

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA

"Validación retrospectiva de proceso de manufactura y método de análisis de  
cápsulas de diclofenaco sódico 50 mg"

Informe de Tesis

Presentado por:

Herberth Raúl Arévalo Alvarado

Para optar al título de

Químico Farmacéutico.

Guatemala, Junio 2006

DL  
06  
T(2436)

## JUNTA DIRECTIVA

M.Sc. Gerardo Leonel Arroyo Catalán	Decano
Licda. Jannette Sandoval Madrid de Cardona	Secretaria
Licda. Gloria Elizabeth Navas Escobedo	Vocal I
Licda. Liliana Vides de Urizar	Vocal II
Licda. Beatriz Eugenia Batres de Jiménez	Vocal III
Br. Juan Francisco Carrascoza Mayén	Vocal IV
Br. Susana Elizabeth Aguilar Castro	Vocal V

## ÍNDICE

	Pág.
1. RESUMEN _____	1
2. INTRODUCCIÓN _____	3
3. ANTECEDENTES _____	5
4. JUSTIFICACIÓN _____	24
5. OBJETIVOS _____	26
6. HIPÓTESIS _____	27
7. MATERIALES Y MÉTODOS _____	28
8. RESULTADOS _____	37
9. DISCUSIÓN DE RESULTADOS _____	42
10. CONCLUSIONES _____	47
11. RECOMENDACIONES _____	48
12. REFERENCIAS _____	49
13. ANEXOS _____	53

## 1. RESUMEN

El propósito de este estudio fue elaborar una validación retrospectiva del proceso de manufactura y método de análisis de cápsulas de Diclofenaco Sódico 50 mg a partir de la información disponible de 20 lotes producidos con anterioridad, no vencidos, así como elaborar un procedimiento estándar de operación que describa los procesos necesarios para llevar a cabo dicha validación y pueda ser aplicado a otras formas farmacéuticas sólidas.

Para el proceso de manufactura se evaluaron las variables de porcentaje de humedad y variación de peso, determinándose la precisión y la exactitud. Para el método de análisis, se evaluaron las variables de cuantificación y porcentaje de disolución y al igual que el proceso, se determinaron: precisión, exactitud y además la linealidad del método.

Las pruebas de exactitud se realizaron por medio de la " t de Student" , y el proceso de manufactura demostró que es exacto en cuanto a la significancia estadística que presentó el valor de  $p < 0.025$ . Para el método de análisis se encontró que el método analítico no es exacto y existe un error sistemático por exceso en el valor verdadero ( $m - X$ ), ya que la significancia estadística fue de  $p > 0.025$ .

La prueba de precisión se determinó con el Coeficiente de Variación para cada una de las variables en cuestión, tanto en el proceso de manufactura como en el método de análisis, los coeficientes de variación estuvieron dentro de los rangos o parámetros establecidos, demostrando con esto ser precisos.

En la prueba de linealidad, se determinó el coeficiente de correlación ( $r^2$ ) y la ecuación de la pendiente, concluyendo que el método de análisis cumple con este parámetro debido a que el valor de  $r^2$  fue de 0.9669.

Con esto se estableció que la validación retrospectiva es aplicable para métodos o procesos repetidamente utilizados, que no han sido validados anteriormente y de los que se tiene documentación suficiente para probar la bondad, tanto del proceso de manufactura como del método de análisis.

## 2. INTRODUCCIÓN

Se entiende por validación a la obtención de pruebas, convenientemente documentadas, demostrativas de que un método de fabricación o análisis es lo suficientemente fiable como para producir el resultado previsto dentro de parámetros establecidos. (1,2,3)

En otras palabras, puede decirse que validar es verificar documentalmente que un método o proceso hace lo que tiene que hacer.

Pueden considerarse en general dos tipos de validación: 1) Validación prospectiva, y 2) Validación retrospectiva. (1,4)

En el presente estudio se realizó una validación retrospectiva para método de análisis y proceso de manufactura de cápsulas de diclofenaco sódico de 50 mg, producidas en laboratorio privado, tomando como universo de trabajo 20 lotes.

La validación proporciona un alto grado de confianza y seguridad, también permite un conocimiento profundo de las características de funcionamiento, tanto de un proceso de manufactura como método de análisis; además, es necesario para el

cumplimiento de las normas establecidas por las Buenas Prácticas de  
Manufactura y Laboratorio vigentes. (4)

Todo lo anterior, se traduce en una disminución del número de fallos y  
repeticiones con el consiguiente ahorro de costos, además del cumplimiento de las  
metas establecidas. (4.5)

### 3. ANTECEDENTES

#### 3.1. FABRICACIÓN O MANUFACTURA DE FORMAS FARMACÉUTICAS:

La fabricación de una especialidad farmacéutica debe estar sujeta a una serie de normas que abarcan desde la naturaleza y calidad de las materias primas, hasta la obtención del producto terminado, pasando por la descripción del proceso, la orden de pesada o de acondicionamiento, el estudio del rendimiento obtenido y numerosos controles, revisiones y análisis que componen el master de producción.

A los participantes en el proceso de producción es necesario facilitarles en forma detallada toda clase de instrucciones para el cumplimiento de dicho master de producción, de manera que pueda conseguirse la homogeneidad de las fabricaciones y la repetibilidad de los procesos.

Los masters de producción son de vital importancia, pues con ellos puede revisarse la forma en que un determinado lote ha sido fabricado y retroceder en el tiempo, analizando todas las fases y factores que han intervenido en su realización, es decir, darle trazabilidad al mismo. (6.7)



Así mismo, los responsables de producción y garantía de calidad intervienen en el cumplimiento y realización de los documentos correspondientes al master de producción, añadiendo las hojas de control, registros, reportes de análisis y certificados respectivos.

De esta forma, se establece homogeneidad en la documentación, logrando el objetivo deseado: alcanzar la calidad en el producto terminado.

#### 3.1.1. Cápsulas:

Las cápsulas son formas de dosificación sólidas en las cuales el medicamento está encerrado en un contenedor o concha soluble, dura o suave, fabricada de una forma adecuada de gelatina. <sup>(6)</sup>

La gelatina utilizada en la manufactura de cápsulas es obtenida de material colagenoso por hidrólisis. Hay dos tipos de gelatina, Tipo A, derivado principalmente de piel de cerdo por procesos ácidos, y tipo B, obtenido a partir de huesos y pieles de animales por procesos alcalinos. Las mezclas son utilizadas para obtener soluciones de gelatina con las características de viscosidad y dureza deseadas para la manufactura de cápsulas.

Las cápsulas no tienen sabor, son fácilmente administrables y llenadas extemporáneamente o en grandes cantidades comerciales. En la práctica de prescripción el uso de cápsulas de gelatina dura permite una opción para prescribir una monodroga o una combinación de drogas a los niveles exactos de dosificación mejor considerados para cada paciente. (6, 7, 8)

### 3.1.2. Cápsulas de gelatina dura:

Las cápsulas de gelatina dura consisten en dos partes, una deslizada sobre la otra, ambas rodeando completamente la droga o medicamento. Las cápsulas son llenadas introduciendo el material dentro de la parte más larga o cuerpo de la cápsula y luego deslizando la tapa o cabeza. Están hechas principalmente por gelatina, colorantes FD&C, y algunas veces un agente opacificante como dióxido de titanio; la USP permite que la gelatina contenga 0.15% de dióxido de azufre para prevenir la descomposición durante la manufactura. Las cápsulas de gelatina dura contienen 12 - 16% de agua, pero el contenido de agua puede variar dependiendo de las condiciones de almacenamiento.

Cuando la humedad es baja, las cápsulas se vuelven quebradizas; y si se almacenan bajo condiciones de humedad alta, las cápsulas se vuelven flácidas y pierden su forma. Almacenar las cápsulas en áreas de alta temperatura también puede afectar la calidad de las mismas. Las cápsulas no protegen materiales higroscópicos del vapor de agua atmosférico, que puede difundirse como humedad a través de la pared de la cápsula. (6, 7)

### 3.2. VALIDACIÓN DE PROCESOS DE MANUFACTURA:

La maquinaria de un laboratorio debe estar cualificada para garantizar que su funcionamiento sea correcto; la manufactura de cápsulas de diclofenaco sódico, como todo proceso de fabricación de formas farmacéuticas debe estar validado. En caso contrario no habrá ninguna garantía de que se reproduzcan, lote a lote, los requerimientos farmacotécnicos que caracterizan a cada especialidad farmacéutica. Sin validar un determinado proceso de fabricación es imposible mantener la homogeneidad de los lotes de producción de dicha especialidad. (1, 3, 4)

Los estudios de validación deberán reforzar las buenas prácticas de manufactura y se realizarán con arreglo a procedimientos definidos.

Quedarán registrados sus resultados y conclusiones. Los procesos deberán ser objeto de revalidación periódica, de forma crítica, para garantizar que siguen siendo capaces de proporcionar los resultados previstos. (4)

La validación de un proceso de fabricación farmacéutica no debe confundirse con la validación / cualificación de una determinada máquina que intervenga en dicho proceso. Así, a partir de disponer de maquinaria (toda la que intervenga en el proceso) completamente validada, es necesario realizar las operaciones que correspondan para verificar si existe garantía de que “ todo” el proceso se mantenga bajo control. (4) La validación de un proceso alcanza la totalidad de la fabricación y no solo una de sus fases. En la cualificación de una máquina, la validación cubre exclusivamente una parte del proceso, justamente el que corresponde a la función de la máquina correspondiente (mezclado si es una mezcladora; compresión si es una tableteadora). (3, 4)

El procedimiento de validación debe estar descrito en el procedimiento estándar de operación correspondiente y será realizado el número de veces necesario para garantizar la validación. Debe procederse, de inmediato

(después del análisis oportuno de los resultados obtenidos) a la revisión del proceso, paso a paso, tratando de mejorar los puntos críticos que pudieran haber producido los resultados negativos; por ejemplo disminuir el porcentaje de humedad, etc. Finalmente, si esto no basta, los técnicos del laboratorio deberán plantearse incluso una modificación de la formulación de la especialidad. <sup>(4)</sup>

La validación de un proceso de producción presupone una documentación de las pruebas efectuadas, de los datos recogidos con especial referencia a las fases y a las variables críticas del proceso que se deberán mantener bajo control; debe permitir demostrar con un alto grado de seguridad la fiabilidad y la reproducibilidad del proceso; así mismo, contribuye a asegurar el mantenimiento del perfil cualitativo del producto final. <sup>(4)</sup>

La validación de procesos de producción debe situarse dentro de un sistema de garantía de calidad, también ha de tener en cuenta todos los factores que influyen directa o indirectamente en los atributos de calidad del producto terminado. <sup>(3, 4)</sup>

### 3.2.1. Validación de procesos para cápsulas:

Para la validación del proceso de manufactura para cápsulas deben considerarse los siguientes puntos fundamentales:

- a) Definir los atributos cualitativos y cuantitativos del producto terminado y/o de la materia prima utilizada para la producción de cápsulas, así como identificar las características no deseadas.
- b) Definir los límites de los atributos cualitativos y cuantitativos.
- c) Determinar los parámetros de control y los métodos afines que puedan adoptarse para evaluar la marcha del proceso.
- d) Identificar las fases variables operativas críticas que afectan al perfil de los atributos del producto terminado.
- e) Realizar pruebas experimentales para establecer los límites a asignar a las variables del proceso.

El grado efectivo de validación de un proceso depende estrictamente de las especificaciones intrínsecas del producto y del valor crítico de las mismas en cada fase del proceso, debe haber un análisis detallado de todo el proceso de producción que evidencie todas las

posibles variables operativas y todos los parámetros de control que puedan ser objeto de estudio para la validación del proceso. (1, 4, 6, 7, 8)

### 3.3. VALIDACIÓN RETROSPECTIVA DEL PROCESO DE MANUFACTURA DE CÁPSULAS DE DICLOFENACO SÓDICO 50 mg.

La validación retrospectiva se refiere a un proceso iniciado anteriormente y, valiéndose de los datos históricos, establece si el proceso es adecuado para ofrecer un producto conforme con las condiciones prefijadas y con un nivel de probabilidades bien definido. (4, 6, 8)

Cualquier lote fuera de límites no supone ningún riesgo para el usuario, ya que el departamento de Garantía de Calidad detectó y bloqueó el producto anómalo; sin embargo, presenta problemas para el departamento de producción ya que debe corregir la anomalía.

La validación retrospectiva puede realizarse por análisis de variables o por atributos de lotes homogéneos y lotes heterogéneos. (1, 4)

Se entiende por variable a aquellas características expresables con valores numéricos; por ejemplo: porcentaje de humedad, cuantificación, porcentaje de disolución, etc. (1, 3, 9)

Se entiende por atributo a los juicios cualitativos de las características que no caben dentro de una escala de valores, sino una valoración de tipo: bueno - malo; cumple - no cumple, estéril - no estéril. (1, 3, 9)

En el presente estudio se realizará una validación retrospectiva por variables de un lote heterogéneo, ya que al ser analizados varios lotes, todos ellos son distintos entre sí y por eso se toman como lotes heterogéneos.

En el caso de lotes heterogéneos, la validación retrospectiva es una garantía suplementaria para el usuario, ya que valora el riesgo de aceptación de un defecto, en caso de que éste fuese causado por el proceso de producción. (1, 4)



Para la validación retrospectiva del proceso de manufactura de cápsulas de diclofenaco sódico 50 mg, se tomarán en cuenta los siguientes aspectos:

- Porcentaje de humedad a granel (mezcla del polvo)
- Uniformidad de peso

#### 3.4. VALIDACIÓN DE MÉTODOS ANALÍTICOS:

Se entiende por validación como la obtención de pruebas, convenientemente documentadas, demostrativas de que un método de análisis es lo suficientemente fiable como para producir el resultado previsto dentro de intervalos definidos. (2, 10, 11)

La validación retrospectiva se utiliza para métodos de análisis frecuentemente utilizados que no han sido validados con anterioridad, y de los que se tiene documentación suficiente para probar la certeza del método. (10, 11)

En otras palabras puede decirse que validar es verificar documentalmente que un método de análisis hace lo que tiene que hacer.

Este tipo de procedimientos son muy ventajosos y de vital importancia para el laboratorio analítico como eslabón en la cadena de producción; la validación se hace necesaria porque proporciona un alto grado de confianza y seguridad en el método analítico y en la calidad de los resultados, así como permite un conocimiento profundo de sus características de funcionamiento. Las ventajas de la validación luego se traducen en una disminución del número de fallos y repeticiones con un consecuente ahorro en insumos; en un cumplimiento de los tiempos establecidos por análisis y por último en una optimización del método. <sup>(12)</sup>

El entorno legal es un aspecto muy importante, por lo que no puede dejarse por un lado el cumplimiento con las normas y leyes vigentes establecidas, tales como las Buenas Prácticas de Manufactura, Farmacopeas Internacionales, etc. <sup>(1, 12)</sup>

#### 3.4.1. Documentación de la Validación:

La documentación es una parte esencial en cualquier validación ya que interviene en todo el proceso. Como parte de la validación, debe realizarse un “ protocolo de validación” , el cual es un diseño experimental elaborado como prueba evidencial de que el sistema ha

sido validado. (13, 14) Se debe incluir en el mismo una definición del sistema a validar e identificar los parámetros a validar, así como sus criterios de aceptación. Debe ser específico para cada producto y método; debe ir firmado y fechado por los responsables de la validación y su aprobación. (13, 14)

El protocolo de validación incluye los siguientes puntos:

- x Objetivo
- x Responsables
- x Factores críticos
- x Parámetros a estudiar
- x Muestras
- x Aparatos y equipo
- x Métodos analíticos
- x Límites de aceptación
- x Evaluación e interpretación de resultados
- x Discusión
- x Conclusiones
- x Recomendaciones

### 3.5. FASES EN EL DESARROLLO DE UN MÉTODO ANALÍTICO: (14, 15, 16)

3.5.1. Definición de las características y requerimientos que debe satisfacer el método analítico tales como precisión exigible, sensibilidad deseable, grado de selectividad, tiempo, costo, instrumentos necesarios, etc.

3.5.2. Puesta a punto del método analítico, desde los primeros estudios de tanteo con patrones hasta la utilización del método con muestras reales, pasando por la definición de los parámetros de idoneidad que garanticen el buen funcionamiento del sistema en el momento del análisis.

3.5.3. Validación del método analítico permite conocer la fiabilidad del método para su aplicación rutinaria y, en combinación con las etapas anteriores, sus características de funcionamiento con consecuencias positivas para su rendimiento.

### 3.6. CRITERIOS FUNDAMENTALES DE VALIDACIÓN: (15, 16)

#### 3.6.1. Características de funcionamiento de los métodos analíticos:

Estas características comprenden todos los datos y resultados experimentales que demuestran la aptitud del método para el uso o

fin que se le destina. Se consideran los siguientes grupos de características de funcionamiento:

- Características de fiabilidad: Demuestran la capacidad del método para mantener constantes los criterios fundamentales de validación.
- Características de practicabilidad: Deciden si el procedimiento analítico es fácil o difícilmente realizable en la práctica.
- Características de idoneidad: Conjunto de parámetros que garantizan que el sistema responde, en el momento del análisis, a los requisitos fijados en la validación del método.

### 3.6.2. Linealidad:

Capacidad de un método analítico de obtener resultados linealmente proporcionales a la concentración del analito en la muestra, dentro de un parámetro determinado.

### 3.6.3. Precisión (Repetibilidad, Reproducibilidad y Robustez):

Es el grado de concordancia entre los valores de una serie repetida de ensayos analíticos efectuados sobre una muestra homogénea o la distribución de los valores analíticos alrededor de su media. En otras palabras, la precisión indica el grado de reproducibilidad del método

analítico bajo condiciones normales de trabajo, o sea, la capacidad del método para dar resultados semejantes cuando se aplica repetidamente a una muestra.

Pueden distinguirse tres tipos de estudio para la precisión:

3.6.3.1. Repetibilidad: Medida de la precisión de un método efectuado en las mismas condiciones, sobre la misma muestra en el curso de la misma serie de análisis efectuados en un corto intervalo de tiempo.

3.6.3.2. Reproducibilidad: Medida de la precisión de los resultados de un método analítico efectuado sobre la misma muestra en condiciones diferentes.

3.6.3.3. Robustez: Evalúa los efectos de los pequeños cambios en las condiciones operacionales del análisis sobre la fiabilidad del método analítico.

#### 3.6.4. Exactitud:

Indica la capacidad del método analítico para dar resultados lo más próximos posibles al valor verdadero. La falta de exactitud puede darse por defecto o por exceso.

a) Las desviaciones por exceso se producen cuando existen interferencias analíticas y la selectividad del método no es la adecuada, los resultados finales son superiores a los verdaderos.

b) Las desviaciones por defecto ocurren con métodos analíticos muy laboriosos, con varias fases, extracciones, purificaciones, etc., que se traducen en una disminución de la recuperación del analito.

#### 3.6.5. Sensibilidad, Límite de detección, Límite de cuantificación:

Estos parámetros se relacionan con la cantidad de muestra requerida para dar un resultado significativo, cualitativo o cuantitativo. <sup>(17)</sup>

3.6.5.1. Sensibilidad: Capacidad de un método analítico de registrar ligeras variaciones de concentración.

3.6.5.2. Límite de detección: Menor concentración de analito en una muestra que puede ser detectada, no necesariamente cuantificada, bajo condiciones experimentales establecidas. <sup>(17)</sup>

3.6.5.3. Límite de cuantificación o determinación: Menor concentración o cantidad de analito de una muestra que puede ser determinada con precisión y exactitud bajo las condiciones experimentales establecidas.

El límite de cuantificación es un término cuantitativo (menor cantidad medible) mientras que el límite de detección es cualitativo (menor cantidad detectable). <sup>(18, 19)</sup>

3.6.6. Selectividad – Especificidad:

Capacidad de un método analítico para medir exacta y específicamente el analito, sin interferencias de impurezas, productos de degradación, compuestos relacionados o excipientes que puedan estar presentes en la matriz de la muestra. <sup>(18, 19)</sup>



### 3.7. VALIDACIÓN RETROSPECTIVA DEL MÉTODO DE ANÁLISIS DE CÁPSULAS DE DICLOFENACO SÓDICO 50 mg:

Se realiza debido a que se utilizan métodos analíticos de rutina que nunca han sido validados. Esta validación está basada en el estudio histórico de los resultados obtenidos con un método analítico. Los métodos se utilizan para el análisis de producto terminado, los cuales poseen una composición constante, se conoce la concentración teórica y se fabrican siempre de la misma manera y cumpliendo con las Buenas Prácticas de Manufactura. Por lo anterior, estos lotes pueden considerarse como placebos inmensos a los que se les ha agregado una concentración conocida de principio activo, lo que permite conocer la exactitud del método. Por otro lado, los lotes que están por vencerse o los ya vencidos, pueden ser utilizados en el estudio de selectividad. (10, 14, 16)

#### 3.7.1. Exactitud y precisión (reproducibilidad, robustez):

A partir de los resultados analíticos de una serie de lotes o partidas sucesivas se determina la media y la desviación estándar. La diferencia entre la media y el valor teórico expresa la exactitud; la precisión se expresa por el coeficiente de variación CV o bien por los límites de confianza de la media. La precisión en este caso incluye la

reproducibilidad y la robustez, puesto que se trata de muestras muy parecidas entre sí analizadas en condiciones diferentes: días, analistas, reactivos, aparatos, etc. (14, 16)

Para el presente estudio, se evaluará el porcentaje de cuantificación y de disolución en los diferentes lotes de cápsulas de diclofenaco sódico 50 mg.

#### 4. JUSTIFICACIÓN

Según las normas de buena fabricación y control de calidad de productos farmacéuticos, la validación debe aplicarse tanto a procesos de fabricación como a métodos de análisis y control. (4, 25)

La validación se hace necesaria porque proporciona un alto grado de confianza y seguridad en el método analítico y en la calidad de los resultados, así como permite un conocimiento profundo de sus características de funcionamiento. Las ventajas de la validación luego se traducen en una disminución del número de fallos y repeticiones con un consecuente ahorro en insumos; en un cumplimiento de los tiempos establecidos por análisis y por último en una optimización del método.

En un laboratorio farmacéutico, es fundamental y necesario validar los procesos de producción de una forma farmacéutica determinada así como los métodos de análisis para las mismas.

En las validaciones se obtienen pruebas convenientemente documentadas, con las cuales se demuestra que un método de fabricación o control es

suficientemente fiable para producir el resultado previsto dentro de intervalos predeterminados.

## 5. OBJETIVOS

### 5.1. General:

Validar retrospectivamente el proceso de manufactura y método de análisis para las cápsulas de Diclofenaco Sódico de 50 mg.

### 5.2. Específicos:

5.2.1. Validar que las variables de porcentaje de humedad y variación de peso, en el proceso de análisis, cumplen con los parámetros establecidos.

5.2.2. Validar que los ensayos de disolución y cuantificación, en el método de análisis, cumplen con los parámetros establecidos.

5.2.3. Elaborar un Procedimiento Estándar de Operación que describa la validación retrospectiva para el proceso y método de análisis de cápsulas de diclofenaco sódico 50 mg.

## 6. HIPÓTESIS

Las variables de porcentaje de humedad y variación de peso de las cápsulas en el proceso de manufactura, así como las variables de disolución y cuantificación en el método de análisis, cumplen con los parámetros de validación retrospectiva: precisión, exactitud y linealidad de lote a lote.

## 7. MATERIALES Y MÉTODOS

### 7.1. Universo y Muestra:

#### 7.1.1. Universo:

Historiales de fabricación, empaque y análisis de cápsulas de diclofenaco sódico de 50 mg.

#### 7.1.2. Muestra:

Historial de fabricación, empaque y análisis de 20 lotes no vencidos de cápsulas de diclofenaco sódico de 50 mg, fabricados en el período de enero a diciembre de 1998 hasta 2000.

### 7.2. Recursos Humanos:

7.2.1. Autor: Br. Herberth Raúl Arévalo Alvarado

### 7.3. Recursos Institucionales:

7.3.1. Grupo Unipharm S.A.

7.3.2. Universidad de San Carlos de Guatemala

### 7.4. Materiales:

7.4.1. Computadora

7.4.2. Material de escritorio

7.4.3. Fotocopias

7.4.4. Historiales de fabricación de cápsulas de diclofenaco sódico de 50 mg

7.4.5. Certificados y reportes de análisis

7.4.6. Calculadora

7.4.7. Procesador de palabras y hoja electrónica

7.4.8. Reactivos:

Estándar Diclofenaco Sódico USP

Agua destilada

7.4.9. Espectrofotómetro UV-VIS Beckman

7.4.10. Balanza analítica Mettler – Toledo

7.4.11. (3) balones aforados de 50 mL.

7.4.12. (3) balones aforados de 100 mL.

7.5. Métodos: (20, 21, 22, 29)

7.5.1. Método Analítico.

7.5.1.1. Cuantificación (Método Espectrofotométrico):

Contiene 50.0 mg de diclofenaco sódico por cápsula y se permite una variación del 90 al 110% de su concentración.



Reactivos: Agua

Preparación del patrón: Pesar exactamente en balanza analítica, alrededor de 25 mg de estándar de diclofenaco sódico, transferirlos luego a un balón aforado de 50 mL, disolver con agua, aforar y mezclar. Transferir una alícuota de 1 mL de la solución anterior a un balón aforado de 50 mL, aforar con agua y mezclar. Concentración final aproximada: 10 mcg / mL.

Preparación de la muestra: Pesar y pulverizar no menos de 20 cápsulas. Tomar aproximadamente 235 mg del pulverizado anterior y transferirlos a un balón aforado de 100 mL, disolver y llevar a volumen con agua. Filtrar descartando los primeros 10 mL, tomar una alícuota de 1 mL y transferir a un balón aforado de 50 mL, aforar con agua y mezclar. Concentración final aproximada 10 mcg / mL.

Procedimiento: Leer ambas soluciones en un espectrofotómetro UV-VIS a una longitud de onda de 275 nm utilizando agua como blanco.

Cálculos: Calcular el contenido de Diclofenaco Sódico en la muestra mediante la siguiente fórmula: <sup>(28)</sup>

$$\text{mg/cápsula} = \frac{A_m}{A_p} \times C_p \times \frac{P_{pm}(\text{mg})}{P_m + P_{cv}} \times D_m$$

Donde:

- $A_m$  = Absorbancia de la muestra.
- $A_p$  = Absorbancia del patrón.
- $C_p$  = Concentración del patrón en mg/mL.
- $P_{pm}$  = Peso promedio 20 cápsulas en mg.
- $P_m$  = Peso de la muestra en mg.
- $P_{cv}$  = Peso de la cápsula vacía.
- $D_m$  = Diluciones de la muestra en mL.

7.5.1.2. Ensayo de disolución: No menos del 80% de disuelve en 30 minutos. <sup>(26, 27, 29)</sup>

Especificaciones:

Medio de disolución: Agua, 900 mL por vaso.

Aparato: Canastas.

Velocidad: 50 rpm.

Tiempo: 30 minutos.

Preparación del patrón: Pesar exactamente en balanza analítica, alrededor de 25 mg de diclofenaco Sódico y transferirlos a un balón aforado de 50 mL, aforar y mezclar con agua. Concentración final aproximada 10 mcg / mL.

Preparación de la muestra: Colocar una cápsula, exactamente pesada, en cada vaso de disolución previamente acondicionado con las condiciones arriba mencionadas. Una vez terminado el tiempo de disolución, filtrar 20 mL de la solución utilizando filtros de 10 micras, tomar entonces 10 mL y transferirlos a un balón aforado de 50 mL, mezclar y aforar con agua. Concentración final aproximada 10 mcg / mL.

Procedimiento: Leer el patrón y las soluciones obtenidas en un espectrofotómetro UV-VIS a una longitud de onda de 275 nm; utilizar agua como blanco.

Cálculos: Calcular el porcentaje de disolución mediante la siguiente fórmula: <sup>(28)</sup>

Donde:

$A_m$  = Absorbancia de la muestra.

$A_p$  = Absorbancia del patrón.

$C_p$  = Concentración del patrón.

Dil = Diluciones.

$A_{cv}$  = Absorbancia de la cápsula vacía.

Hacer la corrección por absorción de la cápsula vacía, restando 1.73% al porcentaje de disolución obtenido en cada vaso.

Promediar los % de disolución corregidos.

7.5.2. Revisión de material bibliográfico.

7.5.3. Recopilación de historiales de fabricación y empaque, así como hojas y reportes de análisis de lotes de cápsulas de diclofenaco sódico de 50 mg producidos con anterioridad.

7.5.4. Control estadístico de procesos y métodos de análisis por variables de lotes heterogéneos.

7.5.4. Control estadístico de procesos y métodos de análisis por variables de lotes heterogéneos.

7.5.5. Método estadístico de validación. (9, 21, 22)

7.5.5.1. Evaluación exactitud: A partir de los resultados analíticos de 15 lotes se determinó la media y la desviación estándar. Se determinó la exactitud para el porcentaje de humedad, uniformidad de peso, porcentaje de cuantificación y porcentaje de disolución; con la siguiente fórmula:

$$\text{Exactitud} = \frac{[m - X] \sqrt{n}}{s}$$

s

$$\text{Grados de Libertad} = n - 1$$

$$P = 0.05$$

En donde:

m = Valor verdadero

X = Media

n = Número de datos

s = Desviación estándar

7.5.5.2. Evaluación de la Precisión: La precisión se expresa por el coeficiente de variación CV o bien por los límites de confianza de la media. La precisión en este caso incluye la reproducibilidad y la repetibilidad solo de manera descriptiva, puesto que se trata de muestras muy parecidas entre sí analizadas en condiciones diferentes: días, analistas, reactivos, aparatos, etc. Se determinó la precisión para el porcentaje de humedad, uniformidad de peso, porcentaje de cuantificación y porcentaje de disolución, mediante la fórmula: (23, 25)

$$\text{Media (X)} = \sum x_n / n$$

$x_n$  = valor de cada ensayo

$n$  = número de muestras

$$\text{Desviación estándar (S)} = \sqrt{(x - X)^2 / n - 1}$$

$x$  = Valor de cada lote

$X$  = Media

$n$  = número de datos

Coeficiente de Variación (CV) =  $S / X$

S = Desviación estándar

X = Media

7.5.5.3. Evaluación de linealidad: A partir de una solución patrón de concentración creciente entre 90, 100 y 110% del contenido teórico se analizó por triplicado cada concentración. Se determinó la recta de la ecuación y el coeficiente de correlación lineal " r " , así como la variabilidad de las curvas. Se calcula mediante la siguiente fórmula: (23, 25)

$Y = bx + a$

r = Coeficiente de correlación

8. RESULTADOS

**Tabla No 1**  
**Porcentaje de Humedad, Proceso de Manufactura**  
**Cálculo de Exactitud y Presición**  
**Rango 0.5 - 2.0 %**

LOTE	% Humedad
130	0.90
134	0.40
138	1.40
142	1.60
146	1.30
150	1.20
154	0.50
158	0.70
162	0.60
166	0.60

n	20
Media	1.02
Desv. Estándar	0.88
p	0.025
Grados de Libertad	n-1
Inter. Conf	0.39

LOTE	% Humedad
170	3.20
174	3.50
178	0.50
182	0.50
186	0.70
190	1.00
194	0.10
198	0.60
202	0.60
206	0.40

% Humedad teórico	1.25
-------------------	------

t Teórico	2.093
t Experimental	1.17

Coef. Variacion	0.87
-----------------	------

Debido a que el valor de  $p < 0.025$ , significa que ambos valores no son estadísticamente diferentes y que el valor de la humedad tiene exactitud requerida durante el proceso de fabricación.

El intervalo de confianza de los resultados indica que el 95% de los análisis están entre 0.63 y 1.40 % de humedad, mismos que se encuentran dentro de especificaciones.



**Tabla No 2**  
**Uniformidad de Peso, Proceso de Manufactura**  
**Cálculo de Exactitud y Presición**  
**Rango 288 - 312 mg / cápsula**

LOTE	Peso mg
130	303.60
134	307.30
138	311.60
142	318.90
146	316.90
150	314.40
154	313.90
158	302.60
162	290.80
166	304.30

n	20
Media	295.33
Desv. Estándar	34.20
p	0.025
Grados de Libertad	n-1
Inter. Conf	14.99

LOTE	Peso mg
170	196.79
174	198.10
178	305.60
182	305.90
186	306.40
190	308.50
194	308.40
198	296.10
202	297.60
206	299.00

Valor teórico	300
---------------	-----

t Teórico	2.093
t Experimental	0.61

Coef. Variacion	0.12
-----------------	------

Debido a que el valor de  $p < 0.025$  significa que ambos valores no son estadísticamente diferentes y que el valor de la uniformidad de peso tiene la exactitud requerida durante el proceso de manufactura.

El intervalo de confianza de los resultados indica que el 95% de los análisis están entre 280.34 y 310.32 mg por cápsula de peso, mismos que se encuentran dentro de especificaciones.

**Tabla No 4**  
**Disolución, Método de Análisis**  
**Cálculo de Exactitud y Presición**  
**Rango: No menos del 80 % se disuelve en 30 minutos**

LOTE	Disolución %
130	104.56
134	102.88
138	99.47
142	107.57
146	107.02
150	119.85
154	105.56
158	105.09
162	96.26
166	92.29

n	20
Media	103.08
Desv. Std.	5.84
p	0.05
Grados de Libertad	n-1
Inter. Conf	2.56

LOTE	Disolución %
170	99.08
174	102.52
178	108.93
182	95.43
186	102.15
190	103.84
194	104.99
198	103.89
202	97.85
206	102.29

Valor teórico	100
---------------	-----

t Teórico	2.093
t Experimental	2.355

Coef. Variación	0.06
-----------------	------

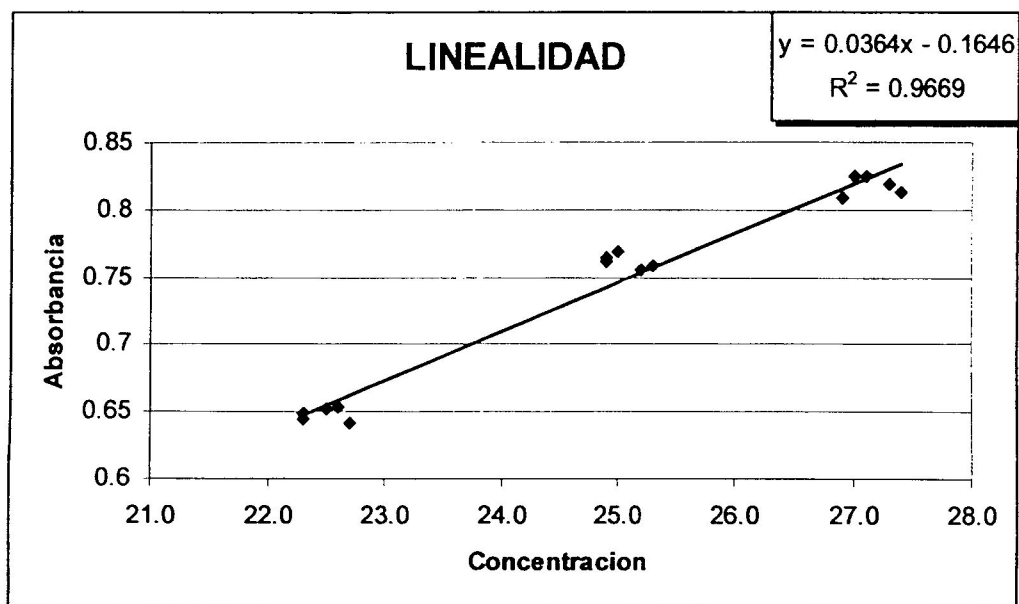
Debido a que el valor de  $p > 0.025$  significa que el método de disolución no es exacto y existe un error sistemático por exceso en el valor verdadero ( $m - X$ ).

Como el intervalo de aceptación es no menos del 80%, según el coeficiente de variación obtenido indica que el método de disolución es preciso.

El intervalo de confianza de los resultados indica que el 95% de los análisis proporcionan valores superiores al 80% por lo que se encuentra dentro de especificaciones.

Tabla No 5  
Método Análisis  
Calculo Linealidad

Concentración	Absorbancia
22.5	0.6512
22.6	0.6532
22.3	0.6485
22.7	0.6415
22.3	0.6450
25.0	0.7689
24.9	0.7614
25.3	0.7577
25.2	0.7560
24.9	0.7642
27.0	0.8249
27.4	0.8125
26.9	0.8081
27.3	0.8190
27.1	0.8249



## 9. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Según los resultados obtenidos, el proceso de manufactura de las cápsulas de Diclofenaco Sódico de 50 mg, cumple con los parámetros de exactitud y precisión evaluados para las variables de porcentaje de humedad y variación de peso. Los valores establecidos para ambas variables fueron: Grados de Libertad  $n - 1$  (19),  $p$  (0.05), Coeficiente de Variación teórico se estableció como  $< 1\%$  para ambas variables.

Porcentaje de humedad: El rango establecido para la humedad es de 0.5 a 2.0 %, y la exactitud de esta variable fue de 1.02%. Los datos obtenidos fueron: Desviación Estándar (0.88), el valor de  $p < 0.025$  lo que significa que ambos valores no son estadísticamente diferentes y que el valor del porcentaje de humedad tiene la exactitud requerida durante el proceso de fabricación. El intervalo de confianza de los resultados indica que el 95% de los análisis están entre 0.5 y 2.0% de humedad, mismos que se encuentran dentro de las especificaciones.

Uniformidad de peso: Para esta variable los pesos de las cápsulas se debían de encontrar dentro del rango de 288 – 312 mg por cápsula. La exactitud encontrada fue de 295.33 mg. y los datos obtenidos fueron: Desviación Estándar (34.20), el valor de  $p < 0.025$  lo que nos indica que ambos valores no son estadísticamente

diferentes y que el valor de la Uniformidad de Peso tiene la exactitud requerida durante el proceso de fabricación. El intervalo de confianza de los resultados indica que el 95% de los análisis están entre 288 y 312 mg por cápsula de peso, cumpliendo con las especificaciones establecidas para el proceso de manufactura. En esta parte del proceso se encontraron algunos lotes que no cumplen con los límites establecidos, dichos lotes llevan control en proceso por parte del departamento de control de calidad, aunque no cumplan con el rango de pesos establecidos, puede que cumplan con la cantidad de principio activo presente en las cápsulas, datos que se pueden corroborar en el análisis de cuantificación que es donde si cumple con los parámetros establecidos.

Para el método de análisis se determinó, precisión, exactitud y linealidad para las variables de Cuantificación y Porcentaje de Disolución.

Cuantificación: El rango permitido para la concentración de las cápsulas es de 90 – 110%, la exactitud para el análisis de cuantificación fue de 103.26%. Los datos que se obtuvieron fueron: Desviación Estándar (4.32), el valor de p fue mayor a 0.025 lo que nos indica que el método analítico no es exacto y existe un error sistemático por exceso en el valor verdadero ( $m - X$ ). Como el intervalo de aceptación es de 90 a 110 % el coeficiente de variación máximo del método debe

ser inferior a 3.9%. Según el coeficiente de variación obtenido (0.04) indica que el método de cuantificación es preciso. El intervalo de confianza de los resultados indica que el 95% de los análisis están entre 90 y 110% de concentración cumpliendo con las especificaciones del método de cuantificación.

Disolución: Para la prueba de disolución está establecido que se debe disolver no menos del 80% en 30 minutos. La exactitud para la prueba de disolución fue de 103.08%. Los datos estadísticos obtenidos fueron: Desviación Estándar (5.84), el valor de p fue mayor a 0.025, indicando que el método de disolución no es exacto y existe un error sistemático por exceso en el valor verdadero ( $m-X$ ). El intervalo de confianza de los resultados indica que el 95% de los análisis obtenidos en la prueba de disolución proporcionan valores superiores al 80% en 30 minutos, por lo que se encuentra dentro de las especificaciones para dicha prueba.

En las pruebas de cuantificación o determinación del porcentaje de disolución, el estándar que se utilice es de vital importancia, idealmente deben utilizarse estándares primarios calidad USP, pero regularmente por ser estándares muy caros se utilizan una vez para cuantificar otros estándares secundarios. Dependiendo del tiempo que tengan dichos estándares secundarios, la concentración que tienen en la etiqueta es mayor a la que realmente poseen ya

que dicha concentración tiende a disminuir, por lo que se recomienda hacer evaluaciones periódicas de dichos estándares secundarios para corroborar la concentración que poseen.

Linealidad: Los resultados mostraron que el método de análisis para las cápsulas de diclofenaco sódico 50 mg presenta linealidad en las distintas concentraciones del rango establecido (95 – 105%), ya que el valor obtenido de “ r<sup>2</sup>” (coeficiente de correlación) es muy cercano a 1, siendo este 0.9669; se determinó la ecuación de la curva tomando como eje “ x” la concentración para cada una de las cinco muestras y como eje “ y” la absorbancia para dichas concentraciones. Se determinó que la ecuación de regresión lineal fue:  $y = (0.0364) X + (- 0.1646)$  [ a = 0.0364, b = 0.1646 ]. Se determinó de esta manera que el método de análisis cumple con el parámetro de linealidad.

El haber encontrado que el método de análisis no es exacto, no quiere decir que no pueda validarse retrospectivamente, únicamente indica que el estándar de Diclofenaco sódico debe ser calidad farmacopea para que nos proporcione resultados correctos.

Basado en los resultados obtenidos puede decirse que la validación retrospectiva es aplicable a cualquier forma farmacéutica sólida, media vez se tengan los datos suficientes para que dicha validación tenga significancia estadística.



## 10. CONCLUSIONES

- 10.1 Mediante la validación retrospectiva se determinó que el proceso de manufactura para cápsulas de Diclofenaco Sódico 50 mg, en cuanto a las variables de porcentaje de humedad y variación de peso, es exacto y preciso.
- 10.2 Para el método de análisis se determinó que las variables de Cuantificación y Porcentaje de Disolución no cumplen con la exactitud debido a un error determinado por exceso; cumple con la precisión y con el parámetro de linealidad.
- 10.3 Para procesos de manufactura y métodos de análisis que no hayan sido validados prospectivamente, pero que se posee información suficiente, es posible aplicar la validación retrospectiva para corroborar que el proceso de manufactura y método de análisis son reproducibles.
- 10.4 El protocolo de validación retrospectiva elaborado es aplicable a formas farmacéuticas sólidas, no es exclusivo para cápsulas de diclofenaco sódico 50 mg.

## 11. RECOMENDACIONES

- 11.1 Utilizar estándares primarios USP de Diclofenaco sódico para los análisis de cuantificación y disolución, para evitar errores por defecto o exceso en los análisis.
- 11.2 En caso de no poder renovar el estándar constantemente, realizar cada 3 meses una cuantificación del estándar secundario para obtener la concentración real y evitar errores en las curvas de calibración y los cálculos.
- 11.3 Desarrollar un protocolo de validación para formas farmacéuticas semisólidas, líquidas e inyectables.

## 12. REFERENCIAS

1. Cemeli J. La validación: Una filosofía y un sistema. Ciencia e industria farmacéutica. 1985; 4: pp. 220-226.
2. Guerra J, Finkelson M.J. Validation of analytical methods by FDA laboratories. Pharmaceutical technology, Marzo 1986; pp. 74 – 84.
3. Inman E.L. et al. General Method Validation Guidelines for Pharmaceutical Samples. Journal of chromatographic science, 1987; 25; pp. 252 – 256.
4. Benítez, E. Good Manufacturing Practices: La gestión técnica en la fabricación de medicamentos, consejos prácticos. Editorial Centro de Estudios Superiores de la Industria Farmacéutica. Madrid. 1996.
5. Alsina i Kirchner, Ma. J. Et al. Manual básico de control de qualitat dels laboratoris clínics. 1ra. Ed. Generalitat de Catalunya Dept. de Sanitat i Seguretat Social. Barcelona 1986.
6. Gennaro, A. Remington's Pharmaceutical Sciences. 16ª Ed. Mack Publishing Company. USA. 1980. 1576 – 1582 pp.
7. Farmacopea Británica. 1999. Apéndice A376.
8. USP 24 – NF 19. 1999. 2040 – 2049; 2149 – 2152 pp.
9. Lée M.L., Taylor M., Kantrowitz J., Statistical Evaluation of Quality Control Tests. Pharmaceutical Technology, Septiembre 1988; pp. 108 – 119.

10. Pasteelnick L.A. Analytical Methods Validation. En: Loftus BT, Nash RA, eds. Pharmaceutical Process Validation. New York. Basel : Marcel Dekker, INC. 1984; pp. 251 – 266.
11. Setnikar I., Senin P. Y Aragón R. Validation of assay methods in Pharmaceutical Q.C. Boll. Chim. Farm. 1984; 123: 263 – 274.
12. Garfield F.M. Laboratory quality assurance – A rationale for credibility. Trends in Analytical Chemistry. 1985; 4 (7). Pp. 162 – 166.
13. Kolthoff I.M., Sandell E.B., Meecham E.J., Bruckenstein S. Análisis químico Cuantitativo. 4 ed. Editorial Nigar S.R.L. Buenos Aires, 1975.
14. Garcés J., Mariné A. Y Codony R. Evaluación y Control de Calidad de los métodos de Análisis Químico. IV Parámetros que caracterizan al método analítico: criterios de fiabilidad (exactitud, precisión, sensibilidad y selectividad) y criterios de practicabilidad. Ciencia e industria Farmacéutica. 1988 (7). Pp. 182 – 189.
15. Fontani F., Prelini R., Ronchi M.C. y Zanotti Gerosa A. Criteri di convalida del metodi d'analisi. Boletín Químico Farmacéutico 1987, 126 (2). pp. 66 – 74.
16. Garcés J., Mariné A., Codony. Evaluación y control de calidad de los métodos de análisis químico. V. Comparación de métodos analíticos. Ciencia e industria farmacéutica. 1988; 7. pp. 373 – 379.

17. Long G.L., Windfordner J.D. Limit of Detection. Analytical Chemistry, Junio 1983; 55 (7); 712 A-24 A.
18. Debeis E, Boehiert J.P., Givand T.E. and Sheridan J.C.; Submitting HPLC methods to the compendia and regulatory agencies. Pharmaceutical Technology, Septiembre 1982. pp. 120 – 137.
19. Evans Michael B. et al. Chromatographic methods for determining the identity, strength and purity in the drug substance and its dosage forms – an exercise in method selection, development, definition and validation. Journal of Pharmaceutical & biomedical analysis. 1989; 7 (1). pp. 1 – 22.
20. Scott, P. Introducción a la Investigación y Evaluación Educativa. Programas Latinoamericanos de Educación. México. 1985. 21 – 47 pp.
21. Zuwalif, Fadil. Estadística General Aplicada. Ed. Sistemas Técnicos de Edición. México, 1ra. Ed. 1986. pp. 16-18; 20-21.
22. Haber, Audrey; Runyon Richard. Estadística General. 1ra. Edición, Editorial: Sistemas Técnicos de Edición, México 1986. pp. 74-82; 91-98; 237-240.
23. Asociación Española de Farmacéuticos de la Industria. Validación de Métodos Analíticos. 1er. Edición. Vol. 2. OEMF, S.A. 1991. pp. 1 – 56.
24. Food and Drugs Administration (F.D.A.) Code of Federal Regulation. No. 21. pp. 306 – 375.

25. Buenas Prácticas de Manufactura Vigentes. Inspección y Auditoría. Programa de Medicamentos Esenciales y tecnológicos para la atención de Salud. OPS/HSS / 94-09. pp. 1 – 40.
26. Helnch, K. Official Methods of Analysis. XV de. USA: Association of Official Analytical Chemistry. Vol. 1. 1990. pp. 220 – 222.
27. Sethi PD. Qualitative Analysis of Drugs in Pharmaceutical Formulation. 2<sup>nd</sup> edition Shadhara, India: CBS Publishers & Distributors. 1993. pp. 33 – 37.
28. Peters D, Fischer R. Compendio de Análisis Químico Cuantitativo. México: Editorial Interamericana. 1981. pp. 322 – 325, 328 – 431, 342 – 351.
29. British Pharmacopoeia BP. Vol. 2. London: Type Selling by the British Pharmacopoeia Commission. 1993. pp. 540 – 542.

### 13. ANEXOS

1.1 Procedimiento Estándar de Operación: “ Protocolo de validación retrospectiva del proceso de manufactura para cápsulas de diclofenaco sódico 50 mg” .

1.1.1 “ Informe técnico” .

1.1.2 “ Certificado de Validación Retrospectiva” .

1.2 Procedimiento Estándar de Operación: “ Protocolo de validación retrospectiva del método de análisis para cápsulas de Diclofenaco Sódico 50 mg” .

1.2.1 “ Informe técnico” .

1.2.2 “ Certificado de Validación Retrospectiva” .

1.3 Gráficas:

1.3.1 Porcentaje de Humedad

1.3.2 Uniformidad de Peso

1.3.3 Cuantificación

1.3.4 Disolución

PROCEDIMIENTO ESTÁNDAR DE OPERACIÓN		NUMERO:	
		HOJA: 1	DE: 6
Protocolo de validación retrospectiva del proceso de manufactura para cápsulas de Diclofenaco Sódico 50 mg.			Departamento: Garantía de Calidad
Vigente desde:	Sustituye a:	Revisión No:	POE'S relacionados:
Redactado por:	Revisado por:	Aprobado por:	Fecha próxima revisión:
<p><b>1. OBJETIVO:</b></p> <p>Establecer los pasos necesarios para llevar a cabo una validación retrospectiva del proceso de manufactura de cápsulas de Diclofenaco Sódico de 50 mg, utilizando para ello lotes vencidos o próximos a vencerse.</p> <p><b>2. RESPONSABILIDADES:</b></p> <p>Equipo de Validación. Responsable de Validación. Gerente de Garantía de Calidad. Asesor de Aseguramiento de Calidad. Director General de Planta.</p> <p><b>3. DATOS DEL PROCESO DE FABRICACIÓN:</b></p> <p>Se debe adjuntar una copia de la hoja maestra de fabricación de las cápsulas de Diclofenaco Sódico 50 mg.</p> <p><b>4. MÉTODO DE VALIDACIÓN RETROSPECTIVA:</b></p> <p>4.1. <b>PARÁMETROS A VALIDAR:</b> Los parámetros a validar del proceso de fabricación son los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Porcentaje de humedad.</li> <li>• Uniformidad de Peso.</li> </ul> <p>4.2. <b>LOTES A UTILIZAR:</b> Utilizar los historiales de fabricación de 20 lotes incluyendo tanto lotes vigentes, próximos a vencer y vencidos.</p> <p>4.3. <b>PROCEDIMIENTO GENERAL:</b> De los historiales de fabricación de cada lote, obtener los valores en porcentaje para la humedad y los valores para uniformidad de peso de las cápsulas.</p> <p>4.4. <b>ANÁLISIS DE DATOS:</b> Para los valores obtenidos de porcentaje de humedad y uniformidad de peso determinar la exactitud, precisión y linealidad mediante las siguientes fórmulas:</p>			



PROCEDIMIENTO ESTÁNDAR DE OPERACIÓN		NUMERO:	
		HOJA: 2 DE: 6	
Protocolo de validación retrospectiva del proceso de manufactura para cápsulas de Diclofenaco Sódico 50 mg.			Departamento: Garantía de Calidad
Vigente desde:	Sustituye a:	Revisión No:	POE'S relacionados:
Redactado por:	Revisado por:	Aprobado por:	Fecha próxima revisión:
<p>4.4.1 EXACTITUD:</p> $\text{Exactitud} = \frac{[m - X] \sqrt{n}}{s}$ <p>Grados de Libertad = <math>n - 1</math>  <math>P = 0.05</math></p> <p><math>m</math> = Valor verdadero  <math>X</math> = Media  <math>n</math> = Número de datos  <math>s</math> = Desviación estándar</p> <p>4.4.2 PRECISIÓN:</p> <p>Media (<math>X</math>) = <math>\sum xn / n</math>  <math>xn</math> = valor de cada ensayo  <math>n</math> = número de muestras</p> <p>Desviación estándar (<math>S</math>) = <math>\sqrt{(x-X)^2 / n-1}</math>  <math>x</math> = Valor de cada lote  <math>X</math> = Media  <math>n</math> = número de datos</p> <p>Coefficiente de Variación (<math>CV</math>) = <math>S / X</math>  <math>S</math> = Desviación estándar  <math>X</math> = Media</p>			

PROCEDIMIENTO ESTÁNDAR DE OPERACIÓN		NUMERO:	
		HOJA: 3	DE: 6
Protocolo de validación retrospectiva del proceso de manufactura para cápsulas de Diclofenaco Sódico 50 mg.			Departamento: Garantía de Calidad
Vigente desde:	Sustituye a:	Revisión No:	POE'S relacionados:
Redactado por:	Revisado por:	Aprobado por:	Fecha próxima revisión:
<p>4.4.3 LINEALIDAD:</p> $Y = bx + a$ <p>r = Coeficiente de correlación</p> <p>5. <b>CONCLUSIONES E INFORME TÉCNICO:</b></p> <p>Los resultados y conclusiones de la validación retrospectiva del proceso de fabricación de cápsulas de Diclofenaco sódico 50 mg, se deben exponer en el INFORME TÉCNICO adjunto.</p> <p>6. <b>DICTAMEN Y CERTIFICADO DE VALIDACIÓN:</b></p> <p>El dictamen de la validación retrospectiva del proceso se indica en el CERTIFICADO adjunto.</p>			



PROCEDIMIENTO ESTÁNDAR DE OPERACIÓN		NUMERO:	
		HOJA: 5 DE: 6	
Protocolo de validación retrospectiva del proceso de manufactura para cápsulas de Diclofenaco Sódico 50 mg.		Departamento: Garantía de Calidad	
Vigente desde:	Sustituye a:	Revisión No:	POE'S relacionados:
Redactado por:	Revisado por:	Aprobado por:	Fecha próxima revisión:

**3. OBSERVACIONES:**

Durante la validación retrospectiva y al analizar los datos se observó lo siguiente: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**4. CONCLUSIONES:**

Los resultados obtenidos en la validación retrospectiva del proceso de fabricación nos conduce a las siguientes conclusiones: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

## EQUIPO DE VALIDACIÓN

Firma del Responsable validación

Fecha: \_\_\_\_\_

PROCEDIMIENTO ESTÁNDAR DE OPERACIÓN		NUMERO:	
		HOJA: 6	DE: 6
Protocolo de validación retrospectiva del proceso de manufactura para cápsulas de Diclofenaco Sódico 50 mg.			Departamento: Garantía de Calidad
Vigente desde:	Sustituye a:	Revisión No:	POE'S relacionados:
Redactado por:	Revisado por:	Aprobado por:	Fecha próxima revisión:

### CERTIFICADO DE VALIDACIÓN RETROSPECTIVA

El Comité de Validación luego del estudio detallado del Informe Técnico realizado por el Equipo de Validación, tomando en cuenta el proceso de validación retrospectiva, los datos obtenidos, observaciones, conclusiones y datos adjuntos a este POE, emite el siguiente Dictamen de Validación:

Producto: \_\_\_\_\_  
 Presentación: \_\_\_\_\_  
 No. Validación retrospectiva: \_\_\_\_\_  
 Lotes analizados: \_\_\_\_\_

#### DICTAMEN:

Declarando que el proceso de fabricación de la especialidad analizada es (conforme / no conforme) para su empleo en la producción de la misma y que (cumple / no cumple) las condiciones para (asegurar / no asegurar) la homogeneidad de los lotes.

#### COMITÉ DE VALIDACIÓN:

Gerente de Garantía de Calidad. \_\_\_\_\_  
 Asesor de Aseguramiento de Calidad. \_\_\_\_\_  
 Director General de Planta. \_\_\_\_\_

FECHA: \_\_\_\_\_

PROCEDIMIENTO ESTÁNDAR DE OPERACIÓN		NUMERO:	
		HOJA: 1 DE: 7	
<b>Protocolo de validación retrospectiva del método de análisis para cápsulas de Diclofenaco Sódico 50 mg.</b>		Departamento: Garantía de Calidad	
Vigente desde:	Sustituye a:	Revisión No:	POE'S relacionados:
Redactado por:	Revisado por:	Aprobado por:	Fecha próxima revisión:
<p><b>1. OBJETIVO:</b></p> <p>El objetivo de este protocolo es corroborar que el método de análisis empleado para el análisis de las cápsulas de Diclofenaco sódico de 50 mg por espectrofotometría U.V. – visible, está totalmente bajo control y proporciona de forma consistente y repetitiva resultados que cumplen con las especificaciones establecidas.</p> <p><b>2. RESPONSABILIDADES:</b></p> <p>Equipo de Validación. Responsable de Validación. Gerente de Garantía de Calidad. Asesor de Aseguramiento de Calidad. Director General de Planta.</p> <p><b>3. VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO:</b></p> <p>Los parámetros a estudiar del método analítico son los siguientes:</p> <p>3.1. Precisión: Medida del error indeterminado o fortuito de un método analítico. Se determina realizando análisis repetidos en los distintos lotes y comprobando la dispersión de los valores individuales obtenidos alrededor del valor central. Se mide por la desviación estándar y el coeficiente de variación.</p> <p>3.2. Exactitud: Grado de concordancia entre el valor hallado en el análisis y el valor verdadero.</p> <p>3.3. Robustez: Grado de reproducibilidad de los resultados obtenidos en el análisis de las mismas muestras bajo una variedad de condiciones normales, tales como diferentes laboratorios, diferentes analistas, diferentes condiciones, etc.</p> <p>3.4. Linealidad: Capacidad de un método analítico de obtener resultados linealmente proporcionales a la concentración del analito en la muestra dentro de un intervalo determinado.</p>			

PROCEDIMIENTO ESTÁNDAR DE OPERACIÓN		NUMERO:	
		HOJA: 2	DE: 7
Protocolo de validación retrospectiva del proceso de manufactura para cápsulas de Diclofenaco Sódico 50 mg.			Departamento: Garantía de Calidad
Vigente desde:	Sustituye a:	Revisión No:	POE'S relacionados:
Redactado por:	Revisado por:	Aprobado por:	Fecha próxima revisión:

### 3.5. Descripción del método de cuantificación:

3.5.1. Cuantificación (Método Espectrofotométrico): Contiene 50.0 mg de diclofenaco sódico por cápsula y se permite una variación del 90 al 110% de su concentración.

- Reactivos: Agua
- Preparación del patrón: Pesar exactamente en balanza analítica, alrededor de 25 mg de estándar de Diclofenaco Sódico, transferirlos luego a un balón aforado de 50 mL, disolver con agua, aforar y mezclar. Transferir una lícuota de 1 mL de la solución anterior a un balón aforado de 50 mL, aforar con agua y mezclar. Concentración final aproximada: 10 mcg/mL.
- Preparación de la muestra: Pesar y pulverizar no menos de 20 cápsulas. Tomar aproximadamente 235 mg del pulverizado anterior y transferirlos a un balón aforado de 100 mL, disolver y llevar a volumen con agua. Filtrar descartando los primeros 10 mL, tomar una alicuota de 1 mL y transferir a un balón aforado de 50 mL, aforar con agua y mezclar. Concentración final aproximada 10 mcg/mL.
- Procedimiento: Leer ambas soluciones en un espectrofotómetro UV-VIS a una longitud de onda de 275 nm utilizando agua como blanco.
- Cálculos: Calcular el contenido de Diclofenaco Sódico en la muestra mediante la siguiente fórmula:

$$\text{mg/cápsula} = \frac{A_m}{A_p} \times C_p \times \frac{P_{pm}(mg)}{P_m + P_{cv}} \times D_m$$

PROCEDIMIENTO ESTÁNDAR DE OPERACIÓN		NUMERO:	
		HOJA: 3	DE: 7
Protocolo de validación retrospectiva del proceso de manufactura para cápsulas de Diclofenaco Sódico 50 mg.		Departamento: Garantía de Calidad	
Vigente desde:	Sustituye a:	Revisión No:	POE'S relacionados:
Redactado por:	Revisado por:	Aprobado por:	Fecha próxima revisión:

Donde:

Am	=	Absorbancia de la muestra.
Ap	=	Absorbancia del patrón.
Cp	=	Concentración del patrón en mg/mL.
Ppm	=	Peso promedio 20 cápsulas en mg.
Pm	=	Peso de la muestra en mg.
Pcv	=	Peso de la cápsula vacía.
Dm	=	Diluciones de la muestra en mL.

3. Ensayo de Disolución: No menos del 80% se disuelve en 30 minutos.

▪ Especificaciones:

Medio de disolución: Agua, 900 mL por vaso.

Aparato: Canastas.

Velocidad: 50 rpm.

Tiempo: 30 minutos.

- Preparación del patrón: Pesar exactamente en balanza analítica, alrededor de 25 mg de Diclofenaco Sódico y transferirlos a un balón aforado de 50 mL, aforar y mezclar con agua. Concentración final aproximada 10 mcg/ML.
- Preparación del patrón: Pesar exactamente en balanza analítica, alrededor de 25 mg de Diclofenaco Sódico y transferirlos a un balón aforado de 50 mL, aforar y mezclar con agua. Concentración final aproximada 10 mcg/mL.
- Preparación de la muestra: Colocar una cápsula, exactamente pesada, en cada vaso de disolución previamente acondicionado con las condiciones arriba mencionadas. Una vez terminado el tiempo de disolución, filtrar 20 mL de la solución utilizando filtros de 10 micras, tomar entonces 10 mL y transferirlos a un balón aforado de 50 mL, mezclar y aforar con agua. Concentración final aproximada 10 mcg/mL.



PROCEDIMIENTO ESTÁNDAR DE OPERACIÓN		NUMERO:																
		HOJA: 4	DE: 7															
Protocolo de validación retrospectiva del proceso de manufactura para cápsulas de Diclofenaco Sódico 50 mg.			Departamento: Garantía de Calidad															
Vigente desde:	Sustituye a:	Revisión No:	POE'S relacionados:															
Redactado por:	Revisado por:	Aprobado por:	Fecha próxima revisión:															
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <u>Procedimiento:</u> Leer el patrón y las soluciones obtenidas en un espectrofotómetro UV-VIS a una longitud de onda de 275 nm; utilizar agua como blanco.</li> <li>▪ <u>Cálculos:</u> Calcular el porcentaje de disolución mediante la siguiente fórmula:   <math display="block">\% \text{ Disolución} = \left[ \frac{A_m \times C_p \times Dil}{A_p} \right] - A_{cv}</math> <p>Donde:</p> <table style="margin-left: 40px;"> <tr><td>A<sub>m</sub></td><td>=</td><td>Absorbancia de la muestra.</td></tr> <tr><td>A<sub>p</sub></td><td>=</td><td>Absorbancia del patrón.</td></tr> <tr><td>C<sub>p</sub></td><td>=</td><td>Concentración del patrón.</td></tr> <tr><td>Dil</td><td>=</td><td>Diluciones.</td></tr> <tr><td>A<sub>cv</sub></td><td>=</td><td>Absorbancia de la cápsula vacía.</td></tr> </table> <p>Hacer la corrección por absorción de la cápsula vacía, restando 1.73% al porcentaje de disolución obtenido en cada vaso. Promediar los % de disolución corregidos.</p> </li> </ul> <p><b>4. CONCLUSIONES E INFORME TÉCNICO:</b></p> <p>Los resultados finales y conclusiones de la validación retrospectiva del método de análisis se exponen en el Informe Técnico adjunto.</p> <p><b>5. DICTAMEN Y CERTIFICADO DE VALIDACIÓN:</b></p> <p>El dictamen de la validación de dicho método se indica en el Certificado adjunto.</p>				A <sub>m</sub>	=	Absorbancia de la muestra.	A <sub>p</sub>	=	Absorbancia del patrón.	C <sub>p</sub>	=	Concentración del patrón.	Dil	=	Diluciones.	A <sub>cv</sub>	=	Absorbancia de la cápsula vacía.
A <sub>m</sub>	=	Absorbancia de la muestra.																
A <sub>p</sub>	=	Absorbancia del patrón.																
C <sub>p</sub>	=	Concentración del patrón.																
Dil	=	Diluciones.																
A <sub>cv</sub>	=	Absorbancia de la cápsula vacía.																

PROCEDIMIENTO ESTÁNDAR DE OPERACIÓN		NUMERO:	
		HOJA: 5	DE: 7
Protocolo de validación retrospectiva del proceso de manufactura para cápsulas de Diclofenaco Sódico 50 mg.			Departamento: Garantía de Calidad
Vigente desde:	Sustituye a:	Revisión No:	POE'S relacionados:
Redactado por:	Revisado por:	Aprobado por:	Fecha próxima revisión:

### INFORME TÉCNICO

#### 1. OPERACIONES DE VALIDACIÓN RETROSPECTIVA:

Todas las operaciones de validación retrospectiva han sido realizadas y verificadas por el Equipo de Validación, siguiendo exactamente los pasos indicados en este POE.

#### 2. RESULTADOS OBTENIDOS:

PARÁMETROS	LÍMITES	RESULTADOS PROMEDIO
PRECISIÓN	Coef. Variación < Valor obtenido de precisión	_____
EXACTITUD	a) % Recuperación: - valor de la media: $100 \pm 0.5\%$ del valor del estándar.	_____
	b) "t" de Student experimental < $X_2$	_____
LINEALIDAD	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Recta de regresión: gráfica.</li> <li>▪ Coeficiente de correlación &gt; 0.990</li> </ul>	_____ _____

$X_2$ : Según datos de la tabla "t" de student para  $p=0.05$  y  $n-1$  grados de libertad.

PROCEDIMIENTO ESTÁNDAR DE OPERACIÓN		NUMERO:	
		HOJA: 6 DE: 7	
Protocolo de validación retrospectiva del proceso de manufactura para cápsulas de Diclofenaco Sódico 50 mg.			Departamento: Garantía de Calidad
Vigente desde:	Sustituye a:	Revisión No:	POE'S relacionados:
Redactado por:	Revisado por:	Aprobado por:	Fecha próxima revisión:
<p><b>3. OBSERVACIONES:</b> Durante la validación retrospectiva y al analizar los datos se observó lo siguiente: _____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p>			
<p><b>4. CONCLUSIONES:</b> Los resultados obtenidos en la validación retrospectiva del método de análisis nos conduce a las siguientes conclusiones: _____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p>			
<p><b>EQUIPO DE VALIDACIÓN</b></p> <p>Firma del Responsable validación</p> <p>_____</p> <p>Fecha: _____</p>			

PROCEDIMIENTO ESTÁNDAR DE OPERACIÓN		NUMERO:	
		HOJA: 7	DE: 7
Protocolo de validación retrospectiva del proceso de manufactura para cápsulas de Diclofenaco Sódico 50 mg.		Departamento: Garantía de Calidad	
Vigente desde:	Sustituye a:	Revisión No:	POE'S relacionados:
Redactado por:	Revisado por:	Aprobado por:	Fecha próxima revisión:

### CERTIFICADO DE VALIDACIÓN RETROSPECTIVA

El Comité de Validación luego del estudio detallado del Informe Técnico realizado por el Equipo de Validación, tomando en cuenta el proceso de validación retrospectiva, los datos obtenidos, observaciones, conclusiones y datos adjuntos a este POE, emite el siguiente Dictamen de Validación:

MÉTODO: Validación retrospectiva del método de análisis para cápsulas de Diclofenaco sódico 50 mg por espectrofotometría de absorción ultravioleta.

**DICTAMEN:**

Declarando el método de análisis (apto / no apto) para su empleo.

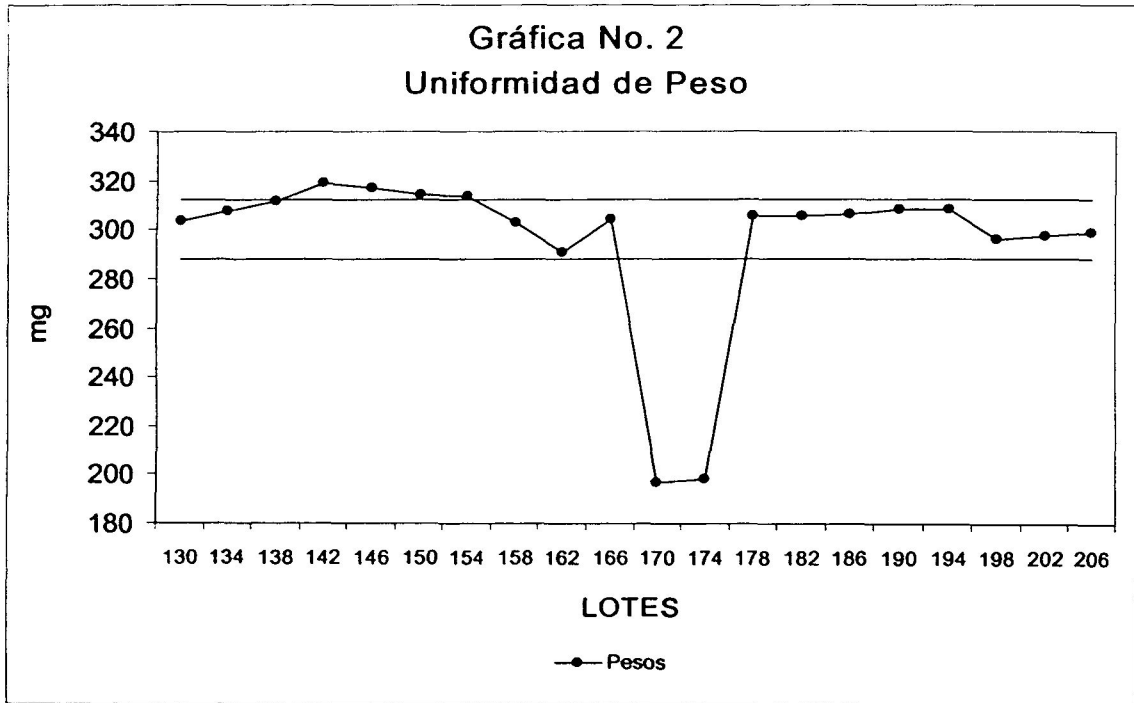
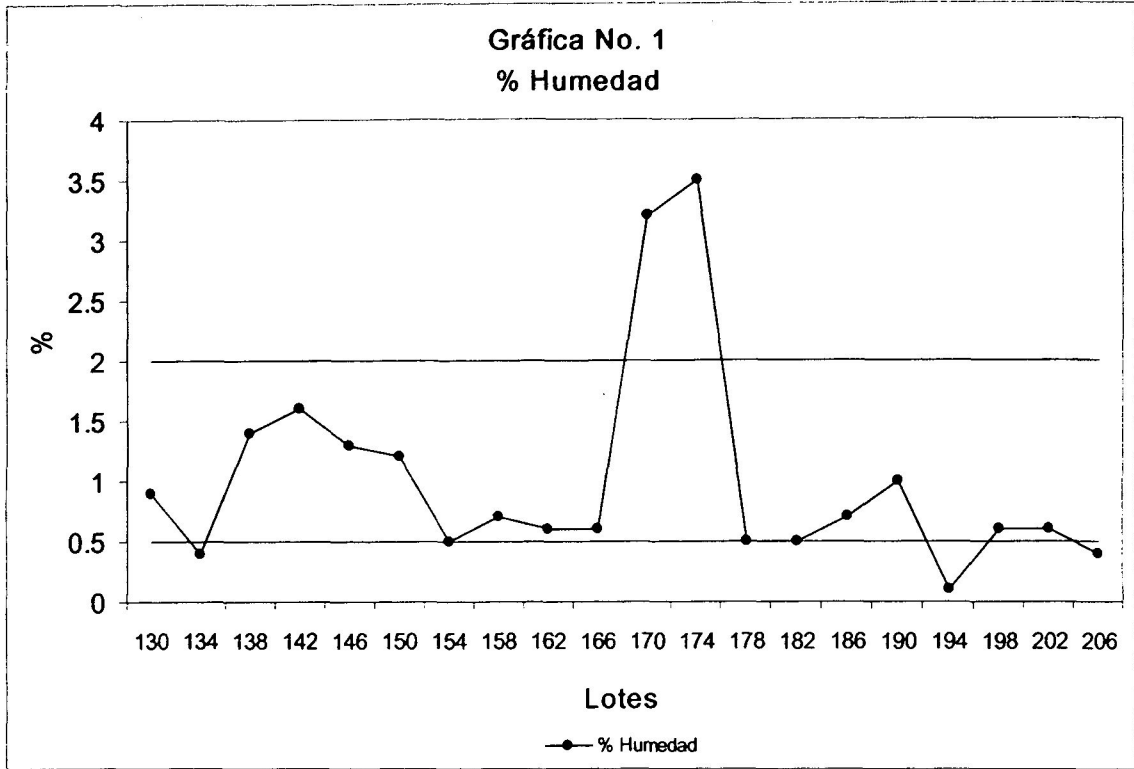
Comité de Validación: \_\_\_\_\_

Gerente de Garantía de Calidad. \_\_\_\_\_

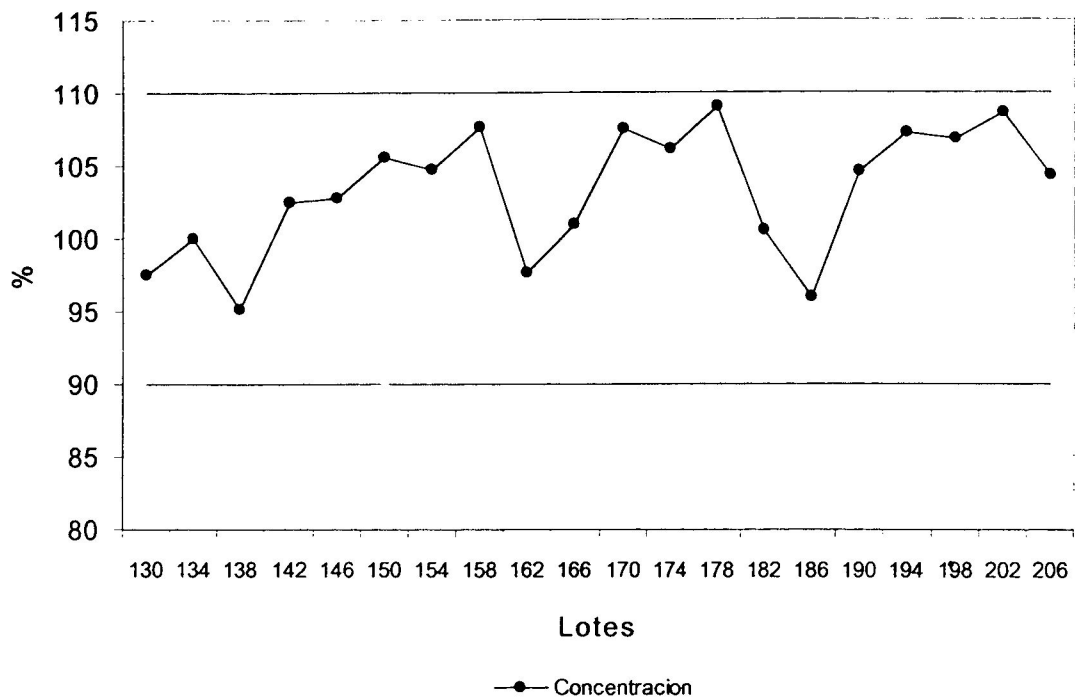
Asesor de Aseguramiento de Calidad. \_\_\_\_\_

Director General de Planta. \_\_\_\_\_

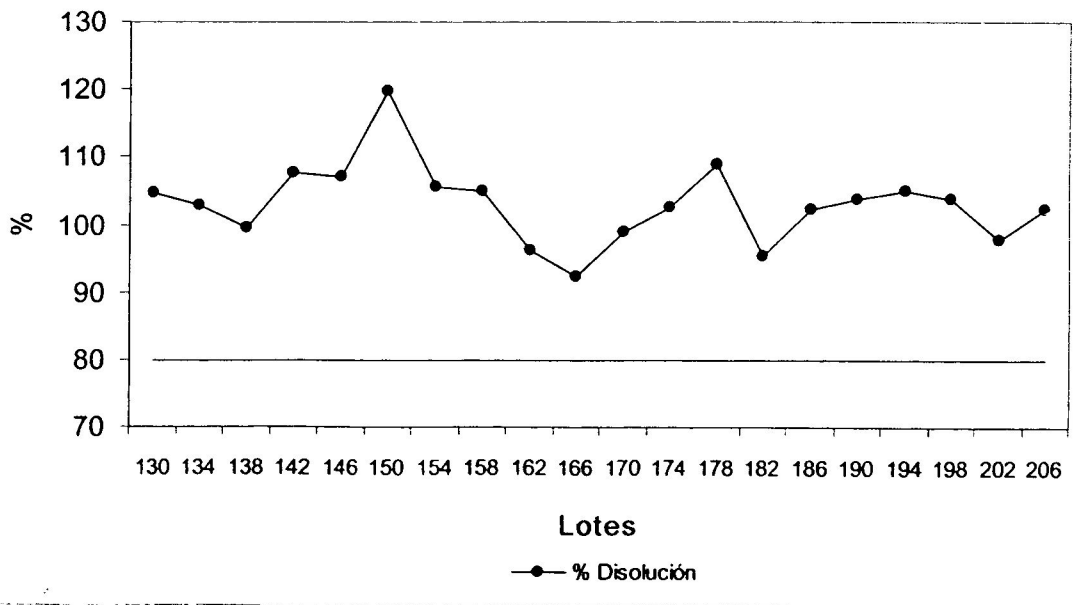
FECHA: \_\_\_\_\_

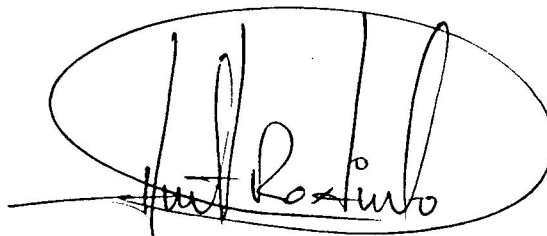


Gráfica No. 3  
Cuantificación



Gráfica No. 4  
Disolución





**Herberth Raúl Arévalo Alvarado**  
**Autor**



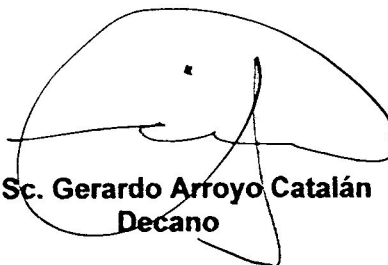
**Licda. Marcia Lucia Grajeda**  
**Asesora**



**Licda. Alma Lucrecia Martínez de Haase**  
**Revisora**



**Licda. Lillian Irving Antillón, M.A.**  
**Directora**



**M. Sc. Gerardo Arroyo Catalán**  
**Decano**