

24
P. J.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
"CUAUTITLAN"

**MANUAL DE INTEGRACION DE ARCHIVOS MAESTROS DE
DOCUMENTACION TECNICA PARA PRODUCTOS FARMACEUTICOS**

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICO FARMACEUTICO BILOGO
P R E S E N T A:
JOSE ROBERTO HERRERA HERNANDEZ

DIRECTOR DE TESIS:
M. C. VICENTE ALONSO PEREZ

MEXICO,

1987



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.

C O N T E N I D O

- I. OBJETIVOS
- II. INTRODUCCION
- III. PARTE PRACTICA
- IV. RESULTADOS
- V. DISCUSION
- VI. CONCLUSIONES
- VII. RESUMEN
- VIII. BIBLIOGRAFIA

MANUAL DE INTEGRACION DE ARCHIVOS MAESTROS
DE DOCUMENTACION TECNICA PARA
PRODUCTOS FARMACEUTICOS

I. OBJETIVO PRINCIPAL

Elaborar un manual que proporcione a la Industria Farmacéutica un método para integrar archivos maestros de Documentación e - Información Técnica para productos farmacéuticos.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

Tener bajo control la información técnica y documentación que garantice mantener dentro de especificaciones todas las actividades del proceso.

Facilitar el uso de la información técnica, durante las auditorías efectuadas por dependencias oficiales de gobierno (Secretaría de Salud, Instituto Mexicano del Seguro Social, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado y la Secretaría de Comercio y Fomento Industrial).

II. I N T R O D U C C I O N

Con el objeto de garantizar al consumidor la calidad de los productos farmacéuticos, hace casi 15 años se vió la necesidad de contar con un historial de documentación que abarcara desde el inicio de su manufactura, hasta el momento de salir al mercado. (1)

Para lo cual, debe existir un sistema que de una manera organizada proporcione la información necesaria.

En casi todos los países las Dependencias Gubernamentales encargadas del control de fabricación de formas farmacéuticas exigen a las compañías que tengan esta información.

La Documentación en la Industria Farmacéutica, como en cualquier institución organizada desempeña un papel muy importante, ya que de no tener documentadas todas las actividades del proceso, las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) no se cumplirían y se estaría enviando al mercado un producto sin la seguridad deseada. Por otro lado, no se podría demostrar qué fue lo que se hizo, quién lo hizo, cuándo y cómo lo hizo. (2)

En los Estados Unidos, las primeras reglamentaciones sobre las BPM fueron publicadas en 1963. (3)

Las BPM de la Organización Mundial de la Salud fueron promulgadas en 1969 (3). Desde entonces, más y más gobiernos han exigido las BPM.

Aún cuando hay variaciones de país a país, muchos de los requisitos sobre BPM generalmente representan una práctica en la Industria y requieren "Sentido Común", ya que se refieren a la manufactura de medicamentos (3). Debe tomarse en cuenta que las reglamentaciones sobre BPM se están volviendo más estrictas en todo el mundo.

Las nuevas BPM propuestas por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de los Estados Unidos (Febrero 13, 1976), seguramente acelerarán esta tendencia. (3)

El objetivo de las BPM es asegurar que los productos sean manufacturados uniformemente con la calidad apropiada para el uso a que se le destina. Esto quiere decir que tienen que ver tanto con procedimientos de Manufactura como de Control de Calidad. (2)

Las BPM exigen que los medicamentos cumplan con los requerimientos de SEGURIDAD, IDENTIDAD, POTENCIA, PUREZA Y CALIDAD. (2)

Estos requerimientos se logran cumpliendo con lo indicado en:

- EDIFICIOS
- EQUIPO
- PERSONAL
- MATERIAS PRIMAS
- REGISTRO MAESTRO DE PRODUCCION Y CONTROL
- ENVASES PARA EL PRODUCTO
- EMPAQUE Y ETIQUETADO
- REGISTROS DE DISTRIBUCION
- ESTABILIDAD
- FECHA DE CADUCIDAD
- ARCHIVO DE QUEJAS

E D I F I C I O S

Los edificios deberán mantenerse limpios y ordenados y serán de tamaño, construcción y ubicación adecuados, de tal manera que se facilite tanto la limpieza y el mantenimiento como las operaciones de manufactura, acondicionamiento y almacenamiento de productos farmacéuticos (2) y (3).

DISEÑO DE LOS EDIFICIOS Y CARACTERÍSTICAS DE CONSTRUCCIÓN

Las operaciones deberán realizarse en áreas definidas específicamente y de dimensiones adecuadas.

A fin de prevenir la contaminación o las confusiones, deberá contarse con áreas separadas o circunscritas para:

- 1) Recepción, identificación, almacenamiento, aislamiento de materias primas y materiales de empaque, hasta que se efectúen las operaciones apropiadas de muestreo, ensayo o inspección por parte de Control de Calidad antes de su utilización.
- 2) Almacenamiento de los materiales rechazados, hasta que se decida su destino, para evitar su uso en operaciones para las que no son apropiados.
- 3) Almacenamiento de materiales apropiados.
- 4) Almacenamiento de productos en proceso.
- 5) Cualquier operación de empaque y etiquetado.
- 6) Cualquier operación de manufactura y acondicionamiento.
- 7) Almacenaje en aislamiento de los productos terminados, antes de su aprobación.
- 8) Almacenamiento de los productos terminados, después de su aprobación.
- 9) Operaciones de Control y de Evaluación o análisis. (2)

ILUMINACION

Todas las áreas deben contar con un buen grado de iluminación, la cual será en todos los casos suficiente para propiciar que las operaciones sean correctas y evitar accidentes, errores o confusiones. (4)

VENTILACION, AIRE FILTRADO Y AIRE ACONDICIONADO.

En todas las áreas debe existir ventilación adecuada a las operaciones, procesos y productos que se manejan.

Debe existir un equipo idóneo para cada área que lo requiera, que proporcione aire a presión, ausente de microorganismos y polvo, bajo control de humedad y temperatura adecuada a cada proceso de operación, así como a los productos que se manejen en cada área y de confort para el personal que labora en las mismas.

Si se hace recircular el aire, deben tomarse medidas drásticas para controlar la retención de polvos y evitar contaminaciones.

Los sistemas de aire para las áreas de surtido de materias primas, fabricación, subdivisión, envasado y acondicionamiento de medicamentos penicilínicos y drogas potentes, deben ser independientes y separadas entre sí y de otros sistemas. (4)

INSTALACIONES SANITARIAS.

El agua potable que se use en la Planta, debe ser suministrada con presión positiva continua, por medio de una instalación sanitaria libre de defectos que puedan contribuir a su contaminación.

En las cisternas, tinacos y líneas que contengan agua potable, de manera constante y programada se efectuarán muestreos y análisis para garantizar que siempre se cumpla con los requisitos establecidos por la Secretaría de Salud para la calidad del agua. (4)

Los drenajes deben ser de tamaño adecuado y las partes conectadas a las alcantarillas, estar provistas de un mecanismo automático para prevenir retornos. (4)

LAVABOS Y EXCUSADOS

Los lavabos y excusados deben permanecer limpios y tener:

- 1) Agua fría y caliente.
- 2) Jabón o detergente, o ambos.
- 3) Secadores de aire caliente o distribuidores de toallas individuales.
- 4) Fácil acceso desde los lugares de trabajo. (3)

MEDIDAS SANITARIAS Y DE CONSERVACION DE EDIFICIOS E INSTALACIONES

- 1) Manténganse los edificios limpios, en condiciones sanitarias y en buen estado.
- 2) Manténganse los edificios libres de roedores, insectos, pájaros, culebras y sabandijas (con excepción de los animales de laboratorio) y desperdicios.
- 3) Controlar detalladamente por escrito los procedimientos de limpieza. Describase:
 - 3.1 Cómo debe hacerse.
 - 3.2 Quién debe hacerlo.
 - 3.3 Cuándo debe hacerse; por ejemplo: horarios de limpieza.
 - 3.4 Materiales y equipos a emplear.
4. Utilíense solamente materiales de limpieza y saneamiento que no contaminen el producto, los equipos, componentes, o materiales de empaque.
5. Estos procedimientos deberán ser seguidos por el personal contratado o temporal, así como también por empleados de servicio permanente. (3)

E Q U I P O
= = = = =

- 1.0 Las máquinas, equipos, tanques, reactores, conexiones, bandas, mangueras, tuberías, émbolos, palas, dosificadores, envases y demás equipo - que sea utilizado en la fabricación, surtido de materias primas, procesos de sub-división, envasado, acondicionamiento, almacenaje y distribución deben ser de tamaño, diseño y efectividad apropiada para cada - operación.
- 2.0 Deben ser ubicados convenientemente para propiciar y facilitar los procesos, así como la sanitización, inspecciones, verificaciones, conser-vación y mantenimiento tanto de ellos como de las áreas donde están - ubicados.
- 3.0 Deberá haber un programa de mantenimiento y sanitización para todo el equipo. Deberá hacerse sanitización completa del equipo entre diferentes productos para evitar una contaminación cruzada. (2)
- 4.0 Deberán ponerse por escrito todos los procedimientos y describirse detalladamente:
 - 4.1 Cómo debe hacerse
 - 4.2 Cuándo debe hacerse
 - 4.3 Qué equipos y materiales deben usarse
 - 4.4 Cómo desmontar y volver a montar el equipo
 - 4.5 Quién es el responsable del procedimiento
 - 4.6 Se deberán mantener registros de todos los procedimientos de limpieza y mantenimiento.
- 5.0 Todos los equipos deben ser calibrados e inspeccionados rutinariamente, de acuerdo con un programa escrito.
- 6.0 Usar básculas y balanzas que tengan la capacidad y exactitud apropiada, efectuar verificaciones de graduación por lo menos una vez cada seis - meses.
- 7.0 Mantener registros escritos de todas las comprobaciones e inspecciones de calibración.
- 8.0 Para productos parenterales, no se deben usar filtros que desprendan - fibras. (3)

- 9.0 Se recomiendan filtros con una porosidad de 0.22 a 0.45 micras.
- 10.0 Queda prohibido el uso de filtros de asbesto con o sin el uso posterior de un filtro que no suelte fibras. (4)

P E R S O N A L

- 1.0 Todo el personal debe tener capacidad para efectuar sus funciones, entendimiento completo de las operaciones de manufactura o control que -lleven a cabo.
- 2.0 Todo el personal deberá ser entrenado y capacitado en las tareas para las cuales ha sido asignado y en los controles que aplican a esa tarea.
- 3.0 El personal responsable de dirigir la manufactura y el control de productos farmacéuticos debe tener antecedentes adecuados, entrenamiento y experiencia para asegurar la IDENTIDAD, POTENCIA y CALIDAD del producto.
- 4.0 Cualquier persona que tenga una enfermedad o herida abierta no debe tra**ba**jar en donde tenga contacto con los productos hasta que su condición sea corregida.
- 5.0 Deben existir medidas de control del personal que incluyan:
 - 5.1 Examen médico preliminar a todos los empleados.
 - 5.2 Exámenes periódicos por lo menos una vez al año.
 - 5.3 Registros por escrito de incapacidades por enfermedad.
 - 5.4 Constancia médica de buena salud.
 - 5.5 Conservación de registros de exámenes médicos y revisiones anuales de historias clínicas.
- 6.0 Debe haber un programa de seguridad para evitar condiciones peligrosas de trabajo para el personal. (2)

MATERIAS PRIMAS Y MATERIALES DE EMPAQUE/ENVASE

- 1.0 Todas las materias primas utilizadas en la manufactura de productos farmacéuticos, así como los materiales, deben manejarse de una manera segura, sanitaria y ordenada.

- 2.0 Todos los materiales deben ser identificados, almacenados, examinados, analizados, inventariados, manejados y controlados de manera que se asegure que están libres de contaminantes potenciales.
- 3.0 Ningún material se deberá usar hasta que no haya sido identificado, analizado y aprobado por el Departamento de Control de Calidad.
- 4.0 Las materias primas y los materiales deben surtirse a Producción sobre la base de rotación de existencias (Primeras Entradas, Primeras Salidas).
- 5.0 El Laboratorio de Control de Calidad debe mantener archivos que registren las pruebas efectuadas en las materias primas y materiales de empaque/envase.
- 6.0 El número de recipientes a ser muestreados, debe ser el siguiente:
- 6.1 Para materias primas $\sqrt{n} + 1$ (3).
- Donde:
n = Número total de recipientes.
- 6.2 Para materiales de empaque/envase, se usa el criterio indicado en las tablas Military Standard 105-D.
- 7.0 Se deberá tomar muestra suficiente para análisis y para retención.
- 8.0 Deben existir procedimientos por escrito para el muestreo de materias primas y materiales de empaque/envase.
- 9.0 Las materias primas y materiales de empaque/envase, deben ser aprobadas si cumplen con todas las especificaciones establecidas. En caso contrario deberán ser rechazados.
- 10.0 Cada lote debe ser identificado con el nombre del material, cantidad, número del lote del proveedor, clave y número de entrada o recepción e identificado según el estado (Cuarentena, Aprobado o Rechazado). (3), (4).

REGISTRO MAESTRO DE PRODUCCION Y CONTROL

- 1.0 Debe existir un registro maestro de Producción y Control para cada producto manufacturado por la Compañía. El registro debe constar de los siguientes documentos:

- 1.1 Monografía de Manufactura
 - 1.2 Monografía de Control de Calidad (producto a granel y terminado).
 - 1.3 Monografías de materias primas
 - 1.4 Monografía de Estabilidad
 - 1.5 Monografía de Control Microbiológico
 - 1.6 Fórmula maestra para cada producto farmacéutico
 - 1.7 Descripción de los materiales de empaque/envase, usados en el proceso.
- 2.0 Los registros de Producción y Control deben ser preparados para cada lote producido. Estos registros deben ser retenidos por lo menos 2 años después de su distribución o 1 año después de su fecha de expiración.
- 2.1 A menos que la Dependencia Oficial de Gobierno señale otra cosa, - se cumplirá lo indicado en el inciso anterior.
- 3.0 Debe existir un registro de cada uno de los pasos significativos de la manufactura, empaque, etiquetado, pruebas y controles del lote, incluyendo: equipo, identificación específica de los componentes o materiales usados.
- 4.0 Debe existir un número de lote que identifique todos los documentos de Producción y Control, relacionados con la historia del lote.
- 5.0 Debe anotarse en la tarjeta de manufactura, cada operación que se efectúe durante el proceso o cualquier control del Laboratorio.
- 5.1 No. de manufactura del producto a fabricar.
 - 5.2 Equipo utilizado y su certificación de limpieza.
 - 5.3 Firma del operador en cada caso.
 - 5.4 Firma del supervisor en cada caso.
 - 5.5 Gráficas de Control.
 - 5.6 Registros indicando tiempo y temperatura.
 - 5.7 Pruebas hechas durante el proceso; indicando resultados.
 - 5.8 Análisis efectuados.
 - 5.9 No. de Muestras tomadas
 - 5.10 Conciliación de resultados teóricos v.s. reales.
 - 5.11 En caso de que se presente una queja sobre el producto, con el número de control se puede localizar y retirar del mercado.

- 5.12 Deben existir procedimientos de Producción y Control, los cuales deben incluir todas las precauciones razonables.
- 5.13 Los productos producidos deben tener SEGURIDAD, IDENTIDAD, POTENCIAL, CALIDAD Y PUREZA.
- 5.14 El equipo de medición debe calibrarse periódicamente, y llevar una libreta de control que ampare la validación.
- 5.15 En cada operación debe asegurarse lo siguiente:
 - 5.15.1 Que el área esté limpia.
 - 5.15.2 Que el equipo esté limpio.
 - 5.15.3 Que se estén utilizando los materiales correctos.
- 5.16 Debe evitarse el uso de equipo hecho a base de materiales que tiendan a astillarse, fragmentarse o que sean químicamente aditivos o reactivos con el producto farmacéutico.
- 5.17 Se tomarán las precauciones adecuadas para reducir al mínimo la contaminación microbiológica en todo el equipo que se utilice para producción de inyectables o productos estériles.
- 5.18 Todos los recipientes para productos estériles deben esterilizarse, mostrar la fecha de esterilización, y usarse dentro de los 3 días siguientes a la fecha.
- 5.19 Para asegurar la uniformidad e integridad de los productos habrá controles adecuados en proceso, tales como chequeo de peso, dureza y espesor en tabletas; volúmenes en líquidos; homogeneidad en supositorios.
- 5.20 Deben mantenerse gráficas de control para todos los procesos.
- 5.21 Deben establecerse procedimientos de revisión y aprobación de los registros de control y producción, incluyendo empaque y etiquetado antes de la liberación y distribución del lote.
- 5.22 Se debe efectuar una investigación a fondo en caso de existir una desviación o si el producto no cumple con alguna de las especificaciones establecidas.
- 5.23 Algunos requisitos mínimos en áreas estériles son:
 - 5.23.1 Los trabajadores deben usar uniformes estériles cada vez que entren al área.
 - 5.23.2 Los uniformes deben ser de un material que no suelte pelusa.

- 5.23.3 El personal debe lavarse las manos con desinfectante antes de entrar al área y ponerse ropa estéril, siguiendo un procedimiento para vestirse.
- 5.23.4 La ropa debe incluir: trajes de manga larga, gorras o capuchas, mascarillas, guantes y zapatos.
- 5.24 Los siguientes artículos deben estar estrictamente prohibidos en esta área:
 - 5.24.1 Joyería
 - 5.24.2 Relojes de pulsera
 - 5.24.3 Barniz de uñas
 - 5.24.4 Pelucas
 - 5.24.5 Pestañas postizas
 - 5.24.6 Maquillajes.
 - 5.24.7 Debe investigarse diariamente si los trabajadores tienen catarro, infecciones respiratorias, heridas abiertas o -cualquiera otra clase de enfermedad.
- 5.25 La presión de aire positiva, controles de temperatura, humedad y manómetros deben estar funcionando correctamente.
- 5.26 Las campanas de flujo laminar deben ser revisadas por técnicos especializados y funcionando correctamente. Deberán ponerse a funcionar 1/2 hora antes de usarse.
- 5.27 Deben colocarse placas con medios de cultivo cerca del distribuidor de llenado, durante la operación.
- 5.28 Las lámparas de luz ultravioleta deben estar trabajando adecuadamente.
- 5.29 Los recipientes esterilizados y productos deberán estar bien identificados con número de carga, fecha y continuidad.
- 5.30 No se deberá utilizar equipo no estéril en áreas estériles.
- 5.31 Los requisitos de vestido en zonas no estériles son los siguientes:
 - 5.31.1 Gorros o capuchas
 - 5.31.2 Uniformes de trabajo limpios.
 - 5.31.3 Guantes durante el manejo del producto.

5.31.4 Zapatos de Seguridad.

5.31.5 Anteojos de seguridad y mascarillas, cuando sea necesario.

- 6.0 Antes de ser liberados al mercado, todos los productos deben analizarse física-química y microbiológicamente, para asegurar que cumplen los requisitos legales. (2)

ENVASES PARA EL PRODUCTO

- 1.0 Las especificaciones para los materiales de empaque se deben preparar conjuntamente por los departamentos de Desarrollo, Producción, Ing. de Empaque y Control de Calidad.
- 2.0 El departamento de Control de Calidad debe determinar los niveles de muestreo, AQL's, tipo de inspección, clasificación de defectos. (2)

EMPAQUE Y ETIQUETADO

- 1.0 Las operaciones de empaque y etiquetado deben controlarse adecuadamente para asegurar que únicamente los materiales aprobados sean distribuidos.
- 2.0 Se deben inspeccionar las instalaciones antes de usarlas para asegurarse de que todos los productos y todos los materiales de empaque y etiquetado se hayan removido.
- 3.0 Todo el material impreso debe entregarse a producción, perfectamente identificado y en recipientes cerrados.
- 4.0 El producto que ha pasado por las operaciones de empaque y etiquetado, debe colocarse en la zona de Cuarentena, hasta que se haya obtenido la aprobación final de Control de Calidad. (2)

CONTROLES DE LABORATORIO

- 1.0 Los controles de Laboratorio deberán incluir el establecimiento de especificaciones, normas y procedimientos de prueba apropiados para asegurar que los componentes, productos en proceso y productos terminados cumplan con los requerimientos de IDENTIDAD, POTENCIA, CALIDAD Y PUREZA. (2)

- 2.0 Se deberán conservar registros de todos los controles de laboratorio.
- 3.0 Se deberán establecer registros maestros (monografías), conteniendo especificaciones apropiadas para materias primas, materiales de empaque, producto a granel y terminado.
- 4.0 Cuando sea necesario, se establecerán registros maestros de especificaciones.
- 5.0 Los procedimientos para pruebas de laboratorio e instrumentos que se usen deben revisarse para asegurar su confiabilidad, seguridad, precisión y desempeño.
- 6.0 El personal que efectúe cada prueba, deberá estar apropiadamente capacitado en educación, entrenamiento y experiencia.
- 7.0 Deberán llevarse y conservarse registros de calibración de equipo de laboratorio.
- 8.0 Las substancias de referencia (Estándares), deben estar etiquetados e indicar su pureza.
- 9.0 Las soluciones valoradas deben tener un registro de control e indicar:
 - 9.1 Nombre
 - 9.2 Pureza Nominal
 - 9.3 Factor Volumétrico
 - 9.4 Fecha de Preparación
 - 9.5 Fecha de Caducidad. (2, 3).

REGISTROS DE DISTRIBUCION

- 1.0 El control del almacenaje de artículos terminados incluirá un sistema por medio del cual, se pueda determinar rápidamente la distribución de cada lote para facilitar su retiro del mercado si es necesario.
- 2.0 La Pharmaceutical Drug Administration (PDA) considera importante que el número de control se anote en las copias que se conservan de las facturas del embarque. (2)
- 3.0 Los registros de distribución deben contener:
 - 3.1 Nombre y Dirección del Cliente
 - 3.2 Fecha y Cantidad enviada
 - 3.3 Número de Control o lote del producto. (3)

E S T A B I L I D A D

- 1.0 Deberá haber seguridad de la estabilidad de los productos farmacéuticos.
- 2.0 Los Estudios de Estabilidad deberán incluir los siguientes datos:
 - 2.1 Características físicas y químicas deseadas al tiempo de administración.
 - 2.2 Procedimientos y pruebas analíticas para determinar el grado al cual estas características están presentes.
 - 2.3 Variación y tolerancias permitidas para cada característica crítica.
 - 2.4 Vida anticipada bajo las condiciones ambientales más severas, antes de que las características del producto estén fuera de especificaciones.
 - 2.5 Condiciones ambientales recomendadas para conservar el producto antes de usarse.

NOTA: Estas pruebas deberán efectuarse durante la fase de investigación y desarrollo.
- 3.0 La estabilidad se deberá determinar mediante métodos de prueba confiables, significativas y específicas, así como en el empaque y envase, en el cual se enviará al mercado. (2)

FECHA DE CADUCIDAD

- 1.0 Las Fechas de Caducidad en el etiquetado se justificarán por información fácilmente disponible en el estudio de estabilidad.
- 2.0 Las etiquetas de los productos farmacéuticos deberán tener fechas de caducidad apropiadas que se relacionen con las pruebas de estabilidad efectuadas en el producto. (2)

ARCHIVO DE QUEJAS

- 1.0 Se deberán conservar registros de todas las quejas orales y escritas relacionadas con cada producto.

- 2.0 Se deberá hacer una investigación de cada queja que se tenga.
- 3.0 Las quejas recibidas de consumidores y profesionistas sirven como medio principal para definir la calidad del producto. (2)

En México, la Secretaría de Salud a través de la Dirección General de Control de Insumos para la Salud, exige a la Industria Farmacéutica cumplir con una solicitud de Registro o Revisión de Medicamentos.

Esta solicitud debe contener los siguientes documentos:

- 1.0 Fotocopia de la Licencia Sanitaria vigente
- 2.0 Fotocopia del Registro del Padrón Nacional de la Industria Farmacéutica.
- 3.0 Copia fotostática de la Clave del Cuadro Básico de Medicamentos del Sector Público.
- 4.0 Información científica completa del medicamento sobre los siguientes capítulos:
 - 4.1 Nombre genérico; fórmula cualitativa y cuantitativa y pruebas físico-químicas.
 - 4.2 Método de análisis para identificación y control de calidad.
 - 4.3 Lista completa de las materias primas (con especificaciones - del proveedor) y aditivos necesarios para la elaboración del producto.
 - 4.4 Proceso general de fabricación. (Diagrama de flujo)
 - 4.5 Farmacología preclínica con demostración de eficacia y seguridad del o de los fármacos.
 - 4.6 Estudios de farmacología clínica.
- 5.0 Cuatro proyectos de etiquetas e instructivos y características de los envases primario, secundario y empaque.
- 6.0 Dos fotografías tamaño postal a colores, de envase primario, envase secundario y forma farmacéutica cuando sea posible.
- 7.0 Fotocopia del Registro del producto, otorgado por la Secretaría de Salud (en caso de revisión).
- 8.0 Fotocopia de Cédula del Registro Federal de Causantes de la Compañía. (6)

El Sector Salud, a través de la Subdirección General de Abastecimientos, solicita a la Industria Farmacéutica la siguiente documentación y muestras requeridas para la inclusión de medicamentos y Productos Biológicos:

- 1) Solicitud del trámite dirigido a la Jefatura de Control de Calidad.
- 2) Fórmula desglosada cualitativa y cuantitativa.
- 3) Carta indicando el nombre genérico, clave; presentación y años de experiencia en la fabricación del producto (original y copia).
- 4) Dos copias del registro otorgado por la S.Salud para el Sector Salud.
- 5) Dos copias del registro definitivo otorgado por la Secretaría de Salud.
- 6) Tres copias de los proyectos de marbete autorizados por la Secretaría de Salud, en el caso de medicamentos deberán presentar los proyectos de marbete para la presentación del Sector Salud.
- 7) Dos muestras del material de confeccionamiento utilizado en el producto (estuche, etiqueta, instructivo, etc.).
- 8) Resumen del procedimiento de fabricación y de sus controles intermedios debidamente autorizados por sus departamentos de Producción y Control de Calidad.
- 9) Especificaciones de la materia prima y del producto terminado (original y 2 copias).
- 10) Métodos analíticos, tanto químicos como microbiológicos y biológicos según el caso, para los principios activos y el producto terminado con citas bibliográficas recientes. Los métodos deberán estar autorizados por su departamento de Control de Calidad.
- 11) Para aquellos productos en los que el proveedor tenga experiencia en su fabricación menor a un año, deberá aportar prueba de estabilidad acelerada en 3 lotes, con estudio cinético basado en la ecuación de Arrhenius y conclusiones.
- 12) Para los productos en los que se tenga cuando menos un año de experiencia en su fabricación, proporcionar datos de conservación y estabilidad de 3 lotes diferentes conservados a temperatura de 25°C. Por un período no menor a 12 meses.
- 13) Cantidad de unidades requeridas para el análisis:

(Del total de muestras, anexar 2 muestras de retención del producto - terminado).

- Tabletas, grageas, cápsulas, supositorios y ovulos: 150 unidades.
- Pomadas, ungüentos y cremas, vfa de administración dermico-oftalmica: 40 unidades.
- Soluciones y suspensiones inyectables reconstituidas o para reconstituir de 1 ml.: 150 unidades.
- Soluciones y suspensiones inyectables reconstituidas o para reconstituir de 2 ml. a 5 ml.: 100 unidades, y de 10 ml. a 50 ml.: - 70 unidades.
- Macrosoluciones, vfa de administración endovenosa: 45 unidades.
- Soluciones y suspensiones, vfa de administración oftálmica nasal u ótica; 35 unidades.
- Soluciones, suspensiones y jarabes reconstituidos o para reconstituir, vfa de administración oral: 35 unidades.

En el caso de medicamentos, además deberán entregar dos frascos de - la materia prima correspondiente (2 G/frasco), así como un frasco - con estándar del principio activo, anexando su perfil analítico.

- 14) En el momento de entregar las unidades y materia prima requeridas, - el proveedor deberá proporcionar los certificados analíticos de los mismos, así como la orden de fabricación del lote entregado. (5,7)

Para poder cumplir con las exigencias de la Dependencia Oficial de Gobierno y los requerimientos de las Buenas Prácticas de Manufactura para la fabricación de medicamentos, es necesario que las empresas tengan archivos maestros de documentación e información técnica para cada uno de sus productos farmacéuticos.

III. PARTE PRACTICA

Este proyecto es enfocado a la elaboración de archivos maestros que engloben las tres formas farmacéuticas más usuales en la Industria Farmacéutica.

- Un sólido
- Un líquido
- Un inyectable

La parte práctica está dirigida a mostrar e indicar la diferente documentación que integra cada uno de los archivos maestros.

Para el desarrollo de este trabajo se hizo la siguiente clasificación.

1. Archivo Maestro por Producto
2. Archivos Maestros por lote producido
3. Archivo Maestro por materiales.

El primer archivo contiene los documentos originales y se conservan en un lugar seguro y confiable.

El segundo archivo contiene los documentos que intervienen en la manufactura, acondicionamiento y liberación de cada lote producido.

El tercer archivo contiene los documentos que demuestran la calidad de las materias primas y los materiales de empaque que se usan en la manufactura y acondicionamiento de los lotes producidos.

La finalidad de presentar estos 3 archivos es dar a conocer un panorama general de los diferentes documentos que integran cada archivo maestro, así como su utilidad e importancia que tienen ante Dependencias Oficiales de - Gobierno y ante la misma Compañía.

I. DOCUMENTOS QUE INTEGRAN UN
ARCHIVO MAESTRO POR
PRODUCTO

- 1) TARJETA DE CONTROL DE PRESTAMO
- 2) MONOGRAFIA DEL INGREDIENTE ACTIVO
- 3) REPORTE ANALITICO DEL INGREDIENTE ACTIVO
- 4) MONOGRAFIA DE MANUFACTURA
- 5) TARJETA DE MANUFACTURA
- 6) TARJETA DE ACONDICIONAMIENTO
- 7) FORMULA MAESTRA
- 8) MONOGRAFIAS DE CONTROL DE CALIDAD
- 9) REPORTES ANALITICOS DE CONTROL DE CALIDAD
- 10) MONOGRAFIA DE CONTROL MICROBIOLOGICO *
- 11) REPORTES DE CONTROL MICROBIOLOGICO *
- 12) MONOGRAFIA DE ESTABILIDAD
- 13) REPORTE ANALITICO DE ESTABILIDAD
- 14) ESTUDIO DE ESTABILIDAD
- 15) TRADUCCION DE METODOS DE CONTROL MICROBIOLOGICO **
- 16) TRADUCCION DE METODOS QUIMICOS PARA PROD. A GRANEL, TERMINADO Y ESTABILIDAD **
- 17) VALIDACIONES DE METODOLOGIAS ANALITICAS.
- 18) VALIDACIONES DE PROCESO
- 19) VALIDACIONES DE METODOLOGIAS MICROBIOLOGICAS *
- 20) ESPECIFICACIONES DE MATERIAL DE EMPAQUE/ENVASE (PRIMARIO)
- 21) DIBUJO ARTISTICO Y/O PLANO MECANICO
- 22) PROYECTO DE MARBETE (S. SALUD)
- 23) OTROS (CUADROS DE TENDENCIA, QUEJAS, MODIFICACIONES A FORMULAS O PROCESOS Y TODO DOCUMENTO QUE PUEDA HABLAR SOBRE LA HISTORIA DEL PRODUCTO).

* En caso de Proceder.

** Aplicable a Industrias que manejan su informaci3n en otro idioma.

PROCEDIMIENTO GENERAL PARA LA
ELABORACION DE UN ARCHIVO
MAESTRO

I. OBJETIVO

Integrar la documentación e información técnica necesaria para elaborar el archivo maestro.

II. MATERIAL

- Contenedor adecuado para almacenar la documentación.
- Folders
- Cinta Dymo
- Documentación correspondiente.

III. RESPONSABILIDAD

Es compartida por varios departamentos.

Parte Operativa	-	Gerencia de Producción
Seguimiento	-	Gerencia de Servicios Técnicos
Custodia	-	Gerencia de Control de Calidad
Actualización y Aprobación-	Gcia. de Producción/Serv. Tec. y Control de Calidad	

IV. DOCUMENTOS QUE INTEGRAN
EL ARCHIVO MAESTRO

Descritos anteriormente (pag. 22)

V. PROCEDIMIENTO

- 1.0 Es responsabilidad del Depto. de Producción cumplir con los siguientes puntos:
 - 1.1 Elaborar las Tarjetas de Manufactura y Acondicionamiento, tomando como referencia la monografía de manufactura.
 - 1.2 Revisar el contenido expuesto en cada tarjeta de manufactura y - acondicionamiento.
 - 1.3 Al término de la elaboración, el Gerente de Producción dará su Vo. Bo., anotando su firma y fecha.
 - 1.4 Revisar y dar su Vo. Bo. en la fórmula maestra.
 - 1.5 El Jefe de Productos Nuevos será el responsable de elaborar las - tarjetas de manufactura y acondicionamiento de un producto nuevo.
 - 1.6 Si las tarjetas de manufactura y acondicionamiento sufren cambios que obliguen a modificar las estructuras (cambios de código), es responsabilidad del Jefe de Planeación efectuar la modificación e implementarla en un plazo no mayor de 30 días, para lo cual debe informarlo por escrito al Jefe de Documentación (Control de Calidad).
 - 1.7 Después de ser aprobadas por los Gerentes de Producción, Control de Calidad y Servicios Técnicos, serán turnadas al Jefe de Documentación quien será responsable de su custodia.
- 2.0 Es responsabilidad del Jefe del Laboratorio de Control Químico, validar la metodología analítica, turnarla a los responsables para su aprobación e integrarla al archivo maestro.
- 3.0 Es responsabilidad del Jefe de Inspección de Materiales, entregar 2 - muestras físicas de etiquetas y cajas individuales, debidamente aprobadas, para ser integradas al archivo maestro.
- 4.0 Es responsabilidad del Jefe de Ingeniería de Empaque, proporcionar al Jefe de Documentación las especificaciones de los materiales de empaque/ envase, y los dibujos artísticos y/o mecánicos, para ser integrados al archivo maestro.
- 5.0 Es responsabilidad del Jefe de Documentación, cumplir con lo siguiente:
 - 5.1 Recopilar y custodiar toda la información generada por las secciones o departamentos involucrados para integrar el archivo maestro.

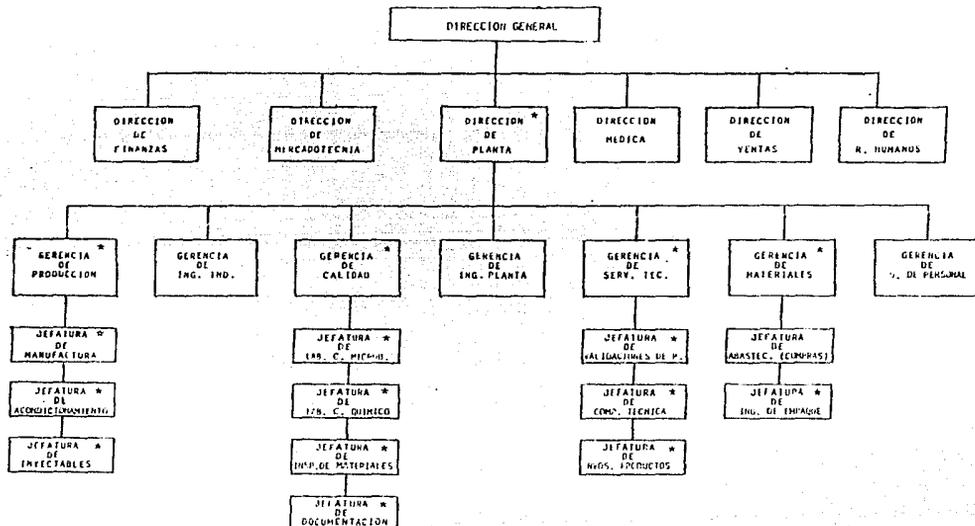
- 5.2 Elaborar los formatos de reportes analfticos de:
 - 5.2.1 Ingredientes activos.
 - 5.2.2 Productos en proceso, granel y terminado.
 - 5.2.3 Estudios de Estabilidad
 - 5.2.4 Fórmula maestra.
- 5.3 Traducir los métodos de análisis químico, indicados en las monogra^ufías de Control de Calidad y Estabilidad *
- 6.0 Es responsabilidad del Jefe del Laboratorio de Control Microbiológico, cumplir con lo siguiente:
 - 6.1 Traducir los métodos de análisis microbiológico indicados en las monografías correspondientes *
 - 6.2 Elaborar los formatos de reportes de análisis microbiológico.
- 7.0 Es responsabilidad del Gerente de Servicios Técnicos, cumplir con los siguientes puntos:
 - 7.1 Dar su Vo/Bo. a los documentos que lo requieran.
 - 7.2 Dar seguimiento a las tareas o cambios requeridos.

* Aplicable a Industrias que manejan su información en otro idioma.

VI. LISTA DE DISTRIBUCION

- Dirección de Planta.
- Gerentes: Producción, Control de Calidad, Servicios Técnicos y Materiales.
- Jefes de Sección: Producción (Manuf/Acond.), Control de Calidad, Ser^uvicios Técnicos y Planeación.
- Sup. de Sección: Laboratorio de Control Químico.

ORGANIGRAMA GENERAL DE UNA
COMPANIA FARMACEUTICA



EN ESTA FIGURA SE INDICAN LOS DEPARTAMENTOS INVOLUCRADOS EN EL DESARROLLO DEL ARCHIVO MAESTRO (*), ASI COMO LOS DE MAYOR JERARQUIA.

EJEMPLO DE:

ARCHIVO MAESTRO

PARA UN

SOLIDO

TABLETAS DE ASPIRINA

DEPARTAMENTO DE CONTROL DE CALIDAD

MONOGRAFIA DE MATERIA PRIMA

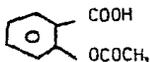
FECHA DE REVISION: Julio, 1986

REFERENCIA DE ANALISIS: USP XXI, Pág. 76

APROBADA POR: _____
GTE. DE C. CALIDAD

FECHA: _____

ASPIRINA, USP



FORMULA: $C_9H_8O_4$

PM: 180.16

Contiene no menos de 99.5% y no más de 100.5% de $C_9H_8O_4$, calculada en base seca.

SOLUBILIDAD: Ligeramente soluble en agua, libremente soluble en alcohol, soluble en cloroformo y eter, escasamente soluble en eter absoluto.

DEPARTAMENTO DE CONTROL DE CALIDADMONOGRAFIA DE MATERIA PRIMAI. ESPECIFICACIONESDESCRIPCION:

Cristales blancos o agujas. Es inodoro o tiene un olor debil. Es estable en aire seco y en aire humedo se hidroliza gradualmente a ácidos acético y salicílico.

IDENTIFICACION:

A. Cloruro Férrico T.S.

Color rojo-violeta.

B. Espectro Infrarrojo

Positiva.

Pérdida al secado: *

No más de 0.5%

Residuo de Ignición:

No más del 0.05%

Cloruros:

No más del 0.014%

Sulfatos:

No más del 0.04%

Acido Salicílico Libre:*

No más del 0.1%

Metales Pesados:

No más del 0.001%

Substancias Fácilmente
Carbonizables:

La solución de prueba no debe poseer más color que el fluido Q o cuando más igual color que el fluido Q.

Substancias insolubles en
Carbonato de Sodio T.S.:

La solución es clara.

Ensayo:*

99.5% a 100.5% (base seca)

DEPARTAMENTO DE CONTROL DE CALIDAD

MONOGRAFIA DE MATERIA PRIMA

II. MÉTODOS DE ANALISIS.

DESCRIPCION:

Visuamente, examinar una cantidad representativa de materia prima.

IDENTIFICACION:

- A. Calentar con agua por varios minutos, enfriar y adicionar 1 ó 2 gotas de Cloruro Férrico TS. un color violeta-rojizo es producido.
- B. Pesar 500 mg. de Aspirina y agregar 10 ml. de Hidróxido de Sodio 1N, hervir durante varios minutos, enfriar, y adicionar 10 ml. de Acido Sulfúrico 2N. Un precipitado blanco de Acido Salicílico se forma y un olor de Acido Acético es perceptible. Filtrar, adicionar al filtrado 3 ml. de Alcohol y 3 ml. de Acido Sulfúrico y calentar; un olor de Acetato de Etilo es percibido.

PERDIDA AL SECADO:

Secar en Sílica Gel durante 5 horas. Esta no debe perder más del 0.5% de su peso.

RESIDUO DE IGNICION:

Determinar de acuerdo a lo indicado en la USP XXI, pág. 1192.

CLORUROS Y SULFATOS:

Determinar de acuerdo a lo indicado en la USP XXI, pág. 1189.

SALICILICO LIBRE:

Disolver 2.5 g. en suficiente Alcohol hasta la marca de 25 ml. Tomar 2 tubos iguales para hacer comparación de color, adicionar a los tubos 48 ml. de agua y 1 ml. de Solución de Sulfato Férrico Amoniacal diluida y recientemente preparada (preparar adicionando 1 ml. de Acido Clorhídrico 1N a 2 ml. de Sulfato Férrico Amoniacal TS en un matraz de 100 ml. y llevar a volumen con agua.

DEPARTAMENTO DE CONTROL DE CALIDADMONOGRAFIA DE MATERIA PRIMASALICÍLICO LIBRE: (Cont.)

En un tubo transferir 1 ml. de Solución Estándar de Acido Salicílico en agua, conteniendo 0.10 mg. de Acido Salicílico por ml. En el segundo tubo transferir 1 ml. de una solución de Aspirina 1:10. Mezclar el contenido de cada tubo, después de 20 segundos el color en el segundo tubo no es más intenso que el que aparece en el tubo 1 que contiene Acido Salicílico (0.1%).

METALES PESADOS:

Disolver 2 g. en 25 ml. de Acetona, adicionar 1 ml. de agua y 10 ml. de Acido Sulfúrico TS, se produce un color oscuro el cual no debe ser más oscuro que el que se produce con una solución estándar de plomo, la cual está formada de la siguiente manera: 25 ml. de Acetona, 2 ml. de Solución Estándar de Plomo y 10 ml. de Acido Sulfúrico T.S. Límite 0.001%.

SUBSTANCIAS FACILMENTE CARBONIZABLES:

Disolver 500 mg. de muestra en 5 ml. de Acido Sulfúrico T.S. La solución no presenta más color que el fluido Q.

PREPARACION DEL FLUIDO Q:

<u>Partes de</u> <u>Cloruro Cobaltoso CS</u>	<u>Partes de</u> <u>Cloruro Férrico CS</u>	<u>Partes de</u> <u>Sulfato Cúprico CS</u>	<u>Partes de</u> <u>Agua</u>
0.2	0.3	0.1	4.4

SUBSTANCIAS INSOLUBLES EN CARBONATO DE SODIO T.S.:

Una solución de 500 mg. en 10 ml. de Carbonato de Sodio caliente T.S. es clara.

ENSAYO:

Pesar con exactitud alrededor de 1.5 g. de Aspirina en un matraz, adicionar 50 ml. de Hidróxido de Sodio 0.5N, dejar hervir la mezcla durante 10 minutos.

DEPARTAMENTO DE CONTROL DE CALIDAD

MONOGRAFIA DE MATERIA PRIMA

ENSAYO: (Cont.)

Adicionar Fenolftaleina T.S. y titular el exceso de Hidróxido de Sodio con Acido Sulfúrico 0.5N. Realizar una determinación en blanco.

Cada ml. de Hidróxido de Sodio 0.5N es equivalente a 45.04 mg. de $C_9H_8O_4$.

III. INFORMACION GENERAL:

Reanalizar todas las pruebas marcadas con asterisco en las especificaciones a los 12 meses después de su aprobación.

IV. CONDICIONES DE ALMACENAJE:

Almacenar en tambores herméticamente cerrados, la temperatura en almacén no debe exceder de los 30°C.

V. MUESTRAS DE RETENCION:

En un frasco de vidrio de boca ancha y cerrada herméticamente, guardar alrededor de 100 g. de muestra.

DEPARTAMENTO DE CONTROL DE CALIDADPágina 1 De 2REPORTE ANALITICO DE MATERIA PRIMA

Elaborado por: _____ Fecha: _____

Autorización de C. Cal: _____ Autorización de Serv. Tec.: _____

Nombre: ASPIRINA, U.S.P. No. de Control: _____

Recibido en Control: _____ No. Entrada: _____ No. Proveedor: _____

Cantidad: _____ Muestreado por: _____ Fecha: _____

PROVEEDOR: _____

REFERENCIA DE ANALISIS: USP XXI, Pag. 76

ENSAYOS	ESPECIFICACIONES	RESULTADOS
DESCRIPCION:	Cristales blancos o agujas. Es inodoro o tiene un olor débil. Es estable en aire seco y en aire húmedo.	
IDENTIFICACION:		
a) Cloruro Férrico TS	Positiva (Un color rojo es producido).	
b) Espectro IR:	Positiva (igual al estándar)	
*PERDIDA AL SECADO:	Máximo 0.5%	
SUSTANCIAS INSOLUBLES EN		
CARBONATO DE SODIO T.S.	La solución prueba debe ser clara.	
RESIDUO DE IGNICION:	Máximo 0.05%	

DEPARTAMENTO DE CONTROL DE CALIDAD
REPORTE ANALITICO DE MATERIA PRIMA

Página 2 De 2

Nombre: ASPIRINA, U.S.P.

No. de Control: _____

REFERENCIA DE ANALISIS: USP XXI, Pág. 76

ENSAYOS	ESPECIFICACIONES	RESULTADOS
CLORUROS:	Máximo 0.014%	
SULFATOS:	Máximo 0.04%	
METALES PESADOS	Máximo 0.001%	
SUSTANCIAS RAPIDA-MENTE CARBONIZABLES:	La solución prueba no tiene más color que el fluido Q.	
*ACIDO SALICILICO LIBRE:	Máximo 0.1%	
*ENSAYO:	99.5% - 100.5% Base Seca	

OBSERVACIONES: * PRUEBAS REQUERIDAS AL EFECTUAR SU REANALISIS.

ANALIZADO POR: _____

FECHA: _____

VERIFICADO POR: _____

FECHA: _____

APROBADO:

RECHAZADO:

AUTORIZACION DE CONTROL DE CALIDAD: _____

TABLETAS DE ASPIRINA
MONOGRAFIA DE MANUFACTURA

FECHA DE REVISION: Julio, 1986REFERENCIA DE ANALISIS: D. LocalAPROBADA POR: _____
Gte. de C. Calidad

FECHA: _____

APROBADA POR: _____
Gte de Producción

FECHA: _____

TABLETAS DE ASPIRINA

Contiene no menos de 95% y no más de 105.0% de la cantidad declarada de Aspirina ($C_9H_8O_4$).

I. COMPOSICION.

<u>INGREDIENTES</u>	<u>MG/TAB.</u>	<u>% (P/P)</u>
Aspirina, USP.	500.0	90.9
Excipiente c.b.p.	550.0 mg.	100.0 %

II. FORMULA DE MANUFACTURA.

<u>INGREDIENTES</u>	<u>Kg. para 100.0 Kg.</u>
Aspirina, USP.	90.9
Excipiente, c.b.p.	100.0 Kg.

TABLETAS DE ASPIRINA
MONOGRAFIA DE MANUFACTURA

III. LISTA DE EQUIPO.

- 1) Tamiz con malla # 40
- 2) Mezclador Patterson Kelly o equivalente.
- 3) Tabletera apropiada con punzones cóncavos 7/16", y marcas caracterís-
ticas.
- 4) Equipo auxiliar de acero inoxidable.

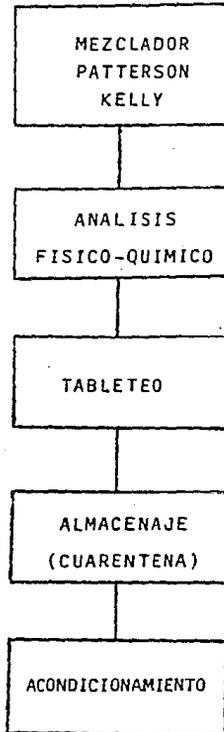
IV. PRECAUCIONES DEL PROCESO.

Las Buenas Prácticas de Manufactura deben aplicarse durante el proceso de producción, para lograr un producto que cumpla con los requerimientos de SEGURIDAD, IDENTIDAD, POTENCIA, PUREZA Y CALIDAD.

TABLETAS DE ASPIRINA
MONOGRAFIA DE MANUFACTURA

V. DIAGRAMA DE FLUJO.

Aspirina (50%) _____
Excipiente _____ Malla # 40 _____
Aspirina (50%) _____



TABLETAS DE ASPIRINA
MONOGRAFIA DE MANUFACTURA

VI. TECNICA DE MANUFACTURA

- 1) Adicionar el 50% de la Aspirina en el mezclador Patterson Kelly.
- 2) Pasar el excipiente a través de malla # 40, y transferir al mezclador Patterson Kelly.
- 3) Adicionar el remanente de Aspirina al Patterson Kelly y mezclar durante 45 minutos.
- 4) Transferir la mezcla a recipientes bien cerrados e identificados adecuadamente.
- 5) Enviar muestra al Laboratorio Químico para efectuar análisis.
- 6) Después de aprobar el granel, comprimir la mezcla usando punzones concavos 7/16".

Las tabletas deben cumplir con las siguientes especificaciones:

Peso/tab.:	550 mg.
Dureza:	6.0 - 10.0 Kg/cm ² .
Espesor:	5.15 - 5.27 mm.
Friabilidad:	No más de 2.0%
Desintegración:	No más de 1.0 minutos.

VII. MATERIAL DE EMPAQUE.

Tiras de celofán.

(44)
 TARJETA DE
 MANUFACTURA

HOJA 1 DE 7

PRODUCTO TABLETAS DE ASPIRINA	ELABORO PROD.:	NUM. MANUF.:
P.E.N. S/N	VERIFICO C. CAL.:	EXPEDIDO POR:
NÚMERO DEL LOTE 1100.0 KG/2'000.000 TABS.	APROBO SERV. TÉCN.	FECHA:
CODIGO: S/N.		FECHA MONOGRAFIA:

FORMULA DE MANUFACTURA

I. E. M. MEXICO	I N G R E D I E N T E S	CANTIDAD K.G.	No. DE CONTROL	CANTIDAD PESADA	PESADO POR	VERIFICADO POR
01	ASPIRINA, USP	1000.00				
	EXCIPIENTE c.d.p.	1100.00				
TOTAL :		1100.00	kg-			

FECHA DE PESADO : _____

EQUIPO DE MANUFACTURA

1. MAQUINA MARK 11	3. EQUIPO AUXILIAR DE ACERO INOXIDABLE
2. MEZCLADOR PATTERSON KELLY	

PRODUCTO

TABLETAS DE ASPIRINA

NUM DE MANUF _____

P R E C A U C I O N E S D E M A N U F A C T U R A

1. Antes de iniciar la manufactura leer cuidadosamente toda la tarjeta de manufactura, cualquier duda aclararla con el Supervisor.
2. Identificar claramente todo el equipo mayor de manufactura y checar que esté perfectamente limpio.
3. Todo el equipo que se utilice para la manufactura debe ser de acero inoxidable.
4. Los operadores deben utilizar todo su equipo de protección: cofia, guantes, ropa de trabajo limpia, cubre-boca y zapatos de seguridad.
5. Anexar a la tarjeta de manufactura todas las etiquetas de identificación de las materias primas surtidas y utilizadas durante el proceso.

PROYECTO TABLETAS DE ASPIRINA

NUM. MANUF.:

REALIZADO
POR

PROCEDIMIENTO DE GRANULADO

FECHA DE INICIO: _____

1. Checar que todos los ingredientes recibidos del Dispensario correspondan a lo indicado en la tarjeta de manufactura.
2. Cargar el mezclador Patterson Kelly con 1000.0 Kg. de Aspirina y los excipientes.

Mezclar durante 45 minutos.

Hora de Inicio: _____ Hora de Terminado: _____

3. Descargar el mezclador recibiendo el polvo en tambores de acero inoxidable y debidamente protegido con bolsas de plástico e identificarlos claramente.

FECHA DE TERMINACION: _____ SUPERVISADO POR: _____

RENDIMIENTO:

No. Recipientes: _____

Peso Bruto: _____

Tara: _____

Peso Neto: _____

ESPECIFICACIONES: 98.9 - 99.8 %

$$\text{RENDIMIENTO} = \frac{\text{Total peso neto}}{\text{Tamaño Lote}} \times 100 = \text{Actual}$$

$$\% \text{ Actual} = \text{_____} \times 100 = \text{_____} \% \text{ Actual.}$$

CALCULADO POR: _____ FECHA: _____

NOTA: Si el % actual está fuera de especificaciones indicar la causa que deberá ser avalada mediante firma del Jefe de Sección o del Gerente de Producción.

PRODUCTO TABLETAS DE ASPIRINA

NUM. MANUF. _____

REALIZADO
POR

PROCEDIMIENTO DE TABLETEADO

FECHA DE INICIO: _____

1. Revisar que la máquina tabletera esté limpia y lubricada.
2. Adicionar polvo a las tolvas y proceder a ajustar el peso y la dureza, tableteándose de acuerdo a especificaciones.
3. Recibir las tabletas en cubetas con bolsas de polietileno, identificando cada cubeta con el nombre del producto, número de manufactura e iniciales del operador.
4. Determinar el peso de 10 tabletas cada 15 minutos y registrar los datos en las gráficas correspondientes.
5. Determinar la dureza de 5 tabletas del lado derecho de la cánula y 5 del lado izquierdo, sacar el promedio y registrar los datos en la gráfica correspondiente.
6. Efectuar el mismo procedimiento del punto anterior, para determinación del espesor.

ESPECIFICACIONES:

Punzones 7/16" cóncavo standard.

Peso: 543 - 557 mg.
 Dureza: 6.0 - 10.0Kg/cm²
 Espesor: 5.15 - 5.27

FECHA DE TERMINACION: _____

OPERADOR: _____

SUPERVISOR: _____

PRODUCTO TABLETAS DE ASPIRINA

NUM. DE MANUF

CONTROL DE RENDIMIENTOS

CALCULOS

PESO PROMEDIO DE CUBETA VACIA: _____

TOTAL DE CUBETAS: _____

PESO TOTAL: _____

PESO NETO: _____

$$\text{PORCENTAJE ACTUAL} = \frac{\text{TOTAL DE KG.} \times 100}{\text{TAMANO DEL LOYE}}$$

ESPECIFICACION

96.3 - 98.9%

% ACTUAL = _____ x 100

CALCULADO POR SUPERVISOR

VERIFICADO X SUPERVISOR DE SECCION

FECHA

VERIFICACION DE DOCUMENTOS

EFECTUADO POR: _____ FECHA: _____

OBSERVACIONES _____

SI EL PORCENTAJE OBTENIDO NO CAE DENTRO DE LOS LIMITES ESTABLECIDOS, NOTIFICARLO AL GERENTE DE PRODUCCION

NOTA ACLARATORIA SOBRE LA DESVIACION

TARJETA DE

ORDEN P/CODIFICADO:

ACONDICIONAMIENTO

PRODUCTO: TABLETAS DE ASPIRINA

ORDEN PROD:

NUM. CONTROL:

PRESENTACION: X 300's.

. ORDEN DE IMPRESION.

INSTRUCCIONES:

Anotar en el espacio en blanco de "Presentación" la palabra que corresponda. Cruzar con una " X " en los espacios vacíos lo que se desee imprimir, haciendo las anotaciones necesarias respecto a precio, p.pop., etc.

NUM. DE CONTROL PARA ETIQUETA

NUM. DE CONTROL PARA CAJA:

CODIFICAR

IMPRIMIR

Etiqueta
Elaborar cliché:
Caja individual

Núm. de Control:
Fecha de Caducidad:
Precio:
Permiso Médico:
Permiso popular:

Cantidad Requerida: _____

Fecha: _____

Hora: _____

FECHA DE CADUCIDAD:

II. CONTROL

1. Verifique contra muestra patron que el BAR CODE es el correcto.

Verifico: _____

2. Conciliación.

CANTIDAD ENVIADA A CODIFICADO		CANTIDAD PERDIDA EN CODIFICACION		CANTIDAD CODIFICADA RECIBIDA	
CAJA	ETIQUETA	CAJA	ETIQUETA	CAJA	ETIQUETA

ADICION

NOTA NO.

CANTIDAD ENVIADA A CODIFICADO		CANTIDAD PERDIDA EN CODIFICACION		CANTIDAD CODIFICADA RECIBIDA	
CAJA	ETIQUETA	CAJA	ETIQUETA	CAJA	ETIQUETA

ACTIVO

CODIFICADO POR

SUPERVISOR:

(52)
 TARJETA DE
 ACONDICIONAMIENTO

HOJA 1 DE 1

PRODUCTO: TABLETAS DE ASPIRINA	ELABORO PROD.:	NUM CONTROL:
PRESENTACION: X 300'S VENTA	VERIFICO C.DE CAL:	EXPEDIDO POR:
COJUDO: S/N	APROBO SERV. TECN.:	FECHA:
TAMARO DEL LOTE: 180F1CO 2,000,000 Tabs. Real	FECHA DE CADUCIDAD:	FECHA DE MONOGRAFIA:
EQUIVALENTE A: 180F1CO 5,556 Pzcs. Real	AUTORIZADO POR:	F.C.N. S/N

MATERIALES A UTILIZAR

CODIGO	DESCRIPCION DEL MATERIAL	CANTIDAD	UNIDAD	NUM. CONTROL	ENTREGO	RECIBO
002	ASPIRINA TABS. A GRANEL	*	KG.			
003	CELOFAN FTE. 110 MM.	53,422	KG.			
004	CELOFAN REV. 110 MM.	53,422	KG.			
005	CAJA IND. 500 X 300'S	6,360	PZ.			
006	CAJAS CORRUG.	102	PZ.			
* Cantidad variable, de acuerdo a merma obtenida.						

EQUIPO A UTILIZAR

- 1) 1 MAQUINA ENCELOFANADORA WRAP ADE. 2) 1 MAQUINA SOAG.

REVISION DE BUENAS PRACTICAS DE MANUFACTURA

Antes de iniciar la operación, verificar que las paredes, pisos, cielo raso, ventanas y luces, estén en condiciones satisfactorias.
 Remover del área todo material extraño a este producto.
 Verificar las etiquetas de limpieza del equipo antes de usarse.

PROCEDIMIENTO DE EMPAQUE

FECHA DE INICIO: _____

1. Encelofanar las tabletas en tiras de 10 tabletas cada una.
2. Empacar en la caja individual debidamente codificada, colocando 30 tiras por 10 tabletas cada una.
3. Colocar en caja corrugada 60 cajas de 300 tabletas cada una, debidamente identificadas con número de lote, fecha de caducidad y código del producto.

ENTREGAR 1 MUESTRA DE RETENCION.

VERIFICADO POR (INICIALES * FIRMA): _____

FECHA DE TERMINACION: _____

TARJETA DE

HOJA 2 DE 4

ACONDICIONAMIENTO

PRODUCTO TABLETAS DE ASPIRINA

PRESENTACION 300'S VTA.

NUM. CONTROL

REGISTRO DE CONTROLES EN PROCESO

NOTAS

- Anexar una hoja marcada con las leyendas del stencil usado para la caja corrugada.
- Efectuar el control de atributos cada hora revisando cinco unidades.
- Si el atributo a inspeccionar es correcto, anotar una B en la casilla correspondiente.
- Si el atributo es incorrecto anotar un número progresivo que empezará con el 1 - Explicar en el renglón de observaciones.

FECHA																				
HORAS DE REGISTRO																				
CALIDAD DE IMPRESION																				
A. PRESENTACION DE LAS TIRAS: BIEN SELLADAS, TEXTOS LEGIBLES, NUMERO DE TABLETAS Y COATE CORRECTO																				
B. CAJAS INDIVIDUALES NUMERO DE TIRAS																				
C. CORRUGADO NUMERO DE CAJAS INDIVIDUALES:																				

OBSERVACIONES

TARJETA DE

HOJA 3 DE 4

ACONDICIONAMIENTO

PRODUCTO: TABLETAS DE ASPIRINA

PRESENTACION 300'S VTA.

NUM. CONTROL

CONTROL DE RENDIMIENTOS

NOTAS DE ENTREGA

F E C H A	C A N T I D A D	P R E S E N T A C I O N	N U M . D E N O T A

CALCULOS

TOTAL DE TABLETAS = NUMERO DE UNIDADES X PRESENTACION

TOTAL DE TABLETAS =

TOTAL DE KGS. = TOTAL DE TABLETAS X PESO PROMEDIO REAL (GRAMOS) /1000

TOTAL DE KGS. = $\frac{\quad}{1000}$ = KGS.PORCENTAJE ACTUAL = $\frac{\text{TOTAL KGS. EMPACADOS X 100}}{\text{TAMANO DEL LOTE}}$

NOTA DE DEVOLUCION

FECHA	NUM. DE NOTA	CANTIDAD Kg.

ESPECIFICACION

% ACTUAL = $\frac{\quad}{\quad}$ X 100 =

SI EL PORCENTAJE OBTENIDO NO CAE DENTRO DE LOS LIMITES ESTABLECIDOS, NOTIFICARLO AL GERENTE DE PRODUCCION

NOTA ACLARATORIA SOBRE LA DESVIACION

SUPERVISOR:

FECHA:

TARJETA DE

HOJA 4 DE 4

ACONDICIONAMIENTO

PRODUCTO TABLETAS DE ASPIRINA PRESENTACION 300'S VTA. NUM CONTROL

RECONCILIACION DE MATERIAL DE EMPAQUE CODIFICADO

CANTIDAD

	RECIBIDA	EMPAcada	DEFECTUOSA	SOBRANTE CODIFICADO	MUESTRAS
CAJA INDIVIDUAL					

$$\% \text{ MERMA} = \frac{\text{CANTIDAD DEFECTUOSA} + \text{SOBRANTE CODIFICADO} - \text{MUESTRAS}}{\text{CANTIDAD RECIBIDA}} \times 100$$

$$\% \text{ MERMA} = \quad \times 100 = \quad \%$$

MATERIAL CODIFICADO SOBRIANTE DESTRUIDO POR:

PERSONAL DURANTE EL PROCESO

INDIRECTO

OPERADORES

SUPERVISOR

OBSERVACIONES

[Empty box for observations]

VERIFICACION DE DOCUMENTACION

EFFECTUADO POR

FECHA

DEPARTAMENTO DE SERVICIOS TECNICOS
PROTOCOLO DE VALIDACIONES PARA
PROCESOS DE MANUFACTURA

PRODUCTO: TABLETAS DE ASPIRINA CODIGO: _____
DIFERENCIA: MONOGRAFIA DE MANUFACTURA (7/86) PAIS: MEXICO

FASES DEL PROCESO

1. TAMIZADO 2. MEZCLADO 3. TABLETEADO

AUTORIZADO POR:

GERENCIA DE SERV. TECNICOS: _____ FECHA: _____
GERENCIA DE PRODUCCION: _____ FECHA: _____
GERENCIA DE C. CALIDAD: _____ FECHA: _____
GERENCIA DE ING. INDUSTRIAL: _____ FECHA: _____

DEPARTAMENTO DE SERVICIOS TECNICOS
PROTOCOLO DE VALIDACIONES PARA
PROCESOS DE MANUFACTURA

I. COMPOSICION.

<u>INGREDIENTES</u>	<u>MG/TAB.</u>	<u>% (P/P)</u>
Aspirina, USP	500.0	90.9
Excipiente c.b.p.	550.0 mg.	100.0 %

II. FORMULA DE MANUFACTURA.

<u>INGREDIENTES</u>	<u>KG. PARA 100.0 KG.</u>
Aspirina, USP	90.9
Excipiente, c.b.p.	100.0 Kg.

III. TECNICA DE MANUFACTURA.

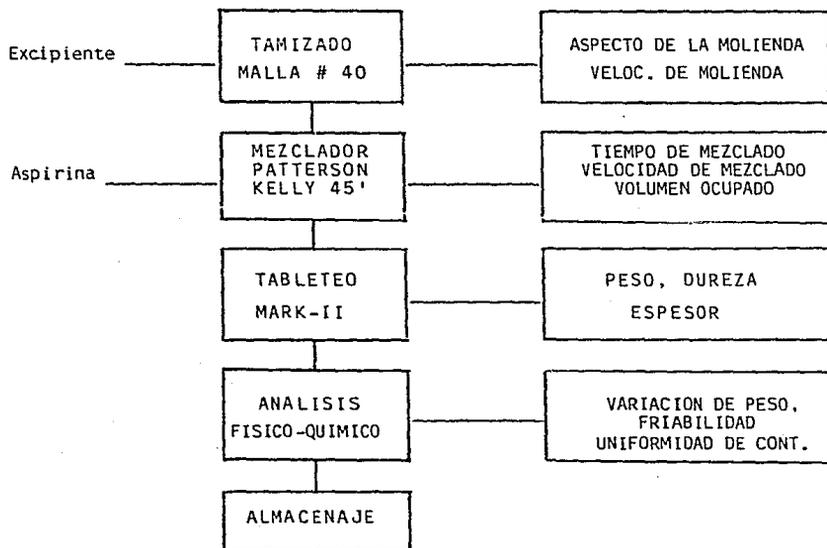
- 1) Adicionar el 50% de Aspirina en el mezclador Patterson Kelly.
- 2) Pasar el excipiente a través de malla # 40 y transferir al mezclador Patterson Kelly.
- 3) Adicionar el remanente de Aspirina al Patterson Kelly y mezclar durante 45 minutos.
- 4) Transferir la mezcla a recipientes de acero inoxidable, bien cerrados e identificados adecuadamente.
- 5) Comprimir el mezclado usando punzones cóncavos 7/16" y tableteadora Mark II.

Las especificaciones deben ser las siguientes:

Peso:	543 - 557 mg/tab.
Dureza:	6.0 - 10.0 Kg/cm ²
Espesor:	5.15 - 5.27 mm.

6) Enviar muestra al Laboratorio Químico para efectuar análisis Físico-Químico.

IV. DIAGRAMA DE FLUJO.



DEPARTAMENTO DE SERVICIOS TECNICOSPROTOCOLO DE VALIDACIONES PARAPROCESOS DE MANUFACTURAPRODUCTO: TABLETAS DE ASPIRINA

CODIGO: _____

TAMAÑO DEL LOTE: 1100 KG.FASE I: TAMIZADO

Pasarse los excipientes a través de una malla # 40.

LOTES	<u>TB-001-NP</u>	<u>TB-002-NP</u>	<u>TB-003-NP</u>
# MALLA	<u>40</u>	<u>40</u>	<u>40</u>
EQUIPO	<u>FITZMILL # 1</u>	<u>FITZMILL # 1</u>	<u>FITZMILL # 1</u>
ASPECTO DE LA MOLIENDA	<u>GRANULOS UNIFORMES</u>	<u>GRANULOS UNIFORMES</u>	<u>GRANULOS UNIFORMES</u>
VELOCIDAD DE LA MOLIENDA	<u>20 RPM</u>	<u>20 RPM</u>	<u>20 RPM</u>

 COMENTARIOS: _____

 VALIDADO POR RHH (7/86) RHH (7/86) RHH (7/86)

DEPARTAMENTO DE SERVICIOS TECNICOS
PROTOCOLO DE VALIDACIONES PARA
PROCESOS DE MANUFACTURA

PRODUCTO: TABLETAS DE ASPIRINA

CODIGO: _____

TAMAÑO DEL LOTE: 1100 KG.

FASE II: MEZCLADO

Cargar el Patterson Kelly con 1000 Kg. de Aspirina y los excipientes de la fase I. Mezclar durante 45 minutos.

LOTES	<u>TB-001-NP</u>	<u>TB-002-NP</u>	<u>TB-003-NP</u>
EQUIPO	<u>PATTERSON KELLY</u>	<u>PATTERSON KELLY</u>	<u>PATTERSON KELLY</u>
TIEMPO DE MEZCLADO	<u>45 MIN.</u>	<u>30 MIN.*</u>	<u>15 MIN.*</u>
VELOCIDAD DE MEZCLADO	<u>14 RPM</u>	<u>14 RPM</u>	<u>14 RPM</u>
VOLUMEN OCUPADO EN EL P. KELLY	<u>3/4</u>	<u>3/4</u>	<u>3/4</u>

COMENTARIOS: * Se redujo el tiempo de mezclado, de acuerdo a uniformidad de contenido.

VALIDADO POR: RHH (7/86) RHH (7/86) RHH (7/86)

DEPARTAMENTO DE SERVICIOS TECNICOS
PROTOCOLO DE VALIDACIONES PARA
PROCESOS DE MANUFACTURA

PRODUCTO: TABLETAS DE ASPIRINA

CODIGO: _____

TAMAÑO DEL LOTE: 1100 KG.

FASE III: TABLETEADO DEL MEZCLADO

Tabletear el mezclado de la fase II, en una tableteadora Mark-II.

LOTES	<u>TB-001-NP</u>	<u>TB-002-NP</u>	<u>TB-003-NP</u>
EQUIPO	<u>MARK-II</u>	<u>MARK-II</u>	<u>MARK-II</u>
VELOC. DE TABLETEADO	<u>4000 Tab/Min.</u>	<u>4000 Tab/Min.</u>	<u>4000 Tab/Min.</u>
DUREZA	<u>7.5 Kg/cm²</u>	<u>7.0 Kg/cm²</u>	<u>7.2 Kg/cm²</u>
ESPESOR	<u>5.20 mm.</u>	<u>5.25 mm.</u>	<u>5.23 mm.</u>
VARIACION DE PESO	<u>2.5 %</u>	<u>1.8 %</u>	<u>2.0 %</u>
FRIABILIDAD	<u>0.8 %</u>	<u>0.9 %</u>	<u>0.5 %</u>
UNIF. DE CONT.	<u>CUMPLE REQ. USP</u>	<u>CUMPLE REQ. USP</u>	<u>CUMPLE REQ. USP</u>

COMENTARIOS: _____

VALIDADO POR:-

RHH (7/86)

RHH (7/86)

RHH (7/86)

DEPARTAMENTO DE SERVICIOS TECNICOSPROTOCOLO DE VALIDACIONES PARAPROCESO DE MANUFACTURAPRODUCTO: TABLETAS DE ASPIRINA

CODIGO: _____

TAMAÑO DEL LOTE: 1100 KG.VALIDACION DEL MEZCLADORESULTADOS ANALITICOS

<u>L O T E</u>	<u>T. MEZCLADO</u>	<u>MUESTRA</u>	<u>MG.</u>	<u>%</u>	<u>PROMEDIO (%)</u>	<u>DESV. (%)</u>
TB-001-NP	15 Min.	A	497	99.4	99.9	0.1
TC-001-NP	15 Min.	B	499	99.8		
TB-001-NP	15 Min.	C	503	100.6		
TB-002-NP	15 Min.	A	498	99.6	99.6	0.4
TB-002-NP	15 Min.	B	500	100.0		
TB-002-NP	15 Min.	C	502	100.4		
TB-003-NP	15 Min.	A	497	99.4	100.0	0.0
TB-003-NP	15 Min.	B	502	100.4		
TB-003-NP	15 Min.	C	501	100.2		
TB-001-NP	30 Min.	A	495	99.0	100.06	0.0
TB-001-NP	30 Min.	B	502	100.4		
TB-001-NP	30 Min.	C	504	100.8		
TB-002-NP*	-	-	-	-	-	-
TB-003-NP*	-	-	-	-	-	-
TB-001-NP	45 Min.	A	515	103.0	100.4	- 0.4
TB-001-NP	45 Min.	B	508	101.6		
TB-001-NP	45 Min.	C	483	96.6		
TB-002-NP*	-	-	-	-	-	-
TB-003-NP*	-	-	-	-	-	-

DEPARTAMENTO DE SERVICIOS TECNICOS
PROTOCOLO DE VALIDACIONES PARA
PROCESOS DE MANUFACTURA

PRODUCTO: TABLETAS DE ASPIRINA

CODIGO: _____

TAMAÑO DEL LOTE: 1100 KG.

VALIDACION DEL MEZCLADO (Cont.)

Para determinar el tiempo de mezclado idóneo y que cumpla con la uniformidad de contenido, el producto debe cumplir con los siguientes datos:

1. Obtener los resultados en por ciento (%)
2. Determinar el promedio de los 3 resultados de cada tiempo analizado.
3. El promedio resultante deberá estar entre + 2.5% del por ciento teórico.
4. El tiempo que cumpla con el menor porcentaje de variación, será el tiempo con el que quedará validado el proceso.

NOTA:* Fueron eliminados, ya que se optó por optimizar el tiempo de 15 min. para cumplir con la uniformidad de contenido.

DEPARTAMENTO DE SERVICIOS TECNICOSPROTOCOLO DE VALIDACIONES PARAPROCESOS DE MANUFACTURAPRODUCTO: TABLETAS DE ASPIRINA

CODIGO: _____

TAMAÑO DEL LOTE: 1100 Kg.RESULTADOS FINALESFASE I: TAMIZADO

<u>DETERMINACIONES</u>	<u>ESPECIFICACIONES</u>	<u>TB-001-NP</u>	<u>TB-002-NP</u>	<u>TB-003-NP</u>
Aspecto de la Molienda	Granulos uniformes	Correcto	Correcto	Correcto
Veloc. de la Molienda	Max. 20 RPM.	20 RPM	20 RPM	20 RPM

FASE II. MEZCLADO

<u>DETERMINACIONES</u>	<u>ESPECIFICACIONES</u>	<u>TB-001-NP</u>	<u>TB-002-NP</u>	<u>TB-003-NP</u>
Tiempo de Mezclado	15 minutos	Correcto	Correcto	Correcto
Variación de Peso	+ 2.5%	99.9% (0.1%)	99.6% (0.4%)	100.0% (0.0%)
Tiempo de Mezclado	30 minutos	100.06 (0.0%)	Incorrecto**	Incorrecto **
Tiempo de Mezclado	45 minutos	100.4 (-0.4%)	Incorrecto**	Incorrecto **

FASE III. TABLETEADO

<u>DETERMINACIONES</u>	<u>ESPECIFICACIONES</u>	<u>TB-001-NP</u>	<u>TB-002-NP</u>	<u>TB-003-NP</u>
Dureza	6.0 - 10.0 Kg.	7.5 Kg/cm ²	7.0 Kg/cm ²	7.2 Kg/cm ²
Espesor	5.15 - 5.27mm.	5.20 mm	5.25 mm.	5.23 mm.
Variación de Peso	+ 5%	2.5 %	1.8 %	2.0 %
Friabilidad	NO más de 2%	0.8 %	0.9 %	0.5 %
Unif. de Contenido	Debe cumplir req.USP	Cumple req.USP	Cumple req.USP	Cumple req.USP

** Estos tiempos de mezclado no cumplen con los req. de Uniformidad de Contenido.

DEPARTAMENTO DE SERVICIOS TECNICOS

PROTOCOLO DE VALIDACIONES PARA

PROCESO DE MANUFACTURA

PRODUCTO: TABLETAS DE ASPIRINA

CODIGO: _____

TAMAÑO DEL LOTE: 1100 KG.

TECNICA DE MANUFACTURA

(VALIDADA)

- 1) Cargar el mezclador Patterson Kelly con 1000.0 Kg de Aspirina.

Adicionar los excipientes tamizados previamente por malla # 40 y mezclar durante 15 minutos.

- 2) Descargar el mezclador recibiendo el polvo en tambores de acero inoxidable.

- 3) Comprimir el polvo en una máquina Mark-II, ajustando peso, dureza y espesor a las siguientes especificaciones.

Peso: 543 - 550 - 557 mg/tab.

Dureza: 6.0 - 10.0 Kg/cm²

Espesor: 5.15 - 5.27 mm.

- 4) Enviar muestra a Control para efectuar análisis físico-químico.

TABLETAS DE ASPIRINA
MONOGRAFIA DE CONTROL DE CALIDAD
PRODUCTO A GRANEL

II. ESPECIFICACIONES: (Cont.)

<u>IDENTIFICACION:</u>	(Positiva para Aspirina) A. Un color rojo-violeta es producido B. Un precipitado blanco es formado, y un olor a ácido acético es perceptible.
<u>VARIACION DE PESO:</u>	Según USP XXI.
<u>DUREZA:</u>	6.0 - 10.0 Kg/cm ²
<u>ESPESOR:</u>	5.15 - 5.27 mm.
<u>FRIABILIDAD:</u>	No más de 2%
<u>DESINTEGRACION:</u>	No más de 1 minuto
<u>DISOLUCION:</u>	No menos del 80% de la cantidad declarada de Aspirina en 30 minutos.
<u>UNIFORMIDAD DE CONTENIDO:</u>	Debe cumplir con los requerimientos indicados en la USP XXI.
<u>ENSAYO PARA ASPIRINA:</u>	95.0 - 105.0 (475 - 525 mg/tab.).
<u>LIMITES DE ACCION:</u>	97.0 - 103.0%(485 - 515 mg/tab.).
<u>ACIDO SALICILICO LIBRE:</u>	No más de 3.0%

III. METODOS DE ANALISIS:

<u>DESCRIPCION:</u>	Visualmente, examinar un número representativo de tabletas para verificar color, marcas y presencia de partículas extrañas.
---------------------	---

TABLETAS DE ASPIRINA
MONOGRAFIA DE CONTROL DE CALIDAD
PRODUCTO A GRANEL

III. METODOS DE ANALISIS: (Cont.)

<u>IDENTIFICACION A Y B:</u>	Proceder de acuerdo a lo indicado en la USP XXI.
<u>VARIACION DE PESO:</u>	Proceder de acuerdo a lo indicado en la USP XXI.
<u>DUREZA:</u>	Proceder de acuerdo a lo indicado en el procedimiento local.
<u>ESPESOR:</u>	Proceder de acuerdo a lo indicado en el procedimiento local.
<u>FRIABILIDAD:</u>	Proceder de acuerdo a lo indicado en el procedimiento local.
<u>DESINTEGRACION:</u>	Proceder de acuerdo a lo indicado en la USP XXI.
<u>DISOLUCION:</u>	Proceder de acuerdo a lo indicado en la USP XXI.
<u>UNIFORMIDAD DE CONTENIDO:</u>	Proceder de acuerdo a lo indicado en la USP XXI.
<u>ENSAYO PARA ASPIRINA:</u>	Proceder de acuerdo a lo indicado en la USP XXI.

ENSAYO PARA ASPIRINA POR
CROMATOGRAFIA DE LIQUIDOS A
ALTA PRESTION.

(Método validado).

C O N D I C I O N E S

FASE MOVIL: Metanol: KH_2PO_4 0.01M 45/55. pH ajustado a 2.5 - 2.8 con Acido Fosfórico 85%.

TABLETAS DE ASPIRINA
MONOGRAFIA DE CONTROL DE CALIDAD
(PRODUCTO A GRANEL)

CONDICIONES (Cont.)

<u>COLUMNA:</u>	μ -Bondapak C ₁₈ (waters), diámetro interior 30 cm x 3.9 mm.
<u>VELOCIDAD DE FLUJO:</u>	1.3 ml/min.
<u>TEMPERATURA:</u>	Ambiente
<u>DETECCION:</u>	254 nm 1.0 Auf.
<u>TIEMPO DE RETENCION:</u>	5.7 min. aprox. (Aspirina).

PREPARACION DEL ESTANDAR

Pesar con exactitud alrededor de 100 mg. del Estándar de Referencia de Aspirina, en un matraz volumétrico de 100 ml.

Adicionar alrededor de 50 ml. del solvente de la fase móvil y sonificar durante 3 minutos.

Llevar a volumen con el solvente de la fase móvil.

PREPARACION DE LA MUESTRA

Pesar 20 tabletas y triturarlas a un polvo fino. Pesar con exactitud la cantidad de tableta pulverizada, equivalente a 100 mg. de Aspirina, en un matraz volumétrico de 100 ml. Adicionar alrededor de 50 ml. del solvente de la fase móvil y sonificar durante 3 minutos. Llevar a volumen con el solvente de la fase móvil, filtra a través de papel whatman # 1.

TABLETAS DE ASPIRINA
MONOGRAFIA DE CONTROL DE CALIDAD
(PRODUCTO A GRANUL)

P R O C E D I M I E N T O

Inmediatamente inyectar 20 mcl de la preparación estándar y la preparación muestra en un cromatógrafo, ajustado a las condiciones antes indicadas.

C A L C U L O S

$$\frac{\text{Respuesta de la muestra}}{\text{Respuesta del Estándar}} \times \frac{\text{Peso del Estándar (mg)}}{\text{Peso de la muestra (mg)}} \times \text{Peso Promedio/tab. (mg)}$$

= Mg. Aspirina/Tab.

REPORTE QUIMICO/PRODUCTO A GRANULADO

Elaborado por: _____ Fecha: _____

Autorización de C. Cal.: _____ Autorización de Serv. T.: _____

Producto: TABLETAS DE ASPIRINA Fórmula: _____ No. Control: _____

No. de Manufactura: _____ Recibido en Control: _____

REFERENCIA DE ANALISIS: USP XXI, Pág. 78

ENSAYOS	ESPECIFICACIONES	RESULTADOS
DESCRIPCION:	Tableta de color blanco con marcas características y libre de materia extraña.	
IDENTIFICACION:	Positiva para Aspirina	
RANGO DE PESO:	543 - 557 mg/tab.	
VARIACION DE PESO:*	± 5.0%	
DUREZA:*	6.0 - 10.0 Kg/cm ²	
ESPESOR:*	5.15 - 5.27 mm	
FRIABILIDAD:*	No más de 2.0%	
DESINTEGRACION:	No más de 1 minuto	
DISOLUCION:	No menos de 80% (Q) de la cantidad declarada de Aspirina es disuelta en 30 minutos.	
UNIFORMIDAD DE CONTENIDO:	Debe cumplir los requerimientos USP	
ASPIRINA:	95 - 105% (475-525 mg/tab.)	
LIMITES DE ACCION:*	97.0-103.0% (485-515 mg/tab.)	
ACIDO SALICILICO LIBRE:	No más de 3.0%	

OBSERVACIONES: * LIMITES DETERMINADOS DE AGUERDO A DATOS ESTADISTICOS

ANALIZADO POR: _____ FECHA: _____

VERIFICADO POR: _____ FECHA: _____

APROBADO: RECHAZADO:

AUTORIZACION DE CONTROL DE CALIDAD: _____

DEPARTAMENTO DE CONTROL DE CALIDADVALIDACION ANALITICA PARAENSAYOSPAIS: MEXICO PRODUCTO: TABLETAS DE ASPIRINAFECHA DE MONOGRAFIA DE C. CALIDAD: Julio, 1986METODOLOGIA: CROMATOGRAFIA DE LIQUIDOS A ALTA PRESIONNOMBRE DEL INGREDIENTE ACTIVO: ASPIRINA LIMITES: 95-105.0%LIMITE DEL ERROR RELATIVO (%): NO MAYOR DEL 2.0%

<u>MUESTRA</u>	<u>ANALISTA</u>	<u>ADICIONADO</u>	<u>ENCONTRADO</u>	<u>DESV. RELATIVA (%)</u>	<u>ERROR RELATIVO (%)</u>
A	1	80 %	79.97%	0.87 %	- 0.045%
A	2	80 %	80.72%	0.09 %	+ 0.898%
B	1	100 %	101.16%	0.29 %	+ 1.16 %
B	2	100 %	101.29%	0.64 %	+ 1.313%
C	1	120 %	122.37%	0.30 %	+ 1.98 %
C	2	120 %	121.11%	0.19 %	+ 0.934%

ANALISTA # 1: AFGANALISTA # 2: OPPAPROBADA POR: _____
GTE. DE C. CALIDAD

FECHA: _____

COMENTARIOS: _____

TABLETAS DE ASPIRINA
MONOGRAFIA DE ESTABILIDAD
PRODUCTO TERMINADO

FECHA DE REVISION: Julio, 1986

REFERENCIA DE ANALISIS: USP XXI, Pág. 78

APROBADA POR: _____
Gte. de C. Calidad

FECHA: _____

TABLETAS DE ASPIRINA

Contiene no menos de 95% y no más de 105.0% de la cantidad declarada de Aspirina ($C_9H_8O_4$).

I. COMPOSICION:

<u>INGREDIENTES</u>	<u>MG/TAB.</u>	<u>% (P/P)</u>
Aspirina, USP.	500.0	90.0
Excipiente c.b.p.	550.0 mg.	100.0 %

II. ESPECIFICACIONES:

<u>DESCRIPCION:</u>	Tableta de color blanco, con marcas características y libre de partículas extrañas.
<u>DESINTEGRACION:</u>	No más de 15 minutos
<u>ACIDO SALICILICO LIBRE:</u>	No más de 3.0%

TABLETAS DE ASPIRINA
MONOGRAFIA DE ESTABILIDAD
PRODUCTO TERMINADO

III. METODOS DE ANALISIS:

<u>DESCRIPCION:</u>	Visualmente, examinar un número representativo de tabletas para verificar color, marcas y presencia de partículas extrañas.
<u>DESINTEGRACION:</u>	Proceder de acuerdo a lo indicado en la USP XXI.
<u>ACIDO SALICILICO LIBRE:</u>	
<u>SOLVENTE DE EXTRACCION:</u>	Acetonitrilo/Etanol 50:50 con Acido Acético Glacial 0.5%.

CONDICIONES DE CROMATOGRAFO DE LIQUIDOS

<u>FASE MOVIL:</u>	Metanol/ KH_2PO_4 0.01M 45:50 ajustar el pH entre 2.3 - 2.8 con Acido Fosfórico Conc.
<u>COLUMNA:</u>	μ -Bondapak C_{18} , diámetro interior 30 cm x 3.9 mm.
<u>VELOCIDAD DE FLUJO:</u>	1.3 ml/min.
<u>DETECCION:</u>	280 nm a 0.02 Auf.
<u>TEMPERATURA:</u>	Ambiente

PREPARACION DEL ESTANDAR

En un matraz volumétrico de 200 ml, pesar con exactitud 100 mg del Estándar de Referencia de Acido Salicílico, y llevar a volumen con el solvente de extracción. Pipetear 2 ml y transferir a un matraz volumétrico de 100 ml. Llevar a volumen con el solvente de extracción y mezclar.

TABLETAS DE ASPIRINA
MONOGRAFIA DE ESTABILIDAD

PRODUCTO TERMINADO

PREPARACION DEL ESTANDAR. (Cont.)

Pipetear 25.0 ml. de la solución anterior y transferir a un matraz volumétrico de 50 ml., diluir a volumen con agua y mezclar. Inyectar 20 mcl de la solución estándar.

PREPARACION DE LA MUESTRA

Pesar y pulverizar 20 tabletas y determinar el contenido de Aspirina. Pesar la cantidad de polvo equivalente a alrededor de 1000 mg. de Aspirina en un matraz volumétrico de 100 ml. Añadir aproximadamente 50 ml. del solvente de extracción y sonificar durante 3 minutos. Diluir a volumen con el solvente de extracción.

Filtrar una porción de la muestra a través de papel Whatman # 1 (evitar evaporación). Pipetear 25.0 ml. del filtrado en un matraz volumétrico de 50 ml. Diluir a volumen con agua y mezclar.

Inyectar 20 mcl inmediatamente.

ADAPTABILIDAD DEL SISTEMA

Hacer tres inyecciones de la preparación del Estándar en un cromatógrafo, ajustado a las condiciones especificadas anteriormente.

La desviación estándar relativa obtenida no es mayor del 2.0%.

PROCEDIMIENTO

Registrar las respuestas del detector de la muestra y del Estándar.

CALCULOS

$$\frac{\text{Respuesta de la Muestra}}{\text{Respuesta del Estándar}} \times \frac{\text{Peso del Estándar (mg)}}{\text{Contenido de Aspirina en la muestra en (mg)}} = \% \text{ Acido Salicílico libre.}$$

DEPARTAMENTO DE CONTROL DE CALIDAD

REPORTE ANALITICO DE PRODUCTO

EN ESTABILIDAD

ELABORADO POR: _____ FECHA: _____

AUTORIZADO POR C. CAL.: _____ AUTORIZADO POR SERV.TEC.: _____

PRODUCTO: TABLETAS DE ASPIRINA FORMULA _____ NO. CONTROL: _____

REFERENCIA DE ANALISIS: MONOGRAFIA DE ESTABILIDAD (7/86)

E N S A Y O S	E S P E C I F I C A C I O N E S	R E S U L T A D O S
DESCRIPCION:	Tabletas de color blanco, con marcas características y libres de materia extraña.	
DESINTEGRACION:	No más de	
ACIDO SALICILICO LIBRE:	No más de 3.0 %	

OBSERVACIONES: _____

ANALIZADO POR: _____ FECHA: _____

VERIFICADO POR: _____ FECHA: _____

DISPOSICION (A/R): _____ AUTORIZACION DE C.CAL.: _____

(80)

DATOS DE ESTABILIDAD

NOMBRE DEL PRODUCTO: TABLETAS DE ASPIRINA

REF. DE MONOGRAFIA: JULIO, 1986

Nº DE REGISTRO (S.S.A.):

Nº DE CODIGO (FORMULA): S/N

CONDICIONES DE ALMACENAJE: TEMPERATURA AMBIENTE

CLAVE: S/C

NOFIVO DEL ESTUDIO: DETERMINAR VIDA MEDIA

Nº DE CONTROL: TB-001-NP

PAIS: MEXICO

CAPACIDAD OTORGADA: 24 MESES

EMPAQUE: CELOFAN

NOMBRE DEL ENSAYO	ESPECIFICACIONES DE MONOGRAFIA	ENSAYO INICIAL	3 MES(ES)	6 MES(ES)	12 MES(ES)	18 MES(ES)	24 MES(ES)	36 MES(ES)
DESCRIPCION	Tableta de color blanco, con marcas características y libres de partículas extrañas.	Satisfactoria	Satisfactoria	Satisfact.	Satisfact.	Satisfact.	Satisfact.	Satisf.
DESINTEGRACION	No más de 1 minuto	40 seg.	42 seg.	45 seg.	51 seg.	47 seg.	45 seg.	52 seg.
Acido Salicilico Libre	No más de 3.0 %	0.81 %	0.81%	0.82%	0.84%	0.86%	0.85%	0.9%

DIFTO. CONTROL DE CALIDAD: _____

RESPONSABLE (S.S.A.): _____

COMENTARIOS:

APROBADO POR: _____

Nº DE RESP.: _____

TITULAR: _____

FECHA: _____

FIRMA: _____

DEPARTAMENTO DE INGENIERIA DE EMPAQUE

**ESPECIFICACION
DIVERSOS**

HOJA 1 DE 1

ARTICULO: CELOFAN PARA ASPIRINA TAB. FRENTE		ESPECIF. No. IC-6092	
		ENVIADO A. PLASTICOS E IMPRESION	
		CAMBIOS. CODIGO Y PRESENTACION	
CODIGO. S/N		REEMPLAZA ESPEC. No. IC-6063	
		FECHA. JULIO. 1986	
MATERIAL. CELOFAN OPACO BLANCO 670 mm.			
DIMENSIONES. BOBINA ANCHO 110 mm. \pm 1.5 mm.		TEXTO. SEGUN DIBUJO ANEXO COPIA.	
OTROS.		DIBUJO MECANICO:	
COLORES ROJO Y AZUL		ACABADO. 1. IMPRESO A 2 TINTAS ROJO Y AZUL 2. EMBOBINADO CON LA IMPRESION HACIA AFUERA.	
<u>PRESENTACION QUE LO USA.</u> <u>TABLETAS DE ASPIRINA X 300'S</u>			
INSTRUCCIONES ESPECIALES: SE RECIBE EL CELOFAN EN JUNGO DE 670 mm. DE ANCHO. APLICANDOLE UN REFINE DE 7 mm. POR LADO. FINALMENTE SE CORTAN 6 BOBINAS DE 110 mm. DE ANCHO.			
INSTRUCCIONES DE EMPAQUE SE EMPACAN LAS BOBINAS EN CUÑETES DE CARTON. CONTENIENDO 6 BOBINAS DE 110 mm. DE ANCHO.			ELABORADO POR INGENIE- RIA DE EM- PAQUES. APROBADO.
IMPORTANTE IDENTIFICAR LOS PAQUETES CON NOMBRE, CODIGO, No. DE PEDIDO, CANTIDAD Y FECHA.			

DEPARTAMENTO DE INGENIERIA DE EMPAQUE

**ESPECIFICACION
DIVERSOS**

HOJA 1 DE 1

ARTICULO: CELOFAN PARA ASPIRINA TABS. REVERSO		ESPECIF No. IC-6093	
		ENVIADO A. PLASTICOS E IMPRESION	
		CAMBIOS. CODIGO Y PRESENTACION	
CODIGO	S/N.	REEMPLAZA ESPEC.No	IC-6064
		FECHA	JULIO, 1986
MATERIAL.			
CELOFAN OPACO BLANCO 670 mm. (REVERSO)			
DIMENSIONES		TEXTO.	
BOBINA 110 mm. DE ANCHO \pm 1.5 mm.		SEGUN DIBUJO ANEXO COPIA	
OTROS		DIBUJO MECANICO:	
COLORES	ACABADO	1. IMPRESO A UNA TINTA AZUL.	
AZUL		2. EMBOBINADO CON LA IMPRESION HACIA AFUERA.	
<u>PRESENTACION QUE LO USA.</u> TABLETAS DE ASPIRINA X 300'S			
INSTRUCCIONES ESPECIALES.			
SE RECIBE EL CELOFAN, EN JUNMO DE 670 mm. DE ANCHO APLICANDOLE UN REFINE DE 7 mm. POR LADO, CORTANDO FINALMENTE 6 BOBINAS DE 110 mm. DE ANCHO.			
INSTRUCCIONES DE EMPAQUE			ELABORADO
SE EMPACAN LAS BOBINAS EN CURETES DE CARTON, CONTENIENDO 6 BOBINAS DE 110 mm. DE ANCHO.			POR INGENIERIA DE EMPAQUES.
			APROBADO.
IMPORTANTE IDENTIFICAR LOS PAQUETES CON NOMBRE, CODIGO, No. DE PEDIDO, CONTENIDO Y FECHA.			

DEPARTAMENTO DE INGENIERIA DE EMPAQUE

Especificación
CAJAS INDIVIDUALES

HOJA 1 DE 1

ARTICULO CAJA IND. P/TABLETAS DE ASPIRINA X 300'S		ESPECIF No	R-060
		ENVIADO A	COMPRAS
CODIGO: S/N		CAMBIO	SUAJE FONDO AUTOMATICO
		REEMPLAZA A ESPECIF No	I.E. 056
		FECHA	JULIO, 1986
MATERIAL			
DOUCHE 1 CARA 16 PUNTOS DE ESPESOR			
DIMENSIONES		TEXTO	
LARGO:	145 mm \pm 1.0	SEGUN DIBUJO ADJUNTO CORRIE	
ANCHO:	59 mm \pm 1.0		
ALTO:	110 mm \pm 1.0		
DIRECCION DEL HILO.		DIBUJO MECANICO	
COLORES		ACABADO	
2 TINTAS VER GUIA COLOR		SUAJE FONDO AUTOMATICO	
INSTRUCCIONES ESPECIALES			
INSTRUCCIONES DE EMPAQUE			
ENFAJILLADAS EN PAQUETES DE 50 CAJAS QUE SE EMPACAN EN PAPEL KRAFT HERMETICAMENTE CERRADO Y PEGADO.			
			ELABORADO
			POR INGENIERO DE EMPAQUES
			APROBADO
IMPORTANTE IDENTIFICAR LOS PAQUETES CON NOMBRE, CODIGO, No. DE PEDIDO, CANTIDAD Y FECHA			

(84)

DEPARTAMENTO DE INGENIERIA DE EMPAQUE

ESPECIFICACION
CAJAS COLECTIVAS

HOJA 1 DE 1

ARTICULO. CAJA COLECTIVA P/TABLETAS DE ASPIRINA	ESPECIF No R-5023
CAPACIDAD 60 CAJAS DE 300 TABS.	ENVIADO A COMPRAS
CODIGO S/H	CAMBIO INSTRUCCION DE EMPAQUE
	REEMPLAZA ESPEC No I.E. 002
	FECHA J 10, 1986
MATERIAL CARTON CORRUGADA DE 11.0KG./cm ²	
DIMENSIONES	TEXTO
LARGO 60.5 cm ± 3.0 mm	FRENTE:
ANCHO 29.5 cm ± 3.9 mm	LADOS: SEGUN DIBUJO ANEXO COPIA
ALTO 33.5 cm ± 3.0 mm	SOLAPAS
CORRECCION DEL HILO	
COLORES DE IMPRESION	ACABADO
2 TINTAS VER GUIA COLOR	1. ENGRAPADA CEJA INTERNA.
INSTRUCCIONES ESPECIALES	
INSTRUCCIONES DE EMPAQUE	
ATADAS EN DOBLE AMARRE A LO ANCHO DEL PAQUETE QUE CONTIENE 25 CAJAS.	
IMPORTANTE IDENTIFICAR LOS PAQUETES CON NOMBRE, CODIGO No DE PEDIDO, CANTIDAD Y FECHA	
ELABORADO POR INGENIERIA DE EMPAQUES.	
APROBADO.	

II. DOCUMENTOS QUE INTEGRAN UN

ARCHIVO MAESTRO POR LOTE

PRODUCTO

- 1) Reporte Químico de Producto a Granel.
- 2) Orden de Producción de Producto a Granel.
- 3) Nota de Entrega de Granel
- 4) Nota de Aprobación de Granel
- 5) Tarjeta de Manufactura
- 6) Tarjeta de Acondicionamiento
- 7) Orden de Producción de Acondicionamiento
- 8) Nota (s) de Entrega de Producto Terminado
- 9) Nota de Aprobación de Producto Terminado
- 10) Tarjetas de Limpieza de Equipo
- 11) Etiquetas de Aprobación de Granel
- 12) Etiquetas de Materias Primas
- 13) Gráfica (s) de Control por variables
- 14) Gráfica (s) de Control por atributos
- 15) Esténcil usado
- 16) Control de Rendimientos
- 17) Conciliación de Materiales
- 18) Nota (s) de Liberación parcial (si aplica)
- 19) Caja individual codificada
- 20) Tira de celofan impreso.

III. DOCUMENTOS QUE INTEGRAN UN

ARCHIVO MAESTRO POR

MATERIALES

- 1) Certificado analítico del proveedor de las materias primas.
- 2) Reporte analítico de las materias primas
- 3) Reporte (s) de Inspección de Materiales.

(86)

EJEMPLO DE:

ARCHIVO MAESTRO

PARA UN

LIQUIDO

SUSPENSION ORAL DE
ACIDO NALIDIXICO

(88)

DEPARTAMENTO DE CONTROL DE CALIDAD

MONOGRAFIA DE MATERIA PRIMA

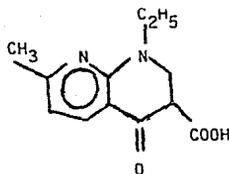
FECHA DE REVISION: Agosto 1986

REFERENCIA DE ANALISIS: USP XXI, Pág. 705

APROBADA POR: _____
Gte. Control de Calidad

FECHA: _____

ACIDO NALÍDIXICO, USP.



Fórmula: $C_{12}H_{12}N_2O_3$

PM: 232.24

Contiene no menos de 98.0% y no más de 102.0% de $C_{12}H_{12}N_2O_3$, calculado en base seca.

DEPARTAMENTO DE CONTROL DE CALIDAD
MONOGRAFIA DE MATERIA PRIMA.

I. ESPECIFICACIONES

<u>DESCRIPCION:</u>	polvo cristalino inodoro de color blanco ligeramente amarillento.
<u>IDENTIFICACION:</u>	
A. <u>ABSORCION I.R.</u>	Conforme al Estándar de Referencia
B. <u>ABSORCION U.V.</u>	Conforme al Estándar de Referencia a alrededor de 258 nm; no más de 3% de diferencia.
<u>PUNTO DE FUSION (CLASE Ia.):</u>	225° - 231°C.
<u>PERDIDA AL SECADO:</u>	No más de 0.5 %
<u>RESIDUO DE IGNICION:</u>	No más de 0.2%
<u>METALES PESADOS:</u>	No más de 0.002%
<u>TAMAÑO PROMEDIO DE PARTICULA:</u>	5 - 20 μ m.
<u>ENSAYO:</u>	98 - 102% (Base seca)

II. MÉTODOS DE ANALISIS

DESCRIPCION: Visualmente, examinar una cantidad representativa de materia prima.

IDENTIFICACION.

- A. ABSORCION IR. El espectro de absorción IR de una dispersión de Bromuro de Potasio, previamente secado, exhibe un máximo únicamente a la misma longitud de onda que un Estándar de Referencia de Acido Nalidíxico, similarmente preparado.

DEPARTAMENTO DE CONTROL DE CALIDAD

MONOGRAFIA DE MATERIA PRIMA.

II. MÉTODOS DE ANALISIS (Cont.)

B. ABSORCION UV. El espectro de absorción U.V. de una solución 1 en 200,000 en Hidróxido de Sodio 0.01N exhibe máximos y mínimos a la misma longitud de onda que un Estándar de Referencia de Acido Nalidíxico, similarmente preparado y las absorvitividades respectivas calculadas en base seca, al punto de máxima absorbancia ocurriendo a alrededor de 258 nm. No difiere por más de 3.0%.

PUNTO DE FUSION (CLASE Ia). Determinar de acuerdo a lo indicado en la USP XXI, pág. 1249

PERDIDA AL SECADO: Determinar de acuerdo a lo indicado en la USP XXI, pág. 1249, secando a 105°C durante 2 horas.

RESIDUO DE IGNICION: Determinar de acuerdo a lo indicado en la USP XXI, pág. 1192.

METALES PESADOS: Determinar de acuerdo a lo indicado en la USP XXI, pág. 1189 (Método II).

TAMANO PROMEDIO DE PARTICULA: Pesar con exactitud 1.44 gramos de Acido Nalidíxico y determine el tamaño de partícula utilizando un equipo apropiado.

ENSAYO: Disolver alrededor de 250 mg de Acido Nalidíxico, pesado con exactitud, en 30 ml de Dimetilformamida la cual ha sido previamente neutralizada a Timolftaleína TS., y titular con Metóxido de Litio 0.1N, usando un agitador magnético y tomando precauciones contra la absorción de Dioxido de Carbono atmosférico.

1 ml de Metóxido de Litio 0.1N = 23.22 mg de $C_{12}H_{12}N_2O_3$.

III. INFORMACION GENERAL

Efectuar el reanálisis a los 12 meses después de su aprobación.

DEPARTAMENTO DE CONTROL DE CALIDAD

MONOGRAFIA DE MATERIA PRIMA

IV. CONDICIONES DE ALMACENAJE

Almacenar en recipientes bien cerrados y protegidos de la humedad.

V. MUESTRA DE RETENCION

En un frasco de vidrio ámbar, guardar alrededor de 100 gramos de muestra.

DEPARTAMENTO DE CONTROL DE CALIDAD

REPORTE ANALITICO / MATERIA PRIMA

Elaborado por: _____ Fecha: _____

Autorización de C. CAL: _____ Autorización de SERV. TEC.: _____

Nombre: ACIDO NALIDIXICO 20 μ m, USP. No. de Control: _____

Recebido en Control: _____ No. Entrada: _____ No. Proveedor: _____

Cantidad: _____ Muestreado por: _____ Fecha: _____

PROVEEDOR: _____

REFERENCIA DE ANALISIS: MONOGRAFIA AGOSTO/86, BASADA EN LA USP XXI, PAG. 705

ENSAYO	ESPECIFICACIONES	RESULTADOS
*DESCRIPCION:	Polvo cristalino inodoro de color blanco o ligeramente amarillento.	
*IDENTIFICACION:		
a) Absorción I.R.	Conforme al Estándar	
b) Absorción U.V.	Conforme al Estándar	
*PERDIDA AL SECADO	No más de 0.5 %	
RESIDUO DE IGNICION	No más de 0.2 %	
METALES PESADOS	No más de 0.02 %	
PUNTO DE FUSION	225 - 231°C	
*ENSAYO	98.0 - 102.0 % Base seca	
*TAMANO PROMEDIO DE PARTICULA	5 - 20 μ m.	

OBSERVACIONES: * PRUEBAS REQUERIDAS PARA EL REANALISIS.

ANALIZADO POR: _____ FECHA: _____

VERIFICADO POR: _____ FECHA: _____

DISPOSICION:

APROBADO: RECHAZADO:

AUTORIZACION DE CONTROL DE CALIDAD: _____

SUSP. ORAL DE ACIDO NALIDIXICOMONOGRAFIA DE MANUFACTURAFECHA DE REVISION: Agosto, 1986REFERENCIA DE ANALISIS: D. Local

APROBADA POR: _____

GTE. DE C. CALIDAD

FECHA: _____

APROBADA POR: _____

GTE. DE PRODUCCION

FECHA: _____

SUSP. ORAL DE ACIDO NALIDIXICO

Contiene no menos de 95.0% y no más de 105.0% de la cantidad declarada de
 $C_{12}H_{12}N_2O_3$ (Acido Nalidixico).

I. COMPOSICION

<u>INGREDIENTES</u>	<u>% (P/V)</u>
Acido Nalidixico, USP	5.000
Carbopol 934, NF	0.180
Metilparabeno, USP	0.100
Propilparabeno, USP	0.100
Butilparabeno, USP	0.006
Sorbitol (Sol. 70%)	65.000
Sacarina Sódica, NF	0.020
Sabor Frambuesa	0.142
Colorante Rojo No. 33 D&C	0.003
Colorante Rojo No. 40 FD&C	0.001
Agua Potable c.b.p.	100.0 %
Hidróxido de Sodio, USP c.b.p.	pH 6.3 - 6.7

SUSP. ORAL DE ACIDO NALIDIXICO
MONOGRAFIA DE MANUFACTURA

II. FORMULA DE MANUFACTURA.

<u>INGREDIENTES</u>	<u>Kg. PARA 100.0 Lts.</u>
Acido Nalidixico, USP	5.000 Kg.
Carbopol 934, NF	0.180 Kg.
Metilparabeno, USP	0.100 Kg.
Propilparabeno, USP	0.100 Kg.
Butilparabeno, USP	0.006 Kg.
Sorbitol (Sol. 70%)	65.000 Kg.
Sacarina Sódica, NF	0.020 Kg.
Sabor Frambuesa	(0.125 Lt)
Colorante Rojo No. 33 D&C	0.003 Kg.
Colorante Rojo No. 40 FD&C	0.001 Kg.
Agua Potable, USP c.b.p.	100.000 Lts.
Hidróxido de Sodio, USP c.b.p.	pH 6.3 - 6.7

III. LISTA DE EQUIPO

- 1) Tanque de acero inoxidable provisto de sistema de calentamiento y enfriamiento.
- 2) Agitador apropiado (Lightnin)
- 3) Tanque de almacenamiento de acero inoxidable
- 4) Bomba
- 5) Malla # 60
- 6) Micropulverizador BANTAM.

IV. PRECAUCIONES DEL PROCESO

- 1) El equipo de manufactura debe ser de acero inoxidable.
- 2) El Operador debe usar gorro, guantes, cubreboca, zapatos y uniforme limpios para eliminar posibles contaminaciones.

SUSP. ORAL DE ACIDO NALIDIXICO
MONOGRAFIA DE MANUFACTURA

IV. PRECAUCIONES DEL PROCESO (Cont.)

- 3) El equipo a utilizar debe estar identificado y perfectamente sanitizado. No se debe usar si tiene más de 24 hrs. de haber sido sanitizado.
- 4) Evitar el flujo de personal durante el proceso, teniendo especial atención en el abrir y cerrar la puerta de acceso al departamento, para eliminar corrientes de aire de los pasillos.
- 5) Identificar el área con el nombre del producto, número de manufactura y nombre del supervisor.
- 6) Solicitar a Control de Calidad la determinación del tamaño de partícula del Acido Nalidixico (no mayor de 5 micras).
- 7) Las Buenas Prácticas de Manufactura deben aplicarse durante el proceso de producción, para lograr un producto que cumpla con los requerimientos de SEGURIDAD, IDENTIDAD, POTENCIA, PUREZA Y CALIDAD.

SUSP. ORAL DE ACIDO NALIDIXICO
MONOGRAFIA DE MANUFACTURA

V. DIAGRAMA DE FLUJO.

Sorbitol (Sol. 70%) _____
Agua Potable (25%) _____
Carbopol 934 _____

Metilparabeno _____
Propilparabeno _____
Butilparabeno _____

Acido Nalixídico _____
Sacarina Sódica _____
Hidróxido de Sodio (Sol. 20%) _____

Colorante Rojo # 33 _____
Colorante Rojo # 40 _____
Agua Potable (1 Lt.) _____

Sabor frambuesa _____
Agua potable (100%) _____
Ajuste de pH 6.3 - 6.7 _____

CONTENEDOR
AUXILIAR

I) CALENTAR A 85°C

TANQUE DE
MANUFACTURA

II) ENFRIAR A 50°C

III) ENFRIAR A TEMP.
AMB. (25°C)

MALLA # 60

TANQUE DE
ALMACENAMIENTO

MUESTRA A C. CALIDAD
P/ANALISIS

L L E N A D O

SUSP. ORAL DE ACIDO NALIDIXICO
MONOGRAFIA DE MANUFACTURA

VI. TECNICA DE MANUFACTURA

- 1) Depositar en el tanque de manufactura el Sorbitol 70%, agregar 25% del agua potable e iniciar la agitación.
- 2) Adicionar lentamente el Carbopol 934 manteniendo la agitación hasta la completa incorporación, evitar la formación de grumos.
- 3) Llevar la suspensión a una temperatura aprox. de 85°C durante 20 minutos.
- 4) Al inicio de este lapso adicionar sin suspender la agitación las siguientes materias primas.

- 4.1 Metilparabeno
- 4.2 Propilparabeno
- 4.3 Butilparabeno
- 4.4 Acido Nalidixico
- 4.5 Sacarina Sódica
- 4.6 Sol. Colorida *

* Los colorantes Rojo # 33 D&C y Rojo # 40 FD&C, se disuelven en 1 litro de agua aprox.

El agua utilizada en este paso, debe ser calentada a 90°C durante 20 minutos y posteriormente enfriada a 35°C.

- 5) Cuando se tenga una temperatura de 50°-55°C, adicionar 100 ml. de la sol. de Hidróxido de Sodio 20%.
- 6) Agregar agua potable hasta un volumen total de 95 litros.
- 7) Adicionar el sabor frambuesa directamente al tanque de manufactura y empezar el enfriamiento a temperatura ambiente.
- 8) Cuando se haya alcanzado la temperatura ambiente (25°C), suspender el enfriamiento y determinar el pH del granel, si es necesario ajustar el pH a 6.3 - 6.7 con la solución de Hidróxido de Sodio al 20%.
- 9) Verificar el aforo del tanque, si es necesario ajustar el volumen.
- 10) Pasar el granel a un tanque de almacenamiento, perfectamente sanitizado e identificado, utilizando una malla # 60 también sanitizada.
- 11) Agitar el granel durante 15 minutos y llevar la muestra al Laboratorio de Control Químico para análisis.

SUSP. ORAL DE ACIDO NALIDIXICO
MONOGRAFIA DE MANUFACTURA

VI. TFCNICA DE MANUFACTURA (Cont.)

- 12) Tapar perfectamente bien el tanque de manufactura para evitar cualquier contaminación.
- 13) Una vez aprobado el granel proceder a su acondicionamiento.

VII. MATERIAL DE EMPAQUE

Frasco de vidrio ámbar, conteniendo 150 ml.

TARJETA DE
MANUFACTURA

HOJA 1 DE 3

PRODUCTO SUSP. ORAL DE ACIDO NALIDIXICO	ELABORO PROD.:	NUM. MANUF.:
F. C. N.: S/N	VERIFICO C. CAL.:	EXPEDIDO POR:
TAMAO DEL LOTE 760.00 LTS.	APROBO SERV. TECN.	FECHA:
COODIGO S/N		FECHA MONOGRAFIA: AGOSTO, 1986

FORMULA DE MANUFACTURA

I. B. M. MEXICO	I N G R E D I E N T E S	CANTIDAD KG	No. DE CONTROL	CANTIDAD PESADA	PESADO POR	VERIFICADO POR
014	ACIDO NALIDIXICO, USP	38.0XX				
015	CARBOPOL 934, NF	1.37X				
016	METILPARABENO, USP	0.760				
017	PROPILPARABENO, USP	0.760				
018	BUTILPARABENO, USP	0.046				
019	SORBITOL (SOL. 70%)	494.000				
020	SACARINA SODICA, NF.	0.152				
021	SABOR FRAMBUESA	1.08X				
022	COLORANTE ROJO No. 33 D&C	0.023				
023	COLORANTE ROJO No. 40 FD&C	0.008				
024	AGUA POTABLE, USP cbp.	760.0XX LT.				
	SOL. HIDROXIDO DE SODIO cbp pH 6.3	- 6.7				
TOTAL :		760.0XX LT.				

FECHA DE PESADO: _____

EQUIPO DE MANUFACTURA

- | | |
|--|--|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. TANQUE DE ACERO INOXIDABLE PROVISTO DE SISTEMA DE CALENTAMIENTO Y ENFRIAMIENTO 2. AGITADOR. 3. TANQUES DE ALMACENAMIENTO DE ACERO INOXIDABLE. | <ol style="list-style-type: none"> 4. BOMBA 5. MALLA No. 60 6. MICROPULVERIZADO BANTAM. |
|--|--|

PRODUCTO SUSP. ORAL DE ACIDO NALIDIXICO

NUM. DE MANUF.

P R E C A U C I O N E S D E M A N U F A C T U R A

1. Antes de iniciar la manufactura leer cuidadosamente y verificar el cumplimiento del Procedimiento PPL-99
2. El equipo de manufactura debe ser de acero inoxidable.
3. Se deben seguir con atención todos los pasos señalados en el proceso para evitar cualquier tipo de contaminación al producto.
4. El Operador debe usar gorro, guantes, cubreboca, zapatos y uniforme limpio para eliminar posibles contaminaciones.
5. El equipo a utilizar debe estar identificado y perfectamente sanitizado, no se debe usar si tiene más de 24 hrs. de haber sido sanitizado.
6. Evitar el flujo de personal durante el proceso, teniendo especial atención en el abrir y cerrar la puerta de acceso al Departamento, para eliminar corrientes de aire de los pasillos.
7. Identificar el área con el nombre del producto, número de manufactura y nombre del Supervisor.
8. Solicitar a Control de Calidad la verificación a través del certificado de análisis, del tamaño de partícula del Acido Nalidixico, el cual debe ser de 5 micras o menor, si es mayor deberá reducirse a 5 micras usando el micropulverizador Bantam con la malla No. 27-A, una velocidad de 14000 r.p.m.

Tamaño de Partícula _____ Determinado por _____

NOTA: Aunque la monografía no especifica el tamaño de partícula con las dimensiones señaladas se imparte una mejor textura al producto.

PRODUCTO SUSP. ORAL DE ACIDO NALIDIXICO

NUM. MANUF.

REALIZADO
POR:

P R O C E D I M I E N T O

Fecha de Inicio: _____

1. Verificar que las materias primas que se reciben del Dispensario sean las correctas.
2. Depositar los 494.000 Kg. de Sorbitol (70%) al tanque de manufactura, agregar 100.00 Lts. de agua potable e iniciar la agitación.
3. Adicionar lentamente 1.370 Kg. de Carbopol 934 manteniendo la agitación hasta la completa incorporación, evitese la formación de grumos.
4. Llevar la suspensión a una temperatura de 85°C durante 20 minutos.

Hora de Inicio: _____ Hora de Término: _____

Al inicio de este lapso adicionar sin suspender la agitación:

0.760 Kg. de Metilparabeno, USP
 0.760 Kg. de Propilparabeno, USP
 0.046 Kg. de Butilparabeno, USP
 38.000 Kg. de Acido Nalidixico, USP
 0.152 Kg. de Sacarina Sódica, NF
 0.023 Gr. de Colorante Rojo No. 33 D&C
 0.008 g. de Colorante Rojo No. 40 FD&C

NOTA: Los colorantes Rojo No. 33 D&C y Rojo No. 40 FD&C, se disuelven juntos en 1 litro de agua aproximadamente y el agua utilizada en este paso debe ser calentada a 90°C durante 20 minutos y enfriada a 35°C - 40°C.

5. Agregar agua potable hasta un volumen total de 760.00 Lts.
6. Adicionar 1.140 Lts. de sabor Frambuesa directamente al tanque de manufactura y empezar a ponerle enfriamiento.
7. Cuando el lote tenga una temperatura de 50°C-55°C adicionar 100 ml. de la solución al 20% P/V de Hidróxido de Sodio (Ver modo de preparación en la hoja 4/5).
8. Cuando se haya alcanzado la temperatura ambiente (25°C-26°C), suspender el enfriamiento, determinar el valor de pH del granel y si es necesario ajustar el pH a 6.3 - 6.7 con la solución al 20% P/V de Hidróxido de Sodio.
9. Verificar el AFORO DEL TANQUE si es necesario, ajustar el volumen a 760.00 Lts. con agua (agua potable en las mismas condiciones que se usó en el paso No. 5).
10. Pasar el granel a un tanque de almacenamiento, perfectamente sanitizado e identificado, utilizando una malla No. 60 también sanitizada. Agitar el granel durante 15 minutos y llevar la muestra a Laboratorio de Control Químico para análisis. Sellar bien el tanque.

Fecha de Terminación: _____

PRODUCTO SUSP. ORAL DE ACIDO NALIDIXICO

NUM. MANUF.

REALIZADO
POR:

PROCEDIMIENTO

11. Una vez aprobado el granel proceder a su acondicionamiento.

PREPARACION DE LA SOLUCION DE HIDROXIDO DE SODIO AL 20%

En un recipiente de acero inoxidable de capacidad adecuada, poner 1.300 Lts. de agua potable adicionar lentamente 0.535 Kg. de Hidróxido de Sodio, agitar con una espátula hasta completa disolución y completar con agua potable a un volumen total de 2.600 Lts.

PRODUCTO SUSP. ORAL DE ACIDO NALIDIXICO

NUM. DE MANUF.

CONTROL DE RENDIMIENTOS

RENDIMIENTO FINAL DEL LIQUIDO A GRANUL

CALCULO ESTABLECIDO POR PORCENTAJE ACTUAL

ESPECIFICACION

% ACTUAL = _____ X 100 =

SUPERVISOR

FECHA

SUP. DE SECCION

VERIFICACION DE DOCUMENTOS

EFECTUADA POR _____ FECHA _____

SI EL PORCENTAJE OBTENIDO NO CAE DENTRO DE LOS LIMITES ESTABLECIDOS NOTIFICARLO AL GERENTE DE PRODUCCION

NOTA ACLARATORIA SOBRE LA DESVIACION

TARJETA DE

ORDEN P/CODIFICADO

ACONDICIONAMIENTO

PRODUCTO: SUSP. ORAL DE ACIDO NALIDIXICO

ORDEN PREC:

NUM. CONTROL:

PRESENTACION: X 150 ML.

. ORDEN DE IMPRESION.

INSTRUCCIONES

Anotar en el espacio en blanco de "Presentacion" la palabra que corresponda. Cruzar con un " X " en los espacios vacios lo que se desea imprimir, haciendo las anotaciones necesarias respecto a precio, p. pop., etc.

NUM. DE CONTROL PARA ETIQUETA

NUM. DE CONTROL PARA CAJA:

CODIFICAR

IMPRIMIR

Etiqueta
Elaborar cliché:
Caja individual

Num. de Control:
Fecha de Caducidad:
Precio:
Permiso Médico:
Permiso popular:

Cantidad Requerida: Fecha: Hora:

EXPOS. CADUCIDAD.

II. CONTROL

- 1. Verifique contra muestra patron que el BAR CODE es el correcto. Verifico.

2. Conciliación.

Table with 6 columns: CANTIDAD ENVIADA A CODIFICADO, CANTIDAD PERDIDA EN CODIFICACION, CANTIDAD CODIFICADA RECIBIDA, CAJA, ETIQUETA, CAJA, ETIQUETA.

ADICION

NOTA No.

Table with 6 columns: CANTIDAD ENVIADA A CODIFICADO, CANTIDAD PERDIDA EN CODIFICACION, CANTIDAD CODIFICADA RECIBIDA, CAJA, ETIQUETA, CAJA, ETIQUETA.

MOTIVO

Empty box for MOTIVO

CODIFICADO POR

SUPERVISOR

TARJETA DE
ACONDICIONAMIENTO

HOJA 1 DE 4

PRODUCTO. SUSP. ORAL DE ACIDO NALIDIXICO	ELABORO PROD.:	NUM CONTROL
PRESENTACION: 150 ML.	VERIFICO C DE CAL	EXPEDIDO POR:
CODIGO: S/N	APROBO SERV. TECH.	FECHA
TAMARO DEL LOTE 760.000 Lt.	FECHA DE CADUCIDAD:	FECHA DE MONOGRAFIA: AGOSTO, 1986
EQUIVALENTE A: 4.975 UNIDADES	AUTORIZADO POR:	P.C.N. S/N

MATERIALES A UTILIZAR

CODIGO	DESCRIPCION DEL MATERIAL	CANTIDAD	UNIDAD	NUM. CONTROL	ENTREGO	RECIBO
025	ACIDO NALIDIXICO, SUSP. A GRANEL.	760.0	Lt.			
026	FRASCOS 180 ML. AMBAR	5,075	Pz.			
027	CAJA IND. 150 ML.	5,214	Pz.			
028	CAJA CORRUG. 25 X 150 ML.	201	Pz.			
029	CUCHARITAS EN BOLSA DE POLIETILENO	5,030	Pz.			
030	ETIQUETAS X 150 ML.	5,294	Pz.			
031	TAPA No. 33 VARIOS	5,075	Pz.			

EQUIPO A UTILIZAR

1. LAVADORA RINSER CLEANER 2. LLENADORA RESINA 3. ETIQUETADORA PONY LABELRITE.

REVISION DE BUENAS PRACTICAS DE MANUFACTURA

Al inicio de esta operación deberá observarse que en el departamento las paredes, pisos, cielo raso, ventanas y luces estén en condiciones satisfactorias.

Remover del área todo material extraño a este producto. Verificar las etiquetas de limpieza del equipo antes de usarse.

PROCEDIMIENTO DE EMPAQUE

FECHA DE INICIO: _____

- Los frascos deberán ser lavados en la máquina Rinser Cleaner, la cual debe contar con clorinador para impartir de 150 p.p.m. a 300 p.p.m. de cloro libre la agua de lavado.
- Llenar los frascos a 150 ml. taponarlos, etiquetarlos y empacarlos en su caja individual, colocando al mismo tiempo en el interior una cucharita; la etiqueta y caja deben tener claramente impreso el número de lote y fecha de caducidad.
- Chacar cada hora el volumen de llenado de cada una de las boquillas, repórtelos en la tabla anexa promedio y grafique.
- Colocar 25 unidades en cada caja corrugada, ciérrrela e identifíquela con el número de lote, fecha de caducidad y número de código.

Entregar 2 muestras de retención.

VERIFICADO POR INGENIERO FARMACIA: _____

FECHA DE TERMINACION: _____

TARJETA DE

HOJA 3 DE 4

ACONDICIONAMIENTO

PRODUCTO SUSP. ORAL DE ACIDO NALIDIXICO

PRESENTACION. 150 MI. Vta.

NUM. CONTROL

CONTROL DE RENDIMIENTOS

NOTAS DE ENTREGA

F E C H A	C A N T I D A D	P R E S E N T A C I O N	N U M . D E N O T A

CALCULOS

$$\text{Vol. promedio real} = \frac{\text{Contenido neto prom. (grs)}}{\text{Densidad (grs/ml)}} = \text{MI.}$$

$$\text{Total de Litros} = \frac{\text{No. de unidades} \times \text{Vol. promedio real}}{1000}$$

$$\text{Total de Litros} = \frac{\text{Total de Litros}}{1000} = \text{Lts.}$$

$$\text{Porcentaje actual} = \frac{\text{Total de Litros}}{\text{Tamaño de Lote.}} \times 100$$

NOTA DE DEVOLUCIÓN

FECHA	NUM. DE NOTA	CANTIDAD Kg.

ESPECIFICACION

$$\% \text{ ACTUAL} = \frac{\text{---}}{\text{---}} \times 100 =$$

SI EL PORCENTAJE OBTENIDO NO CAE DENTRO DE LOS LIMITES ESTABLECIDOS, NOTIFICARLO AL GERENTE DE PRODUCCION

NOTA ACLARATORIA SOBRE LA DESVIACION

SUPERVISOR:

FECHA:

TARJETA DE

HOJA 4 DE 4

ACONDICIONAMIENTO

PRODUCTO

SUSP. ORAL DE
ACIDO NALIDIXICO

PRESENTACION 150 MI. Vta.

NUM. CONTROL

RECONCILIACION DE MATERIAL DE EMPAQUE CODIFICADO

CANTIDAD

RECIBIDA	EMPAQUADA	DEFECTUOSA	SOBRANTE CODIFICADO	MUESTRAS

$$\% \text{ MERMA} = \frac{\text{CANTIDAD DEFECTUOSA} + \text{SOBRANTE CODIFICADO} + \text{MUESTRA}}{\text{CANTIDAD RECIBIDA}} \times 100$$

$$\% \text{ MERMA (CAJA IND.)} = \text{_____} \times 100 = \text{\%}$$

$$\% \text{ MERMA (BANDA)} = \text{_____} \times 100 = \text{\%}$$

MATERIAL CODIFICADO SOBRANTE DESTRUIDO POR

PERSONAL DURANTE EL PROCESO

INDIRECTO

OPERADORES

SUPERVISOR

OBSERVACIONES

VERIFICACION DE CONTABILIDAD

EFFECTUADO POR

FECHA

FORMULA PERMANENTE		FORMULA No. 1	CODIGO I.B.M. S/N	FECHA 25/VIII/86
CODIGO F.C.N. S/N	TITULO	SUSP. ORAL DE ACIDO NALIDIXICO		
		FORMULA SUSTITUTA N° 0	FECHA	

C O M P O N E N T E S		CODIGO I.B.M.	KILOS	LITROS
	DESCRIPCION			
1	Acido Nalidixico, USP	014	5.000	
2	Carbopol 934, NF	015	0.160	
3	Metilparabeno, USP.	016	0.100	
4	Propilparabeno, USP	017	0.100	
5	Butilparabeno, USP	018	0.006	
6	Sorbitol (Sol. 70%)	019	65.000	
7	Sacarina Sódica, NF.	020	0.020	
8	Sabor Frambuesa	021		0.125
9	Col. Rojo No. 33 D & C	022	0.003	
10	Col. Rojo No. 40 F D & C	023	0.001	
11	Agua Potable, USP	024	c.b.p.	100.0
12	Hidróxido de Sodio, USP			
13	c.b.p. pH 6.3 - 6.7			
14				
15				

VERIFICADO POR	VERIFICADO POR	RECIBIDO
		100.0 Lts.

PROCESO DETALLES
Instrucciones de Manufactura
Susp. Oral de Acido Nalidixico
Agosto, 1986.

SUSP. ORAL DE ACIDO NALIDIXICO
MONOGRAFIA DE CONTROL DE CALIDAD

(PRODUCTO A GRANEL)

FECHA DE REVISION: Agosto, 1986

REFERENCIA DE ANALISIS: USP XXI, PAG. 705

APROBADA POR: _____
GTE. DE C. CALIDAD

FECHA: _____

SUSP. ORAL DE ACIDO NALIDIXICO

Contiene no menos de 95.0% y no más de 105.0% de la cantidad declarada de $C_{12}H_{12}N_2O_3$ (Acido Nalidixico).

I. COMPOSICION

<u>INGREDIENTES</u>	<u>% (P/V)</u>
Acido Nalidixico, USP	5.000
Carbopol 934, NF	0.180
Metilparabeno, USP	0.100
Propilparabeno, USP	0.100
Butilparabeno, USP	0.006
Sorbitol (Sol 70%)	65.000
Sacarina Sódica, NF.	0.020
Sabor Frambuesa	0.142
Colorante Rojo No. 33 D&C	0.003
Colorante Rojo No. 40 FD&C	0.001
Agua Potable, USP. cbp.	100.000 %
Hidróxido de Sodio, USP cbp	pH 6.3 - 6.7

SUSP. ORAL DE ACIDO NALIDIXICO
MONOGRAFIA DE CONTROL DE CALIDAD

(PRODUCTO A GRANEL)

II. ESPECIFICACIONES

DESCRIPCION: Suspensión viscosa de color rosa, fácilmente vertible y libre de materia extraña.

PROPIEDADES ORGANOLEPTICAS: Olor y sabor a frambuesa.

IDENTIFICACION

- A. Espectro de Absorción IR. Conforme al estándar.
B. Espectro de absorción UV. La máxima absorción se observa a 258 + 2 nm.

pH 6.3 - 6.7

VISCOSIDAD: 2000 - 4500 cps.

PARABENOS TOTALES: 90 - 110% (0.106 - 0.129% P/V)

ACIDO NALIDIXICO: 95 - 105% (4.75 - 5.25 %)

III. METODOS DE ANALISIS

DESCRIPCION:

Visualmente examinar una muestra representativa para checar color, consistencia y presencia de partículas extrañas.

PROPIEDADES ORGANOLEPTICAS:

El sabor y olor a frambuesa se percibe directamente.

IDENTIFICACION:

Determinar de acuerdo a lo indicado en la USP XXI, Página 705.

pH:

Estandarizar el potenciómetro, usando solución buffer pH 7.0 y 4.0, lavar el electrodo y el vaso varias veces con pequeñas porciones de la muestra, colocar la muestra en el vaso y determinar el valor de pH. Hacer una nueva lectura. La lectura no debe diferir en + 0.05 unidades de pH con respecto a la primera lectura: Reportar la primera lectura.

SUSP. ORAL DE ACIDO NALIDIXICO
MONOGRAFIA DE CONTROL DE CALIDAD

(PRODUCTO A GRANEL)

III. METODOS DE ANALISIS (Cont.)

VISCOSIDAD:

Determinar de acuerdo a lo indicado en la USP XX, Pág. 987.

PARABENOS TOTALES:

Reactivos y Solución Estándar:

- a) Solución de Cloruro de Sodio, Saturada.
- b) Solución de Borato de Sodio, Saturada.
- c) Etil Eter
- d) Hidróxido de Sodio, 0.025N

Solución Estándar de Parabenos:

Pesar con exactitud 24.0 mg del Estándar de Referencia de Metilparabeno, y transferir a un matraz volumétrico de 100 ml. Disolver y diluir a volumen con Hidróxido de Sodio 0.025N. "Solución I".

Pesar con exactitud 28.0 mg del Estándar de Referencia de Propilparabeno y - 15.0 mg del Estándar de Referencia de Butilparabeno y transferir a un segundo matraz volumétrico de 100 ml. Disolver y diluir a volumen con Hidróxido de Sodio 0.025N.

Pipetear 10.0 ml. en un matraz volumétrico de 100 ml. Diluir a volumen con Hidróxido de Sodio 0.025N y mezclar. "Solución II".

Pipetear 5.0 ml. de la Solución I y 5.0 ml. de la Solución II, y transferir a un matraz volumétrico de 500 ml. Diluir a volumen con Hidróxido de Sodio 0.025N y mezclar.

Procedimiento:

Usando una pipeta volumétrica, transferir 3.0 ml. de muestra bien mezclada a un matraz volumétrico de 50 ml. Lavar la pipeta con agua y adicionar los la vados al matraz volumétrico. Diluir a volumen con agua y mezclar bien. Cen trifugar una porción de la solución para obtener un líquido sobrenadante claro.

Pipetear 10.0 ml. de líquido sobrenadante claro en un embudo de separación de 125 ml. conteniendo 5 ml. de solución de Cloruro de Sodio Saturado y 5.0 ml. de solución de Borato Saturado. Agitar para mezclar.

SUSP. ORAL DE ACIDO NALIDIXICO
MONOGRAFIA DE CONTROL DE CALIDAD

(PRODUCTO A GRANEL)

Procedimiento: (Cont.)

Extraer con tres porciones de Etil Eter. Dejar que las fases se separen completamente y transferir los extractos de Etil-Eter a un embudo de separación de 250 ml. Lavar los (combinados) extractos etereos con dos porciones de 10 ml. de - - agua, y descartar los lavados acuosos. Extraer el Eter lavado con cuatro porciones de Hidróxido de Sodio 0.025N. Dejar separar las fases completamente y colectar los extractos acuosos en un Matraz Volumétrico de 250 ml. Diluir a volumen con Hidróxido de Sodio 0.025N, ymezclar bien. Etiquetar: "Muestra".

Usando un espectrofotómetro adecuado, determinar paralelamente las absorbancias de la muestra y Solución Estándar de Parabenos a la longitud de onda de máxima absorbancia en la región de 296 nm, usando Hidróxido de Sodio como blanco.

Cálculos:

$$\frac{A_u}{A_s} \times \left[\left(\frac{W_m}{100} \times \frac{5}{500} \right) + \left(\frac{W_p}{100} \times \frac{10}{100} \times \frac{5}{500} \right) + \left(\frac{W_b}{100} \times \frac{10}{100} \times \frac{5}{500} \right) \right]$$

$$\times \frac{50}{V_u} \times \frac{250}{10} \times \frac{100}{1000}$$

Donde:

- Au = Absorbancia de la Muestra
- As = Absorbancia del Estándar
- Wm = Peso del Estándar de Referencia "Metilparabeno", mg.
- Wp = Peso del Estándar de Referencia "Propilparabeno", mg.
- Wb = Peso del Estándar de Referencia "Butilparabeno", mg.
- Vu = Volumen de la muestra, ml.
- 1000 = Factor de conversión, mg a g.

(116)

SUSP. ORAL DE ACIDO NALIDIXICO
MONOGRAFIA DE CONTROL DE CALIDAD

(PRODUCTO A GRANEL)

III. METODOS DE ANALISIS (Cont.)

ENSAYO ACIDO NALIDIXICO (CROMATOGRAFIA DE LIQUIDOS A ALTA PRESION)

CONDICIONES:

Fase Móvil: Acido Fosfórico 50% 0.1M; Acetonitrilo 50%

Columnas: μ Bondapak C₁₈ (waters), diámetro interior 30 cm. x 3.9 mm.

Velocidad de Flujo: 1.8 ml/min.

Temperatura: Ambiente

Detección: UV a 254 nm; 0.64 aufs.

Tiempo de Retención aprox.: 2.85 min.

PREPARACION DEL ACIDO FOSFORICO 0.1M.

Tomar 1.0 ml. de Acido Fosfórico 85% y llevar a volumen de 172 ml. con agua.

PREPARACION DEL ESTANDAR

Pesar con exactitud alrededor de 100 mg del Estándar de Referencia de Acido Nalidixico y transferir a un matraz volumétrico de 100. ml. Adicionar 10 ml de Hidróxido de Sodio 1N, y mezclar hasta completa disolución. Llevar a volumen con agua y mezclar.

SUSP. ORAL DE ACIDO NALIDIXICO
MONOGRAFIA DE CONTROL DE CALIDAD

(PRODUCTO A GRANEL)

III. METODOS DE ANALISIS (Cont.)

PREPARACION DE LA MUESTRA

Tomar 2 ml de la muestra (producto) y transferir a un matraz volumétrico de 100 ml. Lavar la pipeta con pequeñas porciones de agua, adicionando los lavados al matraz. Adicionar 10 ml de Hidróxido de Sodio 1N y sonicar durante 10 minutos. Llevar a volumen con agua y mezclar bien. Filtrar a través de papel Whatman #1. Tomar 5 ml y diluir a 100 ml con agua. Mezclar.

PROCEDIMIENTO

Inyectar 20 mcl de las preparaciones muestra y estándar a un cromatógrafo, ajustando a las "Condiciones" antes mencionadas.

CALCULOS

$$\begin{aligned} \% \text{ Acido Nalidixico} &= \frac{\text{Respuesta de la muestra}}{\text{Respuesta del Estándar}} \times \frac{\text{Peso del Estándar (mg)}}{2} \\ &\times \frac{\% \text{ Pureza Estándar}}{1000} \end{aligned}$$

REPORTE QUÍMICO / PRODUCTO A GRANEL

Elaborado por: _____ Fecha: _____

Autorización de C. CAL.: _____ Autorización de SERV. TEC.: _____

Producto: SUSP. ORAL DE ACIDO NALIDIXI-Fórmula _____ No. Control: _____

No. de Manufactura: _____ Recibido en Control: _____

REFERENCIA DE ANALISIS: MONOGRAFIA AGOSTO/86, BASADA EN LA USP XXI, PAG. 705

ENSAYO	ESPECIFICACIONES	RESULTADOS
DESCRIPCION:	Suspensión viscosa de color rosa, fácilmente vertible, libre de materia extraña.	
*PROPIEDADES ORGANOLEP-		
TICAS	Olor y sabor a frambuesa	
IDENTIFICACION:		
ACIDO NALIDIXICO:	A. El espectro de absorción infrarrojo es similar al Std. de Ref.	
	B. El máximo de absorción al U.V. de la solución muestra para el ensayo se observa a 258 + 2 nm.	
pH	6.3 - 6.7	
VISCOSIDAD:	2000 - 4500 cps.	

OBSERVACIONES: _____

ANALIZADO POR: _____ FECHA: _____

VERIFICADO POR: _____ FECHA: _____

DISPOSICION:

APROBADO: RECHAZADO:

AUTORIZACION DE CONTROL DE CALIDAD: _____

REPORTE QUÍMICO / PRODUCTO A GRANEL

Elaborado por: _____ Fecha: _____
 Autorización de C. CAL.: _____ Autorización de SERV. TEC.: _____

Producto: SUSP.ORAL DE ACIDO NALIDIXICO Fórmula _____ No. Control: _____

No. de Manufactura: _____ Recibido en Control: _____

REFERENCIA DE ANALISIS: MONOGRAFIA AGOSTO/86. BASADA EN LA USP XXI, PAG. 705

ENSAYO	ESPECIFICACIONES	RESULTADOS
PARABENOS TOTALES:	90 - 110 % (0.106 - 0.129 % P/V)	
LIMITES DE ACCION	93 - 107 % (0.109 - 0.126 % P/V)	
ACIDO NALIDIXICO:	95 - 105 % (4.75 - 5.25 %)	
LIMITES DE ACCION:	97 - 103 % (4.85 - 5.15 %)	

OBSERVACIONES: * APROBAR DE ACUERDO AL PANEL ORGANOLEPTICO

ANALIZADO POR: _____ FECHA: _____
 VERIFICADO POR: _____ FECHA: _____

DISPOSICION:

APROBADO:

RECHAZADO:

AUTORIZACION DE CONTROL DE CALIDAD: _____

DEPARTAMENTO DE CONTROL DE CALIDAD
VALIDACION ANALITICA PARA
ENSAYOS

PAIS: MEXICO PRODUCTO: SUSP. ORAL DE ACIDO NALIDIXICO

FECHA DE MONOGRAFIA DE C. CALIDAD: AGOSTO, 1986

METODOLOGIA: CROMATOGRAFIA DE LIQUIDOS A ALTA PRESION

NOMBRE DEL INGREDIENTE ACTIVO: ACIDO NALIDIXICO LIMITES: 95-105 %

LIMITE DEL ERROR RELATIVO (%): NO MAYOR DEL 1.0 %

<u>MUESTRA</u>	<u>ANALISTA</u>	<u>ADICIONADO</u>	<u>ENCONTRADO</u>	<u>DESV. RELATIVA (%)</u>	<u>ERROR RELATIVO (%)</u>
A	1	92.00 %	91.17 %	0.09 %	- 0.90 %
A	2	92.50 %	91.49 %	0.02 %	- 1.00 %
B	1	100.05 %	99.19 %	0.17 %	- 0.86 %
B	2	99.75 %	100.25 %	0.26 %	0.50 %
C	1	107.35 %	107.13 %	0.96 %	- 0.20 %
C	2	107.50 %	107.46 %	0.53 %	- 0.04 %

ANALISTA # 1: OPP

ANALISTA # 2: AFG

APROBADA POR: _____

FECHA: _____

GTE. DE C. CALIDAD

COMENTARIOS: _____

SUSP. ORAL DE ACIDO NALIDIXICO
MONOGRAFIA DE CONTROL MICROBIOLÓGICO

(PRODUCTO TERMINADO)

FECHA DE REVISIÓN: Agosto, 1986

REFERENCIA DE ANÁLISIS: _____

APROBADA POR: _____

GTE. DE C. CALIDAD

FECHA: _____

SUSP. ORAL DE ACIDO NALIDIXICO

Contiene no menos de 95.0% y no más de 105.0% de la cantidad declarada de $C_{12}H_{12}N_2O_3$ (Acido Nalidixico).

I. COMPOSICION

<u>INGREDIENTES</u>	<u>% (P/V)</u>
Acido Nalidixico, USP	5.000
Carbopol 934, NF	0.180
Metilparabeno, USP	0.100
Propilparabeno, USP	0.100
Butilparabeno, USP	0.006
Sorbitol (Sol. 70%)	65.000
Sacarina Sódica, NF	0.020
Sabor Frambuesa	0.142
Colorante Rojo No. 33 D&C	0.003
Colorante Rojo No. 40 FD&C	0.001
Agua Potable, USP. c.b.p.	100.000 %
Hidróxido de Sodio, USP c.b.p.	pH 6.3 - 6.7

(122)

SUSP. ORAL DE ACIDO NALIDIXICO
MONOGRAFIA DE CONTROL MICROBIOLOGICO

(PRODUCTO TERMINADO)

II. ESPECIFICACIONES

<u>DESCRIPCION:</u>	Suspensión viscosa de color rosa, fácilmente vertible y libre de materia extraña.
<u>CUENTA TOTAL AEROBICA:</u>	No debe exceder de 100 col/ml.
<u>HONGOS Y LEVADURAS:</u>	No deben detectarse.
<u>MICROORGANISMOS FORMADORES DE GASES:</u>	No deben detectarse.
<u>BACTERIAS GRAM-NEGATIVAS:</u>	No deben detectarse
<u>ESTAFILOCOCO DORADO:</u>	No debe detectarse

III. METODOS DE ANALISIS

DESCRIPCION:

Visualmente examinar una muestra representativa para checar color, consistencia de partículas extrañas.

PRUEBA CUENTA AEROBICA TOTAL

I. MUESTRA

10 muestras por lote, muestreado según PCB-54. En caso de reanálisis tomar 20 muestras de las diferentes tarimas.

II. MATERIALES Y REACTIVOS

1. Un frasco con 95ml de Buffer de fosatos (0.0003M)
2. Dos tubos con 40ml de Caldo Rojo de Fenol (con campanas de Durham).

SUSP. ORAL DE ACIDO NALIDIXICO
MONOGRAFIA DE CONTROL MICROBIOLOGICO

(PRODUCTO TERMINADO)

II. MATERIALES Y REACTIVOS (Cont.)

3. Un frasco con 95ml de Caldo Lactosado
4. Medio de agar tripticosa soya agar(TSA) a 56°C
5. Medio de agar Sabouraud dextrosa (SDA) a 56°C
6. Pipetas de 10 ml graduadas estériles
7. Matraces Erlenmeyer de 250ml estériles
8. Cajas petri estériles
9. Medio de EMB (caja de agar)
10. Medio de Cetrimide
11. Medio de Vogel-Johnson
12. Plasma de mamifero
13. Medio para estafilococos 110.

III. PROCEDIMIENTO

1. Registrar en la libreta lo siguiente: fecha de recepción, cantidad de muestras, número de lote y presentación.
2. Limpiar perfectamente las muestras con una gasa humedecida con germicida y colocarlas en el carro del cuarto de siembras.
3. Trabajar dentro de la campana de flujo laminar.

A. PREPARACION DE LA MUESTRA

1. Tomar 10ml de cada una de las 10 muestras y colocarlas en un matraz estéril. Mezclar perfectamente.
2. Asepticamente transferir 5ml de la mezcla anterior a un frasco - que contenga 95 ml de Buffer de Fosfatos (0.0003M). Mezclar bien para obtener una suspensión 1:20 (V/V).

SUSP. ORAL DE ACIDO NALIDIXICO
MONOGRAFIA DE CONTROL MICROBIOLÓGICO
(PRODUCTO TERMINADO)

B. CUENTA BACTERIANA AEROBICA TOTAL

1. Colocar en 3 cajas de petri 1ml de la dilución 1:20
2. A cada caja adicionar de 15 a 20ml de TSA Líquido. Dar un movimiento de rotación a las cajas para homogeneizar la mezcla y dejar que solidifiquen.
3. Incubar a 30-35°C durante 7 días.
4. Pasado el período de incubación examinar las placas y contar el número de bacterias presentes. Multiplicar el resultado encontrado en cada placa por 20 y el promedio de las 3 placas indican el número de microorganismos por ml de producto.

C. CUENTA DE HONGOS Y LEVADURAS

1. Colocar en 3 cajas de petri estériles 1ml de la dilución 1:20.
2. Agregar a cada caja de 15 a 20ml de SDA. Dar un movimiento de rotación a las cajas para homogeneizar la mezcla y dejar que solidifiquen.
3. Incubar las cajas a 20-25°C por un mínimo de 7 días.
4. Examinar las placas para crecimiento microbiano y multiplicar el número de colonias observadas por 20 para determinar el número de microorganismos por ml de producto.

D. PRUEBA DE FERMENTACION

1. Inocular 2 tubos de Caldo de Rojo de Fenol con 2ml cada uno de la mezcla diluida de la suspensión, ver punto III A.1, incubar a 30-35°C durante 3 días. Después de pasado el período de incubación examinar los tubos para la presencia de gas.
2. La presencia de gas se observa cuando la campana de Durham presenta burbujas o flota sobre el medio. En algunas ocasiones el medio vira de rojo a amarillo (ésto indica presencia de microorganismos dextrosa positivos).
3. En ambos casos se siembra el crecimiento del rojo de fenol en una caja con tripticasa soya agar para aislar el microorganismo (o microorganismos) contaminante. Incubar durante 24 horas e identificar por gram.

SUSP. ORAL DE ACIDO NALIDIXICO
MONOGRAFIA DE CONTROL MICROBIOLÓGICO
(PRODUCTO TERMINADO)

D. PRUEBA DE FERMENTACION (Cont.)

4. Si se detectase un bacilo gram negativo, deberán correrse pruebas con medios selectivos para identificar la presencia de E. Coli o Pseudomona aeruginosa y especies de Salmonella.
5. Para la identificación de estafilococos dorado seguir con el PCB-59.

E. PRUEBA DE ENRIQUECIMIENTO PARA BACTERIAS GRAM NEGATIVAS

1. Asepticamente tomar 5ml de la mezcla no diluida (ver III A.1) y agregarlos a un frasco con 95ml de caldo lactosado.
2. Incubar a 30-35°C durante 3 días. Observar la presencia de turbidez en el medio.
3. Si tiene lugar la turbidez sembrar en estría una asada en una placa - con TSA, en MacConkey y en Cetrímide. Incubar a 30-35°C durante 48 horas.
4. En caso de crecimiento identificar por gram. Si se observan bacilos gram negativos, corroborar la presencia de Salmonella, Pseudomonas o E. Coli.

REPORTE MICROBIOLÓGICO

Elaborado por: _____

Fecha: _____

Autorización C. CAL.: _____

Autorización S. TEC.: _____

Producto: SUSP. ORAL DE ACIDO NALIDIXICO

Control: _____ Fórmula: _____

Presentación: _____

Fecha de Recibido: _____

Muestreado por: _____

REFERENCIA DE ANALISIS: MONOGRAFIA AGOSTO, 1986

ESPECIFICACIONES	CONTROL		MUESTRA	
	PLACA Nº	RESULTADO	PLACA Nº	CUENTA DE COLONIAS DE COLONIAS POR DILUCION
CUENTA TOTAL AEROBICA (MEDIO TSA) 7 DIAS A 30-35°C TIEMPO / FECHA ENTRO: _____ SALIO: _____ LIMITES: No más de 100 Col/ml.	1		1	
			2	
			3	
			4	
			5	
			PROMEDIO	
HONGOS : LEVADURAS(MEDIO SDA) 7 DIAS A 20-25°C TIEMPO / FECHA ENTRO: _____ SALIO: _____ LIMITES: No detectable	1		1	
			2	
			3	
			4	
			5	
			PROMEDIO	
PRUEBAS DE FERMENTACION (RFD) 3 DIAS A 30-35°C TIEMPO / FECHA ENTRO: _____ SALIO: _____ LIMITES: No detectable	1		1	
			2	
			3	
			4	
			5	
			PROMEDIO	
PRUEBA DE ENRIQUECIMIENTO (CALDO LACTOSADO) PARA BACTERIAS GRAM-NEGATIVOS 3 DIAS A 30-35°C ENTRO: _____ SALIO: _____ LIMITES: No detectable	1		1	

OBSERVACIONES: _____

ANALISTA: _____ FECHA: _____ DISPOSICION: _____

VERIFICADO POR: _____ FECHA: _____

LAB. DE CONTROL MICROBIOLOGICOPROTOCOLO DE VALIDACION MICROB.PARA SUSP. ORAL DE ACIDO NALIDIXICOPRODUCTO: Susp. Oral de Acido Nalidixico.

CODIGO: _____

F. MONOGRAFIA: Agosto, 1986INGREDIENTE ACTIVO: Acido Nalidixico.METODOLOGIA: Cuenta Microbiana.LIMITES: 75.0 - 125.0 %

<u>FECHA</u>	<u>FORMULA</u>	<u>M.O. INOCULADO</u>	<u>CUENTA INICIAL</u>	<u>CUENTA FINAL</u>	<u>% RECUP.</u>	<u>IDENTIF. DEL M.O.</u>	<u>OBSERVACIONES</u>
-	-	-	NMD 200 col/ml	-	75.0-125.0%		
10-01-87	NP-010	B. Subtilis	100	115	115.0	Bacillus G (+)	
10-01-87		A. Niger	112	140	125.0	Crecimiento en Sabouraud	Caract. Crec. aereo negro
10-01-87		C. Albicans	84	66	78.0	Idem.	Levaduras G (+)

ANALISTA # 1 ALPANALISTA # 2 SLF

APROBADA POR: _____

FECHA: _____

Gte. de C. Calidad

COMENTARIOS: _____

SUSP. ORAL DE ACIDO NALIDIXICO
MONOGRAFIA DE ESTABILIDAD

FECHA DE REVISION: Noviembre, 1982

REFERENCIA DE ANALISIS: _____

APROBADA POR: _____

FECHA: _____

SUSP. ORAL DE ACIDO NALIDIXICO

Contiene no menos de 95.0% y no más de 105.0% de la cantidad declarada de $C_{12}H_{12}N_2O_3$ (Acido Nalidixico)

I. COMPOSICION

<u>INGREDIENTES</u>	<u>% (P/V)</u>
Acido Nalidixico, USP	5.000
Carbopol 934, NF	0.180
Metilparabeno, USP	0.100
Propilparabeno, USP	0.100
Butilparabeno, USP	0.006
Sorbitol (Sol. 70%)	65.000
Sacarina Sódica, NF.	0.020
Sabor Frambuesa	0.142
Colorante Rojo No. 33 D&C	0.003
Colorante Rojo No. 40 FD&C	0.001
Agua Potable, USP. c.bp.	100.000 %
Hidróxido de Sodio, USP. c.b.p.	pH 6.3 - 6.7

SUSP. ORAL DE ACIDO NALIDIXICO
MONOGRAFIA DE ESTABILIDAD

II. ESPECIFICACIONES

DESCRIPCION: Suspensión viscosa de color rosa, fácilmente vertible y libre de materia extraña.

PROPIEDADES

ORGANOLEPTICAS: Olor y sabor a Frambuesa.

pH: 6.3 - 6.7

PARABENOS TOTALES: No menos de 0.06% (P/V)

ENSAYO ACIDO NALIDIXICO: 4.75 - 5.25% (P/V)

III. METODOS DE ANALISIS

DESCRIPCION:

Visualmente examinar una muestra representativa para checar color, consistencia y presencia de partículas extrañas.

PROPIEDADES ORGANOLEPTICAS:

El olor y sabor a frambuesa se percibe directamente.

pH:

Estandarizar el potenciómetro usando solución buffer pH 7.0 y 4.0, lavar el electrodo y el vaso varias veces con pequeñas porciones de la muestra. Colorar la muestra en el vaso y determinar el valor de pH. Hacer una nueva lectura. La lectura no debe diferir en + 0.05 unidades de pH con respecto a la primera lectura: Reportar la primera Lectura.

PARABENOS TOTALES:

Reactivos y Solución Estándar:

a) Solución de Cloruro de Sodio, Saturada.

SUSP. ORAL DE ACIDO NALIDIXICO
MONOGRAFIA DE ESTABILIDAD

Reactivos y Soluciones Estándar: (Cont.)

- b) Solución de Borato de Sodio, Saturada.
- c) Etil Eter
- d) Hidróxido de Sodio, 0.025N.

Solución Estándar de Parabenos:

Pesar con exactitud 24.0 mg del Estándar de Referencia de Metilparabeno y transferir a un matraz volumétrico de 100 ml. Disolver y diluir a volumen con Hidróxido de Sodio 0.025N. "Solución I".

Pesar con exactitud 28.0 mg del Estándar de Referencia de Propilparabeno y 15.0 mg de Estándar de Referencia de Butilparabeno y transferir a un segundo matraz volumétrico de 100 ml. Disolver y diluir a volumen con Hidróxido de Sodio - - 0.025N.

Pipetear 10.0 ml. en un matraz volumétrico de 100 ml. Diluir a volumen con Hidróxido de Sodio 0.025N y mezclar. "Solución II". Pipetear 5.0 ml. de Solución I y 5.0 ml de Solución II y transferir a un matraz volumétrico de 500 ml. Diluir a volumen con Hidróxido de Sodio 0.025N y mezclar.

Procedimiento:

Usando una pipeta volumétrica, transferir 3.0 ml de muestra bien mezclada a un matraz volumétrico de 50 ml. Lavar la pipeta con agua y adicionar los lavados al matraz volumétrico. Diluir a volumen con agua y mezclar bien. Centrifugar una porción de la solución para obtener un líquido sobrenadante claro.

Pipetear 10.0 ml de líquido sobrenadante claro en un embudo de separación de - 125 ml conteniendo 5 ml de solución de Cloruro de Sodio saturado y 5.0 ml de solución de Borato saturado. Agitar para mezclar.

Extraer con tres porciones de Etil Eter. Dejar que las fases se separen completamente y transferir los extractos de Etil-Eter a un embudo de separación de 250 ml. Lavar los (combinados) extractos etereos con dos porciones de 10 ml de agua, y descartar los lavados acuosos. Extraer el Eter lavado con cuatro porciones de Hidróxido de Sodio 0.025N. Dejar separar las fases completamente y coleccionar los extractos acuosos en un matraz volumétrico de 250 ml. Diluir a volumen con Hidróxido de Sodio 0.025N, y mezclar bien. Etiquetar: "Muestra".

SUSP. ORAL DE ACIDO NALIDIXICO
MONOGRAFIA DE ESTABILIDAD

Procedimiento: (Cont.)

Usando un espectrofotómetro adecuado, determinar paralelamente las absorbancias de la muestra y Solución Estándar de parabenos a la longitud de onda de máxima absorbancia en la región de 296 nm. usando Hidróxido de Sodio como blanco.

Cálculos:

$$\frac{A_u}{A_s} \times \left[\left(\frac{W_m}{100} \times \frac{5}{500} \right) + \left(\frac{W_p}{100} \times \frac{10}{100} \times \frac{5}{500} \right) + \left(\frac{W_b}{100} \times \frac{10}{100} \times \frac{5}{500} \right) \right]$$

$$\times \frac{50}{V_u} \times \frac{250}{10} \times \frac{100}{1000}$$

Donde:

- Au = Absorbancia de la Muestra
 As = Absorbancia del Estándar
 Wm = Peso del Estándar de Referencia "Metilparabeno", mg.
 Wp = Peso del Estándar de Referencia "Propilparabeno", mg.
 Wb = Peso del Estándar de Referencia "Butilparabeno", mg.
 Vu = Volumen de la muestra, ml.
 1000 = Factor de conversión, mg a g.

ENSAYO ACIDO NALIDIXICO

(CROMATOGRAFIA DE LIQUIDOS A ALTA PRESION)

CONDICIONES:Fase Móvil:

Acido Fosfórico 50% 0.1M; Acetonitrilo 50%

Columnas:

μ Bondapak C₁₈(waters), diámetro interior 30
 cm. x 3.9 mm.

SUSP. ORAL DE ACIDO NALIDIXICO
MONOGRAFIA DE ESTABILIDAD

ENSAYO ACIDO NALIDIXICO (Cont.)

<u>Velocidad de Flujo:</u>	1.8 ml/min.
<u>Temperatura:</u>	Ambiente
<u>Detección:</u>	UV a 254 nm; 0.64 aufs.
<u>Tiempo de Retención aprox.:</u>	2.85 min.

PREPARACION DEL ACIDO FOSFORICO 0.1M.

Tomar 1.0 ml de Acido Fosfórico 85% y llevar a volumen de 172 ml con agua.

PREPARACION DEL ESTANDAR

Pesar con exactitud alrededor de 100 mg del Estándar de Referencia de Acido Nalidixico y transferir a un matraz volumétrico de 100 ml. Adicionar 10 ml de Hidróxido de Sodio 1N, y mezclar hasta completa disolución. Llevar a volumen con agua y mezclar.

PREPARACION DE LA MUESTRA

Tomar 2 ml de la muestra (producto) y transferir a un matraz volumétrico de 100 ml. Lavar la pipeta con pequeñas porciones de agua, adicionando los lavados al matraz. Adicionar 10 ml de Hidróxido de Sodio 1N y sonicar durante 10 minutos, llevar a volumen con agua y mezclar bien. Filtrar a través de papel Whatman #1. Tomar 5 ml y diluir a 100 ml con agua. Mezclar.

PROCEDIMIENTO

Injectar 20 µl de las preparaciones muestra y estándar a un cromatógrafo, ajustado a las "Condiciones" antes mencionadas.

CALCULOS

$$\% \text{ Acido Nalidixico} = \frac{\text{Respuesta de la muestra}}{\text{Respuesta del Estándar}} \times \frac{\text{Peso del Estándar (mg)}}{2}$$
$$\times \frac{\% \text{ Pureza Estándar}}{1000}$$

REPORTE QUIMICO / PRODUCTO EN ESTABILIDAD

Elaborado por: _____ Fecha: _____
 Autorización de C.C.: _____ Autorización de SERV. TEC.: _____

Producto: SUSP. ORAL DE ACIDO NALIDIXI- Fórmula: _____ No. Control: _____
 CU
 No. de Manufactura: _____ Recibido en Control: _____

REFERENCIA DE ANALISIS: MONOGRAFIA DE ESTABILIDAD NOVIEMBRE, 1982

ENSAYOS	ESPECIFICACIONES	RESULTADOS
DESCRIPCION:	Suspensión viscosa de color rosa, fácilmente vertible, libre de materia extraña.	
PROPIEDADES ORGANOLEPTICAS*	Olor y sabor a frambuesa.	
pH:	6.3 - 6.7	
ACIDO NALIDIXICO:	95 - 105% (4.75 - 5.25% P/V)	
PARABENOS TOTALES:	Mínimo 0.06% (P/V).	

OBSERVACIONES: * APROBAR DE ACUERDO AL PANEL ORGANOLEPTICO.

ANALIZADO POR: _____ FECHA: _____
 VERIFICADO POR: _____ FECHA: _____

DISPOSICION:

APROBADO:

RECHAZADO:

AUTORIZACION DE CONTROL DE CALIDAD: _____

DATOS DE ESTABILIDAD

NOMBRE DEL PRODUCTO: SUSP. ORAL DE ACIDO NALIDIXICO
 NO. DE CODIGO (FORMULA): S/N

PAIS: MEXICO

REF. DE MONOGRAFIA: NOVIEMBRE, 1982
 CONDICIONES DE ALMACENAJE, TEMPERATURA AMBIENTE
 MOTIVO DEL ESTUDIO, DETERMINACION DE VIDA MEDIA
 CADUCIDAD OTORGADA: 36 MESES

NO. DE REGISTRO (S.S.A.)
 CLAVE: S/C
 NO. DE CONTROL, NP-001-HP
 EMPAQUE: FRASCO DE VIDRIO AMBAR.

NOMBRE DEL ENSAYO	ESPECIFICACIONES DE MONOGRAFIA	ENSAYO INICIAL	3 MES(ES)	6 MES(ES)	12 MES(ES)	18 MES(ES)	24 MES(ES)	36MES(ES)
DESCRIPCION:	Suspension viscosa de color rosa, fácilmente vertible y libre de par-							
	tículas extrañas.	SATISF.						
PROPIEDADES ORGANO-								
LEPTICAS:	Olor y sabor a frambuesa.	SATISF.						
pH:	6.3 - 6.7	6.70	6.69	6.60	6.50	6.52	6.47	6.55
PARABENOS TOTALES:	No menor de 0.06 % (P/V)	Mayor de 0.06						
ENSAYO DE ACIDO								
NALIDIXICO:	4.75% - 5.25% (P/V) (95-105%)	5.04	5.01	5.07	4.98	4.90	4.81	4.85
ANALISTA:		SLF	RAF	GIF	RAF	GIF	RAF	GIF

DEPTO. CONTROL DE CALIDAD: _____
 APROBADO POR: _____
 TITULAR: _____

RESPONSABLE (S.S.A.), _____
 NO. DE RESP., _____

COMENTARIOS:

ARTICULO: ETIQUETAS P/SUSP. ORAL DE ACIDO NALIDIXICO		ESPECIF. No. W-4121
		ENVIADO A: COMPRAS
		CAMBIOS
CODIGO: 030	REEMPLAZA ESPEC. No.	
		FECHA: 26-SEPT. 86
MATERIAL.		
EUROKOTE BLANCO 1 CARA 4 PUNTOS DE ESPESOR		
DIMENSIONES		TEXTO.
LARGO: 35 mm \pm 1.0 mm.		SEGUN DIBUJO: ANEXO
ANCHO: 85 mm \pm 1.0 mm.		
OTROS	DIBUJO MECANICO:	
COLORES	ACABADO 1. SUAJADA	
3 TINTAS VER GUIA DE COLOR	2. ENGOMADA POR CABEZA Y FTE.	
INSTRUCCIONES ESPECIALES.		
INSTRUCCIONES DE EMPAQUE		ELABORADO POR INGENIERIA DE EMPAQUES
ENFAJILLADAS EN PAQUETES DE 500 ETIQUETAS QUE SON EMPACADAS EN PAPEL GRAFT HERMETICAMENTE CERRADO Y PEGADO, CONTIENENDO 10,000 ETIQUETAS.		APROBADO.
		ING. EMPAQUE

DEPARTAMENTO DE INGENIERIA DE EMPAQUE

E S P E C I F I C A C I O N
CAJAS INDIVIDUALES

HOJA 1 DE 1

ARTICULO CAJA IND. P/SUSP. ORAL DE ACIDO NALIDIXICO X 150 ml.		ESPECIF No W-175
		ENVIADO A COMPRAS
CODIGO: 027		CAMBIO ENVASE VIDRIO
		REEMPLAZA A ESPECIF No
		FECHA 26-SEPT. 86
MATERIAL		
COUCHE BLANCO 1 CARA 16 PUNTOS DE ESPESOR		
DIMENSIONES		TEXTO
LARGO: 57 mm \pm 1.0 mm		SEGUN DIBUJO
ANCHO: 34 mm \pm 1.0 mm		
ALTO: 145 mm \pm 1.0 mm		
DIRECCION DEL HILO		DIBUJO MECANICO
COLORES		ACABAJO
2 TINTAS VER GUIA DE COLOR		1. SUAJADA 2. CIERRES BIVANS
INSTRUCCIONES ESPECIALES		
INSTRUCCIONES DE EMPAQUE		
ENFAJILLADAS EN PAQUETES DE 50 PIEZAS Y EMPACADAS DE CUATRO EN CAJA COLECTIVA, CERRADA Y PEGADA.		ELABORADO POR INGENIERIA DE EMPAQUES
		APROBADO
		ING. EMPAQUE

II. DOCUMENTOS QUE INTEGRAN UN

ARCHIVO MAESTRO POR

LOTE PRODUCIDO

- 1) Reporte Químico de Producto a Granel
- 2) Reporte Microbiológico
- 3) Orden de Producción de Producto a Granel
- 4) Orden de Producción de Producto Terminado
- 5) Nota de Entrega de Granel
- 6) Nota de Aprobación de Granel
- 7) Nota (s) de Entrega de Producto Terminado
- 8) Nota de Aprobación de Producto Terminado
- 9) Tarjetas de Limpieza de Equipo
- 10) Etiqueta (s) de Aprobación de Granel
- 11) Tarjeta de Manufactura
- 12) Etiquetas de Materias Primas
- 13) Gráfica (s) de Control por Variables
- 14) Tarjeta de Acondicionamiento
- 15) Etiqueta de Material Codificado
- 16) Caja Individual Codificada
- 17) Gráfica de Control por Atributos
- 18) Esténcil usado
- 19) Control de Rendimientos
- 20) Conciliación de Materiales.

-II. DOCUMENTOS QUE INTEGRAN UN

ARCHIVO MAESTRO POR

MATERIALES

- 1) Certificado Analítico del proveedor de las materias primas.
- 2) Reporte Analítico de las materias primas.
- 3) Reporte (s) de Inspección de Materiales.

(138)

EJEMPLO DE:

ARCHIVO MAESTRO

PARA UN

INJECTABLE

SOL. INY. DE CLORH. DE MEPERIDINA

(140)

DEPARTAMENTO DE CONTROL DE CALIDAD
MONOGRAFIA DE MATERIA PRIMA

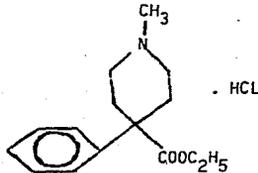
FECHA DE REVISION: Agosto, 1986

REFERENCIA DE ANALISIS: USP XXI, PAG. 637

APROBADA POR: _____
GTE. DE C. CALIDAD

FECHA: _____

CLORHIDRATO DE MEPERIDINA, USP



Fórmula: $C_{15}H_{21}NO_2 \cdot HCL$

PM: 283.80

Contiene no menos de 98.0% y no más de 101.0% de $C_{15}H_{21}NO_2 \cdot HCL$, calculado en base seca.

Solubilidad: Muy soluble en agua; soluble en alcohol, escasamente soluble en éter.

DEPARTAMENTO DE CONTROL DE CALIDAD

MONOGRAFIA DE MATERIA PRIMA

I. ESPECIFICACIONES

DESCRIPCION: Polvo blanco fino, cristalino e inodoro.
El pH de una solución 1 en 20 es alrededor de 5.

IDENTIFICACION

- A. BASES ORGANICAS NITROGENADAS: Espectro de absorción IR. Conforme al estándar de referencia.
- B. PRUEBA PARA CLORUROS: Precipitado blanco, insoluble en ácido nítrico y soluble en Hidróxido de Amonio 6N.

RANGO DE FUSION: 186° - 189°C

PERDIDA AL SECADO: No más de 1.0 %

RESIDUO DE IGNICION: No más de 0.1 %

CONTENIDO DE CLORUROS: 12.2 - 12.7 % (B/S)

PUREZA CROMATOGRAFICA: No hay un pico de impureza mayor que el 1% de área total.

ENSAYO: 98.0 - 101.0 % (B/S)

II. METODOS DE ANALISIS

DESCRIPCION: Visualmente, examinar una cantidad representativa de materia prima.

DEPARTAMENTO DE CONTROL DE CALIDAD

MONOGRAFIA DE MATERIA PRIMA

II. METODOS DE ANALISIS (Cont.)

IDENTIFICACION:

- A. PREPARACION DEL ESTANDAR: Disolver 50 mg del Estándar de Referencia de Clorhidrato de Meperidina (previamente secado al vacío a 80°C durante 4 horas), en 25 ml de agua, usando un embudo de seguridad apropiado.

PREPARACION DE LA MUESTRA: Disolver 50mg de Clorhidrato de Meperidina en 25 ml de agua, usando un embudo de separación apropiado.

PROCEDIMIENTO: Tratar cada una de las soluciones como sigue:

Adicionar 2 ml de Hidróxido de Sodio TS y 4 ml de Bisulfuro de carbono y agitar durante 2 minutos.

Centrifugar si es necesario para clarificar la fase inferior, y filtrar a través de un filtro seco, colectando el filtrado en un pequeño matraz pro visto con tapón de vidrio.

Determinar el espectro de absorción de las soluciones filtradas sin diluir, en celdas de 1 mm entre 7 μ m y 15 μ m, usando un espectrofotómetro apropiado y Bisulfuro de Carbono como blanco.

El espectro de la solución preparada de la muestra indica la presencia de bandas de absorción presentes en el espectro de la solución preparada del Estándar de Referencia de Clorh. de Meperidina

- B. Una solución (1 en 100) responde a la prueba para Cloruros: Adicionar Hidróxido de Amonio 6N, filtrar y acidificar el filtrado con ácido nítrico. La adición de Nitrato de Plata TS produce un precipitado blanco, el cual es insoluble en Acido Nítrico pero es soluble en Hidróxido de Amonio 6N.

RANGO DE FUSION: (CLASE Ia.)

Determinar de acuerdo a lo indicado en la USP XXI, pág. 1249 secando previamente al vacío a 80°C durante 4 horas.

RESIDUO DE IGNICION:

Determinar de acuerdo a lo indicado en la USP XXI, pág. 1192

DEPARTAMENTO DE CONTROL DE CALIDAD

MONOGRAFIA DE MATERIA PRIMA

II. MÉTODOS DE ANALISIS (Cont.)

CONTENIDO DE CLORUROS: Pesar con exactitud alrededor de 500 mg de Clorh. de Mepe-
ridina, previamente secado al vacío a 80°C durante 4 horas y transferir a un
matraz Erlenmeyer de 250 ml. Adicionar 15 ml de agua, 5 ml de ácido acético
Glacial, 50 ml de Metanol y 0.2 ml de Eosina Y TS, y titular con Nitrato de Pla-
ta 0.1N hasta obtener un color rosa permanente.

1 ml de Nitrato de Plata 0.1N = 3.545 mg (cloruro).

Calcular el contenido de cloruros (%), usando la fórmula:

$$100 (V_t) (F) (3.545) / W$$

Donde:

V_t = Volumen del titulante

F = Factor

W = Peso en mg de Clorh. de Meperidina

PUREZA CROMATOGRÁFICA: Disolver 100 mg de Clorh. de Meperidina en 10 ml de agua.
Ajustar el Cromatógrafo de Gases a las siguientes condiciones:

<u>DETECTOR</u>	Flama de Ionización a 280°C
<u>COLUMNA</u>	2 mm de Diámetro x 6 pulg., 10% OV-17 Supelcoport malla 100/120.
<u>TEMPERATURA DEL INYECTOR</u>	255°C
<u>TEMPERATURA DEL DETECTOR</u>	190°C
<u>GAS ACARREADOR</u>	Helio a 28 ml/min.

Inyector 2.0 μ l a la columna. Calcular el porcentaje de área de cada uno de
los picos observados en el Cromatograma. Si es necesario inyectar el mismo
volumen de una solución estándar similarmente preparada para determinar el
tiempo de retención de Clorh. de Meperidina.

DEPARTAMENTO DE CONTROL DE CALIDAD

MONOGRAFIA DE MATERIA PRIMA

II. MÉTODOS DE ANALISIS (Cont.)

ENSAYO: Transferir alrededor de 500 mg de Clorh. de Meperidina (pesados con exactitud) a un matraz apropiado y disolver en una mezcla de 10 ml de ácido acético Glacial y 10 ml de Acetato Mercurico TS, calentando ligeramente si es necesario para efectuar la reacción. Adicionar 2 gotas de cristal violeta TS y titular con ácido Perclórico 0.1N. Preparar un blanco y hacer las correcciones necesarias.

1 ml de Acido Perclórico 0.1N = 28.38 mg de Clorh. de Meperidina.

Calcular la pureza en base seca (%) de Clorh. de Meperidina, usando la siguiente fórmula.

$$10 (V_t) (F) (28.38) / W (100-L)$$

Donde:

V_t = Volumen del titulante

F = Factor

W = Peso en gramos de Clorh. de Meperidina.

L = Pérdida en el secado (%)

III. INFORMACION GENERAL

Efectuar el reanálisis a los 12 meses después de su aprobación.

IV. CONDICIONES DE ALMACENAJE

Almacenar en recipientes bien cerrados. La temperatura en Almacén no debe exceder de los 30°C

V. MUESTRA DE RETENCION

En un frasco de vidrio ámbar, guardar alrededor de 100 gramos de muestra.

DEPARTAMENTO DE CONTROL DE CALIDADREPORTE ANALITICO / MATERIA PRIMA

Elaborado por: _____ Fecha: _____
 Autorización de C. CAL: _____ Autorización de SERV. TEC.: _____

Nombre: CLORHIDRATO DE MEPERIDINA, USP No. de Control: _____
 Recibido en Control: _____ No. Entrada: _____ No. Proveedor: _____
 Cantidad: _____ Muestreado por: _____ Fecha: _____
 PROVEEDOR: _____

REFERENCIA DE ANALISIS: MONOGRAFIA. AGOSTO/'86, BASADA EN LA USP XXI, PAG. 637

ENSAYO	ESPECIFICACIONES	RESULTADOS
DESCRIPCION:	Polvo blanco fino, cristalino, inodoro. El pH de una solución (1 en 20) es alrededor de 5	
IDENTIFICACION:		
a. Bases Orgánicas Nitrogenadas	Espectro de Absorción I.R. conforme al Estándar de Referencia.	
b. Prueba para Cloruros:	Se forma un precipitado blanco, el cual es insoluble en Acido Nítrico y soluble en Hidróxido de Amonio 6 N.	
RANGO DE FUSION:	186° - 189°C	
PERDIDA AL SECADO:	No más de 1.0%	
RESIDUO DE IGNICION:	No más de 0.1%	

OBSERVACIONES: _____

ANALIZADO POR: _____ FECHA: _____
 VERIFICADO POR: _____ FECHA: _____

DISPOSICION:

APROBADO:

RECHAZADO:

AUTORIZACION DE CONTROL DE CALIDAD: _____

DEPARTAMENTO DE CONTROL DE CALIDAD

REPORTE ANALITICO / MATERIA PRIMA.

Elaborado por: _____ Fecha: _____

Autorización de C. CAL: _____ Autorización de SERV. TEC.: _____

Nombre: CLORHIDRATO DE MEPERIDINA, USP No. de Control: _____

Recibido en Control: _____ No. Entradas: _____ No. Proveedor: _____

Cantidad: _____ Muestreado por: _____ Fecha: _____

PROVEEDOR: _____

REFERENCIA DE ANALISIS: MONOGRAFIA, AGOSTO/'86, BASADA EN LA USP XXI, PAG. 637

ENSAYO	ESPECIFICACIONES	RESULTADOS
CONTENIDO DE CLORUROS:	12.2 - 12.7% B/S	
PUREZA CROMATOGRÁFICA:	No hay un pico de impureza mayor que el 1.0% del área total.	
ensayo:	98.0 - 101.0% B/S.	

OBSERVACIONES: _____

ANALIZADO POR: _____ FECHA: _____

VERIFICADO POR: _____ FECHA: _____

DISPOSICIÓN:

APROBADO: RECHAZADO:

AUTORIZACIÓN DE CONTROL DE CALIDAD: _____

(147)

SOL. INY. DE CLORH. DE MEPERIDINA

MONOGRAFIA DE MANUFACTURA

FECHA DE REVISION: Agosto, 1986

REFERENCIA DE ANALISIS: _____

APROBADA POR: _____

GTE. DE C. CALIDAD

FECHA: _____

APROBADA POR: _____

GTE. DE PRODUCCION

FECHA: _____

SOL. INY. DE CLORH. DE MEPERIDINA

Contiene no menos de 95.0% y no más de 105.0% de la cantidad declarada de Clorhidrato de Meperidina ($C_{15}H_{21}NO_2 \cdot HCL$).

I. COMPOSICION

INGREDIENTES

mg/ml.

Clorh. de Meperidina, USP	50.0 mg
Agua para Inyectables, USP c.b.p.	1.0 ml
Sol. Hidróxido de Sodio 0.1N c.b.p.	pH 4.8-5.2
Sol. Acjdo Clorhídrico 0.1N c.b.p.	pH 4.8-5.2
Esp. de pH para Producto Final.	3.5-6.0

SOL. INY. DE CLORH. DE MEPERIDINA

MONOGRAFIA DE MANUFACTURA

II. FORMULA DE MANUFACTURA

<u>INGREDIENTES</u>	<u>KG. PARA 100.0 LTS.</u>
Clorh. de Meperidina, USP	5.000 Kg.
Agua para Inyectables, USP. c.b.p.	100.000 Lts.
Sol. Hidróxido de Sodio 0.1N c.b.p.	pH 4.8-5.2
Sol. Acido Clorhídrico 0.1N c.b.p.	pH 4.8-5.2
Esp. de pH para Producto Final	3.5-6.0

III. LISTA DE EQUIPO

- 1) Tanque vidriado Pfauler de 120 Lts.
- 2) Tanque de Nitrógeno
- 3) Filtro de membrana 0.22 micras
- 4) Equipo para prueba de burbuja
- 5) Cubetas de Acero Inoxidable
- 6) Potenciómetro--
- 7) Llenadora de Ampolletas
- 8) Garrafrones Pyrex
- 9) Agitador Lighthning.

IV. PRECAUCIONES DEL PROCESO

- 1) El Hidróxido de Sodio y el Acido Clorhídrico causan quemaduras severas a la piel y ojos. Pueden ser fatal si son ingeridos.

SOL. INY. DE CLORH. DE MEPERIDINA

MONOGRAFIA DE MANUFACTURA

IV. PRECAUCIONES DEL PROCESO

(Cont.)

- 2) Usar mascarilla para evitar la inhalación de Clorhidrato de Meperidina.
- 3) Anexar a la Tarjeta de Manufactura todas las etiquetas de identificación de materias primas surtidas y utilizadas para la manufactura del producto.
- 4) El agua para inyectables no se puede usar hasta que no haya sido aprobada por Control de Calidad.
- 5) El agua para Inyectables debe conservarse en el tanque de almacenamiento a una temperatura mínima de 80°C.
- 6) Las Buenas Prácticas de Manufactura deben aplicarse durante el proceso de producción, para lograr un producto que cumpla con los requerimientos de SEGURIDAD, IDENTIDAD, POTENCIA, PUREZA y CALIDAD.

SOL. INY. DE CLORH. DE MEPERIDINA

MONOGRAFIA DE MANUFACTURA

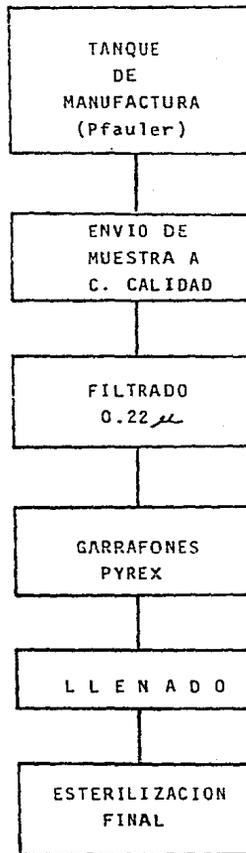
V. DIAGRAMA DE FLUJO

Agua para Iny. (75 Lt.) _____
Clorh. de Meperidina _____
Agua para Iny. (98 Lt.) _____
Sol. HCL 0.1N para ajuste de pH _____
Sol. HCL 0.1N para ajuste de pH _____
(4.8 - 5.2)

Descripción _____
Identificación _____
pH _____
Ensayo Clorh. de Meperidina _____

Prueba de Burbuja _____

Prueba de Sellado _____



SOL. INY. DE CLORH. DE MEPERIDINA

MONOGRAFIA DE MANUFACTURA

VI. TECNICA DE MANUFACTURA

- 1) Enjuagar el tanque de manufactura con agua para Inyectables.
- 2) Adicionar 75 Lts. de agua para Inyectables para fabricar el granel.
- 3) Agregar y disolver mediante agitación 5.0 Kg. de Clorhidrato de Meperidina. Adicionar más agua hasta un volumen aproximado de 98 Lts., y continuar mezclando hasta completa disolución del activo.
- 4) Checar el pH, si es necesario, ajustar a un pH de 4.8 - 5.2 ya sea con Sol. de Hidróxido de Sodio 0.1N o con Sol. de Acido Clorhídrico 0.1N.
- 5) Aforar a 100.0 Lts. con agua para Inyectables, mezclar y checar el pH que debe estar a 4.8 - 5.2.
- 6) Enviar muestra a Control de Calidad para análisis químico.

PROCESO DE FILTRACION

- 1) Filtrar el líquido a través de un filtro de membrana de 0.22 micras. El tiempo máximo de utilización del filtro es de 16 horas a partir del momento de su esterilización
- 2) Recibir el líquido filtrado en garrafrones Pyrex estériles y despirogenados. Tanto filtro como garrafrones estériles deben estar dentro de la zona estéril.
- 3) Hacer prueba de burbuja.
- 4) Terminado el filtrado, pasar los garrafrones conteniendo la solución a la zona de llenado de ampollitas.

L L E N A D O

- 1) Llenar ampollitas lavadas y estériles a un rango de volumen de 2.15 a 2.25 ml, ajustando el equipo de llenado a 2.2 ml.

SOL. INY. DE CLORH. DE MEPERIDINA

MONOGRAFIA DE MANUFACTURA

LLENADO (Cont.)

- 2) Esterilizar las ampollitas llenas a 121°C durante 15 minutos y realizar la prueba de sellado.
- 3) El tiempo máximo entre el inicio de la manufactura y la esterilización de la última ampollita no debe ser mayor a 96 horas.

VII. MATERIAL DE EMPAQUE

Ampollitas de vidrio ambar, tipo I USP.

(153)
 TARJETA DE
 MANUFACTURA

HOJA 1 DE 5

PRODUCTO SOL. INY. DE CLORH. DE MEPERIDINA	ELABORO PROD.	NUM. MANUF.
F. C. N. S/N	VERIFICO C. CAL.	EXPEDIDO POR
AMARO DEL LOTE 100.0 LTS/44,772 AMPS.	APROBO SERV. TECN.	FECHA
CODIGO S/N		FECHA MONOGRAFIA AGOSTO, 1986

FORMULA DE MANUFACTURA

L. B. N. MEXICO	INGREDIENTES	CANTIDAD KG	No. DE CONTROL	CANTIDAD PESADA	PESADO POR	VERIFICADO POR
007	CLORHIDRATO DE MEPERIDINA, U.S.P.	5.00X				
008	AGUA PARA INYECTABLES, U.S.P. c.b.p.	100.0XX LTS.				
	- Solución HCl 0.1N c.b.p. pH 4.8 - 5.2					
	- Solución NaOH 0.1N c.b.p. pH 4.8 - 5.2					
	Especif. de pH para producto final	3.5 - 6.0				
TOTAL :		100.0XX LTS.				

FECHA DE PESADO :

EQUIPO DE MANUFACTURA

1. Tanque vidriado Pfaudler de 120 lts.	6. Potenciómetro
2. Tanque de Nitrógeno	7. Llenadora de Ampolletas
3. Filtro de membrana de 0.2 micras	8. Garrafones Pyrex
4. Equipo para prueba de burbuja	9. Agitador Lightnin
5. Cubetas de acero inoxidable.	

PRODUCTO SOL. INY. DE CLORH. DE MEPIRIDINA

NUM. DE MANUF.

P R E C A U C I O N E S D E M A N U F A C T U R A

1. El Hidróxido de Sodio y el Acido Clorhídrico causan quemaduras severas a piel y ojos. Puede ser fatal si son ingeridos.
2. Usar mascarilla para evitar la inhalación de Mepiridina Clorhidrato.
3. Anexar a la Tarjeta de Manufactura las etiquetas de identificación de materias primas surtidas y utilizadas para la manufactura del producto.

PRECAUCIONES ADICIONALES

1. El agua para Inyectables no se puede usar hasta que haya sido aprobada por el departamento de Control de Calidad.
2. El agua para Inyectables debe conservarse en el tanque de almacenamiento, a una temperatura mínima de 80°C.

La temperatura de conservación del agua para Inyectables debe registrarse en la forma "Control de Temperatura del Tanque de Conservación del Agua para Inyectables" a las horas establecidas en la forma.

PRODUCTO SOL. INY. DE CLORH. DE MEPERIDINA

NUM. MANUF

REALIZADO POR:

PROCEDIMIENTO

FECHA INICIO: _____

1. Enjuagar el tanque de Manufactura con agua para inyectables y verter 75 Lts. de agua inyectable para fabricar el grane!
2. Agregar y disolver mediante agitación 5.00X Kg. de Clorhidrato de Meperidina. Adicionar más agua inyectable hasta un volumen aproximado de 89 Lts. y continuar mezclando hasta completa disolución del activo.
3. Checar el pH, si es necesario, ajustar a un pH de 4.8 - 5.2 ya sea con solución 0.1N de Hidróxido de Sodio o con solución 0.1N de Ácido Clorhídrico.
 pH inicial _____
 _____ ml. adicionados de solución _____
 pH final _____
4. Aforar a 100.0 Lts. con agua para inyectables, mezclar y checar el pH que debe estar a 4.8 - 5.2.
 pH obtenido _____
5. Enviar muestra a Control de Calidad para análisis químico.

FECHA TERMINACION: _____

SUPERVISADO POR: _____

HOJA 4 DE 5

PRODUCTO SOL. INY. DE
CLORHIDRATO DE NEPERIDIN*

NUM MANUF

NUM CONTROL

P R O C E S O D E F I L T R A C I O N

EL EQUIPO Y MATERIALES A UTILIZAR DEBERAN ESTERILIZARSE PREVIAMENTE

P R O C E D I M I E N T O

1. Filtrar el líquido a través de un filtro de membrana de 0.2 micras. El tiempo máximo de utilización del filtro es de 16 horas a partir del momento de su esterilización.
2. Recibir el líquido filtrado en garrafrones Pyrex estériles y despirogenados. Tanto filtro como garrafrones estériles deben estar dentro de la zona estéril.
3. Hacer pruebas de burbuja según PPA-1
Valor prueba de burbuja inicial _____ Fecha _____ Hora _____
Valor prueba de burbuja final _____ Fecha _____ Hora _____
4. Terminado el filtrado pasar los garrafrones conteniendo la solución a la zona de llenado de ampolletas.

R E N D I M I E N T O F I N A L D E L L I Q U I D O A G R A N E L

CALCULO TOTAL DE LTS $\times 100$ PORCENTAJE ACTUAL
CANTIDAD DEL LOTE

ESPECIFICACION

98.5 a 101.0%

% ACTUAL = $\frac{\text{CANTIDAD}}{100.0 \text{ LTS.}}$

CALCULADO POR SUPERVISOR

FECHA

L L E N A D O

1. Llenar ampolletas lavadas y estériles a un rango de volumen de 2.15 a 2.25 ml., ajustando el equipo de llenado a 2.20 ml.
2. Esterilizar las ampolletas llenas a 121°C durante 15 minutos y realizar la prueba de sellado.
3. El tiempo máximo entre el comienzo de la manufactura y la esterilización de la última ampolleta no debe ser mayor a 96 horas.

V E R I F I C A C I O N D E G A R A N T I A D E C A L I D A D

EFECTUADO POR

FECHA

OBSERVACIONES

TARJETA DE

ORDEN P/CODIFICADO:

ACONDICIONAMIENTO

PRODUCTO: SOL. INY. DE CLORH. DE MEPERIDINA

ORDEN PROC:

NUM. CONTROL:

PRESENTACION: 100x2 ML. VTA.

. ORDEN DE IMPRESION.

INSTRUCCIONES

Anotar en el espacio en blanco de "Presentacion" la palabra que corresponda. Cruzar con una " X " en los espacios vacios lo que se desea imprimir, haciendo las anotaciones necesarias respecto a precio, edad, etc.

NUM. DE CONTROL PARA ETIQUETA _____ NUM. DE CONTROL PARA CAJA _____

CODIFICAR

IMPRIMIR

Etiqueta	_____	Num. de Control:	_____
Elaborar cliché:	_____	Fecha de Caducidad:	_____
Caja individual	_____	precio:	_____
		Permiso Médico:	_____
		Permiso popular:	_____

Cantidad Requerida: _____ Fecha: _____ Hora: _____
TEXTO-S. CADUCIDAD:

II. CONTROL

1. Verifiqué contra muestra patron que el BAR CODE es el correcto. Verifico. _____
2. Conciliación.

CANTIDAD ENVIADA A CODIFICADO		CANTIDAD PERDIDA EN CODIFICACION		CANTIDAD CODIFICADA RECIBIDA	
CAJA	ETIQUETA	CAJA	ETIQUETA	CAJA	ETIQUETA

ADICION

NOTA No.

CANTIDAD ENVIADA A CODIFICADO		CANTIDAD PERDIDA EN CODIFICACION		CANTIDAD CODIFICADA RECIBIDA	
CAJA	ETIQUETA	CAJA	ETIQUETA	CAJA	ETIQUETA

MOTIVO

CODIFICADO POR

SUPERVISOR

TARJETA DE
ACONDICIONAMIENTO

HOJA 1 DE 3

PRODUCTO: SOL. INV. DE CLORH. DE MEPERIDINA	ELABORO PROD.:	NUM CONTROL
PRESENTACION: 100 x 2 ml. VTA.	VERIFICO C. DE CAL.	EXPEDIDO POR
CODIGO S/N	APROBO SERV. TECN.	FECHA
TAMARO DEL LOTE 20,450 Pzas.	FECHA DE CADUCIDAD	FECHA DE MONOGRAFIA: AGOSTO, 1986
EQUIVALENTE A 20,450 Cajas	AUTORIZADO POR	P. C. N. S/N

MATERIALES A UTILIZAR

CODIGO	DESCRIPCION DEL MATERIAL	CANTIDAD	UNIDAD	NUM CONTROL	ENTREGO	RECIBO
009	CLORH. DE MEPERIDINA. AMP. A GRANEL 2 ml.	20,450	Pz.			
010	BANDAS MEPERIDINA AMP. 100 x 2 ml.	211	Pz.			
011	CAJA CORRUG. 100 x 2 ml.	211	Pz.			
012	CAJA IND. 1 x 2 ml.	21,473	Pz.			
013	CAJA CORRUGADA VARIOS	18	Pz.			

EQUIPO A UTILIZAR

1. IMPRESORA MARKEM

REVISION DE BUENAS PRACTICAS DE MANUFACTURA

Al inicio de esta operacion deberá observarse que en el departamento, las paredes, pisos, cielo raso, ventanas y luces estén en condiciones satisfactorias.

Remover del área todo material extraño a este producto, verificar las etiquetas de limpieza del equipo antes de usarse.

PROCEDIMIENTO DE EMPAQUE

FECHA DE INICIO: _____

1. Al recibir las ampollitas a granel, verificar que las cajas contenedoras, estén completas y claramente identificadas, con el nombre del producto, cantidad, número de lote y número de esterilización.
2. Proceder a imprimir las ampollitas, usando el cliché con leyendas actualizadas.
3. Empacar cada ampollita en su respectiva caja individual, la cual debe tener impreso número de lote, número de esterilización, y fecha de caducidad.
4. Colocar 100 amps. en cada caja precolectiva, cerrándola y sellándola con la banda de garantía, la cual debe tener impreso, número de lote, esterilización y fecha de caducidad, además debe ser firmada por el supervisor del área.
5. Colocar 12 cajas en el empaque colectivo, cerrándolo y sellándolo con cinta de garantía e identificándolo con el nombre del producto, cantidad de cajas, número de lote, asignación (venta), Reg. S.S.A. y fecha de caducidad.

Entregar una caja x 100 Amp. de cada esterilización para muestras de retención.

VERIFICADO POR (INICIALES Y FIRMA): _____

FECHA DE TERMINACION: _____

TARJETA DE

HOJA 3 DE 4

ACONDICIONAMIENTO

PRODUCTO SOL. INV. DE
CLORH. DE MEPERIDINA

PRESENTACION 100x2M1. VTA.

NUM. CONTROL

CONTROL DE RENDIMIENTOS

NOTAS DE ENTREGA

FECHA	CANTIDAD	PRESENTACION	NUM. DE NOTA

CALCULOS

RENDIMIENTO:

$$\text{PORCENTAJE ACTUAL} = \frac{\text{UNIDADES ACONDICIONADAS}}{\text{UNIDADES TEORICAS}} \times 100$$

ESPECIFICACION

% ACTUAL = _____ X 100 -

SI E. PORCENTAJE OBTENIDO NO CAE DENTRO DE LOS LIMITES ESTABLECIDOS, NOTIFICARLO AL GERENTE DE PRODUCCION

NOTA ACLARATORIA SOBRE LA DESVIACION

SUPERVISOR

FECHA:

TARJETA DE

HOJA 1 DE 1

ACONDICIONAMIENTO

PRODUCTO SOL. INY. DE CLORH.
DE MEPERIDINA

PRESENTACION 100x2M1. VTA.

NUM CONTROL

RECONCILIACION DE MATERIAL DE EMPAQUE CODIFICADO

CANTIDAD

	RECIBIDA	EMPAQUADA	DEFECTUOSA	SOBRANTE CODIFICADO	MUESTRAS
CAJA INDIVIDUAL					
BANDA					

$$\% \text{ MERMA} = \frac{\text{CANTIDAD DEFECTUOSA} + \text{SOBRANTE CODIFICADO} + \text{MUESTRA}}{\text{CANTIDAD RECIBIDA}} \times 100$$

$$\% \text{ MERMA (CAJA IND.)} = \text{_____} \times 100 = \%$$

$$\% \text{ MERMA (BANDA)} = \text{_____} \times 100 = \%$$

MATERIAL CODIFICADO SOBANTE DESTINADO POR:

PERSONAL DURANTE EL PROCESO

INDIRECTO

OPERADOR

SUPERVISOR

OBSERVACIONES

FECHA

FOLIO

FORMULA PERMANENTE		FORMULA No. 1	CODIGO I.B.M. S/N	FECHA 20/VIII/86
CODIGO I.F.C.N.1 S/N	TITULO SOL. INY. DE CLORH. DE MEPERIDINA			
FORMULA SUBSTITUTA No. 0			FECHA -	

C O M P O N E N T E S			KILOS	LITROS
	DESCRIPCION	CODIGO I.B.M.		
1	Clorhidrato de Meperidina, USP	007	5.000	
2	Agua para Inyectables cbp.	008		100.000
3				
4	NaOH 0.1N c.b.p. pH 4.8 - 5.2			
5				
6	HCl 0.1N c.b.p. pH 4.8 - 5.2			
7				
8	Especif. de pH para el prod.			
9	final: 3.5-6.0			
10				
11				
12				
13				
14				
15				

VERIFICADO POR	VERIFICADO POR	RENDIMIENTO 100.000 Lts.
----------------	----------------	-----------------------------

PROCESO DETALLES
Instrucciones de Manufactura para
Sol. Iny. de Clorh. de Meperidina
Agosto, 1986

(164)

SOL. INY. DE CLORHIDRATO DE MEPERIDINA
MONOGRAFIA DE CONTROL DE CALIDAD
PRODUCTO A GRANEL

FECHA DE REVISION: Agosto, 1986

REFERENCIA DE ANALISIS: USP XXI, PAG. 637

APROBADA POR: _____
GTE. DE CALIDAD

FECHA: _____

SOL. INY. DE CLORHIDRATO DE MEPERIDINA

Contiene no menos de 95.0% y no más de 105.0% de la cantidad declarada de Clorh. de Meperidina ($_{15}H_{21}NO_2.HCL$).

I. COMPOSICION

<u>INGREDIENTES</u>	<u>mg/ml.</u>
Clorh. de Meperidina, USP	50.0 mg.
Agua para Inyectables, USP. c.b.p.	1.0 ml.
Hidróxido de Sodio 0.1N c.b.p.	pH 4.8-5.2
Acido Clorhídrico 0.1N c.b.p.	pH 4.8-5.2

SOL. INY. DE CLORHIDRATO DE MEPERIDINA
MONOGRAFIA DE CONTROL DE CALIDAD
PRODUCTO A GRANEL

II. ESPECIFICACIONES

DESCRIPCION: Solución clara e incolora.
pH: 4.8 - 5.2
Clorh. de Meperidina. 49.0 - 51.0 mg/ml.

III. METODOS DE ANALISIS

DESCRIPCION:
Examen visual a una muestra representativa.

pH

Estandarizar el potenciómetro usando solución Buffer pH 7.0 y 4.0, lavar el electrodo y el vaso varias veces con pequeñas porciones de la muestra, colocar la muestra en el vaso y determinar el valor de pH. Hacer una nueva lectura. La lectura no debe diferir en ± 0.05 unidades de pH con respecto a la primera lectura: reportar la primera lectura.

CLORHIDRATO DE MEPERIDINA. (Cromatografía de Gases)

NOTA: Se obtiene un cromatograma adecuado con las siguientes condiciones:

INSTRUMENTO	Un cromatógrafo de gases
COLUMNA	2mm ID x 6 pulgadas, 1.5% OV-101 en gas Chromosorb de malla 100/120.
TEMPERATURA DE LA COLUMNA	190°C
TEMPERATURA DEL INYECTOR	250°C
TEMPERATURA DEL DETECTOR	250°C

SOL. INY. DE CLORHIDRATO DE MEPERIDINA

MONOGRAFIA DE CONTROL DE CALIDAD

PRODUCTO A GRANEL

DETECTOR Flama de Ionización
GAS ACARREADOR Nitrógeno

PREPARACION DEL ESTANDAR INTERNO

1. Pesar 250 mg. del estándar de referencia de Lidocaína Base y transferirlos a un matraz volumétrico de 25 ml.
2. Adicionar 2.5 ml. de Acido Clorhídrico 1.0 N y disolver, llevar a volumen con agua.

PREPARACION DEL ESTANDAR

1. Pesar 100 mg del estándar de referencia de Clorh. de Meperidina y transferirlos a un matraz volumétrico de 25 ml.
2. Disolver y llevar a volumen con agua, mezclar.
3. Tomar 4 ml y pasarlos a un embudo de separación de 125 ml.
4. Adicionar 2 ml de la solución del estándar interno.
5. Precipitar con 1 ml de Hidróxido de Sodio al 10%
6. Extraer con 2 porciones de 10 ml de Cloroformo
7. Filtrar los extractos a través de un pedazo de algodón a un matraz volumétrico de 25 ml.
8. Llevar a volumen con Cloroformo y mezclar.

PREPARACION DE LA MUESTRA

1. Tomar el equivalente a 100 mg de Clorhidrato de Meperidina (2ml.) y transferirlos a un matraz volumétrico de 25 ml.
2. Disolver y llevar a volumen con agua, mezclar
3. Tomar 4 ml y pasarlos a un embudo de separación de 125 ml.
4. Adicionar 2 ml de la solución del estándar interno.

SOL. INY. DE CLORHIDRATO DE MEPERIDINA
MONOGRAFIA DE CONTROL DE CALIDAD
PRODUCTO A GRANEL

PREPARACION DE LA MUESTRA (Cont.)

5. Precipitar con 1 ml de Hidróxido de Sodio al 10%
6. Extraer con 2 porciones de 10 ml de Cloroformo.
7. Filtrar los extractos a través de un pedazo de algodón a un matraz volumétrico de 25 ml.
8. Llevar a volumen con Cloroformo y mezclar.

PROCEDIMIENTO

Inyectar aproximadamente 2 mcl de la preparación del estándar, registrar el cromatograma y medir la altura del pico de Clorhidrato de Meperidina (P_1) y la altura del pico del estándar interno (P_2). Similarmente, inyectar 2 mcl de la preparación de la muestra, registrar el cromatograma y medir la altura del pico de Clorhidrato de Meperidina (P_3) y del estándar interno (P_4).

CALCULOS

P_3

$$\frac{P_4}{25} \times \frac{100\text{mg}}{25} \times \frac{4}{25} \times \frac{25}{2} \times \frac{25}{4} \times \frac{\text{PUREZA DEL STD}}{100} = \text{mg/ml. DE CLORHIDRATO DE MEPERIDINA.}$$

P_1

P_2

REPORTÉ QUÍMICO / PRODUCTO A GRANEL

Elaborado por: _____ Fecha: _____
Autorización de C. CAL.: _____ Autorización de SERV. TEC.: _____

Producto: SOL. INY. DE CLORH. DE MEPERI Fórmula _____ No. Control: _____
DINA.
No. de Manufactura: _____ Recibido en Control: _____

REFERENCIA DE ANALISIS: MONOGRAFIA. AGOSTO. 1986

ENSAYO	ESPECIFICACIONES	RESULTADOS
DESCRIPCION	Solución incolora, libre de materia extraña.	
pH	4.8 - 5.2	
CLORH. DE MEPERIDINA	49.0 - 51.0 mg/ml	

OBSERVACIONES: _____

ANALIZADO POR: _____ FECHA: _____
VERIFICADO POR: _____ FECHA: _____

DISPOSICION:

APROBADO:

RECHAZADO:

AUTORIZACION DE CONTROL DE CALIDAD: _____

(169)

SOL. INY. DE CLORHIDRATO DE MEPERIDINA
MONOGRAFIA DE CONTROL DE CALIDAD
PRODUCTO FINAL

FECHA DE REVISION: Agosto, 1986

REFERENCIA DE ANALISIS: USP XXI, PAG. 637

APROBADA POR: _____

FECHA: _____

GTE. DE CALIDAD

SOL. INY. DE CLORHIDRATO DE MEPERIDINA

Contiene no menos de 95.0% y no más de 105.0% de la cantidad declarada de Clorhidrato de Meperidina. ($C_{15}H_{21}NO_2 \cdot HCL$).

I. COMPOSICION

<u>INGREDIENTES</u>	<u>mg/ml.</u>
Clorh. de Meperidina, USP	50.0 mg
Agua para Inyectables, USP c.b.p.	1.0 ml
Hidróxido de Sodio 0.1N c.b.p.	pH 4.8-5.2
Acido Clorhídrico 0.1N c.b.p.	pH 4.8-5.2

SOL. INY. DE CLORHIDRATO DE MEPERIDINA
MONOGRAFIA DE CONTROL DE CALIDAD

PRODUCTO FINAL

II. ESPECIFICACIONES

<u>DESCRIPCION:</u>	Solución clara e incolora
<u>IDENTIFICACION</u>	
<u>BASES ORGANICAS NITROGENADAS:</u>	Similar al Estándar de Referencia (Espectro IR).
<u>pH:</u>	3.5 - 6.5
<u>VOLUMEN:</u>	No menor de 1.0 ml.
<u>CLORH. DE MEPERIDINA</u>	47.5 - 52.5 mg/ml.

III. METODOS DE ANALISIS

DESCRIPCION:

Examen visual a una muestra representativa.

IDENTIFICACION:

PREPARACION DEL ESTANDAR

Disolver 50 mg del Estándar de Referencia de Clorhidrato de Meperidina en 25ml. de agua en un embudo de separación de 60 ml.

PREPARACION DE LA MUESTRA

Transferir 1 ml de la inyección a un embudo de separación de 60 ml y adicionar 25 ml de agua.

PROCEDIMIENTO:

Tratar cada solución como sigue:

(171)

SOL. INY. DE CLORHIDRATO DE MEPERIDINA
MONOGRAFIA DE CONTROL DE CALIDAD

PRODUCTO FINAL

PROCEDIMIENTO: (Cont.)

Adicionar 2 ml de Hidróxido de Sodio 1N y 4 ml de Disulfuro de Carbono y agitar durante 2 minutos. Centrifugar si es necesario para clarificar la fase inferior y filtrar a través de un filtro seco, colectando el filtrado en un matraz pequeño provisto de un tapón de vidrio. Determinar el espectro de absorción de la solución filtrada inmediatamente, en celdas de 1 mm entre 7 μ m y 15 μ m, en un espectrofotómetro infrarrojo adecuado, usando Disulfuro de Carbono como blanco. El espectro de la solución preparada debe absorber al mismo máximo que el del Estándar de Referencia de Clorhidrato de Meperidina.

pH:

Estandarizar el potenciómetro usando Soluciones Buffer de pH 7.0 y 4.0. Lavar los electrodos y el vaso varias veces con pequeñas porciones de la muestra y leer el valor de pH. Tomar una lectura por duplicado. La lectura no debe diferir más de 0.05 unidades de pH entre las dos lecturas. Reportar la primer lectura.

VOLUMEN:

Tomar el contenido individualmente de 10 ampolletas con una jeringa hipodérmica de 1 ml equipada con una aguja de 1 pulgada. Extraer el contenido de la ampollita y vaciarlo en una probeta de 10 ml. Se repite esta operación con el resto de las ampolletas.

El volumen ocupado por las 10 ampolletas dividido por el número de ampolletas, el cual no debe ser menor de 0.5 ml.

CLORHIDRATO DE MEPERIDINA. (Cromatografía de Gases)

NOTA: Se obtiene un cromatograma adecuado con las siguientes condiciones:

INSTRUMENTO	Un cromatógrafo de gases
COLUMNA	2mm ID x 6 pulgadas, 1.5 % OV-101 en gas Chormosorb de malla 100/120
TEMPERATURA DE LA COLUMNA	190°C
TEMPERATURA DEL INYECTOR	250°C
TEMPERATURA DEL DETECTOR	250°C
DETECTOR	Flama de Ionización
GAS ACARREADOR	Nitrógeno

SOL. INY. DE CLORHIDRATO DE MEPERIDINA
MONOGRAFIA DE CONTROL DE CALIDAD

PRODUCTO FINAL.

PREPARACION DEL ESTANDAR INTERNO

1. Pesar 250 mg. del estándar de referencia de Lidocaína Base y transferirlos a un matraz volumétrico de 25 ml.
2. Adicionar 2.5 ml. de Acido Clorhídrico 1.0 N y disolver, llevar a volumen con agua.

PREPARACION DEL ESTANDAR

1. Pesar 100 mg del estándar de referencia de Clorhidrato de Meperidina y transferirlos a un matraz volumétrico de 25 ml.
2. Disolver y llevar a volumen con agua, mezclar.
3. Tomar 4 ml y pasarlos a un embudo de separación de 125 ml.
4. Adicionar 2 ml de la solución del estándar interno.
5. Precipitar con 1 ml de Hidróxido de Sodio al 10%
6. Extraer con 2 porciones de 10 ml de Cloroformo.
7. Filtrar los extractos a través de un pedazo de algodón a un matraz volumétrico de 25 ml.
8. Llevar a volumen con Cloroformo y mezclar.

PREPARACION DE LA MUESTRA

1. Tomar el equivalente a 100 mg de Clorhidrato de Meperidina (2ml.) y transferirlos a un matraz volumétrico de 25 ml.
2. Disolver y llevar a volumen con agua, mezclar.
3. Tomar 4 ml y pasarlos a un embudo de separación de 125 ml.
4. Adicionar 2 ml de la solución del estándar interno.
5. Precipitar con 1 ml de Hidróxido de Sodio al 10%

SOL. INY. DE CLORHIDRATO DE MEPERIDINA
MONOGRAFIA DE CONTROL DE CALIDAD

PRODUCTO FINAL

PREPARACION DE LA MUESTRA (Cont.)

6. Extraer con 2 porciones de 10 ml de Cloroformo.
7. Filtrar los extractos a través de un pedazo de algodón a un matraz volumétrico de 25 ml.
8. Llevar a volumen con Cloroformo y mezclar.

PROCEDIMIENTO

Inyectar aproximadamente 2 mcl de la preparación del estándar, registrar el cromatograma y medir la altura del pico de Clorhidrato de Meperidina (P₁) y la altura del pico del estándar interno (P₂). Similarmente, inyectar 2 mcl de la preparación de la muestra, registrar el cromatograma y medir la altura del pico de Clorhidrato de Meperidina (P₃) y del estándar interno (P₄).

CALCULOS

P₃

$$\frac{P_4}{P_2} \times \frac{100 \text{ mg}}{25} \times \frac{4}{25} \times \frac{25}{2} \times \frac{25}{4} \times \frac{\text{PUREZA DEL STD}}{100} = \text{mg/ml. DE CLORHIDRATO DE MEPERIDINA.}$$

P₁

P₂

DEPARTAMENTO DE CONTROL DE CALIDAD

REPORTE QUIMICO / PRODUCTO TERMINADO

Elaborado por: _____ Fecha: _____

Autorización de C.C.: _____ Autorización de SERV. TEC.: _____

Producto: SOL. INV. DE CLORH. DE MEPE Fórmula: _____ No. de Control: _____
RIDINA

No. de Manufactura: _____ Recibido en Control: _____

REFERENCIA DE ANALISIS: MONOGRAFIA, AGOSTO, 1986, BASADA EN LA USP XXI, PAG. 637

ENSAYO	ESPECIFICACIONES	RESULTADOS
DESCRIPCION	Solución clara e incolora, libre de materia extraña.	
IDENTIFICACION		
BASES ORGANICAS		
NITROGENADAS	Semejante al Estándar de Ref.	
PH	3.5 - 6.0	
VOLUMEN	No menor de 2 ml.	
CLORHIDRATO DE MEPERIDINA	95 - 105% (47.5 - 52.5 mg/ml.)	
LÍMITES DE ACCION	97 - 103% (48.5 - 51.5 mg/ml.)	

OBSERVACIONES: _____

ANALIZADO POR: _____

FECHA: _____

VERIFICADO POR: _____

FECHA: _____

DISPOSICION:

APROBADO: RECHAZADO:

AUTORIZACION DE CONTROL DE CALIDAD: _____

DEPARTAMENTO DE CONTROL DE CALIDAD
VALIDACION ANALITICA PARA
ENSAYOS

PAIS: MEXICO PRODUCTO: SOL. INY. DE CLORH. DE MEPERIDINA

FECHA DE MONOGRAFIA DE C. CALIDAD: AGOSTO, 1986

METODOLOGIA: CROMATOGRAFIA DE GASES

NOMBRE DEL INGREDIENTE ACTIVO: CLORHIDRATO DE MEPERIDINA LIMITES: 95-105%

LIMITE DEL ERROR RELATIVO (%): NO MAYOR DEL 1.0%

<u>MUESTRA</u>	<u>ANALISTA</u>	<u>ADICIONADO</u>	<u>ENCONTRADO</u>	<u>DESV. RELATIVA (%)</u>	<u>ERROR RELATIVO (%)</u>
A	1	92.10%	91.98%	0.53%	- 0.13%
A	2	91.30%	91.47%	0.81%	- 0.19%
B	1	100.30%	99.91%	0.74%	- 0.39%
B	2	100.50%	100.14%	0.27%	- 0.36%
C	1	107.90	108.24%	0.43%	0.31%
C	2	106.80%	106.00%	0.25%	0.75%

ANALISTA # 1: OPP

ANALISTA # 2: AFG

APROBADA POR: _____

FECHA: _____

GTE. DE C. CALIDAD

COMENTARIOS: _____

(176)

SOL. INY. DE CLORHIDRATO DE MEPERIDINA
MONOGRAFIA DE CONTROL MICROBIOLÓGICO
(PRODUCTO TERMINADO)

FECHA DE REVISIÓN: Agosto, 1986

REFERENCIA DE ANÁLISIS: _____

APROBADA POR: _____

FECHA: _____

SOL. INY. DE CLORHIDRATO DE MEPERIDINA

Contiene no menos de 95.0% y no más de 105.0% de la cantidad declarada de Clorh. de Meperidina ($C_{15}H_{21}NO_2 \cdot HCl$).

I. COMPOSICIÓN

<u>INGREDIENTES</u>	<u>mg/ml.</u>
Clorh. de Meperidina, USP	50.0 mg
Agua para Inyectables, USP c.b.p.	1.0 ml
Hidróxido de Sodio 0.1N c.b.p.	pH 4.8-5.2
Acido Clorhídrico 0.1N c.b.p.	pH 4.8-5.2

(177)

SOL. INY. DE CLORHIDRATO DE MEPERIDINA
MONOGRAFIA DE CONTROL MICROBIOLÓGICO
(PRODUCTO TERMINADO)

II. ESPECIFICACIONES

DESCRIPCION: Solución clara e incolora
ESTERILIDAD: Debe cumplir requerimientos USP

III. MÉTODOS DE ANÁLISIS

DESCRIPCION: Examen visual a una muestra representativa.

E S T E R I L I D A D

I. MUESTRA:

- 20 Ampolletas por carga de esterilización.
- 40 Ampolletas para el 1er. reanálisis (si aplica)
- 40 Ampolletas para el 2º reanálisis (si aplica)

II. MATERIALES Y REACTIVOS:

- 2 Equipos de filtración estériles con membrana de 0.22 micras (con borde hidrofóbico).
- 4 Pinzas estériles
- 1 Matraz Kitasato y manguera estéril
- 2 Tijetas estériles
- 1 Uniforme estéril
- 4 Gasas estériles

SOL. INY. DE CLORHIDRATO DE MEPERIDINA
MONOGRAFIA DE CONTROL MICROBIOLÓGICO
(PRODUCTO TERMINADO)

II. MATERIALES Y REACTIVOS: (Cont.)

- 2 Matraces Erlenmeyer de 250 ml estériles
- 4 Cajas con TSA
- 8 Frascos con 100 ml de Solución Peptona al 0.1% estéril
- 2 Tubos con medio líquido de Tioglicolato estéril
- 2 Tubos con medio de Caldo de Soya Trypticaseína Estéril
- Solución desinfectante (Roccal 0.15%, Alcohol 70%).

III. PROCEDIMIENTO:

1. Confirmar los datos de la muestra.
2. Colocar las muestras en un frasco adecuado y agregar solución desinfectante hasta cubrir el total de las muestras, dejarlo por lo menos 30 minutos antes de la siembra.
3. Introducir el material y reactivos hacia el Air Lock del cuarto de siembra, desinfectarlos perfectamente con solución germicida y dejarlos durante 30 minutos, antes de introducirlos al área estéril.
4. El Analista procederá a lavarse perfectamente las manos y antebrazos, así como debe asegurarse de no llevar trazas de cosméticos (si aplica).
5. Vestirse con el uniforme para área estéril.
6. Entrar junto con los materiales al cuarto de siembra, colocar dentro de la campana de flujo laminar únicamente el material que se vaya a analizar.

NOTA: Se procurará no salir del área hasta haber terminado con las pruebas.

IV. TÉCNICA DE SEMBRADO:

1. Sacar las muestras de la solución desinfectante y depositarlas sobre la campana de flujo laminar y dejar secar.

SOL. INY. DE CLORHIDRATO DE MEPERIDINA
MONOGRAFIA DE CONTROL MICROBIOLÓGICO
(PRODUCTO TERMINADO)

IV. TECNICA DE SEMBRADO: (Cont.)

2. Utilizando técnica aséptica, romper las ampollitas y con una jeringa estéril tomar el contenido de cada una en un matraz Erlenmeyer estéril.
3. Preparar la unidad de filtración, sacándola de su envoltura y cerrar llaves o válvulas (la unidad puede ser simple o múltiple).
4. Quitar la tapa de la unidad de filtración y agregar 100 ml de Sol. Peptona, aplicar vacío y verificar que la membrana no esté rota.
5. Si se observa alguna anomalía cambiar la unidad de filtración y repetir el paso 4, hasta asegurarse que la membrana se encuentra en buenas condiciones.
6. Vaciar el contenido de la mezcla y aplicar vacío procurando no dejar secar la membrana.
7. Agregar 100 ml de Sol. Peptona y aplicar vacío, repetir esta operación 2 veces más.
8. Al término de esta operación, separar la parte superior de la unidad filtrante y con las tijeras estériles, cortar la membrana en dos partes iguales.
9. Colocar la mitad de la membrana en un tubo conteniendo 100 ml de Tioglicolato y la otra mitad en 100 ml de Caldo de Soya Triptica-seña.

NOTA:

1. Por separado deberá utilizarse una unidad filtrante donde se filtrarán 3 porciones de 100 ml de Solución Peptona 0.1% como control negativo de la operación y esterilidad del equipo y los medios de cultivo. (Proceder como en los pasos 3 al 9).
2. Durante la siembra deberán colocarse 4 placas con medio de TSA expuestas al medio ambiente

SOL. INY. DE CLORHIDRATO DE MEPERIDINA
MONOGRAFIA DE CONTROL MICROBIOLOGICO
(PRODUCTO TERMINADO)

INCUBACION

1. Los tubos de medio líquido de Tioglicolato se incubarán a 30-35°C durante 7 días a partir del día de sembrado.
2. Los tubos de Caldo de Soya Tripticaseína se incubarán a 20-25°C durante 7 días a partir del día de sembrado.
3. Anotar en la libreta de registro las anotaciones correspondientes.

INTERPRETACION

Observar diariamente los tubos durante el período de incubación hasta su conclusión, examinar el contenido de todos los tubos para detectar crecimiento bacteriano, (observar turbidez). Si no se observa desarrollo, el producto cubre los requerimientos de la prueba de esterilidad.

Si hay evidencia de crecimiento microbiano, el producto no cumple con la prueba de esterilidad, aunque puede demostrarse por un reanálisis o por otro medio que la prueba fue invalidada por causas no relacionadas con el producto.

Si hay uno o más resultados positivos proceder como sigue:

1er. Reanálisis:

1. Si el tipo de microorganismo encontrado en la muestra es también el mismo que se encontró en las placas de Agar expuestas bajo el flujo laminar durante la prueba de estabilidad, entonces la prueba se invalida y deberá repetirse la prueba con 20 muestras adicionales.
2. Si el punto anterior no se cumple llevar a cabo un reanálisis con el doble de muestras (40) que la prueba original.

Repetir el procedimiento como lo indican los puntos III y IV.

Si todos los tubos no muestran crecimiento, el lote pasa la prueba de esterilidad y es aprobado.

Si hay uno o más resultados positivos entonces proceder como sigue:

(181)

SOL. INY. DE CLORHIDRATO DE MEPERIDINA
MONOGRAFIA DE CONTROL MICROBIOLOGICO
(PRODUCTO TERMINADO)

INTERPRETACION (Cont.)

2° Reanálisis:

1. Si el tipo de microorganismo encontrado en la muestra se encuentra también en la placa expuesta en la campana de flujo laminar durante la prueba, entonces la prueba se invalida y deberá repetirse el análisis con 40 muestras.

Seguir el procedimiento en los puntos III y IV.

Si (1) no aplica, el lote debe rechazarse.

NOTA:

Todos los reanálisis deberán ser incubados durante 14 días.

DEPARTAMENTO DE CONTROL DE CALIDADREPORTE MICROBIOLÓGICO

Elaborado por: _____ Fecha: _____

Autorización de C. CAL.: _____ Autorización de SERV. TEC.: _____

Producto: SOL. INY. DE CLORH. DE MEPERIDINA No. Control: _____ Fórmula: _____

Presentación: _____ Fecha de recibido: _____

Muestreado por: _____

REFERENCIA DE ANALISIS: MONOGRAFIA: AGOSTO. 1986

PRUEBA DE ESTERILIDAD FILTRACIÓN POR MEMBRANA				
NO DE TUBOS	MEDIO DE CULTIVO	TEMPERATURA °C	FECHA DE ANALISIS	RESULTADOS:
	TIIOGLICOLATO	36-35	ENTRO SALIO _____	
	CALDO DE SOYA Y CASEINA	20-25	ENTRO SALIO _____	
	CONTROL NEGATIVO	30-35	ENTRO SALIO _____	
	CONTROL NEGATIVO	20-25	ENTRO SALIO _____	

LOTE DE MEDIOS: 1) MFT _____
 2) TSB _____

CONTROL AMBIENTAL INYECTABLES: _____

CONTROL AMBIENTAL AREA DE PRUEBAS: _____

CARTA DE ESTERILIZACION: _____

PRUEBA DE ESTERILIZACION: _____

PRUEBA DE BIOINDICADORES: _____

PRUEBA DE BURBUJA: _____

OBSERVACIONES: _____

ANALISTA: _____ FECHA: _____ DISPOSICION: _____

VERIFICADO POR: _____ FECHA: _____

SOL. INY. DE CLORHIDRATO DE MEPERIDINA
MONOGRAFIA DE ESTABILIDAD
(PRODUCTO TERMINADO)

FECHA DE REVISION: Febrero, 1981

REFERENCIA DE ANALISIS: USP XXI, PAG. 637

FECHA: _____

APROBADA POR: _____

GTE. DE CALIDAD

SOL. INY. DE CLORH. DE MEPERIDINA

Contiene no menos de 95.0% y no más de 105.0% de la cantidad declarada de Clorh. de Meperidina ($C_{15}H_{21}NO_2 \cdot HCL$).

I. COMPOSICION

<u>INGREDIENTES</u>	<u>mg/ml.</u>
Clorh. de Meperidina, USP	50.0 mg
Agua para Iny., USP c.b.p.	1.0 ml
Hidróxido de Sodio 0.1N c.b.p.	pH 4.8-5.2
Acido Clorhídrico 0.1N c.b.p.	pH 4.8-5.2

SOL. INY. DE CLORHIDRATO DE MEPERIDINA

MONOGRAFIA DE ESTABILIDAD

(PRODUCTO TERMINADO)

II. ESPECIFICACIONES

<u>DESCRIPCION:</u>	Solución clara e incolora
<u>pH:</u>	3.5 - 6.0
<u>CLORH. DE MEPERIDINA</u>	47.5 - 52.5 mg/ml.

III. METODOS DE ANALISIS

DESCRIPCION: Examen visual a una muestra representativa.

pH:

Estandarizar el potenciómetro usando soluciones buffer de pH 6.86 y 4.01. Lavar los electrodos y las celdas con algunas porciones de la muestra, llenar la celda con aproximadamente 5 ml de la muestra y leer el valor de pH.

Realizar una lectura por duplicado. La diferencia entre ambas lecturas no debe variar de ± 0.05 unidades de pH de la primera lectura. Reportar la primera lectura.

Clorhidrato de Meperidina. (Cromatografía de Gases)

NOTA: Se obtiene un cromatograma adecuado con las siguientes condiciones:

INSTRUMENTO	Un cromatógrafo de gases
COLUMNA	2mm ID x 6 pulgadas, 1.5 % OV-101 en gas Chromosorb de malla 100/120.
TEMPERATURA DE LA COLUMNA	190°C
TEMPERATURA DEL INYECTOR	250°C
TEMPERATURA DEL DETECTOR	250°C

SOL. INY. DE CLORHIDRATO DE MEPERIDINA

MONOGRAFIA DE ESTABILIDAD

(PRODUCTO TERMINADO)

DETECTOR Flama de Ionización

GAS ACARREADOR Nitrógeno

PREPARACION DEL ESTANDAR INTERNO

1. Pesar 250 mg. del estándar de referencia de Lidocaína Base y transferirlos a un matraz volumétrico de 25 ml.
2. Adicionar 2.5 ml. de Acido Clorhídrico 1.0 N y disolver, llevar a volumen con agua.

PREPARACION DEL ESTANDAR

1. Pesar 100 mg del estándar de referencia de Clorhidrato de Meperidina y transferirlos a un matraz volumétrico de 25 ml.
2. Disolver y llevar a volumen con agua, mezclar.
3. Tomar 4 ml y pasarlos a un embudo de separación de 125 ml.
4. Adicionar 2 ml de la solución del estándar interno.
5. Precipitar con 1 ml de Hidróxido de Sodio al 10%
6. Extraer con 2 porciones de 10 ml de Cloroformo
7. Filtrar los extractos a través de un pedazo de algodón a un matraz volumétrico de 25 ml.
8. Llevar a volumen con Cloroformo y mezclar.

PREPARACION DE LA MUESTRA

1. Tomar el equivalente a 100 mg de Clorhidrato de Meperidina (2ml.) y transferirlos a un matraz volumétrico de 25 ml.
2. Disolver y llevar a volumen con agua, mezclar.
3. Tomar 4 ml y pasarlos a un embudo de separación de 125 ml.
4. Adicionar 2 ml de la solución del estándar interno.

SOL. INY. DE CLORHIDRATO DE MEPERIDINA

MONOGRAFIA DE ESTABILIDAD

(PRODUCTO TERMINADO)

PREPARACION DE LA MUESTRA (Cont.)

5. Precipitar con 1 ml de Hidróxido de Sodio al 10%
6. Extraer con 2 porciones de 10 ml de Cloroformo.
7. Filtrar los extractos a través de un pedazo de algodón a un matraz volumétrico de 25 ml.
8. Llevar a volumen con Cloroformo y mezclar.

PROCEDIMIENTO

Inyectar aproximadamente 2 mcl de la preparación del estándar, registrar el cromatograma y medir la altura del pico de Clorhidrato de Meperidina (P_1) y la altura del pico del estándar interno (P_2). Similarmente, inyectar 2 mcl de la preparación de la muestra, registrar el cromatograma y medir la altura del pico de Clorhidrato de Meperidina (P_3) y del estándar interno (P_4).

CALCULOS

$\frac{P_3}{P_2}$

$$\frac{P_4}{P_1} \times \frac{100 \text{ mg}}{25} \times \frac{4}{25} \times \frac{25}{2} \times \frac{25}{4} \times \frac{\text{PUREZA DEL STD}}{100} = \text{mg/ml. DE CLORHIDRATO DE MEPERIDINA.}$$

$\frac{P_1}{P_2}$

$\frac{P_2}{P_1}$

REPORTE QUIMICO / PRODUCTO EN ESTABILIDAD

Elaborado por: _____ Fecha: _____
 Autorización de G.C.: _____ Autorización de SERV. TEC.: _____

Producto: SOL.INY.DE CLORH.DE MEPERIDINA Fórmula: _____ No. Control: _____
 NA.
 No. de Manufactura: _____ Recibido en Control: _____

REFERENCIA DE ANALISIS: MONOGRAFIA, AGOSTO/'86

ENSAYOS	ESPECIFICACIONES	RESULTADOS
DESCRIPCION:	Solución clara e incolora, libre de materia extraña.	
pH:	3.5 - 6.0	
CLORHIDRATO DE MEPERIDINA	47.5 - 52.5 mg/ml.	

OBSERVACIONES: _____

ANALIZADO POR: _____ FECHA: _____
 VERIFICADO POR: _____ FECHA: _____

DISPOSICION:

APROBADO:

RECHAZADO:

AUTORIZACION DE CONTROL DE CALIDAD: _____

(189)

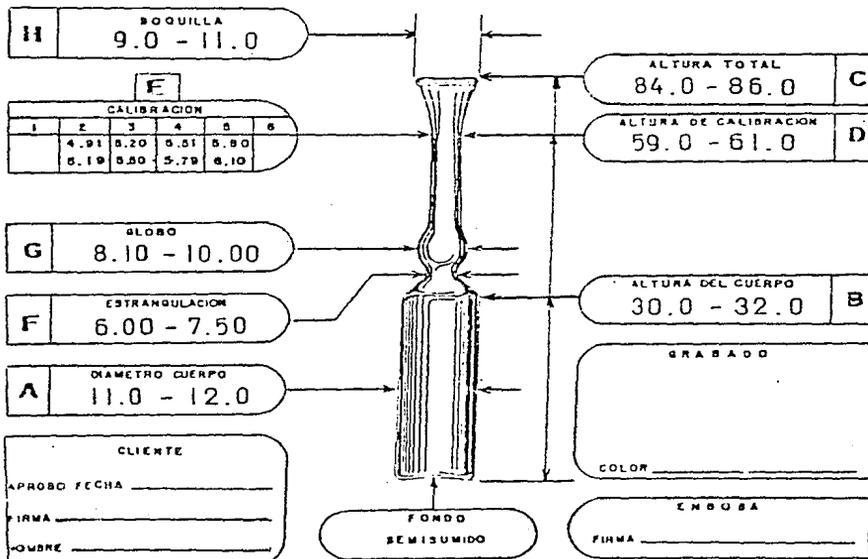
**ESPECIFICACION
DIVERSOS**

DEPARTAMENTO DE INGENIERIA DE EMPAQUE

HOJA 1 DE 1

ARTICULO: AMPOLLETA VIDRIO CLARO 2 ml.		ESPECIF. No. IE-1019	
		ENVIADO A. COMPRAS	
CODIGO.		CAMBIOS. TOLERANCIA Y MATERIAL	
		REEMPLAZA ESPEC. No IE-1005	
		FECHA. 18-06-86	
MATERIAL. VIDRIO CLARO TIPO GENA			
DIMENSIONES. VER PLANO MECANICO DEL PROVEEDOR (ENEOSA)		TEXTO. MARCAS EN MOLDE DE AÑO DE FABRICACION NO. DE MOLDE	
OTROS		DIBUJO MECANICO: ENBOSA	
COLORES VIDRIO CLARO		ACABADO BANDA AZUL	
INSTRUCCIONES ESPECIALES.			
INSTRUCCIONES DE EMPAQUE			ELABORADO POR INGENIE- RIA DE EM- PAQUES.
			APROBADO.
			ING. EMPAQUE

— E N B O S A —			
CLIENTE _____		DISEÑO DGN-BB-17-1975 2 mlAC/II	
CLAVE CLIENTE _____	COLOR VIDRIO CLARO		OBSERVACIONES
CAPACIDAD 2 ml	PARED AGUJA 0.28 - 0.36		
BANDA _____	CODIGO _____		
ESCALA SIN	ACOTACIONES mm.		



ARTICULO: CAJA COLECTIVA P/SOL.IN.DE CLORH.DE MEPERIDINA		ESPECIF. No	IE-5008
CAPACIDAD: 100 AMPOLLETAS X 2 ml.		ENVIADO A	COMPRAS
CODIGO		CAMBIOS	-
		REEMPLAZA ESPEC. No.	IE-001
		FECHA	ABRIL 2, 1985
MATERIAL			
COUCHE 1 CARA 24 PUNTOS DE ESPESOR			
DIMENSIONES		TEXTO	
LARGO	163 mm \pm 1.0 mm	FRENTE:	
ANCHO	163 mm \pm 1.0 mm	LADOS:	
ALTO	67 mm \pm 1.0 mm	SOLAPAS	
DIRECCION DEL HILO:			
MOLDES DE IMPRESION:		TACABADO	
		SUAJADA Y FONDO DE ARMADO	"MANUAL"
CAJA PRECOLECTIVA CON FONDO DE ARMADO MANUAL			
INSTRUCCIONES ESPECIALES			
IDENTIFICARLA CON NUMERO DE CODIGO EN SOLAPA INFERIOR			
INSTRUCCIONES DE EMPAQUE			ELABORADO POR INGENIERIA DE EMPAQUES.
			APROBADO.
			ING. EMPAQUE

**ESPECIFICACION
DIVERSOS**

DEPARTAMENTO DE INGENIERIA DE EMPAQUE

HOJA 1 DE 1

ARTICULO: BANDA DE GARANTIA P/SOL. INV. DE CLORH. DE MEP. 100 X 2 ml..		ESPECIF. No. I.E.-3010
		ENVIADO A. COMPRAS
CODIGO.		CAMBIO.
		REEMPLAZA ESPEC. No IE-001
		FECHA. 2/4/86
MATERIAL. PAPEL BOND DE 26.0 KG.		
DIMENSIONES. LARGO: 430 mm \pm 1.0 ANCHO: 125 mm \pm 1.0		TEXTO. SEGUN DIBUJO ARTISTICO
OTROS.	DIBUJO MECANICO:	
COLORES TINTA AZUL	ACABADO GUILLOTINADA	
INSTRUCCIONES ESPECIALES:		
INSTRUCCIONES DE EMPAQUE		ELABORADO POR INGENIERIA DE EMPAQUES.
		APROBADO.
		ING. EMPAQUE

II. DOCUMENTOS QUE INTEGRAN UN

ARCHIVO MAESTRO POR

LOTE PRODUCIDO

- 1) Reporte Químico de Producto a Granel.
- 2) Reporte Químico de Producto Terminado.
- 3) Nota de Entrega de Granel.
- 4) Nota de Aprobación de Granel.
- 5) Orden de Producción de Producto a Granel.
- 6) Orden de Producción de Producto Terminado.
- 7) Nota (s) de Entrega de Producto Terminado.
- 8) Nota de Aprobación de Producto Terminado.
- 9) Reporte Microbiológico por cada Esterilización.
- 10) Reporte de Revisión Óptica por cada Esterilización.
- 11) Reporte de Inspección de Producto Terminado.
- 12) Gráfica (s) de Esterilización de Equipo.
- 13) Gráfica (s) de Esterilización de Ampolletas.
- 14) Tarjeta de Manufactura.
- 15) Tarjetas de Identificación de Limpieza de Equipo.
- 16) Etiquetas de Aprobación.
- 17) Etiquetas de Materias Primas.
- 18) Tarjeta de Acondicionamiento.
- 19) Esténcil usado.
- 20) Control de Rendimientos.
- 21) Instructivo.
- 22) Caja Individual Codificada.
- 23) Etiqueta Codificada.
- 24) Copia del Acta de la Liberación, expedida por la S. Salud.
(En casos de Productos Controlados por Salubridad).

III. DOCUMENTOS QUE INTEGRAN UN

ARCHIVO MAESTRO POR

MATERIALES

- 1) Certificado Analítico del Proveedor de las Materias Primas.
- 2) Reporte Analítico de las Materias Primas.
- 3) Reporte (s) de Inspección de Materiales.

IV. RESULTADOS

Este proyecto fue enfocado a la elaboración de Archivos Maestros, que englobarán las 3 formas farmacéuticas más usuales en la Industria Farmacéutica.

- 1) Un Sólido
- 2) Un Líquido
- 3) Un Inyectable.

Prácticamente se ha demostrado que el Archivo Maestro cubre el 80% de las exigencias de la Secretaría de Salud y del Sector Salud.

El 20% restante comprende los aspectos legales de la Empresa.

Las tablas I, II, III y IV muestran diferentes análisis y aplicaciones para cada forma farmacéutica.

TABLA I. ANALISIS Y APLICACION DE LOS DOCUMENTOS
QUE INTEGRAN EL ARCHIVO MAESTRO.

<u>TIPO DE DOCUMENTO</u>	<u>SOLIDO</u>	<u>LIQUIDO</u>	<u>INYECTABLE</u>
Tarjeta de Control de Préstamo.	*	*	*
Monografía del Ingrediente Activo.	*	*	*
Reporte Analítico del Ing. Activo.	*	*	*
Tarjeta de Tendencia del Ing. Activo.	*	*	*
Monografía de Manufactura.	*	*	*
Tarjeta de Manufactura.	*	*	*
Tarjeta de Acondicionamiento.	*	*	*
Fórmula Maestra.	*	*	*
Monografía de Control en Proceso.	-	*	*
Reporte Analítico de Prod. Proceso.	-	*	*
Monografía de Prod. Granel.	*	*	*
Reporte Analítico de Prod. Granel.	*	*	*
Monografía de Control Microbiológico.	-	*	*
Reporte de Control Microbiológico.	-	*	*
Monografía de Estabilidad.	*	*	*
Reporte Analítico de Estabilidad.	*	*	*
Validación de Metodologías Analíticas.	*	*	*
Validación de Procesos.	*	*	*
Especificaciones de Material de Empaque/Envase (primario).	*	*	*
Dibujo Artístico y/o Plano Mecánico.	*	*	*
Proyectos de Marbete (S. Salud).	*	*	*

SIMBOLOGIA: * Documento (s) aplicable (s)
- Documento (s) no aplicable (s)

TABLA II. DOCUMENTACION REQUERIDA POR LA SECRETARIA
DE SALUD PARA REGISTRO O REVISION DE
PRODUCTOS FARMACEUTICOS

<u>TIPO DE DOCUMENTO</u>	<u>SOLIDO</u>	<u>LIQUIDO</u>	<u>INYECTABLE</u>
Fotocopia de la Licencia Sanitaria Vigente.	-	-	-
Fotocopia del Registro del Padrón Nacional de la Industria Farmacéutica.	-	-	-
Copia fotostática de la Clave del Cuadro Básico de Medicamentos del Sector Público.	-	-	-
Información sobre Nombre Genérico, Fórmula Cualitativa y Cuantitativa y Pruebas Físico-Químicas.	*	*	*
Métodos de Análisis para Identificación de Materias Primas.	*	*	*
Lista completa de las Materias Primas y Aditivos necesarios para la elaboración del Producto.	*	*	*
Proceso General de Fabricación.	*	*	*
Estudios de Farmacología Clínica con Demostración de Eficacia y Seguridad de los Medicamentos.	-	-	-
4 Proyectos de Etiquetas e Instructivos y Características de los Envases Primarios y Secundarios.	*	*	*
Dos Fotografías tamaño postal a colores del envase Primario, Secundario.	*	*	*
Fotocopia del Registro del Producto, otorgado por la Secretaría de Salud. (Revisión)*	-	*	*
Fotocopia de la Cedula de Registro Federal de Causantes.	-	-	-

SIMBOLOGIA: * Documento (s) Aplicable (s)
- Documento (s) No Aplicable (s)

TABLA III. DOCUMENTACION REQUERIDA POR EL SECTOR SALUD
PARA LA INCLUSION DE MEDICAMENTOS Y
PRODUCTOS BIOLOGICOS

<u>TIPO DE DOCUMENTO</u>	<u>SOLIDO</u>	<u>LIQUIDO</u>	<u>INJECTABLE</u>
Solicitud de Trámite dirigido a la Jefatura de Control de Calidad.	-	-	-
Fórmula Cualitativa y Cuantitativa (desglosada)	*	*	*
Carta indicando Nombre Genérico, Clave, Presentación y años de exp. en la Fabricación de Producto.	*	*	*
Dos copias del Registro otorgado por la Secretaría de Salud para el Sector Público.	*	*	*
Dos copias del Registro otorgado definitivamente por la Secretaría de Salud.	*	*	*
Proyecto de Marbete otorgado y autorizado por la Secretaría de Salud para la Presentación del Sector Salud.	*	*	*
Dos Muestras de Material de empaque utilizado en el Producto (cajas, etiquetas, instructivos).	*	*	*
Resumen del Procedimiento de Fabricación y sus Controles en Proceso, Autorizados por Control de Calidad y Producción.	*	*	*
Especificaciones de Materia Prima y Producto Terminado.	*	*	*
Métodos Químicos, Microbiológicos y Biológicos (según el caso), para los Ingredientes Activos y Producto Terminado con citas Bibliográficas recientes. Los Métodos deben estar firmados por Control de Calidad.	*	*	*

<u>TIPO DE DOCUMENTO</u>	<u>SOLIDO</u>	<u>LIQUIDO</u>	<u>INYECTABLE</u>
Estudio de Estabilidad	*	*	*
Muestras Requeridas p/Análisis.	-	-	-

SIMBOLOGIA: * Documento (s) Aplicable (s)
 - Documento (s) No Aplicable (s)

TABLA IV. ANALISIS Y APLICACION DE LAS BUENAS PRACTICAS
DE MANUFACTURA (BPM) EN LAS DIFERENTES
FORMAS FARMACEUTICAS

<u>L I N E A M I E N T O</u>	<u>SOLIDO</u>	<u>LIQUIDO</u>	<u>INYECTABLE</u>
Los pisos, paredes, techos, esquinas, rejillas del sistema de aire y de extracción, puertas, ventanas y soportes fijos para equipo <u>DEBERAN ESTAR LIMPIOS</u> antes de empezar cualquier proceso.	*	*	*
Limpieza y sanitización del Area Estéril	-	-	*
Las coladeras deberán estar cubiertas y con trampa.	*	*	*
La limpieza de equipo de manufactura deberá ser verificada por el supervisor antes de usarse	*	*	*
Deberán existir procedimientos de limpieza de áreas y equipos	*	*	*
Uso de material y equipo estéril.	-	-	*
Deberá haber un programa de mantenimiento y limpieza para todo el equipo.	*	*	*
Todos los equipos deberán ser calibrados de acuerdo a un programa.	*	*	*
Usar básculas y balanzas que tengan la capacidad y exactitud apropiada.	*	*	*
Todos los recipientes para productos estériles deberán esterilizarse.	-	-	*

<u>LINEAMIENTO</u>	<u>SOLIDO</u>	<u>LIQUIDO</u>	<u>INYECTABLE</u>
Uso de equipo de seguridad: uniforme limpio, cofia, cubrebocas, guantes, mascarilla y zapatos de seguridad.	*	*	-
Uso de overol, capuchón, botas, cubrebocas y guantes completamente estériles.	-	-	*
Las campanas de flujo laminar deberán estar funcionando correctamente.	-	-	*
Deberán existir lámparas de luz ultravioleta.	-	-	*
Toda persona que tenga una enfermedad contagiosa (gripa o tos) o herida abierta deberá ser separada de las áreas productivas.	*	*	*
No usar joyería, relojes de pulsera, barniz de uñas, pelucas, pestañas postizas, maquillaje.	-	-	-
Se deberá contar con toda la documentación requerida (tarjetas de Manufactura, Acondicionamiento) antes de iniciar la operación.	*	*	*

SIMBOLOGIA: * Aplicable (s)
 - No Aplicable (s)

V. D I S C U S I O N

Dentro de la Industria Farmacéutica, los documentos que mayor uso tienen son los siguientes:

- 1) Especificaciones de Materias Primas.
- 2) Especificaciones de Material de Empaque y Envase.
- 3) Fórmula Maestra.
- 4) Registro de Manufactura y Acondicionamiento.
- 5) Instrucciones de Manufactura y Acondicionamiento.
- 6) Registros de recepción y análisis de Materias Primas y Materiales de Empaque.
- 7) Registros de análisis y liberación de productos en proceso, a granel y terminados.
- 8) Procedimientos de Muestreo.
- 9) Procedimientos para mantenimiento, limpieza y operación del equipo.
- 10) Procedimientos para limpieza de Instalaciones, Inspección de Productos, manejo de Quejas y para retirar un producto del mercado.

A excepción de los procedimientos, los cuales se deben manejar por separado, el archivo maestro contempla todos estos documentos.

Las ventajas que tiene una Empresa al manejar en forma correcta y constante la do cumentación son las siguientes:

- 1) Aplicar al 100% las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM).
- 2) Los resultados obtenidos son reproducibles de lote a lote.
- 3) Tener evidencias por escrito de todas las etapas del proceso de Manufactura y Acondicionamiento.
- 4) Demostrar ante Dependencias Oficiales la documentación que respalde todas - las actividades del proceso y garantice la calidad del mismo.
- 5) Disminuir el porcentaje de errores y/o omisiones, en el manejo de tarjetas - de Manufactura y Acondicionamiento.

VI. C O N C L U S I O N E S

Son resumidas en 4 aspectos diferentes:

- 1) Consideramos que los 3 Archivos Maestros presentados en este proyecto cumplen satisfactoriamente con los objetivos designados al principio de este trabajo.
- 2) Independientemente de los recursos económicos, toda empresa farmacéutica debe tener un Archivo Maestro de Documentación e Información Técnica para cada producto farmacéutico.
- 3) Para lograr que un producto farmacéutico cumpla con los requerimientos de SEGURIDAD, IDENTIDAD, PUREZA Y CALIDAD, es necesario que las Buenas Prácticas de Manufactura se cumplan al pie de la letra.
- 4) Las ventajas que representa que una empresa tenga un Archivo Maestro de Documentación e Información Técnica son las siguientes:
 - 4.1 Introducir al mercado un medicamento seguro, confiable y con la calidad y acción terapéutica deseada por el consumidor.
 - 4.2 Disminuir notablemente los problemas legales con Dependencias Oficiales de Gobierno.
 - 4.3 Toda la documentación se concentra en un solo lugar, haciendo más fácil su consulta, durante las auditorías efectuadas por Dependencias Oficiales de Gobierno.
 - 4.4 Las Reclamaciones y Devoluciones serían mínimas, ya que el control durante el proceso de Manufactura y Acondicionamiento sería adecuado y oportuno.
 - 4.5 La adquisición de materias primas y materiales de empaque serían de mayor calidad, ya que se proporcionarían a los proveedores las especificaciones adecuadas.
 - 4.6 Las metodologías analíticas estarían validadas, y los resultados serían más confiables.
 - 4.7 Los procesos de manufactura estarían validados, y la calidad se reproduciría de lote a lote.
 - 4.8 El medicamento podría entrar en los concursos propuestos por el Sector Salud.

VII. R E S U M E N

El trabajo realizado en este proyecto se ha resumido de la siguiente manera:

- 1) Las condiciones y exigencias de trabajo requieren que toda empresa tenga un Archivo Maestro de Documentación e Información Técnica para cada producto Farmacéutico.
- 2) Se recomienda que los Archivos Maestros estén en CONSTANTE ACTUALIZACION, ya que si no es así, el objetivo propuesto no se cumpliría.
- 3) La persona encargada de su custodia y elaboración debe tener el nivel y - experiencia apropiada.

Los departamentos que están involucrados en VIGILAR, CONTROLAR, GARANTIZAR y APOYAR todos los procesos para obtener un producto de alta calidad son:

CONTROL DE CALIDAD.- Cuyas principales funciones son: Muestrear, inspeccionar, analizar y aprobar o rechazar materiales de empaque, materias primas, producto en proceso, a granel y terminado, basándose en las especificaciones autorizadas.

GARANTIA DE CALIDAD.- Asegurar que la Planta opere de acuerdo a las Buenas Prácticas de Manufactura.

Verifica que los niveles de calidad de la producción se apeguen a lo especificado en las monografías y libera el producto terminado para su venta.

SERVICIOS TECNICOS.- Provee el soporte técnico necesario para mejorar y mantener la calidad de los productos.

- 4) Se recomienda que para un futuro la documentación se maneje a través de - la microcomputación, ya que traerá consigo las siguientes ventajas:
 - 4.1 Reducción de espacio.
 - 4.2 Reducción de equipo.
 - 4.3 Reducción de mano de obra.
 - 4.4 Consulta rápida, segura y confiable.
 - 4.5 Actualización veráz y oportuna.

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

- 1) J.M. JURAN, FRANK M. GRINA, R.S. BINGHAM JR.
QUALITY CONTROL HANDBOOK
THIRD EDITION, SECTION 19-2
(1979)
- 2) SYDNEY H. WILLIG, MURRAY M. TICKERMAN, WILLIAM S. HITCHING IV
GOOD MANUFACTURING PRACTICES FOR PHARMACEUTICALS A PLAN
FOR TOTAL QUALITY CONTROL.
VOL. 2, ED. MARCEL DEKKER, INC., NEW YORK
(1975).
- 3) R.G. KIEFFER, T.R. SERPA, D.R. GWILT
QUALITY ASSURANCE POLICY MANUAL
(THE SYDNEY ROSS CO., S.A.)
SECTION II, 1976.
- 4) FOOD AND DRUG ADMINISTRATION CODE OF FEDERAL REGULATIONS
(21 CFR, SECTION 133.3 - 133.15)
FEDERAL REGISTER PUBLICATION
1974, PAGES. 17 - 24
- 5) INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
SUBDIRECCION GENERAL DE OBRAS Y ABASTECIMIENTOS
JEFATURA DE CONTROL DE CALIDAD.
NORMA DE LINEAMIENTOS GENERALES A SEGUIR DURANTE LAS
EVALUACIONES TECNICAS A LA INDUSTRIA FARMACEUTICA.
JCC/01- M5.960
- 6) SECRETARIA DE SALUD
SUBSECRETARIA DE REGULACION SANITARIA
DIRECCION GENERAL DE CONTROL DE INSUMOS PARA LA SALUD
SOLICITUD DE REGISTRO DE MEDICAMENTOS
(1985).
- 7) INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
SUBDIRECCION GENERAL DE ABASTECIMIENTOS
JEFATURA DE CONTROL DE CALIDAD.
DOCUMENTACION Y MUESTRAS REQUERIDAS PARA LA INCLUSION DE
MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLOGICOS.

- 8) SECRETARIA DE SALUD.
DIRECCION GENERAL DE CONTROL DE ALIMENTOS, BEBIDAS Y
MEDICAMENTOS.
SOLICITUD DE REGISTRO O REVISION DE MEDICAMENTOS.

- 9) LOWRIE W. MCINTOSH
"COMO SE RESOLVERA EL PROBLEMA DEL PAPELEO EN LA OFICINA
DEL FUTURO".
INDUSTRIAL ENGINEERING
VOL. 12, NUM. 7, PAGES. 40 - 45
JULIO, 1980. (INFOTEC).

- 10) McMULLEN, B.E
"DESCRIPCION DE LAS SEIS MICROCOMPUTADORAS MAS COMPATIBLES
CON LA IBM - PC".
POPULAR COMPUTING.
VOL. 3, NUM. 6, PAGES. 132 - 140.
ABRIL, 1984. (INFOTEC).

- 11) ANDERSON, N.R.
MICROCOMPUTACION EN LA INDUSTRIA FARMACEUTICA
PHARM. TECHNOLOGY
VOL. 9, NUM. 1, PAGES. 23 - 28
ENERO, 1985. (INFOTEC).

- 12) THE SYDNEY ROSS CO., S.A.
"INTRODUCCION A LA COMPUTACION ELECTRONICA".
(CURSO INTERNO)
1986.

- 13) A. PRYBYLA
"MICRO Y MICROCOMPUTADORAS EN EL CONTROL DE CALIDAD"
VOL. 153, NUM. 1, PAGES. 119 - 122
ENERO, 1984. (INFOTEC).

- 14) G. AGUILAR, D. ALCANTARA, A. URIBE
COMISION INTERINSTITUCIONAL DE PRACTICAS
DE MANUFACTURA (CIPAM)
"GUIA DE PROCEDIMIENTOS ADECUADOS DE
MANUFACTURA FARMACEUTICA"
2a. EDICION, 1986.
- 15) THE UNITED STATES PHARMACOPEIA (USP XX)
TWENTIETH REVISION
JULY 1, 1980. PAGES. 1123, 1143, 1141.
- 16) FARMACOPEA NACIONAL DE LOS ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
DIRECCION GENERAL DE CONTROL DE ALIMENTOS, BEBIDAS
Y MEDICAMENTOS.
4a. EDICION, 1974. PAGES. 154, 155, 156, 157, 161,
187, 199, 191.
- 17) MARTIN, COOK, LEVALLEN, OSOL, TICE, VAN METER.
FARMACIA PRACTICA DE REMINGTON
2a. EDICION. 1965.
ED. UTEHA. PAG. 561, 562, 563.
- 18) BERNARD T. LOFTUS AND ROBERT A. NASH
PHARMACEUTICAL PROCESS VALIDATION
VOLUME 23.
COPYRIGHT 1984 BY MARCEL DEKKER, INC.
- 19) THE UNITED STATES PHARMACOPEIA (USP XXI).
TWENTY - FIRST REVISION
JANUARY 1, 1985. PAGES. 76, 78, 637, 705