

**VALIDACIÓN DEL PROCESO DE FABRICACIÓN PARA DESLORATADINA  
0,05% SOLUCION ORAL EN LABORATORIOS COASPHARMA S.A.S.**

**DAYANNA ELIZABETH CAMPO USUGA  
JENNIFER MELISA CASTAÑEDA VALLEJO**

**FUNDACION UNIVERSIDAD DE AMERICA  
FACULTAD DE INGENIERIA  
PROGRAMA DE INGENIERIA QUIMICA  
BOGOTA D.C  
2020**

**VALIDACIÓN DEL PROCESO DE FABRICACIÓN PARA DESLORATADINA  
0,05% SOLUCION ORAL EN LABORATORIOS COASPHARMA S.A.S.**

**DAYANNA ELIZABETH CAMPO USUGA  
JENNIFER MELISA CASTAÑEDA VALLEJO**

**Trabajo integral de grado para optar el título de:  
Ingeniero Químico**

**Director:  
JANETH CAROLINA JURADO RAMOS  
Química industrial**

**FUNDACION UNIVERSIDAD DE AMERICA  
FACULTAD DE INGENIERIA  
PROGRAMA DE INGENIERIA QUIMICA  
BOGOTA D.C  
2020**

NOTA DE ACEPTACIÓN

---

---

---

---

---

---

---

---

---

Luz Briceida Pardo Rojas

---

David Leonardo Sotelo Tovon

Bogotá D.C. febrero de 2020

## **DIRECTIVAS DE LA UNIVERSIDAD**

Presidente de la Universidad y Rector del Claustro

Dr. Mario Posada García Peña

Vicerrector de Desarrollo y Recursos Humanos.

Dr. Luis Jaime Posada García-Peña

Vicerrectora Académica y de Posgrados

Dra. Ana Josefa Herrera Vargas

Secretaria General

Dra. Alexandra Mejía Guzmán

Decano Facultad de Ingeniería

Dr. Julio Cesar Fuentes Arismendi

Director Programa ingeniería química

Dr. Leonardo de Jesús Herrera Gutiérrez

Las directivas de la Universidad de América, los jurados calificadores y el cuerpo docente no son responsables por los criterios e ideas expuestas en el presente documento. Estos corresponden únicamente a los autores.

## **DEDICATORIA DAYANNA ELIZABETH CAMPO USUGA**

Dedico este trabajo a mi Dios quien me ha guiado en cada momento de mi vida, quien ha protegido a mi familia y amigos, y me ha dado la fuerza para enfrentar las adversidades y encararlas sin perder nunca la dignidad ni desfallecer en el intento.

A mi madre Liliana, la persona más importante de mi vida, un ejemplo a seguir, la persona que me dio todo en la vida y me dio la oportunidad de estudiar y las alas para salir adelante y seguir adelante día a día cumpliendo mis sueños. Te doy gracias por estar a mi lado y cuidar de mí, siempre dándome consejos y guiándome por el buen camino, por la paciencia y el amor.

A mi hermano Christian, el niño que ilumina mi vida día a día y que con su sonrisa me llena el corazón de alegría y fuerzas. Espero que crezcas bien y que un futuro te pueda ver en este mismo proceso en el que yo me encuentro el día de hoy.

A Giovany quien ha sido más que un padre para mí, estando a mi lado día a día para protegerme y guiarme, para ayudarme cuando estuve triste y para ser un guía cuando el camino se ve demasiado oscuro, le doy las gracias por apoyar a mi mamá y cuidar de ella, de mi hermano y de mí y por hacerme parte de su familia.

A mis tíos los cuales me han dado la valentía para intentar nuevas cosas, los cuales me han cuidado y me han visto crecer dándome conocimiento y siendo un ejemplo a seguir con sus logros.

A mi familia los cuales siempre has estado pendiente de mí, y velando por mi futuro y mi seguridad. Gracias por ser testigos de cada uno de mis pasos y apoyarme en ellos.

A mi novio Cristian quien me ha apoyado a lo largo de mi carrera, dándome fuerzas cada vez que estaba a punto de rendirme, cuidando de mí y protegiéndome cada día. Espero seguir a tu lado por mucho tiempo y cumplir nuestros sueños juntos, te deseo lo mejor y muchos éxitos a lo largo de tu carrera.

A mis amigos Andrés, Fabian, Harry, Jairo, Santiago, Miguel, Nicolas, Angela, Katherine; a los cuales agradezco su acompañamiento y su enseñanza, por su confianza en mí y por guiarme cuando yo estaba perdida, por compartir conmigo sus alegrías y tristezas y por hacerme parte de sus vidas, otorgándome la oportunidad de crecer intelectual y emocionalmente a su lado.

A mi compañera de tesis Melisa, una gran compañera y buena amiga, esta experiencia fue gratificante y me ha gustado vivirla contigo, gracias por tu gran ayuda y espero que de ahora en adelante solo haya éxitos en tu vida y en tu carrera.

## **DEDICATORIA JENNIFER MELISA CASTAÑEDA VALLEJO.**

Esta dedicatoria está inspirada a las siguientes personas las cuales representaron un apoyo indispensable en este proceso.

Dios padre, quien me da la fuerza para culminar mis objetivos a pesar de las adversidades que he encontrado en el camino, por permitirme conocer a personas tan especiales en mi vida que me han ayudado a formarme como profesional.

A mi mamá Magda, por ser mi apoyo, admiración y la motivación que me das. Eres una gran mujer que siempre me llenas de orgullo, por formarme como soy, me has dado la vida y cada día que pasa me brindas todo tu amor... Gracias por el esfuerzo tan grande que has puesto para poder darme todo lo tengo. Esta tesis es un logro para mí y todo eso te lo debo a ti. Te amaré hoy y en los triunfos que vengan.

A mi hermano Juan David, sé que cuando te necesite estarás para mí, al igual que yo estaré para ti, el apoyo que me das y por permitirme sacarte sonrisas. Te quiero, te deseo los mejores éxitos y verte a ti en el mismo lugar que estoy yo hoy.

A mis abuelos, por su compañía, por consentirme, confiar en mí, ayudarme en todo lo que ustedes pueden, por sus palabras de apoyo durante estos 5 años de carrera y en el desarrollo de esta tesis.

A mis tías, por su ayuda, su cuidado, sus palabras de aliento, por formarme como soy, ustedes que han estado en el desarrollo de mi tesis directa o indirectamente les agradezco, ustedes que han estado en cada momento de mi vida que es importante y de la forma como puedan siempre me están ayudando y dándome los mejores consejos.

A mi papá, por tu apoyo en lo que has podido y el tiempo que me has dedicado en esta última etapa, por tu comprensión.

A la comunidad Mater Del, siempre han estado conmigo en las buenas y en las malas, desde el momento que inicié a ser parte de la comunidad, cada uno de los que forman o formaron la comunidad han ido dejando semillas en mí que han florecido y seguirán floreciendo, los quiero demasiado y son mi segunda familia.

A mis amigos Cristian, Andrés, Fabian, Harry, Jairo, Santiago, Miguel, Nicolas, Angela, Katherine; gracias por acompañarme, guiarme, enseñarme, con ustedes he vivido momentos felices y tristes, pero gracias por estar en esta etapa de la universidad. Mis amigas del colegio, por ser incondicionales y estar conmigo, sé que seguiremos juntas en los próximos proyectos que tengamos.

A mi compañera de tesis, Dayanna, eres una gran amiga y me encanta compartir este logro contigo, me has enseñado, gracias por tu ayuda mujer, te deseo éxitos y deseo que cumplas tus logros.

## **AGRADECIMIENTOS**

Nuestro agradecimiento primero que todo a la Fundación Universidad de América, quien nos permitió completar nuestros estudios, otorgándonos excelentes profesores para el cumplimiento de nuestras metas.

A Laboratorios Coaspharma S.A.S., por permitirnos ingresar a sus instalaciones y realizar el presente proyecto, posibilitándonos el aprendizaje con sus empleados, insumos, lugar y demás equipos que fueron necesarios para el desarrollo del proyecto.

A la Ingeniera Elizabeth Torres Gámez por su orientación en el desarrollo de la tesis, guiándonos por el mejor camino su exigencia para llevar a buen término el proyecto.

A la Jefe de validaciones y estabilidades de Laboratorios Coaspharma S.A.S., Janeth Carolina Jurado Ramos, por abrirnos las puertas a su lugar de trabajo, brindarnos su confianza, y el tiempo que nos dedicó.

A la coordinadora de estabilidades y validación de Laboratorios Coaspharma S.A.S., Gina Marcela Garzón Antonio, por su tiempo, paciencia, entrega ya sus consejos.

Al analista de validaciones de Laboratorios Coaspharma S.A.S., Camilo Ernesto Suárez Nieto, por el tiempo que nos dedicó, la paciencia, su enseñanza, su guía desde el primer momento, sus consejos para poder llevar a término este proyecto.

A los analistas de validaciones de Laboratorios Coaspharma S.A.S. Jorge Oswaldo Cárdenas Orozco, Raúl Ausberto Orjuela Morales y Dider Javier Dorado Fernández por la guía y los consejos que nos dieron durante la ejecución del proyecto.

A las pasantes profesionales de la Universidad de Ciencias aplicadas y ambientales Paula Catalina Rey Moreno y Laura Vanesa Corredor Chaparro, por las explicaciones que nos dieron y el acompañamiento durante este proceso, les deseamos éxitos para la culminación de carrera.

A los analistas senior Santiago Romero Alape y Kevin Antonio Santana Rocha, por su tiempo y guía en el desarrollo de los análisis de laboratorio que se realizaron, sus consejos y enseñanzas.

Al Ingeniero Miguel Alvarado, por su tiempo y ayuda para la culminación de este proyecto.

A la Ingeniera Ángela Torres, por ayudarnos con el proceso de la empresa, y poder abrirnos las puertas a Laboratorios Coaspharma S.A.S. para el inicio de nuestro proyecto.

A nuestra familia, quienes siempre estuvieron ahí dándonos su apoyo constante, sus consejos para poder llevar a buen término nuestro proyecto.

A nuestros amigos que estuvieron de manera directa e indirecta en el desarrollo de nuestro proyecto, por sus palabras de aliento y sus consejos.

## CONTENIDO

	pág.
INTRODUCCIÓN	18
1. GENERALIDADES.	19
1.1 BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA	19
1.2 VALIDACIÓN	19
1.2.1 Validación de procesos	19
1.2.1.1 Tipos de validación	20
1.2.1.2 Etapas de la validación de procesos	21
1.3 FORMAS FARMACÉUTICAS	22
1.3.1 Formas farmacéuticas líquidas	23
1.3.2 Jarabes	23
1.3.2.1 Características organolépticas	23
1.3.2.2 Estabilidad	24
1.3.2.3 Conservación	24
1.3.2.4 Jarabe de sorbitol	24
1.4 PARÁMETROS DE LA VALIDACIÓN DE PROCESOS	24
1.4.1 Reproducibilidad	25
1.4.1.1 Cálculos estadísticos	25
1.4.2 Campana de Gauss	26
1.4.3 Capacidad del proceso	26
1.4.3.1 Índices de capacidad	27
1.4.4 Estabilidad	30
1.4.5 Cartas o Gráficas de control	30
1.4.5.1 Gráficas de control de variables para datos de subgrupos	30
1.4.5.2 Gráficas de control de variables para datos individuales	31
1.4.6 ANOVA	33
1.4.6.1 Valor P	33
1.5 LABORATORIOS COASPHARMA S.A.S.	34
1.5.1 Misión	34
1.5.2 Visión	34
1.5.3 Historia de la empresa	34
1.5.4 Líneas comerciales	34
1.5.5 Formas Farmacéuticas de Laboratorios Coaspharma	35
2. DIAGNOSTICO.	37
2.1 DESLORATADINA 0.05% SOLUCIÓN ORAL	37
2.2 PRESENTACIONES DE DESLORATADINA 0.05% SOLUCIÓN ORAL EN LABORATORIOS COASPHARMA	37
2.3 PROCESO DE FABRICACIÓN DE FORMA FARMACÉUTICA LÍQUIDA	38

2.4 PROCESO DE PRODUCCIÓN DE LA DESLORATADINA 0.05% SOLUCIÓN ORAL DE LABORATORIOS COASPHARMA S.A.S.	38
2.4.1 Liberación de agua	38
2.4.2 Liberación de área	39
2.4.3 Liberación de materias primas	39
2.4.4 Proceso de fabricación	39
2.4.4.1 Etapa uno	39
2.4.4.2 Etapa dos	39
2.4.4.3 Etapa tres	39
2.4.4.4 Etapa cuatro	39
2.4.4.5 Etapa cinco	40
2.4.4.6 Etapa seis	40
2.4.5 Procedimiento de filtrado	40
2.4.6 Procedimiento de envasado	40
2.5 INSTALACIONES DE PRODUCCIÓN	40
2.5.1 Personal de producción	42
2.5.2 Equipos involucrados en el proceso de fabricación	42
2.5.3 Equipos involucrados en los controles del producto terminado	43
2.6 SISTEMAS DE APOYO CRÍTICO	45
2.7 SITUACIÓN ACTUAL	45
2.8 ACCIONES CORRECTIVAS DEL DIAGNÓSTICO	51
2.9 METODOLOGÍA DE VALIDACIÓN.	53
3. VALIDACIÓN DEL PROCESO DE FABRICACIÓN DE LA DESLORATADINA 0.05% SOLUCIÓN ORAL	55
3.1 Selección de datos y lotes	56
3.1.1 Selección de lotes	56
3.1.2 Plan maestro	56
3.2 Evaluación retrospectiva	58
3.2.1 Resultados	60
3.2.1.1 Datos retrospectivos en la etapa de fabricación	60
3.2.1.2 Datos retrospectivos para la etapa de envasado	60
3.2.1.3 Resultados cuantitativos de los datos retrospectivos	62
3.2.2 Análisis	66
3.3 Datos concurrentes	67
3.3.1 Análisis organolépticos	67
3.3.2 pH	68
3.3.2.1 Datos estadísticos del pH	68
3.3.2.2 ANOVA	68
3.3.2.3 Grafica I-MR	69
3.3.2.4 Capacidad de proceso	70
3.3.2.5 Análisis	72
3.3.3 Gravedad específica	72
3.3.3.1 Datos estadísticos	73

3.3.3.2	Anova	73
3.3.3.3	Grafica I-MR	74
3.3.3.4	Capacidad de proceso	75
3.3.3.5	Análisis	77
3.3.4	Valoración	78
3.3.4.1	Datos estadísticos	79
3.3.4.2	Anova	79
3.3.4.3	Grafica I-MR	80
3.3.4.4	Capacidad de proceso	82
3.3.4.5	Análisis	84
3.3.5	Volumen de llenado	85
3.3.5.1	Datos estadísticos	86
3.3.5.2	Anova	86
3.3.5.3	Grafica I-MR	87
3.3.5.4	Capacidad de proceso	89
3.3.5.5	Análisis	92
3.3.6	Uniformidad de dosificación	92
3.3.6.1	Análisis	93
4.	DOCUMENTOS GENERADOS PARA LA VALIDACIÓN DE PROCESOS	94
4.1	PROTOCOLO DE VALIDACIÓN	94
4.2	INFORME FINAL	94
5.	CONCLUSIONES	95
6.	RECOMENDACIONES	96
	BIBLIOGRAFÍA	97
	ANEXOS	102

## LISTA DE FIGURAS

	pág.
Figura 1. Campana de Gauss.	26
Figura 2. Ejemplo Cp respecto LE.	28
Figura 3. Ejemplo Cpk respecto LE.	29
Figura 4. Ejemplo grafica Xbarra.	31
Figura 5. Ejemplo grafica I.	32
Figura 6. Ejemplo de grafica MR.	33
Figura 7. Logo de Laboratorios Coaspharma S.A.S.	34
Figura 8. Molécula Desloratadina.	37
Figura 9. Presentaciones de 120, 60 y 20mL de DESLAIR.	38
Figura 10. Primer piso plata de líquidos Laboratorios Coaspharma S.A.S.	41
Figura 11. Segundo piso plata de líquidos Laboratorios Coaspharma S.A.S.	41
Figura 12. Tercer piso plata de líquidos Laboratorios Coaspharma S.A.S.	42
Figura 13. Metodología de la validación.	54

## LISTA DE CUADROS

	<b>pág.</b>
Cuadro 1. Cronología de guías de validación de procesos	20
Cuadro 2. Interpretación de los índices de capacidad	30
Cuadro 3. Líneas comerciales de Laboratorios Coaspharma	35
Cuadro 4. Productos de las formas farmacéuticas.	36
Cuadro 5. Equipos involucrados en el proceso de producción de Desloratadina 0.05% solución oral	43
Cuadro 6. Equipos involucrados en el control de calidad.	44
Cuadro 7. Lista de verificación de las BPM en Laboratorios Coaspharma S.A.S.	46
Cuadro 8. Acciones correctivas.	52
Cuadro 9. Verificación de los requisitos en los datos retrospectivos.	59
Cuadro 10. Resultados organolépticos de los Lotes	67
Cuadro 11. Datos de cumplimiento del cromatograma	85

## LISTA DE TABLAS

	<b>pág.</b>
Tabla 1. Límites de especificación para la Desloratadina 0.05% solución oral.	55
Tabla 2. Militar estándar niveles de inspección	57
Tabla 3. Militar estándar.	57
Tabla 4. Plan de muestreo.	57
Tabla 5. Cálculos de las variables de calidad etapa de producción	60
Tabla 6. Resultados de las variables de calidad presentación de 20 mL	60
Tabla 7. Resultados de las variables de calidad presentación de 60 mL (Deslair).	61
Tabla 8. Resultados de las variables de calidad presentación de 60 mL (Línea genérica).	61
Tabla 9. Resultados de las variables de calidad presentación de 120 mL (Deslair).	61
Tabla 10. Datos estadísticos retrospectivos.	62
Tabla 11. Resultados del pH.	68
Tabla 12. Datos estadísticos del pH de los 3 lotes.	68
Tabla 13. Datos del análisis de varianza para el pH.	69
Tabla 14. Datos de la gravedad específica.	72
Tabla 15. Datos estadísticos de la gravedad específica.	73
Tabla 16. Datos del análisis de varianza para la gravedad específica.	73
Tabla 17. Datos estadísticos de la valoración.	79
Tabla 18. Datos del análisis de varianza para la valoración	79
Tabla 19. Resultados de la capacidad de proceso.	84
Tabla 20. Datos del volumen de llenado.	85
Tabla 21. Datos estadísticos del volumen de llenado.	86
Tabla 22. Datos del análisis de varianza para el volumen de llenado.	86
Tabla 23. Resultados de la uniformidad de dosificación.	93

## LISTA DE ANEXOS

	<b>pág.</b>
Anexo A. Diagrama de bloques del proceso de fabricación para la desloratadina 0.05% solución oral	103
Anexo B. Diagrama pfd del proceso de fabricación para la desloratadina 0.05% solución oral	104
Anexo C. Cromatogramas	105
Anexo D. Protocolo de validación	106

## GLOSARIO

**ATRIBUTO CRÍTICO DE CALIDAD (ACC):** propiedad física, química y/o microbiológica, el cual se encuentra limitado por un rango de tal forma que se asegure la calidad del producto.

**BATCH RECORD:** documentos relacionados con la fabricación de los lotes del producto, en granel o envasado, contienen la historia de cada lote fabricado del producto.

**CALIFICACIÓN:** acción de probar que una instalación, sistema y equipo funcione correctamente y conduzca al resultado esperado.

**PRINCIPIO ACTIVO:** es una sustancia o mezcla de sustancias que forma parte de un producto, es el ingrediente activo de la preparación, suministra el efecto directo en el diagnóstico, cura, mitigación, tratamiento o prevención de enfermedades en humanos y animales.

**PROCESO PRODUCTIVO:** es el conjunto de etapas que transforman materias primas y material de envase y empaque en producto terminado.

**VARIABLE CRÍTICA DE PROCESO:** es una operación en el proceso que causara una variabilidad en la calidad del producto.

## **RESUMEN**

El presente trabajo contiene la propuesta para la validación del proceso de fabricación de la Desloratadina 0.05% solución oral en Laboratorios Coaspharma S.A.S. de acuerdo con las directrices de la FDA (Food and Drug Administration) y la OMS (Organización Mundial de la Salud), además de cumplir con la resolución 1160 del 2016 expedida por el Ministerio de Salud y Protección Social.

Se comenzó realizando el protocolo de validación, y delimitando las etapas que se iban a tener en cuenta para este proceso, además de revisar si contaba con datos historias de validaciones anteriores. Teniendo en cuenta los lineamientos de las Buenas Prácticas de Manufactura BPM, se establecieron los puntos que no cumple y de esa forma establecer las acciones correctivas. Se determinan las variables críticas y se realizan pruebas experimentales con las cuales a partir de parámetros de validación se determina su cumplimiento.

Para concluir se realiza las observaciones para la verificación continua del “estado validado”.

### **PALABRAS CLAVE**

- Validación de procesos de procesos.
- Atributos de calidad.
- Desempeño.
- Calificación.

## INTRODUCCIÓN

La industria farmacéutica colombiana debe cumplir con las normativas impuestas por el INVIMA, entes reguladores de las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM), Estas entidades proporcionan pautas para el desarrollo y fabricación de medicamentos, estos controles de calidad se hacen mediante un proceso de validación.

Los procesos de validación establecen una evidencia documentada la cual provee la garantía de que el proceso está cumpliendo con las especificaciones predeterminadas para que un medicamento sea de calidad. A partir de esta importancia, en este proyecto se busca validar el proceso de fabricación de la Desloratadina 0.05% solución oral en Laboratorios Coaspharma S.A.S.

La validación de la Desloratadina 0.05% se hizo necesaria debido a que es un medicamento infantil, el cual es de uso habitual debido a sus cualidades antihistamínicas.

La validación es uno de los procesos más importantes que se debe cumplir en la industria farmacéutica, ya que este proceso debe estar de acuerdo con las buenas prácticas de manufactura, esta se realizó mediante una validación concurrente la cual se desarrolla en tres etapas. De las cuales solo se llevaron a cabo la segunda y la tercera etapa, pues la primera etapa consiste en un diseño de procesos, el cual puede ser omitido debido a que la Desloratadina 0.05% solución oral es un producto ya existente en Coaspharma S.A.S.

Inicialmente se procedió a hacer un diagnóstico el cual permitió identificar cualquier inconveniente o falencia que tenga el proceso de fabricación, se aplicaron unas acciones correctivas, las cuales se agregaron al proceso de fabricación, estas fueron evaluadas en 3 lotes que se siguieron, teniendo en cuenta especificaciones críticas que permiten conocer la calidad de este producto, para finalmente realizar un informe completo el cual se entregó a la empresa.

## **1. GENERALIDADES.**

### **1.1 BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA**

Las buenas prácticas de manufactura BPM, son los hábitos de producción, encaminados a evitar la contaminación y la confusión, por lo que se habla de áreas aisladas, sistemas de aire, identificación entre otros.

El concepto es establecido por la FDA (Food and Drugs Administration), el cual cuenta con el reconocimiento a nivel internacional y está formado por una colección de códigos y documentos complementarios<sup>1</sup>. Las buenas prácticas están presentes en las etapas del ciclo de vida útil del medicamento, “desde el desarrollo hasta la comercialización, pasando por el ensayo y la fabricación”<sup>2</sup>.

Las BPM (Buenas Prácticas de Manufactura) fueron publicadas en 1968 por la OMS (organización mundial de la salud), las cuales fueron originadas para ser aplicadas en medicamentos, sin embargo, con el pasar del tiempo, han evolucionadas para ser utilizadas en la industria de alimentos y cosméticos.

### **1.2 VALIDACIÓN**

Validación es demostrar que un proceso que es fabricado varias veces y por diferentes personas, se obtiene el resultado esperado, por lo que es necesario identificar parámetros y que cumplan los atributos de calidad esperados.

Según la FDA El término validación ha evolucionado con el paso del tiempo, en un principio fue definido como “Programa documentado que proporciona un elevado grado de garantía de que un proceso, método o sistema específico reproducirá homogéneamente un resultado que cumple con el criterio de aceptación preestablecido”<sup>3</sup>. En la actualidad se define como “Obtención de pruebas, con arreglo a las Buenas Prácticas de Fabricación, de que cualquier procedimiento, proceso, equipo, material, actividad o sistema produce en realidad el resultado previsto”<sup>4</sup>.

1.2.1 Validación de procesos. Es la recopilación y evaluación de datos “desde el diseño de procesos hasta la producción comercial”, estos datos son establecidos como evidencia de un proceso, el cual es capaz de producir constantemente un producto de calidad. Este concepto tiene como finalidad que el fabricante farmacéutico domine los procesos relevantes para un sistema de calidad completo,

---

<sup>1</sup> Katz, Patrick. Validación y calificación en entornos regulados. (2016). p. 3.

<sup>2</sup> Ibid., p. 3.

<sup>3</sup> Ibid., p. 5.

<sup>4</sup> Ibid., p. 5.

conozca los riesgos y mantenga su estado valido. Las BPM exigen que la validación se lleve a cabo, pero no indica como debe ser realizado.

La organización americana FDA (Food and Drugs Administration) y la EMA (European Medicines Agency), han diseñado documentos los cuales han evolucionado con el paso de los años, estos documentos tienen el fin de ofrecer principios a la industria farmacéutica, para validar sus procesos de fabricación. En el cuadro 1, se observa los documentos que han sido emitidos por estas dos organizaciones.

Cuadro 1. Cronología de guías de validación de procesos<sup>5</sup>

<b>DOCUMENTO</b>	<b>AÑO</b>	<b>ORGANIZACIÓN</b>
Guideline on general principles of process validation.	1987	FDA
Annex 15 to the EU Guide to Good Manufacturing.	2001	EMA
Note for Guidance on Process Validation.	2001	EMA
Process Validation Requirements. (CPG7132c.08)	2004	FDA
Guidance for industry Process Validation: General Principles and Practices. (Draft guidance)	2008	FDA
Guidance for industry Process Validation: General Principles and practices.	2011	FDA
Guideline on process validation (Draft guidance)	2012	EMA
Analytical Procedures and Methods Validation for Drugs and Biologics	2015	FDA

Fuente: TÉBAR, Alicia. Nuevas perspectivas en la validación de procesos: ¿Cómo conciliar calidad con productividad?

#### 1.2.1.1 Tipos de validación

- Validación prospectiva. Es aquella validación que se completa antes de que un nuevo producto o una nueva versión de este sea lanzado al público. Se refiere entonces al proceso de validación en el cual se analiza el riesgo en cada etapa del proceso, los cuales son evaluados con el fin de determinar qué actividades pueden llevar a situaciones críticas.

<sup>5</sup> TÉBAR, Alicia. Nuevas perspectivas en la validación de procesos: ¿Cómo conciliar calidad con productividad? En: Farmaespaña Industrial. [En línea]. (noviembre, 2009). Disponible en: <https://tinyurl.com/yx4hjph3>. [Consultado en 25 de septiembre del 2019]

- Validación concurrente. Se utiliza durante el proceso fabricación del producto, esta solo puede ser utilizada cuando un proceso está disponible para asegurar que el producto en su proceso de producción cumple con los parámetros preestablecidos. Esta validación es útil cuando se busca validar productos con poco historial o en productos nuevos que se encuentren en su primer lote de fabricación. Es requisito aplicar ensayos analíticos y supervisión del proceso.
- Validación retrospectiva. Es una validación basada en información o recopilación de datos históricos de un producto. Para este tipo de validación es posible utilizar libros de registro de producción, registros de lotes, tablas de control, resultados de pruebas e inspecciones, así como quejas de clientes y reportes de auditorías. Esta validación es posible si existe suficiente información, pues esta no requiere la aplicación de ensayos analíticos ni supervisión del proceso, a diferencia de la validación concurrente, es utilizada en productos que ya se encuentran en el mercado y no han sido validados en el pasado.
- Revalidación. Consiste en realizar una validación a un proceso nuevamente, debido a que las especificaciones del producto, el equipo, los parámetros del proceso o los materiales de fabricación han cambiado.<sup>6</sup>
- Validación recurrente. Es un proceso de evaluación, el cual debe repetirse después de determinado tiempo. Hay procesos de validación que requieren de validaciones recurrentes, mientras que algunos procesos la requieren únicamente en ciertas etapas del proceso.<sup>7</sup>

1.2.1.2 Etapas de la validación de procesos. Según la guía para la validación de procesos de la FDA (2011), durante todo el ciclo de vida de un producto está dividida en tres etapas.<sup>8</sup>

- Etapa 1. Diseño del proceso. Se compone de dos partes, donde cada una es complementaria de la otra de manera que se logre “construir y recopilar conocimiento y comprensión del proceso, establecer la estrategia para el control del proceso”.<sup>9</sup>

---

<sup>6</sup> MITCHELL, Justin. Tipos de Validación de procesos. En: eHow. [En línea]. (noviembre, 2017). Disponible en: <https://tinyurl.com/wfcrxez>. [Consultado en: 25 de septiembre del 2019]

<sup>7</sup> Ibid. p.1

<sup>8</sup> DESIRE, Gabriela. Conoce las etapas de validación de procesos. En: Quality By Design. [En línea]. (noviembre 2018). Disponible en: <https://tinyurl.com/reuvq8e> [Consultado en: 25 de septiembre del 2019]

<sup>9</sup> FDA, PAT-Process Analytical Technology. Validación de procesos – etapa 1: Diseño de procesos. En: ASINFARMA. [En línea]. (diciembre 2008) Disponible en: <https://tinyurl.com/t87b4vs>. [Consultado en: 25 de septiembre del 2019]

En la primera parte se define el proceso a validar y posteriormente se verá reflejado en la documentación de producción (Plantas de fabricación) y técnica (Control de calidad). Según recomendaciones de la ICH Q10, se debe hacer uso de técnicas de diseño de experimentos (DoE Design of Experiment) además de las herramientas de análisis de riesgos.<sup>10</sup>

En la segunda parte se desarrollan las estrategias de los controles de proceso.

- Etapa 2. Calificación del proceso. En esta etapa se demuestra que el diseño de procesos es consistente, reproducible, repetible y capaz de generar lotes comerciales que cumplan con las especificaciones de calidad preestablecidas (Especificaciones radicadas en los entes reguladores). Al igual que la Etapa 1, esta se compone de dos partes:

Primero, las actividades de calificación de las instalaciones, equipos y sistemas de apoyo crítico (garantizando el apoyo para el proceso de producción)<sup>11</sup>

Segundo es la calificación de desempeño del proceso, (las actividades para demostrar que los sistemas son apropiados para su uso)<sup>12</sup>

Las calificaciones están divididas en: calificación de diseño (DQ), calificación de instalaciones (IQ), calificación de la operación (OQ). Calificación de desempeño (PQ).

- Etapa 3. Verificación continua de proceso. Una vez culminado el diseño de proceso y la calificación, se debe monitorear la calidad del producto de los lotes. Es necesario recopilar los resultados de la calidad de los materiales o componentes recibidos.<sup>13</sup>

### 1.3 FORMAS FARMACÉUTICAS

Las formas farmacéuticas son productos elaborados a partir de un Principio activo y excipientes para construir un medicamento facilitando su administración. Estos preparados pueden tener uno o más principios activos elaborados por el

---

<sup>10</sup> FDA, PAT-Process Analytical Technology. Validación de procesos – etapa 1: Diseño de procesos. En: ASINFARMA. [En línea]. (diciembre 2008) Disponible en: <https://tinyurl.com/t87b4vs>. [Consultado en: 25 de septiembre del 2019]

<sup>11</sup> ALARCON, Angela y BUITRAGO, Laura. Validación del proceso de producción de hidrocortisona crema 1% en Anglopharma S.A. Trabajo de grado Ingeniero químico. Bogotá D.C.: Fundación universidad de América. Facultad de ingenierías. Programa de Ingeniería Química, 2014. p. 24.

<sup>12</sup> ALARCON. Op. Cit., p.24

<sup>13</sup> DESIREE, Gabriela. Conoce las etapas de validación de procesos. En: Quality by Design. [en línea] (noviembre 2018). Disponible en: <https://tinyurl.com/reuvq8e>. [Consultado en: 25 de septiembre del 2019]

farmacéutico o la industria farmacéutica. Las formas farmacéuticas se pueden clasificar en sólidas (Polvos. Granulados. Cápsulas. Comprimidos. Sellos. Tabletas. Supositorios. Óvulos. Implantes), semisólidas (Pomadas. Pastas. Cremas. Geles.), líquidas (Soluciones. Suspensiones. Emulsiones. Jarabes. Elixires. Lociones. Linimentos. Inyectable).<sup>14</sup>

1.3.1 Formas farmacéuticas líquidas. Son disoluciones, suspensiones o emulsiones los cuales presentan uno o más principios activos en un vehículo apropiado, esta disolución es administrada por diferentes vías dando como resultado un efecto terapéutico de manera inmediata. El ingrediente principal de estos fármacos es el agua debido a que es el vehículo y el solvente más seguro, pues de este solvente depende la estabilidad de la forma farmacéutica. Uno de los problemas más comunes en las formas farmacéuticas líquidas es la contaminación microbiana como consecuencia del diseño y de la inadecuada implementación del procedimiento, limpieza de equipos o de la contaminación que se pueden presentar por la manipulación de los equipos y de las materias primas por parte de los empleados, presentando un inadecuado seguimiento de la producción.

Las soluciones tienen el riesgo de ser sistemas química, microbiológica y físicamente inestables, por lo cual es necesario un alto nivel de organización en el desarrollo del proceso de manufactura buscando así prolongar la estabilidad de estas.

Las formas líquidas se puede dividir en jarabes, pociones, elixir, emulsiones orales, lociones, tinturas, etc.

1.3.2 Jarabes. Son soluciones acuosas, edulcoradas (no necesariamente sacarosa) y son administradas por vía oral. Estos deben ser fabricados con extremo cuidado teniendo en cuenta sus características más importantes como lo son las organolépticas, la estabilidad de la solución y su conservación. Los jarabes se pueden dividir en: jarabes aromáticos, jarabes medicamentosos, jarabes simples, jarabes de glucosa, jarabes de azúcar invertido, jarabes de sorbitol, jarabes para diabéticos y jarabes utilizados como vehículos correctores de sabor.

1.3.2.1 Características organolépticas. Los jarabes deben ser limpios y transparentes, si existe alguna turbidez o alguna ligera precipitación es posible realizar una precipitación mediante filtración, a este concepto de filtración se le denomina clarificación, pues además de ser utilizado un medio filtrante (papel de filtro para jarabes, muselina, algodón, etc.), también se suele utilizar un intermedio como (pasta de papel, albúmina, etc.).

---

<sup>14</sup> FERRANDIS, Vanesa. Formas farmacéuticas y vías de administración. En: Fisioterapeutas. [en línea] (mayo 2018). Disponible en: <https://tinyurl.com/z2x3a3y>. [Consultado en: 25 de septiembre del 2019]

1.3.2.2 Estabilidad. La alteración de la estabilidad de los jarabes se presenta por parte de los principios activos y por los edulcorantes utilizados. Es posible que al agregar sacarosa esta pueda presentar cristalización, además mediante la fermentación fúngica la sacarosa se puede transformar en glucosa y fructosa, los cuales con el proseguir de la fermentación pueden dejar rastros de etanol en el jarabe, el cual es un buen conservante, pero debido a la naturaleza acética de la fermentación, se puede producir un olor desagradable en la solución.

1.3.2.3 Conservación. La conservación de los jarabes es una de las partes más importantes de su producción pues esta debe hacerse en frascos pequeños, llenos y bien sellados, además no deben ser conservados en lugares de bajas temperaturas con el fin de evitar la cristalización de los azúcares. Los frascos no se deben llenar con el jarabe caliente pues esto puede provocar vapor el cual favorece el crecimiento microbiano y de hongos. Los jarabes deben ser conservados en un ambiente poco iluminado debido a que estos son fotosensibles.

1.3.2.4 Jarabe de sorbitol. El sorbitol es un sustitutivo de la sacarosa, utilizado en los tratamientos para diabéticos, tiene un poder edulcorante de 0.6 en comparación con la sacarosa. Además, contiene un 70% de producto seco siendo también miscible en glicerol, poli-glicoles, en soluciones alcohólicas inferiores al 40% y en agua. El sorbitol es metabolizado como la glucosa, pero a diferencias de los azúcares tradicionales no presenta una absorción tan rápida, por lo cual no produce hiperglucemia. Es menos dulce que la sacarosa y su viscosidad es la mitad de esta, tienen un sabor agradable, el cual ayuda a cubrir sabores acres de ciertos principios activos, además de esto no es un buen medio de cultivo para microorganismos.

#### **1.4 PARÁMETROS DE LA VALIDACIÓN DE PROCESOS**

Los parámetros de validación son especificaciones que deben evaluar las variables críticas del proceso, así como los atributos de calidad del producto y como estos atributos afectan al mismo. Las características de un producto fabricado no suelen ser uniformes y presentan una variabilidad, la cual es indeseable, debido a esto el objetivo principal es reducir esta variabilidad lo más posible o mantenerla dentro de unos límites establecidos. Un instrumento útil para alcanzar este objetivo es el Control Estadístico de Procesos (CEP), este concepto comprende un conjunto de herramientas estadísticas las cuales facilitan el descubrimiento de causas especiales de variación, estas no hacen parte del proceso y surgen debido a condiciones específicas. Estas herramientas son apropiadas para obtener una estabilidad de los procesos productivos, contribuyendo a la mejora de la calidad de la fabricación mediante la reducción de la variabilidad. El proceso de fabricación es considerado válido y certificado cuando se demuestre la reproducibilidad, capacidad, estabilidad y robustez. Estos parámetros de validación son establecidos por la compañía siguiendo los lineamientos de la farmacopea vigente, las BPM y el INVIMA.

1.4.1 Reproducibilidad. Es la facultad de un proceso de fabricación de dar resultados idénticos en momentos distintos dentro del lote, esta se determina a partir de cálculos estadísticos, verificando que la media de las variables se encuentre dentro del rango de los límites de especificación.

#### 1.4.1.1 Cálculos estadísticos.

- Media. Expresa una medida de tendencia central.

Ecuación 1. Media

$$\bar{x} = \frac{\sum_{i=1}^n x_i}{n}$$

Fuente. Probabilidad y estadística para ingeniería y ciencia.

Donde  $x_i$  corresponde a la muestra número  $i$  y  $n$  al número total de datos.

- Desviación estándar de la muestra. Es una medida de dispersión, la cual indica que tan dispersos están los datos con respecto a la media, esta se calcula con la siguiente ecuación:

Ecuación 2. Desviación estándar de la muestra

$$s = \sqrt{\frac{n \sum_{i=1}^n X_i^2 - (\sum_{i=1}^n X_i)^2}{n(n-1)}}$$

Fuente. Probabilidad y estadística básica para ingenieros

Donde  $x_i$  corresponde a la muestra número  $i$  y  $n$  al número total de datos

- Coeficiente de variación. La relación existente entre desviación estándar y el promedio de los datos. Se obtiene mediante la división de la desviación estándar típica y la media del conjunto de datos, esta se expresa en porcentaje facilitando su análisis. Se calcula mediante la siguiente ecuación.

Ecuación 3. Coeficiente de variación

$$CV = \frac{s}{\bar{x}} * 100\%$$

Fuente. Probabilidad y estadística básica para ingenieros

Donde  $\bar{x}$  corresponde a la media y  $s$  a la desviación estándar

- Intervalo de confianza. Permite calcular un valor superior y un valor inferior alrededor de una media muestral. Estos valores pertenecen a un rango donde con determinada probabilidad se localizará el verdadero valor del parámetro. Esta probabilidad se denomina nivel de confianza  $(1-\alpha)$ , y la probabilidad de que se

encuentre fuera de este rango se llama nivel de significancia ( $\alpha$ ). El intervalo de confianza se calcula con la siguiente ecuación.

Ecuación 4. Intervalo de confianza

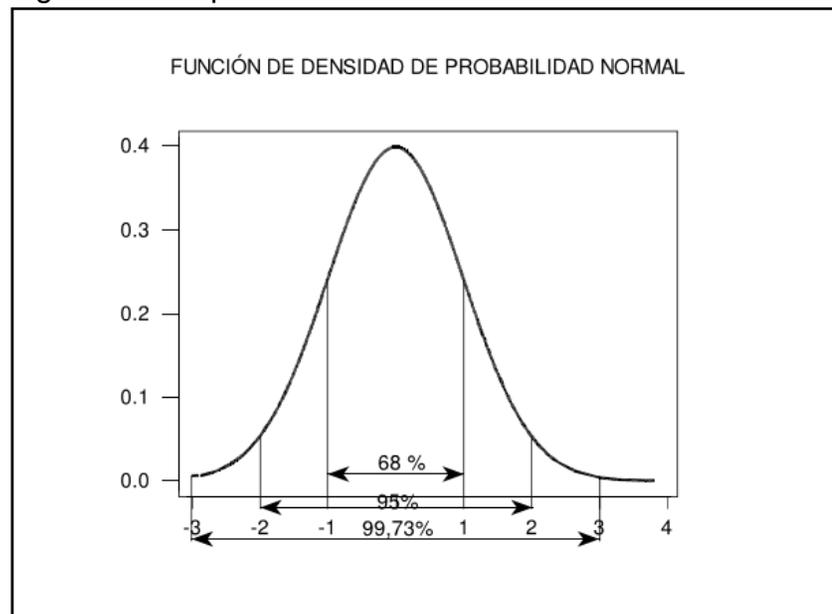
$$IC = \bar{x} \pm t_{student \frac{\alpha}{2}, k-1} \times \frac{s}{\sqrt{k}}$$

Fuente. MORA CAÑON, Carolina. Validación del proceso de producción de un producto fitoterapéutico en un Laboratorio Farmacéutico. 2017. Bogotá D.C. 54p.

Donde  $\bar{x}$  corresponde a la media,  $\alpha$  al nivel de significancia,  $k$  se refiere al número de grados de libertad y  $s$  a la desviación estándar.

1.4.2 Campana de Gauss. La distribución normal depende de dos parámetros  $\mu$  (media) y  $\sigma$  (desviación típica), tiene una forma acampanada y es simétrica respecto a  $\mu$ . Lleva múltiplos de  $\sigma$  a ambos lados de  $\mu$ . Se entiende entonces que el 68% de la población corresponde a  $\pm 1\sigma$  alrededor de la  $\mu$ . El 95% contienen un entorno de  $\pm 2\sigma$  alrededor de la  $\mu$  y que el 99,73% comprende  $\pm 3\sigma$  alrededor de la  $\mu$ . Esto se puede ver en la figura 1.

Figura 1. Campana de Gauss.



Fuente. Control estadístico.

1.4.3 Capacidad del proceso. Es el grado de aptitud que un proceso tiene para cumplir con las especificaciones técnicas de calidad establecidas. El estudio de la capacidad del proceso se puede evaluar mediante una variable la cual es un indicador de calidad, esta característica del proceso está enlazada a estados de control estadísticos y al uso de las cartas de control, para el cálculo de esta variable

es necesario establecer que no hay influencia de fuerzas externas, cambios repentinos o causas especiales que afecten la variabilidad del proceso.

Si un proceso se encuentra en control estadístico, la característica de calidad del 99,73% de los elementos fabricados la cual se verá comprendida entre  $\mu - 3\sigma$  y  $\mu + 3\sigma$ , teniendo en cuenta que para el proceso  $\mu$  depende del punto en el que centramos el proceso y  $\sigma$  depende del número y la variabilidad de las causas comunes del proceso y por ende intrínseca a él.<sup>15</sup>

1.4.3.1 Índices de capacidad. Los índices de capacidad pueden ser clasificados según su alcance temporal en corto plazo (Cup y Cpk) y largo plazo (Pp y Ppk).

- Pp. Es una medida de capacidad de largo plazo de proceso. La cual compara dos valores, la dispersión de especificaciones (LES – LEI) y la dispersión del proceso (variación  $6\sigma$ ) con base en la desviación estándar a largo plazo. Evalúa la capacidad a lo largo del proceso no en su ubicación. Indica el rendimiento real del proceso que el consumidor experimenta con el tiempo. Debió a que al igual que el Cp, el Pp no tiene en cuenta la ubicación del proceso, únicamente indica la capacidad a largo plazo que podría alcanzar el proceso si estuviera centrado.<sup>16</sup>
- Ppk. Es una medida de la capacidad a largo plazo del proceso y es igual al mínimo entre el PPU y el PPL. Es una relación que compara dos valores, la distancia de la media del proceso al límite de especificaciones y la dispersión unilateral del proceso con base en su variación a largo plazo. Por lo general los valores de Ppk altos indican un sistema capaz, de lo contrario índices de Ppk bajos muestran que el proceso puede necesitar mejoras.<sup>17</sup>
- Cp. Es una medida de la capacidad potencial del proceso y esta relaciona dos valores, la dispersión de especificaciones y la dispersión del proceso (variación  $6\sigma$ ) con base en la desviación estándar. El Cp se utiliza para evaluar la capacidad potencial del proceso basándose en la dispersión de este. Indica entonces la capacidad que se puede alcanzar si se eliminaran los cambios rápidos y graduales del proceso. Y debido a que el Cp no considera la ubicación del proceso este representa la capacidad potencial que el proceso puede alcanzar si se encontrara centrado. De manera general los valores de Cp alto ( $Cp \geq 1$ ) indica un proceso capaz y los valores de Cp bajo ( $Cp < 1$ ) indican que el proceso necesita de mejoras.<sup>18</sup>

---

<sup>15</sup> Ruiz-Falco, Arturo. Control estadístico de procesos. Madrid. 2006

<sup>16</sup> Minitab. Capacidad a corto para análisis de capacidad seis en uno normal. [en línea] Disponible en. <https://tinyurl.com/wo5v3bc> [consultado el 13 de noviembre del 2019]

<sup>17</sup> Ibid p 1

<sup>18</sup> Ibid p 1

La formula para el calculo del Cp es:

Ecuación 5. Cálculo de Cp.

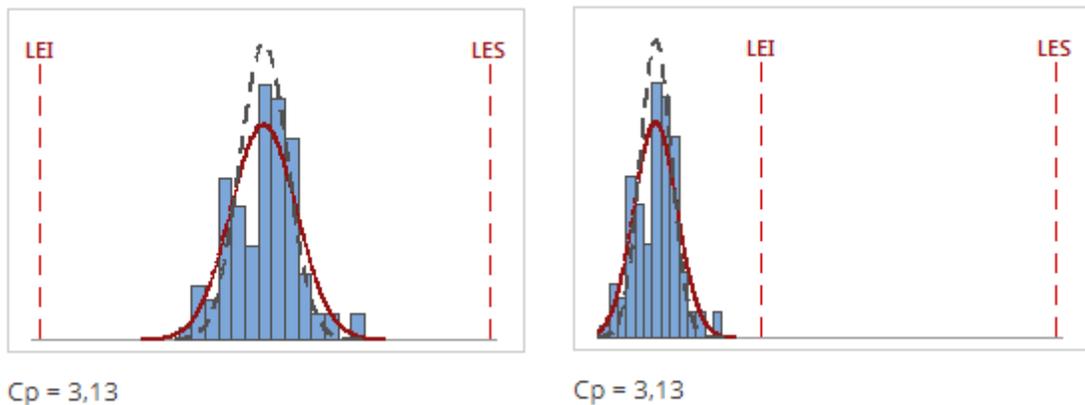
$$Cp = \frac{CPU - CPL}{6\sigma}$$

Fuente. Control estadístico

El índice de Cp se calcula en función de la variación dentro de los grupos. Entonces si la variación es muy pequeña se puede esperar un buen índice de Cp, sin importar cuanto se desplace el promedio del proceso o cual es la ubicación del proceso, de modo que el índice de Cp muestra que tan capaz es el proceso de producir productos consecutivos.<sup>19</sup>

Dado que el índice de Cp no considera la ubicación del proceso, este no indica que tan cerca esta el proceso de la region objetivo que se define por los limites especificacion. Como se muestra en la siguiente figura, son dos procesos los cuales tienen el mismo valor de Cp, pero uno de los procesos se encuentra dentro de los limites de especificacion (LE) y el otro por fuera de estos.

Figura 2. Ejemplo Cp respecto LE.



Fuente. Minitab. Gráficas de control de variables en Minitab. [En línea]. Disponible en <https://tinyurl.com/rbdmszv>.

- Cpk. ES una medida de capacidad potencial del proceso y es igual al mínimo entre CPU y CPL. Es una relación que compara dos valores, el primero la distancia de la media del proceso al límite de especificación más cercano, Limite de Especificación superior (LES) o Limite de Especificación Inferior (LEI), y el segundo a la dispersión unilateral del proceso (variación  $3\sigma$ ) con base en la desviación estándar. El Cpk evalúa la capacidad potencial del proceso con base tanto en la ubicación como en la dispersión de los datos. De manera general los

<sup>19</sup> Schaeffers, Mark. Índices de capacidad Cp, Cpk, Pp y Ppk. [En línea] Disponible en <https://tinyurl.com/vt5vuyn>. [Consultado el 1 noviembre del 2019].

valores Cpk altos indican un proceso capaz y los valores de Cpk bajos indican que el proceso requiere mejoras.

La fórmula para el cálculo de Cpk es:

Ecuación 6. Cálculo de Cpk.

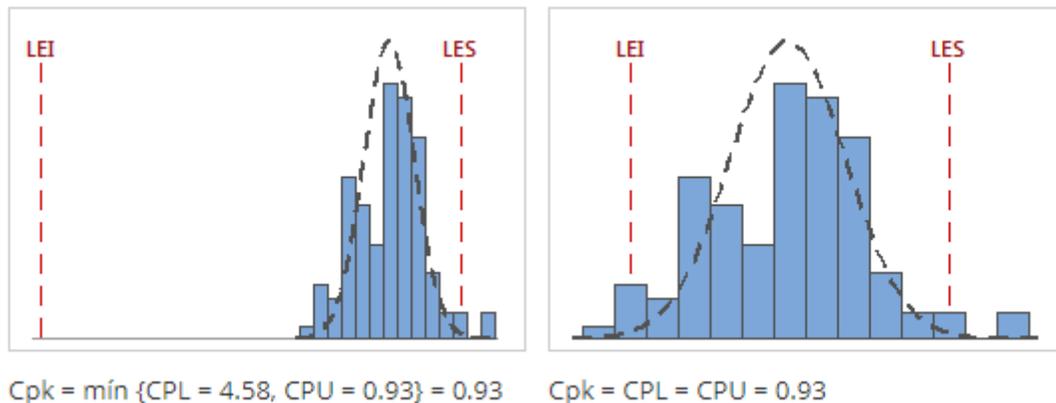
$$Cpk = \min\left(\frac{CPU - \bar{x}}{3\sigma}, \frac{\bar{x} - CPL}{3\sigma}\right)$$

Fuente. Control estadístico

Si el proceso esta exactamente en el medio del Cpl y Cpu, el índice de Cp y Cpk es el mismo. Si se informa los índices de Cp y Cpk se sabe cuan capaz es el proceso de producir dentro de la variación requerida y si el proceso está produciendo en el medio de la tolerancia.<sup>20</sup>

El índice de Cpk representa un lado de la curva del proceso y no mide cómo funciona el proceso en el otro lado de la curva. En la figura siguiente se muestran dos procesos de Cpk idénticos en una se excede ambos límites de especificación y el otro únicamente excede el límite de especificación inferior.

Figura 3. Ejemplo Cpk respecto LE.



Fuente. Minitab. Gráficas de control de variables en Minitab. [En línea].  
 Disponible en <https://tinyurl.com/rbdmszv>.

Para un análisis completo se puede comparar el Cp y el Cpk, si estos dos indicadores son iguales entonces el proceso está centrado entre los límites de especificación. Si el Cp y el Cpk son diferentes entonces el proceso no se encuentra centrado.

El cálculo de estos índices es necesario para evaluar la aptitud del proceso para la producción de los productos que cumplan con las especificaciones de calidad

<sup>20</sup> Schaeffers, Mark. Índices de capacidad Cp, Cpk, Pp y Ppk. [En línea] Disponible en <https://tinyurl.com/vt5vuyn>. [Consultado el 1 de noviembre del 2019]

establecidas por los organismos de control. Los criterios de aceptación para los índices tenidos en cuenta por Laboratorios Coaspharma S.A.S. se pueden ver en el cuadro 2.

Cuadro 2. Interpretación de los índices de capacidad.

Valor del índice de Cp	Clase o categoría del proceso	Decisión (Proceso se encuentra centrado)
$Cp \geq 2$	Clase mundial	Se tiene calidad $6\sigma$
$Cp > 1.33$	1	Adecuado
$1 < Cp \leq 1.33$	2	Parcialmente adecuado, requiere de un control estricto.
$0.67 < Cp \leq 1$	3	No adecuado para el trabajo. Un análisis del proceso es necesario. Requiere modificaciones para alcanzar una calidad satisfactoria.
$Cp \leq 0.67$	4	No adecuado para el trabajo. Requiere modificaciones.

Fuente. MORA CANÓN, Carolina. Validación del proceso de producción de un producto fitoterapéutico en un Laboratorio Farmacéutico. 2017. Bogotá D.C. 107 p.

1.4.4 Estabilidad. Busca determinar durante cuánto tiempo (días, meses, años) es estable una muestra o producto. Buscando determinar que los lotes fabricados se encuentren dentro del rango de vida útil del producto.

1.4.5 Cartas o Graficas de control. Grafican datos de procesos de medición continua, en una secuencia ordenada por tiempo. Grafican datos de conteo, tales como el número de defectos o unidades defectuosas, las gráficas de control ayudan a identificar las causas de variación que se deben investigar, de manera que se pueda ajustar el proceso sin controlarlo exageradamente.<sup>21</sup> Las cartas de control son herramientas cuyo objetivo es controlar estadísticamente un proceso, detectando cuando este se encuentra fuera de control, proporciona información específica acerca de la media del proceso y la variable de los datos respecto a esta, también sirven para indicar de manera anticipada de problemas permitiendo al personal operativo tomar acciones correctivas antes de que ocurra algún problema. Existen dos tipos de graficas de control de variables: gráficas para datos recopilados en subgrupos y gráficas para mediciones individuales.<sup>22</sup>

1.4.5.1 Graficas de control de variables para datos de subgrupos. Los puntos en la gráfica representan a un subgrupo o un grupo de unidades producidas en las

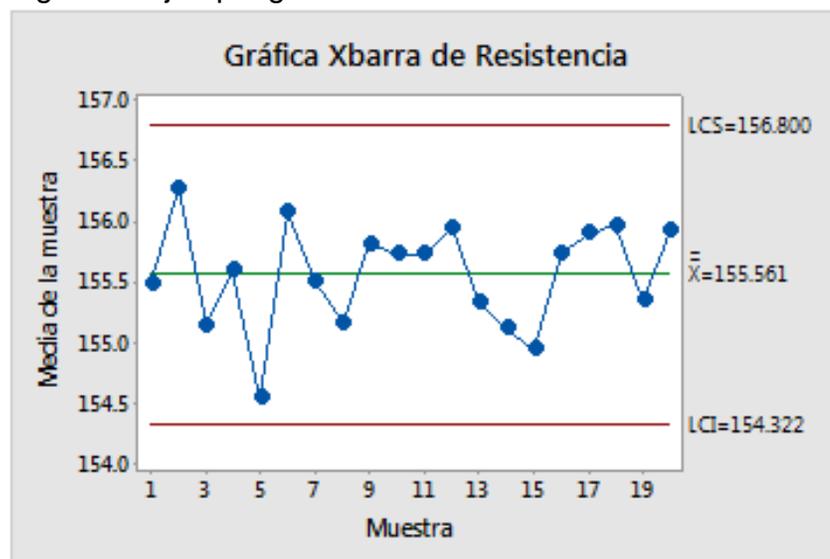
<sup>21</sup>Minitab. Gráficas de control de variables en Minitab. [En línea]. Disponible en <https://tinyurl.com/rbdmszv>. [Consultado el 1 de noviembre del 2019].

<sup>22</sup> Minitab. Gráficas de control de variables en Minitab. [En línea]. Disponible en <https://tinyurl.com/rbdmszv>. [Consultado el 1 de noviembre del 2019].

mismas condiciones. Las gráficas de control de variable para subgrupos incluyen Xbarras, R, S y Zona.

- Graficas R. En esta grafica se tiene en cuenta el rango del proceso en el tiempo. Se utiliza para rastrear la variación de proceso y detectar una variación inesperada.<sup>23</sup>
- Graficas S. Grafican la desviación estándar del proceso. Se utiliza para rastrear la variación del proceso y detectar una variación inesperada.<sup>24</sup>
- Graficas de zona. Estas grafican puntuaciones acumuladas sobre la base de "Zonas" en tres desviaciones estándar desde la línea central. Se utiliza para detectar una variación inesperada.<sup>25</sup>
- Graficas Xbarra. Estas grafican la media y se utiliza para rastrear el nivel del proceso y detectar causas particulares que afecten la media.<sup>26</sup> En la figura 4 se pueden ver los límites de control (LCS y LCI) y la media ( $\bar{x}$ ).

Figura 4. Ejemplo grafica Xbarra.



Fuente. Minitab. Gráficas de control de variables en Minitab. [En línea]. Disponible en <https://tinyurl.com/rbdmszv>.

1.4.5.2 Gráficas de control de variables para datos individuales. Cada punto en la gráfica representa una medición individual. Las graficas individuales son utilizadas

<sup>23</sup> Minitab. Gráficas de control de variables en Minitab. [En línea]. Disponible en <https://tinyurl.com/rbdmszv>. [Consultado el 1 de noviembre del 2019].

<sup>24</sup> Ibid. p 1.

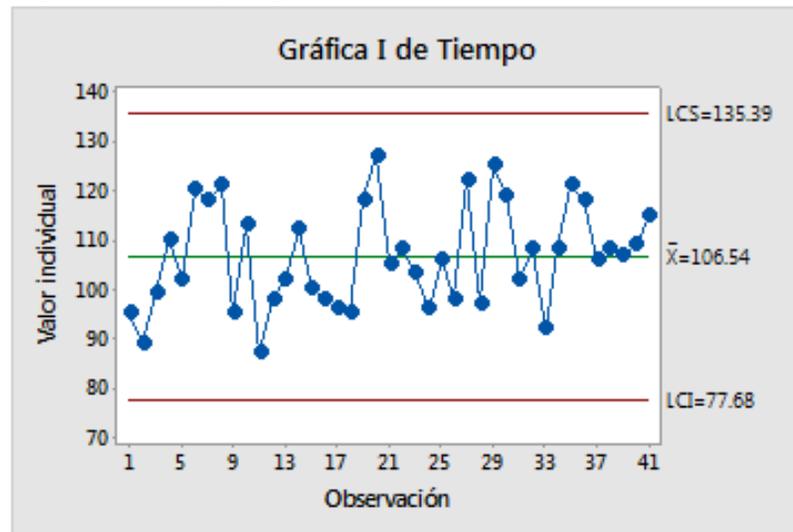
<sup>25</sup> Ibid. p 1.

<sup>26</sup> Ibid. p 1.

cuando las mediciones son costosas, el volumen del producto es bajo o los productos tienen un tiempo largo entre ciclos. Las gráficas de control individual se dividen en gráficas I y gráficas MR.

- Gráficas I. Se utiliza para rastrear el nivel del proceso y detectar la presencia de causas particulares.<sup>27</sup> En la figura 5 se puede ver un ejemplo de una gráfica I.

Figura 5. Ejemplo grafica I.



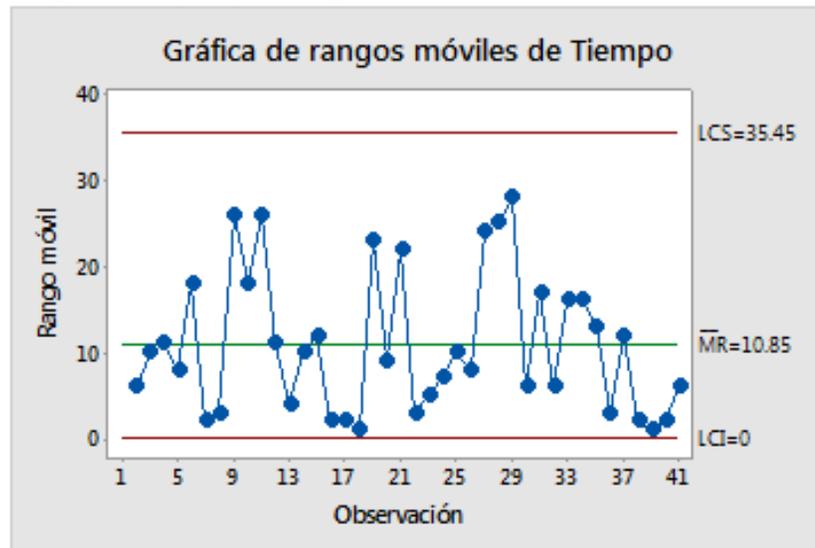
Fuente. Minitab. Gráficas de control de variables en Minitab. [En línea]. Disponible en <https://tinyurl.com/rbdmszv>.

- Gráfica MR. También conocida como gráfica de rangos móviles, se utiliza para rastrear la variación del proceso y detectar la presencia de causas particulares.<sup>28</sup> Un ejemplo de esto se muestra en la figura 6.

<sup>27</sup> Minitab. Gráficas de control de variables en Minitab. [En línea]. Disponible en <https://tinyurl.com/rbdmszv>. [Consultado el 1 de noviembre del 2019].

<sup>28</sup> Minitab. Gráficas de control de variables en Minitab. [En línea]. Disponible en <https://tinyurl.com/rbdmszv>. [Consultado el 1 de noviembre del 2019].

Figura 6. Ejemplo de grafica MR.



Fuente. Minitab. Gráficas de control de variables en Minitab. [En línea]. Disponible en <https://tinyurl.com/rbdmszv>.

1.4.6 ANOVA. Un análisis de varianza (ANOVA), estas evalúan la importancia de uno o más factores al comparar las medias de la variable de respuesta en los diferentes niveles de los factores. La hipótesis nula establece que todas las medias de la población son iguales mientras que la hipótesis alternativa establece que al menos una de estas medias es diferente.<sup>29</sup>

1.4.6.1 Valor P. Probabilidad que mide la evidencia en contra de la hipótesis nula. Se emplea para determinar si el modelo explica la variación en la respuesta, se compara el valor p del modelo con el nivel de significancia para evaluar la hipótesis nula. Un nivel de significancia ( $\alpha$ ) de 0.05 funciona adecuadamente. Esto indica un riesgo de 5% de concluir que el modelo explica la variación en la respuesta cuando no es así.

- Valor  $p \leq \alpha$ . El modelo explica la variación en la respuesta. Si el valor p es menor o igual que al nivel de significancia, se concluye que el modelo explica la variación en la respuesta.<sup>30</sup>
- Valor  $p > \alpha$ . No hay suficiente evidencia para concluir que el modelo explica la variación en la respuesta. Si el valor p es mayor que el nivel de significancia no

<sup>29</sup> Minitab. ¿Qué es ANOVA? [En línea] disponible en <https://tinyurl.com/vw78qnn>. [Consultado el 1 de noviembre del 2019]

<sup>30</sup> Minitab. Tabla Análisis de varianza para Analizar variabilidad. [En línea] Disponible en <https://tinyurl.com/tlkrx2j>. [Consultado el 1 de noviembre del 2019]

se puede concluir que el modelo explique la variación con la respuesta. Es conveniente realizar un nuevo modelo.<sup>31</sup>

## 1.5 LABORATORIOS COASPHARMA S.A.S.

Figura 7. Logo de Laboratorios Coaspharma S.A.S.



Fuente: Laboratorios Coaspharma S.A.S.

1.5.1 Misión. LABORATORIOS COASPHARMA, empresa especializada en el desarrollo, fabricación y comercialización de productos farmacéuticos y cosméticos para uso humano y veterinario.<sup>32</sup>

1.5.2 Visión. LABORATORIOS COASPHARMA será empresa de talla mundial líder en innovación e implementación de nuevas tecnologías, que genera valor para sus aliados estratégicos y reconocida como uno de los mejores lugares para trabajar.<sup>33</sup>

1.5.3 Historia de la empresa. Laboratorios Coaspharma fue fundada el 25 de junio de 2009, bajo la iniciativa de La Cooperativa de Trabajo Asociado COPHACOL y la Asociación Mutual la Esperanza ASMET SALUD EPS-S, empresas del sector solidario. La empresa cuenta con 2 plantas de producción ubicadas en la ciudad de Bogotá en los barrios Paloquemao y Ricaurte, y 6 sedes comerciales regionales, ubicadas en Bogotá, Medellín, Bucaramanga, Barranquilla, Eje Cafetero y Cali, exporta sus productos a Panamá y Belice.<sup>34</sup>

1.5.4 Líneas comerciales. Coaspharma cuenta con 3 líneas, la línea humana, veterinaria y la farmacéutica, en el cuadro 2, se observan las marcas que son de pertenencia de la empresa.

---

<sup>31</sup> Minitab. Tabla Análisis de varianza para Analizar variabilidad. [En línea] Disponible en: <https://tinyurl.com/tlkrx2j>. [Consultado el 1 de noviembre del 2019]

<sup>32</sup> Laboratorios Coaspharma. Misión y Visión. [En línea]. Disponible en: <https://coaspharma.com.co/quienes-somos/>. [Consultado en: 26 de septiembre del 2019]

<sup>33</sup> Ibid. [Consultado en: 26 de septiembre del 2019]

<sup>34</sup> MEDINA, Johana. Manual de calidad. [Base de datos]. (Julio 2018).

Cuadro 3. Líneas comerciales de Laboratorios Coaspharma S.A.S.

Línea Humana		<p><b>MedicBrand</b> Cuenta con diferentes grupos terapéuticos, como los analgésicos, antiinflamatorios no esteroides, antibióticos, anti-infecciosos de uso ginecológico, antimicóticos, antiparasitarios, aparato respiratorio, cardiovascular, dermatológicos, sistema nervioso, tracto gastrointestinal, vitaminas y minerales</p>
		<p><b>Promarca</b> Es una marca exclusiva para uno de los principales clientes de la empresa, cuenta con una gran variedad de moléculas y presentaciones</p>
		<p><b>Coaspharma Línea Genérica</b> Cuenta con un portafolio de 134 presentaciones activas, 22 grupos terapéuticos y 90 productos dentro del POS (plan Obligatorio de Salud)</p>
		<p><b>OTC</b> Ofrece productos de venta libre. Se tiene presencia en categorías como: multivitamínicos, antiácidos, expectorantes, antitusivos, dermatológicos, analgésicos, antiinflamatorios, desinfectantes, rehidratantes, entre otros.</p>
Línea Veterinaria		<p><b>PRONALVET</b> Nace ante la necesidad de crear una línea especializada en productos farmacéuticos veterinarios, ante la demanda en el sector agropecuario. Se ofrece antiparasitarios, antibióticos, vitaminas, minerales, analgésicos y antiinflamatorios.</p>
Línea Cosmética		<p><b>Cuidado Personal</b> Tiene el objetivo de ofrecer al mercado colombiano, productos que otorguen bienestar, salud y belleza a sus consumidores. Cuenta con categorías como la capilar, infantil, cuidado facial, cuidado corporal, cuidado oral, aseo personal, maquillaje, entre otros.</p>

Fuente: Manual de calidad de Laboratorios Coaspharma S.A.S.

1.5.5 Formas Farmacéuticas de Laboratorios Coaspharma. La empresa cuenta con líquidos, sólidos, semisólidos y estériles (sólidos y líquidos), en el cuadro 3 se muestra los productos de cada una de las formas farmacéuticas.

Cuadro 4. Productos de las formas farmacéuticas.

Líquidos	Sólidos	Semisólidos	Estériles
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Suspensiones</li> <li>• Jarabes</li> <li>• Soluciones</li> <li>• Lociones</li> <li>• Emulsiones</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tabletas</li> <li>• Cápsulas</li> <li>• Polvos para reconstruir</li> <li>• Granulados</li> <li>• Polvos no efervescentes (talcos Medicados)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cremas</li> <li>• Ungüentos</li> <li>• Geles</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inyectables</li> <li>• Soluciones Oftálmicas</li> <li>• Soluciones Nasales</li> <li>• Suspensiones Intramamarias</li> </ul>

Fuente: Manual de calidad de Laboratorios Coaspharma S.A.S.

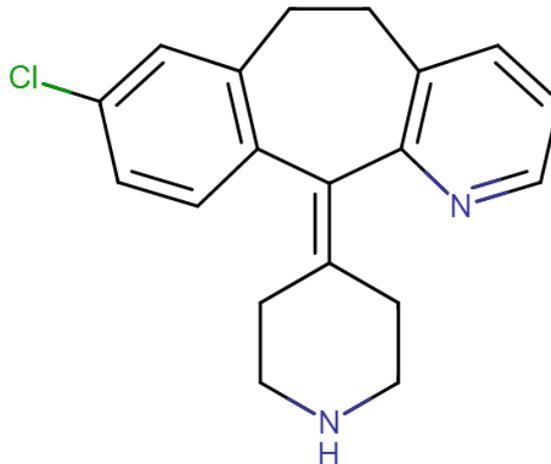
## 2. DIAGNOSTICO

### 2.1 DESLORATADINA 0.05% SOLUCIÓN ORAL

La Desloratadina 0.05% solución oral, es un antihistamínico y antialérgico, cada 100mL contiene 50mg de Desloratadina. Es una antagonista del receptor H1 periférico. La acción antihistamínica inicia después de una hora.<sup>35</sup> La materia prima para la fabricación de este medicamento en Laboratorios Coaspharma son: Fosfato monosódico, fosfato disódico, sacarina sódica, agua purificada, cloruro de sodio, metasulfito de sodio, sorbato de potasio, propilenglicol, sorbitol, Desloratadina, color rojo y sabor chicle.

La Desloratadina, como principio activo es una molécula pequeña, su nombre IUPAC es 13-cloro-2- (piperidin-4-ilideno) -4-azatriciclo [9.4.0.0<sup>3</sup>, <sup>8</sup>] pentadeca-1 (11), 3 (8), 4, 6, 12, 14-hexano, tiene un peso molecular de 310.821, y su fórmula química es C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>2</sub>. Se encuentra en estado sólido

Figura 8. Molécula Desloratadina.



Fuente: DrugBank [En línea] Disponible en <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00967>

### 2.2 PRESENTACIONES DE DESLORATADINA 0.05% SOLUCIÓN ORAL EN LABORATORIOS COASPHARMA

Laboratorios Coaspharma cuenta con cuatro presentaciones para este medicamento, estas son la muestra médica de 20mL, dos presentaciones de 60mL, una de ellas pertenece a la línea genérica y por último una presentación de 120mL. Estas presentaciones pertenecen a la marca MedicBrand.

<sup>35</sup> Laboratorios Coaspharma. Deslair Niños. En: Laboratorios Coaspharma. [en línea]. Disponible en <https://coaspharma.com.co/producto/deslair-ninos/> [consultado en: 1 de octubre del 2019]

Figura 9. Presentaciones de 120, 60 y 20mL de DESLAIR.



Fuente elaboración propia.

### **2.3 PROCESO DE FABRICACIÓN DE FORMA FARMACÉUTICA LÍQUIDA**

En el proceso de fabricación de las formas farmacéuticas líquidas es esencial la disolución del edulcorante, esta puede llevarse a cabo en frío o en caliente, el método de disolución puede variar dependiendo de las necesidades del jarabe, el método caliente suele utilizarse cuando se quiere eliminar anhídridos carbónicos disueltos en el agua, disminuyendo el riesgo de hidrólisis, el método frío suele ser de utilidad cuando se busca un jarabe incoloro con una mayor estabilidad.

### **2.4 PROCESO DE PRODUCCIÓN DE LA DESLORATADINA 0.05% SOLUCIÓN ORAL DE LABORATORIOS COASPHARMA S.A.S.**

El proceso de fabricación de la Desloratadina al 0.05% se encuentra actualmente estandarizado y se lleva a cabo según el diagrama de bloques mostrado en el anexo A.

Los controles en procesos que se realizan están enunciados en el protocolo de validación, entre los cuales se encuentran los aspectos organolépticos (olor, color, aspecto, gravedad específica, volumen de llenado, etc.), además de la valoración y la identificación. Pruebas que se llevan a cabo al final del proceso de fabricación.

2.4.1 Liberación de agua. Es necesario realizar análisis fisicoquímicos, asegurando que la temperatura, la conductividad, el pH y los análisis TOC (Carbón Orgánico

Total), microbiológicos y de endotoxinas, sean los adecuados para el consumo humano.

2.4.2 Liberación de área. Se debe verificar que los “aires cumplan”, esto se refiere a revisar internamente el sistema de suministro y de extracción de los aires tanto adentro como afuera, pues las áreas presentan diferentes clasificaciones de acuerdo a los filtros y esto implica ciertos cambios, estas variaciones de cambios generan diferencias de presión interna y externa en las áreas. Este cambio depende del área, por ejemplo, si es un área muy polvosa, esta debe ser un área negativa, para que el aire entre, se mantenga en esta área y no contamine los pasillos. Debe hacerse la estricta verificación de la limpieza y la sanitización de los accesorios a utilizar, así como la limpieza del área y el registro de esta.

2.4.3 Liberación de materias primas. Para realizar la liberación de materias primas es necesario verificar el orden de programación, una vez esto es verificado, la zona de dispensación entrega las materias primas según la programación que se tenga. Cuando la materia prima llega se hace una primera revisión la cual es realizada por el patinador cuando este recibe las materias primas. Se transporta a la planta de líquidos, donde el supervisor hace una segunda verificación a la materia prima, verificando el peso de las materias primas, el número de lote, número de análisis, número de orden de fabricación y la integridad de las materias primas.

2.4.4 Proceso de fabricación. El proceso de fabricación se lleva a cabo en seis etapas, en las cuales es necesario tener en cuenta el orden de adición de las materias primas, los tiempos de agitación y disolución de estas. Este proceso se puede ver en el anexo B.

2.4.4.1 Etapa uno. En la primera etapa se debe adicionar a un tanque de 480L agua purificada tibia, esto con el fin de que los fosfatos se disuelvan mejor, después de esto se debe agregar la sacarina sódica y el metabisulfito con una agitación constante hasta un tiempo determinado.

2.4.4.2 Etapa dos. En un tanque de preparación auxiliar de 20L se realiza una mezcla de agua purificada y sorbato de potasio, con agitación constante hasta completar disolución, adicionar esta mezcla al tanque principal y agitar por un tiempo determinado.

2.4.4.3 Etapa tres. Se debe adicionar propilenglicol y sorbitol, con agitación constante hasta su completa integración.

2.4.4.4 Etapa cuatro. En un recipiente auxiliar de 30L adicionar agua purificada, propilenglicol y desloratadina con agitación constante hasta completar disolución, se debe tener en cuenta que el agua debe encontrarse a una temperatura específica. Adicionar esta mezcla al tanque principal y agitar por un tiempo determinado.

2.4.4.5 Etapa cinco. Adicionar el color rojo y agitar la mezcla por un tiempo determinado.

2.4.4.6 Etapa seis. Adicionar el sabor chicle y agitar por un tiempo determinado. Llevar a volumen de 480L con agua purificada.

2.4.5 Procedimiento de filtrado. Es necesario verificar la limpieza del equipo y el buen funcionamiento del mismo, teniendo en cuenta que el producto debe ser filtrado mediante un filtro de cinco micras.

2.4.6 Procedimiento de envasado. Se debe verificar la limpieza de los equipos y de la línea, una vez liberada la línea se procede a envasar controlando el peso cada 15 o 20 minutos dependiendo de la presentación, se deben hacer controles de empaquetado y estuchado cada hora dependiendo del tamaño del lote. Se verificará el etiquetado dependiendo la presentación y el tamaño de lote, tomando cinco frascos al azar, a los cuales se le registran los datos, verificando que las plegadizas correspondan con el lote.

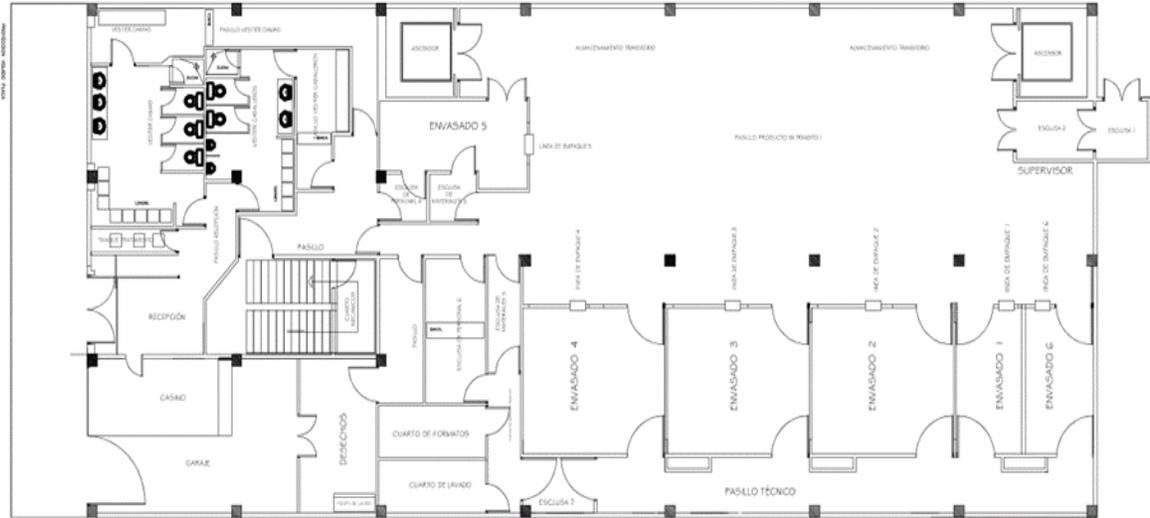
## **2.5 INSTALACIONES DE PRODUCCIÓN**

Como anteriormente se mencionó, la empresa ubica su planta principal en Bogotá D.C., en dos sedes, en los barrios Paloquemao y Ricaurte, en la primera, se encuentran la planta de fabricación de sólidos, líquidos y estériles.

La planta de líquidos se encuentra ubicada en la Calle 18 A # 28 A – 43, esta cuenta con tres pisos: en el primer piso se encuentra la zona de cambio de uniformes para los empleados de Coaspharma que trabajan en esta planta, también se encuentra en este piso la línea de envasado de productos, en el segundo piso se encuentra ubicada la línea de producción de líquidos estériles, y por último en el tercer piso se encuentra la línea de fabricación de líquidos no estériles.

La planta de producción está diseñada siguiendo las especificaciones y requisitos de las buenas prácticas de manufactura, los cuales son necesarios para los laboratorios farmacéuticos. En las siguientes figuras se podrá ver los planos de esta planta.

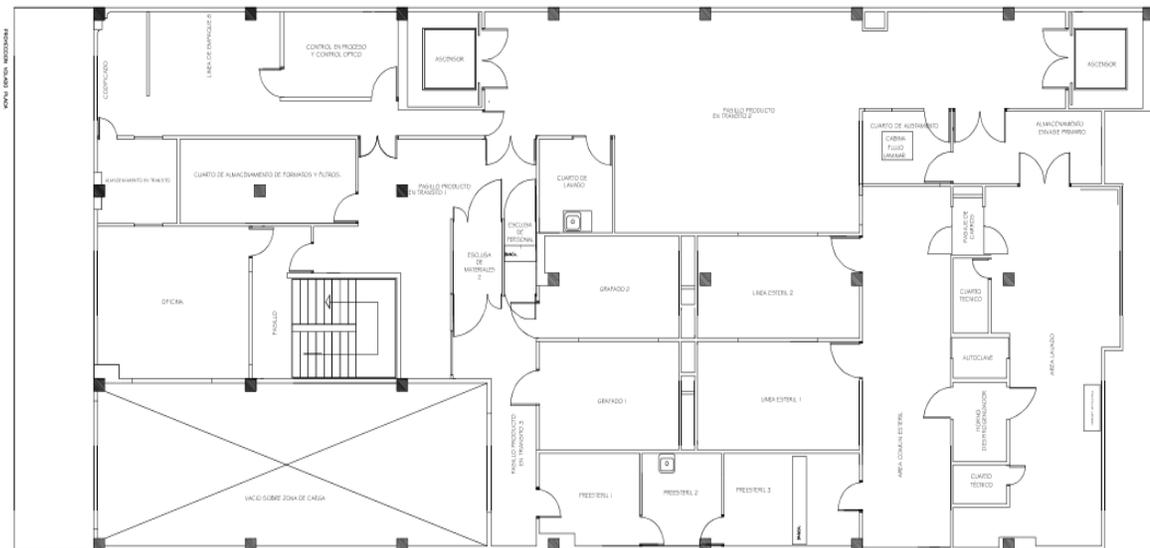
Figura 10. Primer piso plata de líquidos Laboratorios Coaspharma S.A.S.



PISO UNO

Fuente: Laboratorios Coaspharma S.A.S

Figura 11. Segundo piso plata de líquidos Laboratorios Coaspharma S.A.S.



PISO DOS

Fuente: Laboratorios Coaspharma S.A.S



Cuadro 5. Equipos involucrados en el proceso de producción de Desloratadina 0.05% solución oral

<b>Equipo</b>	
Tanque para líquidos 480 L	
Bomba neumática de presión	
Carcaza de filtración	

Fuente elaboración propia.

2.5.3 Equipos involucrados en los controles del producto terminado. El área de control de calidad se encuentra equipado con los equipos necesarios para realizar los análisis físicos, químicos, fisicoquímicos y microbiológicos para el producto terminado y granel.

Cuadro 6. Equipos involucrados en el control de calidad.

<b>Equipo</b>	
Cromatógrafo HPLC ALLIANCE	
Ultrasonido ELMASONIC	
Balanza SARTORIUS	

Cuadro 6. (Continuación)

<b>Equipo</b>	
Potenciómetro	

Fuente elaboración propia.

## 2.6 SISTEMAS DE APOYO CRÍTICO

Dan servicio a la producción, en la industria farmacéutica está asociado a los fluidos que se requieren para el uso de los equipos y los que puedan ser parte del producto como materia prima.

Los sistemas de apoyo crítico básicos utilizados son: sistema de ventilación en las plantas de producción, gases industriales como el aire comprimido y en algunos casos nitrógeno, para el uso de los equipos se requiere agua potable para el aseo, también agua purificada como materia prima, WFI como agua para inyección, vapor.

La electricidad no pertenece a un sistema de apoyo crítico, pero al ser un requerimiento para la producción en la planta, por lo que es asociada a los sistemas de apoyo crítico de mantenimiento se encarga de ella.

## 2.7 SITUACIÓN ACTUAL

La OMS en el informe 32 se establece las buenas prácticas de manufactura, según la normativa colombiana es de obligatorio cumplimiento de estas prácticas, para poder realizar los procesos de validación en los cuales se demuestra que los productos son fabricados de manera reproducible y confiable.

Por lo tanto, para validar un proceso se requiere contar con la infraestructura adecuada y los sistemas de calidad en sus procedimientos, procesos y acciones que garanticen la calidad de los productos. El informe 32 de la OMS se establecen

los criterios, se evalúa la situación de Laboratorios Coaspharma S.A.S., en el cuadro 7 se observa el resultado.

Cuadro 7. Lista de verificación de las BPM en Laboratorios Coaspharma S.A.S.

Ítem	Categoría	Requisito	Cumple/ No Cumple
1	Almacenamiento	Se dispone de almacenamiento y transporte apropiado	C
2	Documentación	Se dispone de procedimiento e instrumentos apropiados	C
3		Se mantienen registros durante la fabricación	C
4		Se evidencia en los requisitos que los procedimientos se han realizado cumpliendo con la cantidad y calidad prevista	C
5		Los registros son completos y accesibles	C
6		Los registros se almacenan adecuadamente	C
7		Los procedimientos se encuentran claramente definidos	C
8		Se siguen los procedimientos adecuados y se registran cambios cuando es necesario	C
9		Equipos	Se dispone de equipos y servicios adecuados
10	la ubicación de los equipos facilita la limpieza y el mantenimiento		C
11	Se cuenta con un cronograma fijo de calibración de balanzas e instrumentos de calibración		C
12	Se cuenta con un programa de mantenimientos preventivo de equipos y sistemas de apoyo crítico		C
13	Las partes de los equipos que entran en contacto con el producto están hechas en materiales que no afectan la calidad del producto		C
14	Los equipos están calificados		C
15	Los equipos y demás utensilios son limpiados y desinfectados en intervalos adecuados.		C
16	Se cuenta con procedimientos escritos para la limpieza y el mantenimiento de los equipos		C
17	Existen procedimientos para la identificación de equipos sucios, en mantenimiento o en uso		C
18	Se dispone de procedimiento de operación para cada equipo		C

Cuadro 7. (Continuación)

Ítem	Categoría	Requisito	Cumple/ No Cumple
19	General	Se dispone de personal, laboratorios y equipos adecuados para controles durante el proceso de producción	C
20	Instalaciones	Se dispone de infraestructura y espacio apropiados (ubicadas, designadas, construidas, adaptadas y mantenidas)	C
21		El ambiente de las instalaciones ofrece el mínimo riesgo de contaminación de materiales o productos	C
22		Las instalaciones facilitan un saneamiento adecuado	C
23		Las instalaciones se mantienen en buen estado (limpias y desinfectadas)	C
24		Se cuenta con condiciones de iluminación, temperatura, humedad y ventilación que no influyen negativamente sobre el producto y los equipos	C
25		Se cuenta con programa de prevención contra insectos y animales	C
26		Las áreas de descanso y refrigerio están separadas de las áreas técnicas	C
27		Los vestidores, áreas de limpieza y de aseo personal deben ser accesibles y adecuadas a la cantidad de personal	C
28		Los baños no se comunican con áreas de producción o almacenamiento	C
29		Los talleres están separados de áreas de producción o almacenamiento	C
30		Las áreas de almacenamiento tienen la capacidad suficiente para almacenar ordenada y adecuadamente el material	C
31		Las áreas de almacenamiento son limpias y con temperaturas adecuadas	C
32		Las áreas de almacenamiento están protegidas de condiciones de tiempo	C

Cuadro 7. (Continuación)

Ítem	Categoría	Requisito	Cumple/ No Cumple	
33	Instalaciones	Las áreas de cuarentena son identificadas y con acceso limitado al personal	C	
34		Se cuenta con áreas de muestreo para materiales impidiendo contaminación	C	
35		Se cuentan con áreas destinadas al pesaje con dispositivos de control de ambiente	C	
36		Las áreas de producción son instalaciones independientes y autónomas para la fabricación de los productos	C	
37		Las instalaciones de producción están ubicadas en un orden lógico y concordante con la secuencia del proceso	C	
38		Las áreas de producción cuentan con sistema de extracción localizada de polvos	C	
39		Las superficies interiores de producción están libres de grietas y tienen un terminado suave, fáciles de limpiar y desinfectar	C	
40		Las cañerías, artefactos lumínicos, puntos de ventilación y otros servicios no presentan dificultad para la limpieza del área	C	
41		Se cuenta con ventilación adecuada a los productos que se manipulan y a las operaciones que se realizan	C	
42		Las áreas de control de calidad están separadas del área de producción y de microbiología	C	
43		Las instalaciones de control de calidad tienen un espacio adecuado para almacenar muestras, patrones y registros	C	
44		Las instalaciones de control de calidad cuentan con una adecuada ventilación	C	
45		Los laboratorios de microbiología cuentan con instalaciones independientes	C	
46		Materiales	Se dispone de materiales, envases y etiquetas correctas	C
47			Todos los materiales que entran a la empresa son sometidos a cuarentena antes de que ingresen a producción o se autorice su uso	C

Cuadro 7. (Continuación)

Ítem	Categoría	Requisito	Cumple/ No Cumple
48	Materiales	Se verifica que todas las materias primas cuentan con envase y sello sin alteraciones, al entrar a la empresa	C
49		Se etiquetan adecuadamente las materias primas (nombre, lote del proveedor, condición y fecha de caducidad)	C
50		Todas las materias primas son autorizadas por control de calidad para su uso	C
51		El material de envase debe ser transportado y almacenado en contenedores cerrados dentro de la empresa	C
52		Se mantiene en cuarentena los productos terminados antes de su expedición	C
53		Los productos retirados del mercado se identifican y almacenan adecuadamente	C
54		Se eliminan los productos provenientes del mercado a menos que se encuentre que su calidad es satisfactoria	C
55		Los reactivos preparados en el laboratorio siguen los procedimientos escritos y son etiquetados debidamente	C
56		Los patrones de referencia son almacenados bajo la responsabilidad de una persona designada y bajo las condiciones indicadas por el fabricante	C
57		Los patrones secundarios son basados en los patrones de referencia oficiales	C
58		Personal	Se dispone de personal adecuadamente calificado para efectuar los procedimientos
59	Todo el personal comprende sus responsabilidades determinadas (perfil de cargo)		C
60	Se cuenta con un organigrama y especificación de las tareas de cada personal		C
61	Se cuentan con programas de capacitación y entrenamiento inicial y continuado evaluando la efectividad de los mismos		C
62	Se cuenta con registros de capacitación y entrenamiento del personal		C

Cuadro 7. (Continuación)

Ítem	Categoría	Requisito	Cumple/ No Cumple	
63	Personal	Se cuenta con medidas para evitar el ingreso de personal no autorizado a áreas técnicas	C	
64		El jefe de producción es profesional en química farmacéutica	C	
65		El jefe de control de calidad es profesional en química farmacéutica	C	
66		Se llevan a cabo periódicamente exámenes médicos y de inspección visual al personal	C	
67		El personal viste con ropa adecuada y de ser necesario desinfectada	C	
68		El personal es provisionado de ropa de trabajo adecuada incluyendo los elementos de protección	C	
69		Se cuenta con la cantidad suficiente de personal para las actividades requeridas	C	
70		Existen instrucciones para el personal en cuanto a la higiene (lavado de manos, porte de uniforme y elementos de protección personal, prohibiciones de comer y fumar)	C	
71		Producción	Se efectúan controles de rendimiento a la producción	C
72			No se llevan operaciones de diferente producto simultáneamente en una habitación	C
73	En producción por campaña se tiene un intervalo de tiempo y limpieza adecuada entre una y otra producción		C	
74	Existe vestuario específico para el ingreso al área de producción		C	
75	Saneamiento e higiene	Se cuenta con un programa que verifique que el personal tenga un estado de salud e higiene apropiado	C	
76		Se cuenta con un programa de saneamiento e higiene para eliminar posibles fuentes de contaminación (personal, instalaciones, equipos, instrumentos, materiales, productos de limpieza y desinfección)	C	
77		Se cuenta con un sistema de tratamiento de agua potable	C	

Cuadro 7. (Continuación)

Ítem	Categoría	Requisito	Cumple/ No Cumple
78	Saneamiento e higiene	El sistema de tratamiento de agua tiene diagrama, planos de red de distribución y puntos de muestreo	C
79	Validación	Se cuenta con protocolos aprobados e informes que reportan resultados y conclusiones	NC
80		Se cuenta con un plan maestro de validación	NC
81		Se ejecutan actividades de validación de procesos de fabricación	NC
82		Se ejecutan actividades de validación de procedimientos de limpieza	NC
83		Se ejecutan actividades de validación de metodologías analíticas	NC
84		Las actividades de validación son registradas por medio de protocolos aprobados	NC
85		Los resultados de las actividades estipuladas en los protocolos son reportados por medio de informes aprobados	NC
86		Cualquier modificación importante sobre el proceso de fabricación es soportada por medio de la validación correspondiente	NC
87		Se emplean sistemas confiables de procesamiento electrónico de datos para las actividades de validación	C

Fuente elaboración propia con base en las buenas prácticas de manufactura.

\*C: Cumple

NC: No Cumple

## 2.8 ACCIONES CORRECTIVAS DEL DIAGNÓSTICO

Evaluados los ítems de la lista de verificación de las BPM en Laboratorios Coaspharma S.A.S., se encontró que para el producto Desloratadina 0.05% solución oral no cumple con todos los requisitos de la OMS informe 32, estos representan alrededor del 9.19% de los ítems totales.

Para poder iniciar el proceso de validación del producto mencionado, se debe desarrollar acciones con las cuales lograr el cumplimiento de los requisitos, en el cuadro 8 se puede observar las acciones para poder lograr este objetivo con los ítems que presentaron falencias en la empresa.

Cuadro 8. Acciones correctivas.

Ítem	Categoría	Requisito	Cumple/No Cumple	Acción
79	Validación	Se cuenta con protocolos aprobados e informes que reportan resultados y conclusiones	NC	Se documentará los aspectos necesarios para la validación de proceso, desde los responsables, las actividades, los análisis estadísticos, entre otras.
80		Se cuenta con un plan maestro de validación	NC	
81		Se ejecutan actividades de validación de procesos de fabricación	NC	Para el proceso de fabricación de Desloratadina de Laboratorios Coaspharma S.A.S. se fijan los parámetros para la validación de acuerdo a las normativas vigentes en Colombia.
82		Se ejecutan actividades de validación de procedimientos de limpieza	NC	
83		Se ejecutan actividades de validación de metodologías analíticas	NC	
84		Las actividades de validación son registradas por medio de protocolos aprobados	NC	
85		Los resultados de las actividades estipuladas en los protocolos son reportados por medio de informes aprobados	NC	Se estructurarán los informes en los cuales se evidencia las actividades de la validación de la Desloratadina
86		Cualquier modificación importante sobre el proceso de fabricación es soportada por medio de la validación correspondiente	NC	Teniendo en cuenta el plan de validación para el proceso de la Desloratadina, si requiere alguna modificación será remitido a un sistema de control de cambios.

Fuente elaboración propia.

\*Cumple: C / No cumple: NC

En el cuadro 8 se pueden observar las acciones correctivas a tomar para los ítems de validación, la realización del documento especificados en las acciones correctivas se realiza a través de un análisis retrospectivo, estudiando la historia del producto, para conocer sus inconformidades y oportunidades de mejora, además de seguir un lote el cual permitirá observar errores en el proceso y realizar cambio los cuales se integran en los documentos de validación.

Mediante este análisis, se toma la decisión de realizar una validación de carácter concurrente, donde se continuará con la etapa de evaluación mediante el seguimiento de tres lotes, para esto debe tenerse en cuenta el Batch Records del

proceso con el fin de evidenciar que este es estable, reproducible y capaz, como se mostrara en el capítulo 3.

El ítem 82 y 83 que hacen referencia a la validación de limpieza y de metodologías analíticas, Laboratorios Coaspharma S.A.S. está realizando estos procedimientos juntamente con la validación del proceso de fabricación, estos temas no son tema del presente trabajo, por lo que no se encuentra contemplado su desarrollo.

## **2.9 METODOLOGÍA DE VALIDACIÓN.**

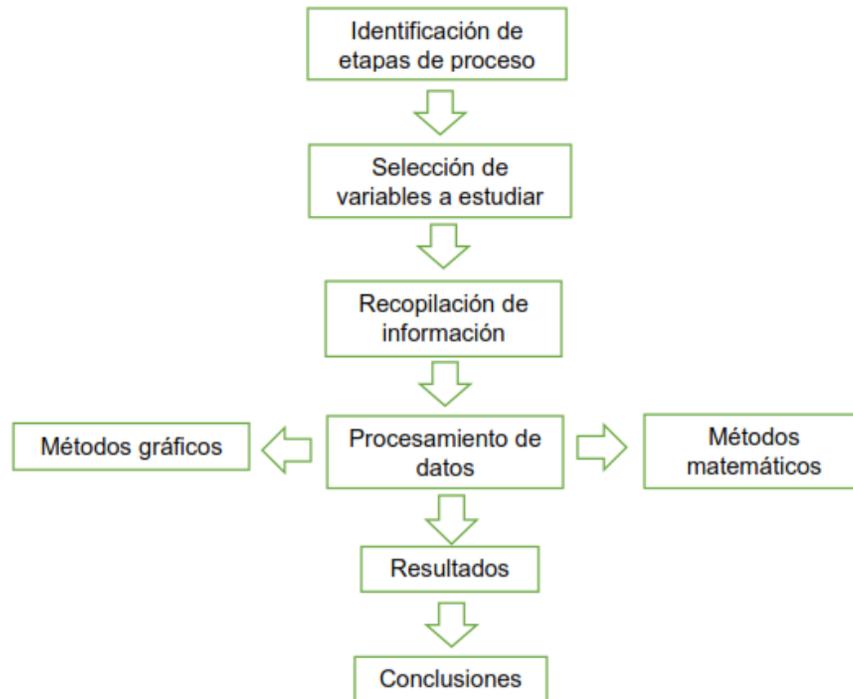
Dentro del plan maestro de validación se debe estipular el tiempo, la metodología y los protocolos necesarios para la realización de todo el programa de validación, así como sus responsables y realizadores.

Para la realización de una validación a un proceso de manufactura se debe contar con la calificación de instalaciones, los sistemas críticos de apoyo y equipos, se debe asegurar la validación de la metodología analítica las cuales ayudaran a verificar los parámetros preestablecidos, así como la validación de todos los equipos que se utilizaran durante el proceso de fabricación, así como el análisis de este.

Para el propósito de este proyecto se realizará la validación del proceso de fabricación de la Desloratadina 0.05% solución oral, el cual se fabrica en el área de líquidos de la compañía, este análisis se realizó a partir del seguimiento de tres lotes en un lapso de seis meses del presente año. Esta validación se realizó a partir del protocolo (anexo D), con el fin de estudiar unos criterios de aceptación preestablecidos.

Para cada uno de estos lotes fabricados se identifican las etapas de proceso y envasado, para las cuales se analizarán las características finales de cada proceso, con ayuda de la técnica analítica, gestionada y verificada por los laboratorios de control de calidad de la compañía. Estos resultados permiten observar las variables a la cual está sujeta el proceso de fabricación. Es así como el control estadístico de estas variables permite tener bajo un control estadístico todo el proceso dando, así como garantía que el proceso y el producto final cumplen con las características de control de calidad establecidas. Es necesario tener en cuenta que estos análisis se realizaron tanto en granel como en producto terminado. Para así asegurar que se mantiene la calidad después de envasado. En el esquema propuesto en la figura 13 se muestran las principales etapas para la metodología de la validación.

Figura 13. Metodología de la validación.



Fuente elaboración propia con base en Validación del proceso de producción de un producto fitoterapéutico en un Laboratorio Farmacéutico

En un principio se realiza una evaluación preliminar del proceso de producción desde el proceso de fabricación hasta el proceso de envasado y la calificación del área de acondicionamiento. Se realiza la revisión de la documentación vigente, y se tiene en cuenta un plan de muestreo a partir de la militar estándar, mediante el cual se tomaron muestras a lo largo del proceso, para realizar los análisis pertinentes a cada etapa.

Estas variables se seleccionan debido a que son las más importantes y significativas para el control de calidad del producto. En este punto se debe tener en cuenta el pH, valoración, uniformidad de mezcla y dosificación, volumen de llenado, etc. Estas variables son las principales para tener en cuenta, pues son carácter estadístico y permiten el control del proceso de manera estadística.

Se hacen los análisis pertinentes según la técnica analítica, y se tabulan los datos obtenidos, de tal manera que se obtienen resultados gráficos y matemáticos que permiten la evaluación del proceso.

Se analizan los análisis con el fin de demostrar que el proceso es completamente capaz, estable y reproducible. Con el fin de demostrar la calidad y efectividad de este proceso.

### 3. VALIDACIÓN DEL PROCESO DE FABRICACIÓN DE LA DESLORATADINA 0.05% SOLUCIÓN ORAL

El desarrollo del proceso de validación de un producto en laboratorios Coaspharma S.A.S. tiene como primera norma identificar el estado de proceso, en otras palabras, determinar si el producto es nuevo o se viene fabricando previamente en la compañía.

Dado que el proceso de fabricación de la Desloratadina 0.05% solución oral es un procedimiento ya existente, se omite la etapa uno del desarrollo del procedimiento de validación, el cual corresponde al diseño de proceso, etapa que se aplica únicamente a productos nuevos.

El presente capítulo, constara de tres partes, la primera tendrá relación con el modo a escoger la cantidad de muestras a analizar y el número de lotes a validar, las dos partes finales constaran del análisis de los resultados, primero los datos retrospectivos y finalmente los concurrentes.

En la tabla 1, se determinan los límites de especificación para cada uno de los atributos de calidad, los cuales se tendrán en cuenta para el desarrollo de las dos últimas partes del capítulo.

Tabla 1. Límites de especificación para la Desloratadina 0.05% solución oral.

<b>Análisis</b>	<b>LEI</b>	<b>LES</b>
Producto en proceso		
<b>Olor</b>	Característico	Característico
<b>Color Final</b>	Rosado	Rosado
<b>Aspecto</b>	Líquido traslucido	Líquido traslucido
<b>pH</b>	4.0	6.0
<b>Partículas extrañas</b>	No presenta	No presenta
<b>Gravedad específica</b>	1.000	1.130
<b>Valoración</b>	90.0	110.0
Producto envasado		
<b>Olor</b>	Característico	Característico
<b>Color final</b>	Rosado	Rosado
<b>pH</b>	4.0	6.0
<b>Volumen de llenado</b>	Según presentación	Según presentación
<b>Uniformidad dosificación</b>	0	15

LEI (Limite de especificación inferior) /LES (límite de especificación superior)

Fuente. Laboratorios Coaspharma S.A.S

### **3.1 Selección de datos y lotes**

3.1.1 Selección de lotes. En la guía de validación de procesos del INVIMA, se establece que para poder realizar una validación de procesos es necesario contar con mínimo tres lotes del mismo tamaño fabricados de forma consecutiva.

Para la realización del proceso de validación en Laboratorios Coaspharma S.A.S., teniendo en cuenta la guía, se escogieron tres lotes de fabricación de la Desloratadina, debido a temas económicos y de tiempo no se toman más de la cantidad mínima, además de ser suficiente para poder tener una tendencia de los análisis requeridos.

3.1.2 Plan maestro. Para seleccionar la cantidad de muestras a analizar se hizo uso de las tablas de la militar estándar, Laboratorios Coaspharma S.A.S. tiene un nivel de confianza S-3.

En la tabla 2, dependiendo de la cantidad de muestras que se produzcan del lote, va a tener asignado un código, con esto definido, en la figura 14 se determina la cantidad de muestras que debe tomarme para poder realizar la valoración.

Para la Desloratadina 0.05% solución oral, la cantidad de producto terminado esta entre 3201 a 35000 frascos, por lo que su código asignado será "F", revisando la tabla 3, se puede ver que la cantidad de muestras que se debe tomar son 20 muestras para temas de valoración.

En la tabla 4, están consolidadas la cantidad de muestras que se tomaran para cada uno de los análisis para los atributos de calidad. La etapa de preparación las muestras son tomadas en tres puntos (superior, mitad e inferior) del tanque de preparación principal. Para la etapa de envasado, las muestras son tomadas de forma aleatoria, es atributo del volumen de llenado es controlado en esta etapa, sin embargo, se realiza un análisis con tres muestras de cada presentación.

Tabla 2. Militar estándar niveles de inspección

Lot or batch Size	General Inspection levels			Special Inspection levels			
	I	II	III	S-1	S-2	S-3	S-4
2 to 8	A	A	B	A	A	A	A
9 to 15	A	B	C	A	A	A	A
16 to 25	B	C	D	A	A	B	B
26 to 50	C	D	E	A	B	B	C
51 to 90	C	E	F	B	B	C	C
91 to 150	D	F	G	B	B	C	D
151 to 280	E	G	H	B	C	D	E
281 to 500	F	H	J	B	C	D	E
501 to 1200	G	J	K	C	C	E	F
1201 to 3200	H	K	L	C	D	E	G
3201 to 10000	J	L	M	C	D	F	G
10001 to 35000	K	M	N	C	D	F	H
35000 to 150000	L	N	P	D	E	G	J
150001 to 500000	M	P	Q	D	E	G	J
500000 and over	N	Q	R	D	E	H	K

Fuente: Recchioni, Liliana. Unidad 7 Muestreo de aceptación.

Tabla 3. Militar estándar.

Code letter	Sample size	Acceptable quality levels (normal inspection)																					
		0.065		0.10		0.15		0.25		0.40		0.65		1.0		1.5		2.5		4.0		6.5	
		Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re
A	2	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1
B	3	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1
C	5	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1
D	8	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1
E	13	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1
F	20	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1
G	32	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1
H	50	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1
J	80	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1
K	125	0	1	0	1	0	1	1	2	1	2	2	3	3	4	5	6	7	8	10	11	14	15
L	200	0	1	0	1	1	2	1	2	2	3	3	4	5	6	7	8	10	11	14	15	21	22
M	315	0	1	1	2	1	2	2	3	3	4	5	6	7	8	10	11	14	15	21	22	21	22
N	500	1	2	1	2	2	3	3	4	5	6	7	8	10	11	14	15	21	22	21	22	21	22
P	800	1	2	2	3	3	4	5	6	7	8	10	11	14	15	21	22	21	22	21	22	21	22
Q	1.250	2	3	3	4	5	6	7	8	10	11	14	15	21	22	21	22	21	22	21	22	21	22
R	2.000	3	4	5	6	7	8	10	11	14	15	21	22	21	22	21	22	21	22	21	22	21	22

Fuente: Recchioni, Liliana. Unidad 7 Muestreo de aceptación.

Tabla 4. Plan de muestreo.

PREPARACIÓN			
	Proceso	Hold Time 3	Hold Time 7
<b>Aspectos organolépticos (color, olor, Aspecto, Partículas extrañas)</b>	3	1	1
<b>pH</b>			
<b>Gravedad específica</b>			
<b>Valoración</b>	3	1	1

Tabla 2. (Continuación)

<b>FILTRADO</b>			
	Proceso	Hold Time 3	Hold Time 7
<b>Valoración</b>	1	1	1
<b>ENVASADO</b>			
<b>Volumen de llenado</b>	315	N.A.	N.A.
<b>Aspectos organolépticos (color, olor, Aspecto, Partículas extrañas)</b>			
<b>pH</b>	20	3	3
<b>Uniformidad de dosificación</b>			

Fuente elaboración propia.

### 3.2 Evaluación retrospectiva

Se realiza la recopilación y análisis de los datos históricos de las variables cualitativas de calidad de los procesos, las cuales están recopiladas en el Batch Record que posee el medicamento.

Según por la fecha de fundación de la empresa, se realiza un análisis de los últimos 30 lotes fabricados del producto, sin embargo, la Desloratadina 0.05% solución oral, cuenta con 15 datos históricos, por lo que el análisis será realizado con esta cantidad de lotes.

Se debe verificar que los lotes cumplan con los siguientes requisitos:

- Misma fórmula maestra y su composición cuanti-cualitativa.
- El cumplimiento de las especificaciones de calidad establecidos.
- Un único procedimiento para la fabricación.
- Uso de la misma técnica analítica, para la realización de los análisis organolépticos, valoración y uniformidad de mezcla.
- No presente reproceso y/o no conformidades tanto en el proceso como en el producto terminado.

Para la verificación de estos requisitos, Laboratorios Coaspharma realiza un análisis anual con los lotes que fueron fabricados en ese año, en el cual se consta el cumplimiento de estos, y de igual manera se observa si se presentó alguno de estos ítems. En el cuadro 9 se puede observar el cumplimiento de los requisitos en cada uno de los 15 lotes.



3.2.1 Resultados. La evaluación de los datos retrospectivos es obtenida del Batch Record, los últimos 15 lotes fabricados deben ser de forma consecutiva.

3.2.1.1 Datos retrospectivos en la etapa de fabricación. En la tabla 5, se observan los datos cualitativos (pH, Valoración y gravedad específica), de los 15 lotes que fueron fabricados en Laboratorios Coaspharma S.A.S.

Tabla 5. Cálculos de las variables de calidad etapa de producción

Lotes	Atributos de calidad		
	pH (4 - 6)	Val (90 - 110)	GE (1 - 1.13)
<b>23239</b>	5.18	91.80	1.1185
<b>21548</b>	5.14	98.40	1.1200
<b>15088</b>	5.17	92.20	1.1197
<b>7528</b>	5.20	109.00	1.1218
<b>4738</b>	5.20	101.60	1.1130
<b>89228</b>	5.20	94.90	1.0170
<b>81937</b>	5.10	96.80	1.0840
<b>73607</b>	5.20	96.40	1.1240
<b>73627</b>	5.20	97.80	1.1270
<b>62667</b>	5.20	95.50	1.1230
<b>62657</b>	5.20	95.40	1.1230
<b>88156</b>	5.15	99.80	1.1277
<b>84036</b>	5.17	100.00	1.1133
<b>73926</b>	5.09	96.70	1.1234
<b>68426</b>	5.17	91.70	1.1175

Fuente elaboración propia.

3.2.1.2 Datos retrospectivos para la etapa de envasado. Los análisis son divididos en las cuatro presentaciones con las que cuenta la empresa, en esta etapa se realizaron los análisis de volumen de llenado, pH y uniformidad de dosificación. En las siguientes tablas se mostrarán los resultados de estos análisis para cada una de las presentaciones.

Tabla 6. Resultados de las variables de calidad presentación de 20 mL

Lotes	Atributos de calidad	
	Volumen de llenado (20-22 mL)	Uniformidad de dosificación (0-15)
<b>15088</b>	21.0	9.5
<b>7528</b>	21.0	8.9
<b>81937</b>	20.8	15.0
<b>62657</b>	21.0	4.9

Fuente elaboración propia

Tabla 7. Resultados de las variables de calidad presentación de 60 mL (Deslair).

<b>Lotes</b>	<b>Atributos de calidad</b>		
	Volumen de llenado (60-62 mL)	pH (4-6)	Uniformidad de dosificación (0-15)
<b>21548</b>	61.00	5.20	10.40
<b>15088</b>	61.00	5.16	9.50
<b>7528</b>	60.60	5.20	8.90
<b>2738</b>	61.20	5.20	9.60
<b>73607</b>	61.00	5.20	9.80
<b>62667</b>	61.00	5.10	6.50
<b>62657</b>	61.00	5.20	4.90

Fuente: elaboración propia.

Tabla 8. Resultados de las variables de calidad presentación de 60 mL (Línea genérica).

<b>Lotes</b>	<b>Atributos de calidad</b>		
	Volumen de llenado (60-62 mL)	pH (4-6)	Uniformidad de dosificación (0-15)
<b>23239</b>	61.10	5.24	
<b>21548</b>	61.00	5.20	
<b>15088</b>	60.40	5.16	
<b>7528</b>	60.90	5.20	
<b>4738</b>	61.00	5.20	
<b>89229</b>	61.20	5.20	
<b>73607</b>	61.20	5.20	
<b>84036</b>	61.10	5.14	
<b>88156</b>	61.00	5.20	
<b>68426</b>	60.50	5.17	

Fuente: elaboración propia.

Tabla 9. Resultados de las variables de calidad presentación de 120 mL (Deslair).

<b>Lotes</b>	<b>Atributos de calidad</b>		
	Volumen de llenado (120-122 mL)	pH (4-6)	Uniformidad de dosificación (0-15)
<b>23239</b>	121.10	5.24	11.40
<b>21548</b>	122.00	5.20	10.40
<b>4738</b>	120.00	5.20	9.60
<b>81937</b>	121.30	5.10	15.00
<b>73607</b>	121.00	5.20	9.80
<b>62667</b>	120.80	5.10	6.50

Fuente: elaboración propia.

### 3.2.1.3 Resultados cuantitativos de los datos retrospectivos.

➤ Estadística.

Tabla 10. Datos estadísticos retrospectivos.

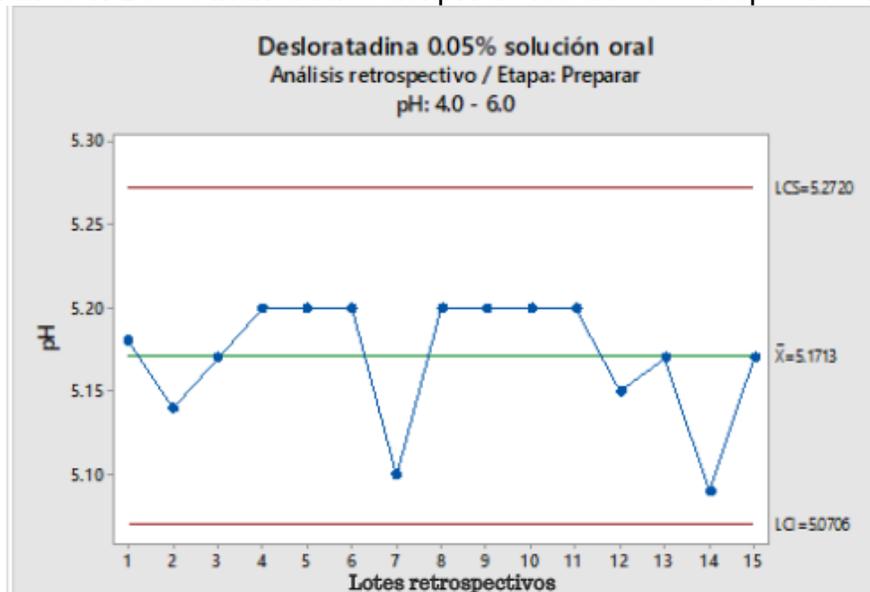
Variable	Límites		Conteo total	Media	Error estándar de la media	Desviación estándar	Suma
	LEI	LES					
pH	4.00	6.00	15	5.1713	0.00951	0.0368	77.57
Valoración	90.00	100.00	15	97.2000	1.14000	4.4100	1458.00
Gravedad específica	1.00	1.13	15	1.1115	0.00727	0.0281	16.67

Fuente: elaboración propia.

- pH de los datos retrospectivos. En la Gráfica 1, se observa los datos individuales de respecto al análisis del pH con los 15 datos históricos, la Gráfica 2, muestra la dispersión de los datos el valor del Cp y Cpk.

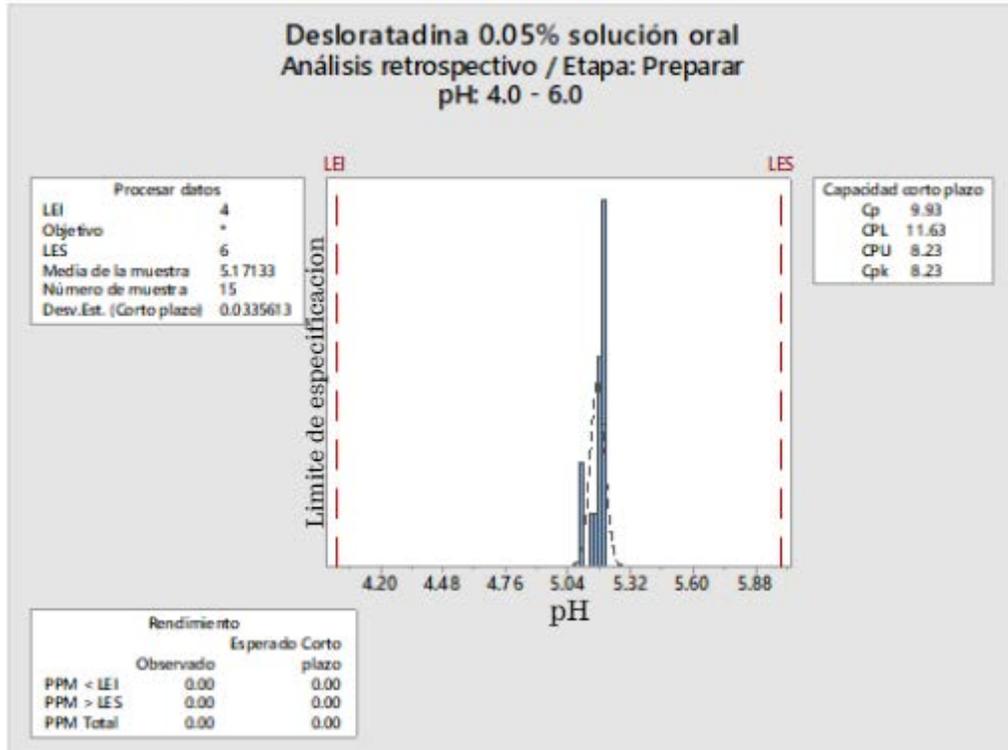
En la Grafica 1, se observa que la media de los datos es de 5.1713 y que los límites de control son 5.2720 y 5.0706, los cuales se encuentran dentro de los límites de especificación (4.0 – 6.0). En cuanto a la Gráfica 2, se observa que la dispersión de los datos es pequeña lo cual nos da un Cp de 9.93, por lo tanto, el proceso es capaz e ideal, en cuanto a la posición de los datos, estos tienden al límite superior con un Cpk de 8.23.

Gráfica 1. Datos individuales del pH de los datos retrospectivos. s



Fuente. Laboratorios Coaspharma S.A.S.

Gráfica 2. Cp y Cpk del pH de los datos retrospectivos.



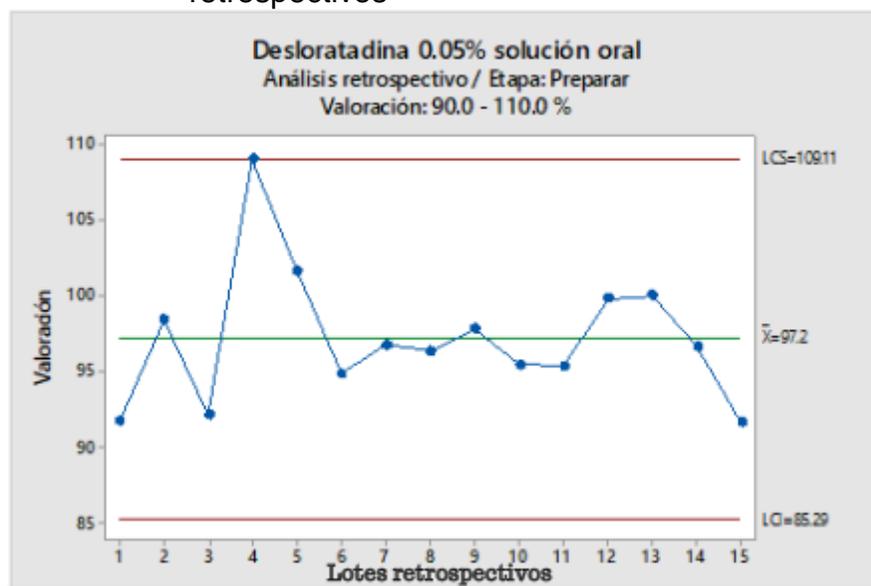
Fuente. Laboratorios Coaspharma S.A.S.

- Valoración de los datos retrospectivos. La Gráfica 3, se observa los datos individuales de la valoración con los 15 datos históricos, la Gráfica 4, muestra la dispersión de los datos y el valor del Cp y Cpk.

Se observa que la media de los datos es de 97.2 con límites de control de 109.11 y 87.11, el límite inferior sale de la especificación de la valoración (90 – 110), el valor del Cp es de 0.83 y del Cpk de 0.60 y tiende al límite inferior.

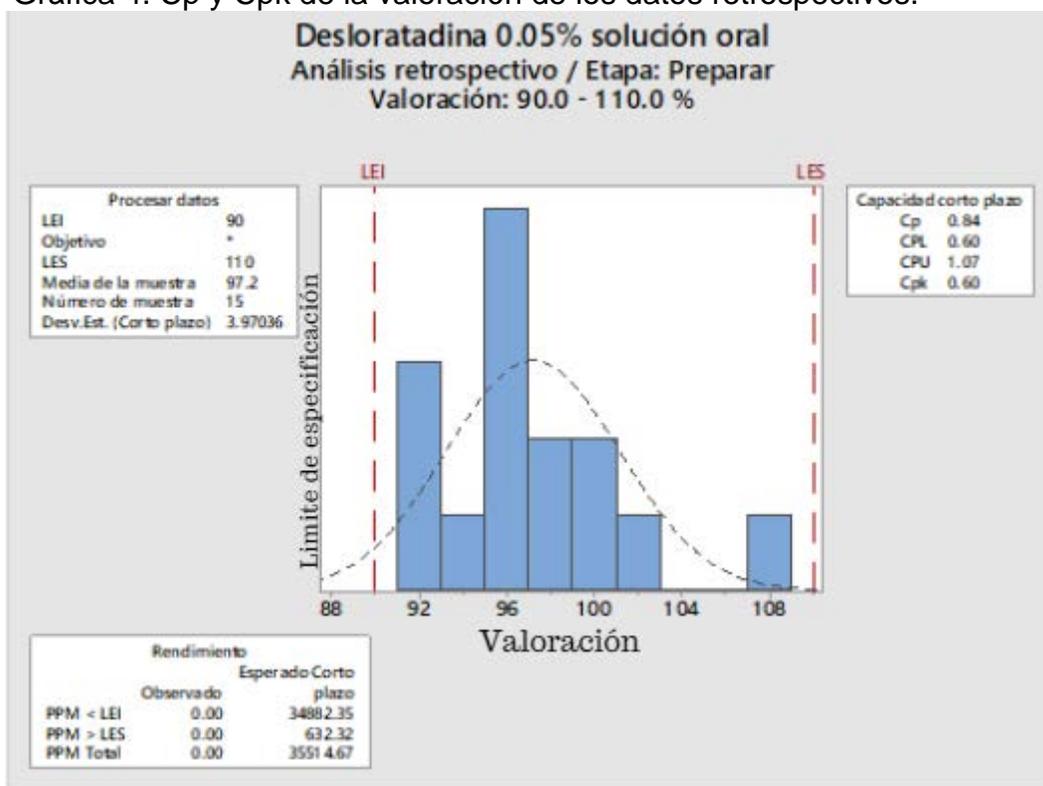
En este análisis presenta mayor variación en los resultados, sin embargo, al analizar la gráfica 3, se observa que los lotes se encuentran dentro de la especificación a pesar de que el límite de control inferior se sale de la especificación, los datos tienden a la media de los datos

Gráfica 3. Datos individuales de la valoración de los datos retrospectivos



Fuente. Laboratorios Coaspharma S.A.S.

Gráfica 4. Cp y Cpk de la valoración de los datos retrospectivos.



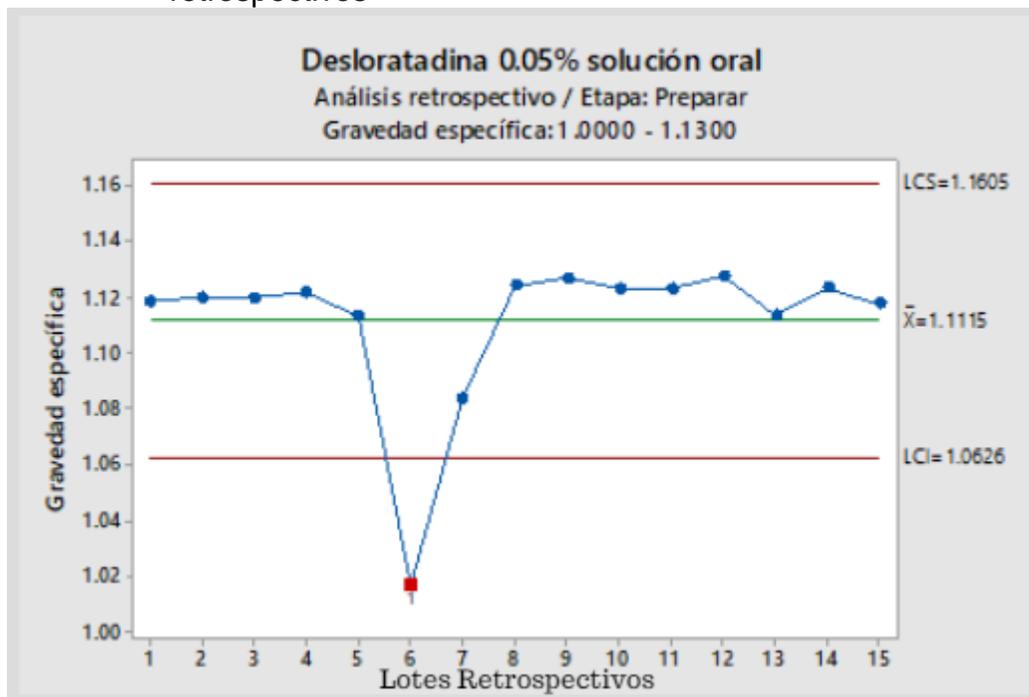
Fuente. Laboratorios Coaspharma S.A.S.

- Gravedad específica de los datos retrospectivos. La Gráfica 5, se observa los datos individuales de la gravedad específica con los 15 datos históricos, la Gráfica 6, muestra la dispersión de los datos y el valor del Cp y Cpk.

Se observa que la media de los datos es de 1.1115 con límites de control de 1.165 y 1.0626, el límite superior sale de la especificación de la valoración (1.000 – 1.130), el valor del Cp es de 1.33 y del Cpk de 0.38 y tiende al límite superior.

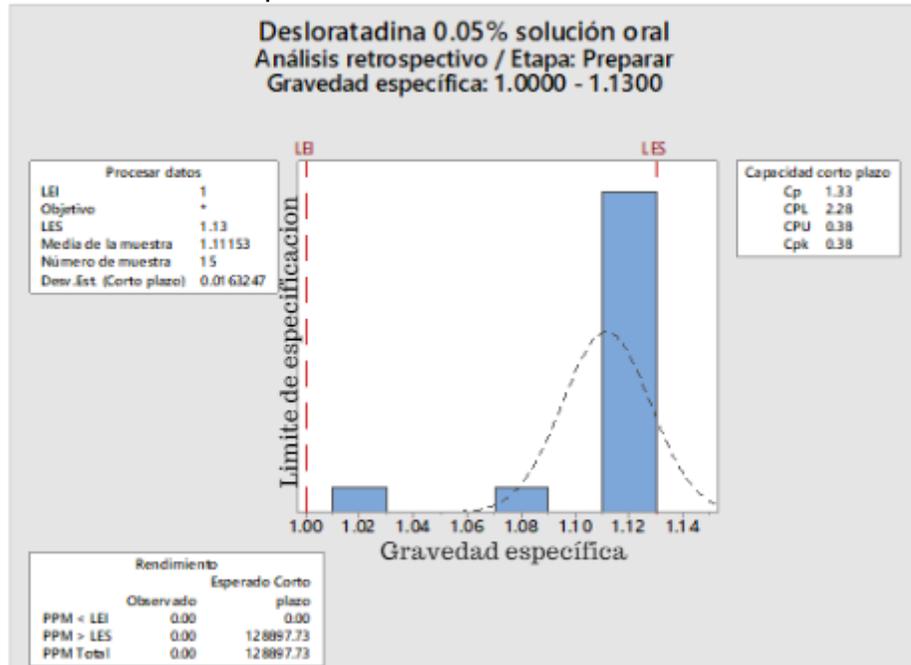
El dato 6, sobre pasa el límite de control inferior, sin embargo, no supera el límite de la especificación, además de que los datos tienden a la media (1.1115).

Gráfica 5. Datos individuales de la gravedad específica de los datos retrospectivos



Fuente. Laboratorios Coaspharma S.A.S.

Gráfica 6. Cp y Cpk de la gravedad específica de los datos retrospectivos.



Fuente. Laboratorios Coaspharma S.A.S.

3.2.2 Análisis. Como se puede observar, los atributos de calidad tanto para producto en granel y terminado para cada uno de los lotes cumple con las especificaciones determinadas en los criterios de aceptación para la producción de Desloratadina 0.05% solución oral. La media de los datos se encuentra dentro de los límites de control con un nivel de confianza del 95%, por lo que se afirma que se encuentra dentro del rango dado por los límites de especificación.

Los datos estadísticos y la gráfica de datos individuales, realizadas para los análisis en la etapa de proceso, se evidencian la similitud de entre los datos y el cumplimiento con la especificación. No obstante, en la prueba de valoración presenta una desviación estándar alrededor de 4, se observa que los datos tienden a la media de los datos, pero una de las medidas se encuentra en el límite de control superior, el cual se encuentra dentro de la especificación. De igual modo sucede con la gravedad específica, pero a diferencia del anterior atributo de calidad, la desviación estándar es menor a uno, por lo que la variabilidad en este atributo es baja.

La valoración presenta un bajo índice de capacidad, debido a que uno de los datos que, a pesar de encontrarse dentro de la especificación, al compararlo con los demás datos que tienden al límite inferior, este dato está cercano al límite de especificación superior.

Para concluir, el proceso para la fabricación de la Desloratadina 0.05% solución oral, desarrollado actualmente en Laboratorios Coaspharma S.A.S. cumple los requisitos para desarrollar la etapa de la calificación de desempeño.

### 3.3 Datos concurrentes

Como se mencionó anteriormente, se realizó el proceso de validación con tres lotes a los cuales se efectuaron los análisis organolépticos, valoración, uniformidad de dosificación, pH, gravedad específica y volumen de llenado.

El primer, segundo y tercer lotes fabricados tendrán los códigos 11509, 19979 y 21319 respectivamente, a los cuales se les para mejor comprensión de los análisis se les asignara una letra.

- Lote 11509 se nombrará como A.
- Lote 19979 se nombrará como B
- Lote 21319 se nombrará como C

A continuación, se observarán los análisis de cada una de estas especificaciones.

3.3.1 Análisis organolépticos. En la tabla 4, se muestran las especificaciones para que la Desloratadina 0.05% solución oral pueda salir al mercado, Los análisis organolépticos que se verifican en este producto son:

- Olor
- Color
- Aspecto
- Partículas extrañas

Estas especificaciones se realizan para la etapa de preparación y de envasado. En el cuadro 10, se observa el cumplimiento de cada uno de los análisis que se realizaron.

Cuadro 10. Resultados organolépticos de los Lotes.

		Preparación			Envasado		
Variable	Especificación	Lote A	Lote B	Lote C	Lote A	Lote B	Lote C
Olor	Característico	C	C	C	C	C	C
Color	Rosado	C	C	C	C	C	C
Aspecto	Líquido translucido	C	C	C	C	C	C
Partículas extrañas	No presenta	C	C	C	C	C	C
		C: Cumple		NC: No Cumple			

Fuente: elaboración propia.

3.3.2 pH. Para el desarrollo de esta prueba, teniendo en cuenta la técnica analítica de Laboratorios Coaspharma S.A.S., para el análisis de las pruebas para la Desloratadina 0.05% solución oral, se realizó con un potenciómetro determinando la concentración de iones hidronios con el uso de un electrodo de vidrio.

Esta variable tiene límites de especificación definidos entre 4 a 6, en la tabla 11, se encuentran los resultados que dieron con tres muestras de cada presentación y el promedio de ellos.

Tabla 11. Resultados del pH.

<b>Lote A</b>				
	Muestra 1	Muestra 2	Muestra 3	Promedio
Frasco x 20 mL	5.19	5.19	5.20	5.19
Frasco x 60 mL	5.20	5.21	5.19	5.20
<b>Lote B</b>				
Frasco x 20 mL	5.22	5.22	5.24	5.23
Frasco x 60 mL	5.21	5.21	5.21	5.21
Frasco x 120 mL	5.24	5.22	5.22	5.23
<b>Lote C</b>				
Frasco x 60 mL	5.23	5.22	5.19	5.21
Frasco x 120 mL	5.18	5.18	5.20	5.19

Fuente: elaboración propia.

3.3.2.1 Datos estadísticos del pH. La tabla 12, se evidencia los resultados estadísticos que se obtuvieron con los resultados que dio la prueba del pH para los 3 lotes.

Tabla 12. Datos estadísticos del pH de los 3 lotes.

Lote	Límites		Conteo total	Media	Error estándar de la media	Desviación estándar	Suma
	LEI	LES					
<b>A</b>	4	6	6	5.19	0.00333	0.0082	31.18
<b>B</b>	4	6	9	5.22	0.00389	0.0117	46.99
<b>C</b>	4	6	6	5.20	0.00856	0.0210	31.20

Fuente: elaboración propia.

3.3.2.2 ANOVA. El anova empleada es de un solo factor, se realiza entre el pH vs el lote, contara con dos hipótesis (la nula y la alterna), con un nivel de significancia de  $\alpha = 0.05$ . La variable independiente se establece como los lotes, la dependiente los resultados de estas pruebas del pH.

- Hipótesis nula, todas las medias son iguales.
- Hipótesis alterna, por lo menos una media es diferente.

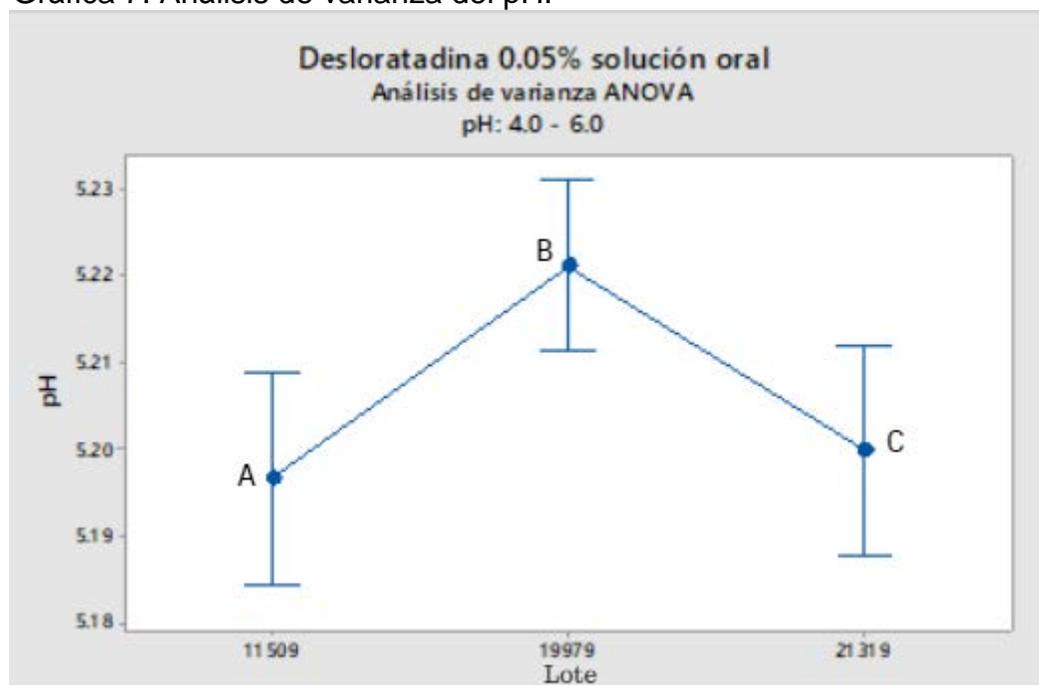
Tabla 13. Datos del análisis de varianza para el pH.

Lote	Conteo total	Media	Desviación estándar	IC de 95%
A	6	5.19	0.0082	5.1845; 5.2088
B	9	5.22	0.0117	5.2112; 5.2310
C	6	5.20	0.0210	5.1878; 5.2112

Fuente: elaboración propia

El valor p de la anova es de 0.007, cuyo valor es menor al nivel de significancia, por lo que la hipótesis nula es cierta, la desviación estándar agrupada es de 0.0141857.

Gráfica 7. Análisis de varianza del pH.

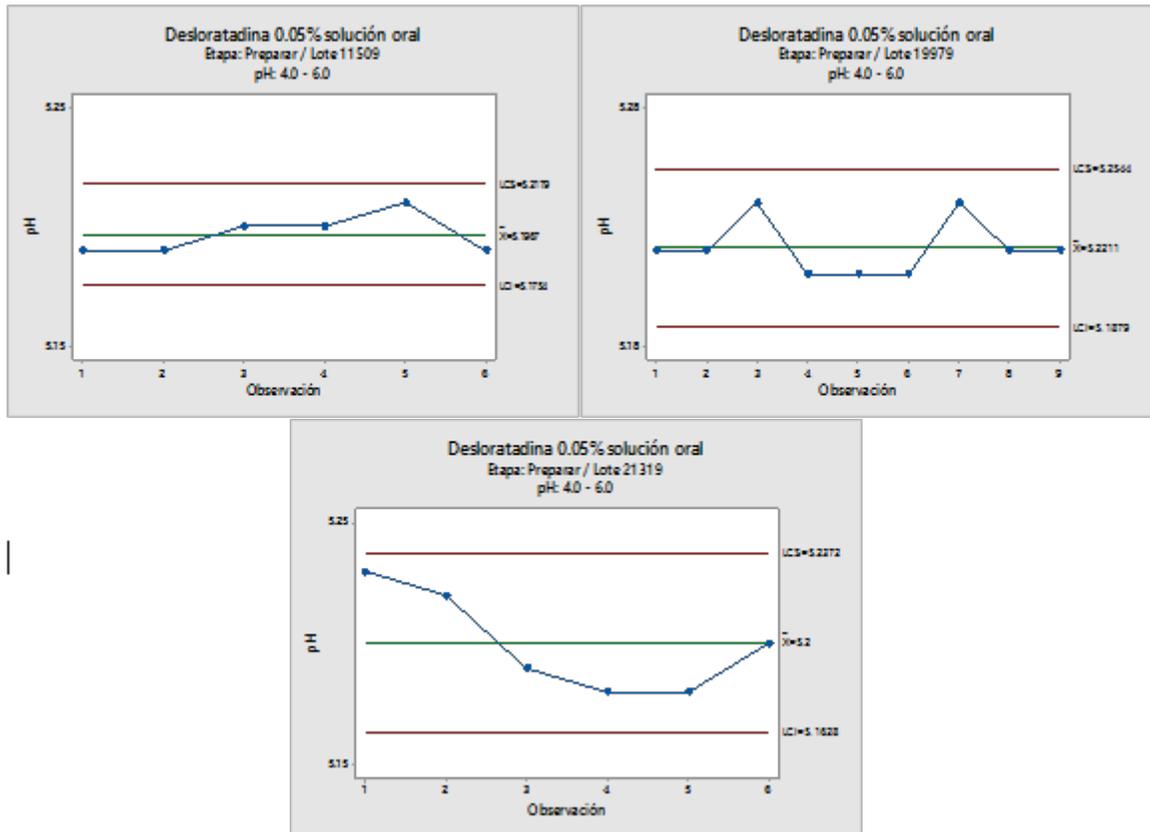


Fuente. Laboratorios Coaspharma S.A.S.

3.3.2.3 Grafica I-MR. En las gráficas 8, se encuentra el comportamiento de los datos individuales del atributo de calidad pH de los tres lotes.

- Lote A. (Grafica superior izquierda). Los límites de control se encuentran definidos entre 5.2179 y 5.1754 con una media de los datos en 5.1967, lo que evidencia que se encuentra dentro de la especificación de la variable del pH.
- Lote B. (Grafica superior derecha). Límites de control entre 5.2544 y 5.1879 con media de los datos de 5.2211, encontrándose dentro de la especificación.
- Lote C. (Grafica inferior) Límites de control en 5.2372 y 5.1628 con media de los datos de 5.2, se encuentra dentro de la especificación.

Gráfica 8. Datos individuales del pH de los tres lotes



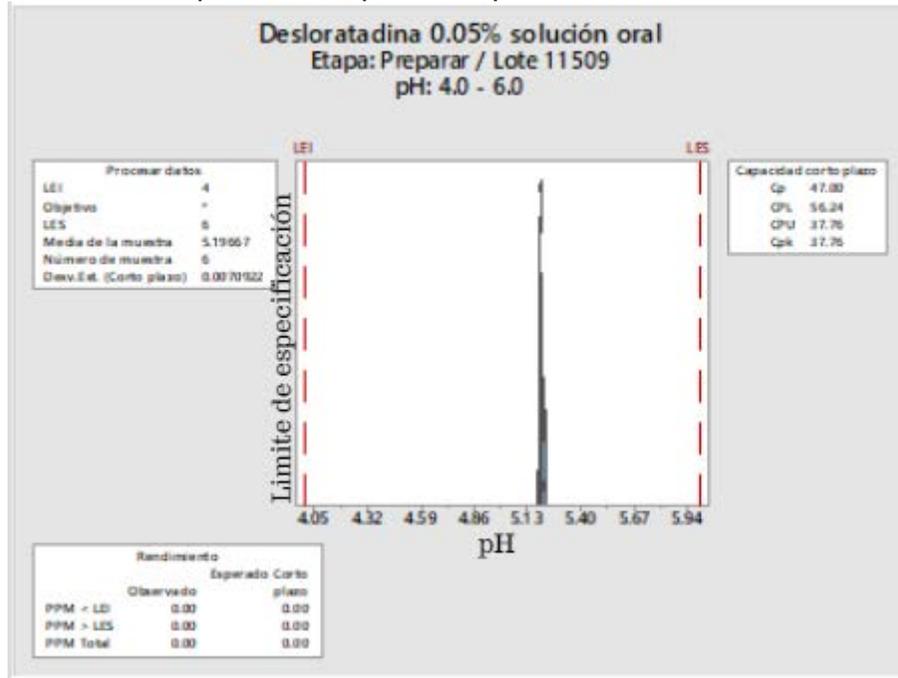
Fuente. Laboratorios Coaspharma S.A.S.

- Comparación. Los tres lotes presentan una tendencia a la media de los datos, la cual se encuentra alrededor de 5.2, y los límites de control no superan los límites de especificación.

### 3.3.2.4 Capacidad de proceso

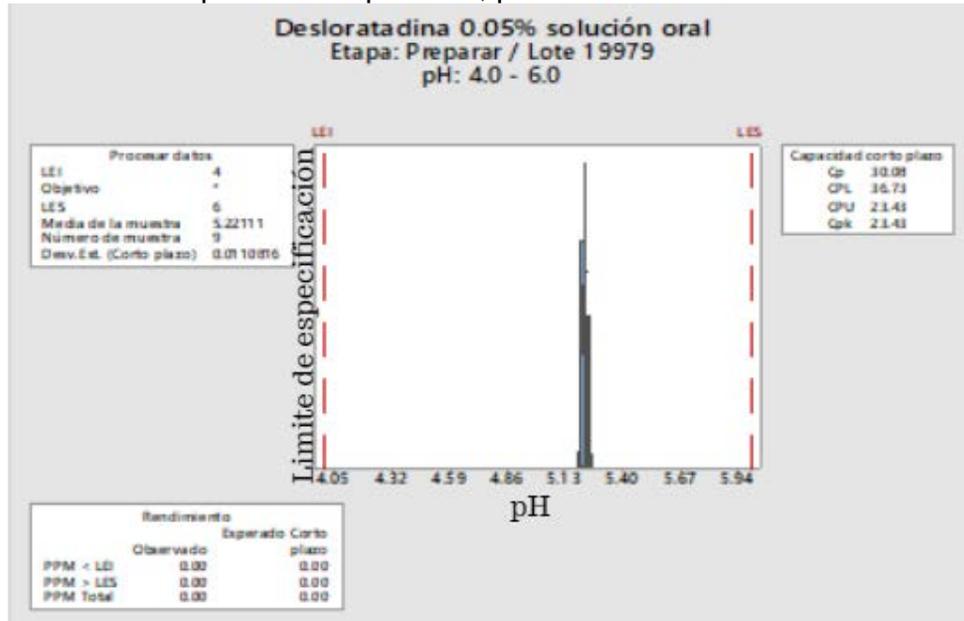
- Lote A. (Grafica 12) Presenta un Cp de 47, debido a que los datos presentan poca dispersión, lo cual es adecuado para el proceso de la Desloratadina, el Cpk es de 37.76, cuyo valor es igual al CPU, por lo tanto, los datos tienden al límite de especificación superior, sin embargo, los datos se encuentran más cercanos a la media de la especificación.
- Lote B. (Grafica 13) El Cp de este lote es de 30.08, por lo que, igual que el anterior la dispersión que tiene es poca, y el Cpk es igual al CPU de 23.43, por lo que los datos tienden al límite superior, pero no se alejan en gran medida de la media de la especificación.
- Lote C. (Grafica 14) El Cp es de 26.86 por lo que la dispersión es poca y tiende al límite superior (CPU de 21.49).

Gráfica 9. Capacidad de proceso, pH lote A



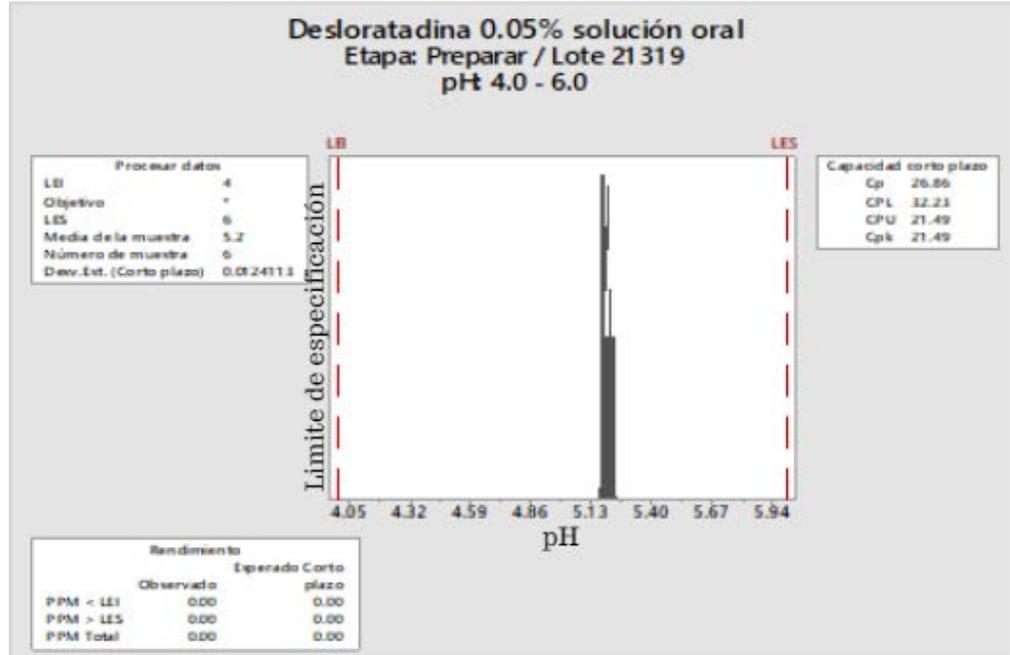
Fuente. Laboratorios Coaspharma S.A.S.

Gráfica 10. Capacidad de proceso, pH lote B



Fuente. Laboratorios Coaspharma S.A.S.

Gráfica 11. Capacidad de proceso, pH lote C



Fuente. Laboratorios Coaspharma S.A.S.

3.3.2.5 Análisis. El pH influye en la solubilidad de los medicamentos, por lo que es importante el control de esta propiedad en las suspensiones, de tal forma se asegura la adsorción del principio activo (Desloratadina).

Como se mencionó anteriormente, la media que se obtuvo para el pH, esta entre 5.1 y 5.2, por lo que está en concordancia con la especificación. La desviación estándar que presenta es menor a uno, por lo que se puede concluir que la variabilidad que se presenta es poca, y al compararlo con la capacidad de proceso Cp altos se confirma la baja dispersión, además que se encuentra cercano a la media de la especificación.

3.3.3 Gravedad específica. Para el cumplimiento de este atributo de calidad el producto debe estar dentro del límite de especificación definidos en 1.000 y 1.130. Para el desarrollo de esta prueba se tomaron 9 muestras de la etapa de fabricación.

Tabla 14. Datos de la gravedad específica.

<b>Lote A</b>				
Posición	Muestra 1	Muestra 2	Muestra 3	Promedio
Superior	1.1285	1.1270	1.1270	1.1275
Mitad	1.1270	1.1278	1.1263	1.1270
Inferior	1.1266	1.1267	1.1294	1.1276

Tabla 14. (Continuación)

<b>Lote B</b>				
Posición	Muestra 1	Muestra 2	Muestra 3	Promedio
Superior	1.1234	1.1248	1.1231	1.1238
Mitad	1.1242	1.1233	1.1237	1.1237
Inferior	1.1242	1.1251	1.1226	1.1239
<b>Lote C</b>				
Superior	1.1127	1.1149	1.1149	1.1143
Mitad	1.1141	1.1159	1.1159	1.1151
Inferior	1.1148	1.1194	1.1194	1.1154

Fuente: elaboración propia.

### 3.3.3.1 Datos estadísticos.

Tabla 15. Datos estadísticos de la gravedad específica.

Lote	Limites		Conteo total	Media	Error estándar de la media	Desviación estándar	Suma
	LEI	LES					
A	1	1.13	9	1.1457	0.018500	0.055600	10.3109
B	1	1.13	9	1.1238	0.000273	0.000818	10.1144
C	1	1.13	9	1.1149	0.000707	0.021200	10.0342

Fuente: elaboración propia.

3.3.3.2 Anova. Se realizó entre la gravedad específica vs el lote, el nivel de significancia es de  $\alpha = 0.05$ . Variable independiente los lotes, la dependiente los resultados de la prueba de gravedad específica.

- Hipótesis nula, todas las medias son iguales.
- Hipótesis alterna, por lo menos una media es diferente.

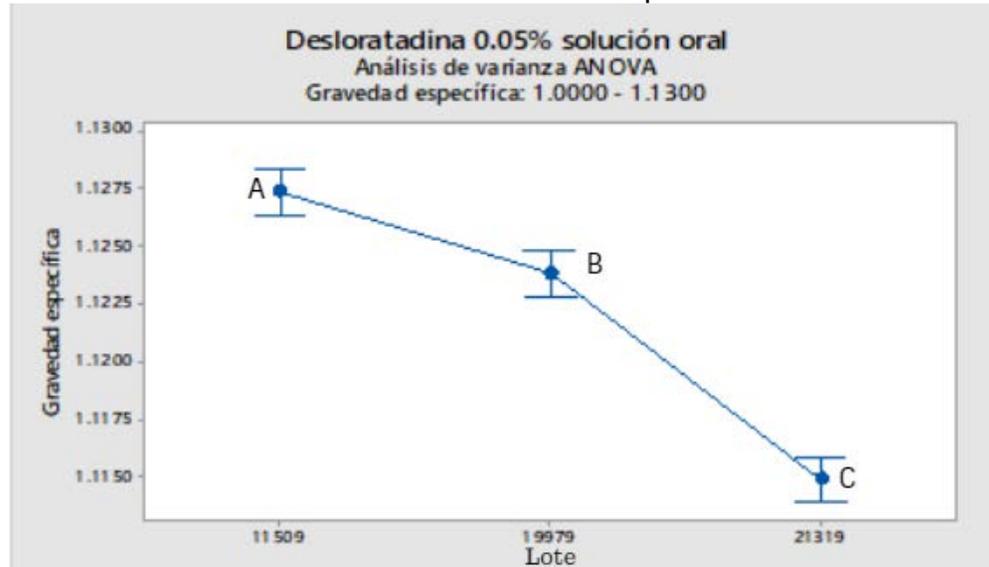
Tabla 16. Datos del análisis de varianza para la gravedad específica.

Lote	Conteo total	Media	Desviación estándar	IC de 95%
A	9	1.1274	0.00101	1.1264; 1.1283
B	9	1.1238	0.00082	1.1228; 1.1248
C	9	1.1149	0.00212	1.1139; 1.1259

Fuente: elaboración propia.

El valor de p es de cero, lo cual es menor que el nivel de significancia, por lo que la hipótesis nula es cierta, desviación estándar de 0.0014365.

Gráfica 12. Análisis de varianza Gravedad específica.

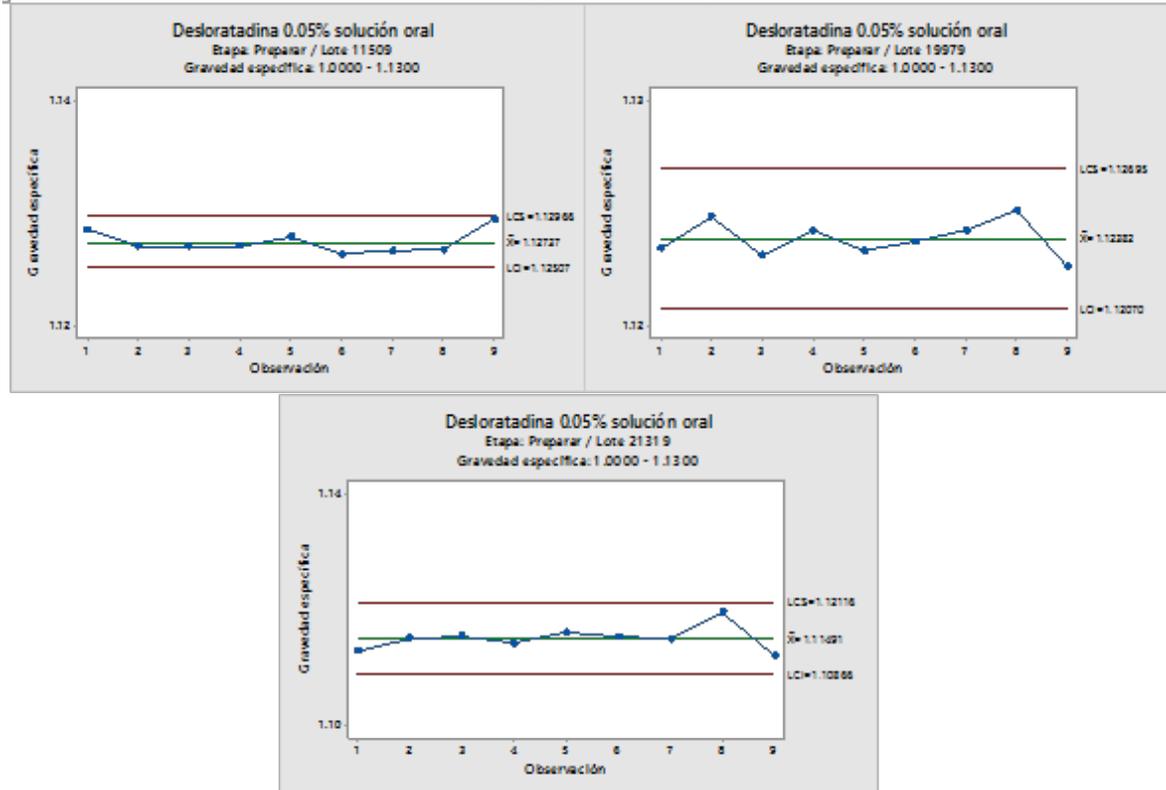


Fuente. Laboratorios Coaspharma S.A.S.

### 3.3.3.3 Grafica I-MR.

- Lote A (Grafica superior izquierda). Los límites de control se encuentran entre 1.12966 y 1.12507 con una media para los datos de 1.12737.
- Lote B (Grafica superior derecha). Los límites de control están entre 1.12695 y 1.1207 con una media de los datos de 1.12382.
- Lote C (Grafica inferior). Los límites de control están entre 1.1216 y 1.10866 con una media de los datos de 1.11491

Gráfica 13. Datos individuales de la gravedad específica lote de los tres lotes.



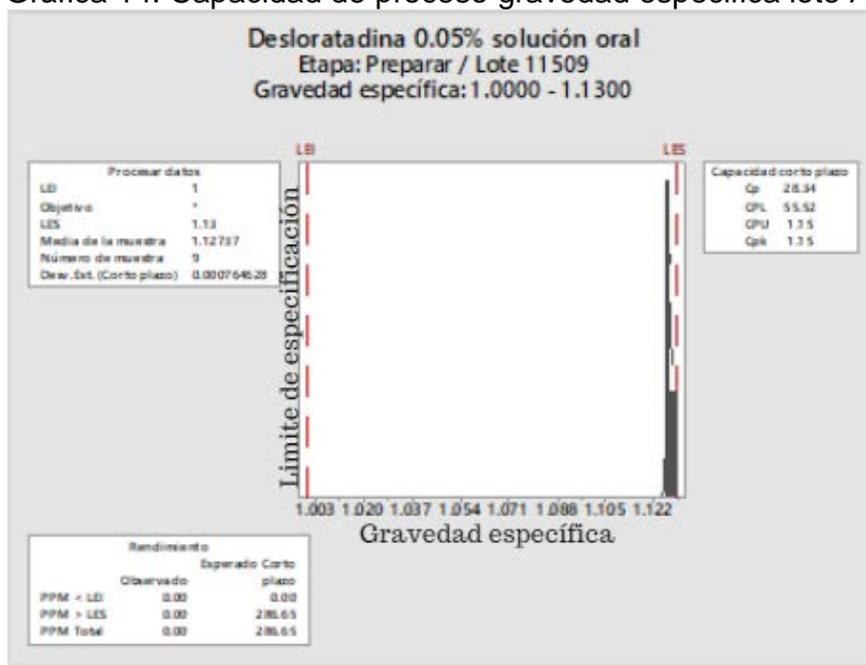
Fuente. Laboratorios Coaspharma S.A.S.

- Comparación. El lote A y B están cercanos al límite superior, por el contrario, el lote C, tiende al límite inferior, sin embargo, no pasa de la media de la especificación.

#### 3.3.3.4 Capacidad de proceso.

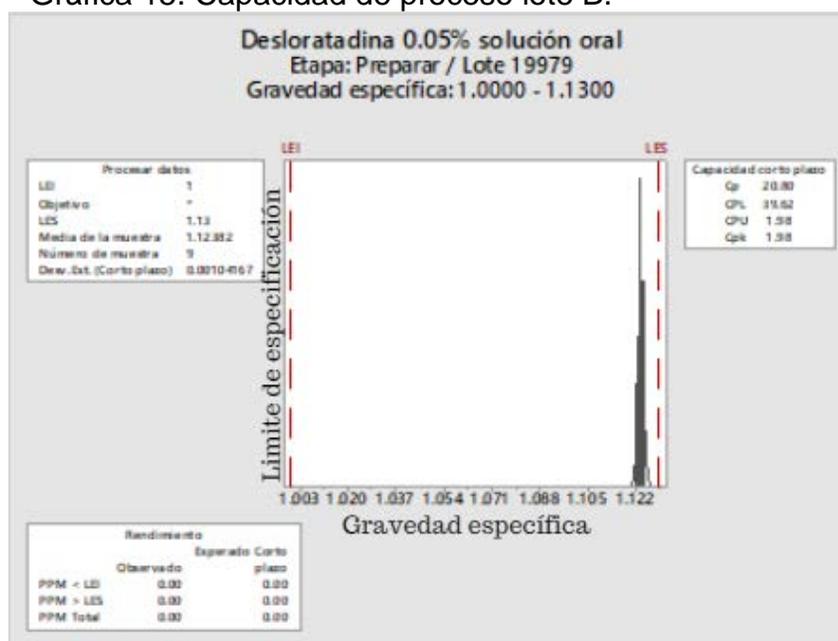
- Lote A. (Grafica 20) Presenta un Cp de 28.34, por lo que no presenta una dispersión considerada, el Cpk es de 1.15 igual al CPU, por lo que los datos se encuentran cercanos al límite superior.
- Lote B. (Grafica 21) Presenta un Cp de 20.80 y un Cpk similar al CPU de 1.98, por lo que se encuentra cercano al límite superior.
- Lote C. (Grafica 22) Presenta una mayor dispersión comparada con los otros lotes, Cp de 10.40, y se encuentra cercano al límite superior con un Cpk de 2.41.

Gráfica 14. Capacidad de proceso gravedad especifica lote A.



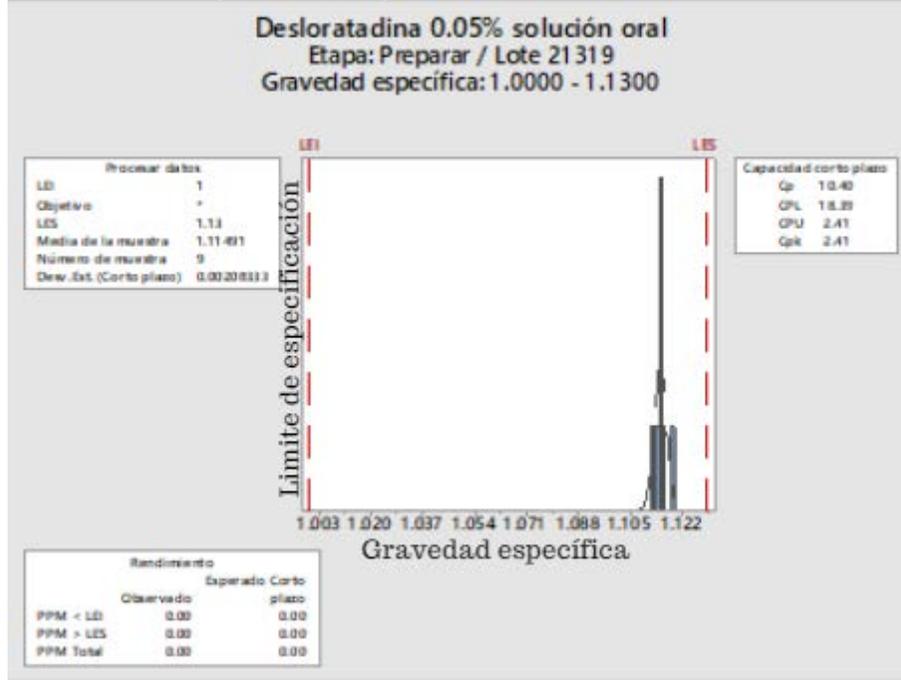
Fuente. Laboratorios Coaspharma S.A.S.

Gráfica 15. Capacidad de proceso lote B.



Fuente. Laboratorios Coaspharma S.A.S.

Gráfica 16. Capacidad de proceso lote C.



Fuente. Laboratorios Coaspharma S.A.S.

3.3.3.5 Análisis. Los jarabes son preparaciones acuosas, limpias y presentan alta viscosidad debido al sorbitol con el que está preparado. La técnica analítica en Laboratorios Coaspharma S.A.S. Es medida con un picnómetro, y teniendo como referencia la densidad del agua. Se hace uso de la ecuación 7:

Ecuación 7. Gravedad específica.

$$GE = \frac{P_M - P_V}{P_A - P_V}$$

Fuente. Laboratorios Coaspharma S.A.S.

Donde:

GE: Gravedad Especifica

P<sub>V</sub>: Peso del picnómetro vacío en gramos

P<sub>M</sub>: Peso del picnómetro con la muestra en gramos

P<sub>A</sub>: Peso del picnómetro con agua en gramos

Los resultados obtenidos para la gravedad específica, se encuentran entre 1.12737 y 1.11491, encontrándose dentro de la especificación para este atributo de calidad. Presentan poca variabilidad como se puede constatar con la desviación estándar la cual es menor a uno.

El lote C presenta una media de 1.11491, comparado con los otros dos lotes (A y B) es menor. Sin embargo, al analizar los datos retrospectivos de la gravedad

específica, que presenta un límite de control inferior de 1.0626, por lo que se encuentra dentro del rango permitido.

3.3.4 Valoración. La técnica analítica, establece para el análisis de la valoración se realizada por HPLC, de acuerdo a lo establecido, se prepara una fase móvil a base de solución de Trietilamina, Acetonitrilo y Metanol, el estándar utilizado para la determinación del principio activo (Desloratadina) posee una pureza de 99.8%. El cual, al ser pasado por el cromatografo, presenta el espectro de la Desloratadina a los cuatro minutos.

Los espectros que son generados por las muestras, presentan dos picos los cuales son placebos del producto, además de mostrar la Desloratadina en el punto indicado de la técnica analítica. Las muestras que se analizan son divididas para los Hold Time (0, 3 y 7)

Para el cálculo de la valoración se utiliza la ecuación 8.

Ecuación 8. Cálculo de la valoración.

$$\frac{P_{STD} * A_{MTA} * PD_{STD} * AL_{STD} * VT * PUR * GE}{P_{MTA} * A_{STD} * PD_{MTA} * SD_{STD} * C}$$

Fuente: Laboratorios Coaspharma S.A.S.

Donde:

- $P_{STD}$ : Peso del estándar.
- $A_{MTA}$ : Área de la muestra.
- $PD_{STD}$ : Primera dilución del estándar.
- $AL_{STD}$ : Alícuota del estándar
- $VT$ : Volumen teórico.
- $PUR$ : Pureza del estándar.
- $GE$ : Gravedad específica.
- $P_{MTA}$ : Peso de la muestra.
- $A_{STD}$ : Área del estándar.
- $PD_{MTA}$ : Primera dilución de la muestra.
- $SD_{STD}$ : Segunda dilución del estándar.
- $C$ : 0.05

### 3.3.4.1 Datos estadísticos.

Tabla 17. Datos estadísticos de la valoración.

Lote	Hold Time	Límites (%)		Conteo total	Media	Error estándar de la media	Desviación estándar	Suma
		LEI	LES					
A	HT0	90	110	6	103.12	0.618	1.51	618.7
	HT3	90	110	3	95.33	1.170	3.51	858.0
	HT7	90	110	3	95.67	0.445	1.09	574.0
B	HT0	90	110	9	103.73	0.481	0.83	311.2
	HT3	90	110	3	100.13	0.833	1.44	300.2
	HT7	90	110	3	106.87	0.698	1.21	320.6
C	HT0	90	110	6	99.13	0.751	1.30	297.4
	HT3	90	110	3	98.70	1.00	1.73	296.1
	HT7	90	110	3	100.23	0.549	0.95	300.7

Fuente: elaboración propia.

3.3.4.2 Anova. Se realizó entre la valoración de cada Hold Time vs el lote, el nivel de significancia es de  $\alpha = 0.05$ . Variable independiente los lotes, la dependiente los resultados de la variación.

- Hipótesis nula, todas las medias son iguales.
- Hipótesis alterna, por lo menos una media es diferente.

Tabla 18. Datos del análisis de varianza para la valoración

Lote	Conteo total	Media	Desviación estándar	IC de 95%
<b>HOLD TIME 0</b>				
A	6	102.95	1.18	100.81; 105.08
B	9	95.33	3.51	93.59; 97.08
C	6	95.67	1.09	93.53; 97.80
<b>HOLD TIME 3</b>				
A	3	103.73	0.83	101.87; 105.59
B	3	106.87	1.21	105.01; 108.72
C	3	98.70	1.73	96.85; 100.55
<b>HOLD TIME 7</b>				
A	3	100.13	1.44	98.37; 101.89
B	3	99.13	1.30	97.37; 100.89
C	3	100.23	0.95	98.47; 101.99

Fuente elaboración propia.

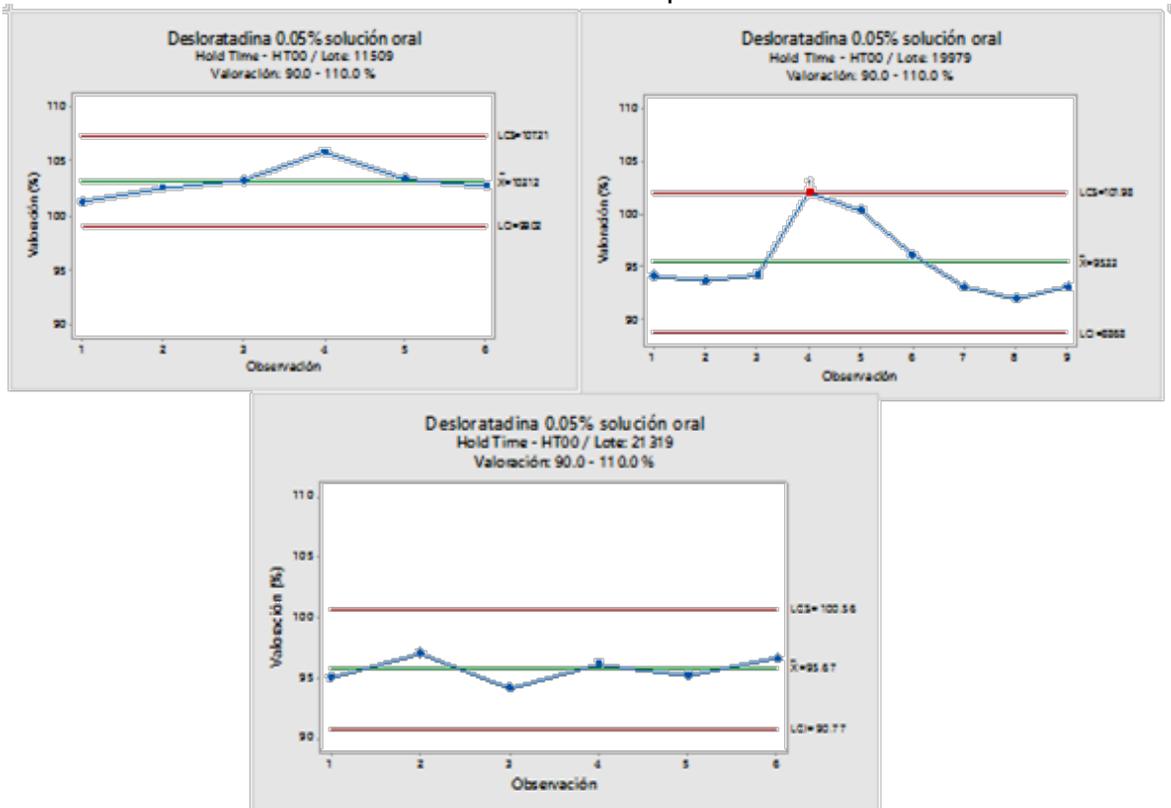
- Para el Hold Time 0 se obtuvo un valor de p de 0 con una desviación estándar agrupada de 2.4896
- Para el Hold Time 3 se obtuvo un valor de p de 0.001 con una desviación estándar agrupada de 1.3123

- Para el Hold Time 7 se obtuvo un valor de p de 0.528, se cumple la hipótesis alterna con una desviación estándar agrupada de 1.2490

### 3.3.4.3 Grafica I-MR.

- Lote A HT0. (Grafica superior izquierda). Los límites de control se encuentran entre 107.21 y 99.02 con una media de los datos de 103.12.
- Lote B HT0. (Grafica superior derecha). Los límites de control se encuentran entre 101.98 y 88.68 con una media de los datos de 95.33.
- Lote C HT0. (Grafica inferior). Los límites de control se encuentran entre 107.21 y 99.02 con una media de los datos de 103.12.

Gráfica 17. Datos individuales de la valoración para HT0.



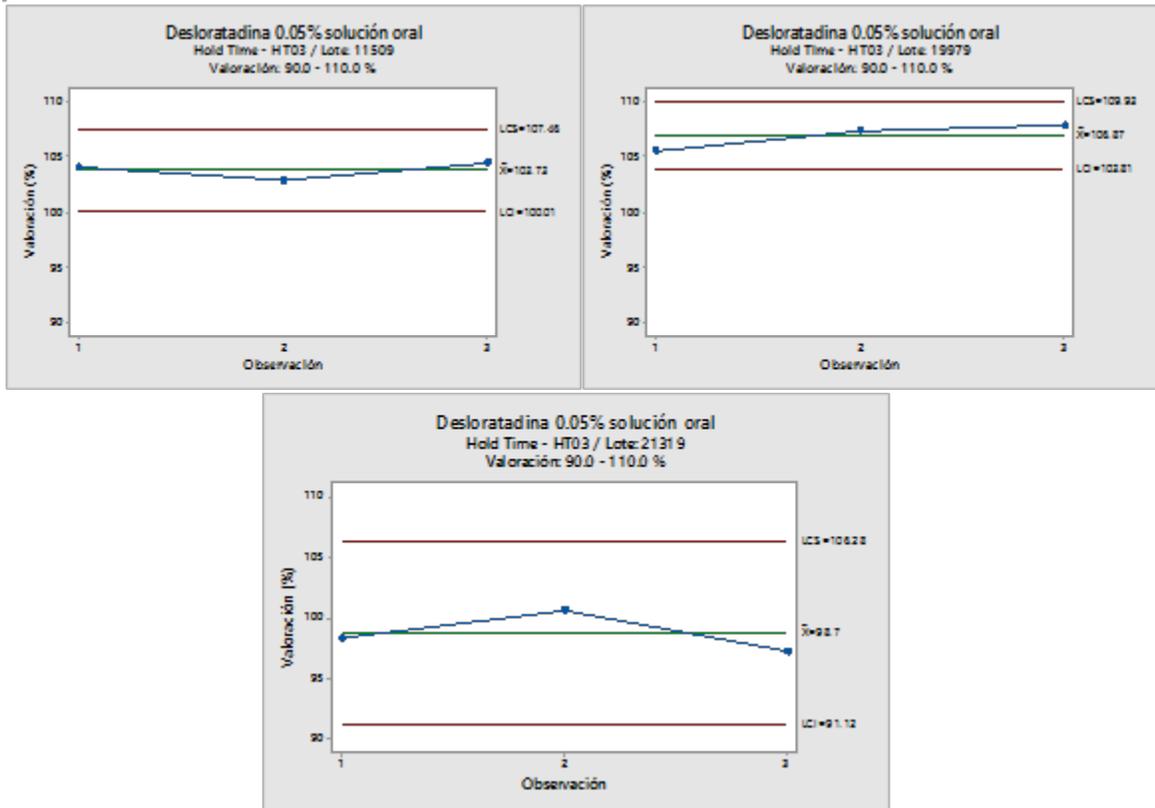
Fuente. Laboratorios Coaspharma S.A.S.

Los tres lotes se encuentran dentro de la especificación, los datos, aunque entre ellos, el lote A esta más cercano al límite de control superior y los lotes B y C tienen una tendencia de estar en la media de los datos de alrededor 95%.

- Lote A HT3. (Grafica superior izquierda). Los límites de control se encuentran entre 107.46 y 100.1 con una media de los datos de 103.73.

- Lote B HT3. (Grafica superior derecha). Los límites de control se encuentran entre 109.93 y 103.81 con una media de los datos de 106.81.
- Lote C HT3. (Grafica inferior). Los límites de control se encuentran entre 106.28 y 91.12 con una media de los datos de 98.7.

Gráfica 18. Datos individuales de la valoración HT3.

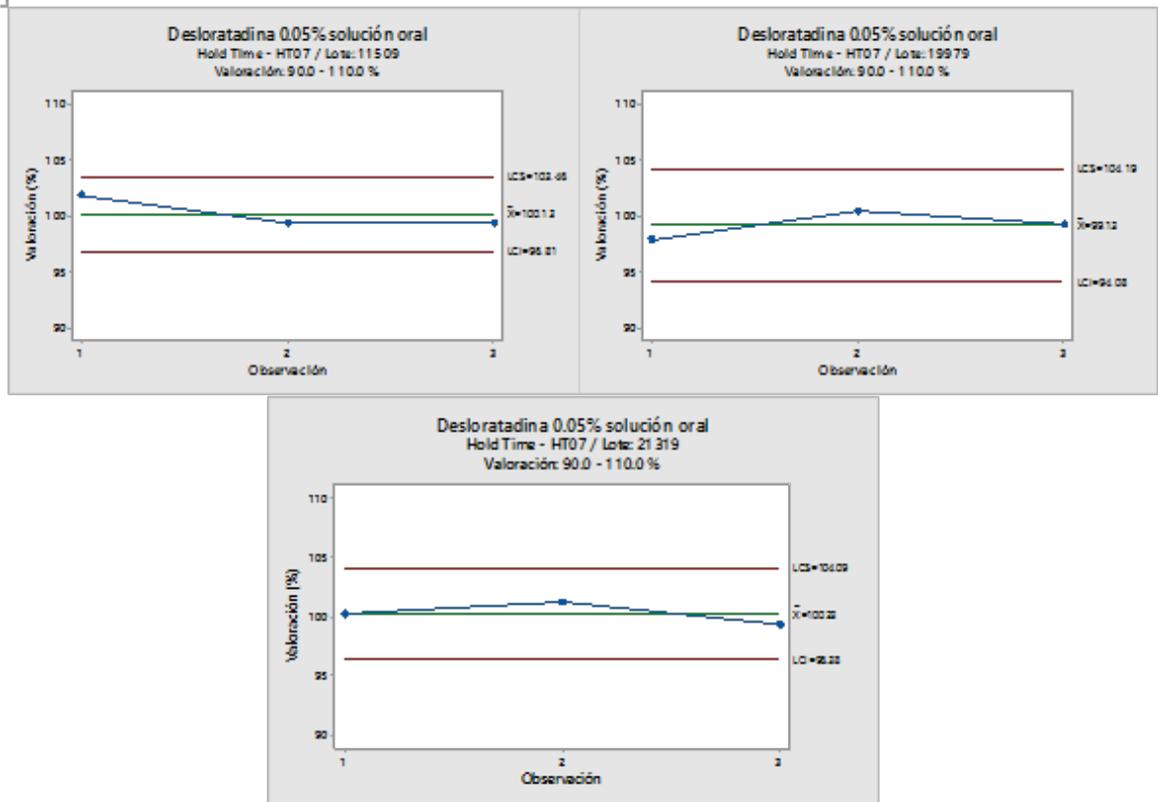


Fuente. Laboratorios Coaspharma S.A.S.

Para la realización del proceso de valoración para Hold time 3, se realiza con tres muestras, observando las gráficas los tres lotes tienen una tendencia de la media de los datos, entre 98 y 102%.

- Lote A HT7. (Grafica superior izquierda). Los límites de control se encuentran entre 103.46 y 96.81 con una media de los datos de 100.13.
- Lote B HT7. (Grafica superior derecha). Los límites de control se encuentran entre 104.19 y 94.08 con una media de los datos de 99.13.
- Lote C HT7. (Grafica inferior). Los límites de control se encuentran entre 104.09 y 96.38 con una media de los datos de 100.23.

Gráfica 19. Datos individuales de la valoración HT7.



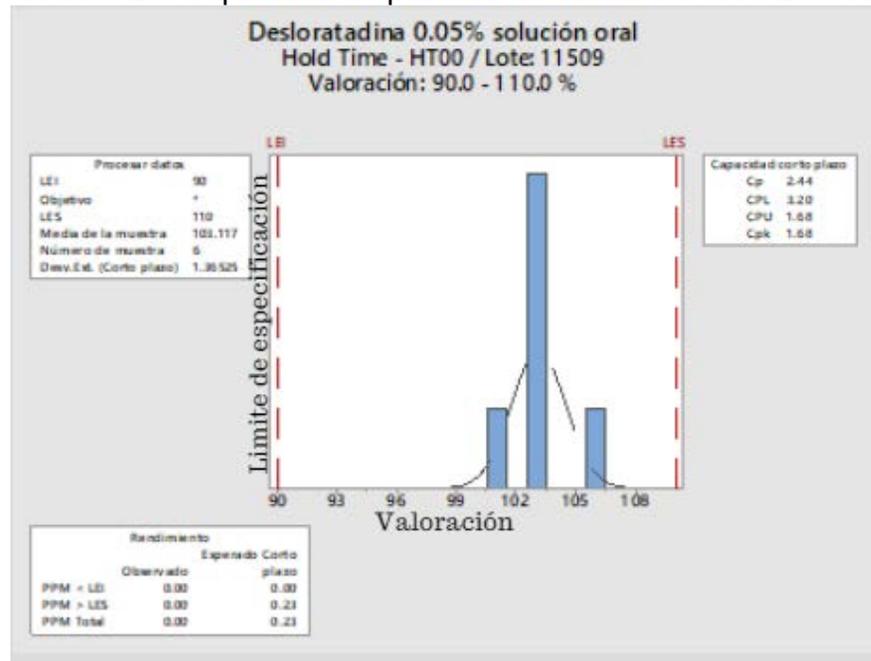
Fuente Laboratorios Coaspharma S.A.S.

La media de los tres lotes esta alrededor del 100% por lo que se encuentra en la media de la especificación.

#### 3.3.4.4 Capacidad de proceso

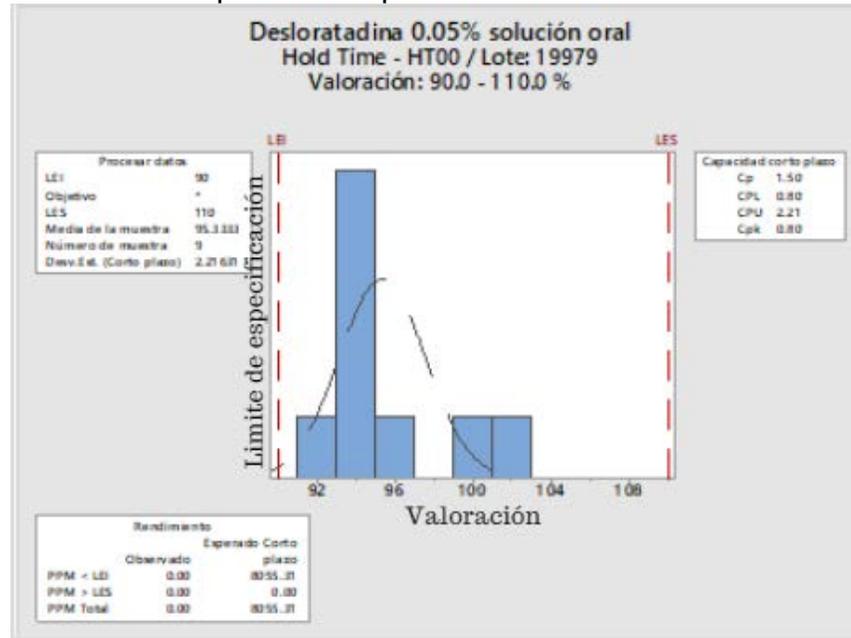
- Lote A. (Grafica 20) Presenta un Cp de 2.44, el Cpk es de 1.68 igual al CPU, por lo que los datos se encuentran cercanos al límite superior.
- Lote B. (Grafica 21) Presenta un Cp de 1.50 y un Cpk similar al CPL de 0.80, por lo que se encuentra cercano al límite inferior.
- Lote C. (Grafica 22) Presenta una mayor dispersión comparada con los otros lotes, Cp de 2.04, y se encuentra cercano al límite inferior con un Cpk de 1.16.

Gráfica 20. Capacidad de proceso de valoración HT0 Lote A.



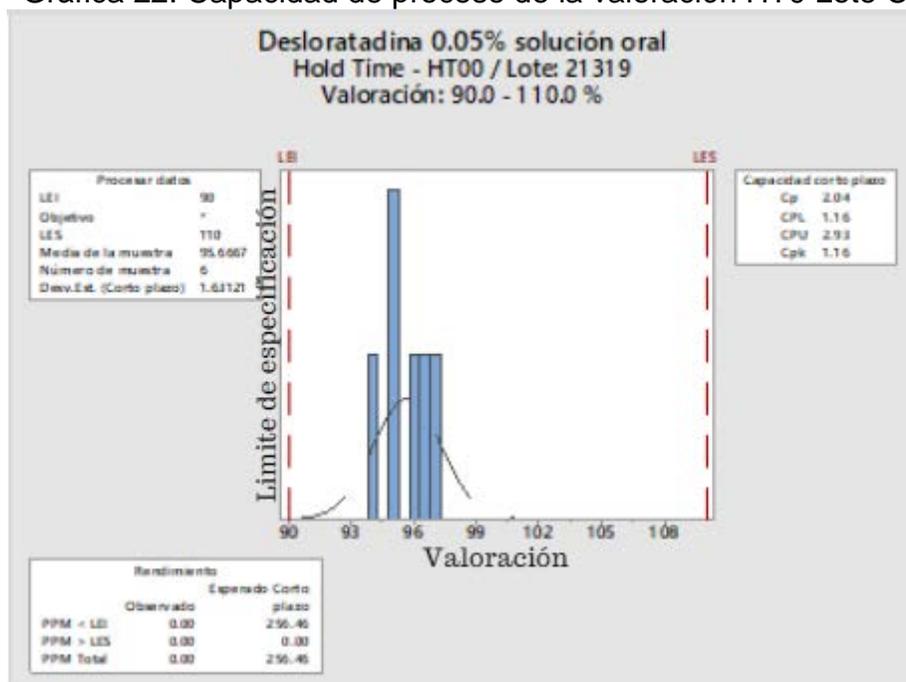
Fuente Laboratorios Coaspharma S.A.S.

Gráfica 21. Capacidad de proceso de valoración HT0 Lote B



Fuente Laboratorios Coaspharma S.A.S.

Gráfica 22. Capacidad de proceso de la valoración HT0 Lote C



Fuente Laboratorios Coaspharma S.A.S.

Tabla 19. Resultados de la capacidad de proceso.

<b>HT0</b>			
	Lote A	Lote B	Lote C
<b>Cp</b>	2.44	1.5	2.04
<b>Cpk</b>	1.68	0.8	1.16
<b>HT3</b>			
<b>Cp</b>	2.69	3.27	1.32
<b>Cpk</b>	1.68	1.02	1.15
<b>HT7</b>			
<b>Cp</b>	3.01	1.98	2.59
<b>Cpk</b>	2.97	1.81	2.53

Fuente: elaboración propia.

3.3.4.5 Análisis. Es de importancia verificar la presencia y cantidad del principio activo en el producto fabricado del lote. En el Anexo C, se pueden observar los cromatogramas correspondientes a la identificación de la Desloratadina para los tres lotes, la valoración del principio activo dio positivo para cada uno de los lotes, cumpliendo de esa forma el atributo de calidad.

En los cromatogramas, se observa un conjunto de datos, con los cuales se puede verificar el cumplimiento de la verificación

Cuadro 11. Datos de cumplimiento del cromatograma.

Variable	Rango		
USP Plate Count	Platos teóricos $\geq 1000$	Es medida de eficiencia de la columna	Presenta número de platos superior a 4000
USP Tailing	0.8 - 2	Factor de simetría del pico	Se encuentra alrededor de 1.3
K Prime	$K \geq 2$	La relación entre la primera señal con el pico principal	Se encuentra alrededor de 7
%RSD	$RSD \leq 2$	Desviación estándar relativa.	No pasan de 2

Fuente elaboración propia con base en Laboratorios Coaspharma S.A.S.

En la tabla 20, se puede observar los resultados de la capacidad de proceso en los tres lotes, presentan dispersión, no obstante, el valor del Cp en cada uno de los análisis genera que el proceso sea capaz e ideal, en cuanto a la posición de estos mismos, el lote A tiene una tendencia al límite superior, por el contrario, los lotes B y C se aproximan al límite inferior, sin embargo, la media de los datos de cada uno esta próxima de la media de la especificación.

3.3.5 Volumen de llenado. Para el desarrollo de este análisis, se debe tener en cuenta la presentación de cada lote, el lote A se fabricaron dos presentaciones la de 20 mL (muestra medica) y 60 mL (línea genérica), el lote B se fabricaron las 3 presentaciones de la marca MediBrand (Deslair) por último, el lote C se fabricaron la presentación de 60 mL y 120 mL de MediBrand.

La técnica analítica para el desarrollo del volumen mínimo en Laboratorios Coaspharma S.A.S. se realiza con una probeta.

Tabla 20. Datos del volumen de llenado.

<b>Lote A</b>				
	Muestra 1	Muestra 2	Muestra 3	Promedio
Frasco x 20 mL	21.5	21	21.5	21.33
Frasco x 60 mL	60.5	60.5	60	60.33
<b>Lote B</b>				
Frasco x 20 mL	21	22	23	22
Frasco x 60 mL	62	63	62	62.33
Frasco x 120 mL	121	121	121	121
<b>Lote C</b>				
Frasco x 60 mL	61	61	62	61.33
Frasco x 120 mL	122	123	123	122.7

Fuente elaboración propia

### 3.3.5.1 Datos estadísticos.

Tabla 21. Datos estadísticos del volumen de llenado.

Presentación	Límites		Conteo total	Media	Error estándar de la media	Desviación estándar	Suma
	LEI	LES					
20	20	22	3	21.33	0.167	0.289	64
60	60	62	3	60.33	0.167	0.289	181
20	20	22	3	22	0.577	1	66
60	60	62	3	62.33	0.33	0.577	187
120	120	122	3	121	0	0	363
60	60	62	3	61.33	0.33	0.577	184
120	120	122	3	122.67	0.33	0.577	368

Fuente: elaboración propia.

3.3.5.2 Anova. Para el desarrollo de este análisis se consideró la muestra de 60 mL, debido a que fue la presentación que estuvo presente en los tres lotes fabricados, de tal forma de poder tener una tendencia de esta especificación.

Este análisis se desarrolló entre el volumen de llenado como variable dependiente vs el lote como variable dependiente, el nivel de significancia es de  $\alpha = 0.05$

- Hipótesis nula, todas las medias son iguales.
- Hipótesis alterna, por lo menos una media es diferente.

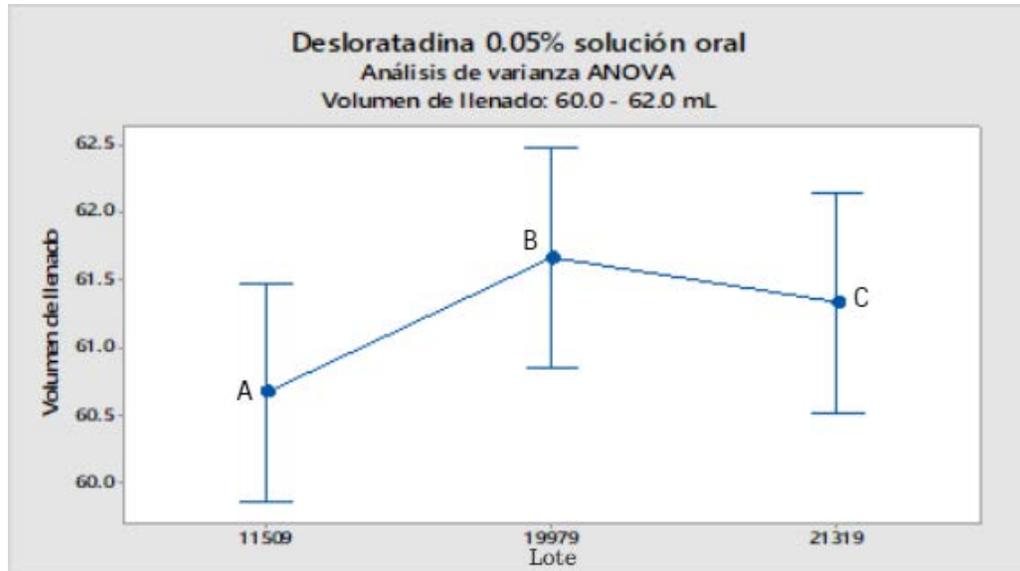
Tabla 22. Datos del análisis de varianza para el volumen de llenado.

Lote	Conteo total	Media	Desviación estándar	IC de 95%
A	3	60.667	0.577	59.851; 62.149
B	3	61.667	0.577	60.851; 62.482
C	3	61.333	0.577	60.851; 62.149

Fuente elaboración propia.

El valor de p es de 0.178, es mayor al nivel de significancia (0.05) por lo que la hipótesis nula no es cierta, mientras, la hipótesis alterna es la verdadera, desviación estándar agrupada de 0.57735.

Gráfica 23. Análisis de varianza volumen de llenado presentación de 60 mL

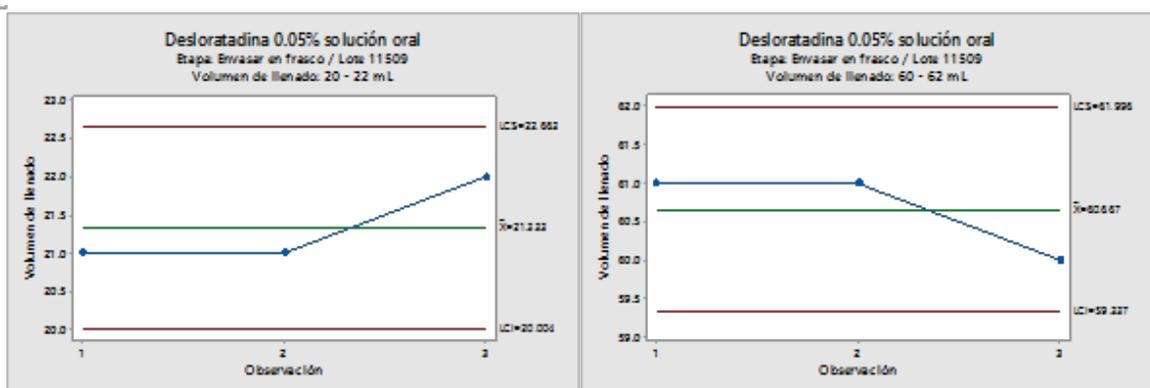


Fuente: Laboratorios Coaspharma S.A.S.

### 3.3.5.3 Gráfica I-MR.

- Lote A. La gráfica 24, se demuestra el comportamiento de las dos presentaciones, la gráfica de la izquierda es la de 20 mL, presenta límites de control de 22.663 y 20.004 con una media de los datos de 21.333, la gráfica de la derecha, se encuentran los datos de la presentación de 60 mL con límites de control definidos en 61.996 y 59.337 con una media de 60.667.

Gráfica 24. Datos individuales del volumen de llenado lote A.

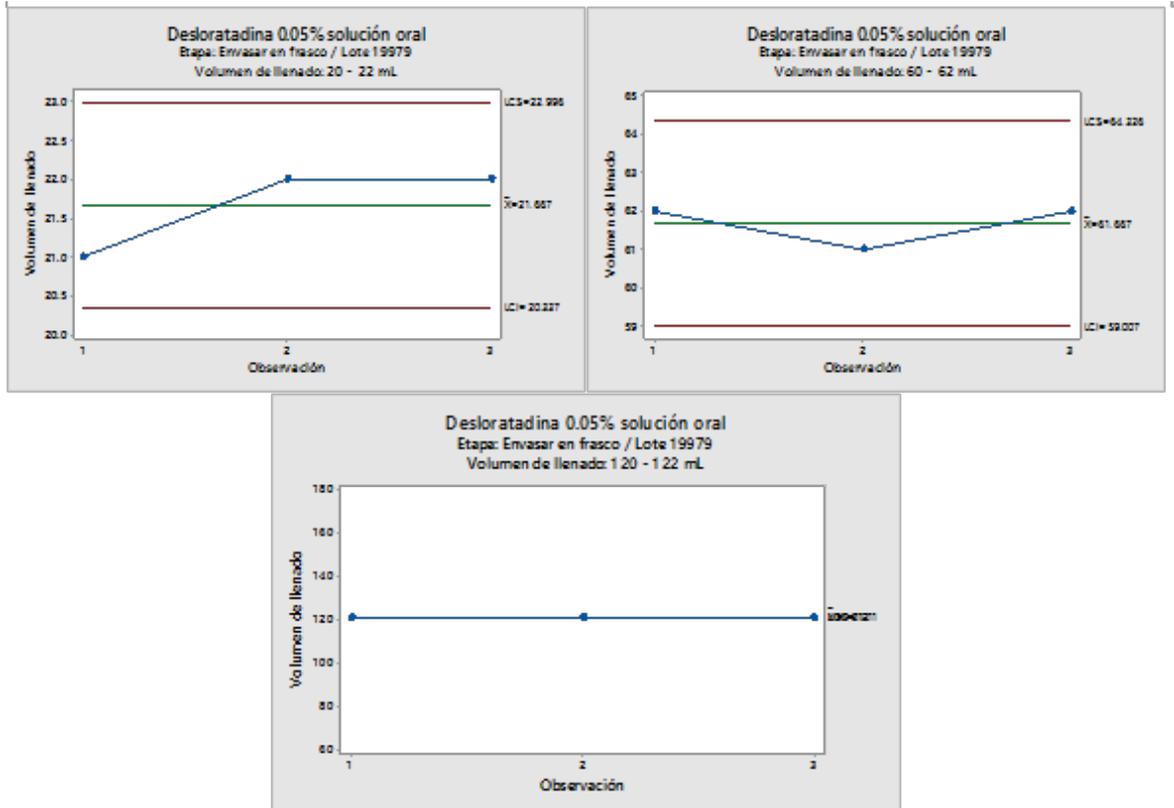


Fuente laboratorios Coaspharma S.A.S.

- Lote B. De este lote se emitieron tres presentaciones, 20 mL, 60 mL y 120 mL, los resultados de estos datos se encuentran en las gráficas 26. Se observa en la gráfica superior izquierda (presentación de 20 mL) que cuenta con límites de

control entre 22.996 y 20.337 con una media de 21.667, la gráfica superior derecha (presentación de 60 mL) se encuentra entre 64.326 y 59.007 con una media de 61.667, finalmente, la gráfica inferior (presentación de 120 mL) tiene una tendencia lineal en 121mL por lo que no presenta ningún cambio.

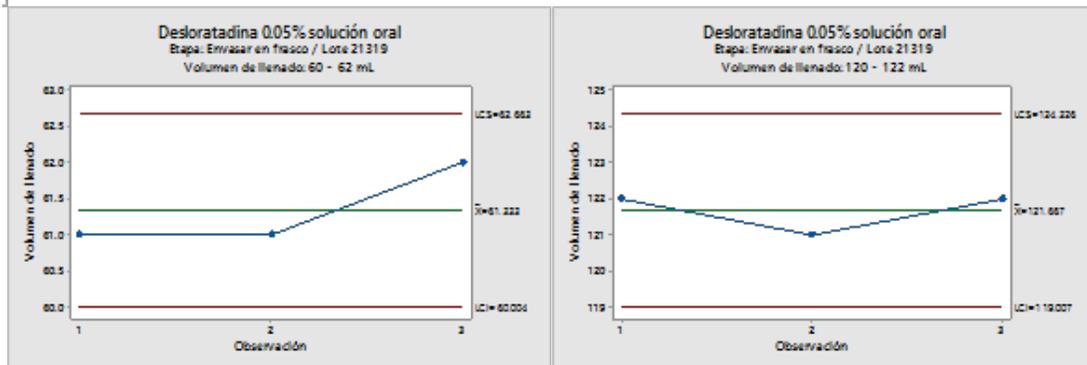
Gráfica 25. Datos individuales del volumen de llenado lote B



Fuente Laboratorios Coaspharma S.A.S.

- Lote C. Se fabricaron dos presentaciones la de 60 mL y de 120 mL, la gráfica izquierda (60 mL) se observa la posición de la primera presentación mencionada, cuenta con límites de control de 62.663 y 60.004 y una media de 61.333, la gráfica inferior (120 mL) cuenta con límites de control definidos entre 124.326 y 119.007 con una media de 121.667.

Gráfica 26. Datos individuales del volumen de llenado lote C.

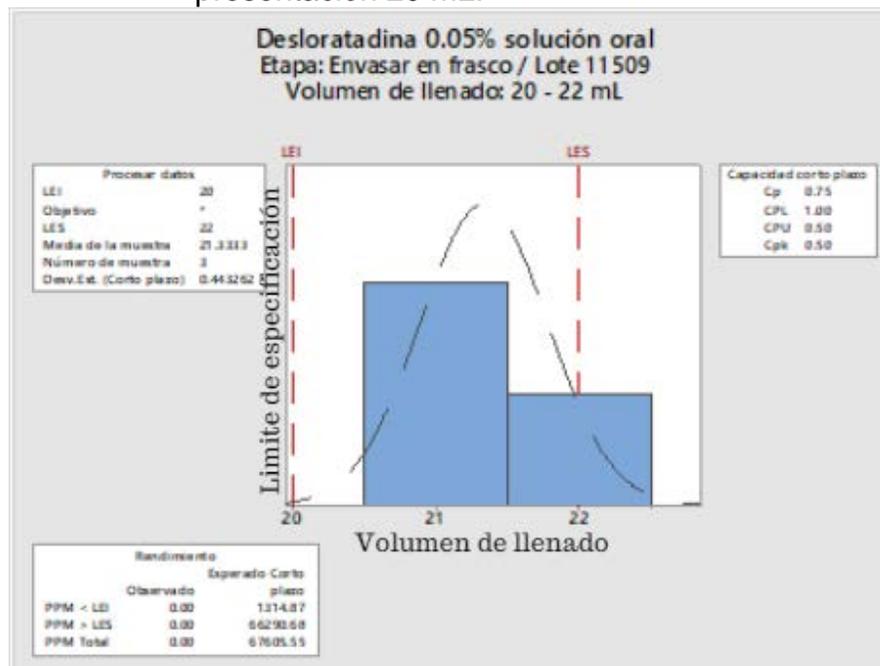


Fuente Laboratorios Coaspharma S.A.S.

### 3.3.5.4 Capacidad de proceso.

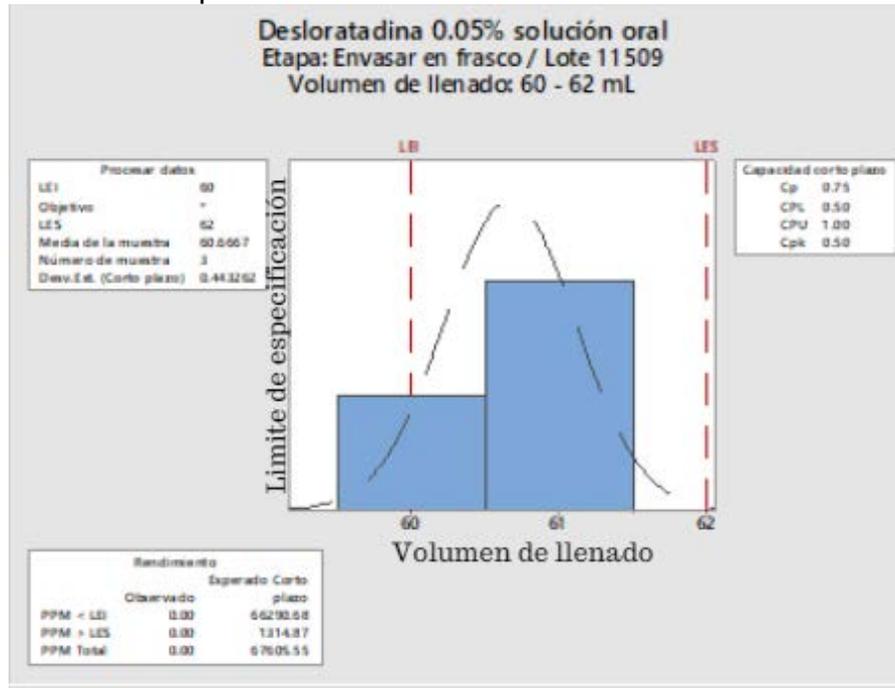
➤ Lote A.

Gráfica 27. Capacidad de proceso del volumen de llenado presentación 20 mL.



Fuente Laboratorios Coaspharma S.A.S.

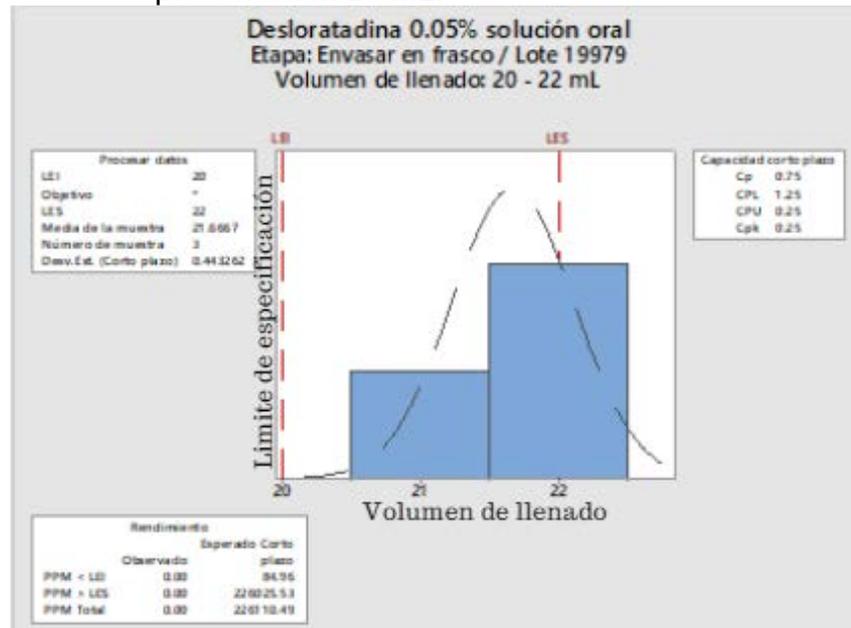
Gráfica 28. Capacidad de proceso del volumen de llenado presentación de 60 mL.



Fuente Laboratorios Coaspharma S.A.S.

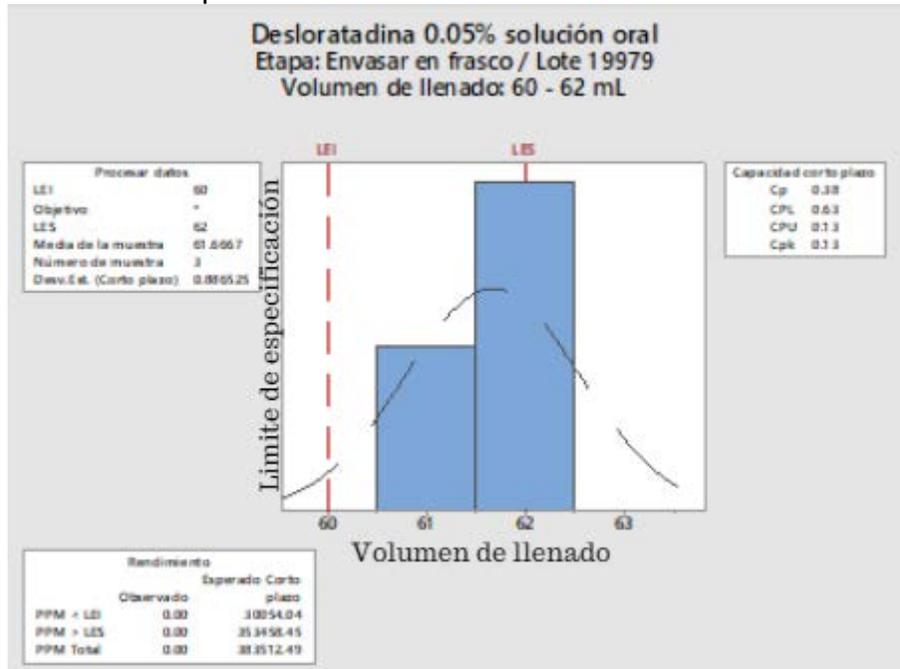
➤ Lote B.

Gráfica 29. Capacidad de proceso del volumen de llenado presentación 20 mL.



Fuente. Laboratorios Coaspharma S.A.S.

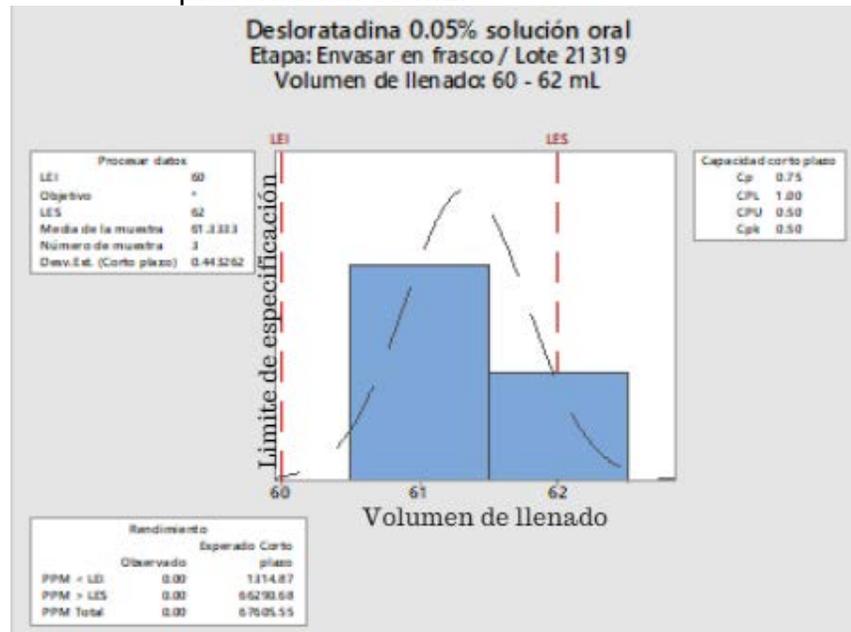
Gráfica 30. Capacidad de proceso del volumen de llenado presentación 60 mL.



Fuente Laboratorios Coaspharma S.A.S.

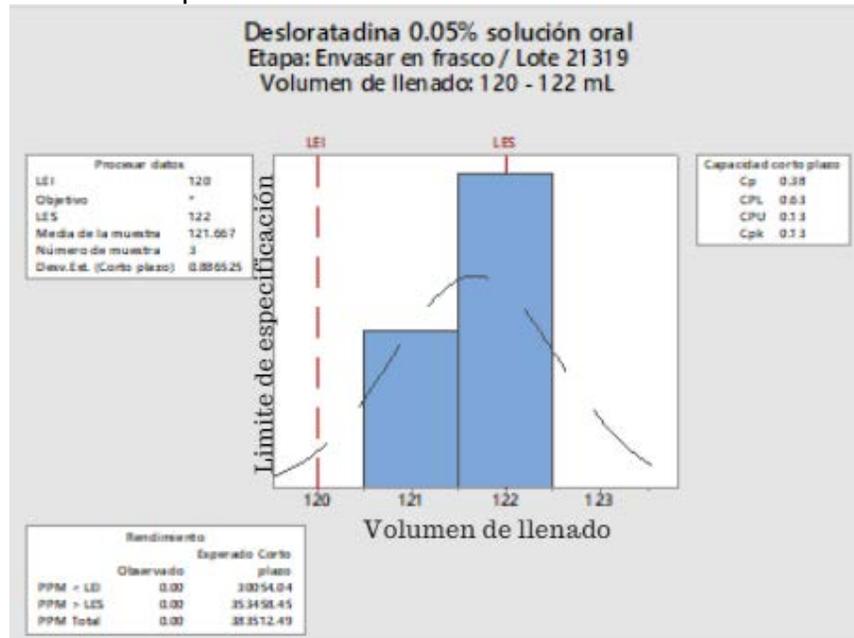
➤ Lote C.

Gráfica 31. Capacidad de proceso del volumen de llenado presentación 60 mL.



Fuente Laboratorios Coaspharma S.A.S.

Gráfica 32. Capacidad de proceso del volumen de llenado presentación 120 mL.



Fuente Laboratorios Coaspharma S.A.S.

3.3.5.5 Análisis. La capacidad de proceso que presenta esta variable no cumple con lo indicado. Esto puede ser debido a que el desarrollo del análisis se hizo uso de tres muestras, por lo que la variabilidad va a ser alta y un cambio en una de ellas representa una disminución del Cp.

Sin embargo, la tabla 21 donde se encuentran los datos estadísticos que se realizaron para esta especificación, observando el error estándar de la media, ronda entre 0.577 y 0.167, por lo que la especificación no sobrepasase los límites de especificación.

La presentación de 120 mL del lote 19979 no presenta variación en sus datos, por lo que no se realiza capacidad de proceso.

3.3.6 Uniformidad de dosificación. Este análisis según la técnica analítica se toman 10 muestras de manera aleatoria, se realiza el procedimiento de la valoración. Lo que se busca en esta prueba es el valor de aceptación (AV), para lo cual se hace uso de las siguientes ecuaciones.

$$\begin{aligned} \text{Cuando } X < 98.5\% & \quad AV = (98.5 - X) + ks \\ \text{Cuando } 98.5\% \leq X \leq 101.5\% & \quad AV = ks \\ \text{Cuando } 98.5\% > X & \quad AV = (X - 101.5) + ks \end{aligned}$$

Donde:

- X: Promedio de los porcentajes obtenidos de los datos
- AV: Valor de aceptación
- K: Constante de aceptabilidad (k=2.4)
- S: Desviación estándar de la muestra.

Tabla 23. Resultados de la uniformidad de dosificación.

<b>Lote A</b>			
	Promedio	Desviación estándar	AV
<b>HT0</b>	102.825	2.48963	7.300112
<b>HT3</b>	102	1.31233	6.475112
<b>HT7</b>	101.6	1.249	6.075112
<b>Lote B</b>			
<b>HT0</b>	104.6	2.48963	9.075112
<b>HT3</b>	107.15	1.31233	8.799592
<b>HT7</b>	105.5	1.249	6.9976
<b>Lote C</b>			
<b>HT0</b>	94.525	2.48963	9.950112
<b>HT3</b>	94.1	1.31233	7.549592
<b>HT7</b>	94.55	1.249	6.9476

Fuente elaboración propia

3.3.6.1 Análisis. El valor de aceptación permitido por la farmacopea es de 15, Laboratorios Coaspharma S.A.S. tiene un rango de aceptación de 0 a 15.

La tabla 23, se evidencia los resultados de la uniformidad, los cuales se encuentran dentro de la especificación para este atributo de calidad; lo que nos permite concluir la capacidad de la homogenización del mezclador.

## **4. DOCUMENTOS GENERADOS PARA LA VALIDACIÓN DE PROCESOS**

Las actividades desarrolladas a partir de la validación, deben ser documentadas como evidencia y comunicación a las demás áreas de control de la empresa, esto de acuerdo a los lineamientos sugeridos por la OMS, la FDA y el sistema de gestión de calidad ISO:9001. Los documentos requeridos, varía dependiendo del producto y la ejecución de las etapas de validación. Al final, estos documentos son recopilados en un informe final, se señalarán de manera general el contenido, para la validación de la Desloratadina 0.05% solución oral en Laboratorios Coaspharma S.A.S. En el anexo D se encuentra el protocolo de validación realizado para la empresa.

### **4.1 PROTOCOLO DE VALIDACIÓN**

- Introducción
- Objetivo
- Alcance
- Definiciones
- Responsables
- Establecimientos de las necesidades de validación (Documentos que evidencie la calificación y calibración de equipos e instalaciones)
- Sistema de apoyo crítico
- Fabricantes de materias primas
- Materias primas
- Material de empaque
- Especificaciones
- Descripción de la metodología
- Metodología de la validación
- Vigencia de la validación
- Bibliografía

### **4.2 INFORME FINAL**

El protocolo de validación junto con los resultados mencionados anteriormente, forman parte del informe final que será entregado al final. En el desarrollo del informe final contiene el análisis de los datos retrospectivos para cada una de las especificaciones, las conclusiones del proceso.

## 5. CONCLUSIONES

- Se realizó el diagnóstico del proceso de fabricación de la Desloratadina 0.05% solución oral en Laboratorios Coaspharma S.A.S. de acuerdo a las directrices establecidas por las BPM, las cuales evalúan aspectos como documentación, almacenamiento, personal, general, instalaciones, materiales, producción, saneamiento e higiene y validación. Se encontró un incumplimiento del 9.19% del total evaluado, este porcentaje corresponde con la categoría de validación de los procesos de producción.
- Se establecieron las acciones correctivas con lo encontrado en el diagnóstico, las cuales se basan en la calificación de los equipos y documentos relacionados de acuerdo a los parámetros establecidos.
- Se determinaron los parámetros de validación para el proceso de fabricación de la Desloratadina 0.05% solución oral, para lo cual se utilizaron herramientas estadísticas para la evaluación de la repetibilidad, capacidad y desempeño del proceso, observando el cumplimiento de estos factores en cada una de las etapas, demostrando que el proceso maneja satisfactoriamente los resultados de calidad esperados.
- Se generó los documentos pertinentes para la validación del proceso de fabricación de la Desloratadina 0.05% solución oral, el cual está conformado con el protocolo de validación y el informe final.

## 6. RECOMENDACIONES

- El contenido de sorbitol no se encuentra contemplado en la técnica analítica, al ser un contenido que en abundantes cantidades (ingesta mayor a 50 g diarias) genera malestares gastrointestinales, se recomendó a Laboratorios Coaspharma S.A.S. considerar el procedimiento.
- Con los resultados de la capacidad de proceso respecto al volumen de llenado, requieren mejoras, por lo que se recomienda aumentar el número de muestras para el desarrollo de este análisis.
- Se recomienda a la empresa fijar tiempos máximos y mínimos a los tiempos de agitación, con el fin de precisar una mayor homogenización en el proceso debido a que este se considera una variable crítica, pero no tiene una especificación que garantice su control.

## BIBLIOGRAFÍA

ALARCON RODRIGUEZ, Angela Liliana. BUITRAGO MARTINEZ, Laura Natalia. Validación del proceso de producción de hidrocortisona crema 1% en Anglopharma S.A. 2014. 143p. Trabajo integral de grado para optar al título de Ingeniero Químico. Fundación universidad de América. Facultad de ingeniería. Departamento de Ingeniería Química.

ÁLVAREZ MUÑOZ, Cristian Ferney. Validación del proceso de manufactura de una forma farmacéutica en suspensión en laboratorios Remo S.A.S. 2018. Bogotá D.C. 108 p. Proyecto integral de grado para obtener el título de Ingeniero Químico. Fundación universidad de América. Facultad de ingenierías. Programa de ingeniería química.

CARO CF. Validación de procesos no estériles (I) Industria Farmacéutica 1996. Marzo/Abril pág. 59-65

CECMED Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos. Regulación 5 Principios generales para la validación de los procesos en la industria farmacéutica.1994.

COLOMBIA. MINISTERIO DE SALUD Y LA PROTECCIÓN SOCIAL. Resolución 1160 (06, abril, 2016). Por la cual se establecen los Manuales de Buenas Prácticas de Manufactura y las Guías de Inspección de Laboratorios o Establecimientos de Producción de medicamentos, para la obtención del Certificado de Cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura. Bogotá: El Ministerio, 2016. 128 p.

DESIRE, Gabriela. Conoce las etapas de validación de procesos. En: Quality By Design. [En línea]. (noviembre 2018). Disponible en: <https://www.qbd.lat/blog/conoce-las-etapas-de-validacion-de-procesos/>. [Consultado en: 25 de septiembre del 2019]

EUROPEAN MEDICINES AGENCY. About us. [En línea]. S.f. [Consultado 08 abril 2019]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/what-we-do>

FDA, PAT-Process Analytical Technology. Validación de procesos – etapa 1: Diseño de procesos. En: ASINFARMA. [En línea]. (Diciembre 2008) Disponible en: <https://www.fernandotazon.com.es/2008/12/07/validacion-de-procesos-etapa-1-diseno-del-proceso/>. [Consultado en: 25 de septiembre del 2019]

FERRANDIS, Vanesa. Formas farmacéuticas y vías de administración. En: Fisioterapeutas. [en línea] (Mayo 2018). Disponible en : <http://cofsegovia.portalfarma.com/Documentos/Curso%20Fisioterap%C3%A9utas/3.->

%20FORMAS%20FARMAC%C3%89UTICAS%20Y%20V%C3%8DAS%20DE%20ADMINISTRACI%C3%93N.pdf. [Consultado en: 25 de septiembre del 2019]

FLORES, Jaime Juliane. Validación concurrente del proceso de fabricación de tabletas recubiertas de amoxisilina 500mg (Trabajo de Aptitud Profesional para optar el Título de Química Farmacéutico). Lima: Universidad Nacional de San Marcos; 2002.

FRANCO FERNANDEZ, Leidy Johana. Propuesta para la validación de procesos de fabricación de medicamentos en el laboratorio farmacéutico Anglofarma S.A. Bogotá, 2012, 132p. Trabajo integral de grado (Ingeniero Químico). Fundación universidad de América, Facultad de ingenierías. Departamento de Ingeniería química.

GUIDANCE FOR INDUSTRY. Process Validation: General Principles and Practices. [En línea]. 2011. [Consultado: 02 abril 2019]. Disponible en: <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm070336.pdf>

INSTITUTO CIENTIFICO DE DESARROLLO EMPRESARIAL INVESTIGACIÓN DESARROLLO E INNOVACIÓN. Disponible en: <http://www.oga.org.gt/images/files/File/Rreyes.pdf>

INSTITUTO COLOMBIANO DE NORMAS TÉCNICAS Y CERTIFICACIÓN. Compendio de normas para trabajos escritos. NTC-1486-6166. Bogotá D.C.: El instituto, 2018. ISBN 9789588585673 153p.

INVEST IN BOGOTA. Farmacéuticos. [Sitio web]. Bogotá. Pedro Rivera. 2018. [Consultado: 02 abril 2019]. Disponible en: <https://es.investinbogota.org/sectores-de-inversion/farmaceuticos-en-bogota>

INVIMA. Guía validación de procesos. [Documento]. Bogotá. 2018. [Consultado 11 noviembre 2019].

ISO 9001 calidad. Sistemas de Gestión de Calidad según ISO 9000. Acción preventiva. [En línea]. S.f. [Consultado 05 abril 2019]. Disponible en: <http://iso9001calidad.com/accion-preventiva-181.html>

ISO WIN. La Acción Correctiva en las normas ISO. [En línea]. S.f. [Consultado 05 abril 2019]. Disponible en: <https://isowin.org/blog/accion-correctiva-ISO-9001/>

JIMENEZ FRAUSTO, Isaac. Validación de procesos de manufactura de formas farmacéuticas no estériles. Trabajo de grado Ingeniero Farmacéutico. Mexico D.F. Instituto politécnico nacional unidad profesional interdisciplinaria de biotecnología. 2008. 45 p.

Katz, Patrick. Validación y calificación en entornos regulados. (2016). p. 3

KUMAR, Satinder. Pharmaceutical Process Validation: A CGMP Concept. [En línea]. 2012. [Consultado 2 abril 2019]. Disponible en: <https://www.pharmatutor.org/articles/pharmaceutical-process-validation-cgmp-concept>

LABORATORIOS COASPHARMA. Deslair Niños. En: Laboratorios Coaspharma. [en línea]. Disponible en <https://coaspharma.com.co/producto/deslair-ninos/> [consultado en: 1 de octubre del 2019]

LABORATORIOS COASPHARMA. Farmacovigilancia. [En línea]. S.f. [Consultado 03 abril 2019]. Disponible en: <https://coaspharma.com.co/farmacovigilancia/>

LABORATORIOS COASPHARMA. Manual de calidad. [Documento de la empresa]. 2018. [Consultado 23 octubre 2019]

LABORATORIOS COASPHARMA. Técnicas analíticas. [Documento de la empresa]. 2018. [Consultado 1 octubre 2019]

LABORATORIOS COASPHARMA. Quienes somos. [En línea]. S.f. [Consultado 03 abril 2019]. Disponible en: <https://coaspharma.com.co/quienes-somos/>

MEDLINE PLUS. Desoratadina. [Sitio web]. Estados Unidos. 2018. [Consultado: 02 abril 2019]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/druginfo/meds/a602002-es.html>

MEDWAVE. Calidad de los medicamentos e importancia para su prescripción. [Sitio web]. 2008. [Consultado 03 abril 2019]. Disponible en <https://www.medwave.cl/link.cgi/Medwave/PuestaDia/APS/1994>

Minitab. Capacidad a corto para análisis de capacidad seis en uno normal. [en línea] Disponible en. <https://support.minitab.com/es-mx/minitab/18/help-and-how-to/quality-and-process-improvement/capability-analysis/how-to/capability-sixpack/normal-capability-sixpack/interpret-the-results/all-statistics-and-graphs/within-capability/> [consultado el 13 de noviembre del 2019]

Minitab. Gráficas de control de variables en Minitab. [En línea]. Disponible en <https://support.minitab.com/es-mx/minitab/18/help-and-how-to/quality-and-process-improvement/control-charts/supporting-topics/understanding-variables-control-charts/variables-control-charts-in-minitab/>

Minitab. ¿Qué es ANOVA? [En línea] disponible en <https://support.minitab.com/es-mx/minitab/18/help-and-how-to/modeling-statistics/anova/supporting-topics/basics/what-is-anova/>

Minitab. Tabla Análisis de varianza para Analizar variabilidad. . [En línea] Disponible en. <https://support.minitab.com/es-mx/minitab/18/help-and-how-to/modeling-statistics/doe/how-to/factorial/analyze-variability/interpret-the-results/all-statistics-and-graphs/analysis-of-variance-table/#p-value-model>

MITCHELL, Justin. Tipos de Validación de procesos. En: eHow. [En línea]. (noviembre, 2017). Disponible en: [https://www.ehowenespanol.com/tipos-validacion-procesos-lista\\_314177/](https://www.ehowenespanol.com/tipos-validacion-procesos-lista_314177/). [Consultado en: 25 de septiembre del 2019]

MORA CAÑON, Carolina. Validación del proceso de producción de un producto fitoterapéutico en un Laboratorio Farmacéutico. 2017. Bogota D.C. 107 p. Proyecto integral de grado para optar por el título de ingeniero químico. Fundación universidad de América. Facultad de ingenierías. Programa de ingeniería química.

NODO INTERACTIVO. Plan maestro de validación. [En línea]. S.f. [Consultado 06 abril 2019]. Disponible en: <https://www.nodointeractivo.com/index.php/nodofarma/plan-maestro-de-validacion>

NORMAS ISO. Glosario. [En línea]. S.f. [Consultado 05 abril 2019]. Disponible en: <http://www.normas9000.com/content/Glosario.aspx#glosarioC>

RAJESH K., Parida. An Overview of Pharmaceutical Validation and Process Controls in Drug Development. En: TROPICAL JOURNAL OF PHARMACEUTICAL RESEARCH. 2010. Vol. 1, no. 2, p. 115. ISSN 1596-5996

REGISTRAR CORP. Medicamentos. [En línea]. S.f.] Consultado 08 abril 2019]. Disponible en: [https://www.registrarcorp.com/es/fda-drugs/?utm\\_source=google&utm\\_medium=cpc&utm\\_term=fda&utm\\_content=55811585165&utm\\_campaign=1482176628&matchtype=e&device=c&gclid=Cj0KCQjw4qvlBRDiARIsAHme6ovaMAHy\\_2cv2bmBJDIHDL\\_KuVff3HXnx7Ogw-a0cQmNoENmlb7bB5waAmaFEALw\\_wcB](https://www.registrarcorp.com/es/fda-drugs/?utm_source=google&utm_medium=cpc&utm_term=fda&utm_content=55811585165&utm_campaign=1482176628&matchtype=e&device=c&gclid=Cj0KCQjw4qvlBRDiARIsAHme6ovaMAHy_2cv2bmBJDIHDL_KuVff3HXnx7Ogw-a0cQmNoENmlb7bB5waAmaFEALw_wcB)

REYES GOMEZ, Rodrigo. La Validación de Procesos como Herramienta de la Mejora Continua Validación de procesos.

ROCHA MENDEZ, Monica Rocio. Validación de procesos de fabricación amoxicilina 500 mg cápsulas en manufactura mundial farmacéutica. 2016. Bogotá D.C. 130 p. Proyecto integral de grado para obtener el título de Ingeniería Química. Fundación universidad de América. Facultad de ingenierías. Programa de ingeniería química.

Ruiz-Falco, Arturo. Control estadístico de procesos. Madrid. 2006

ROJAS GOMEZ, Constanza del Pilar. Validación concurrente del proceso de fabricación del producto desloratadina comprimidos recubiertos 5mg. Trabajo de grado Químico Farmacéutico. Chile. Laboratorios saval S.A. 2015. 38 p.  
Schaeffers, Mark. Índices de capacidad Cp, Cpk, Pp y Ppk. [En línea] Disponible en <https://www.datalyzer.com/es/wp-content/uploads/2018/09/%C3%8Dndices-de-capacidad-Cp-Cpk-Pp-y-Ppk.pdf>

TÉBAR, Alicia. Nuevas perspectivas en la validación de procesos: ¿Cómo conciliar calidad con productividad? En: Farmaespaña Industrial. [En línea]. (noviembre, 2009). Disponible en: <https://es.scribd.com/document/197954458/articulo-nuevas-perspectivas-en-la-validacion-de-procesos-como-conciliar-calidad-con-pr-www-farmaindustrial-com-pdf>. [Consultado en 25 de septiembre del 2019]

TORRES ALVAREZ, Yenny Gabriela. Validación del proceso de fabricación de una forma farmacéutica líquida antiséptica tópica en laboratorios Remo S.A.S. 2018. Bogotá D.C. 128 p. Proyecto integral de grado para obtener el título de Ingeniero Químico. Fundación universidad de América. Facultad de ingeniería química. Programa de ingeniería química.

# **ANEXOS**

**ANEXO A.**

**DIAGRAMA DE BLOQUES DEL PROCESO DE FABRICACIÓN PARA LA  
DES Loratadina 0.05% Solución Oral**

**ANEXO B.**  
**DIAGRAMA PFD DEL PROCESO DE FABRICACIÓN PARA LA**  
**DES Loratadina 0.05% SOLUCIÓN ORAL**

**ANEXO C.**  
**CROMATROGRAMAS**

**ANEXO D.**  
**PROTOCOLO DE VALIDACIÓN**