porcentajes de recuperación.

2.3.11. PRECISIÓN DEL MÉTODO

2.3.11.1. Repetibilidad

- ❖ Realizar el ensayo de disolución con seis muestras de Levetiracetam realizar el análisis con un mismo analista y con el equipo bajo las condiciones normales de operación.
- ❖ Determinar el coeficiente de variación y el porcentaje de recuperación.

2.3.11.2. Precisión intermedia

- ❖ Realizar el ensayo de disolución con seis muestras de igual lote utilizado en la repetibilidad, analizar con un analista diferente en un día diferente, pero en el mismo equipo.
- ❖ Calcular el porcentaje de recuperación y el coeficiente de variación de las doce muestras de los dos ensayos de disolución obtenidos en el estudio de precisión del método.

2.3.12. ROBUSTEZ

2.3.12.1. Estabilidad de las soluciones muestra

- ❖ Inyectar las soluciones muestra utilizadas en la repetibilidad después de 24 horas de almacenar las muestras a temperatura ambiente y en refrigeración.
- ❖ Calcular el porcentaje de recuperación y comparar con el valor inicial promedio.

2.3.12.2. Método de filtración

- ❖ Realizar el ensayo normal de disolución y filtrar las muestras.

2.3.12.3. Variación de la temperatura

- ❖ Realizar dos ensayos de disolución variando la temperatura del medio de disolución a 35 °C y 39 °C.

2.3.12.4. Variación de la velocidad de agitación

- ❖ Realizar dos ensayos de disolución variando la velocidad de agitación considerando ± 5 rpm del valor especificado.

2.3.13. PRECISIÓN DEL SISTEMA

- ❖ Preparar la solución estándar al 100%, leer la solución cinco veces consecutivas y calcular el coeficiente de variación de las absorbancias del activo.

2.3.14. CRITERIOS DE ACEPTACIÓN

Los criterios de aceptación del método de análisis se resumen en la siguiente tabla:

TABLA. N° 7. CRITERIOS DE ACEPTACIÓN PARA LA VALIDACIÓN DEL MÉTODO DE DISOLUCIÓN

PARÁMETRO DE VALIDACIÓN	MEDIDA /VARIABLE	CRITERIO DE ACEPTACIÓN
Precisión del sistema	Coefficiente de Variación	≤ 1,2 %
Linealidad del método	Coefficiente de correlación (r)	≥ 0,99
Exactitud	Porcentaje de Recuperación CV	95,0 – 105,0% ≤ 3,0%
Repetibilidad del método	% Disuelto CV	Mayor al 5% de Q ≤ 5,0%
Precisión Intermedia del método	% Recuperación respecto al valor de repetibilidad CV	97,0 – 103,0% ≤ 5,0%
Recuperación de la filtración	% Recuperación CV	98,0 – 102,0% ≤ 2,0%
Estabilidad de las soluciones muestra a temperatura ambiente	% Desviación respecto al valor inicial CV	≤ 3,0% ≤ 5,0%
Estabilidad de las soluciones analíticas en refrigeración	% Desviación respecto al valor inicial CV	≤ 3,0% ≤ 5,0%
Variación de Temperatura a 35 °C	% desviación respecto al valor obtenido a 37 °C CV	≤ 3,0% ≤ 5,0%
Variación de Temperatura a 39 °C	% desviación respecto al valor obtenido a 37 °C CV	≤ 3,0% ≤ 5,0%
Variación de Velocidad de Agitación 45 rpm	% desviación respecto al valor promedio obtenido al valor de rpm especificado CV	≤ 3,0% ≤ 5,0%
Variación de Velocidad de Agitación 55 rpm	% Desviación de valor especificado promedio de rpm CV	≤ 3,0% ≤ 5,0%
Especificidad	Estándar Muestra Placebo	Ausencia de absorbancias en el placebo.

Fuente: PROTOCOLO DE VALIDACIÓN “VM.001.MD” DE QUALIPHARM LABORATORIO FARMACÉUTICO

CAPÍTULO III

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

3.1. CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN

Aprobado la Calificación de Instalación según los resultados del Anexo N° 01, en el cual se indica que el Disolutor se encuentra en una superficie firme y sin vibraciones con una temperatura de 22,6 °C y humedad relativa de 25%, las instalaciones eléctricas se encuentran en buen estado y por lo tanto se consideran seguras para su uso, con un voltaje de 203. El equipo y sus componentes se encuentran limpios y en buen estado.

3.2. CALIFICACIÓN DE OPERACIÓN

La Calificación de Operación se aprueba según los resultados del Anexo N°02, en el cual podemos constatar que la actividad operacional del Disolutor ATG es satisfactoria, ya que cumple con el encendido y apagado, al conectar el enchufe del equipo a la toma de corriente este se energiza, con las dimensiones de sus vasos y paletas, con la operación de las teclas de mando del equipo lo que se comprueba con el seteo de la temperatura y control de velocidad. Cumple también con la prueba de suspensión de servicio eléctrico.

3.3. CALIFICACIÓN DE DESEMPEÑO Y DISOLUCIÓN DE PREDNISONA

TABLA N° 8. RESULTADOS DE LA DISOLUCIÓN DE PREDNISONA USP EN LA CALIFICACIÓN DE DESEMPEÑO DEL DISOLUTOR ATG DE QUALIPHARM LABORATORIO FARMACÉUTICO

	Peso muestras	Absorbancias muestras	Cantidad de prednisona (mg)	% de prednisona
VASO 1	217,500	0,327	3,804	38,037
VASO 2	223,100	0,291	3,300	33,000
VASO 3	223,100	0,280	3,175	31,752
VASO 4	221,400	0,304	3,474	34,738
VASO 5	219,900	0,350	4,027	40,268
VASO 6	220,000	0,275	3,162	31,625
		PROMEDIO:	3,490	34,903
		COEFICIENTE DE VARIACIÓN:	0,012	1,238

Fuente: PROTOCOLO DE VALIDACIÓN “VM.001.MD” DE QUALIPHARM LABORATORIO FARMACÉUTICO

La disolución de Prednisona es de 34,90%, se encuentra dentro del criterio de aceptación por lo tanto se APRUEBA la Calificación de Desempeño.

3.4. ESPECIFICIDAD

TABLA N° 9. RESULTADOS DEL BARRIDO DE PLACEBO, ESTÁNDAR Y LEVETIRACETAM TABLETAS PARA LA ESPECIFICIDAD EN LA VALIDACIÓN DEL MÉTODO DE DISOLUCIÓN DE QUALIPHARM LABORATORIO FARMACÉUTICO

PLACEBO		ESTÁNDAR		MUESTRA	
nm	Ab	nm	Ab	nm	Ab
190	0,166	190	1,932	190	2,036
195	0,176	195	2,320	195	2,412
200	0,132	200	2,424	200	2,496
205	0,080	205	2,265	205	2,431
210	0,024	210	1,737	210	2,058
215	-0,018	215	1,165	215	1,447
220	-0,045	220	0,776	220	0,997
225	-0,062	225	0,481	225	0,633
230		230	0,249	230	0,352
235		235	0,106	235	0,180
240		240	0,039	240	0,102

Fuente: PROTOCOLO DE VALIDACIÓN “VM.001.MD” DE QUALIPHARM LABORATORIO FARMACÉUTICO

Cumple con el criterio de aceptación para la especificidad, es decir no hay lectura de absorbancias con el placebo.

3.5. LINEALIDAD

TABLA N° 10. RESULTADOS DE LAS ABSORBANCIAS DE LEVETIRACETAM A 5 CONCENTRACIONES PARA LA LINEALIDAD EN LA VALIDACIÓN DEL MÉTODO DE DISOLUCIÓN DE QUALIPHARM LABORATORIO FARMACÉUTICO

Concentración Muestras	Absorbancias muestras 1	Absorbancias muestras 2	Absorbancias muestras 3
60%	0,469	0,467	0,468
70%	0,527	0,526	0,526
80%	0,616	0,613	0,614
90%	0,702	0,699	0,702
100%	0,776	0,776	0,775
r	0,9979	0,9982	0,9978
PROMEDIO:	0,9979		

Fuente: PROTOCOLO DE VALIDACIÓN "VM.001.MD" DE QUALIPHARM LABORATORIO FARMACÉUTICO

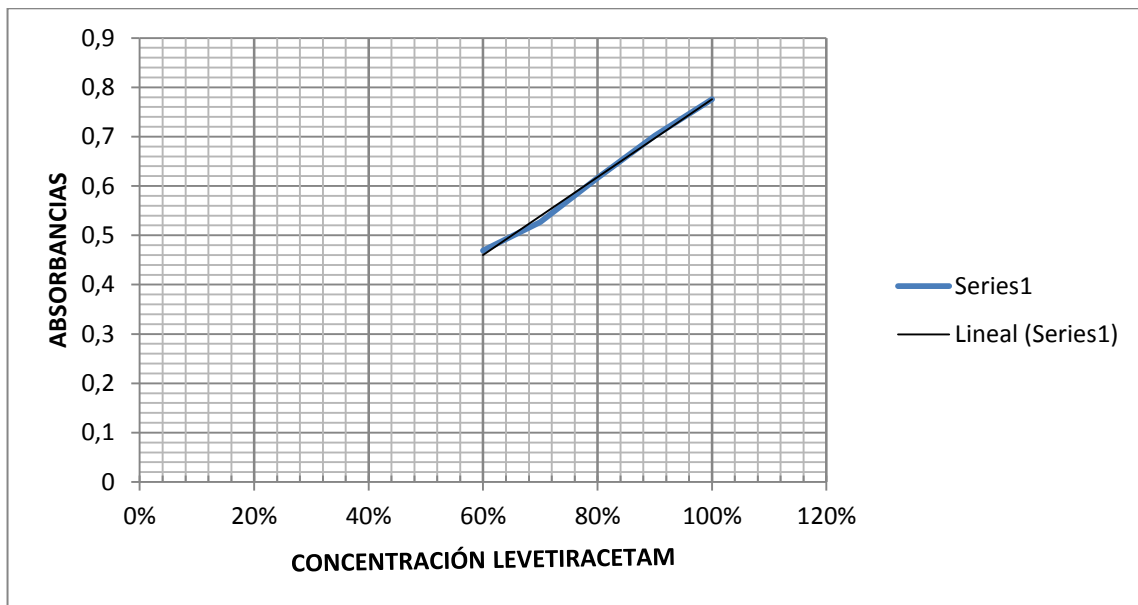


Gráfico N°01. LINEALIDAD DE LEVETIRACETAM A DIFERENTES CONCENTRACIONES

Se aprueba la linealidad del método con un coeficiente de correlación igual a 0,998

3.6. EXACTITUD

TABLA N° 11. RESULTADOS DE LAS ABSORBANCIAS DE RECUPERACIÓN DE LEVETIRACETAM A 3 CONCENTRACIONES PARA LA EXACTITUD EN LA VALIDACIÓN DEL MÉTODO DE DISOLUCIÓN DE QUALIPHARM LABORATORIO FARMACÉUTICO

Concentración Muestras	Peso muestras	Absorbancias muestras	% de levetiracetam
60%	404,59	0,611	102,058
80%	539,46	0,808	101,221
100%	574,33	0,854	100,489
PROMEDIO:			101,256
COEFICIENTE DE VARIACIÓN:			0,775

Fuente: PROTOCOLO DE VALIDACIÓN "VM.001.MD" DE QUALIPHARM LABORATORIO FARMACÉUTICO

Se cumple la exactitud en el método ya que se obtiene el 101,26% de recuperación con un CV de 0,775.

3.7. PRECISIÓN DEL MÉTODO

3.7.1. REPETIBILIDAD

TABLA N° 12. RESULTADOS DEL PORCENTAJE DE LEVETIRACETAM TABLETAS PARA LA REPETIBILIDAD EN LA VALIDACIÓN DEL MÉTODO DE DISOLUCIÓN DE QUALIPHARM LABORATORIO FARMACÉUTICO

	Peso muestras	Absorbancias muestras	% de levetiracetam
VASO 1	688,6	0,921	108,383
VASO 2	715,4	0,942	106,702
VASO 3	693,9	0,924	107,906
VASO 4	701,6	0,943	108,916
VASO 5	680,1	0,910	108,427
VASO 6	691,1	0,927	108,695
		PROMEDIO:	108,172
		COEFICIENTE DE VARIACIÓN:	0,736

Fuente: PROTOCOLO DE VALIDACIÓN “VM.001.MD” DE QUALIPHARM LABORATORIO FARMACÉUTICO

El porcentaje de levetiracetam en la disolución es de 108,17%, con un CV de 0,736. Aprobado la repetibilidad.

3.7.2. PRECISIÓN INTERMEDIA

TABLA N° 13. RESULTADOS DEL PORCENTAJE DE LEVETIRACETAM TABLETAS PARA LA PRECISIÓN INTERMEDIA EN LA VALIDACIÓN DEL MÉTODO DE DISOLUCIÓN DE QUALIPHARM LABORATORIO FARMACÉUTICO

	Peso muestras	Absorbancias muestras	% de levetiracetam
VASO 1	696,3	0,941	109,512
VASO 2	687,8	0,901	106,153
VASO 3	684,3	0,911	107,880
VASO 4	712,7	0,946	107,561
VASO 5	702,5	0,941	108,546
VASO 6	703,6	0,938	108,031
		PROMEDIO:	107,947
		COEFICIENTE DE VARIACIÓN:	1,031
		% RECUPERACIÓN:	99,793

Fuente: PROTOCOLO DE VALIDACIÓN “VM.001.MD” DE QUALIPHARM LABORATORIO FARMACÉUTICO

Con un porcentaje de recuperación del 99,79%, se da la aprobación de la precisión intermedia.

3.8. ROBUSTEZ

3.8.1. ESTABILIDAD DE LAS SOLUCIONES MUESTRA

TABLA N° 14. RESULTADOS DEL PORCENTAJE DE LEVETIRACETAM TABLETAS EN REFRIGERACIÓN PARA LA ROBUSTEZ EN LA VALIDACIÓN DEL MÉTODO DE DISOLUCIÓN DE QUALIPHARM LABORATORIO FARMACÉUTICO

	Peso muestras	Absorbancias muestras	% de levetiracetam
VASO 1	688,6	0,927	109,089
VASO 2	715,4	0,917	103,870
VASO 3	693,9	0,934	109,074
VASO 4	701,6	0,952	109,956
VASO 5	680,1	0,898	106,997
VASO 6	691,1	0,944	110,688
		PROMEDIO:	108,279
		COEFICIENTE DE VARIACIÓN:	2,299
		% DESVIACIÓN CON RESPECTO A LA REPETIBILIDAD:	0,077

Fuente: PROTOCOLO DE VALIDACIÓN "VM.001.MD" DE QUALIPHARM LABORATORIO FARMACÉUTICO

TABLA N° 15. RESULTADOS DEL PORCENTAJE DE LEVETIRACETAM TABLETAS A TEMPERATURA AMBIENTE PARA LA ROBUSTEZ EN LA VALIDACIÓN DEL MÉTODO DE DISOLUCIÓN DE QUALIPHARM LABORATORIO FARMACÉUTICO

	Peso muestras	Absorbancias muestras	% de levetiracetam
VASO 1	688,6	0,932	109,678
VASO 2	715,4	0,936	106,022
VASO 3	693,9	0,922	107,672
VASO 4	701,6	0,936	108,108
VASO 5	680,1	0,908	108,189
VASO 6	691,1	0,926	108,578
PROMEDIO:			108,041
COEFICIENTE DE VARIACIÓN:			1,111
% DESVIACIÓN CON RESPECTO A LA REPETIBILIDAD:			0,091

Fuente: PROTOCOLO DE VALIDACIÓN “VM.001.MD” DE QUALIPHARM LABORATORIO FARMACÉUTICO

Cumple con la estabilidad tanto en refrigeración como a temperatura ambiente, con un porcentaje de desviación de 0,077 y 0,091 respectivamente.

3.8.2. MÉTODO DE FILTRACIÓN

TABLA N° 16. RESULTADOS DEL PORCENTAJE DE LEVETIRACETAM TABLETAS CON SOLUCIONES FILTRADAS PARA LA ROBUSTEZ EN LA VALIDACIÓN DEL MÉTODO DE DISOLUCIÓN DE QUALIPHARM LABORATORIO FARMACÉUTICO

	Peso muestras	Absorbancias muestras	% de levetiracetam
VASO 1	696,3	0,915	106,487
VASO 2	687,8	0,885	104,268
VASO 3	684,3	0,886	104,920
VASO 4	712,7	0,921	104,718
VASO 5	702,5	0,920	106,123
VASO 6	703,6	0,928	106,879
		PROMEDIO:	105,566
		COEFICIENTE DE VARIACIÓN:	1,012
		% RECUPERACIÓN	97,793

Fuente: PROTOCOLO DE VALIDACIÓN "VM.001.MD" DE QUALIPHARM LABORATORIO FARMACÉUTICO

El porcentaje de recuperación en soluciones filtradas es aprobado con un 97,8%.

3.8.3. VARIACIÓN DE LA TEMPERATURA

TABLA N° 17. RESULTADOS DEL PORCENTAJE DE LEVETIRACETAM TABLETAS A 35°C PARA LA ROBUSTEZ EN LA VALIDACIÓN DEL MÉTODO DE DISOLUCIÓN DE QUALIPHARM LABORATORIO FARMACÉUTICO

	Peso muestras	Absorbancias muestras	% de levetiracetam
VASO 1	694,5	0,953	111,196
VASO 2	680,6	0,905	107,752
VASO 3	693,0	0,924	108,046
VASO 4	676,5	0,917	109,843
VASO 5	662,5	0,890	108,861
VASO 6	681,2	0,921	109,561
PROMEDIO:			109,210
COEFICIENTE DE VARIACIÓN:			1,163
DESVIACIÓN CON RESPECTO A LA REPETIBILIDAD:			0,735

Fuente: PROTOCOLO DE VALIDACIÓN “VM.001.MD” DE QUALIPHARM LABORATORIO FARMACÉUTICO

TABLA N° 18. RESULTADOS DEL PORCENTAJE DE LEVETIRACETAM TABLETAS A 39°C PARA LA ROBUSTEZ EN LA VALIDACIÓN DEL MÉTODO DE DISOLUCIÓN DE QUALIPHARM LABORATORIO FARMACÉUTICO

	Peso muestras	Absorbancias muestras	% de levetiracetam
VASO 1	711,7	0,947	107,826
VASO 2	698,3	0,945	109,663
VASO 3	671,8	0,905	109,164
VASO 4	698,7	0,923	107,049
VASO 5	682,6	0,922	109,455
VASO 6	674,8	0,909	109,159
PROMEDIO:			108,719
COEFICIENTE DE VARIACIÓN:			0,957
% DESVIACIÓN CON RESPECTO A LA REPETIBILIDAD:			0,388

Fuente: PROTOCOLO DE VALIDACIÓN “VM.001.MD” DE QUALIPHARM LABORATORIO FARMACÉUTICO

Según los criterios para variación de temperatura cumple con porcentaje de desviación de 0,735 y 0,388 para 35°C y 39°C respectivamente.

3.8.4. VARIACIÓN DE LA VELOCIDAD DE AGITACIÓN

TABLA N° 19. RESULTADOS DEL PORCENTAJE DE LEVETIRACETAM TABLETAS A 45 RPM PARA LA ROBUSTEZ EN LA VALIDACIÓN DEL MÉTODO DE DISOLUCIÓN DE QUALIPHARM LABORATORIO FARMACÉUTICO

	Peso muestras	Absorbancias muestras	% de levetiracetam
VASO 1	679,1	0,905	107,990
VASO 2	683,9	0,918	108,773
VASO 3	652,9	0,873	108,352
VASO 4	698,9	0,931	107,946
VASO 5	697,4	0,930	108,062
VASO 6	673,6	0,897	107,910
PROMEDIO:			108,172
COEFICIENTE DE VARIACIÓN:			0,309
% DESVIACIÓN CON RESPECTO A LA REPETIBILIDAD:			0,001

Fuente: PROTOCOLO DE VALIDACIÓN "VM.001.MD" DE QUALIPHARM LABORATORIO FARMACÉUTICO

TABLA N° 20. RESULTADOS DEL PORCENTAJE DE LEVETIRACETAM TABLETAS A 55 RPM PARA LA ROBUSTEZ EN LA VALIDACIÓN DEL MÉTODO DE DISOLUCIÓN DE QUALIPHARM LABORATORIO FARMACÉUTICO

	Peso muestras	Absorbancias muestras	% de levetiracetam
VASO 1	682,4	0,922	109,487
VASO 2	663,6	0,891	108,803
VASO 3	691,6	0,925	108,382
VASO 4	695,5	0,917	106,842
VASO 5	696,9	0,931	108,255
VASO 6	693,7	0,928	108,404
PROMEDIO:			108,362
COEFICIENTE DE VARIACIÓN:			0,803
% DESVIACIÓN CON RESPECTO A LA REPETIBILIDAD:			0,136

Fuente: PROTOCOLO DE VALIDACIÓN “VM.001.MD” DE QUALIPHARM LABORATORIO FARMACÉUTICO

Al realizar variaciones a 45 rpm y 55 rpm cumplen con los criterios de aceptación con un porcentaje de desviación de 0,001 y 0,136 respectivamente.

3.9. PRECISIÓN DEL SISTEMA

TABLA N° 21. RESULTADOS DE LAS ABSORBANCIAS DEL ESTÁNDAR DE LEVETIRACETAM PARA LA PRECISIÓN DEL SISTEMA EN LA VALIDACIÓN DEL MÉTODO DE DISOLUCIÓN DE QUALIPHARM LABORATORIO FARMACÉUTICO

Estándar	Absorbancias
1	0,776
2	0,776
3	0,775
4	0,776
5	0,775
Promedio:	0,776
CV:	0,071

**Fuente: PROTOCOLO DE VALIDACIÓN “VM.001.MD”
DE QUALIPHARM LABORATORIO FARMACÉUTICO**

La precisión del sistema se aprueba ya que cumple con el coeficiente de variación igual a 0,071.

CAPÍTULO IV

4. CONCLUSIONES

Se logran todos los objetivos planteados, es decir, el desarrollo de la calificación de equipos, siendo el más importante la Calificación del Disolutor ATG Dissolution Systems y la Validación del método de Disolución en Qualipharm Laboratorio Farmacéutico.

Al realizar la calificación se confirma la importancia de efectuar cada etapa en forma secuencial, es decir primero la instalación IQ, después la operación OQ y finalmente el funcionamiento PQ, permitiendo de esta manera el desarrollo fluido de la misma.

La aprobación de la Calificación de Desempeño se obtiene con el 34,90 % de Prednisona y con un coeficiente de variación de 1,24, los mismos que se encuentran dentro de los criterios de aceptación.

Con las aprobaciones de los informes y los protocolos de Calificación de Instalación, Calificación de Operación y Calificación de Desempeño se logra la Calificación completa del Disolutor ATG Dissolution System de Qualipharm Laboratorio Farmacéutico.

Los valores de Especificidad, Linealidad, Precisión, Exactitud, Robustez y Precisión del Sistema se encuentran dentro de los criterios de aceptación.

Con la aprobación de Especificidad, Linealidad, Precisión, Exactitud, Robustez y Precisión del Sistema se alcanza la Validación del Método de Disolución para Qualipharm Laboratorio Farmacéutico.

La Calificación del Disolutor ATG Dissolution Systems y la Validación del Método de Disolución proporcionan la pauta de inicio para la implementación de calificaciones y validaciones en su totalidad en Qualipharm Laboratorio Farmacéutico.

Mi contribución personal al desarrollo de Qualipharm Laboratorio Farmacéutico es aportar con Protocolos y Sistemas Operativos Estándares de equipos dando garantía del funcionamiento adecuado, para seguir con un buen aseguramiento de la calidad de los productos que se fabrican y dar continuidad que abarque a toda la empresa.

CAPÍTULO V

5. RECOMENDACIONES

- 1) Realizar nuevas capacitaciones para lograr las Calificaciones de todos los Equipos en la Industria Farmacéutica para garantizar la Calidad de todos sus productos.
- 2) Difundir los datos obtenidos en el Tema de Calificaciones de Equipos y Validaciones de Métodos para marcar el punto de partida a todo un proceso de calificación.
- 3) Implementar un mantenimiento periódico para tener garantía del funcionamiento satisfactorio del Equipo.

CAPÍTULO VI

6. RESUMEN

La Calificación del Disolutor ATG Dissolution System de Qualipharm Laboratorio Farmacéutico y la Validación del Método de Disolución se desarrolló en el Laboratorio de Control de Calidad de Qualipharm Laboratorio Farmacéutico en la ciudad de Quito.

Mediante una planificación en la cual se empleó una investigación directa de los parámetros de aceptación en calificación de equipos y validación de métodos descritos en la Farmacopea de los Estados Unidos de Norteamérica 34 (USP 34). En la Calificación de Instalación y en la Calificación de Operación se empleó la verificación visual y operacional del Disolutor ATG, para la Calificación de Desempeño se empleó la técnica de disolución de prednisona USP RS 10 mg descrita en la USP 34. Se desarrollan de igual manera para la validación del método las técnicas de determinación para Linealidad, Especificidad, Exactitud, Precisión, Robustez descritas en la USP 34, aplicando la disolución de tabletas de Levetiracetam de 500 mg con una técnica nueva en desarrollo utilizando Espectrofotómetro Perkin-Elmer.

Con el 34,90 % de prednisona se logra la aprobación de la Calificación de Desempeño obteniendo de esta manera la calificación total del Disolutor ATG. Con los valores de Especificidad demostrando que no hay lectura en el placebo, Linealidad con un valor de $r = 0,997$, Precisión con una repetibilidad de 108,17% de Levetiracetam y CV de 0,736 y con una precisión intermedia en su porcentaje de recuperación de 99,79%, Exactitud con un valor de 101,26% de Levetiracetam y con un CV de 0,775, Robustez al cambio de temperatura con una desviación de 0,388 y al variar la velocidad de agitación con un 0,001 de desviación. Todos estos resultados se encuentran dentro de los criterios de aceptación logrando la Validación del Método de Disolución.

Conquistando de esta manera el rol profesional del Bioquímico Farmacéutico en el ámbito de la Producción de Medicamentos para mantener la calidad de productos farmacéuticos. Todas las Industrias Farmacéuticas deberán efectuar las Calificaciones y las Validaciones debido a que es una parte esencial de las Buenas Prácticas de Fabricación y todas las regulaciones las incluyen como un aspecto obligatorio, debido a que un medicamento que no cuente con los estándares de calidad adecuados puede ocasionar consecuencias que perjudiquen al paciente y a su entorno social.

SUMMARY

The qualification of the Dissolute Laboratory ATG Dissolution System own to Qualipharm Pharmacist Lab and the validation of the Dissolution Method was development in the “Qualipharm” Quality Control Pharmaceutical Lab in Quito.

Using a schedule in which we develop a direct investigation of the acceptable standards about equipment qualification and the validation of described methods in the Pharmacopoeia of the United States of America 34 (USP 34). In the qualification of the installation and operation was employed the visual and operacional verification of the Dissolute ATG, for the performance rating was used the dissolution technique of prednisone USP RS 10 mg described in the USP 34. Developing as the same way for the validation method the determination techniques for Linearity, Specificity, Accuracy, Precision and Strangeness prescribed in the USP 34, applying dissolution tablets of Levetiracetam 500 mg with a new technique using Espectofotrometer Perking-Elmer.

Using 34,90% of prednisone we achieved the approval of the Development qualification, having in this way the total qualification of Dissolute ATG. With the Specificity ranges showing that there is no measurement in the placebo, Linearity with a range of $r = 0,997$, Precision with repeatability of 108,17% of levetiracetam and CV oof 0,736 and a intermediate precisión in its recovery percentage og 99,79%, Accuracy with a range of 101,26% of levetiracetam and a with a CV of 0,775, Strangeness to the temperatura variation with a deviation of 0,3888 and to vary agitation speed with a 0,001. All of these results are in the acceptable range, reaching the Validation of the Dissolution Method.

Reaching in this way the Biochemical-pharmacist profesional role in the Medicine production field to maintain pharmaceutical products quality. All pharmaceutical industries must perform the Qualifications and validations because it is an important part for better manufacturing practices and all the regulation include them as an obligatory aspect, because

a drug that does not have the appropriate quality standards can damage to the patients and their social environment.

CAPÍTULO VII

7. BIBLIOGRAFÍA

- (1) **BERRY, I., y otros.**, “Pharmaceutical Process Validation”., 2.a.ed.,
New York-Estados Unidos de Norteamérica., Marcel Decker inc.
Editorial., 1993., pp: 256- 297.

- (2) **CALPENA AC., y otros.**, Validación de los métodos analíticos.,
1.a.ed., Barcelona- España., Farm Clin Editorial., 1991., pp: 749-
758

- (3) **CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH, y otros.**,
“Guideline on General Principles of Process Validation”., 1.a.ed.,
New Jersey-Estados Unidos de Norteamérica., Public Health Service
Food and Drug Administration Silver Spring., 1990., pp: 536-542

- (4) **EDWARDS, C.**, Validation of solid dosage forms the FDA view.,
2.a.ed., New York- Estados Unidos de Norteamérica., Drug
Development and Industrial Pharmacy., 1989., pp. 1119- 1133.
- (5) **EURACHEM.**, Métodos Analíticos Adecuados para su Propósito.,
Guía de Laboratorio para la Validación de Métodos y Temas
Relacionados., 2.a.ed., Los Cués,Qro-México., Copyright ©
Eurachem 2010., 2005., pp: 234-256
- (6) **EUROPEAN COMMUNITY INFORMATION SERVICE.**,
Analytical Validation., 3.a.ed., Washington D.C – Estados Unidos
de Norteamérica., Cordis Express Editorial., 1990., pp: 1-16.
- (7) **GUTIÉRREZ PULIDO, H.**, “Calidad Total y Productividad”., 1.a.ed.,
México D.F.-México., Editorial McGraw-Hill., 1997., pp: 172-
176,199-208.
- (8) **JAMES SWARBRICK.**, “Encyclopedia of Pharmaceutical
Technology”., 17.a.ed., New-York-Estados Unidos de
Norteamérica., Marcel Dekker Editorial., 1997., pp: 253-265.

- (9) **LÓPEZ DE MATURANA, y otros.**, “El Concepto de Validación en los Procesos Farmacéuticos”., 1.a.ed., Santiago de Chile-Chile., Kactus Editorial., 2000., pp: 23-45
- (10) **M. C. ROSA DEL C. MILÁN SEGOVIA.**, “Estudio y prueba de disolución”., 1.a.ed., San Luis de Potosi-México., McGraw-Hill Interamericana Editores, S.A. de C.V., 2007., pp: 5-34
- (11) **RAMPAZOO P.**, Standardisation and validation of analytical methods in the pharmaceutical industry., 2.a.ed., New-York-Estados Unidos de Norteamérica., Marcel Dekker Editorial., 1990., pp: 45, 807.
- (12) **RUDOLPH, J.**, Validation of solid dosage forms., 3.a.ed., New York - Estados Unidos de Norteamérica., Marcel Dekker Editorial., 1993., pp. 167-190.
- (13) **UNITED STATES PHARMACOPEIA CONVENTION.**, USP XXXIV., 22.a.ed., New York—Estados Unidos de Norteamérica., Editorial USP., 1990., pp: 1225,1710.

- (14) **GILLIAN CHALONER-LARSSON, y otros.**, Guía de la OMS sobre los requisitos de las prácticas adecuadas de fabricación (PAF)., Organización Mundial de la Salud., Segunda Parte., Ginebra-Suiza., Publishers in Switzerland Editorial., 1998., pp: 354-478
- (15) **NORMA CUBANA NC: 26-212.**, Evaluación de características y validación de métodos de ensayo., Buenas prácticas de laboratorio., Comité Estatal de Normalización., La Habana-Cuba., Ministerio de Salud Pública., 1992., pp: 456-672
- (16) **ESPINOZA C. CHRISTIAN A.**, “Validación de técnicas analíticas en una Industria Farmacéutica”., Universidad de Chile., Facultad de Ciencias., Santiago de Chile- Chile., TESIS., 2004., pp. 25-32
- (17) **GUERRERO SEGURA, F.**, “Guía de trabajos prácticos de Tecnología Farmacéutica”., Universidad de Chile., Facultad de Ciencias., Departamento de Ciencias y Tecnología Farmacéutica., Santiago de Chile- Chile., TESIS., 2000., pp. 22-30
- (18) **CALIFICACIÓN**
<http://www.tecnyca.com/calificaciondeequipos.htm>
2012-01-25

- (19) **CALIFICACIÓN DE EQUIPOS FARMACÉUTICOS.**
<http://www.tecnyca.com/calificaciondeequipos.htm>
2011-09-10
- (20) **DISOLUCIÓN**
<http://docencia.udea.edu.co/qf/farmacotecnia/10/parametros.html>
2012-06-12
- (21) **PROCESO DE VALIDACIÓN**
<http://www.cenam.mx/simposio2004/memorias/TA-090.pdf>.NMX-
CC-9000-IMNC-2001 Sistemas de gestión de la calidad – Principios
y vocabulario.
2011-10-14
- (22) **VALIDACIÓN DE PROCESO EN LA INDUSTRIA
FARMACÉUTICA**
[http://www.monografias.com/trabajos85/validacio-proceso-industria-
farmaceutica/](http://www.monografias.com/trabajos85/validacio-proceso-industria-farmaceutica/)
2011/08/12

CAPÍTULO VIII

ANEXOS

ANEXO N° 01. RESULTADOS DE LA CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN DEL DISOLUTOR ATG DE QUALIPHARM LABORATORIO FARMACÉUTICO

1. CONDICIONES AMBIENTALES DEL SITIO TRABAJO DEL EQUIPO	Resultado Obtenido	Aprobado	
		SI	NO
Revisión dimensional del área en conformidad con el equipo	satisfactorio	√	
Superficie firme y sin vibraciones	satisfactorio	√	
Temperatura : 5 - 40 °C	22.6°C	√	
Humedad relativa: Máximo 80 %	25%	√	
2. INSTALACIÓN ELÉCTRICA REQUERIDA			
Las instalaciones eléctricas se encuentran en buen estado y por lo tanto se consideran seguras para su uso	satisfactorio	√	
El voltaje será de 220 V ± 10%	203 V	√	
3. REVISION DEL EQUIPO			
El equipo y sus componentes se encuentran limpios y en buen estado.	satisfactorio	√	
Nivelación del disolutor sin dificultad en un sitio plano y firme	satisfactorio	√	
No deben existir fuentes externas que generen vibración al equipo disolutor.	satisfactorio	√	
4. CONEXIÓN DEL EQUIPO A LA Fuente DE PODER			
La conexión del disolutor a la fuente de poder es óptima y se encuentra en buen estado	satisfactorio	√	
La conexión del recirculador de agua a la fuente de poder es óptima y se encuentra en buen estado	satisfactorio	√	
La bomba de recirculación se encuentra acoplada al disolutor mediante un cable de poder que se encuentra a en la parte posterior del disolutor, el acople es correcto.	satisfactorio	√	

La manguera de ingreso del agua de alimentación del baño se acopla fijamente sin presentar fugas, se acopla al equipo disolutor en el lado izquierdo de la tina de baño.	satisfactorio	√
La manguera de egreso del agua de alimentación del baño se acopla fijamente sin presentar fugas, se acopla al equipo disolutor mediante uniones tipo rosca en el lado frontal de la tina de baño.	satisfactorio	√
Las perillas de ajuste de los vasos deben permitir que se mantengan fijos los vasos de disolución.	satisfactorio	√
Los dispositivos de acople de las paletas son de caucho y permiten un ajuste perfecto de las paletas	satisfactorio	√
Los vasos de disolución son de vidrio transparente, cilíndrico y semiesférico, las paredes del vaso presentan un reborde en el extremo superior. La parte interna de los vasos no presentan grietas ni rayaduras internas.	satisfactorio	√
Las tapas de los vasos de disolución son de plástico y se encuentran en condiciones adecuadas.	satisfactorio	√
Las paletas están compuesta por un aspa y un eje, deben ser de acero inoxidable tipo 316 o de otro material inerte y deben encontrarse en perfecto estado.	satisfactorio	√
De acuerdo a especificaciones. El detalle de las mediciones es parte de la calificación operacional.	satisfactorio	√

DATOS OBTENIDOS DEL PROTOCOLO "IQ.P-002" DE LA CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN DE QUALIPHARM LABORATORIO FARMACÉUTICO

**ANEXO N° 02. RESULTADOS DE LA CALIFICACIÓN DE OPERACIÓN DEL DISOLUTOR ATG
DE QUALIPHARM LABORATORIO FARMACÉUTICO**

1. ENCENDIDO Y APAGADO DEL EQUIPO	Resultado Obtenido	Aprobado	
		SI	NO
Al conectar el enchufe del equipo a la toma de corriente este se energiza.	Satisfactorio	√	
2. VERIFICACIÓN DE ACCESORIOS DEL EQUIPO DISOLUTOR			
Las dimensiones de los vasos de disolución deben cumplir con los requerimientos de la USP: Ancho: 98 - 106 mm - 210 mm	Capacidad: 1L Altura: 160	Satisfactorio Anexo N°1	√
Las dimensiones de las paletas de disolución deben cumplir los requerimientos USP: mm (B) 42.0 ± 1.0 mm (C) 74.0 a 75.0 mm (D) 19.0 ± 0.5 mm (E) 4.0 ± 1.0 mm	(A) 9.4 a 10.1	Satisfactorio Anexo N°2	√
3.CHEQUEO DE LA OPERACIÓN DEL EQUIPO			
Verificación de encendido/apagado del equipo	Satisfactorio	√	
Verificar la operación de las teclas de mando del equipo	Satisfactorio	√	
Verificar la operación de seteo de la temperatura	Satisfactorio	√	
Verificar la operación de seteo y control de velocidad	Satisfactorio	√	
4. CONEXIÓN DEL EQUIPO A LA Fuente DE PODER CHEQUEO PARÁMETROS DE CALIBRACIÓN			
Verificar el correcto acople de las paletas	Satisfactorio	√	
Ajuste de los vasos	Satisfactorio	√	
Nivelación del equipo	Satisfactorio	√	
Nivelación del soporte de los vasos de disolución	Satisfactorio	√	

Profundidad de la paleta Determinar la distancia entre el fondo del vaso y el fondo de la paleta	Satisfactorio Anexo N°3	√
Verificar la alineación de los ejes de rotación	Satisfactorio Anexo N°3	√
Verificar la verticalidad de los vasos con respecto a los ejes.	Satisfactorio Anexo N°3	√
Determinar el centrado de los elementos de agitación	Satisfactorio	√
Verificar la vibración de las paletas	Satisfactorio Anexo N°3	√
Exactitud de velocidad de rotación	Satisfactorio Anexo N°3	√
Verificar la exactitud del control de temperatura	Satisfactorio Anexo N°3	√
5.PRUEBAS DE DESAFÍO (VERIFICAR EL FUNCIONAMIENTO DE LOS MENSAJES DE ERROR)		
Suspensión de servicio eléctrico	Satisfactorio	√

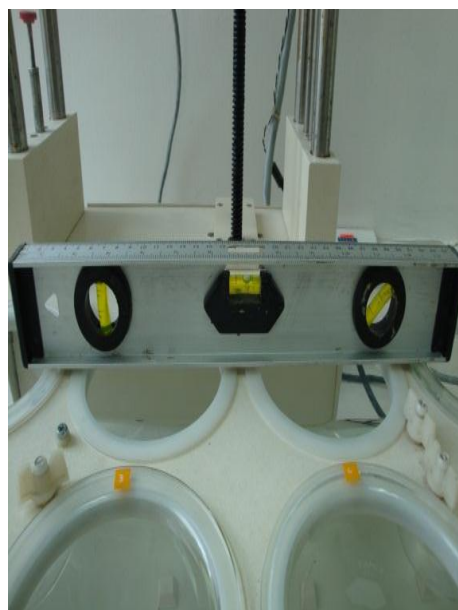
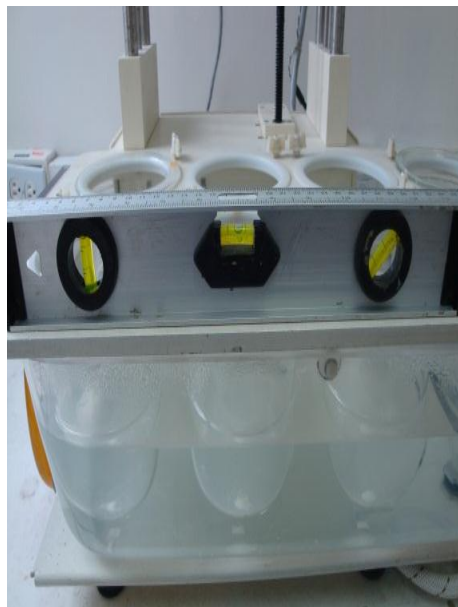
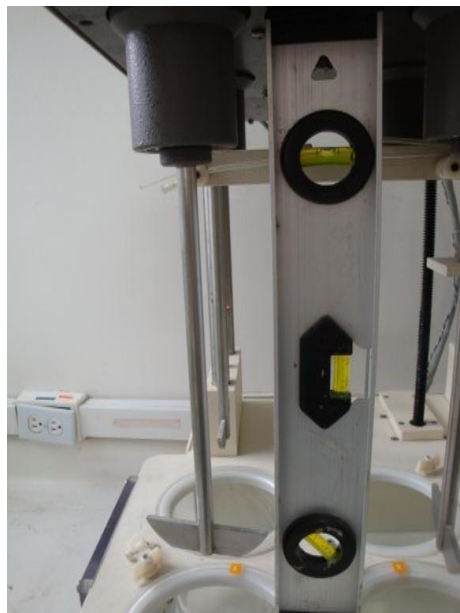
DATOS OBTENIDOS DEL PROTOCOLO "OQ.P-002" DE LA CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN DE QUALIPHARM LABORATORIO FARMACÉUTICO

**ANEXO N° 03. DISOLUTOR ATG DISSOLUTION SYSTEM DE QUALIPHARM
LABORATORIO FARMACÉUTICO.**



Fuente: FOTOS OBTENIDAS DEL LABORATORIO DE CONTROL DE CALIDAD DE QUALIPHARM LABORATORIO FARMACÉUTICO

ANEXO N° 04. NIVELACIÓN DEL DISOLUTOR ATG DISSOLUTION SYSTEM DE QUALIPHARM LABORATORIO FARMACÉUTICO.



Fuente: FOTOS OBTENIDAS DEL LABORATORIO DE CONTROL DE CALIDAD DE QUALIPHARM LABORATORIO FARMACÉUTICO

ANEXO N° 05. CONTROL DE TEMPERATURA DEL DISOLUTOR ATG Y DEL MEDIO DE DISOLUCIÓN.



Fuente: FOTOS OBTENIDAS DEL LABORATORIO DE CONTROL DE CALIDAD DE QUALIPHARM LABORATORIO FARMACÉUTICO

ANEXO N° 06. CONTROL DE LA VELOCIDAD DE LAS PALETAS DEL DISOLUTOR ATG



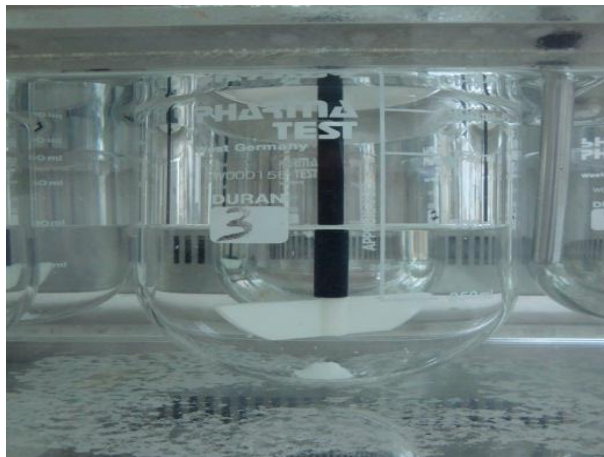
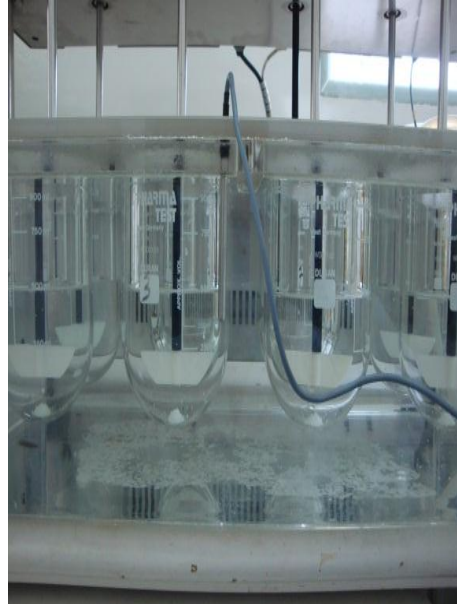
Fuente: FOTOS OBTENIDAS DEL LABORATORIO DE CONTROL DE CALIDAD DE QUALIPHARM LABORATORIO FARMACÉUTICO

ANEXO N° 07. PREDNISONA USP



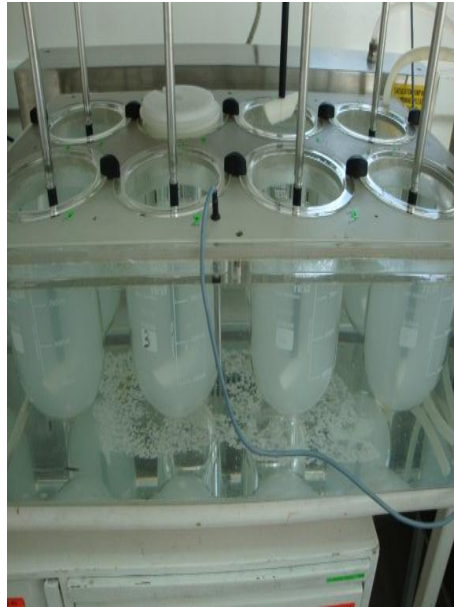
Fuente: FOTOS OBTENIDAS DEL LABORATORIO DE CONTROL DE CALIDAD DE QUALIPHARM LABORATORIO FARMACÉUTICO

ANEXO N° 08. DISOLUCIÓN DE PREDNISONA USP



Fuente: FOTOS OBTENIDAS DEL LABORATORIO DE CONTROL DE CALIDAD DE QUALIPHARM LABORATORIO FARMACÉUTICO

ANEXO N° 09. DISOLUCIÓN DE LEVETIRACETAM TABLETAS



Fuente: FOTOS OBTENIDAS DEL LABORATORIO DE CONTROL DE CALIDAD DE QUALIPHARM LABORATORIO FARMACÉUTICO