



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
"CUAUTITLAN"**

**PROCEDIMIENTOS ADECUADOS DE FABRICACION DE
FORMAS FARMACEUTICAS SOLIDAS ORALES**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE

QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

P R E S E N T A

RICARDO MARTINEZ SOBREVILLA

DIRECTOR: Q. F. I. JUAN JOSE DIAZ ESQUIVEL

Cuautitlán Izcalli, Estado de México

1985



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E

	Página.
I OBJETIVO - - - - -	1
II INTFODUCCION - - - - -	2
III GENERALIDADES - - - - -	5
III.1. DEFINICIONES BASICAS DE CONCEPTOS UTILIZADOS EN LA MANUFACTURA DE - FORMAS FARMACEUTICAS SOLIDAS DE-- ADMINISTRACION ORAL. - - - - -	5
III.2. DESCRIPCION GENERAL DE LAS FORMAS FARMACEUTICAS SOLIDAS DE ADMINIS- TRACION ORAL. - - - - -	8
III.3. NORMAS PARA LLEVAR A CABO LAS BUE NAS PRACTICAS DE MANUFACTURA EN - FORMA GENERAL. - - - - -	43
IV PARTE PRACTICA	
IV.1. DISEÑO DEL AREA DE PRODUCCION DE FORMAS FARMACEUTICAS SOLIDAS DE - ADMINISTRACION ORAL. - - - - -	54
IV.2. PERSONAL - - - - -	68
IV.3. EQUIPO - - - - -	71
IV.4. PROCEDIMIENTOS DE PRODUCCION - - (MANUFACTURA Y ACONDICIONAMIENTO)- - - -	77
V CONCLUSIONES - - - - -	102
VI RESUMEN - - - - -	104
VII BIBLIOGRAFIA (INDICADA AL FINAL DE CADA - SECCION DEL TRABAJO)	

OBJETIVO:

- 1.- DAR A CONOCER DE MANERA GENERAL LAS CARACTERISTICAS IMPORTANTES DE LAS FORMAS FARMACEUTICAS SOLIDAS DE ADMINISTRACION ORAL.
- 2.- DAR A CONOCER EN FORMA GENERAL COMO DEBE ESTAR DISEÑADA EL AREA DE PRODUCCION DE FORMAS FARMACEUTICAS SOLIDAS DE ADMINISTRACION ORAL, ASI COMO LAS PRUEBAS DE CONTROL DE CALIDAD QUE SE REALIZAN DURANTE EL PROCESO DE MANUFACTURA.
- 3.- DISEÑAR LA DOCUMENTACION ADECUADA PARA LLEVAR A CABO LAS BUENAS PRACTICAS DE MANUFACTURA DE FORMAS FARMACEUTICAS SOLIDAS DE ADMINISTRACION ORAL.

II. INTRODUCCION

A la tecnología farmacéutica le corresponde en gran parte la responsabilidad de la salud del hombre, al aceptar dicha -- obligación su práctica adquiere un valor social de primer or-- den, (principalmente en los países en desarrollo, los cuales - carecen de una tecnología apropiada a sus condiciones).

Para países como el nuestro en donde la Industria Farma-- céutica importaba todos los productos terminados, inició su la-- bor con la elaboración de productos sencillos como son: jara-- bes, agua destilada y algunos productos inyectables.

En realidad, no fue sino por los años 1940 a 1945 cuando-- se escasearon muchos productos farmacéuticos y sus materias -- primas, cuando se inició la Industria Farmacéutica en México - sustituyendose rápidamente multitud de productos por los elabo-- rados en el país; también se tuvo un desarrollo importante en la fabricación de materiales de acondicionamiento con lo que - se pudo sustituir lo importado.

En un lapso corto de tiempo la Industria Farmacéutica Me-- xicana tuvo la capacidad de suministrar a nuestro país prácti-- camente todas sus necesidades de medicamentos y estar en un -- continuo desarrollo; debido a la doble necesidad de su mercado por un lado debido al aumento de la población y por otro a la incorporación, a dicho mercado de los mexicanos que disfrutaban de la seguridad social.

Debido a esta creciente evolución de la Industria Farma-- céutica se han originado muchos problemas que a su vez con los avances de la tecnología en sí, se han ido y se estan solucio-- nando.

Hoy en día la Industria Farmacéutica procesa principios - activos hasta la transformación a cualquiera de las formas far-- macéuticas conocidas, existiendo la necesidad de que estos pro-- cesos se lleven a cabo en recintos especiales en los cuales el medio ambiente debe ser de limpieza aséptica, o limpieza abso-- luta (estéril), ya que la omisión o alteración de este princi-- pio para la manufactura de cualquier forma farmacéutica provo-- caría consecuencias drásticas al ser suministradas a pacientes en su etapa de prevención o en su etapa terapéutica.

Es necesario mencionar que en el pasado, la Industria Farmacéutica se vió envuelta en casos lamentables en que se causó daño a la salud o se produjo la muerte, de personas que consumieron productos farmacéuticos contaminados, o que no habían sido procesados de acuerdo a sus especificaciones. En todos los casos que acontecieron fallas de esta índole; una de las causas principales fué el error humano.

Debido a lo anterior surgió la idea de controlar la calidad en la elaboración de medicamentos para reducir al mínimo los riesgos de que productos contaminados, que fueran un peligro para la salud se distribuyeran y consumieran por el público, por lo cual se vió la necesidad de adoptar una serie de reglas para la producción en la Industria Farmacéutica llamadas: "LAS BUENAS PRACTICAS DE MANUFACTURA" (G.M.P.) que de acuerdo con las guías de buenas practicas de fabricación farmacéutica de la Gran Bretaña se definen como:

"Aquella parte del aseguramiento de la calidad requerida para garantizar que los productos son fabricados consistentemente y de una calidad apropiada" y determinaran como debe destinarse, ubicarse y dotarse todo el equipo y materiales para la producción de una forma farmacéutica; así como los requisitos y capacitación que el personal tenga que recibir.

Las normas de Buenas Practicas de Manufactura (B.P.M.) se elaboraron en los Estados Unidos de Norteamérica en 1963 por la Administración de Drogas y Alimentos (F.D.A.), que desde 1940 organizó una Conferencia de Inspectores de Medicamentos, donde se trataron puntos, como la ubicación y distribución de las instalaciones de un laboratorio farmacéutico, así como los controles de calidad que estos debían tener. Hasta 1960 un grupo de control de la Industria Farmacéutica formularon unos estatutos en relación a los principios totales de la calidad.

La F.D.A. viendo la necesidad de promulgar las regulaciones de las B.P.M. invitó a la Asociación de Fabricantes de Medicamentos, (P.M.A.) a trabajar sobre el asunto. Dichas --

regulaciones aparecieron en junio de 1963, siendo publicadas por la F.D.A.

Llevando el título de: "CURRENT GOOD MANUFACTURING -- PRACTICES", las cuales aparecen en la parte 133 título 21 -- del Código de Reglamentaciones Federales (C.F.R.) y aprobadas por la Organización Mundial de la Salud (O.M.S.)

La F.D.A. hizo posteriormente una revisión de las B.P.M. en 1969 y publicada en 1971. Desde 1963 a la fecha se le ha dado amplia difusión existiendo países como Italia, España, Japón y Argentina, etc. donde ya han elaborado sus propias normas.

III. GENERALIDADES

III. 1.- Dado que el presente trabajo esta enfocado hacia formas farmacéuticas de administración oral, se dará a continuación una serie de conceptos de utilidad para el desarrollo del mismo.

1. PRINCIPIO ACTIVO O FARMACO. Es toda substancia o mezcla de substancias de origen natural o sintético que van a aliviar, diagnosticar una enfermedad o estado físico del hombre o en los animales; así como el restablecimiento, corrección a la modificación de funciones orgánicas en el hombre o animales.
2. MATERIA PRIMA. Son las substancias farmacológicamente activas y/o inactivas que intervienen en la producción de un medicamento.
3. EXCIPIENTE. Substancias farmacológicamente inactivas - que ayuda a la fabricación de la forma farmacéutica.
4. FORMA FARMACEUTICA. Presentación del medicamento para ser administrado.
5. LOTE. Significa una cantidad homogénea del producto -- elaborado por unidad de tiempo.
6. NUMERO DE LOTE. Es una combinación específica de números y letras o ambos impresas en la etiqueta, frasco, caja, etc., del medicamento que nos permite determinar el historial completo de manufactura, control de calidad, empaque y distribución de un producto farmacéutico.

- 7.- MATERIAL DE EMPAQUE. Es el material con el cual se acondiciona a una forma farmacéutica para su distribución.
- 8.- PRODUCTO A GRANEL. Es un producto semielaborado.
- 9.- CUARENTENA. Retención del producto hasta que el departamento de control de calidad autorice su empleo, (la cuarentena se aplica en todas las etapas de producción; desde materia prima, material de empaque, producto a granel y producto terminado).

B I B L I O G R A F I A

(Recomendable)

- 1.- ACUERDO QUE ESTABLECE REGLAS DE APLICACION DEL DECRETO PARA EL FOMENTO Y LA REGULACION DE LA INDUSTRIA FARMACEUTICA. SECRETARIA DE COMERCIO Y FOMENTO INDUSTRIAL 2 DE ABRIL 1985 - MEXICO.
- 2.- CODE OF FEDERAL REGULATIONS, TITLE 21, CURRENT MANUFACTURING PRACTICE IN MANUFACTURING, PROCESSING, PACKING, OR HOLDING OF DRUGS, PART. 210 F.D.A. U.S.A. 1977.
- 3.- H. CEBALLOS R. "LAS B.P. DE FABRICACION EN UNA AREA LIMPIA-PARA EL ENSAMBLE DE LAS PARTES PLASTICAS DE UN DISPOSITIVO-INTRAUTERINO" TESIS DE LICENCIATURA, E.N.C.B. I.P.N. MEXICO 1976.
- 4.- J.L. SANCHEZ R. "EVALUACION DE LAS B.P. DE M. EN LA INDUSTRIA FARMACEUTICA" TESIS DE LICENCIATURA E.N.C.B.-I.P.N. - MEXICO, 1977.
- 5.- LEY GENERAL DE SALUD; SECRETARIA DE SALUD. MEXICO 7 DE FEBRERO DE 1984. TITULO DECIMOSEGUNDO.
- 6.- M. HERNANDEZ "CONSIDERACIONES ECONOMICAS Y SOCIALES SOBRE LA INDUSTRIA FARMACEUTICA EN MEXICO", TESIS DE LICENCIATURA E.N.E. U.N.A.M., MEXICO 1975.
- 7.- R. GUTIERREZ V. "LAS BUENAS PRACTICAS DE MANUFACTURA EN LAS SOLUCIONES INYECTABLES Y SUS CONSIDERACIONES ADMINISTRATIVAS" TESIS DE LICENCIATURA E.N.C.B. - I.P.N. MEXICO 1977.

**III. 2. DESCRIPCION GENERAL DE LAS FORMAS FARMACEUTICAS
SOLIDAS DE ADMINISTRACION ORAL.**

Una vez expuestos los conceptos básicos ahora analizaremos las formas farmacéuticas correspondientes al presente tema.

III. 2.1. POLVOS

III. 2.2. GRANULADOS

III. 2.3. TABLETAS

III. 2.4. GRAGEAS

III. 2.5. CAPSULAS

III. 2.1. INDICE DE POLVOS

III. 2.1.1. INTRODUCCION

III. 2.1.2. PROPIEDADES BASICAS

III. 2.1.3. SECUENCIA DE OPERACIONES EN LA OBTENCION DE UN POLVO.

III. 2.1.1. INTRODUCCION

La forma farmacéutica fundamental polvo es obtenida por división mecánica de los farmacos al estado sólido, y la podemos definir como:

La dispersión homogénea de partículas sólidas discretas, - provenientes de materiales relativamente secos y que tienen una dimensión máxima de menos de 1000 micrómetros.

La importancia de los polvos radica en lo múltiple de sus usos y aplicaciones, ya sea como tales ó integrando otras formas posológicas sólidas, estas se derivan tanto por fraccionamiento (cápsulas) como por compactación (gránulos, comprimidos, etc.) eventualmente los polvos pueden ingresar como tales a formas líquidas (soluciones, suspensiones) ó plásticas (pomadas, - supositorios).

La forma polvo y sus derivados los distingue una serie de rasgos de excelente estabilidad química y fisicoquímica sobre todo cuando se les compara con la forma líquida.

III. 2.1.2. PROPIEDADES BASICAS DE LOS POLVOS

Para conocer el comportamiento de los polvos en el proceso de manufactura es necesario saber las propiedades que le caracterizan como son:

- Estructura cristalina
- Dureza
- Tamaño de partícula y su distribución

- Densidad (real y aparente)
- Porosidad intraparticular
- Textura superficial
- Elasticidad y fragilidad

III. 2.1.3. SECUENCIA DE OPERACIONES EN LA OBTENCION DE UN POLVO

Por lo general, para llegar a un polvo farmacéutico la secuencia de operaciones es:

- 1.- Reducción de tamaño de partícula
- 2.- Mezclado
- 3.- Tipificación (tamizado)

La reducción de partícula, al tamaño requerido para la manufactura de un producto se obtiene por medio de las siguientes operaciones de mayor a menor.

- Corte ó Sección
- Aserrado
- Ruptura
- Aplastamiento
- Picadura
- Trituración
- Molienda
- Pulverización
- Micronizado

Siendo la más común la secuencia molienda gruesa, pulverización y micronizado. A estas operaciones siguen otras secundarias ó accesorias.

- Clasificación y Tipificación (tamizado)
- Ensayos y controles

El mezclado de polvos lo podemos definir como una operación que tiende a producir una distribución estadística de partículas sólidas disímiles dentro de un sistema monofásico.

La eficacia de una operación de mezclado, así como la de los equipos utilizados se mide por el criterio cuantitativo de alicuotidad. Como no es posible analizar toda la mezcla, lo hacemos por medio de muestras representativas.

La tipificación de los polvos es la operación que consiste en determinar el número de partículas gruesas, semifinos, finos y muy finos.

B I B L I O G R A F I A

(Recomendable)

- 1.- DANIEL PARRA C. CURSO DE ACTUALIZACION SOBRE TECNOLOGIA -
FARMACEUTICA ASOC. FARM. POLITECNICA, MEXICO 1984
- 2.- JOSE HELMAN, FARMACOTECNIA TEORICA Y PRACTICA. TOMO VI -
EDITORIAL C.E.C.S.A. DE C.V. MEXICO, 3a. ED. 1982 CAP.44
- 3.- LACKMAN LEON LIEBERMAN HERBERT KANING JOSEPH THE THEORY -
AND PRACTICE OF INDUSTRIAL PHARMACY SECOND ED. LEA AND -
FEBIGER PHILADELPHIA. 1976 CAP.
4. REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCE, MACK PUBLISHING COMPA-
NY, EASTON PENNSYLVANIA, U.S.A., 50a. ED. 1975 CAP. ?

III.2.2. GRANULADOS

- . III. 2.2.1. DEFINICION DE GRANULADOS
- III. 2.2.2. OBJETIVO DE GRANULAR UN POLVO
- III. 2.2.3. METODOS DE GRANULAR
- III. 2.2.4. PARAMETROS A EVALUAR EN UN GRANULADO
- III. 2.2.5. DEFINICIONES DE CADA UNO DE LOS -
PARAMETROS

III. 2.2.1. DEFINICION DE GRANULADOS

Estos son aglomerados asimétricos de porosidad variable, consistentes de partículas separadas, obtenidas a partir de moliendas, mezclas, y tamizados homogéneos de la conjugación correcta de diversos componentes como son; principio activo; diluyente, aglutinantes, desintegrante, lubricante, colorante y en algunos casos saborizante.

III. 2.2.2.

El objetivo de granular un polvo próximo a tabletear es la de:

- a) Mejorar la uniformidad de la distribución del fármaco dentro del polvo.
- b) Incrementar la velocidad de flujo.
- c) Facilitar el proceso de compresión.

III. 2.2.3.

Se pueden distinguir varios métodos de granulación como son:

- 1) Seco (con precompresión y compactación)

- 2) Húmedo
- 3) Granulación en lecho fluidizado o "Spray Dried"

La elección de alguno de los métodos antes mencionados - están en función de la naturaleza, estructural del principio activo que le proporciona ciertas propiedades físicas, química y fisicoquímicas).

- 1) Granulación Seca o Anhidra. Se efectúa cuando los ingredientes son higroscópicos y/o termolábiles. Este - proceso de granulación lleva una secuencia de: pesado tamizado, mezclado, compresión, triturado y tamizado.
- 2) Granulación Húmeda. Es el proceso que se inicia tamizando los polvos previamente pesados que dentro del - mezclador se adiciona la solución aglutinante, hasta - obtener una consistencia de pasta, se tamiza en húme - do y se seca para después volver a ser tamizado.
- 3) Granulación en Lecho Fluidizado o "Spray Dried". Es - el método más versátil, que funciona de acuerdo a - - tres operaciones farmacéuticas que son:

a) Mezclar b) Granular c) Secar

En la cámara del aparato se dispersa la solución agluti - nante por atomización los cuales son ciclados junto con el -- polvo a granular en este proceso es importante cuidar varia -- bles como es la atomización de la solución aglutinante y la - diferencia entre el aire de secado y la del producto a granu - lar.

Se sabe que existe una gran variedad de equipo para efec - tuar la granulación y por mencionar algunos tenemos:

Granulador rotatorio

Granulador oscilante

Granulador de Lecho Fluidizado "Spray Dried" (Desarrollados en 1959 por Wuster).

En la elaboración de un granulado por cualquiera de los métodos mencionados, es necesario efectuar evaluaciones de -- las características físicas y del comportamiento de los conglomera-- dos, mismas que influyen de una forma definitiva en -- los procesos subsecuentes en la elaboración de una tableta.

III. 2.2.4.

Los parámetros a evaluar en un granulado, los podemos -- agrupar de tres formas.

I).- Características que agrupan a la forma y tamaño -- del aglomerado tales como:

-Tamaño de partícula

-Angulo de reposo (en función a la superfi-- cie específica y la forma de partícula).

II).- Las de Densidad del aglomerado como son:

-Densidad aparente o granular

-Densidad absoluta

-Porosidad

III).- De acuerdo con las características de comporta-- miento.

-Velocidad de flujo

III. 2.2.5.

Cada uno de estos parámetros se define:

- I. a) Tamaño de partícula.- Es una prueba que nos permite conocer la proporción -- que existe entre las partículas: grandes, medianas y finas que existen en un granulado.

Existen varios métodos para evaluar el tamaño de partícula.

- a) 1. Método microscópico
 2. Método por sedimentación
 3. Método de Mallas
 4. Otros

Generalmente en la determinación del tamaño de un granulado se utiliza el método de mallas.

ANGULO DE REPOSO.- Es la medida de las fuerzas de rozamiento de un polvo o granulado; es decir, es el mayor ángulo posible que puede formar la superficie de una cantidad de polvo con el plano horizontal con el cual se apoya. Si a una cantidad de polvo se le agrega mayor cantidad del mismo, este -- deslizará descendiendo por los lados, hasta que las fuerzas -- de rozamiento mutuo de las partículas que forman una superficie con un ángulo se equilibren con la fuerza gravitatoria.

La tangente del ángulo de reposo es igual al coeficiente de rozamiento entre las partículas, por lo tanto, cuanto más toscas y más irregulares sean las superficies de las partículas, mayor será el ángulo de reposo.

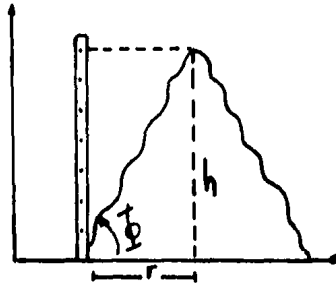
La determinación práctica se hará, midiendo el ángulo -- que forma una cantidad de polvo al levantar el cilindro que lo contiene.

$$\tan \phi = \frac{h}{r}$$

Donde:

h = altura

r = radio



DENSIDAD.— Las partículas que componen un polvo ó granulado no son esféricas ni de tamaño uniforme; por lo tanto, al ser colocadas en un recipiente pueden adoptar cualquier distribución intermedia entre los tipos de empaquetamiento que son: el romboedrico (compacto) y cúbico suelto; por consiguiente — existirá diferencia en los valores que se obtienen de esta — prueba cuando se realiza en un granulado. Ahora bien se puede definir dos tipos de densidades que son: densidad verdadera — ó absoluta, y la densidad aparente o granular.

Densidad verdadera ó absoluta se define como la cantidad de masa contenida en unidad de volumen. Considerandose que es ta prueba se realiza al vacío; por tanto, no existe ni aire, — ni espacios entre las partículas contenidas en un volumen determinado.

POROSIDAD. Son los espacios existentes entre partículas — y se puede conocer por medio de la relación que existe entre — la densidad absoluta y la aparente y se calcula por medio de la siguiente formula.

$$\% \text{ de Porosidad} = 1 - \frac{D}{D_a} \times 100$$

VELOCIDAD DE FLUJO.— Es la prueba de tipo dinámico que — nos permite determinar la fluidéz de un granulado. Las unida des en las que se expresa son: (g/seg).

B I B L I O G R A F I A

(Recomendable)

- 1.- A.N. MARTIN, PHISICAL PHARMACY, LEA AND FEBIGER, PHILADELPHIA, U.S.A. 2a. ED. 1970
- 2.- CARLOS M. HERNANDEZ COVARRUBIAS "PROBLEMAS TECNOLOGICOS - MAS FRECUENTES QUE SE PRESENTAN DENTRO DE LA INDUSTRIA - FARMACEUTICA". TESIS DE LICENCIATURA F.E.S.C. UNAM 1982
- 3.- DANIEL PARRA C. CURSO DE ACTUALIZACION SOBRE TECNOLOGIA - FARMACEUTICA ASOC. FARM. POLITECNICA MEXICO 1984.
- 4.- E.L. PARROT PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY BURGESS COMPANY, -- MINNEAPOLIS, U.S.A., 3a. ED. 1971
- 5.- E.L. PARROT. AND W SASKI EXPERIMENTAL PHARMACEUTICS, BURGESS PUBLISHING, COMPANY MINNEAPOLIS, MINNESOTA U.S.A. 4a. ED. 1977
- 6.- JENS T. CARSTENSEN PHARMACEUTICS OF SOLIDS AND SOLID DOSAGE FORMS. "A WILEY - INTERSCIENCE PUBLICATION" 1976. -- CAPS. VI-3 y VI-7
- 7.- JOSE HELMAN. FARMACOTECNIA TEORICA Y PRACTICA TOMO VI EDITORIAL C.E.C.S.A. DE C.V. MEXICO 3a. ED. 1982 CAP. 47
- 8.- L. LACKMAN, H.A. LIEBERMAN AND J.L. KANING, THE THEORY -- AND PRACTICE OF INDUSTRIAL PHARMACY, LEA AND FEBIGER, - - PHILADELPHIA U.S.A. 2a. ED. 1976.
- 9.- REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCE, MACK PUBLISHING COMPANY EASTON PENNSYLVANIA U.S.A. 50a. ED. 1975
- 10.- SUCKER A. TEST. METHODOS FOR GRANULATES. DEPT OF PHARMA--CEUTICAL RESEARCH AND DEVELOPMENT. SANDOZ 1980 SWITZERLAND.

III. 2.3. INDICE DE TABLETAS

III. 2.3.1. INTRODUCCION

III. 2.3.2. EXCIPIENTES QUE CONSTITUYEN UN - COMPRIMIDO O TABLETA.

- A).- DILUENTES
- B).- AGLUTINANTES
- C).- DESLIZANTES, LUBRICANTES Y -
ANTIADHERENTES.
- D).- DESINTEGRANTES
- E).- COLORANTE
- F).- MATERIAL DE RECUBRIMIENTO

III. 2.3.3. CONSIDERACIONES SOBRE EL PROCESO- DE FABRICACION DE LOS COMPRIMIDOS

III. 2.3.4. LOS PARAMETROS A SER CONTROLADOS- DURANTE EL PROCESO DE FABRICACION DE LOS COMPRIMIDOS.

- A).- ASPECTO
- B).- VARIACION DE PESO
- C).- DUREZA
- D).- ESPESOR Y DIAMETRO
- E).- FRIABILIDAD
- F).- TIEMPO DE DESINTEGRACION

III. 2.3.1. INTRODUCCION

La tableta fué inventada en Inglaterra por Brocketon en-1843, su uso data desde fines del siglo XIX y su popularidad-continua; el término tableta comprimida "se cree que fué primeramente usado por Hohn Weyther & Brother en Philadelphia.

Una tableta ó comprimido de acuerdo con el Codex se defi-ne como: "preparaciones de consistencia sólida, obtenidas por aglomeración bajo presión, de una ó varias sustancias medica-mentosas adicionadas y/o de adyuvantes", existen de diferen--tes formas: redondas, ovaladas, cilindricas, triangulares ovoideas, capsulares, etc. según sea la forma del sistema de pun-zones.

Esta forma farmacéutica está conformada por principios -activos y excipientes.

III. 2.3.2.

Los excipientes que constituyen a una tableta de acuerdo con su uso son:

- A).- Diluentes
- B).- Aglutinantes
- C).- Deslizantes, lubricantes y antiadheren--tes.
- D).- Desintegrantes
- E).- Colorantes
- F).- Materiales de recubrimiento

A).- DILUENTES. Son las materias primas de relleno utili-zadas para ajustar el peso total de la tableta, compatible - con otros excipientes sin actividad farmacológica per se.

El diluyente más usado es la lactosa en sus diferentes tipos:

- Lactosa Monohidratada
- Lactosa Anhidra

- Lactosa Amorfa
- Lactosa Spaydried que es una mezcla de -
la forma cristalina y
amorfa.

B).- AGLUTINANTES. Son materias primas que dan adhesividad a las tabletas comprimidas.

Los aglutinantes en solución son usados para la granulación por vía húmeda y los aglutinantes secos son usados en el caso de la compresión directa ó granulación por vía seca.

Ejemplos de aglutinantes en solución:

- a) Solución de gelatina al 5% en H₂O
- b) Solución de PVP
- c) Solución de almidón (engrudo), etc.

C).- DESLIZANTES, LUBRICANTES Y ANTIADHERENTES. Son materias primas que tiene por objeto mejorar la fluidéz del polvo, que nos evita problemas en la compresión. Esta función la realizan los agentes deslizantes, por ejemplo. el talco, silica-coloidal (aerosil) etc.

Los agentes lubricantes reducen la fricción durante el ciclo de compresión y expulsión de la tableta. El agente antiadherente evita la adhesión de la tableta recién formada a los punzones.

Ejemplos de estos agentes son los estearatos de magnesio y calcio.

D).- DESINTEGRANTES. Sirven para ayudar a la fragmentación de la tableta después de su administración.

Los materiales usados como desintegrantes han sido clasificados químicamente como:

- Almidones
- Celulosas

- Arcillas
- Gomas

El más popular es el almidón de maíz anhidro.

E).- COLORANTES. Tienen como función aumentar las características estéticas de la tableta ó comprimido. El color ayuda en la manufactura para controlar el producto durante su preparación.

F).- MATERIALES DE RECUBRIMIENTO.- Son usados en tabletas especiales donde por razones diversas se requiere de un recubrimiento de la tableta.

Los objetivos principales de los materiales de recubrimiento son tres:

- 1).- Para controlar el tiempo de liberación del ingrediente activo en el sitio deseado.
- 2).- Para enmascarar sabores desagradables
- 3).- Para aislar una determinada sustancia que por ser inestable a los factores ambientales, o por tener incompatibilidad con algún otro ingrediente activo que forma parte de la formulación (polifármacos).

III. 2.3.3. CONSIDERACIONES

Los materiales en la fabricación de tabletas ó comprimidos deben reunir varias propiedades para una compresión satisfactoria y que son:

- a).- Fluir con facilidad
- b).- Tener buenas propiedades aglutinantes
- c).- Poseer buenas características lubricantes, deslizantes y antiadherentes.

Como son pocos los materiales que satisfacen estos requisitos. El proceso general de manufactura de tabletas consiste

en corregir estos defectos alterando el material de tal forma que cumpla con los requisitos anteriores.

Las tableteadoras no funcionan correctamente a menos que el material tenga un tamaño de partícula equivalente al de una malla núm. 10 al 16, gránulos mayores no entran bien en las matrices y la compactación no es uniforme, si los gránulos son más finos pueden ocasionar variaciones de peso, dureza, y por lo tanto ocasionar problemas de desintegración de la tableta.

El tamaño ideal de la malla depende del tamaño de la tableta final.

Diámetro de la Tableta		Núm. de Malla
5.55 a	7.93 mm .	16
8.73 a	10.31 mm	14
11.1	1 más	12

La elaboración de tabletas puede seguir dos caminos que son:

- 1).- VIA SECA. Que incluye la compresión directa y la granulación por compresión.
- 2).- VIA HUMEDA. y/o algunos procedimientos especiales (Spray Dried).

Se recomienda que, siempre que sea posible, se elabore tabletas por vía seca, ya que así no requiere tanta manipulación del polvo, ni equipo tan variado como la vía húmeda, que implican pasos de humedecimiento, tamizado y secado. Además la vía seca permite disminuir el riesgo de alterar la actividad de los principios activos lábiles a la temperatura y/o humedad.

Las tabletas se pueden clasificar de acuerdo a su proceso de manufactura en dos formas:

- a).- Tabletass por Compresión (más usado)
- b).- Tabletass por Moldeo (actualmente en desuso)

a).- Las tabletas comprimidas se preparan por compresión de granulados generalmente, dentro de este grupo podemos agrupar a:

- 1.- Tabletetas de Compresión Múltiple
- 2.- Tabletetas Recubiertas por Compresión
- 3.- Tabletetas de Cubierta Entérica
- 4.- Tabletetas de Acción Repetida
- 5.- Tabletetas de Acción Sostenida
- 6.- Tabletetas de Acción Prolongada
- 7.- Tabletetas Cubiertas de Azúcar
- 8.- Tabletetas Film Coated
- 9.- Tabletetas Recubiertas con Chocolate
- 10.- Tabletetas Efervecientes
- 11.- Tabletetas Masticables
- 12.- Tabletetas Sublinguales

b).- Tabletetas Moldeadas. Se hacían antes con sustancias húmedas en una máquina de trituración que les daba la forma de rodajas de un cilindro. A este tipo de tabletetas se les denomina (Tablet triturante). El iniciador de este tipo de tabletetas fué el Dr. Roberto M. Fuller en 1878 (actualmente se encuentran en desuso).

III. 2.3.4. LOS PARAMETROS A SER CONTROLADOS DURANTE EL PROCESO DE FABRICACION DE LOS COMPRIMIDOS.

Las evaluaciones que se le practican a una tableta durante su proceso de manufactura son.

- A).- ASPECTO
- B).- VARIACION DE PESO
- C).- DUREZA
- D).- ESPESOR Y DIAMETRO
- E).- FRIABILIDAD
- F).- TIEMPO DE DESINTEGRACION

- A). ASPECTO.- Este es un análisis sencillo que se debe llevar a cabo continuamente durante la fabricación: comprende el color, la forma de la superficie, la presencia de partículas extrañas y el grabado de los punzones.
- B). VARIACION DE PESO.- En el caso de productos farmacéuticos que se caracterizan por ser dosificaciones individuales por ejemplo tabletas, donde cada una de ellas debe de tener un peso determinado, el cual es controlado por medio de un método estadístico (tablas) que consiste en observar las variaciones de los pesos individuales así como los pesos promedio. Para seguir el método se toman en cuenta los valores de los pesos, medidos por medio de una balanza analítica.

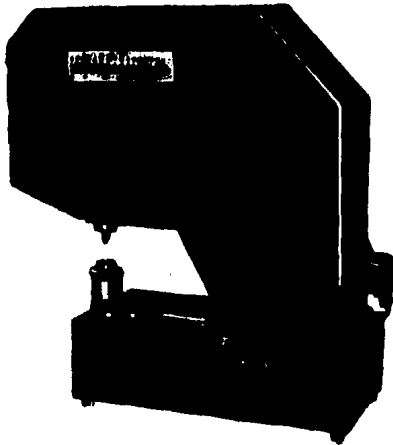
La variación de peso permitida según la U.S.P. (United States Pharmacopea) y la Farmacopea Nacional de los Estados Unidos-Mexicanos, varía de acuerdo al peso de la tableta, así tenemos que:

Rango de peso de la Tableta (mg)	Variación - permitida
130 mg ó menos	+ 10 %
130 mg - 324 mg	+ 7.5%
324 mg ó más	+ 5 %

Estas tolerancias deberán estar sujetas a tres condiciones:

- 1).- Desarrollo de la formulación
- 2).- Tipo de máquina a utilizar
- 3).- Política de control de manufactura de la Empresa.

C). DUREZA.- Para el control de la dureza se determina - que presión debe aplicarse con un punzón de una superficie estandarizada, sobre la ta-
bleta. El comprimido debe de tener una cierta dureza para poderse manejar y realizar - operaciones a que se encuentra sujeta. El - ensayo de la dureza consiste en aplicar una presión sobre la tableta, como se muestra - en la figura, con el fin de que se quiebre - y así determinar la dureza de la misma. Se registra y se compara contra la dureza de - una norma o patrón, para decidir si se en-
cuentra o no dentro de los límites estable-
cidos.



Medidor de resistencia a la rotura. Mo-
delo Erweka.

D).- DIAMETRO Y ESPESOR.- Son dos parámetros importantes que deben ser controlados, para evitar pro-
blemas cuando las tabletas esten en el proce-
so de acondicionamiento, estos parámetros --
son evaluados por instrumentos de precisión-
tales como: el micrómetro, el vernier, etc.

E). FRIABILIDAD.- Es una de las pruebas que efectúan a las tabletas y sirve para determinar la resistencia mecánica que presentan las mismas, para cuando rueden por la tolva al ser semiacondicionadas no se deterioren o pulvericen. La prueba se realiza en un aparato (llamado friabilador), en el cual se introducen las tabletas y se ponen a girar en un cilindro por medio de un motor, en el cilindro se tiene una paleta que transporta las tabletas de la parte inferior hacia la parte superior y ahí caen por gravedad repitiéndose la operación varias veces durante un periodo establecido, posteriormente se detiene el funcionamiento del cilindro y se observa el grado de deteriorización y pérdida de peso (friabilidad), de esta forma se determina la resistencia de la tableta para su manejo posterior en empaque y distribución.

Después de 4 minutos de este tratamiento a 100 revoluciones, las tabletas se pesan y se comparan con su peso inicial. El valor se expresa en por ciento.

Los límites aceptables en pérdida de peso para cada tamaño de tableta, deben estar basados en otros factores físicos, sin embargo, se considera satisfactoria una pérdida de peso menor al 0.8% de su peso inicial y como máximo 1%.

F). TIEMPO DE DESINTEGRACION.- Es un parámetro que permite conocer el tiempo que una tableta se desintegra en el organismo. La prueba de desintegración U.S.P. utiliza aparatos y métodos específicos. Se seleccionan 6 ó más - tabletas y se adaptan al procedimiento de - prueba adecuado.

La prueba no implica una disolución - completa de la tableta o de sus ingredien-- tes activos, la U.S.P. XVIII define a la de sintegración completa como "el momento en - que ningún residuo de la tableta excepto - fragmentos insolubles de la cubierta permanezcan en la malla". La U.S.P. describe - los aparatos y definiciones necesarias para realizar la prueba de acuerdo al tipo de ta bleta.

B I B L I O G R A F I A
(Recomendable)

- 1.- REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCE, MACK PUBLISHING. COMPANY, EASTON PENNSYLVANIA, U.S.A. 50a. ED. 1975
- 2.- JOSE HELMAN FARMACOTECNIA TEORICA Y PRACTICA. TOMO - VI EDITORIAL C.E.C.S.A. DE C.V. MEXICO, 3a. ED. - - 1982 CAP. 47
- 3.- CRUBE. LISKE HUFNAGEL, SCHONDUVE. KLINGELHOLLER - - TOPORSK "EL TECNICO FARMACEUTICO" EDITORIAL CANTOR - AULENDORF. 2a. ED. 1970
- 4.- HELM DE MEXICO "SEMINARIO DE LACTOSA DMV" NOV. 1981.
- 5.- LACKMAN LEON, LIEBERMAN HERBERT. KANING JOSEPH. THE- THEORY AND PRACTICE OF INDUSTRIAL PHARMACY 2a. ED. - LEA AND FEBIGER PHILADELPHIA 1976
- 6.- A.N. MARTIN, PHYSICAL PHARMACY, LEA AND FEBIGER, - - PHILADELPHIA, U.S.A. 2a. ED. 1970
- 7.- JENS. T. CARSTENSEN PHARMACEUTICS OF SOLIDS AND SO-- LID DOSAGE FORMS "A WILEY-INTERSCIENCE. PUBLICATION" 1976 CAP. VI-8
- 8.- JONES. T. THE PHYSICO-TECHNICAL PROPIETIES OF STAR-- TING MATERIALS USED IN TABLET FORMULATIONS. ACTA - - PHARM. SUEC. 1981.
- 9.- MARTIN, ERIC. DISPENSING OF MEDICATION 7a. ED. MACK PUBLISHING Co. 1971
- 10.- SCHRAM, WERNER. LABORATORIOS QUIMICOS Y BIOLOGICOS.- BLUME/LABOR 1973
- 11.- DANIEL PARRA C. CURSO DE ACTUALIZACION SOBRE TECNOLO GIA FARMACEUTICA ASOC. FARM. POLITECNICA. MEXICO 1984

III. 2.4. GRAGEAS

III. 2.4.1. INTRODUCCION

III. 2.4.2. PROCESOS DE RECUBRIMIENTO DE - TABLETAS

- 1) RECUBRIMIENTO CON JARABE --
(SUGAR COATING)
- 2) RECUBRIMIENTO DE PELICULA --
(FILM COATING)
- 3) OTROS QUE NO HAN SIDO ACEPTA
DOS AMPLIAMENTE O QUE PERMA-
NECEN EN INVESTIGACION
 - 3a) RECUBRIMIENTO POR INMERSION
 - 3b) RECUBRIMIENTO POR SUSPEN-
SION DE AIRE (SPRAY DRY)
- 4) RECUBRIMIENTO EN SECO (DRY -
COATING)

III. 2.4.1. INTRODUCCION

El recubrimiento de tabletas, es una de las artes más antiguas introducidas en la Industria Farmacéutica, siendo reconocida aun más arte que ciencia y muchos de sus problemas permanecen sin resolver.

El propósito original del recubrimiento de tabletas fué el de enmascarar sabores desagradables, aunque su función se extiende a la protección total de la tableta contra factores que pudieran alterar su constitución y presentación como son: la humedad ambiental, el aire, la luz, etc. Además una cubierta puede ayudar a controlar la liberación de la droga, reducir la pérdida de ingredientes volátiles, separar dos ingredientes incompatibles, ubicando uno en la tableta propiamente dicha y el otro en la cubierta, la protección de algunas partes del tracto gastrointestinal dadas las propiedades de la droga, asegurar la liberación de la droga en la parte deseada del tracto gastrointestinal.

El proceso de recubrimiento de tabletas es una herencia de las técnicas para recubrir píldoras, así mismo la producción comercial de tabletas recubiertas se remonta a fines del siglo XIX y principios del siglo XX.

Hoy en día se persigue el objetivo de lograr estandarizar un proceso de recubrimiento que elimine la necesidad de llamarlo arte.

III. 2.4.2.

Los procesos de recubrimiento de tabletas han sido clasificados básicamente en:

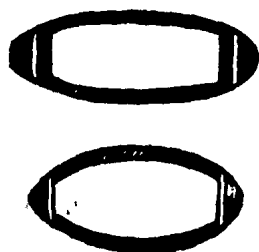
- 1.- Recubrimiento con Jarabe (Sugar Coating)
- 2.- Recubrimiento de película (Film Coating)
- 3.- Recubrimiento en Seco (Dry Coating)
- 4.- Otros que no han sido aceptados ampliamente (recubrimiento por inmersión) o que permanecen en investigación (recubrimiento electrostático).

Descripción en forma general de los procesos de recubrimiento de tabletas.

1. RECUBRIMIENTO CON JARABE (SUGAR COATING)

La mayoría de las tabletas son recubiertas con el proceso de Sugar Coating, que requiere de las siguientes condiciones en forma general.

Las tabletas deberán ser comprimidas en punzones cóncavos, esta forma permite recubrir la tableta más uniformemente.



Los punzones utilizados frecuentemente en la obtención de comprimidos que serán recubiertos son:

- .- Cóncavos Bajos
- .- Cóncavos Profundos

Corte transversal de una tableta lograda con un punzón cóncavo.

La dureza de las tabletas es incrementada para que, pueda resistir los rigores del proceso y minimizar la tendencia de los solventes usados en el proceso a ser absorbidos por la tableta.

La friabilidad deberá ser mínima.

La operación de recubrimiento deberá ser desarrollada de tal modo que la temperatura, humedad y espolvoreo puedan ser controladas.

Descripción General del Proceso.

Se añade una cantidad suficiente de recubrimiento líquido y se distribuye a las tabletas por medio del movimiento de la paila. El polvoreo, se aplica en el momento en que tienden

a pegarse las tabletas unas a otras, esto se hace distribuyendo uniformemente el polvo sobre las tabletas. Enseguida se aplica aire a fin de secarlas por completo. El ciclo se repite hasta que se logran el espesor y la lisura apropiados. Este proceso se lleva a cabo básicamente en cinco etapas.

- 1.- SELLADO
- 2.- ENGROSADO O (SOBRECUBRIMIENTO)
- 3.- ALISADO
- 4.- COLOREADO
- 5.- PULIDO (BRILLADO)

1.- Se requiere un sello a fin de impartir un grado suficiente de impermeabilidad con lo que se evita la penetración de la humedad en el recubrimiento subsecuente con jarabes - - acuosos.

Los materiales que se usan para este fin son resinas impermeables al agua, como laca, ftalato acetato de celulosa, - ftalato de acetato polivinílico o fórmulas de resina acrílica como las del tipo eudragit.

Esta etapa puede omitirse, si los núcleos son duros, sin poros, que no se rompan fácilmente y cuando los ingredientes del núcleo mismo, son impermeables al agua.

2.-Engrosado o (Recubrimiento) se forma enseguida y redondea los bordes del núcleo. En este proceso se emplean jarabes espesos como la gelatina y el de acacia, combinados con polvos absorbentes.

3.- Alisamiento es el proceso a fin de corregir las deficiencias de la etapa de engrosamiento y dejar una superficie dura y lisa para la coloración. Cuando la superficie de la -- gragea no esta enteramente lisa y uniforme da lugar a una coloración defectuosa, lo cual no presenta una coloración agradable para este fin se utilizan jarabes y suspensiones delgadas.

4.- La coloración es un proceso recomendable pues facilita la identificación del producto y le imparte una presentación elegante. Los jarabes que se utilizan en este proceso contienen colores solubles, pigmentos y a menudo surfactantes y sabores. La fase de acabado de la etapa de coloración es de naturaleza crítica. Aparte de tener una coloración uniforme, las grageas deben mostrarse duras, lisas, secas y libres de polvo a fin de someterse a etapas de pulimiento. Esto se logra mediante lo que se llama operación de "Humedecimiento". Después que se ha logrado imprimirles un matiz apropiado se aplica a las grageas un jarabe simple o una pequeña cantidad de colorante. El secado debe ser muy lento y generalmente se demora cubriendo la paila. De vez en cuando se agita un poco la paila evitando que este girando constantemente con lo cual se impide que las grageas se rayen entre sí y que por la fricción se forme polvo dentro de la paila.

5.- El pulimiento es el toque final. Antes del pulimiento, el recubrimiento de azúcar se ve opaco y poco atractivo. Las grageas tienden a pegarse entre sí, manchan los materiales de la envoltura y producen polvo. El pulimiento, por ejemplo, con soluciones o dispersiones de ceras y resinas imparte un lustre atractivo y corta de raíz los problemas mencionados. A esta etapa generalmente sigue la de la impresión, en la cual se emplean tintas con base de laca y pigmentos comestibles.

El centro de la gragea, la paila, los materiales de recubrimiento y su manera de aplicarse y secarse son variables del proceso que deben considerarse con detalle en el recubrimiento de los núcleos.

2. RECUBRIMIENTO DE PELICULA (FILM COATING)

Es un proceso rápido en el cual un film o película delgada de material recubridor es aplicado o rociado a las tabletas, el film es tan delgado que no hay un incremento significativo en el peso y tamaño de la tableta ó núcleo.

Una película puede ser aplicada más rápidamente y también económicamente que una cubierta de azúcar, las impresiones son claramente visibles. El film consiste de sustancias derivadas de la celulosa y ceras como pueden ser: hidroximetilcelulosa, polietilenglicoles y monoestearato de glicerilo, que es un agente plastificante, y es agregado con el fin de incrementar la flexibilidad del film.

Ejemplo aceites vegetales

Hay 3 categorías de materiales que pueden ser usados como formadores de un film ó película.

1.- Los que producen un recubrimiento propuesto para disolverse rápidamente en el tracto gastrointestinal.

2.- Los formadores de la película llamada entérica, estas películas son solubles solamente bajo ciertos rangos de pH.

3.- Los que producen películas insolubles que pueden ser usados para controlar la velocidad de liberación de las drogas generalmente actúan por un efecto de difusión a través de membrana.

Dependiendo de las características deseadas para la película los materiales formadores de la película pueden ser usados solos ó en combinación con otros que presentan diferentes ó iguales propiedades.

Aditivos pueden ser incorporados en la formulación de la película para modificar las propiedades de la cubierta, ejemplo componentes insolubles, tal como es la silica coloidal que puede incrementar la permeabilidad de una película insoluble - lo suficiente, para acelerar la velocidad de difusión de una droga soluble. Ciertos pigmentos disminuyen significativamente la solubilidad de las películas de hidroxipropilmetilcelulosa ó hidroxipropilcelulosa en jugo gástrico.

Dependiendo de la naturaleza de la tableta ó núcleo, los aditivos pueden ser requeridos para facilitar la aplicación de la solución de recubrimiento ó para mejorar la adhesión de la película.

3a) RECUBRIMIENTO POR INMERSION

Un número de técnicas para recubrir tabletas por inmersión han sido propuestas, aunque estas no han sido ampliamente aceptadas a causa de dificultades encontradas durante el proceso y la uniformidad de la cubierta.

Los materiales a ser recubiertos son colocados en canastillas y se sumergen en un recipiente que contiene la solución de recubrimiento, las tabletas humedecidas son rotadas en un bombo para evitar la formación de aglomerados. El proceso puede ser repetido un número de veces.

3b) RECUBRIMIENTO POR SUSPENSION DE AIRE (SPRAY DRY)

Se ha convertido en uno de los métodos más confiables para la aplicación de cubiertas de película.

Las tabletas son colocadas en una cámara la cual está -- provista de una corriente de aire caliente, la mayor parte -- del aire pasa por el centro de la cámara llevando consigo las tabletas que han sido humedecidas con la solución recubridora por una pistola atomizadora. Las tabletas comienzan a secarse inmediatamente cuando viajan a la parte superior de la cámara mientras las tabletas adicionales en la base de la columna es tan siendo continuamente transferidas a la corriente principal de aire para ser recubiertas, la operación de recubrimiento es continua, la diferencia de temperatura entre el aire de entrada y el aire de salida refleja la velocidad de evaporación de los solventes, y tales dimensiones de temperatura son usadas como un indicador para el control de la operación de recubrimiento.

Cuando la solución de recubrimiento es aplicada muy rápido se observa el aire de salida más frío de lo normal, reflejando una evaporación excesiva dentro de la cámara, así mismo, puede ser una indicación de que no se esta aplicando la cantidad necesaria de solución para obtener una capa deseada.

Por esta razón la temperatura de recubrimiento y la velo

cidad de aplicación de la solución deben ser estrictamente con troladas, la suspensión de aire es también de valor para la - evaluación de nuevos materiales de recubrimiento.

El talco no es requerido en este proceso para evitar la - adherencia entre las grageas ya que el secado es tan rápido - que las tabletas están casi secas cuando alcanzan la parte superior de la cámara.

4. RECUBRIMIENTO EN SECO (DRY COATING)

Es el proceso por el cual un granulado seco, fino, es com primido alrededor de un núcleo o tableta, formando lo que se - llama "tableta dentro de tableta".

Los núcleos son colocados en un alimentador con vibración, el cual alimenta dos núcleos que son transferidos a matriz, la cual es llenada con granulado recubridor, los granulados son - comprimidos alrededor del núcleo. El tamaño de partícula del -- granulado es excesivamente duro, la capa de recubrimiento ofre - cerá una pequeña resistencia a la fuerza centrífuga aplicada - al núcleo por la rotación y el núcleo será comprimido fuera -- del centro. Con un buen granulado la velocidad de la máquina - no afecta el centrado del núcleo.

El recubrimiento en seco tiene la ventaja de ser un proceso anhidro, así los principios activos sensibles a la humedad - pueden ser recubiertos por este proceso, pueden ser combinados ingredientes incompatibles en una tableta, colocando uno de -- los ingredientes en el núcleo y el otro en la cubierta, la co-- bertura por compresión se usa ampliamente en tabletas de acción prolongada.

B I B L I O G R A F I A

(Recomendable)

- 1.- JOSE HELMAN FARMACOTECNIA TEORICA Y PRACTICA TOMO VI -
EDITORIAL C.E.C.S.A. DE C.V. MEXICO 3a. ED. 1982 CAP.48
- 2.- L. LACHMAN, H.A. LIEBERMAN AND J.L. KANING, THE THEORY
AND PRACTICE OF INDUSTRIAL PHARMACY, LEA AND FEBIGER,-
PHILADELPHIA, U.S.A. 2a. ED. 1976
- 3.- REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCE, MARCK. PUBLISHING-
COMPANY EASTON PENNSYLVANIA U.S.A. 50a. ED. 1975
- 4.- R.H. SUTARIA "EL ARTE Y CIENCIA DEL RECUBRIMIENTO DE -
TABLETAS". PRODUCCION QUIMICO FARMACEUTICA, A.C. BOLE
TIN INFORMATIVO, MEXICO, D.F.
- 5.- VICENTE ALONSO P. CURSO DE ACTUALIZACION SOBRE TECNOLO
GIA FARMACEUTICA. ASOC. FARM. POLITECNICA, MEXICO 1984.

III. 2.5. INDICE DE CAPSULAS (DURAS)

III. 2.5.1. INTRODUCCION

III. 2.5.2. VENTAJAS DEL USO DE CAPSULAS

III. 2.5.3. TAMAÑOS DE LAS CAPSULAS Y SU CAPACIDAD

III. 2.5.4. EQUIPO

III. 2.5.5. EVALUACIONES

III. 2.5.1. INTRODUCCION

Las cápsulas se pueden definir como una forma farmacéutica sólida en el cual el principio activo es encerrado o encapsulado dentro de un contenedor soluble que puede ser duro ó -- suave. De una forma adecuada y que esencialmente esta hecho de gelatina.

Existen dos tipos de gelatina de acuerdo a la manera como se obtengan; las fuentes son la colágena y la piel de cerdo.

Gelatina Tipo A. Se obtienen por un tratamiento ácido de las materias primas.

Gelatina Tipo B. La cual lleva un tratamiento alcalino -- previo a su proceso.

Las cápsulas de gelatina dura y blandas están constituidas por grenetina como materia prima para la gelatina, colorantes, opacantes, plastificantes y preservativos.

III. 2.5.2. VENTAJAS DEL USO DE CAPSULAS

La ventaja de esta forma de medicación son:

- 1).- Enmascaran sabores u olores desagradables que tienen algunos principios activos.

- 2).- Se desintegran en un intervalo de 2 - 4 minutos para liberar todo su contenido para absorción.
- 3).- No existe problema de granulación
- 4).- Ofrecen una mayor elegancia farmacéutica que ayuda a la mayor aceptación por el consumidor de un producto.
- 5).- Protegen al principio activo contra el deterioro ambiental.

III. 2.5.3. TAMAÑOS DE LAS CAPSULAS Y SU CAPACIDAD

Existen para uso humano ocho tamaños de cápsulas duras - que son:

Tamaño de la Cápsula	Capacidad en mg
000	1000
00	600
0	500
1	300
2	250
3	200
4	125
5	60

Las evaluaciones que se le hacen a la cápsula vacía son:

- % de humedad (generalmente se admite 12,14,16%)
- Viscosidad
- Fuerza Bloom
- Espesor
- Evaluaciones de tipo físico (si llevan impresión, maltratadas, dobladas de las puntas, - - etc.)
- Peso promedio
- Tiempo de desintegración

III. 2.5.4. EQUIPO

El equipo utilizado a nivel industrial puede ser de varias marcas como son: (dependiendo del proceso de llenado).

- Máquinas Lilly y Parke Davis
- Máquina Zanasi
- Máquinas Hofliger y Karg

III. 2.5.5. EVALUACIONES

Las evaluaciones que se le hacen al polvo ó granulado - que se va a encapsular son:

- Tamaño de Partícula
- Densidad
- Angulo de Reposo
- Velocidad de Flujo
- % de Húmedad
- Contenido de Principio Activo

B I B L I O G R A F I A

(Recomendable)

- 1.- ELANCO MEXICANA, S.A. CAPSULAS DE GELATINA DURA, BOLETIN INFORMATIVO. MEXICO, D.F.

- 2.- HERNANDEZ, A., FORMULACION DE CAPSULAS Y SU ESTUDIO - DE UNIFORMIDAD DE CONTENIDO, SEMINARIO DE ESTUDIOS -- QUIMICO FARMACEUTICOS, E.N.C.B. - I.P.N. (1971)

- 3.- L. LACHMAN, H. A. LIEBERMAN AND J.L. KANING, THE THEORY AND PRACTICE OF INDUSTRIAL PHARMACY, LEA AND - - FEBIGER, PHILADELPHIA, U.S.A., 2a. ED., 1976

- 4.- REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCE, MARCK, PUBLISHING COMPANY EASTON PENNSYLVANIA U.S.A. 50a. ED., 1975

- 5.- JOSE HELMAN, FARMACOTECNIA TEORICA Y PRACTICA TOMO VI EDITORIAL C.E.C.S.A. DE C.V. MEXICO, 3a. ED. 1982 -- CAP. 45

- 6.- FERNANDO GARISOAIN V., CURSO DE ACTUALIZACION SOBRE - TECNOLOGIA FARMACEUTICA, ASOC. FARM. POLITECNICA, - - MEXICO 1984

**III. 3. NORMAS PARA LLEVAR A CABO LAS BUENAS PRACTICAS
DE MANUFACTURA.**

III. 3.1. LOCAL

III. 3.2. PERSONAL

III. 3.3. EQUIPO

III. 3.4. MATERIA PRIMA Y MATERIAL DE EMPAQUE

III. 3.5. ACONDICIONAMIENTO

III. 3.6. EMPAQUE

III. 3.7. LIMPIEZA

III. 3. NORMAS PARA LLEVAR A CABO LAS BUENAS PRACTICAS DE MANUFACTURA.

Normas para llevar a cabo las buenas practicas de manufactura en el área de formas farmacéuticas sólidas de administración oral (polvos, granulados, tabletas, grageas y cápsulas).

III. 3.1. LOCAL

El local para la fabricación debe contar con pisos de material impermeable y de fácil lavado, podrán ser de: concreto pulido cubiertos de baldosa de vinilo, mosaico, azulejo, mármol ó loseta asfáltica, estos pisos deben presentar superficies sin grietas o resquebrajaduras y la unión piso y paredes debe ser redondeada.

Las paredes y techo deben ser de un material que permita una fácil y rápida limpieza (azulejo, mosaico ó concreto cubierto con pinturas de naturaleza epóxicas).

Deberá evitarse al máximo rincones, salientes, tubos, lámparas, etc., que permitan la acumulación de polvo y en caso de no ser posible, se tendrán cuidados constantes de mantenerlos limpios.

Esta área de fabricación deberá tener espacio suficiente de modo que permita la colocación del equipo y materiales, procurando tener separadas las áreas de:

- Recepción de materias primas a manufacturar
- Area de manufactura
- Area de cuarentena de producto a granel
- Area de acondicionamiento
- Area de cuarentena de producto terminado

Estas áreas deberán estar diseñadas de tal forma que se reduzca al máximo el riesgo de confusión entre los diferentes lotes de materias primas, por todos los medios deberán evitarse las contaminaciones cruzadas entre los diferentes productos a manufacturar.

Las características físicas de los locales deben ser tales que permitan garantizar la calidad y la inocuidad de los productos, deben estar diseñadas, construidas o adaptadas de tal manera que no puedan entrar insectos, roedores, ni animales.

Las condiciones de iluminación, ventilación, y extracción de polvos deben ser estudiadas con detalle y si es preciso contar con reguladores de humedad necesarios en la elaboración de productos efervescentes.

Los locales se mantendrán perfectamente limpios y ordenados, evitandose en ellos la acumulación de basura, desecho, cajas de empaque, etc.

Si se fabrican productos efervescentes, deberá tenerse locales con una área de humedad controlada, donde se manufacturarán y acondicionaran dichos productos.

III. 3.2. PERSONAL

En la zona de producción se vigilará al personal, con prohibición absoluta de comer ó beber y por ningún motivo se permitirá que nadie entre a esas áreas fumando, sin excepción alguna.

El personal que se encuentra laborando en el área de producción deberá de disponer cerca del lugar de trabajo, de baños bien ventilados y conservados en perfecto estado de limpieza.

Se capacitará al personal para que tenga hábitos de limpieza, así como utilizar guantes para manipular tanto materia prima como todos los elementos que entren en contacto con el producto, todo el personal deberá contar con tarjeta de salud y tarjeta de registro S.S.A. debiendo checar periódicamente su estado de salud.

El personal encargado de la fabricación deberá utilizar ropa especial para el trabajo y no se permitirá que utilice ropa de calle ó bien, que salga a la calle con ropa de trabajo.

Para la manufactura de formas farmacéuticas sólidas de administración oral se deberá tener un profesionista de las ciencias farmacéuticas, encargado de supervisar la manufactura de los productos y su acondicionamiento, al mismo tiempo, la inspección de la calidad, debiendo poseer los conocimientos científicos y la experiencia práctica que permitan la buena elaboración de las formas farmacéuticas.

Además será necesario tener un número suficiente de personal obrero capacitado para llevar a cabo las operaciones de fabricación y acondicionamiento.

El personal que labore en las áreas de la producción deberá estar en perfecto estado de salud, debiendo utilizar ropa limpia, zapatos adecuados, cubre boca, cofias, guantes, gafas y todo el equipo de seguridad que sea necesario; dicho personal no deberá portar objeto alguno que ponga en peligro su persona, a sus compañeros ó el equipo de trabajo.

Se capacitará al personal de forma que conozca perfectamente bien los procesos de producción, higiene, seguridad, etc. a seguir. Se les darán cursos de capacitación y se incrementará el interés en mantener normas elevadas de calidad.

III. 3.3. EQUIPO

Todo equipo empleado en la manufactura de productos farmacéuticos deberá poseer el diseño y la capacidad propios para - el proceso al cual será destinado, así mismo, deberá comprobar se que su operación se ajusta a normas aceptadas de seguridad e higiene y será necesario determinar su confiabilidad para ob tener los resultados esperados, mediante pruebas de evaluación adecuadas.

El equipo deberá ser construido de tal forma que:

- a) Sea fácil de limpiar en su totalidad de manera conve-
niente y sencilla.
- b) Que esté reducido al mínimo todo riesgo de confusión u omisión de alguna fase del proceso de producción.
- c) Que evite el contacto con el producto de materiales lu
bricantes, refrigerante u otros necesarios para su - -
correcto funcionamiento.
- d) Que esté reducido al mínimo la posibilidad de contami-
nación de los productos, ya sea por falta de limpieza
de las partes difíciles de limpiar ó por contaminación
cruzada.

El equipo y los utensilios de producción se limpiarán con todo cuidado, desmontándolos y revisando todas las partes inte
grantes con el fin de garantizar que no queden residuos de fa-
bricación anteriores, una vez que el equipo ha sido limpiado -
perfectamente.

Deberá tenerse mucho cuidado al escoger los diferentes ti
pos de mezcladores en el proceso de manufactura, evitando que estos por su mecanismo de acción ocasionen problemas en la for
mulación del producto. Los mezcladores utilizados con frecuen-
cia por muchas fábricas medianas es el clásico doble sigma que puede servir después como granulador ó el fijo que tiene un co
mando hidráulico para la descarga y opera por el sistema Cinta Sigma: este sistema permite variaciones de interés (camisa de calefacción, vacío, etc.). Así mismo, se deberá contar con -

mezcladores que no contengan agitador interior y son de preferir los doble cono en V, los de tambor-rueda o los rotocumboides; de las marcas y modelos que mejor se ajusten al proceso - de manufactura del producto a elaborar.

Así mismo se deberá estudiar el tipo de granulador más -- adecuado para la manufactura del gránulo, ya que los hay de varios tipos (el granulador oscilante, por vía húmeda) y tipo micropulverizer ó fitzpatrick para granulados vía seca).

Si un comprimido es manufacturado por vía húmeda requiere un tipo de secado conveniente para eliminar el líquido utilizado generalmente agua - por medio de evaporación. El tipo de secado depende del tipo de formulación del producto; se podrán - utilizar lechos fijos tipo stokes ó el secado en lecho fluidizado tipo "glatt" .

Se requiere un tipo de formato final del comprimido que - permita identificarlo en forma veráz y precisa. Por lo que se escogerán matrices y punzones adecuados a una especificación - requerida.

Se tomará muy en cuenta el tipo de material utilizado en las tuberías y extractores que se utilizan en producción, ya - que existen muchos tipos de metales y aleaciones, el más utilizado es el acero inoxidable. Todas las operaciones que se efectuan en la elaboración de un comprimido (mezclado, granulación secado, compresión) se harán en locales separados físicamente- uno de otro y evitar así la posibilidad de contaminaciones cruzadas.

III. 3.4. MATERIAS PRIMAS Y MATERIAL DE EMPAQUE

Los envases de materia prima y del material de empaque recibidos, deberán siempre permanecer debidamente identificados, con etiquetas en la cual debe aparecer.

- a) Nombre del material
- b) Número de lote del proveedor
- c) Cantidad recibida por el almacén

- d) Fecha recibida por el almacén
- e) Número de registro
- f) Deberán estar identificados con una etiqueta de cuarentena de color amarillo.

Después de haber muestreado el Departamento de Control de Calidad, deberá aparecer a un lado de la etiqueta anteriormente descrita, otra con la leyenda de muestreado, que posteriormente quedará cancelada, una vez hecho el análisis correspondiente, por otra que dirá aprobado (de color verde) o rechazado (de color rojo), según sea el caso con la fecha y firma de quién la efectuó; esta forma de control debe hacerse para todos los productos, sin importar si son principios activos o excipientes.

Una vez realizadas las pesadas de las materias primas se anotarán en la hoja de fabricación todos los números de lote y de análisis de las materias primas.

Las materias primas y material de empaque son requeridas mediante una orden de producción al almacén. Al ser surtidas - las materias primas se identificarán mediante una etiqueta con las siguientes leyendas.

- Nombre de la Empresa
- Materia Prima
- Número de Control
- Para utilizar en
- Núm. de Manufactura
- P. Bruto, Tara, Neto
- Pesado por - Verificado por
- Fecha

La materia prima y/o el material de empaque procedente -- del almacén será recibida por el operario responsable de la fabricación, quien comprobará todos y cada uno de los materiales que hayan sido aprobados por control de calidad, llevando sus etiquetas correspondientes los cuales cotejará con lo anotado en la orden de fabricación. Llevará el material a una zona de

pesadas, donde verificará el peso en báscula ó balanzas que - den seguridad en el peso, además de una sensibilidad de acuerdo a la cantidad de material, la fabricación deberá hacerse - siempre bajo la supervisión e inspección de un Químico Farmacéutico competente y responsable, contando con la colaboración de Control de Calidad.

Siempre deberá evitarse la fabricación simultánea de productos semejantes ó distintos que puedan dar lugar a contaminaciones cruzadas ó creen confusiones.

El Químico Farmacéutico encargado de la fabricación deberá tener a la vista la tarjeta de manufactura establecida, deberá respetarse el orden, los tiempos de mezclado, secado y - temperaturas indicadas, etc.

III. 3. 5. CONTROL DE MANUFACTURA

Una vez que se manufacturaron los granulados y son aprobados por control de calidad, se procede a la compresión utilizando máquinas que han sido previamente inspeccionadas y aprobadas en su limpieza y control de calidad. Estas tableteadoras deberán trabajar siempre bajo la supervisión de producción, -- llevando junto con operadores las gráficas de control de pesos promedio, dureza, espesor, diámetro, en las que aparezcan límite máximo y mínimo de dosificación, el intervalo de tiempo -- en el cual se toman las lecturas, además de llevar la fecha de iniciación y de terminación, nombre del producto, número de lote, presentación, dosis, fechas de caducidad y las firmas del operario encargado del tableteado y del Químico Farmacéutico -- responsable.

El tipo de máquinas tableteadoras debe ser bien estudiado, de acuerdo a la cantidad a producirse y al tipo de producto.

III. 3.6. CONTROL DE ACONDICIONAMIENTO

Una vez que el producto semiterminado ha sido aprobado en la compresión se procede a su acondicionamiento en su empaque primario (celofán, aluminio, celopolial ó blister), teniendo -- cuidado de que las leyendas impresas sean las correctas, de -- inspeccionar colores, número de lote, fecha de caducidad, precio al público. Lo anterior también debe cumplirse en los empaques secundarios y terciarios.

III. 3.7. LIMPIEZA

Se hará un programa de limpieza y sanitización en los que se indiquen:

- a) Procedimientos de limpieza, el tipo de material a utilizar.

- b) Las zonas que deben limpiarse y a que intervalos de tiempo.
- c) Se tendrá personal exclusivo a este fin.
- d) Una vez terminado cualquier proceso en general.

El personal encargado de limpieza y mantenimiento se encargará de lavar perfectamente todo el equipo, al terminar se colocará una etiqueta con la información siguiente:

- .- Número de Manufactura del producto anterior
- .- Equipo número
- .- Limpiado por
- .- Verificado por
- .- Fecha
- .- Observaciones

B I B L I O G R A F I A
(Recomendable)

- 1.- ACUERDO QUE ESTABLECE REGLAS DE APLICACION DEL DECRETO PARA EL FOMENTO Y LA REGULACION DE LA INDUSTRIA FARMACEUTICA SECRETARIA DE COMERCIO Y FOMENTO INDUSTRIAL -- 2 DE ABRIL 1985 MEXICO.
- 2.- CODE OF FEDERAL REGULATIONS, TITLE 21. CURRENT MANUFACTURING PRACTICE IN MANUFACTURING. PROCESSING, PACKING, OR HOLDING OF DRUGS; PART. 210 F.D.A., U.S.A. 1977
- 3.- CURSO DE ORIENTACION SOBRE BUENOS PROCEDIMIENTOS DE -- PRODUCCION DE MEDICAMENTOS, DIRECCION GENERAL DE CONTROL DE ALIMENTOS, BEBIDAS Y MEDICAMENTOS Y EL DEPARTAMENTO DE CONTROL DE ESTABLECIMIENTOS QUIMICO FARMACEUTICOS DE LA S.S.A. Y LA C.N.I.L.Q.F., MEXICO 1976.
- 4.- H. CEBALLOS R., "LAS B.P. DE F. EN UNA AREA LIMPIA PARA EL ENSAMBLE DE LAS PARTES PLASTICAS EN UN DISPOSITIVO INTRAUTERINO", TESIS DE LICENCIATURA, E.N.C.B. -- I.P.N., MEXICO 1976.
- 5.- GUIA PARA EFECTUAR PRACTICAS CORRECTAS DE MANUFACTURA EN LA INDUSTRIA FARMACEUTICA. ACADEMIA NACIONAL DE -- CIENCIAS FARMACEUTICAS, ASOCIACION FARMACEUTICA MEXICANA 1983.
- 6.- DR. L.E. SANCHEZ TORRES. CURSO BUENAS PRACTICAS DE MEDICAMENTOS GERENTE DE CONTROL DE CALIDAD Y G.M.P. CIBA GEIG MEXICANA, S.A. DE C.V.
- 7.- SIDNEY H. WILLIG M.M. TUCKERMAN; W.S. HITCHINGS IV. -- GOOD MANUFACTURING PRACTICES FOR PHARMACEUTICAL. -- (DRUGS AND THE PHARMACEUTICAL SCIENCE VOLUMEN II) EDITORIAL MARCEL DEKKER INC. NEW YORK AND BASEL 1975.

IV. 1. DISEÑO DEL AREA DE PRODUCCION DE LAS FORMAS FARMACEUTICAS SOLIDAS DE ADMINISTRACION ORAL.

IV. 1.1. INTRODUCCION

IV. 1.2. UBICACION DEL AREA DE PRODUCCION DE LAS FORMAS FARMACEUTICAS SOLIDAS DE ADMINISTRACION ORAL Y CARACTERISTICAS DE LA MISMA.

IV. 1.3. DIAGRAMA DE LA DISTRIBUCION RECOMENDABLE DEL AREA DE PRODUCCION DE LAS FORMAS FARMACEUTICAS SOLIDAS DE ADMINISTRACION ORAL.

IV. 1.4. DESCRIPCION DEL DIAGRAMA IV. 1.3.

IV. 1.5. DIAGRAMA DE FLUJO PARA EL PROCESO DE PRODUCCION DE LAS FORMAS FARMACEUTICAS SOLIDAS DE ADMINISTRACION ORAL.

IV. 1.6. DESCRIPCION DEL DIAGRAMA DE FLUJO IV. 1.5.

IV. 1. DISEÑO DEL AREA DE PRODUCCION DE LAS FORMAS FARMACEUTICAS SOLIDAS DE ADMINISTRACION ORAL.

IV. 1.1. INTRODUCCION

Para la elaboración de productos sólidos de administración oral en cuanto a instalación se refiere, se requiere que dentro de la estructura organizativa de la planta farmacéutica exista un departamento encargado de la manufactura y acondicionamiento. Este para poder cumplir con su objetivo debe poseer una área física y específicamente definida, de tamaño adecuado a las necesidades, y debe consistir básicamente en dos zonas: manufactura y acondicionamiento en forma general.

La zona de manufactura será aquella en la cual se fabrican los graneles, cuyas operaciones (mezclado, granulado, secado, tableteado, encapsulado y grageado) se realizarán en áreas físicamente separadas.

Para efecto del siguiente trabajo se realiza el diseño del área de producción de sólidos orales.

IV. 1.2. UBICACION DEL AREA DE PRODUCCION DE LAS FORMAS FARMACEUTICAS SOLIDAS DE ADMINISTRACION ORAL Y CARACTERISTICAS DE LA MISMA.

Preferentemente el área de sólidos de administración oral, estará situado cerca del almacén de materias primas y materiales de empaque, esto se debe a que, al trabajarse con polvos existe el peligro de que estos pueden diseminarse hasta alguna otra área y originar así una contaminación cruzada, además frecuentemente se trabaja con cantidades grandes de materias primas, siendo más fácil transportar estos grandes pesos una distancia corta del almacén de surtido a la zona donde se va a trabajar.

También es conveniente que esté contigua al exterior del edificio para tener la facilidad de que las tuberías de agua-gas, vapor, aire, etc. vayan por el exterior, permitiendo la instalación únicamente de las llaves en el interior, esto nos garantizaría una mayor limpieza de las instalaciones sin riesgo de ocasionar una contaminación.

La parte del área de sólidos de administración oral que queda hacia el interior de la planta, deberá tener una cantidad suficiente de ventanas, de una amplitud tal que permita una fácil supervisión desde el exterior del área hacia las diferentes secciones de la misma, por tanto lo más conveniente es que todos los cancelos que constituyen el área de sólidos-orales, sean de un material resistente en la parte inferior - hasta una altura de 1.0 a 1.30 metros, y en la parte superior sea de vidrio.

Se recomienda, que la intensidad de la luz que ilumina - el área de sólidos de administración oral sea entre 250 - 500 Lux (1 lux = 1 bujía/m²). En general son mejores las lámparas fluorescentes, siendo las más adecuadas las de luz blanca, -- que está en una intensidad intermedia entre la luz diurna y - la luz incandescente.

Es conveniente que cada zona se encienda independientemente de las otras.

No obstante que los peligros de incendio en el área de - sólidos son bastante reducidos, es necesario contar con el -- equipo de protección por lo que el equipo conveniente para esta área sería:

1).- Bocas de agua con armario para manguera. La longitud de la manguera estará dada por la distancia entre la salida del agua y el punto más distante a proteger.

2).- Extintores de fuegos manuales. Actualmente se usan casi exclusivamente como materiales extintores, el CO₂ y el polvo extintor sobre la base de bicarbonato de sodio (polvo normal) y sobre bases amónicas de sulfatos y fosfatos (polvo de múltiple finalidad). El polvo normal solo tiene efecto sobre incendios superficiales como líquido en combustión, grasa etc.

3).- Rociadores de agua colocados en el techo, etc.

Los extractores-colectores de polvos estarán instalados por fuera del edificio: esto es, con la finalidad de que al vaciarlo para eliminar el polvo recolectado durante el día, no vaya a caer en nuestra zona de trabajo y originar así una contaminación peor.

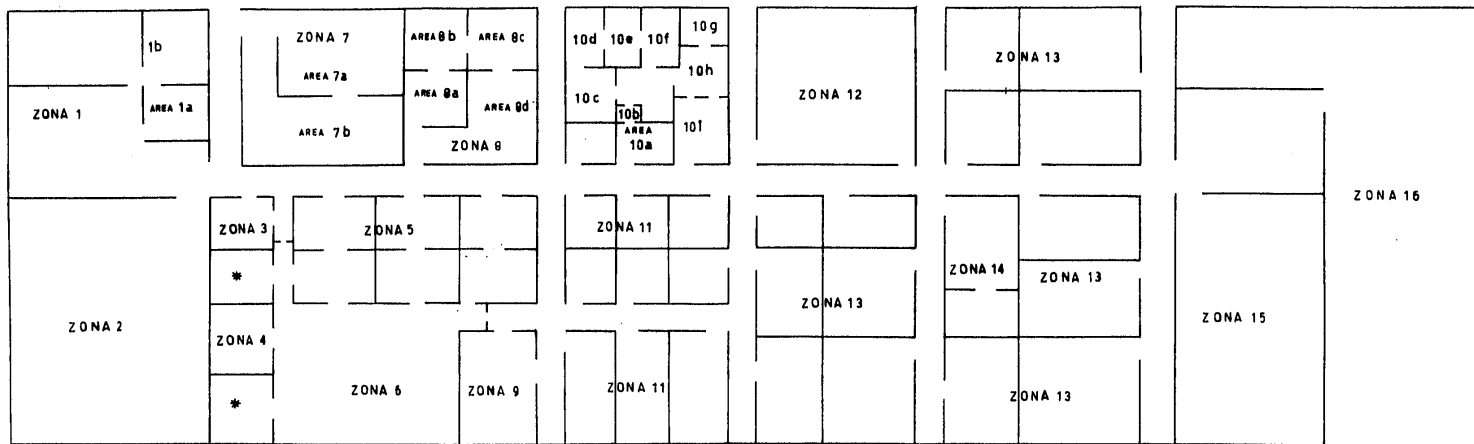
El sistema de extracción en la zona de granulación será una rejilla en el techo, ya que la emisión de polvos proviene tanto de la mezcladora como del granulador, habrá una de cada lado, con la posibilidad de abrir ó cerrar independientemente cada rejilla para los casos en la que se trabaje una sola máquina.

En las zonas de tableteo la extracción se hará por medio de boquillas colocadas cerca del lugar de la tableteadora donde se produce la mayor cantidad de polvo, o sea, entre el lugar de la compresión y la descarga de la tolva, esta boquilla está colocada al sistema de extracción por medio de un tubo flexible que permita su movimiento; al igual que en el caso anterior, cada boquilla podrá abrirse o cerrarse independientemente cuando no este en uso.

En esta zona también es conveniente que haya una instalación de vacío para hacer una limpieza rápida de la máquina al termino del día cuando se va a trabajar el mismo producto al día siguiente.

En las otras zonas de trabajo no se necesita de un sistema de extracción, ya que no hay desprendimiento de polvo; - puesto que en los secadores el proceso se efectua en cámaras herméticamente cerradas y en el mezclado en seco el polvo se encuentra dentro de la máquina herméticamente cerrada, posiblemente pudiera haber desprendimiento de polvo en la carga y descarga de las mezcladoras, pero esto se puede minimizar con un trabajo correcto y cuidadoso. En todo caso podría conectarse la salida de aire de los secadores al sistema de extracción general para eliminar el poco polvo que se pudiera desprender ahí.

IV.1.3 DIAGRAMA DE LA DISTRIBUCION RECOMENDABLE DEL AREA DE PRODUCCION DE LAS FORMAS FARMACEUTICAS SOLIDAS DE ADMINISTRACION ORAL.



ZONA 1 ALMACEN

ZONA 2 CUARENTENA PRODUCTO A GRANEL.

ZONA 3 INSPECCION Y PESADO,

ZONA 4 MEZCLADO DE POLVOS QUE SE UTILIZARAN EN LA GRANULACION VIA HUMEDAD.

ZONA 5 GRANULACION.

LAVADO

ZONA 6 SECADO

ZONA 7 PRODUCCION DE COMPRIMIDOS POR COMPRESION DIRECTA.

ZONA 8 PRODUCCION DE COMPRIMIDOS POR PRECOMPRESION.

ZONA 9 ENCAPSULACION.

ZONA 10 DONDE SE PROCESAN LOS PRODUCTOS CON HUMEDAD CONTROLADA.

ZONA 11 TROQUELADO.

ZONA 12 AREA DE GRAGEADO.

ZONA 13 ACONDICIONAMIENTO.

ZONA 14 OFICINA DE PRODUCCION DE LAS FORMAS FARMACEUTICAS SOLIDAS DE ADMINISTRACION ORAL.

ZONA 15 CUARENTENA PRODUCTO TERMINADO.

ZONA 16 AREA PRODUCTO TERMINADO (APROBADO).

IV. 1.4. DESCRIPCION DEL DIAGRAMA DE LA DISTRIBUCION -
DEL AREA DE PRODUCCION DE LAS FORMAS FARMACEU-
TICAS SOLIDAS DE ADMINISTRACION ORAL.

ZONA 1. Es donde se surten las materias primas y materiales de empaque que son requeridos en la fabricación de productos sólidos de administración oral.

Esta zona esta constituida por dos áreas que son:

Area 1a. Que es la oficina donde se encuentra el responsable del almacén y personal que lleva los registros de surtido de materiales que son requeridos en el departamento de producción; así como las gráficas de existencias de las materias primas y materiales de empaque, etc.

Area 1b. Es donde se surten los materiales que ¹provienen del almacén. Esta área deberá estar distribuida de tal -- forma que se evite confusión, omisión ó contaminación a la hora de realizar las pesadas de los materiales requeridos; por tanto debe poseer procedimientos por escrito que permitan hacer el uso correcto de las básculas, anaqueles, tarimas y e-- equipo accesorio utilizado en el surtido de los materiales y - así poder garantizar que la efectividad del surtido es adecuada.

El piso es de cemento pulido sin grietas, las paredes y anaqueles pintados con pintura de aceite que permitan una fácil limpieza.

El personal que labora en esta área deberá utilizar la - ropa adecuada como son: overol, guantes, casco, zapatos especiales, cubreboca ó mascarilla contra polvos, etc.

ZONA 2. Es el área de cuarentena de producto a granel como son: granulados, tabletas, grageas y cápsulas esperando el resultado de los análisis de control de calidad para se-- guir su etapa de acondicionamiento.

ZONA 3. La puerta de acceso del área 1b al departamento de producción de formas farmacéuticas sólidas orales será de 2.90 mts. de ancho como mínimo, para permitir el fácil paso de los materiales requeridos para la producción. Junto a esta entrada se encuentra el área 3 donde se reciben las mate rias primas y materiales de empaque. Aquí se debe hacer una inspección visual de lo que surtió el almacén, debiéndose revisar el nombre, número de lote y las cantidades surtidas de cada una de las materias primas y materiales de empaque.

ZONA 4. Siguiendo el flujo del proceso de producción, se encuentra el área de mezclado de las materias primas que van a ser utilizadas para manufacturar tabletas por vía húmeda y del granulado para el llenado de cápsulas y sobresitos (sachets). Se introducen a esta área los materiales por la en trada más próxima a la zona 3 y se llevan hasta el mezclador que se vaya a emplear.

ZONA 5. Las materias primas que han sido mezcladas en el área 4 son llevadas a la zona de granulación y son depositadas en la mezcladora que se vaya a emplear; el granulador se encuentra directamente enfrente de la mezcladora para faci litar el trabajo, ya que se debe granular inmediatamente después de que se ha realizado la mezcla en húmedo.

En uno de los extremos de cada cubículo de esta zona se prepara la solución aglutinante, mediante una instalación que permita calentar dichas soluciones ya sea por electricidad ó vapor.

Una vez terminado el proceso de granulación el producto es trasladado al área 6.

ZONA 6. En esta área se encuentran los secadores ya -- sean fijos (horno) o de tipo fluidizado. Estos se encuentran con el espacio suficientemente amplio que permita abrir bien-

sus puertas y el movimiento de sus carros en los que se coloca el material, ya sea en charolas ó en el recipiente del secador de lecho fluidizado respectivamente.

La molienda para obtener el tamaño de partícula deseado se realiza en el área 5, para después llevarlos a la zona 2.

ZONA 7. Es donde se manufacturarán las tabletas por vía seca por compresión directa. Aquí se recibe los materiales que provienen de la zona 3. En esta área físicamente dividida se realiza el proceso de producción en las operaciones de mezclado (7a); tableteado (7b). El producto a granel se traslada a la zona 2.

ZONA 8. Es la zona donde se manufacturan las tabletas por vía seca con precompresión. Esta área esta distribuida en cuatro secciones físicamente separadas, donde se procesan, las materias primas provenientes de la zona 3 y que son:

- .- 8a Mezclado
- .- 8b Precompresión
- .- 8c Area de Molienda
- .- 8d Area de Tableteado

El producto a granel se traslada a la zona 2

ZONA 9. Es donde se llenan las cápsulas duras con los polvos ó granulados que han sido procesados en las zonas de mezclado, granulado y secado. Este cubículo debe tener pisos pulidos sin grietas y la unión de las paredes y techo deben ser redondeadas para facilitar su limpieza.

ZONA 10. Es donde se procesan los productos con humedad controlada. Esta constituida por 9 secciones físicamente divididas y que son:

- .- 10a Donde se realiza una reinspección de los materiales surtidos; así como la verificación de las tas realizadas.
- .- 10b Acceso preventivo a zona 10c que tiene humedad - controlada.
- .- 10c Area de mezclado
- .- 10d Area de precompresión
- .- 10e Area donde se realiza la disminución del tamaño de partícula si es requerido por la formulación- por medio de molienda y poder ser tableteado sa-tisfactoriamente en el área 10f.
- .- 10f Area de tableteado
- .- 10g Zona de cuarentena producto a granel
- .- 10h Area de acondicionamiento de empaque primario
- .- 10i Area de acondicionamiento de empaque 2º y terciario.

De esta área el producto es trasladado al área de cuarentena de producto terminado.

ZONA 11. Es donde son comprimidos los diferentes granulados procesados por la vía húmeda, esta área esta constituida por diferentes cubículos físicamente separados y evitar -- así confusión, omisión y contaminaciones cruzadas entre los - diferentes productos que esten en proceso.

Las tableteadoras se ubican hacia el fondo de cada cubí- culo, pero dejando suficiente espacio entre ella y las pare-- des para permitir el acceso del operador a cualquier parte de ella. El espacio que queda en la parte delantera del cubículo se empleara para el movimiento de los cuñetes en los que se - reciben las tabletas elaboradas y del material por comprimir, que es lo único que deberá encontrarse en el cubículo.

ZONA 12. Es el área de grageado que debe ser de una di

mensión tal que permita ubicar una batería de 8 ó 10 bombos; así como espacio suficiente para realizar otras operaciones -- como son: pesado y mezclado en una área continua.

ZONA 13. Es el área de acondicionamiento, donde se realizará el empaque primario, secundario y terciario de las formas farmacéuticas en cuestión. Esta zona contará con diferentes cubículos que permitan acondicionar diferentes productos-- y evitar así confusiones u omisiones en el proceso de acondicionamiento.

El piso es de cemento pulido, sin grietas y teniendo una unión redondeada con las paredes las cuales se han pintado -- con pintura de aceite y facilitar así su limpieza.

Se tiene una cantidad de cancelas de vidrio que nos permiten una mejor supervisión del trabajo de toda el área. Las condiciones de iluminación son las adecuadas a la labor que -- se realice.

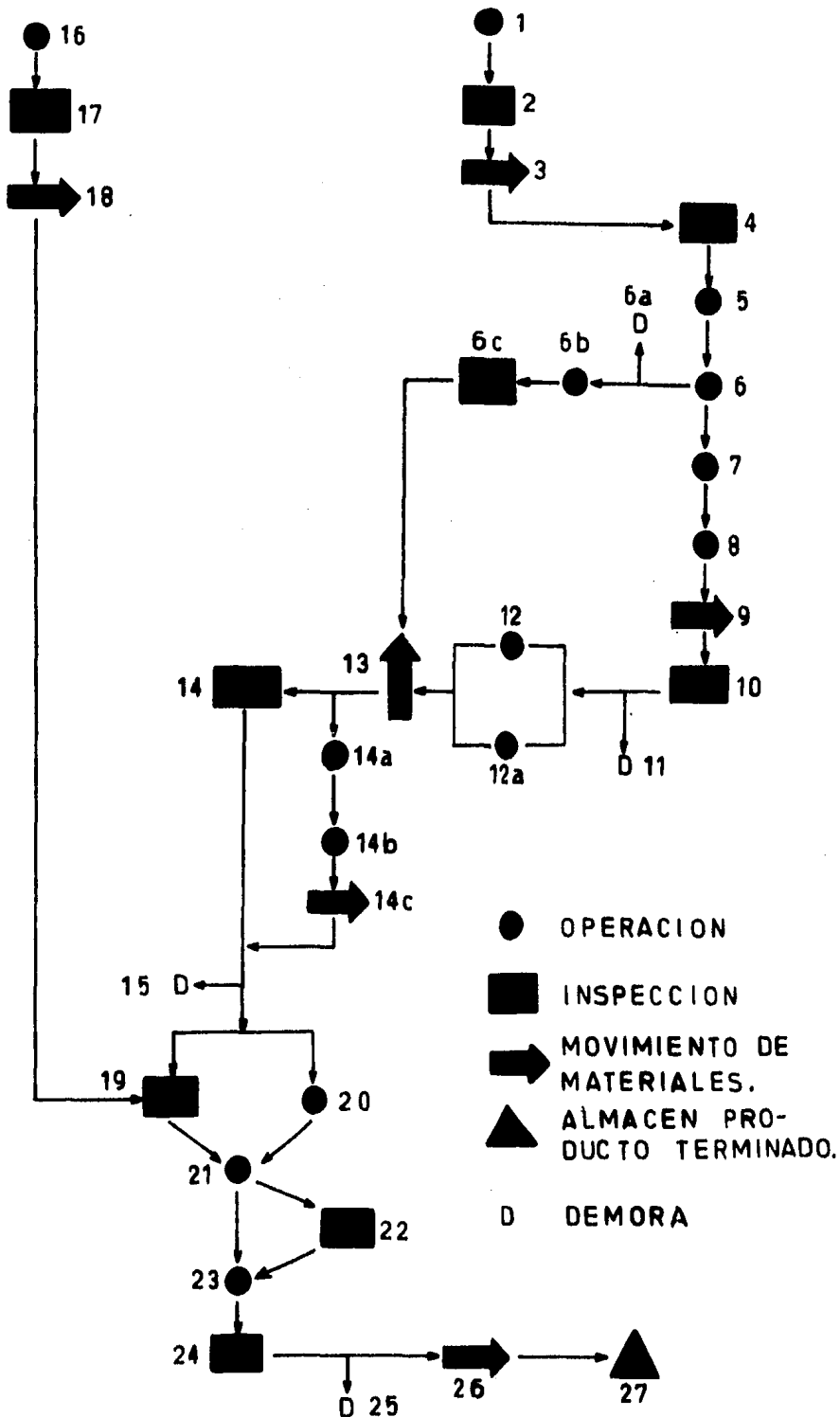
Se debe contar con un sistema de inyección y extracción-- de aire, contando además con prefiltros y filtros.

ZONA 14. Es la oficina de producción de las formas farmacéuticas sólidas de administración oral, donde se encontrará el Químico Farmacéutico responsable del área de producción de estas formas farmacéuticas. Aquí estará toda la documentación de los procesos de fabricación y acondicionamiento de -- los diferentes productos; así como los controles de produc- -- ción, gráficas, resultados de los análisis realizados por control de calidad, etc.

ZONA 15. Area de cuarentena para producto terminado.

ZONA 16. Area de producto terminado, aprobado por control de calidad disponible para su venta.

IV.1.5 DIAGRAMA DE FLUJO PARA EL PROCESO DE PRODUCCION DE 64
 LAS FORMAS FARMCEUTICAS SOLIDAS DE ADMINISTRACION ORAL.



IV. 1.6. DESCRIPCION DEL DIAGRAMA DE FLUJO PARA EL PROCESO DE PRODUCCION DE LAS FORMAS FARMACEUTICAS SOLIDAS DE ADMINISTRACION ORAL.

- 1.- Pedir al almacén por medio de la orden de producción, - se surtan las materias primas (principios activos y excipientes).
- 2.- Inspección por parte del supervisor de producción, de - la identificación de cada materia prima y verificación de las taras en el almacén.
- 3.- Llevar las materias primas del almacén, al área de producción correspondiente a la zona de pesado.
- 4.- Hacer una segunda inspección por parte del supervisor - y/o personal encargado de la producción, de las materias primas surtidas por parte del almacén.
- 5.- Preparar el equipo necesario para llevar a cabo el proceso de manufactura, verificando la limpieza y el buen estado de este.
- 6.- Se lleva a cabo el primer paso de manufactura (mezclado de las materias primas) correspondientes a cada orden - de producción, respetando los lineamientos de la tarjeta de manufactura.
- 6a.- Tiempo de análisis (para liberación de los polvos mezclados) por parte del departamento de control de calidad.
- 6b.- Se lleva a cabo la encapsulación (que generalmente solo requiere el mezclado de las materias primas).
- 6c.- Se hace una inspección, por parte del supervisor de producción de las cápsulas que han sido llenadas, realizando las evaluaciones correspondientes (variación de peso aspecto, etc.)
- 7.- Se lleva a cabo los procesos de granulación y secado.

- 8.- Se efectua el proceso de tamizado.
- 9.- Se lleva el granulado al área de cuarentena de producto a granel.
- 10.- Se hace una inspección, por parte del supervisor de producción del granulado, realizando las evaluaciones correspondientes (tamaño de partícula, ángulo de reposo, etc.)
- 11.- Tiempo de análisis (para liberación del granulado) por parte del Departamento de Control de Calidad.
- 12.- Proceso de compresión de los granulados.
- 12a- Proceso de llenado de sobrecitos. (Sachets)
- 13.- Se llevan las cápsulas, tabletas y sobrecitos (Sachets) al área de cuarentena de producto a granel.
- 14.- Se hace la toma de las muestras de cápsulas, tabletas y sachets, por parte del Departamento de Control de Calidad.
- 14a- Los comprimidos que de acuerdo con la orden de producción van a ser recubiertos se trasladan al área de grageado.
- 14b- Proceso de grageado.
- 14c- Llevar las grageas al área de cuarentena de producto a granel.
- 15.- Es el tiempo de análisis en el cual el laboratorio de control de calidad hará las pruebas pertinentes, para verificar el producto a granel.
- 16.- Pedir al almacén por medio de una orden de producción se surtan los materiales de acondicionamiento, especificados en la tarjeta correspondiente a cada producto.
- 17.- Inspección por parte del supervisor de producción que el material de acondicionamiento, sea el especificado en la tarjeta de acondicionamiento.

- 18.- Llevar el material de empaque a la zona de recepción de los materiales de acondicionamiento.
- 19.- Hacer una segunda inspección por parte del supervisor - y/o personal encargado del acondicionamiento de los materiales de empaque de acuerdo con la tarjeta de acondicionamiento.
- 20.- Preparar el área y equipo de acondicionamiento (mientras transcurre el tiempo de análisis por parte de control de calidad).
- 21.- Se acondiona el producto con el empaque primario y secundario.
- 22.- Se efectúan inspecciones por parte del Departamento de Producción verificando (que este bien etiquetado, fecha de caducidad, número de lote, perfecto sellado, etc.)
- 23.- Empaque terciario de la forma farmacéutica.
- 24.- Se hace el muestreo del producto terminado por parte de control de calidad.
- 25.- Es el tiempo de análisis en el cual el laboratorio de control de calidad, hará las evaluaciones y trámites para verificar la calidad del producto terminado.
- 26.- Se llevará la forma farmacéutica a una área de cuarentena de producto terminado donde espera el resultado del Departamento de Control de Calidad. En el caso de ser aprobado, se transportara al almacén de producto terminado.
- 27.- Almacén de producto terminado donde las formas farmacéuticas quedan disponibles para su distribución.

IV. 2. PERSONAL

IV. 2.1. INTRODUCCION

IV. 2.2. CARACTERISTICAS DEL JEFE DEL AREA DE -
PRODUCCION DE FORMAS FARMACEUTICAS SO-
LIDAS DE ADMINISTRACION ORAL.

IV. 2.3. CONSIDERACIONES EN FORMA GENERAL DEL -
PERSONAL QUE LABORA EN EL AREA DE PRO-
DUCCION DE FORMAS FARMACEUTICAS SOLI--
DAS DE ADMINISTRACION ORAL.

IV. 2.1. INTRODUCCION

Para el área de producción de formas farmacéuticas sólidas de administración oral, debemos contar con un jefe y supervisores de dicha área que deberán ser profesionistas de las Ciencias Farmacéuticas, capaces de manejar los aspectos técnicos y administrativos del área en cuestión.

IV. 2.2. CARACTERISTICAS DEL JEFE DEL AREA DE PRODUC-
CION DE FORMAS FARMACEUTICAS SOLIDAS DE ADMI--
NISTRACION ORAL.

Las características de dicho jefe deberán ser las siguientes:

- .- Deberá poseer un título a nivel licenciatura en Ciencias Farmacéuticas.
- .- Deberá tener amplia experiencia en la fabricación de formas farmacéuticas sólidas de administración oral.
- .- Deberá tener experiencia en diseño y estabilidad de medicamentos sólidos de administración oral, así como de las diferentes operaciones que se realizan durante el proceso de producción.

- .- Deberá poseer experiencia en el manejo de personal, y en general en relaciones humanas.
- .- Deberá tener conocimientos de primeros auxilios y seguridad industrial.
- .- Deberá poseer conocimientos de Legislación y Administración Farmacéutica.
- .- Deberá tener conocimientos de G.M.P.

IV. 2.3. CONSIDERACIONES EN FORMA GENERAL DEL PERSONAL- QUE LABORA EN EL AREA DE PRODUCCION DE FORMAS- FARMACEUTICAS SOLIDAS DE ADMINISTRACION ORAL.

El área en cuestión deberá contar con cuatro supervisores como mínimo, dos que se encargarán de supervisar la producción y dos del acondicionamiento, dichos supervisores tendrán que ser egresados de las Ciencias Farmacéuticas y poseer título a nivel licenciatura, para poder llevar a cabo los controles de producción.

Se tendrá que contar con operarios, calificados que faciliten la labor en producción y un buen número de operarios no calificados, pero bien capacitados para mantener la calidad de los productos. Se mantendrá a todo el personal bien capacitado para que mantenga en alto las normas de higiene, seguridad y manejo de los procedimientos de fabricación y calidad.

Se les proporcionará una revisión médica, semestral por lo menos, aparte de las revisiones periódicas por parte de -- instituciones oficiales, con el fin de tener la seguridad de que contamos con todos los medios de seguridad (mascarillas, guantes, extractores e inyectores de aire, zapatos de seguridad, cascos, etc.), que se exige para la buena calidad de los productos y así mismo, asegurarnos de tener personal saluda--

ble. De ser posible, se ve la conveniencia de tener un consultorio médico especialista en medicina del trabajo, el cual dará servicio médico a los trabajadores en general, además deberá coordinar en todo lo que se refiere a la seguridad e higiene de los trabajadores, como lo es: la impartición de cursos, pláticas, seminarios, etc., deberá estar pendiente y ayudar a formar parte de la comisión de higiene y seguridad, la cual - rendirá parte a la Secretaria de Trabajo y Previsión Social.- Estimulará a los trabajadores por medio de cartas, dibujos, - etc., para que mejoren su trabajo, higiene, calidad, etc.

IV. 3. EQUIPO

IV. 3.1. INTRODUCCION

IV. 3.2. CLASIFICACION DEL EQUIPO UTILIZADO EN LA PRODUCCION DE FORMAS FARMACEUTICAS-SOLIDAS DE ADMINISTRACION ORAL.

IV. 3.3. CARACTERISTICAS EN FORMA GENERAL DE COMO DEBE ESTAR CONSTITUIDO EL MANUAL DE PROCEDIMIENTOS DE FABRICACION.

IV. 3.1. INTRODUCCION

Se requiere que el equipo sea adecuado para nuestras necesidades además de que nos reduzca al mínimo las posibilidades de confusión, omisión o contaminación, para lo cual deber ser fácilmente desmontable en todas y cada una de sus partes-para llevar a cabo la limpieza, deberá ser de una fabricación tal que permita una reparación rápida en caso de ser necesaria, las partes de repuesto fácilmente adquiribles y de un precio razonable.

Para el área de producción de formas farmacéuticas sólidas de administración oral se requiere contar con equipo muy variado.

IV. 3.2. CLASIFICACION DEL EQUIPO UTILIZADO EN LA PRODUCCION DE FORMAS FARMACEUTICAS SOLIDAS DE ADMINISTRACION ORAL.

El equipo que se utiliza en esta área lo podemos clasificar de la siguiente manera:

a) Equipo de fabricación utilizado en las operaciones de:

- .- PESADO. Básculas de diferentes capacidades según las necesidades.
 - .- MEZCLADO. Tambores con aditamento para rodamiento, mezcladoras en V, mezcladores doble-sigma, etc.
 - .- SECADO. Lecho fijo (horno) y/o lecho fluidizado.
 - .- MOLIENDA. Molinos oscilantes, de cuchillas, de bolas, etc.
 - .- COMPRESION. Tableteadoras rotativas de diferentes cantidad de punzones, y tableteadoras monopunzónicas.
 - .- GRAGEADO. Baterías de bombos, tableteadoras de "doble estación", etc.
 - .- ENCAPSULADO. Encapsuladoras, manual, semiautomática y/o automática.
- b) Equipo de Evaluación.- Utilizado para el control de calidad durante la producción, así como los controles característicos de estos procesos tales como:
- .- Equipo para determinar tamaño de partícula (juego de tamices), microscopio, etc.
 - .- Equipo para determinar humedad (termobalanza)
 - .- Equipo para determinar ángulo de reposo, densidad (aparente y absoluta) y porosidad.
 - .- Equipo para determinar variaciones de peso (balanzas granatarias y/o analíticas).

- .- Equipo para determinar dureza (durómetro)
- .- Equipo para determinar espesor y diámetro (vernier y/o micrómetro).
- .- Equipo para determinar friabilidad (friabilador)
- .- Equipo para determinar desintegración y disolución.
- .- Equipo para la determinación de la prueba sellado (desecador con bomba de vacío).
- .- Equipo para determinar la humedad relativa. - - (higrómetro).

c) Equipo para acondicionamiento . El que requiere para darle la protección y presentación requerida de la forma farmacéutica que estará a disposición del mercado como son:

- .- Máquinas para ensobretar; celofán, aluminio, celopolial, etc.
- .- Máquinas para envasar en frascos.
- .- Máquinas para blisters.
- .- Máquinas encartonadoras y codificadoras.
- .- Bandas transportadoras.
- .- etc.

d) Equipo Auxiliar Misceláneo. Todo aquel equipo que se requiere para la buena producción de la forma farmacéutica en cuestión tales como:

- .- Cernidores y cucharones de diferentes capacidades.
- .- Marmitas.
- .- Tambores y cubetas de diferentes colores y capacidades.

- .- Tarimas de diferentes tamaños y colores
- .- Transpaletas (patín hidráulico)
- .- Sillas, mesas, anaqueles, cestos para basura, etc.
- .- etc.

IV. 3.3. CARACTERISTICAS EN FORMA GENERAL DE COMO DEBE- ESTAR CONSTITUIDO EL MANUAL DE PROCEDIMIENTOS- DE FABRICACION.

Para cada equipo que se utilice en el proceso de producción, deberá existir un manual de procedimientos de fabricación que deberá de contener en general los siguientes puntos:

- .- Nombre de la empresa
- .- Fecha de emisión
- .- Realizado por:
- .- Codificación del procedimiento
- .- Instrucciones de:
- .- Asunto
- .- Instrucciones
- .- Aprobado por: Gerencia Técnica, Gerencia de
Producción y Gerencia de Control de Calidad.

Las instrucciones en forma general deberá contener los siguientes puntos:

- 1.- Precauciones antes de usar un equipo como son:
 - a) Verificación de que la máquina se encuentre limpia e identificada mediante una tarjeta que contenga la siguiente información.

- .- Nombre y Número del Equipo
- .- Nombre de la persona que efectuó la -
limpieza.
- .- Fecha en que se realizó
- .- Verificado por
- .- Nombre del producto anterior
- .- Número de manufactura

b) Verificación de la lubricación del equipo en el -
sistema mecánico.

c) Verificación del buen estado de los diferentes --
aditamentos del equipo.

2.- Proceso. Instrucciones de operación del equipo en --
cuestión.

3.- Observaciones.

La anterior información podría estar distribuida con la-
forma que a continuación se presenta.

CODIFICACION DEL INSTRUCTIVO		NOMBRE DE LA EMPRESA	
		MANUAL DE PROCED. DE FAB.	
FECHA DE EMISION		INSTRUCTIVO DE :	
REALIZADO POR		ASUNTO:	
INSTRUCCIONES			
I. - PRECAUCIONES			
II. - PROCESO			
III. - OBSERVACIONES			
APROBADO POR			
_____ GERENCIA TECNICA		_____ GERENCIA DE PRODUCCION	
		_____ GERENCIA DE C. DE CALIDAD	

IV. 4. PROCEDIMIENTO DE PRODUCCION (MANUFACTURA Y ACONDICIONAMIENTO).

IV. 4.1. INTRODUCCION

IV. 4.2. CARACTERISTICAS DE LA ORDEN DE PRODUCCION.

IV. 4.3. CARACTERISTICAS DE LA TARJETA DE MANUFACTURA.

IV. 4.4. CARACTERISTICAS QUE DEBERAN TENER LAS ETIQUETAS DE IDENTIFICACION DE LAS MATERIAS PRIMAS SURTIDAS EN EL ALMACEN.

IV. 4.5. CARACTERISTICAS DE LA TARJETA DE ACONDICIONAMIENTO.

IV. 4.6. DESCRIPCION DE LA PRUEBA DE SELLADO DURANTE EL PROCESO DE EMPAQUE PARA POLVOS GRANULADOS, GRAGEAS Y CAPSULAS. ACONDICIONADOS EN CELOPOLIAL Y ALUMINIO.

IV. 4.7. CARACTERISTICAS DE LA NOTA DE ENTREGA-DE PRODUCTO TERMINADO.

IV. 4.1. INTRODUCCION

En el proceso de manufactura de una forma farmacéutica - sólida de administración oral se requiere una serie de documentos que permitan establecer un control adecuado de todos - los parámetros que pueden influir en la operación de dicho -- producto.

Para dar inicio al proceso de fabricación de un producto sólido de administración oral, se requiere la emisión de una orden de producción, con su correspondiente tarjeta de manu-- factura que indicará paso a paso el proceso de fabricación.

IV. 4.2. CARACTERISTICAS DE LA ORDEN DE PRODUCCION

La orden de producción de un producto deberá contener la siguiente información.

- .- Nombre del producto
- .- Clave del producto
- .- Tamaño del lote a granel
- .- Cantidad a producirse
- .- Tiempos horas (hombres y máquina) requeri-- dos en el proceso de fabricación .
- .- Area de producción
- .- Número de orden
- .- Fecha de liberación
- .- Descripción del material
- .- Codificación del material
- .- Cantidad a surtir
- .- Número de aprobación de control de calidad- de que dicho material cumple con las especi- ficaciones establecidas por la empresa.

- .- Pesado por:
- .- Verificado o entregado por:
- .- Recibido por:
- .- Fecha de surtido
- .- Visto bueno de costos y número de folio
- .- Visto bueno de control de calidad y fecha
- .- Datos de producción, Cantidad producida, % de rendimiento, fecha de cierre.
- .- Visto bueno gerente de producción

Los siguientes puntos podrían estar distribuidos en un documento de la siguiente forma.

IV. 4.3. CARACTERISTICAS DE LA TARJETA DE MANUFACTURA

La tarjeta de manufactura del producto deberá contener -- la siguiente información en forma general.

Datos en la parte superior de la tarjeta de manufactura.

- .- Nombre del producto
- .- Número de codificación de la fórmula
- .- Tamaño del lote a granel
- .- Cantidad a producirse
- .- Código asignado
- .- Elaborado por producción
- .- Verificado por control de calidad
- .- Aprobado por servicios técnicos
- .- Número de manufactura
- .- Expedido por
- .- Fecha
- .- Fecha de aprobación de la monografía del -- producto.

La fórmula de manufactura deberá contener la siguiente información.

- .- Código que identifique las materias primas-- utilizadas.
- .- Nombre de las materias primas
- .- Cantidad en (gr. Kg. etc.)
- .- Número de control
- .- Cantidad pesada
- .- Pesado por
- .- Verificado por
- .- Observaciones. Ajuste de la cantidad de materia prima a surtir, de acuerdo con su pureza.

- .- Calculado por: fecha
- .- Verificado por: fecha
- .- Fecha de pesado

Equipo de manufactura a utilizar.

- | | |
|-------------------------|-------------------------------------|
| .- Mezclador | .- Secador |
| .- Tambores | .- Tableteadora núm. |
| .- Mezclador granulador | .- Encapsuladora |
| .- Granulador oscilante | .- Bombo de grajeado |
| | .- Máquina llenadora de sobrecitos. |

Precauciones de manufactura tales como:

- .- Leer cuidadosamente toda la tarjeta de manufactura antes de iniciar la fabricación, - cualquier duda hacer la aclaración respectiva.
- .- Todo el equipo y recipientes en contacto -- con el producto deberá ser de acero inoxidable y lavarse a profundidad antes y después de su uso.
- .- Los operadores deben utilizar equipo de protección, tal como mascarilla, guantes, cofia, pantalón, camisa y zapatos de seguri--dad.
- .- Identificar claramente todo contenedor, - - equipo mayor y cubículo.
- .- Checar que todas las materias primas sean - las requisitadas en la fórmula de manufactura.

- .- Anexar a la tarjeta de manufactura todas - las etiquetas de identificación de las materias primas utilizadas en el proceso.

Procedimiento de manufactura (granulación aquí se indicara paso a paso el proceso de granulación.

Rendimiento del granulado y porcentaje actual del mismo.

Equipo a utilizar. Tableteadoras ó encápsuladoras Aquí se deberá indicar la siguiente información.

- .- Número y marca de la tableteadora ó encápsuladora a utilizar.
- .- Especificaciones del producto a procesar.
- .- Tipo de punzones que van a ser utilizados - en la compresión.

Procedimiento de compresión ó encápsulado según - sea el caso. Aquí se describe paso a paso el proceso en cuestión.

Gráficas de control del proceso de compresión que nos permitiran comprobar que se ha efectuado un - proceso de tableteado adecuado.

- .- Gráfica de control de peso
- .- Gráfica de control de dureza
- .- Gráfica de control de espesor

Para cápsulas solo se requiere las gráficas de variación de peso.

Rendimiento final de (tabletas o cápsulas) a granel.

Reconciliación final que contendrá la siguiente - información.

- .- Total de Kg tabletas o cápsulas buenas
- .- Pérdidas de granulación
- .- Pérdidas durante el proceso de troquelado o encápsulado.

Rendimiento final

Control estadístico del proceso. Donde se anotarán los valores de peso promedio, dureza y espesor de los comprimidos durante el proceso, así como el peso promedio en el caso de cápsulas.

Verificación de control de calidad.

La información antes mencionada podría estar distribuida en la siguiente forma que se presenta.

NOMBRE DE LA EMPRESA

85

TARJETA DE MANUFACTURA

NOMBRE DEL PRODUCTO	ELABORADO POR:	No. MANUF.
No. DE CODIFICACION	VERIFICADO POR	EXPEDIDO POR
TAMAÑO DE LOTE	APROBADO POR	FECHA:
CANTIDAD A PRODUCIR		FECHA DE APROBACION DE TARJETA

FORMULA DE MANUFACTURA

CODIGO	MATERIA PRIMA	CANTIDAD	No. DE CONTROL	CANTIDAD PESADA	PESADO POR	VERIFICADO POR
	<p>OBSERVACIONES: AJUSTE DE LAS CANTIDADES DE LA MATERIA PRIMA DE ACUERDO A SU CONCENTRACION CUANDO EXISTAN VARIACIONES DE LOTE A LOTE (COMO EN EL CASO DE ANTIBIOTICOS)</p>					
	_____	_____		_____	_____	_____
	CALCULADO POR	FECHA		VERIFICADO POR		FECHA
TOTAL						

FECHA DE PESADO _____

EQUIPO DE MANUFACTURA

NOMBRE DEL PROD. _____

No DE MANUF. _____

PRECAUCIONES DE MANUFACTURA

1.-
2.-
3.-
4.-

VERIFICACION G. M. P.

REALIZADO POR

FECHA DE INICIO

OPERADOR	VERIFIC.	PROCEDIMIENTO

NOMBRE DE LA EMPRESA

87

NOMBRE DEL PROD. _____

No. DE MANUF. _____

RENDIMIENTO DEL GRANULADO

RECIPIENTE NO.	1	2	3	4	5	6	7
PESO BRUTO							
TARA							
PESO NETO							

EQUIPO A UTILIZAR

--

ESPECIFICACIONES

--

PROCEDIMIENTO DE COMPRESION O ENCAPSULADO

OPERADOR	VERIF.	PROCEDIMIENTO

NOMBRE DEL PRODUCTO _____ No. DE MANUF. _____

PESO PROMEDIO DEL RECIP, VACIO _____ No. DE CONTROL _____

RENDIMIENTO DE (TABLETA O CAPSULA) A GRANEL

No. DE RECIP.	PESO BRUTO (Kg)	PESO NETO (Kg)	No. DE RECIP.	PESO BRUTO (Kg)	PESO NETO (Kg)

CONCILIACION FINAL

RENDIMIENTO FINAL

CONTROL ESTADISTICO DEL PROCESO

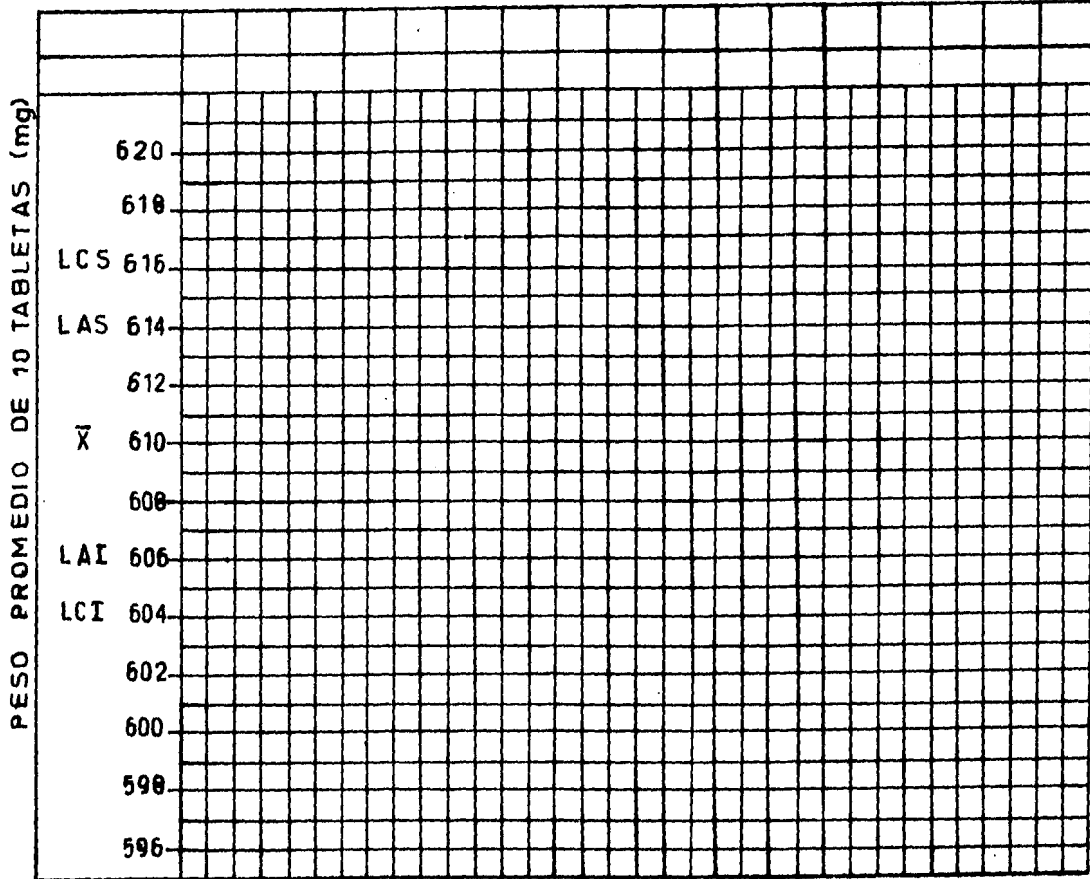
PESO PROMEDIO : _____ DUREZA : _____ ESPESOR _____

VERIFICACION CONTROL DE CALIDAD

EFECTUADO POR FECHA VERIF. POR FECHA

GRAFICA DE CONTROL DE PESO

PRODUCTO _____ FORMULA _____ No. MANUF. _____ FECHA DE EMISIÓN _____
 MAQUINA _____ OPERADOR _____ SUPERVISION _____ FECHA _____



PESO	mg
X	O
TOTAL	
\bar{X}	

GRAFICA DE CONTROL DE ESPESOR Y DUREZA

NOMBRE DEL PROD. _____ FORMULA _____ No. DE MANUF. _____ FECHA DE EMISION _____
 MAQUINA _____ OPERADOR _____ SUPERVISOR _____ FECHA DEL _____ AL _____ DE _____ AÑO _____

No. DE RECIP.											(mm)		HORA											(Kg)	
HORA											ESPESOR		No. DE RECIP.											DUREZA	
											X	0												X	0
4.42													9.0												
4.40													8.5												
4.38													8.0												
LCS 4.36													7.5												
4.34													7.0												
LAS 4.32													6.5												
4.30													6.0												
4.28													5.5												
4.26													5.0												
4.24													4.5												
4.22													4.0												
4.20													3.5												
4.18													3.0												
4.16											TOTAL		2.5											TOTAL	
4.14											PROM,		2.0											PROM,	
LAI 4.12																									
4.10																									
L CI 4.08																									
4.06																									
4.04																									

IV. 4.4. CARACTERISTICAS QUE DEBERAN TENER LAS ETIQUETAS DE IDENTIFICACION DE LAS MATERIAS PRIMAS - SURTIDAS EN EL ALMACEN.

Todas las materias primas que son surtidas en el almacén y que van a ser utilizadas en el proceso de manufactura de formas farmacéuticas sólidas de administración oral deberán estar perfectamente identificadas mediante etiquetas que con tengan la siguiente información:

- .- Nombre de la empresa
- .- Nombre de la materia prima
- .- Codificación de la materia prima
- .- Número de control
- .- Para utilizarse en
- .- Número de manufactura
- .- Peso en bruto
- .- Tara
- .- Peso neto
- .- Pesado por
- .- Verificado por
- .- Fecha

Las etiquetas de identificación de las materias primas - podrían tener el siguiente formato.

NOMBRE DE LA EMPRESA		
MATERIA PRIMA		
CODIGO:	No. DE CONTROL	
PARA UTILIZAR EN:	No. DE MANUF.	
PESO EN BRUTO	TARA	PESO NETO
PESADO POR	VERIFICADO POR	FECHA

IV. 4.5. CARACTERISTICAS DE LA TARJETA DE ACONDICIONAMIENTO.

La tarjeta por medio de la cual se efectuará el acondicionamiento de los productos sólidos de administración oral - deberá contener la siguiente información.

1.- Datos de la parte superior de la tarjeta de acondicionamiento.

- .- Nombre de la Empresa
- .- Nombre del producto
- .- Código asignado
- .- Tamaño del lote
- .- Cantidad a acondicionarse
- .- Elaborado por producción
- .- Verificado por control de calidad
- .- Aprobado por servicios técnicos
- .- Fecha de caducidad
- .- Autorizada por
- .- Número de control
- .- Expedido por
- .- Fecha
- .- Fecha de monografía

2.- Descripción de los materiales a utilizar, con la siguiente información.

- .- Código
- .- Descripción de los materiales
- .- Cantidad
- .- Unidad
- .- Número de control
- .- Entregado por
- .- Recibido por
- .- Fecha de recepción de materiales

3.- Equipo a utilizar en el proceso de acondicionamiento

4.- Registro de los controles durante el proceso, con la siguiente información.

- .- Hora de registro
- .- Limpieza del área
- .- Identificación de línea, equipo y envases.
- .- Observaciones de la calidad del granulado, - tabletas, cápsulas y grageas, según sea el producto a acondicionar
- .- Controles del empaque primario verificando que este bien sellado, número de control y caducidad legibles, y el número de tabletas cápsulas y grageas por cada tira, tipo de material utilizado para acondicionar.
- .- Controles en el empaque secundario como son: color, textos número de control y fecha de caducidad, así como número de tiras.
- .- Controles en el empaque terciario como son: impresión de la plantilla, número de control y fecha de caducidad, así como el número de cajas y de la cinta de garantía.

5.- Control de rendimiento con la información siguiente:

- .- Notas de entrega indicando la fecha, cantidad, presentación y número de nota.
- .- Cálculos de rendimiento
- .- Nota de devolución indicando la fecha, número de nota y cantidad.
- .- Supervisado por, fecha.

6.- Hoja de codificado que deberá contener la siguiente información.

- .- Nombre de la empresa
- .- Nombre del producto
- .- Orden de producción
- .- Número de control
- .- Presentación
- .- Instrucciones
- .- Codificación de etiquetas
- .- Elaboración de cliché
- .- Impresión de las cajas individuales indicando número de control, fecha de caducidad y precio.
- .- Cantidad requerida. Indicando la hora y fecha.
- .- Cantidad entregada indicando la hora y fecha
- .- Codificado por
- .- Verificado por fecha

7.- Control de la prueba de sellado durante el proceso de acondicionamiento de polvos, tabletas, grageas y cápsulas que son empacados en celopolial y aluminio.

TAJETA DE ACONDICIONAMIENTO

PRODUCTO	ELABORO PRODUCCION	No DE CONTROL
PRESENTACION	VERIF. C. DE CALIDAD	EXPEDIDO POR
CODIGO	APROBO SERV. TECN.	FECHA:
TAMAÑO DE LOTE	FECHA DE CADUCIDAD	FECHA DE MONOGRAFIA
EQUIVALENTE A		AUTORIZADO POR

MATERIALES A UTILIZAR

CODIGO	DESCRIP. DEL MATERIAL	CANTI DAD	UNI DAD	No DE CONTROL	ENTRE GO	RECI- BIO

FECHA DE RECEPCION DE MATERIALES _____

EQUIPO A UTILIZAR

TARJETA DE ACONDICIONAMIENTO

NOMBRE DEL PRODUCTO _____ PRESENTACION _____ No. DE CONTROL _____

REGISTRO DE CONTROLES DEL PROCESO

INSTRUCCIONES

FECHA

HORA DE REGISTRO																		
1.. LIMPIEZA DEL AREA																		
2.. IDENT. DEL EQUIPO																		
3.. CALIDAD DE TAB.																		
A TIRAS																		
1.. BIEN SELLADAS																		
2.. No. DE CONTROL																		
3.. FECHA DE CADUCIDAD																		
4.. No. DE TABLETAS																		
B CAJA INDIVIDUAL																		
1.. COLOR Y TEXTOS																		
2.. No. DE CONTROL Y R. CAD.																		
3.. No. DE TIRAS																		
C EMPAQUE TERCIARIO																		
1.. LEYENDAS																		
2.. No. DE CONTROL Y F. CAD.																		
3.. No. DE CAJAS																		
4.. CINTA DE GARANTIA																		

OBSERVACIONES

NOMBRE DE LA EMPRESA

97

TARJETA DE ACONDICIONAMIENTO

NOMBRE DEL PROD. _____ PRESENTACION _____ No DE CONTROL _____

CONTROL DE RENDIMIENTOS

NOTAS DE ENTREGA

FECHA	CANTIDAD	PRESENTACION	No DE NOTA

CALCULOS

--

NOTAS DE DEVOLUCION

FECHA	No DE NOTA	CANTIDAD

ESPECIFICACION _____

SUPERVISADO POR

FECHA

NOMBRE DE LA EMPRESA

98

HOJA DE CODIFICADO

NOMBRE DEL PRODUCTO _____ PRESENTACION _____ No. DE CONTROL _____

ORDEN DE PRODUCCION

INSTRUCCIONES.

CODIFICACION

ETIQUETAS _____

ELABORACION CLICHE _____

CAJA INDIVIDUAL _____

IMPRESION

No. DE CONTROL _____

FECHA DE CADUCIDAD _____

PRECIO AL PUBLICO _____

CANTIDAD REQUERIDA _____ FECHA _____ HORA _____

CANTIDAD ENTREGADA _____ FECHA _____ HORA _____

CODIFICADO POR

SUPERVISADO POR

FECHA

IV. 4.6. DESCRIPCION DE LA PRUEBA DE SELLADO DURANTE EL PROCESO DE EMPAQUE PARA POLVOS, GRANULADOS, - GRAGEAS Y CAPSULAS ACONDICIONADOS EN CELOPO- - LIAL Y ALUMINIO

La prueba consiste en colocar el producto en el interior de un desecador al vacío, en el cual exista un recipiente con solución colorida. Esta puede ser de amarillo núm. 6 FD&C en una concentración de .25 mg/litro.

Las condiciones de operación consisten en lo siguiente:

- 1) Colocar una cantidad de tiras que contenga en total - no menos de 50 tabletas, grageas o cápsulas y no me-- nos de 25 sobres en casos de polvos o granulados, en el interior del recipiente que contiene la solución - colorida.
- 2) Cerrar el desecador.
- 3) Aplicar el vacío lentamente hasta que alcance 15 pulg. de Hg (7.4 Lbs por pulg²) y mantenerlo durante 1 minu to.
- 4) Quitar lentamente el vacío y dejar reposar durante - 5 minutos.
- 5) Sacar las tiras o sobres del desecador y secar comple tamente el exterior con una toalla.
- 6) Abrir cada tira y examinar el contenido, así como el interior de cada pocket. El mal sellado se caracteri za por la desintegración total ó parcial del producto ó por la presencia de humedad dentro de las tiras ó - sobres.
- 7) Se debe efectuar también una inspección de producto - deteriorado durante el proceso, tabletas rotas, lami nadas y delaminación del material de empaque.

IV. 4.7. CARACTERISTICAS DE LA HOJA DE ENTREGA DE PRODUCTO TERMINADO.

Cuando se ha concluido el proceso de acondicionado, el producto es llevado al área de cuarentena de producto terminado donde esperará los resultados del análisis que realizará el Departamento de Control de Calidad determinando si el producto puede disponerse para su distribución. Si el resultado es aprobatorio, el producto será entregado al almacén por medio de una nota de entrega que contendrá la siguiente información.

- Núm. de folio
- Fecha de entrega
- Cargo a
- Abono a
- Descripción del producto
- Núm. de lote
- Código
- Unidad (piezas)
- Cantidad
- Núm. de orden
- Entregado por
- Recibido por
- Registrado por

La anterior información podría estar distribuida de la siguiente forma.

NOTA DE ENTREGA DE PRODUCTO TERMINADO

No.

CARGO: CUARENTENA PRODUCTO TERMINADO

FECHA DE ENTREGA		
DIA	MES	AÑO

ABONO: PROCESO

DESCRIP. DEL PRODUCTO	No. LOTE	CODIGO	UNIDAD	CANTIDAD		No. ORDEN DE PRODUCCION
				ENTEROS	DECIMAL	
			PIEZAS			

ENTREGADO POR

RECIBIDO POR

REGISTRADO POR

V. DISCUSION Y CONCLUSIONES

No es fácil diseñar un plan de Buenas Practicas de Manufactura aplicado a la fabricación de productos sólidos de administración oral por la gran diversidad de aspectos que esto implica, tanto más aún por el creciente impulso tecnológico - de nuestro tiempo que continuamente aporta nuevos tipos de maquinaria, materiales y metodologías para la producción de los cuales se puede disponer.

De acuerdo a lo desarrollado en el trabajo, se debe poner de manifiesto que se abarco de una manera general un plan práctico que de ninguna manera agota el tema en el aspecto - productivo (Manufactura y Acondicionamiento).

En lo que se refiere a instalación y equipo, es importante contar con las áreas y maquinaria adecuada con la finalidad de optimizar el proceso productivo.

Con respecto a la materia prima y materiales de empaque, es necesario contar con una planeación que permita por un lado, una buena utilización de las instalaciones y equipo y por otro lado una mayor eficiencia en las líneas de producción - que se manifieste en una mayor calidad de los productos.

El personal en mi concepto es lo más importante, porque se puede tener el mejor equipo, la mayor calidad de los materiales, pero si no se cuenta con un obrero, técnico, profesionalista, etc., bien capacitados y orientados, jamás obtendremos productos de calidad, de ahí la importancia de implementar todo un programa de capacitación lo más amplio posible con el - objeto de concientizar al personal sobre la gran responsabilidad que tiene en sus manos y así poder tener productos de calidad, aun sin tener el mejor equipo.

Por lo anteriormente expuesto, se concluye lo siguiente.

- .- Se deberá dar atención hacia un mantenimiento preventivo y no correctivo a todos aquellos parámetros que influyen en el proceso productivo.

- .- Es necesario insistir en la reglamentación de las -- Buenas Practicas de Manufactura, en todos los departa-- mentos de producción de los Laboratorios Farmacéuti-- cos en México, y no dejar la responsabilidad de la ca-- lidad de las formas farmacéuticas al laboratorio de -- control de calidad ya que la función de este es la -- certificación de la calidad hecha en producción (ade-- más de la calidad de los proveedores).

- .- Capacitar a todo el personal de acuerdo a cada área, -- para así hacer sentir la importancia de su trabajo en -- la calidad de los productos farmacéuticos y lo impor-- tante que es la labor que realiza cada obrero, técni-- co o profesionista en beneficio de la salud del pue-- blo mexicano.

VI. RESUMEN

En el desarrollo del presente trabajo se dieron las definiciones y consideraciones en forma general de las formas farmacéuticas sólidas de administración oral (polvos, granulados, tabletas, grageas y cápsulas), así como definiciones básicas de términos muy utilizados en la fabricación de productos en la Industria Farmacéutica.

Se describe en forma general, cuales deben ser las nor--mas para llevar a cabo las Buenas Practicas de Manufactura en la producción de formas farmacéuticas sólidas de administra--ción oral incluyendo:

- .- Local
- .- Personal
- .- Equipo
- .- Materia prima y material de empaque
- .- Acondicionamiento
- .- Empaque
- .- Limpieza

Con base a las Buenas Practicas de Manufactura descritas, se hace el diseño de una área de producción de formas farma--céuticas sólidas de administración oral, que incluye ubica--ción, distribución y diagrama de flujo del proceso de produc--ción.

Por último se consideraron los procedimientos de produc--ción.