

**PASANTÍA EN EL ÁREA DE CONTROL FÍSICOQUÍMICO DE MEDICAMENTOS DE
LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S.**

RENE VANEGAS POLO



**UNIVERSIDAD DE CARTAGENA
FACULTAD DE CIENCIAS FARMACÉUTICAS
PROGRAMA DE QUÍMICA FARMACÉUTICA
CARTAGENA DE INDIAS, 2019**

**PASANTÍA EN EL ÁREA DE CONTROL FISICOQUÍMICO DE MEDICAMENTOS DE
LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S.**

RENE VANEGAS POLO

CARLOS VERGARA PEREZ
Coordinador de análisis fisicoquímicos



**UNIVERSIDAD DE CARTAGENA
FACULTAD DE CIENCIAS FARMACÉUTICAS
PROGRAMA DE QUÍMICA FARMACÉUTICA
CARTAGENA DE INDIAS, 2019**

**PASANTÍA EN EL ÁREA DE CONTROL FÍSICOQUÍMICO DE MEDICAMENTOS DE
LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S.**

RENE VANEGAS POLO

Trabajo de grado presentado como requisito para optar para el título de Químico
Farmacéutico

CARLOS VERGARA PEREZ

Coordinador de análisis fisicoquímicos de Laboratorios Synthesis

JAIRO MERCADO

Profesor Asesor



**UNIVERSIDAD DE CARTAGENA
FACULTAD DE CIENCIAS FARMACÉUTICA
PROGRAMA DE QUÍMICA FARMACÉUTICA
CARTAGENA DE INDIAS, 2019**

Nota del Jurado

Presidente del jurado

Jurado

Jurado

CARTAGENA DE INDIAS, 2019

La Universidad de Cartagena ni el jurado examinador, se hace responsable de los conceptos emitidos en el presente trabajo.

CARTAGENAS DE INDIAS, 2019

AGRADECIMIENTOS

A Dios por brindarme la oportunidad de obtener otro triunfo personal, darme salud, sabiduría y entendimiento para lograr esta meta.

A mi familia en especial a mis padres Betilda Polo Salas, Jacinto vanegas Amaris, que trascendieron a otra vida, mis hermanos Eliceth, Forelvis, Fernelis, Jamis, Jeivis Xavier, José Isaac, Roció Astrid, Sarith Vanegas Polo, mi madre adoptiva Yaneth Márquez y mi gran hermano Marlon Quintana Márquez por creer siempre en mí, por ser incondicionales, por darme su apoyo en todo momento y ante toda adversidad.

A la ilustre Universidad de Cartagena por darme la oportunidad de egresar de la prestigiosa facultad de ciencias farmacéuticas, de la cual me siento absolutamente agradecido y orgulloso.

A mi tutor Jairo Mercado y evaluador María Del Rosario Osorio Fortich por todo su apoyo, dedicación y especial atención.

A todos aquellos docentes que participaron activamente en la adquisición y transmisión de mi conocimiento, al igual que todo el personal de la facultad que fueron gestores y que permitieron el desarrollo de mi formación académica y personal en las mejores condiciones posibles.

A la profesora Lucía Álvarez Álvarez por su incondicional apoyo y además a todos mis amigos y compañeros tanto del programa de Química Farmacéutica, como de la universidad en general que hicieron parte de mi diario vivir y que contribuyeron a una estadía más amena en la facultad.

ÍNDICE DE ABREVIATURA

BPM: Buenas Prácticas de Manufactura

BP: Pharmacopeae Britanish.

ENV-EMP: Envases y Empaques.

FDA: Food and Drug Administration.

ICONTEC: Instituto Colombiano de Normas Técnicas y Certificación

INVIMA: Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamento y Alimento

OMS: Organización Mundial de la Salud

PT: Producto Terminado.

SGC: Sistema de Gestión de Calidad.

TOC: Cuantificación de Carbón orgánico en aguas

USP: Pharmacopeae de Estados Unidos.

Tabla de Contenido

1. INFORMACIÓN DEL PROYECTO.....	12
1.1. INFORMACIÓN GENERAL DE LA EMPRESA	13
2. RESUMEN.....	14
3. INTRODUCCIÓN.....	15
4. DESCRIPCIÓN DE PROYECTO.....	16
4.1. Planteamiento del problema	16
4.2. Justificación	17
5. MARCO TEÓRICO.....	18
5.1. Buenas Prácticas de Manufactura de productos farmacéuticos (BPM)	18
5.3. Criterios de aceptación para un resultado analítico	18
5.4. Documentación	18
5.6. Efectividad	19
5.7. Eficacia	19
5.8. Eficiencia	19
5.9. Especificaciones	19
5.10. Fabricación	19
5.11. Fabricante.	20
5.12. Garantía de la calidad.	20
5.13. Informe de análisis	20
5.14. Indicadores	20
5.15. Indicadores de Calidad	20
5.16. Lote.	20
5.17. Materia prima.	20
5.18. Producto terminado.	21
5.20. Sistema.	21
5.21. Producto a granel.	21
5.22. Calibración.	21
5.23. Desviación estándar relativa (RSD).	21
6. OBJETIVOS	22
6.1. Objetivo general	22

6.2.	Objetivos específicos	22
7.	METODOLOGÍA.....	23
7.1.	Universo del estudio	23
7.2.	Criterios del proyecto de pasantía.	23
7.3.	Recolección de información.	26
7.4.	Análisis y evaluación de la información	27
7.5.	Registro de la información	27
7.6.	Análisis estadístico	28
7.7.	Análisis final y conclusiones	28
7.8.	Requerimientos o herramientas de trabajo	29
7.9.	CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	29
7.10.	RESULTADO, PRODUCTOS ESPERADOS Y POTENCIALES BENEFICIARIOS	30
7.11.	PRESUPUESTO	31
8.	RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	31
8.1.	Resultados de indicadores de calidad del área de fisicoquímicos, control de calidad de Laboratorios Synthesis.	31
8.2.	Resultados de ensayos fisicoquímicos de materias primas, productos terminados de Laboratorio Synthesis.	34
8.3.	Discusión de resultados	40
9.	BIBLIOGRAFÍA.....	41

ÍNDICE DE TABLAS

<i>Tabla 1:</i> Formato de reporte analítico de materia prima, producto terminado, producto a granel, materia prima biotecnica y/o producto importado.	26
<i>Tabla 2:</i> Cronograma de actividades.....	29
<i>Tabla 3:</i> Generación de conocimiento y/o nuevos desarrollos tecnológicos.	30
<i>Tabla 4:</i> Fortalecimiento de la comunidad científica.	30
<i>Tabla 5:</i> Apropiación social del conocimiento.	30
<i>Tabla 6:</i> Presupuesto del proyecto.....	31
<i>Tabla 7:</i> Resultados de indicadores de materias primas liberadas mensualmente durante el año 2015, comparada con el plan para este año y el mismo periodo del año anterior.	31
<i>Tabla 8:</i> Resultados de indicadores de productos terminados liberados mensualmente durante el año 2015, comparada con el plan para este año y el mismo periodo del año anterior.	32
<i>Tabla 9:</i> Resultados de indicadores de material de envase y empaque liberados mensualmente durante el año 2015, comparada con el plan para este año y el mismo periodo del año anterior.	32
<i>Tabla 10:</i> Resultados de indicadores de materias prima liberadas durante el mes de enero e inicios de febrero del año 2016, comparada con el plan para este año y el mismo periodo del año anterior.	33
<i>Tabla 11:</i> Resultados de indicadores de productos terminados liberados durante el mes de enero e inicios de febrero del año 2016, comparada con el plan para año y el mismo periodo del año anterior.	33
<i>Tabla 12:</i> Resultados de indicadores de material de envase y empaque liberados durante el mes de enero e inicio febrero del año 2016, comparada con el plan para este año y el mismo periodo del año anterior.	34

ANEXOS: ÍNDICE DE FIGURAS

<i>Figura 1:</i> Reporte analítico de materia prima Almidón Glicolato de Sodio Tipo A.	34
<i>Figura 2:</i> Resultado ensayo analítico identificación de Almidón Glicolato de Sodio Tipo A por el método analítico Infrarrojo (IR).	35
<i>Figura 3:</i> Resultado de ensayo analítico límite de almidón glicolato de sodio tipo A por el método ultravioleta visible (UV).	35
<i>Figura 4:</i> Resultado ensayo analítico de valoración de almidón glicolato de sodio tipo A por el método de titulación potenciométrica.	36
<i>Figura 5:</i> Reporte analítico de producto terminado Kopodex solución oral.	36
<i>Figura 6:</i> Resultado de valoración de Kopodex Solución Oral por el método analítico Cromatografía Líquida de Alta Resolución (HPLC).	37
<i>Figura 7:</i> Reporte analítico de la materia prima Lactosa Spray Dried.	37
<i>Figura 8:</i> Resultado del ensayo analítico identificación de la materia prima Lactosa Spray Dried por el método analítico Infrarrojo (IR).	38
<i>Figura 9:</i> Resultado de ensayo analítico contenido de proteínas e impurezas de lactosa spray dried que absorben luz por el método analítico Ultravioleta Visible (UV).	38
<i>Figura 10:</i> Resultado de ensayo analítico tamaño de partículas Lactosa Spray Dried por el método analítico tamizado.	39
<i>Figura 11:</i> Resultado de ensayo analítico identificación de Lactosa Spray Dried por el método analítico Cromatografía en Capa Fina (TLC).	39

1. INFORMACIÓN DEL PROYECTO

Título del Trabajo: PASANTÍA EN EL ÁREA DE CONTROL FÍSICOQUÍMICO DE MEDICAMENTOS DE LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S.	
Investigadores	René Vanegas Polo
Correo electrónico: renevanegas2017@gmail.com	
Teléfono de contacto: 3216888957	
Nombre del Laboratorio: Laboratorio Synthesis S.A.S.	
Total de investigadores: 1	
Nombre del programa de pregrado o postgrado: Química Farmacéutica	
Ciudad: Bogotá	Departamento: Cundinamarca
Presidente del trabajo: Jairo Mercado	
Nombre completo: Jairo Mercado	Firma:
Duración del proyecto (meses): 6	
Valor total del proyecto (pesos): \$9.500.000	
Finalidad del proyecto: Para optar título de Químico Farmacéutico	
Descriptor/palabras claves: Indicador, Calidad, BPM, Ensayos Físicoquímicos.	

1.1. INFORMACIÓN GENERAL DE LA EMPRESA

Laboratorios Synthesis S.A.S nace en Paris en 1930, estableciéndose en Colombia (Bogotá D.C), en 1950, y a partir del 2009 pasa hacer parte del grupo CFR (Corporación Farmacéutica Recalcine), corporación fundada por Nicolás Weinstein Rudoy en la ciudad de Chile en el año de 1922, con el nombre de “Botica Italiana”.

Laboratorios Synthesis S.A.S es una empresa farmacéutica que busca ser el primer laboratorio Latinoamericano con presencia global e innovación propia, mediante la investigación, fabricación y comercialización de medicamentos de uso humano de alta calidad, que le permitan llegar a todos los pacientes, con tratamientos innovadores y confiables, brindando tratamientos de última generación.

Cuenta con un equipo humano competente, comprometido y capacitado, apoyado en infraestructura y tecnología de calidad, que garantizan en conjunto un mejoramiento continuo, logrando cumplir con todas las normas establecidas por los entes regulatorios, permitiéndole con esto, alcanzar altos niveles de calidad y liderazgo en el mercado farmacéutico nacional e internacional.

Dentro de su infraestructura, se encuentran áreas totalmente independientes, que cuentan con equipos diseñados de acuerdo a exigencias BPM (calibrados y calificados mediante planes preventivos), necesarios para la fabricación y/o acondicionamiento de productos sólidos, líquidos, estériles, oncológicos, homeopáticos, fitoterapéuticos, cremas y geles.

Laboratorios Synthesis S.A.S se encuentra certificado en BPM por el INVIMA, y debido a su recertificación obtenida en marzo del 2014 por la misma entidad, se avala el mantenimiento de la adecuada calidad de todos sus procesos, y le permite continuar fabricando con los más altos estándares de calidad, brindando además la confiabilidad suficiente, para ofrecer sus servicios de maquila a los laboratorios que lo requieran, como es el caso de Pfizer.

Laboratorios Synthesis S.A.S cuenta además con certificación del Sistema de Gestión de Calidad ISO 9001:2008, otorgada en el 2007 por parte del ICONTEC, con renovación en el 2010, y por BVQI desde el 2013.

Como parte fundamental de toda la estructura funcional y organizacional de Laboratorios Synthesis S.A.S, cuenta con personal técnico y profesional, distribuido en las áreas de Dirección Técnica y Aseguramiento, Producción, Control de Calidad, Mantenimiento, Recursos Humanos, Terceros, Estabilidades, Investigación y Desarrollo, entre otros.

Particularmente, el área de control de Calidad (área donde desarrollo mi práctica profesional), es la encargada de garantizar que se cumplan los lineamientos de calidad de las materias primas, productos: terminado, a granel, importado; y ensayos para terceros, mediante sus responsabilidades en el mantenimiento de las BPM, procedimientos de organización, documentación del sistema, creación de especificaciones, cumplimiento de las directrices previamente establecidos, para

brindar resultados analíticos en tiempos oportunos, manteniendo los indicadores de calidad de sus procesos.

Finalmente, Laboratorios Synthesis S.A.S consecuente a sus políticas de liderazgo regional, comercializa productos a Centro y Sur América: Guatemala, El Salvador, Honduras, Panamá, Ecuador, Republica dominicana, Costa Rica, Nicaragua, Bolivia, Chile, Paraguay, Perú y Venezuela ([Laboratorio Synthesis](#)).

2. RESUMEN

En conformidad con lo establecido en las normas BPM (Buenas Prácticas de Manufactura) descritas en el informe 32 de la Organización Mundial de la Salud y exigidas en su cumplimiento por el INVIMA (Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamento y Alimento) para la industria farmacéutica en Colombia, esta guía propende que las especificaciones de los medicamentos en su proceso de producción se alcancen permitiendo el control y aseguramiento de la calidad, y con ello la obtención de productos de calidad, seguros y eficaces ([Organización Mundial de la Salud \(OMS, 1992, p.63\)](#)).

En control de calidad se encuentran involucrados el muestreo, las especificaciones, y las pruebas y/o ensayos analíticos, como también los procedimientos de organización, documentación, y autorización que aseguren que se lleven a cabo todas las pruebas pertinentes, y que no se autorice el uso de materiales ni el despacho de productos para su venta o provisión, sin que se haya establecido que su calidad es satisfactoria. El control de calidad no se limita a las operaciones de laboratorio, sino que debe estar involucrado en todas las decisiones vinculadas con la calidad del producto ([OMS, 1992, p.73](#)).

El área de control de calidad, es fundamental para mantener los procesos de producción y comercialización. Laboratorios Synthesis S.A.S, empresa farmacéutica colombiana, consolidada en el ámbito farmacéutico en el departamento de Cundinamarca, se dedica a la producción de medicamentos no estériles (semisólidos y líquidos), maquilas a laboratorios Pfizer y Biotenick.

El objetivo de esta pasantía es apoyar al área de fisicoquímicos (control de calidad), en análisis de materias primas (excipientes, activos) productos en proceso, productos terminados y análisis a terceros, por distintas metodologías analíticas, para los cuales podemos mencionar: ensayos de identificación (por IR, UV, colorimetría), valoración (por HPLC, UV, titulación potenciométrica, valoración reactiva), contenido de agua (realizado mediante uso del titulador Karl Fischer), cuantificación de trazas (por HPLC, UV, TOC); permitiendo con ello mantener los indicadores del área, en cuanto entrega oportuna de resultados de análisis para dar cumplimiento a los requisitos pertinentes para la aprobación del uso de la materia prima o comercialización del producto terminado y/o información de la idoneidad de las materias primas a terceros (Biotenick).

Adicionalmente se realiza un estudio y/o análisis de indicadores con el fin de verificar que la entrega de los resultados de los ensayos analíticos sea oportuna y se mantenga

dentro de los parámetros estipulados en el plan para cada año, debido a que esto es fundamental para poder dar uso a una materia prima y/o liberación de productos terminados para su posterior comercialización, y, de esta manera mantener la calidad de los mismos; en el caso de que los indicadores estén por debajo del valor mínimo estipulado se realizara una inspección detallada para saber cuáles fueron los factores y/o causas involucrados, que conllevaron a obtener dichos resultados, posterior a esto realizar acciones correctivas pertinentes.

El trabajo realizado, aportará parte de los elementos requeridos para asegurar la calidad de los productos farmacéuticos manufacturados y cumplimiento de oportunidad y/o mejora en el área de control de calidad, en Laboratorio Synthesis S.A.S.

3. INTRODUCCIÓN

La vocación de la industria farmacéutica desde siempre ha sido producir medicamentos de calidad y con total garantía de seguridad. La calidad de medicamentos es primordial debido a que estos están destinados a curar la enfermedad, salvar vidas o mejorar la calidad de vida; se consigue en todos y cada uno de los pasos de su proceso de producción, desde su investigación y diseño hasta el último análisis sobre el producto final. (Salazar, 1999).

Alcanzar este nivel de calidad de los medicamentos requiere garantizar que cada una de las etapas del proceso de producción, se realiza de forma adecuada y cumpliendo aquellos parámetros normalizados de calidad (BPM), que se han establecido previamente. (Salazar, 1999).

El área de control de calidad de los laboratorios farmacéuticos, cada día es de mayor importancia para los entes reguladores nacionales, internacionales y las industrias de productos farmacéuticos, han de disponer de documentación detallada, sobre las metodologías de todos sus ensayos y procesos, de tal manera garantizar la calidad en cada una de las etapas de fabricación (OMS, 2006).

Los ensayos de control de calidad de productos farmacéuticos son por lo general análisis repetitivos de muestras de ingredientes farmacéuticos activos o de un número limitado de productos farmacéuticos, mientras que los laboratorios nacionales de control de calidad de productos farmacéuticos tienen que ser capaces de procesar una serie más amplia de sustancias y productos farmacéuticos y por lo tanto, deben aplicar una variedad más amplia de métodos de ensayo Red Panamericana de armonización de la Reglamentación Farmacéutica (PARF, 2010, p. 3).

Los laboratorios de control de calidad pueden realizar algunas o todas las actividades de control de calidad, ej: muestreo, análisis de ingredientes farmacéuticos activos, excipientes, materiales de envase y/o productos farmacéuticos, ensayos de estabilidad, ensayos contra especificaciones y ensayos de investigación (PARF, 2010, p.3).

Una de las formas de medir la productividad, eficiencia, eficacia o el desempeño de un área son los indicadores, los cuales nos facilitan información acerca de un proceso y/o procedimiento, de esta manera visualizar posibles causas que afecten el desarrollo de una actividad. (García et al, 2003, p.69)

Los indicadores de calidad se construyen a partir de la experiencia, del conocimiento sobre el área en el que se trabaja y, como es natural, respetando ciertas recomendaciones:

- ✓ Deben ser siempre fáciles de capturar.
- ✓ Deben enunciarse con objetividad y de la forma más sencilla posible.
- ✓ Deben resultar relevantes para la toma de decisiones
- ✓ No deben implicar un elevado grado de dificultad en su interpretación.
- ✓ Deben abarcar un amplio número de posibilidades.
- ✓ Debe construirse un "cuadro de mando" que permita monitorear el indicador de forma sencilla.
- ✓ Los términos usados en el indicador que puedan inducir a dudas, o sean susceptibles de diferentes interpretaciones, deben ser definidos para que todos los profesionales entiendan y midan lo mismo y de idéntica forma. (García et al, 2003, p.69)

Por tanto, el análisis de indicadores representa una herramienta necesaria que permite comparar la actividad del laboratorio frente a unos estándares preestablecidos y actuar con base a las desviaciones dentro del ciclo de mejoría continua de la gestión de la calidad (Cáceres de Maselli, 2009, p.16).

Para el estudio de los indicadores se enfocó en la entrega de los resultados de ensayos fisicoquímicos correspondientes a materias primas, productos en proceso, producto terminado, producto importado, prestación de servicios a terceros sea de forma oportuna y según lo estipulado por en el plan anual de Laboratorios Synthesis S.A.S.

4. DESCRIPCIÓN DE PROYECTO

4.1. Planteamiento del problema

La vocación de la industria farmacéutica desde siempre ha sido producir medicamentos de calidad y con total garantía de seguridad. La calidad de medicamentos destinados a curar la enfermedad, salvar vidas o mejorar la calidad de vida, se consigue en todos y cada uno de los pasos de su proceso de producción, desde su investigación y diseño hasta el último análisis sobre el producto final. (Salazar, 1999).

Alcanzar este nivel de calidad de los medicamentos requiere garantizar que cada una de las etapas de la producción se realiza de forma adecuada y cumpliendo aquellos parámetros normalizados de calidad (BPM), que se han establecido previamente. (Salazar, 1999).

Laboratorio Synthesis S.A.S., dedicado a fabricar, maquilar y comercializar productos farmacéuticos no estériles, consecuente con sus políticas de calidad y motivado por dar cumplimiento a lo establecido en las Buenas Prácticas de Manufactura y exigidos por el INVIMA, además, por responder a las necesidades de un mercado cada vez más exigente y competitivo.

Por tanto, para verificar que la calidad de cada uno de sus procesos: resultados de análisis fisicoquímicos, sea de la forma más oportuna posible y de esta manera garantizar la idoneidad del área de fisicoquímicos control de calidad.

4.2. Justificación

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud y la Food and Drug Administration (FDA), los controles de calidad constituyen una parte esencial de las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM), por lo tanto, es un elemento del programa de garantía de calidad asociada a un producto o proceso en particular [Quality Assurance of Pharmaceuticals \(QAP, 2004; OMS, 2006\)](#).

El área de control de calidad cada día es de mayor importancia para los entes reguladores nacionales, internacionales y las industrias de productos farmacéuticos, han de disponer de documentación detallada, sobre las técnicas de todos sus ensayos y procesos, de tal manera, que en cada una de las etapas de fabricación. [\(OMS, 2006\)](#).

Teniendo en cuenta lo anterior y sumado la necesidad de Laboratorios Synthesis S.A.S. de permanecer certificado por el INVIMA en BPM para la producción de medicamentos, se hace imperativo realizar un estricto control a cada producto, materias primas y procesos en las áreas de producción de medicamentos, siendo este prerrequisito para la validación de los procesos de manufactura.

También se puede mencionar que la forma de medir la realización de las actividades y/o procesos, en el área de control de calidad, se hace a través de indicadores de calidad, entre los parámetros que se tiene en cuenta para dicha medición esta entrega oportuna de resultados de análisis fisicoquímicos, dando cumplimiento de las normas establecidas para tal fin.

5. MARCO TEÓRICO

5.1. Buenas Prácticas de Manufactura de productos farmacéuticos (BPM)

Dentro del concepto de garantía de la calidad, las Buenas Prácticas de Manufactura constituyen el factor que asegura que los productos se fabriquen en forma uniforme y controlada, de acuerdo con las normas de calidad adecuadas al uso que se pretende dar a los productos, y conforme a las condiciones exigidas para su comercialización. Las reglamentaciones que rigen las BPM tienen por objeto principal disminuir los riesgos inherentes a toda producción farmacéutica que no pueden prevenirse completamente mediante el control definitivo de los productos.

Esencialmente, tales riesgos son de dos tipos: contaminación cruzada (en particular, por contaminantes imprevistos) y confusión (causada por la colocación de etiquetas equivocadas en los envases) (OMS 1992, p.29).

5.2. Control de calidad.

El control de calidad es la parte de las BPM que se refiere al muestreo, especificaciones, y ensayos, como también a los procedimientos de organización, documentación, y autorización que se aseguren que los ensayos necesarios y pertinentes realmente se efectúen; y que no se permita la circulación de los materiales, ni se autorice la venta o suministro de los productos, hasta que su calidad haya sido aprobada como satisfactoria.

El control de calidad no se limita a las operaciones de laboratorio, sino que debe estar presente en todas las decisiones concernientes a la calidad del producto. (OMS 1992, p.30).

5.3. Criterios de aceptación para un resultado analítico

Indicadores predefinidos y documentados mediante los cuales un resultado se considera que está dentro de los límites o que excede los límites indicados en la especificación.

5.4. Documentación

La importancia de la documentación de un Sistema de Gestión de Calidad (SGC) es comunicar por escrito los objetivos y propósitos de la organización sobre la calidad y demostrar si las acciones fueron consistentes con éstos.

Es importante señalar que la documentación no es un fin, sino una actividad que aporta valor a la operación y efectividad al SGC. La norma [ICONTEC ISO-9000 \(2008\)](#) precisa que la utilización de la documentación contribuye a:

- ✓ Lograr la conformidad con los requisitos del cliente y la mejora de la calidad.
- ✓ Proveer la formación apropiada.
- ✓ La repetitividad y la trazabilidad.
- ✓ Proporcionar evidencia objetiva.
- ✓ Evaluar la eficacia y la adecuación continua del SGC.

Además, la norma señala que cada organización determina la extensión de la documentación requerida y los medios a utilizar, lo cual se hace en función del tipo y tamaño de la organización, la complejidad e interacción de los procesos, la complejidad de los productos, los requisitos de los clientes, los requisitos reglamentarios que sean aplicables, la competencia demostrada del personal y el grado en el que sea necesario demostrar el cumplimiento de los requisitos del SGC (Gutiérrez, 2010).

En esencia, el objetivo de control de calidad consiste en garantizar una calidad constante del producto. (OMS 1992).

5.5. Desviación o No conformidad

Cualquier desviación o discrepancia con respecto a las especificaciones de uno o más de los elementos que conforman el sistema de gestión de calidad y que afectan la calidad, pureza y seguridad del producto y/o servicio.

No cumplimiento de un requisito específico que afecta la calidad intrínseca o extrínseca del producto, servicio o proceso; ausencia de un requisito respecto al sistema de gestión de calidad. (OMS 1992).

5.6. Efectividad

Capacidad de lograr el cumplimiento de un objetivo determinado en condiciones habituales (Cáceres de Maselli, 2009, p.9).

5.7. Eficacia

Capacidad de lograr el cumplimiento de un objetivo determinado en condiciones ideales (Cáceres de Maselli, 2009, p.9).

5.8. Eficiencia

Relación entre los resultados alcanzados y los recursos utilizados (Cáceres de Maselli, 2009, p.9).

5.9. Especificaciones

Documento que describe detalladamente las condiciones que deben reunir los productos o materiales usados u obtenidos durante la fabricación. Las especificaciones sirven de base para la evaluación de la calidad. (OMS 1992, p.25).

5.10. Fabricación

Todas las operaciones que incluyen la adquisición de materiales y productos, producción, control de calidad, autorización de circulación, almacenamiento, embarque de productos terminados y los controles relacionados con estas operaciones. (OMS 1992, p.23).

5.11. Fabricante.

Compañía que lleva a cabo las etapas de la fabricación. (OMS 1992, p.23).

5.12. Garantía de la calidad.

"Garantía de la calidad" es un concepto muy amplio que abarca todos los aspectos que individual o colectivamente influyen en la calidad del producto. Es el conjunto de medidas adoptadas con el fin de asegurar que los productos farmacéuticos sean de la calidad necesaria para el uso al que están destinados. Por tanto, la garantía de la calidad incorpora las BPM y otros factores, incluyendo aquellos que van más allá del alcance de esta guía, tales como el diseño y la elaboración del producto (OMS 1992, p.27).

5.13. Informe de análisis

Un informe de análisis incluye por lo general una descripción del (de los) procedimiento empleado, los resultados de los análisis, la discusión y las conclusiones y/o recomendaciones para una o más muestras enviadas para el análisis.

5.14. Indicadores

Son parámetros utilizados para medir el nivel de cumplimiento de una actividad o un evento (García et al., 2003, p.67).

5.15. Indicadores de Calidad

Son aquellos que se asocian a los resultados y operación de los procesos clave de una organización y se determinan con base en los factores y componentes críticos de éxito, esto es, el desarrollo de acciones concretas y los resultados finales de los procesos que garantizan el logro de los objetivos. Los indicadores de calidad miden si las acciones más relevantes que realiza la organización, contribuyen al logro de los resultados (García et al., 2003, p.68).

5.16. Lote.

Una cantidad definida de materia prima, material de envasado, o producto procesado en un solo proceso o en una serie de procesos, de tal manera que puede esperarse que sea homogéneo. En el caso de un proceso continuo de fabricación, el lote debe corresponder a una fracción definida de la producción, que se caracterice por la homogeneidad que se busca en el producto. A veces es preciso dividir un lote en una serie de sublotes, que más tarde se juntan de nuevo para formar un lote final homogéneo. (OMS, 1992, p.21).

5.17. Materia prima.

Toda sustancia de calidad definida empleada en la fabricación de un producto

farmacéutico, excluyendo los materiales de envasado. (OMS 1992, p.26).

5.18. Producto terminado.

Producto que ha sido sometido a todas las etapas de producción, incluyendo el envasado en el contenedor final y el etiquetado. (OMS 1992).

5.19. Productividad

Relación entre la producción obtenida y los recursos utilizados en un periodo de tiempo determinado (Cáceres de Maselli, 2009, p.9).

5.20. Sistema.

Patrón regulado de actividades y técnicas de acción recíproca, que se unen para formar un todo organizado. (OMS 1992).

5.21. Producto a granel.

Todo producto que ha completado todas las etapas del procesamiento; sin incluir el envasado final. (OMS 1992).

Se utiliza para evaluar el grado de dispersión de los resultados obtenidos, a fin de demostrar reproducibilidad intra-serie y entre las series fabricadas.

5.22. Calibración.

Es el conjunto de operaciones que establece, bajo condiciones, la relación entre los valores indicados por un instrumento o sistema de medición (especialmente de pesaje), registro, y control, o los valores representados por una medida material, y los correspondientes valores conocidos de un patrón de referencia. Es preciso establecer los límites de aceptación de los resultados de las mediciones (OMS, 1992).

5.23. Desviación estándar relativa (RSD).

El RSD se usa como una medida de dispersión para evaluar la distancia de los parámetros evaluados con respecto a su valor central. Para cada variable se calcula el promedio y la desviación estándar entre un mismo lote y entre diferentes lotes, a partir de estos valores se calcula el valor de RSD. (OMS, 1992).

6. OBJETIVOS

6.1. Objetivo general

Apoyar en el proceso de control de calidad, garantizando la calidad de los medicamentos; antes, durante y después de su manufactura en Laboratorios Synthesis S.A.S.

6.2. Objetivos específicos

- Garantizar a través de los indicadores, la calidad de los medicamentos se mantenga dentro de los parámetros normalizados de calidad establecidos por el área de control de calidad, Laboratorios Synthesis S.A.S.
- Mantener los estándares de calidad establecidos por laboratorios Synthesis S.A.S.
- Aplicar los distintos conocimientos para el desarrollo de las metodologías analíticas, para obtener resultados idóneos y oportunos en los distintos ensayos analíticos en Laboratorios Synthesis S.A.S.
- Apoyar en el mejoramiento continuo, durante el proceso control de calidad, con el fin de garantizar la calidad de los productos, basados en resultado histórico de análisis fisicoquímicos de las materias primas, producto a granel y/o producto terminado, manufacturados por el laboratorio.

7. METODOLOGÍA

7.1. Universo del estudio

Laboratorio Synthesis cuenta con cuatro sectores de trabajo en el área de control de calidad; central pesada, cromatografía, documentación y otros equipos.

7.2. Criterios del proyecto de pasantía.

Durante el periodo de la pasantía, se realizó análisis a materias primas, producto en proceso, producto terminado, productos importados, materias primas biotecnick, para las cuales se realizaran los respectivos ensayos analíticos: características organolépticas (aspecto, color, olor, textura); valoración por HPLC y/o UV, valoración reactiva; identificación por IR, UV y/o colorimetría; titulación potenciométrica, densidad, pH, contenido de agua por Karl Fisher, trazas por UV y/o TOC, impurezas por UV y/o HPLC, viscosidad, índice de refracción, índice de acidez, índice de saponificación, contenido de: cloruros, sulfatos, hierro, metales pesados; tamaños de partículas por tamizado, solubilidad, disolventes residuales por cromatografía de gases. (OMS, 2006).

El reporte de resultados de análisis de materias primas, productos terminados, productos a granel, materias primas biotecnick, productos importados; es verificado por el analista de documentación encargada de inspeccionar toda documentación de ensayos analítico emitida por el área de control de calidad, teniendo como requisito el buen diligenciamiento del formato, los cálculos estén correctos, seguido este paso, la aprobación de los resultados será realizado por el coordinador del área fisicoquímicos.

La selección de las materias primas a realizar los ensayos analíticos, será realizada por el coordinador del área de fisicoquímicos de acuerdo al ingreso de las mismas a la de bodega de almacenamiento del laboratorio. Para el presente documento tome dos materias primas y un producto terminado, con el fin de exponer los ensayos realizados para los mismos. Por tanto, se realizó los distintos ensayos fisicoquímicos para las materias primas Lactosa Spray Dried y Almidón Glicolato de Sodio Tipo A (características organolépticas, pH, valoraciones, identificaciones, impurezas, contenido de agua, cenizas, viscosidad y/o metales pesados), siguiendo las técnicas establecidas por la farmacopea americana (USP) o en su defecto la British Pharmacopea (BP). (OMS, 2006).

Para el caso de productos: a granel, terminado; también es asignado por el coordinador de fisicoquímico, en este caso Kopodex Solución Oral se realizó análisis fisicoquímicos tales como (características organolépticas, valoración, impurezas, contenido de agua), tomando como guía las técnicas analíticas contempladas en la Farmacopea Americana (USP) y British Pharmacopea (BP) (OMS, 2006).

Para las materias primas de biotenick, estas, al igual que las anteriores son asignadas por el coordinador de fisicoquímicos para posterior realización de ensayos fisicoquímicos (características organolépticas, densidad, PH, índice de acidez, índice de refracción).

Los productos importados también son asignados por el coordinador de fisicoquímicos, para realizar ensayos analíticos (pH, características organolépticas, disolución: para productos en polvos liofilizados) (OMS, 2006).

Una vez realizados los distintos ensayos analíticos, los resultados se registró en un formato de reporte de materia prima, producto terminado y/o materias primas biotenick y posterior ingreso de resultados en el Sistema de Aplicación de Procedimientos (SAP) y revisiones en sistema operativo previo: BPCS.

Los indicadores de calidad es una forma de realizar una medida de la efectividad, eficacia, productividad de control de calidad se basa en la entrega de resultados de análisis fisicoquímicos de materias primas, productos terminados, en un tiempo oportuno y/o establecido por el laboratorio; para tal caso, en las materias primas se tiene en cuenta el número de materias compradas mensualmente por el laboratorio, es decir, las que ingresan y el requerimiento de las mismas en el proceso de manufactura. Para el caso de las materias primas no debe exceder un tiempo máximo de 10 (diez) días, para la entrega de los resultados.

Por tanto, este dato se registra en términos de porcentajes de materias primas liberadas en el tiempo oportuno y se tiene en cuenta para realizar el estudio de indicadores de calidad.

En cuanto a liberación de productos terminados está estipulado un tiempo máximo de 8 (ocho) días, teniendo en cuenta la producción y la demanda que este se requiera desde la parte comercial, es decir, la cantidad de productos elaborados y la cantidad de productos que se debe liberan en este lapso de tiempo.

Para lo cual este se registra en términos de porcentaje de producto terminado liberado en tiempo oportuno y se tiene en cuenta para realizar el estudio de indicadores de calidad.

Adicionalmente se realizó una comparación entre los porcentajes obtenidos en tiempo real o año vigente, con el plan estipulado para ese año y el mismo periodo del año anterior.

De los cuales tome como muestras representativas dos materias primas para realizar el informe final donde incluyen resultados cromatográficos (HPLC), UV, infrarrojo (IR) para evidenciar el trabajo realizado durante este periodo de pasantías en el laboratorio Synthesis S.A.S.

Adicionalmente realice un estudio de indicadores de calidad en el área de control de calidad con el fin de evidenciar el correcto desarrollo del proceso análisis fisicoquímicos y por ende los parámetros de entrega oportuna, eficiencia, eficacia;

durante el periodo agosto 2015 a febrero 2016. Estos indicadores están fundamentados en un plan anual asignado por la dirección técnica, con la cual se traza una meta o estándares a cumplir, los cuales se expresan en términos de porcentajes con respecto a los resultados obtenidos en los ensayos realizados.

Posteriormente se analizó los resultados y el comportamiento histórico de los indicadores del año anterior para el mismo periodo, con el fin de soportar propuestas y oportunidades de mejora, con énfasis en los tiempos de entrega oportuno de resultados de análisis fisicoquímicos de materias primas, productos: terminados, a granel, importados, servicios a terceros manteniendo los parámetros de calidad.

Para el cual tenemos los siguientes valores mínimos de indicadores para cada uno de los ítems citados:

- ✓ Porcentajes de materias primas liberadas mensualmente por el área de fisicoquímicos, control de calidad de Laboratorio Synthesis, en tiempo oportuno. El cual tiene un valor de indicador meta mínimo de 92,00%.
- ✓ Porcentajes de productos terminados liberados mensualmente por el área de fisicoquímicos, control de calidad de Laboratorio Synthesis, en tiempo oportuno. Se le ha asignado un valor de indicador meta mínimo de 96,00%.
- ✓ Porcentaje de material envases y empaque liberados mensualmente por el área de fisicoquímicos, control de calidad de Laboratorio Synthesis, en tiempo oportuno. Tiene un valor de indicador meta mínimo de 95,00%

Además, estos indicadores fueron comparados con los resultados de los indicadores mensuales del año anterior y el plan estipulado para el año vigente.

Los resultados de estos indicadores de calidad facilitan la toma de decisiones porque proporcionan información relevante en tiempo real sobre la situación y evolución de una organización, proceso o evento, de la eficiencia en la gestión por procesos para alcanzar los objetivos previstos ([ISO 9001, 2015](#)).

Tabla 1: Formato de reporte analítico de materia prima, producto terminado, producto a granel, materia prima biotecnica y/o producto importado.

Nombre del material _____	Numero análisis _____
Nombre genérico _____	Compra local _____
	Importación _____
Código _____	Fecha de análisis _____
Lote _____	Tamaño _____
Proveedor _____	

Ensayos	Especificaciones	Resultados
Color		
Olor		
Límite de cloruros		
Ph		
Gravedad especifica		
Viscosidad		
Rotación óptica		
Acidez o alcalinidad		
Residuo de incineración		
Perdida de por secado		
Metales pesados		
Límite de sulfatos		
Límite de hierro		
Identificación		
Solubilidad		
Valoración		

Observaciones	
Fecha de fabricación	
Fecha de vencimiento	Analista
Fecha de reanálisis	Vobo
Código de especificaciones	
Código método analítico	Fecha

7.3. Recolección de información.

Se tuvo en cuenta la información consignada en la farmacopea americana (USP) y la farmacopea británica (BP) respecto a las técnicas y metodologías analíticas utilizadas en cada caso, en la cual están planteadas las especificaciones que deben cumplir las

materias primas, productos a granel y/o terminados, que se debe tener en cuenta para la realización de los distintos controles fisicoquímicos, descritos en las farmacopeas ya mencionadas ([OMS, 2006](#)).

Por otro lado, en el caso de las materias primas de biotecnología, las especificaciones están estipuladas en las metodologías analíticas suministradas por el antes mencionado.

Para ambos casos se tiene en cuenta la información suministrada en el certificado del proveedor.

En cuanto a los indicadores de calidad de liberación de materias primas y liberación de productos terminados del área de control de calidad será suministrado por la dirección técnica para posterior análisis y evaluación.

7.4. Análisis y evaluación de la información

- Utilizar herramientas estadísticas como: promedio, desviación estándar (SD), desviación estándar relativa (RSD) y las gráficas de control para generar los informes de los análisis realizados a las materias primas, producto terminado y a granel.
- Verificar que los resultados obtenidos de los distintos ensayos de la materia prima, producto terminado se encuentran dentro de los límites o especificaciones de control establecidos.
- Comparar los resultados obtenidos con revisiones anteriores (cuando sea necesario).
- Realizar análisis de resultados y conclusiones, resumiendo hallazgos y recomendando cambios si se requiere.
- Evaluar cambios sobre las técnicas, especificaciones si es necesario.
- Proponer posibles acciones a tomar frente a las diferentes situaciones encontradas acerca de una no conformidad en los resultados, especificaciones y/o técnicas analíticas.
- Analizar los resultados de indicadores históricos, con el fin de verificar el cumplimiento de las metas estipuladas en el plan anual para dicho año.

7.5. Registro de la información

Toda la información se registró mediante uso de formatos de reportes, hojas de cálculo

validadas, y en sistemas de aplicación de procedimientos, donde se consignarán la información correspondiente a los distintos ensayos analíticos: valoraciones (ya sea por HPLC, UV titulación), identificaciones (utilizando IR, pruebas de reacción), contenido de metales pesados (colorimetría), junto al código de procedimientos involucrado: los resultados, los límites y las especificaciones, cuando corresponda.

7.6. Análisis estadístico

De acuerdo con los datos cuantitativos tabulados, se realiza gráficas de tendencia, desviación estándar relativa (RSD), y promedio, en hojas de cálculos validadas y/o manualmente.

Por tanto, estas actividades son imperativas en la ejecución de los procesos desarrollados en el área de fisicoquímicos control de calidad, estableciéndose las tendencias, capacidad y aptitud de los mismos, de acuerdo con los resultados obtenidos.

Se determinará, además, porcentualmente el cumplimiento y no cumplimiento de algunas especificaciones, brindando aseguramiento de la calidad de las materias primas, productos: terminado, a granel e importados, servicios a terceros.

7.7. Análisis final y conclusiones

Para controles a productos: en proceso, terminado, además de los análisis fisicoquímicos se tiene en cuenta el rendimiento, y se amplía el análisis estadístico mediante argumentación escrita, detallando y concluyendo respecto a los resultados obtenidos, en caso de resultados anómalos respecto a las especificaciones e información cualitativa (algunos controles en proceso y producto terminado), por tanto se realiza análisis y conclusiones, acerca del cumplimiento de las especificaciones establecidas para los distintos ensayos fisicoquímicos.

Ninguna materia prima, producto terminado, análisis a terceros: biotecnick y/o productos importados deberá ser liberado para la venta o uso, sin la aprobación del cumplimiento de las especificaciones que certifiquen que cuenta con todos los lineamientos de calidad: esto es realizado por el coordinador de fisicoquímicos, en donde se evidencia que cumple con los requerimientos de calidad establecido para su utilización y/o comercialización (OMS, 2006).

En el caso de controles de cambio y no conformidades, se evaluará que las tareas implantadas hayan sido realizadas en los periodos establecidos, y que toda la documentación relacionada, se encuentra correctamente actualizada, comprobando la fecha de cierre de los cambios y/o no conformidades.

A través de los indicadores podemos verificar el cumplimiento de los parámetros estipulados en el proceso de entrega de resultados de ensayos fisicoquímicos se encuentre dentro los límites planteados en el plan anual, con lo cual si este no cumple se tomó acciones correctivas pertinentes para este caso, buscando las causas que

conllevaron a obtener tal resultado.

7.8. Requerimientos o herramientas de trabajo

- Software - Pc: Excel, Word y Power point.
- Información del área de control de calidad.
- Información sobre calificación de equipos.
- Información validación de técnicas y metodologías analíticas.
- Carpetas de validaciones.
- Información del sistema SAP / BPC'S

7.9. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Tabla 2: Cronograma de actividades

	Mes 1				Mes 2				Mes 3				Mes 4				Mes 5				Mes 6			
ACTIVIDADES	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
Revisión bibliográfica																								
Capacitación e inducción al puesto de trabajo.																								
Ensayos analíticos a materias primas, productos: en proceso y/o granel, terminado, materias primas biotecnick, productos importados; asignados por el coordinador de fisicoquímicos.																								
Análisis y comportamiento históricos de indicadores																								
Comité (reuniones)																								
Elaboración y presentación de informe final																								

7.10. RESULTADO, PRODUCTOS ESPERADOS Y POTENCIALES BENEFICIARIOS

Tabla 3: Generación de conocimiento y/o nuevos desarrollos tecnológicos.

RESULTADO	INDICADOR	BENEFICIARIO
Área de control de calidad de Laboratorios Synthesis S.A.S.	Diligenciamiento de los formatos de análisis fisicoquímicos de certificación de la calidad de materias primas, productos: a granel, terminado e importados; servicios a terceros. Cumplimiento de los requisitos para la realización de los distintos ensayos analíticos en laboratorio Synthesis.	<ul style="list-style-type: none"> • Laboratorios Synthesis. • Universidad de Cartagena.

Tabla 4: Fortalecimiento de la comunidad científica.

RESULTADO	INDICADOR	BENEFICIARIO
Formación investigativa de 1 estudiante de pregrado.	Trabajo de grado para optar por el título de Químico Farmacéutico	Laboratorio Synthesis S.A.S. y Universidad de Cartagena.

Tabla 5: Apropiación social del conocimiento.

RESULTADO	INDICADOR	BENEFICIARIO
Realización de análisis fisicoquímicos e indicadores en el área de control de calidad de Laboratorios Synthesis.	Demostrado documentalmente, la calidad de las materias, productos importados que ingresan en el laboratorio. Productos terminados y materias primas biotecnick con calidad.	<ul style="list-style-type: none"> • Laboratorios Synthesis S.A.S • Comunidad general

7.11. PRESUPUESTO

Tabla 6: Presupuesto del proyecto.

Concepto	Valor
Equipos	1.000.000
Recurso humano	5.000.000
Pruebas	3.000.000
Papelería	200.000
Imprevisto	300.000
Total	9.500.000

8. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

8.1. Resultados de indicadores de calidad del área de fisicoquímicos, control de calidad de Laboratorios Synthesis.

Tabla 7: Resultados de indicadores de materias primas liberadas mensualmente durante el año 2015, comparada con el plan para este año y el mismo periodo del año anterior.

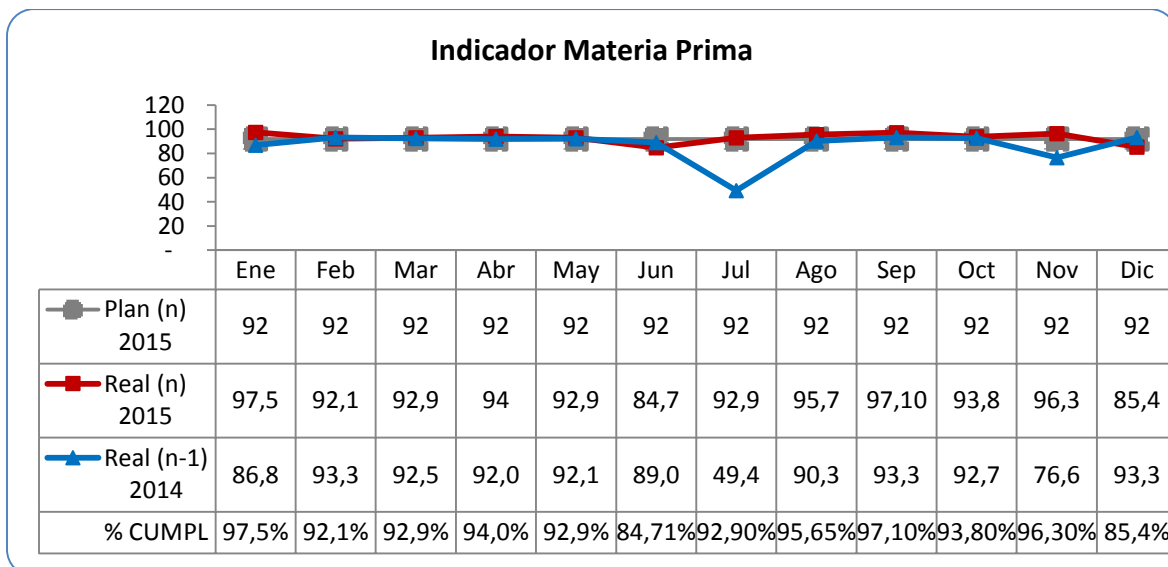


Tabla 8: Resultados de indicadores de productos terminados liberados mensualmente durante el año 2015, comparada con el plan para este año y el mismo periodo del año anterior.

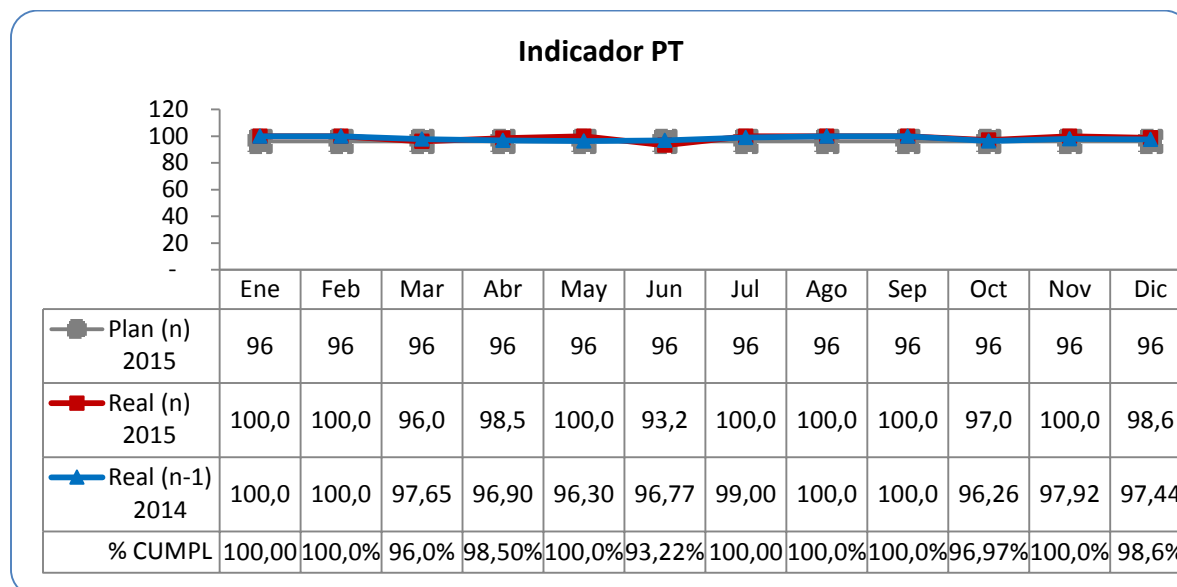


Tabla 9: Resultados de indicadores de material de envase y empaque liberados mensualmente durante el año 2015, comparada con el plan para este año y el mismo periodo del año anterior.

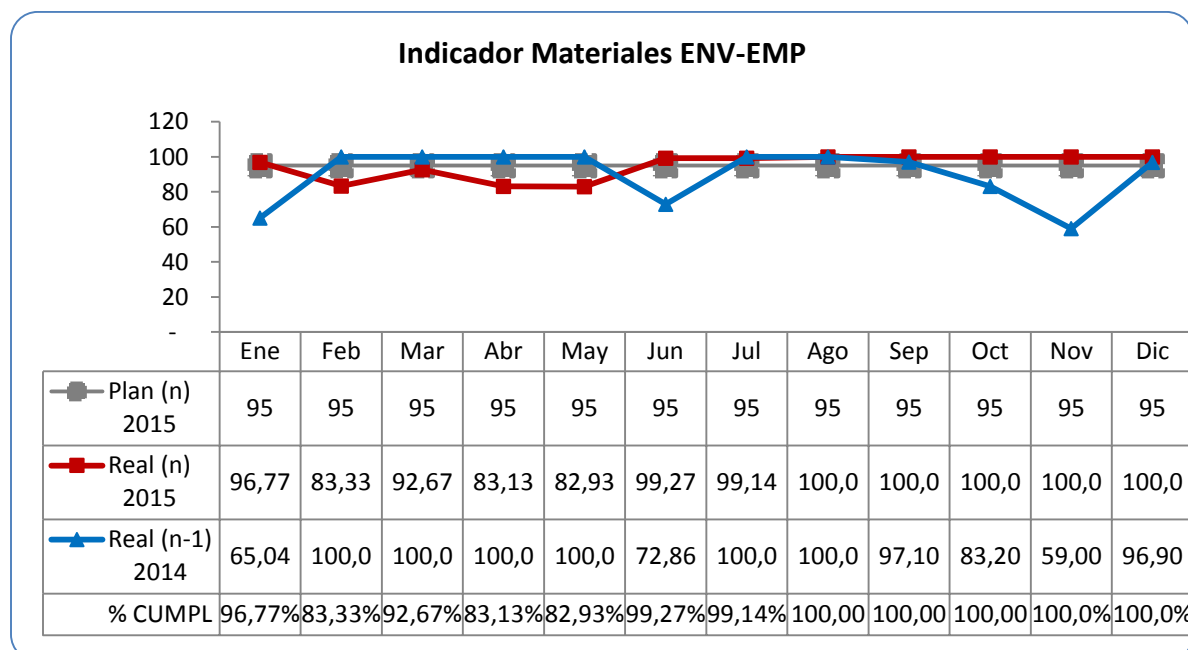


Tabla 10: Resultados de indicadores de materias prima liberadas durante el mes de enero e inicios de febrero del año 2016, comparada con el plan para este año y el mismo periodo del año anterior.

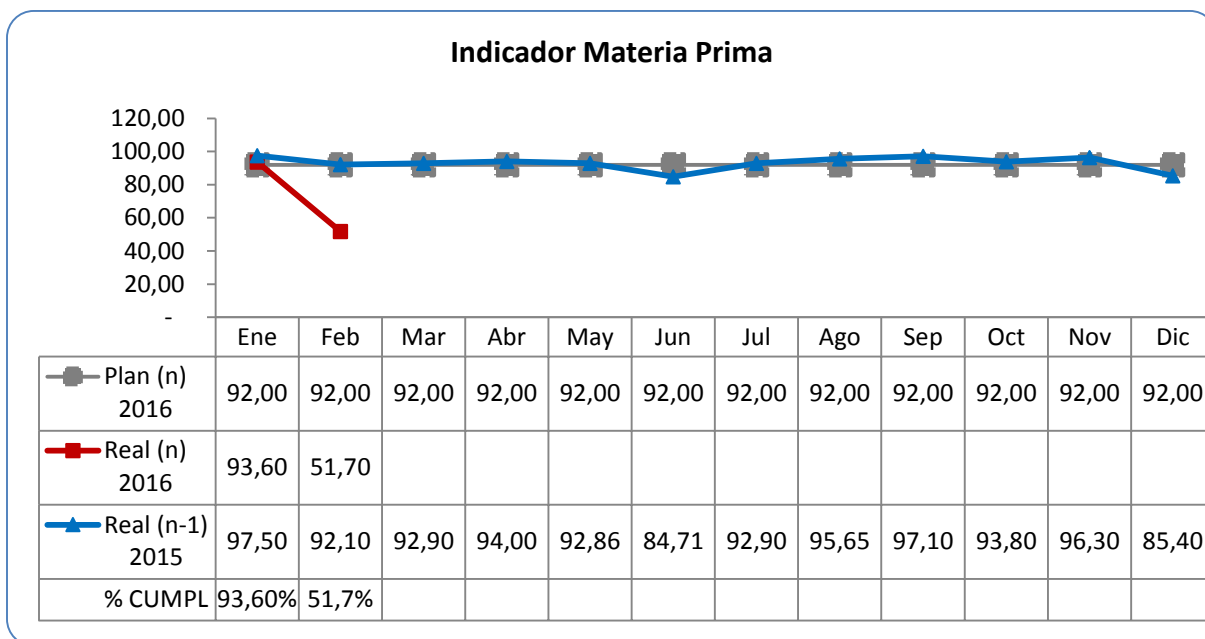


Tabla 11: Resultados de indicadores de productos terminados liberados durante el mes de enero e inicios de febrero del año 2016, comparada con el plan para año y el mismo periodo del año anterior.

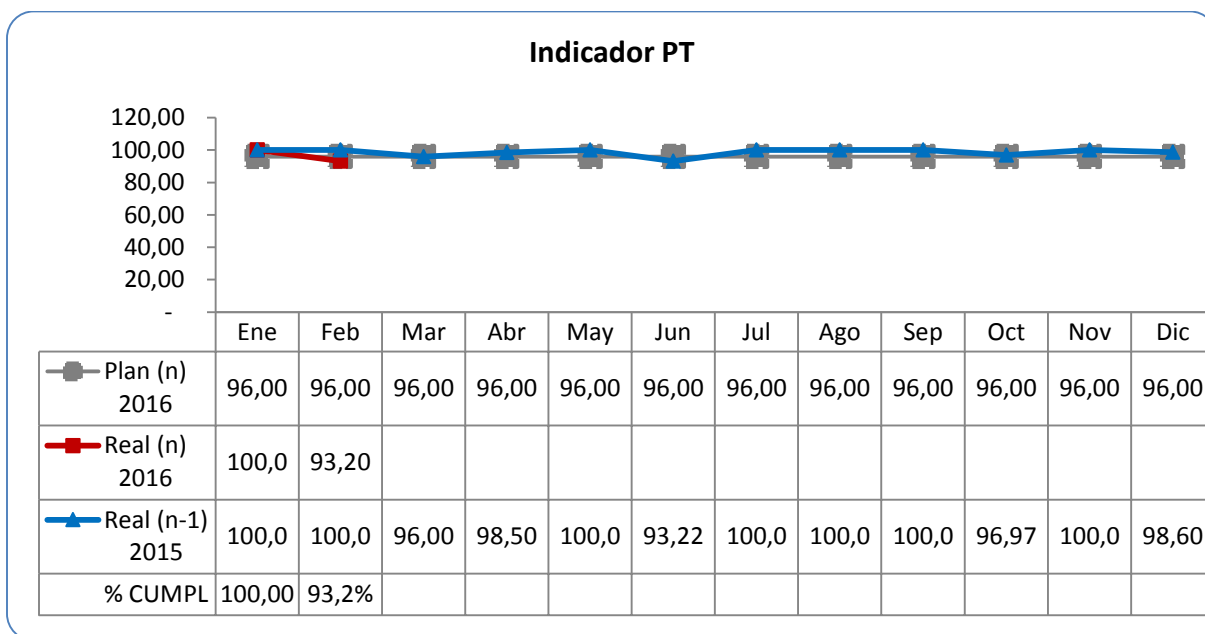
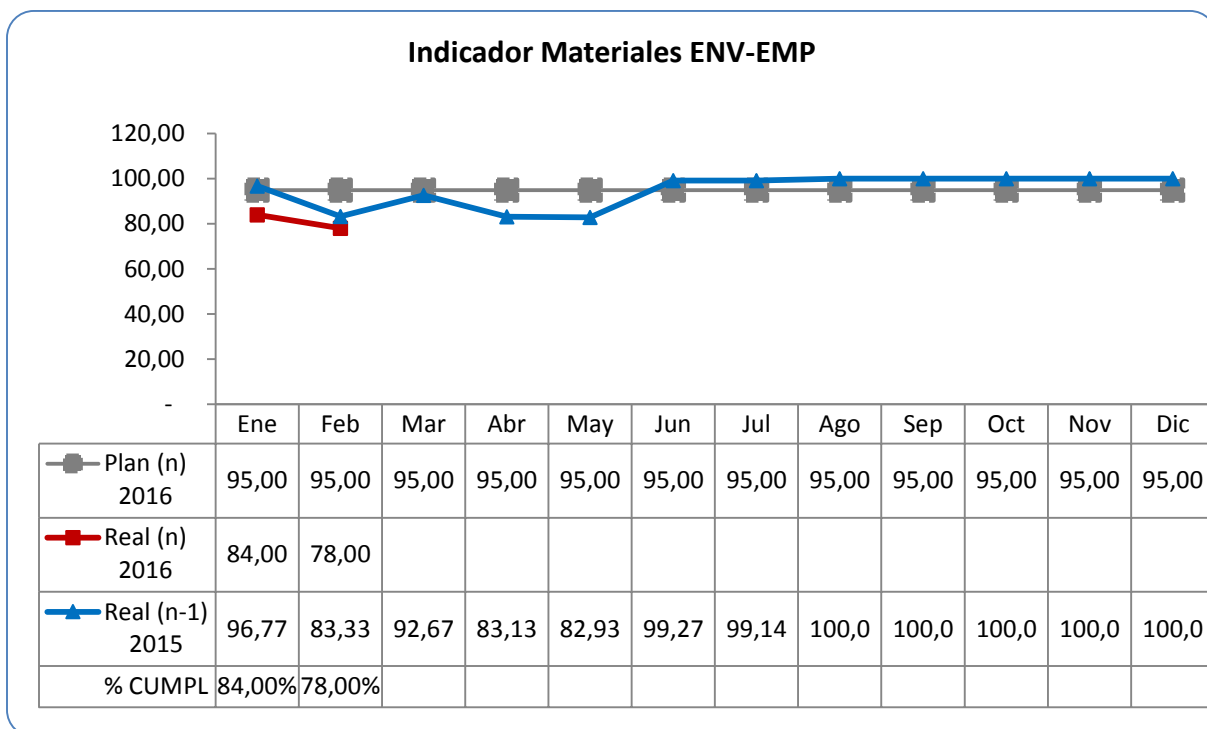


Tabla 12: Resultados de indicadores de material de envase y empaque liberados durante el mes de enero e inicio febrero del año 2016, comparada con el plan para este año y el mismo periodo del año anterior.



8.2. Resultados de ensayos fisicoquímicos de materias primas, productos terminados de Laboratorio Synthesis.

Anexos.

SYNTHESIS
Cra 44 N° 200-73 Corra 3692222 fax 3093645 Bogotá D.C. Colombia

REPORTE ANALITICO DE MATERIA PRIMA

FSY-CC01-083 VERSION 00

Nombre Material	ALMIDON GLICOLATO DE SODIO TIPO A		Análisis No.	201577	Fecha de Análisis	2015-01-22
Nombre Genérico	ALMIDON GLICOLATO DE SODIO		Compra Local			
Código materia prima	1001511		Importación			
Lote No.	400 6743		Tamaño	50 kg		
Proveedor	UNIKED BVMHEG S.A.S.					

ENSAYOS	ESPECIFICACIONES	RESULTADOS
Aspecto	Poivo de fluido relativamente libre	Poivo de fluido relativamente libre
Color	Bianco	Bianco
Olor	Inodoro	Inodoro
Límite de cloruro de sodio	No más de 7,0%	4,2%
Límite de glicolato de sodio	La absorbanza de la solución muestra es no mayor que la de la solución estándar (2,0%)	cumpl
pH	5,0 - 7,5	6,2
Pérdidas por secado	Máximo 10,0%	4,4%
Disolventes residuales	Etanol: Máximo 5000 ppm	
Metas pesados (Oficial hasta 01-dic-2015)	Máximo 20 ppm	2 20 ppm
Límite de hierro	El color de la solución a partir de la solución muestra es de un tono rosado no más intenso que el de la solución a partir de la solución estándar (0,002%)	cumpl

ENSAYOS	
Identificación	A (IR): El Espectro IR de la muestra corresponde con el espectro IR del estándar: <i>cumpl</i> B: Una solución acidificada del artículo cambia de color azul a violeta con la adición de yodo y yoduro de potasio SR 1: <i>cumpl</i> C: Se forma un precipitado denso: <i>cumpl</i> D: Imparte un color amarillo intenso a una llama no luminosa: <i>cumpl</i>
Solubilidad	Una dispersión al 2% (p/v) en agua fría sedimenta y en reposo forma una capa altamente hidratada: <i>cumpl</i>
Valoración	Sodio
Especificación	2,8% - 4,2%
Resultado	3,4%

Observaciones:

F. Fabricación: 25/7-06
F. Vencimiento: 25/2-24
F. Remisión: 25/02-2015
Código especificaciones: ESMP-CC-168-7
Código Método analítico: TAMP-CC-168-8

Revisión del formato: *Roed* Fecha: 2015.05.22

Analista: *Sulay O. VoBo*
Fecha: 2015-01-22

Figura 1: Reporte analítico de materia prima Almidón Glicolato de Sodio Tipo A.

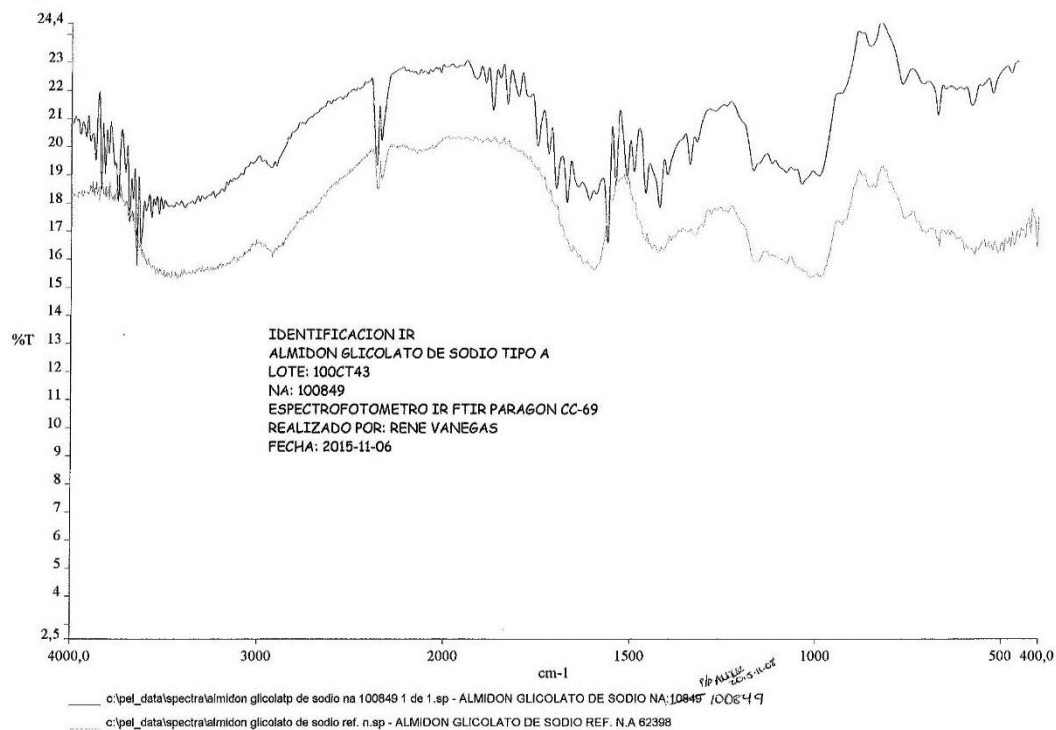


Figura 2: Resultado ensayo analítico identificación de Almidón Glicolato de Sodio Tipo A por el método analítico Infrarrojo (IR).

Método: LIMITE DE GLICOLATO DE SODIO EN ALMIDON.mfx (Long(s) de onda)
 Última modific.: 24/01/2012 04:23:56 p.m. por DIANA BECERRA RODRIGUEZ
 Espectrofotómetro: Evolution 60
 Número de serie: 2Q2M124001
 Firmware: 2.001
 Medida: 20/11/2015 05:36:06 p.m. por GERALDINE CUELLAR
 Archivo resultado: 2015-11-20 GC.rfx

Muestra: STD ÁCIDO GLICÓLICO
 540 nm
 0,398 A

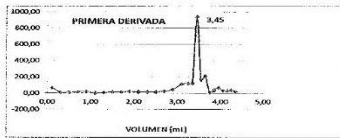
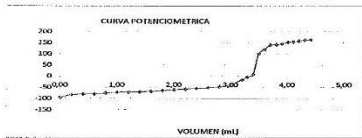
Muestra: MTRA 1 ALMIDON GLICOLATO DE SODIO N.A 100849
 540 nm
 0,056 A

Muestra: MTRA 2 ALMIDON GLICOLATO DE SODIO N.A 100849
 540 nm
 0,091 A

Figura 3: Resultado de ensayo analítico límite de almidón glicolato de sodio tipo A por el método ultravioleta visible (UV).

Volumen (mL)	mV	Almidón (mg)	Titulante (mL)	Equivalencia (mL)	Equivalencia (mg)
0,00	-99	0,00	0,00	0,00	0,00
0,20	-83	0,20	0,20	0,20	0,20
0,40	-81	0,40	0,40	0,40	0,40
0,60	-79	0,60	0,60	0,60	0,60
0,80	-78	0,80	0,80	0,80	0,80
1,00	-77	1,00	1,00	1,00	1,00
1,20	-77	1,20	1,20	1,20	1,20
1,40	-71	1,40	1,40	1,40	1,40
1,60	-68	1,60	1,60	1,60	1,60
1,80	-65	1,80	1,80	1,80	1,80
2,00	-61	2,00	2,00	2,00	2,00
2,20	-58	2,20	2,20	2,20	2,20
2,40	-55	2,40	2,40	2,40	2,40
2,60	-52	2,60	2,60	2,60	2,60
2,80	-47	2,80	2,80	2,80	2,80
3,00	-38	3,00	3,00	3,00	3,00
3,20	-16	3,20	3,20	3,20	3,20
3,30	-4	3,30	3,30	3,30	3,30
3,40	8	3,40	3,40	3,40	3,40
3,50	102	3,50	3,50	3,50	3,50
3,60	119	3,60	3,60	3,60	3,60
3,70	149	3,70	3,70	3,70	3,70
3,80	141	3,80	3,80	3,80	3,80
3,90	145	3,90	3,90	3,90	3,90
4,00	150	4,00	4,00	4,00	4,00
4,10	153	4,10	4,10	4,10	4,10
4,20	158	4,20	4,20	4,20	4,20
4,30	162	4,30	4,30	4,30	4,30
4,40	164	4,40	4,30	4,30	4,30

VOLUMEN MUESTRA	3,45
(N) REAL TITULANTE	0,104
(N) TEORICA TITULANTE	0,1000
PESO MUESTRA (mg)	500,1
PESO MUESTRA (g)	0,5001



REALIZADO POR: REINE VANEGAS

REVISADO POR: SUILAY URIBE

Figura 4: Resultado ensayo analítico de valoración de almidón glicolato de sodio tipo A por el método de titulación potenciometrica.

SYNTHESIS LABORATORIOS REPORTE ANALITICO PRODUCTO TERMINADO

Cra 44 N° 20C-73 Com 3692222 fax 3693545 Bogotá D.C. Colombia

Nombre Material: **KOPODEX SOLUCION ORAL** FSY-CC01-082 VERSION 00
 Nombre Genérico: **LEVETIRACETAM**
 Código: **2004052** Análisis No. **0367** Fecha de Análisis **2015-09-29**
 Lote No: **96442** Tamaño: **240 L**
 Fecha de Fabricación: **2015-09-29**

ENSAYOS	ESPECIFICACIONES	RESULTADOS
Aspecto	Líquido levemente viscoso, translúcido.	Líquido levemente translúcido, viscoso.
Color	Levemente Amarillento	Levemente Amarillento
Olor	Característico a plátano	Característico a plátano
pH	4,80 - 6,30	5,47
Gravedad específica	1,10 - 1,19	1,15
Viscosidad	40 cP - 180 cP	190 cP
Impurezas orgánicas	Levetiracetam ácido < 0,300%	0,075%
	Cualquier producto de degradación no especificado < 0,100%	0,077%
	Impurezas totales < 1,000%	0,077%
Limite de Dietilenglicol y Etilenglicol	Dietilenglicol: No más de 0,10%	< 0,10%
	Etilenglicol: No más de 0,10%	< 0,10%
Disolventes residuales	Etanol: Máximo 5000 ppm	101,77ppm

ENSAYOS	
Identificación	HPLC (El tiempo de retención del pico principal de la solución muestra corresponde al de la solución estándar, según se obtienen en la valoración): <i>Comp.</i>
Valoración	Metilparabeno sódico
Especificación	0,128 g/100 mL - 0,165 g/100 mL (85,0% - 110,0%)
Resultado	0,143 g/100 mL (95,3%)
Valoración	Propilparabeno sódico
Especificación	0,013 g/100 mL - 0,017 g/100 mL (85,0% - 110,0%)
Resultado	0,015 g/100 mL (92,5%)
Valoración	Levetiracetam
Especificación	90,00 mg/100 mL - 110,00 mg/mL (90,0% - 110,0%)
Resultado	101,55 mg/100 mL (101,5%)

Observaciones: **PI 5A7427 - 5A7428**

F. Vencimiento: **2017-09**

Código Especificación: **ESPT-ID-214-8**

Código Método analítico: **TAPT-ID-285-10**

Analista: **Reine Vanegas** / **Sulay Uribe**

Fecha: **2015-10-04**

Revisión del formato: **Roca** Fecha: **2015-07-13**

LABORATORIOS SYNTHESIS APROBADO CONTROL DE CALIDAD

Figura 5: Reporte analítico de producto terminado Kopodex solución oral.

LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S				Hoja de Cálculo							
DEPARTAMENTO DE CONTROL DE CALIDAD				Valoración HPLC PT (CC)							
VALORACIÓN DE LEVETIRACETAM				HC-CC-01-002							
PRODUCTO	KOPODEX Solución ORAL	PRESENTACION	N/A								
NÚMERO DE LOTE	96442	TIPO DE ENVASE	N/A								
ESPECIFICACIÓN	ESPT-ID-214 B	TIEMPO DE ANÁLISIS	N/A								
TECNICA ANALITICA	TAPT-43-205-10	FECHA INICIAL	2015-10-02								
FECHA DE ANÁLISIS	2015-10-02	ALMACENAMIENTO	N/A								
NOMBRE STD	LEVETIRACETAM			ALICUOTA (mL)	VOLUMEN FINAL						
LOTE/ N.A	40689 S			1a Dilución	1,0mL						
POTENCIA	99,80% B.H			2a Dilución	1,0mL						
				3a Dilución	1,0mL						
				1a Dilución	1,0mL						
				2a Dilución	1,0mL						
				3a Dilución	1,0mL						
				CONTENIDO DEL P.A EN EL PRODUCTO 100,00 mg							
				PESO PROMEDIO/PESO OPTIMO/VOLUMEN 1,00 mL							
				MÚLTIPLO ADICIONAL 1,150							
				DIVISOR ADICIONAL 1,000							
LEVETIRACETAM											
ESTÁNDAR			MUESTRAS								
DATOS-STD	PESO (mg)	ÁREAS	PROMEDIO	RSD	MUESTRAS	PESO (mg)	PESO (g)	ÁREAS	RESULTADO	RESULTADO MTAS	PROMEDIO GENERAL
ESTÁNDAR	20,2 mg	2571378	2589565	0,4 %	MUESTRA 1	1,0 mg	1,1667 g	2549159	97,80 %	97,8 %	98,1 %
		2594879			MUESTRA 2	1,0 mg	1,1680 g	2560419	98,12 %	98,2 %	
		2596233			MUESTRA 3	1,0 mg	1,2187 g	2564945	98,30 %	98,3 %	
		2594091					2677783	98,35 %			
		2591746					2676531	98,31 %			
CORRELACIÓN DE ESTÁNDARES											
ESTÁNDARES	PESO (mg)	ÁREA	CORRELACIÓN 1-STD 2	STD		FÓRMULA DE CÁLCULO		% RSD	ESPECIFICACIÓN SUPERIOR	ESPECIFICACIÓN INFERIOR	
ESTÁNDAR 1	20,2 mg	2589565	100 %			AmL x Wstd x Pstd x Dil Mta x FM 2 x WPromedio x Mult adicional			110,0 %		
ESTÁNDAR 2	20,1 mg	2476420				AsLd x Wmt x Dil Std x PM 1 x Contenido Activo x DIV adicional			90,0 %		
Resultado	Observaciones							Realizado por:	VoBo		
98,1%	Justificación de múltiplo adicional: <i>Densidad del producto</i>							<i>Bana Vanegas</i>	<i>Sulay U</i>		
CUMPLE	Análisis no válido: No cumple con la correlación entre estándares							RENE VANEGAS	SULAY URIBE		

Figura 6: Resultado de valoración de Kopodex Solución Oral por el método analítico Cromatografía Líquida de Alta Resolución (HPLC).

ENSAYOS			ESPECIFICACIONES			RESULTADOS		
Aspecto	Polvo de libre fluidez		Blanco		Polvo de libre fluidez			
Color	Blanco		Blanco		Blanco			
Rotación Óptica	+ 54,4° a + 55,9° S.A a 20°		54,8° S.A a 20°		54,8° S.A a 20°			
Acidez o Alcalinidad	La solución es incolora y se requiere no más de 0,4 mL de hidróxido de sodio 0,1 N para producir un color rosado o rojo		Cumple.		Cumple.			
Pérdida de Secado	No más de 1,00 %		0,33%		0,33%			
Determinación de agua	4,5% - 5,5%		5,2%		5,2%			
Residuos de Incineración	No más de 0,10 %		0,03%		0,03%			
Metales Pesados	No más de 5 µg/g		< 5 µg/g		< 5 µg/g			
Proteínas e impurezas que absorben Luz	210 nm - 220 nm ≤ 0,25		0,05		0,05			
	270 nm - 300 nm ≤ 0,07		0,07		0,07			
Transparencia y color de la solución	Absorbancia ≤ 0,04		0,0039		0,0039			
Tamaño de Partícula	Máximo 20% pasa a través de malla 200 (<75 µm)		17,57%		17,57%			
	40% - 65% pasa a través de malla No 100 (<150 µm)		59,77%		59,77%			
	Mínimo 90% pasa a través de malla No 80 (<250 µm)		99,97%		99,97%			
Libre de encefalopatía bovina	Cumplimiento de TSE/BSE							
Disolventes residuales	Ausentes							
Observaciones:								
F. Fabricación	2015-03-09							
F. Vencimiento	2017-03-09							
F. Reanálisis	2017-03							
Código especificaciones:	ESMP-CC-298-7							
Código Método analítico:	TAMP-CC-223-7							
Revisión del formato <i>RoLi</i>			Fecha <i>2015.06.19</i>					

REPORTES ANALITICOS DE MATERIA PRIMA	
Nombre Material	LACTOSA SPRAY DRIED
Nombre Genérico	LACTOSA MONOHIDRATO
Código materia prima	1001482
Lote No	H8896027
Proveedor	UNILEED QUIMICA S.A.S.
Tamaño:	90 Kg
Analisis No.	100850
Compra Local	
Importación	
Fecha de Analisis	2015-11-06
FSY-CC01-083 VERSION 00	
Aspecto	Polvo de libre fluidez
Color	Blanco
Rotación Óptica	+ 54,4° a + 55,9° S.A a 20°
Acidez o Alcalinidad	La solución es incolora y se requiere no más de 0,4 mL de hidróxido de sodio 0,1 N para producir un color rosado o rojo
Pérdida de Secado	No más de 1,00 %
Determinación de agua	4,5% - 5,5%
Residuos de Incineración	No más de 0,10 %
Metales Pesados	No más de 5 µg/g
Proteínas e impurezas que absorben Luz	210 nm - 220 nm ≤ 0,25
	270 nm - 300 nm ≤ 0,07
Transparencia y color de la solución	Absorbancia ≤ 0,04
Tamaño de Partícula	Máximo 20% pasa a través de malla 200 (<75 µm)
	40% - 65% pasa a través de malla No 100 (<150 µm)
	Mínimo 90% pasa a través de malla No 80 (<250 µm)
Libre de encefalopatía bovina	Cumplimiento de TSE/BSE
Disolventes residuales	Ausentes
Observaciones:	
F. Fabricación	2015-03-09
F. Vencimiento	2017-03-09
F. Reanálisis	2017-03
Código especificaciones:	ESMP-CC-298-7
Código Método analítico:	TAMP-CC-223-7
Revisión del formato	<i>RoLi</i>
Fecha	<i>2015.06.19</i>

Figura 7: Reporte analítico de la materia prima Lactosa Spray Dried.

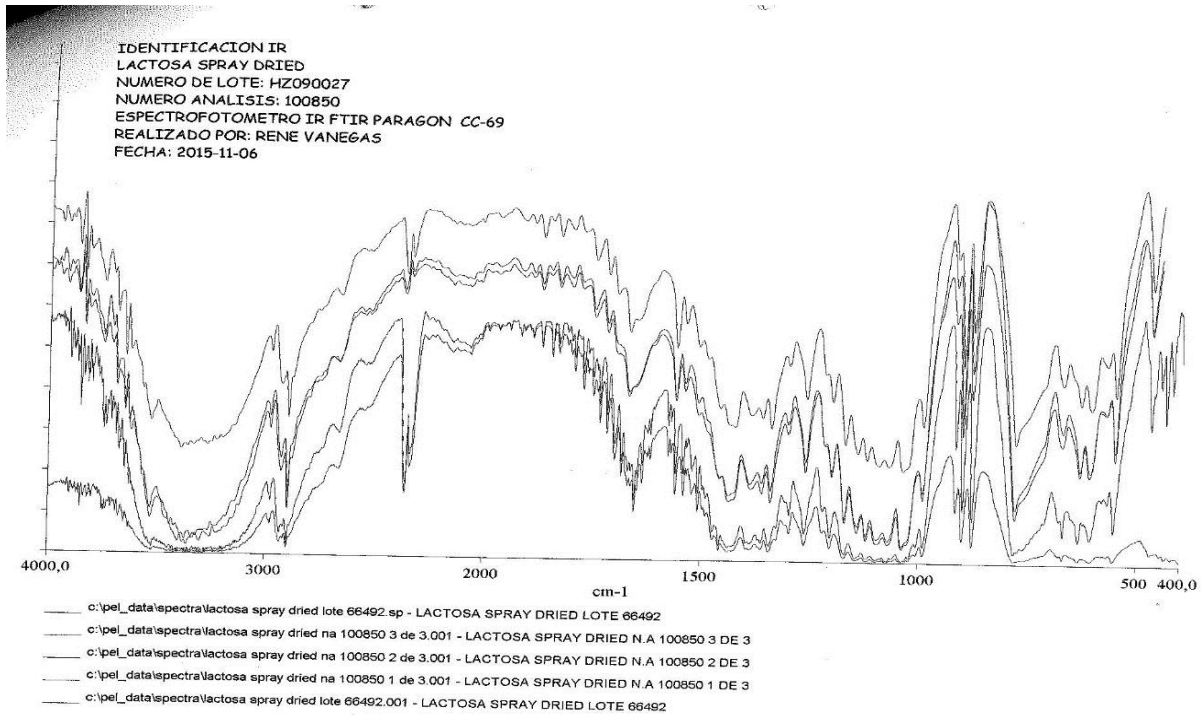


Figura 8: Resultado del ensayo analítico identificación de la materia prima Lactosa Spray Dried por el método analítico Infrarrojo (IR).

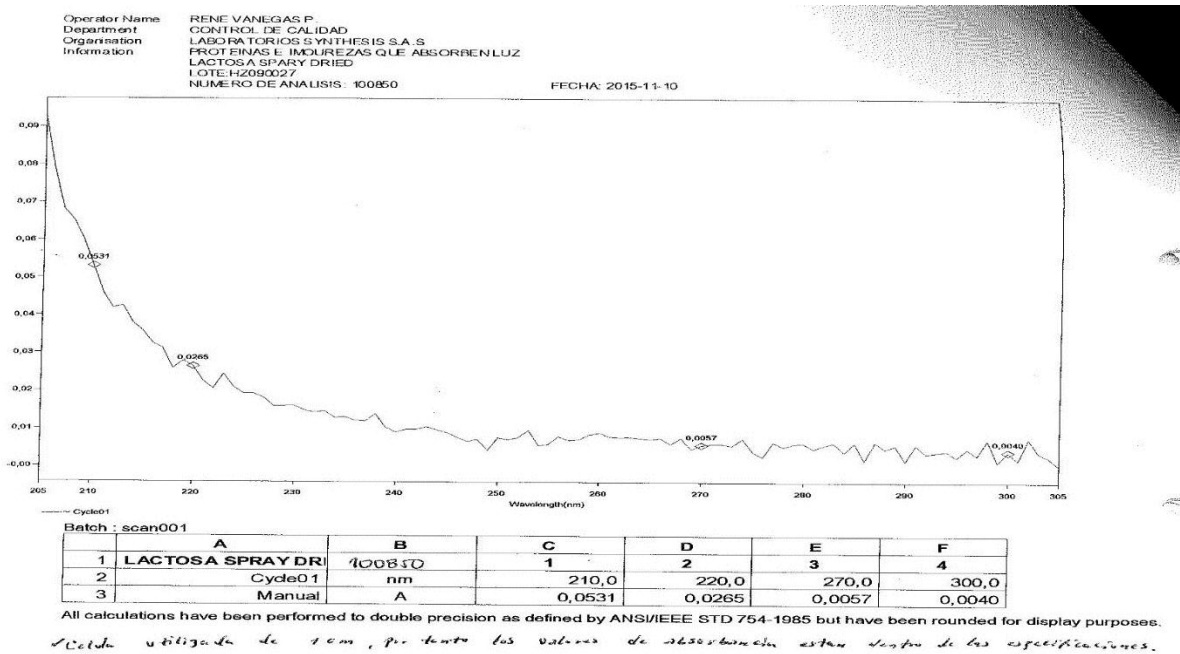


Figura 9: Resultado de ensayo analítico contenido de proteínas e impurezas de lactosa spray dried que absorben luz por el método analítico Ultravioleta Visible (UV).

LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S		Hoja de Cálculo
DEPARTAMENTO DE CONTROL DE CALIDAD		TAMAÑO DE PARTICULA (TAMIZ)
TAMAÑO DE PARTICULA - MÉTODO DE TAMIZADO		HC-CC-01-020

MATERIA PRIMA	LACTOSA SPRAY DRIED
NÚMERO DE LOTE	H2090027
NÚMERO DE ANÁLISIS	100850
ESPECIFICACIÓN	ESMP-CC-296-7
TÉCNICA ANALÍTICA	TAMP-CC-223-7
FECHA DE ANÁLISIS	2015-11-09

Nº	MALLA TAMAÑO PARTICULA	PESO INICIAL	PESO FINAL	MUESTRA RETENIDA	PORCENTAJE DE MUESTRA RETENIDA POR TAMIZ	PORCENTAJE DE MUESTRA RETENIDA ACUMULADO	PORCENTAJE DE MUESTRA PASA
	COLECTOR	340,94 g	343,30 g	2,36 g	16,72 %	98,27 %	
80	250 µm	284,46 g	284,46 g	0,02 g	0,13 %	98,40 %	99,87 %
100	150 µm	279,38 g	285,41 g	6,03 g	40,17 %	40,30 %	59,70 %
200	75 µm	270,89 g	277,03 g	6,14 g	42,24 %	82,54 %	17,46 %
N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.

PESO DE MUESTRA INICIAL	15,01 g
PESO DE MUESTRA RECUPERADO	14,75 g
PORCENTAJE DE RECUPERACION (98-100%)	98 %

OBSERVACIONES	REALIZADO	VoBo
	René Vanegas	Sulay Uribe
	RENE VANEGAS	SULAY URIBE

Figura 10: Resultado de ensayo analítico tamaño de partículas Lactosa Spray Dried por el método analítico tamizado.

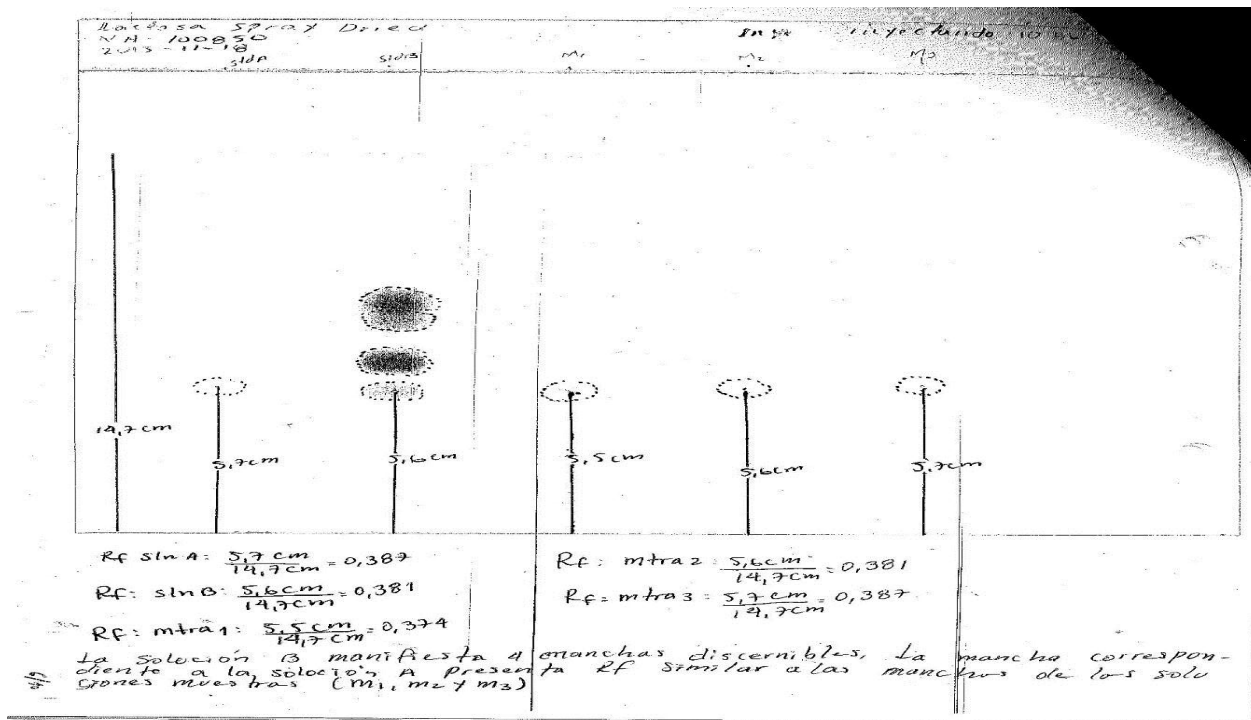


Figura 11: Resultado de ensayo analítico identificación de Lactosa Spray Dried por el método analítico Cromatografía en Capa Fina (TLC).

8.3. Discusión de resultados

Después observar los resultados obtenidos, se puede inferir que los indicadores de calidad son una herramienta muy importante para tomar decisiones concretas acerca de la eficiencia, eficacia, efectividad y productividad de un proceso y/o área, si visualizamos los resultados de los indicadores de materias primas de 2015 comparada con el plan anual y los resultados del año anterior; se obtuvo mejores resultados con referente al año anterior, esto se obtuvo al mejorar las condiciones del área en cuanto adquisición de nuevos equipos, los meses en los cuales se obtuvo desviaciones comprende el mes de junio y diciembre, con una desviación promedio de 7,55%, con referente al plan anual; ver tabla 7 , aunque se obtuvo estos resultados se cumplieron con todas las actividades a desarrollar durante este periodo.

Por otro lado, si visualizamos el resultado obtenido del indicador para productos terminados (PT), se obtuvo una desviación de 2,92% en el mes de junio con respecto al plan anual, ver tabla 8, por tanto, demuestra que todos los procesos involucrados en la realización de los ensayos analíticos fueron lo más adecuado e idóneo posible para que se entregaran resultados en tiempo oportuno como lo establece el plan anual del laboratorio.

Para el caso del resultado obtenido para envases y empaque para el 2015, se obtuvo una desviación promedio de 9,93% en los meses de febrero, marzo, abril y mayo, con respecto al plan anual, ver tabla 12, estos resultados fueron a raíz de implementación de nuevas especificaciones de calidad y por tanto ejecución de nuevas actividades en el proceso.

Adicionalmente se puede verificar en las imágenes la aplicación del conocimiento en cada una de las metodologías establecidas para la realización de los distintos ensayos analítico, los cuales van desde identificación por el método analítico Infrarrojo (IR); utilizado en las materias primas almidón glicolato de Sodio tipo A y Lactosa Spray dried, ver imagines 2 y 8 respectivamente; valoración por el método analítico Cromatografía Líquida de Alta Resolución HPLC empleado en el producto Kopodex solución, ver imagen 6; y titulación potenciométrica utilizado en la materia prima Almidón Glicolato de sodio tipo A, ver imagen 4; tamaño de partículas por el método analítico de tamizaje, utilizado en la materia prima Lactose Spray Dried, ver imagen 10, contenido de proteínas e impurezas orgánicas por el método analítico Ultravioleta Visible (UV), utilizado en la materia prima Lactosa Spray Dried, ver imagen 9 , límite de glicolato de sodio en almidón por el método Ultravioleta Visible (UV), ver imagen 3; otros ensayos analíticos como gravedad específica, características organolépticas, observando que los resultados obtenidos cumplen con las especificaciones establecidas en las Pharmacopea Estadounidense (USP) y la British Pharmacopea

(BP), para los distintos ensayos analíticos realizados a las materias primas y productos terminados.

9. BIBLIOGRAFÍA

Cáceres de Maselli, A (2009). Indicadores de gestión de calidad. La Calidad en el Laboratorio en el Siglo XXI. Recuperado de http://www.sld.cu/galerias/pdf/uvs/patologiaclinica/indicadores_de_gestion_de_la_calidad.pdf

Gutiérrez, H., y De la vara, R. (2009). Control estadístico de la calidad y seis sigmas. México, D.F. McGraw-Hill/interamericana editor.

García, M., Ráez, L., Castro, M., Vivar, L., Oyola, L. (2003). Sistema de indicadores de calidad I, 6(2), p.p. 66-73.

Gutiérrez, H., 2010. Calidad total y productiva. México, D.F. McGraw-Hill/interamericana editor.

Mora, E.C. (2009). "Nuevos enfoques" de las Buenas Prácticas de Manufactura. Revista Colombiana de Ciencias Químico-Farmacéuticas, 38(1). Recuperado de <http://www.revistas.unal.edu.co/index.php/rccquifa/article/view/15429/36597>

Organización Mundial de la Salud (OMS, 1992). Anexo 2: *Buenas prácticas de manufactura para productos farmacéuticos*. Ginebra, Suiza, Comité de expertos de la OMS en especificaciones para las preparaciones farmacéuticas, Informe 32°.

Organización Mundial de la Salud (OMS, 2006). Anexo 4: *Buenas prácticas de manufacturas para productos farmacéuticos*. Ginebra, Suiza, Comité de expertos de la OMS series de informes técnicos: Especificaciones para las preparaciones farmacéuticas, informe 37°.

Organización Mundial de la Salud (OMS, 1992). Anexo 4. *Pautas para garantizar la calidad de productos farmacéuticos y biológicos utilizando técnicas de ADN recombinantes*. Ginebra, Suiza, Comité de expertos de la OMS series de informes técnicos: Especificaciones para las preparaciones farmacéuticas, informe 32°.

Quality assurance of pharmaceuticals (QAP, 2004): A compendium of guidelines and related materials. Vol. 2, Good manufacturing practices and inspection. 2 ed. p.p. 101-110.

Salazar, R. (1999). Validación Industrial, Tesis: Introducción al estudio de la validación: concepto y generalidades. Barcelona.