

2/101



Universidad Nacional Autónoma
de México

Facultad de Química

*"Validación de Procesos para Productos
Farmacéuticos Sólidos"*

T E S I S
Que para obtener el título de
Químico Farmacéutico Biólogo
P r e s e n t a

ALICIA ROSARIO MORALES



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

México, D. F.

1989



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

I N D I C E

- I. INTRODUCCION
- II. GENERALIDADES
 - 1. PERSPECTIVA HISTORICA
 - 2. DEFINICION
 - 3. TIPOS DE VALIDACION
 - 4. VENTAJAS DE LA VALIDACION
 - 5. COMPONENTES DE LA VALIDACION
 - 6. ORGANIZACION
 - 7. REQUISITOS MINIMOS PARA LA VALIDACION
- III. PARTE EXPERIMENTAL
- IV. DISCUSION DE RESULTADOS
- V. CONCLUSIONES
- VI. BIBLIOGRAFIA

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

I. INTRODUCCION

La validación de los procesos está implicada como un requisito que se desprende de la Ley General de Salud y de las Buenas Prácticas de Manufactura vigentes para productos farmacéuticos y por lo tanto se aplica a la fabricación de medicamentos.

Debido a la gran variedad de productos y formas farmacéuticas, de procesos y de instalaciones de fabricación, no es posible establecer en un solo documento todos los elementos específicos de validación que puedan aplicarse; sin embargo, los conceptos aquí mencionados son de aplicación general y pueden servir de guía para validar los procesos de manufactura de formas farmacéuticas, aunque los requisitos particulares de validación de procesos pueden variar de acuerdo a factores tales como las características del producto estéril o no estéril y la complejidad del proceso.

Para asegurar la uniformidad de un lote y la integridad de un medicamento "deben tenerse procedimientos escritos para producción y control del proceso, diseñados para que los productos farmacéuticos tengan identidad, potencia, calidad y pureza especificada. Estos procedimientos escritos, incluyendo cualquier cambio deben de ser preparados por personal autorizado y revisados y aprobados por Control de Calidad; deben de ser seguidos para la ejecución de las diversas y variadas funciones de producción y control de proceso y deben quedar documentadas al momento de su desarrollo. Cualquier desviación de los procedimientos escritos deberán registrarse y justificarse (1).

II. GENERALIDADES

II. GENERALIDADES

1. PERSPECTIVA HISTORICA

El 30 de junio de 1906 durante la Presidencia de Teodoro Roosevelt, el Congreso de los Estados Unidos creó la Food and Drug Administration (FDA), cuyo objetivo principalmente era el control de alimentos y medicamentos ⁽⁴⁾ para prevenir la adulteración de los mismos.⁽³⁾

En 1938 un hecho dramático fue causado por el elixir de Sulfanilamida con Dietilenglicol como excipiente, causando 100 muertes, antes de que pudiesen darse cuenta de este hecho, un mensaje que llegó entonces a la FDA, fue de que los productos deberían de tener una ALTA SEGURIDAD.⁽⁴⁾

Otra tragedia significativa ocurrió el 4 de julio de 1962 cuando los periodistas reportaron la histórica tragedia de la Talidomida, así como en esas fechas surgieron las intoxicaciones provocadas por contaminación cruzada durante la fase de fabricación y acondicionamiento de Penicilina y Dietilbestriol. ⁽³⁾

Un poco tiempo después, el medicamento Tylenol fue contaminado con Arsénico causando pánico y muerte en los Estados Unidos.

Estos hechos dieron lugar a la creación de las primeras reglamentaciones de las nuevas prácticas de manufactura (GMP'S), que fueron acompañadas de un tercer mensaje, proporcionar un PRODUCTO EFICAZ.⁽³⁾

En 1967 se solicitó a la O.M.S. el establecimiento de unas normas de fabricación y de control de calidad que garantizaran la seguridad del medicamento elaborado y se recomendó la aplicación de dichas normas a todos los estados miembros de la Organización. (4)

A principios de 1970 la detección de contaminaciones microbianas en algunas unidades de soluciones parenterales de gran volumen, sometidas a un control de procesos de esterilización y por otra parte la falta de uniformidad de contenido observada en cierto número de comprimidos de Digitoxina, Corticosteroides, etc., puso de manifiesto que no basta con demostrar la seguridad de un lote, por el análisis representativo de la muestra final, sino que había de asegurarse la calidad durante el proceso. (4)

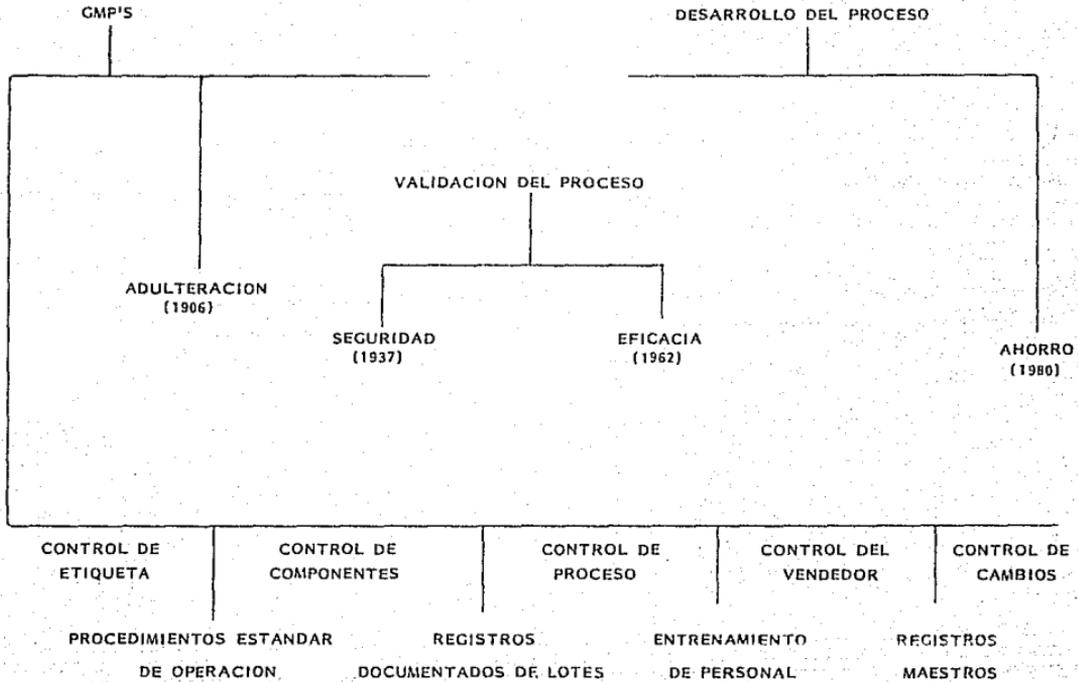
En 1971 se estableció que las normas recomendadas de fabricación y control de calidad deberían desarrollarse para los nuevos productos, así como establecer Buenas Prácticas de Laboratorio. (4)

La FDA observó que las nuevas reglamentaciones deberían ser implementadas y elaboradas de modo que pudieran ser aplicadas fácilmente, éstos propósitos generan más de 100 clases diferentes de procedimientos que deberían ser validados.

Para el año de 1980 la FDA aclaró que ya también deberían de estar validados los procesos estériles, en el año siguiente, el seguimiento se hizo para la elaboración de prácticas de productos no estériles. (5)

El 29 de marzo de 1983 la FDA hizo un proyecto que sirve de pauta y que cubre los principios del proceso de validación. En la Figura 1 se muestra la perspectiva del proceso de validación en la Industria Farmacéutica. (3)

FIGURA 1
PERSPECTIVA HISTORICA (6)



2. DEFINICION

Método científico que a través de documentación permite la confiabilidad y efectividad de cualquier operación efectuada en equipos o procesos y que se encuentran bajo control.

La palabra validación en la terminología farmacéutica ha sido definida universalmente. La definición dada por la FDA es en este momento la más adecuada, además de ser utilizada ampliamente: "El proceso de validación es un programa documentado que prevee un alto grado de seguridad de que un proceso específico podrá producir en forma homogénea y repetidamente un producto que cumple con las especificaciones y atributos de calidad predeterminados". (2,21,22,23,24,25)

Lo cual nos indica que el proceso está bajo control, lo que nos conduce a obtener un grado de control reproducible y que satisfaga todas las especificaciones, además de un ahorro, ya que previene lotes rechazados y costo de calidad.

3 . TIPOS DE VALIDACION

Dependiendo de las circunstancias en que se lleve a cabo la validación, algunos autores la han clasificado en: (17)

1. Validación Retrospectiva
2. Validación prospectiva
 - a. validación concurrente
 - b. revalidación.

1 . VALIDACION RETROSPECTIVA

Evidencia documentada basada en los datos acumulados de producción (datos históricos), análisis y control de que un producto ya en distribución está siendo fabricado con efectividad. (17)

Esta validación no se puede aplicar a equipos de proceso.

La validación retrospectiva abarca las situaciones donde un producto se elabora sin proceso de documentación validado, depende de un registro adecuado de datos históricos de los procesos tales como: tiempos de mezclado, equipo utilizado, especificaciones, etc. (2)

Para que un producto pueda ser considerado para la validación retrospectiva, se requiere que tenga un proceso estable, es decir, un proceso por el cual el método de manufactura permanece constante, es necesario haber trabajado durante un tiempo razonable bajo condiciones correctas de manufactura y tener completa la documentación correspondiente.

Si tenemos la confianza de contar con información suficiente de por lo menos siete lotes del producto fabricado en las mismas condiciones, po demos proceder a efectuar la validación retrospectiva, de acuerdo a la siguiente secuencia:

1. Diagrama de flujo
2. Definición del tamaño de muestra
3. Examen de registros.
4. Pruebas adicionales
5. Interpretación de resultados.

1. Diagrama de Flujo

El primer paso que se recomienda para realizar una validación retrospectiva es dibujar un diagrama de flujo del proceso de acuerdo con las técnicas de fabricación vigentes, este diagrama nos permite identificar aquellas etapas del proceso que se consideren fundamentales, definir las consecuencias de operación ideales y señalar aquellos controles de proceso y productos en que deben efectuarse.

2. Definición de Tamaño de Muestra

El procedimiento general para seleccionar el número de lotes que se deben de evaluar,⁽¹⁶⁾ recomienda lo siguiente:

Si se han realizado más de 100 lotes, tomar el 10% de ellos aleatoriamente, si son menos de 100 lotes seleccionar 10 al azar y si son menos de 15, deberá considerarse toda la documentación histórica del producto para proceder al examen de registros.

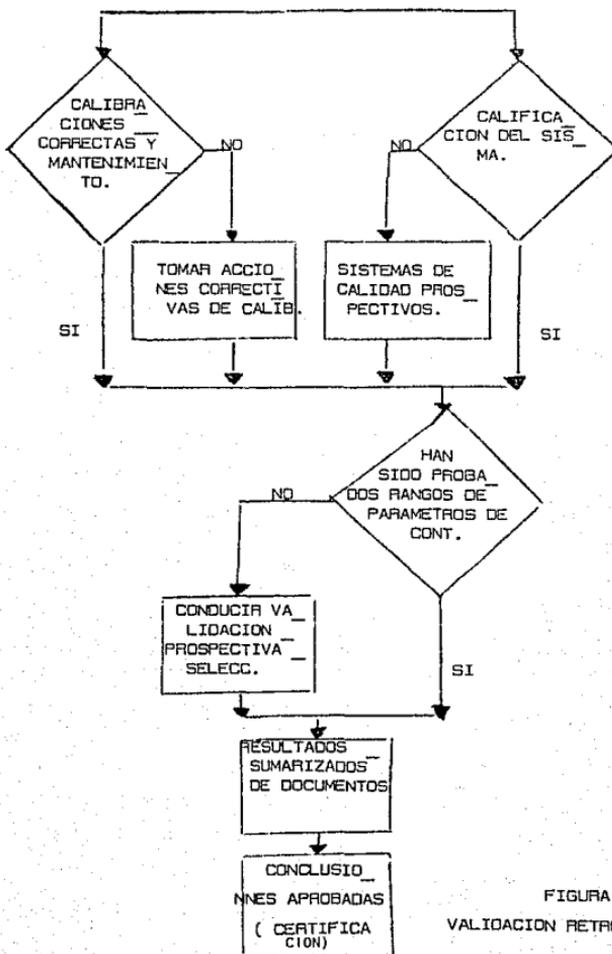
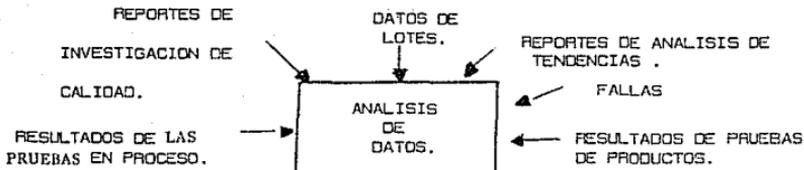


FIGURA No. 2
VALIDACION RETROSPECTIVA

3. Examen de Registros

Se procede a examinar la información registrada para apreciar si los lotes se fabrican normalmente y para seleccionar los datos que sean de mayor utilidad.

4. Pruebas Adicionales

En muchas ocasiones es necesario realizar pruebas complementarias en muestras de retención del producto o de las materias primas, o bien efectuar los análisis con un muestreo distinto cuando todavía se cuente con producto. Los resultados de estas pruebas deberán anexarse a la documentación.

5. Interpretación de Resultados

Con los datos seleccionados, el siguiente paso será clasificar, tabular y graficar la información, es recomendable realizar figuras o tablas con el correspondiente análisis estadístico, una para cada atributo de calidad. Se pueden analizar los resultados entre lotes o un mismo lote empleando métodos estadísticos sencillos tales como: cartas de control, análisis de regresión, análisis de varianza o límites de tolerancia (19,20). Las cartas de control son las herramientas más útiles para detectar causas y corregir variaciones durante el proceso, así como para establecer, monitorear y verificar la validación de un determinado proceso.

2. VALIDACION PROSPECTIVA

Evidencia documentada realizada antes de que el producto salga al mercado que demuestra que las operaciones se encuentran bajo control.

La validación prospectiva se refiere a comprobar que a través de un proceso predeterminado se obtienen productos con la calidad diseñada.

Muchos tienden a pensar que la validación es como un solo punto o una idea al final o al inicio del desarrollo de un producto o proceso puede ser considerado válido si los primeros dos o tres lotes del producto cumplen con las especificaciones (19).

Por el contrario la validación prospectiva es la parte integral de un programa cuidadosamente planeado y lógico del desarrollo de un producto o proceso (19).

Para obtener el éxito completo, la validación prospectiva requiere de un programa planeado y organizado. La organización deberá tener definidas claramente las áreas de responsabilidad y de autoridad.

El punto importante es que existen estructuras bien definidas que sean aceptadas y estén en operación (19).

Se efectúan con un documento llamado Protocolo de Validación. Es necesario tener en cuenta las características del producto, las dosificaciones aceptables del producto, la calificación de los procesos de equipo e instalaciones.

La validación prospectiva es el momento para demostrar que un proceso de manufactura opera bajo condiciones estándar bien definidas y es capaz de generar un producto que cumpla con las especificaciones pre-establecidas.

Un programa efectivo de validación prospectiva deberá estar apoyado por una documentación extensa generada desde el desarrollo del producto hasta la producción industrial, dándonos así la historia del producto lo más completa posible, dicha documentación lleva el nombre de documentación maestra, la cual cuenta con reportes, procedimientos, protocolos, especificaciones, métodos analíticos y algunos otros documentos críticos pertenecientes a la formulación y el proceso, con lo cual se pueden fundamentar los aspectos del proceso del producto. (19)

La figura 3 muestra la secuencia de eventos que se realizan durante la validación prospectiva.

Elementos de la validación prospectiva:

1. Características del producto, ésto es las características medibles (especificaciones o atributos). (2)

- a. Físicas: material extraño, peso, espesor, forma, color. (21).
- b. Químicas: pureza del activo y productos de degradación, uniformidad de contenido.

c. Potencia: Tiempo de disolución el cual es usado como indicador de biodisponibilidad, desintegración.

d. Biológicos: cuenta microbiana.

2. Aceptación del Producto

Basado en la uniformidad y consistencia de los atributos del proceso, sistema sobre bases estadísticas durante el desarrollo inicial y la fase de fabricación. (2)

3. Calibración del Equipo

Es un método que se usa para demostrar la precisión, reproducibilidad y exactitud de cualquier instrumento de medición de variables. (2)

4. Calificación de Instalaciones

Las cuales son aquellas que nos permiten establecer que el equipo del proceso y de los sistemas auxiliares son capaces de operar consistentemente de los límites y tolerancias establecidas. (7)

5. Documentación

Es necesario que los estudios de validación sean hechos de acuerdo a un protocolo escrito, puesto que un programa de validación debe ser documentado para su revisión. (2)

Dentro de la validación prospectiva se pueden derivar:

- a. Validación concurrente. Es un tipo de validación que se aplica exclusivamente en productos y procesos que se realizan esporádicamente en los que puede decidir que está bajo control con el análisis de muestras representativas de distintas etapas del proceso cada vez que se valide un lote. (17)

Es aplicada cuando el sistema no se puede desafiar y no se cuenta con los datos históricos, entonces será necesario estudiar el sistema, analizar el rendimiento del mismo, establecer controles asociados y comprobar el sistema.

- b. Revalidación. Otro tipo de validación prospectiva es la revalidación, la cual se desarrolla cada vez que existen cambios que puedan afectar al producto, tales como en los atributos del producto, formulación, equipo o procesos y cuando se cambien los proveedores de materia prima. (17)

Se deben hacer revalidaciones periódicas aunque no cambien significativamente los procesos. Se hace deliberadamente para buscar desviaciones imprevistas.

El número de lotes requeridos para considerar un proceso validado depende del mismo proceso.

La FDA exige que cuando menos sean 3 lotes, también requiere que el proceso de documentación incluya los procesos en los que se presentan los casos más críticos.

El examen de las condiciones más críticas del proceso, esencial para conocer las condiciones básicas y lograr un mejor entendimiento de la organización del proceso.

Este proporciona un alto grado de confiabilidad en el establecimiento de los puntos críticos del proceso para futuros cambios, esencialmente en el caso de la automatización del proceso.

Generalmente el "caso más crítico" está empezando a usarse en diferentes formas para definir los parámetros del proceso.

El conjunto de condiciones y circunstancias cercanas a los límites de proceso inferior y superior, incluyendo aquellos dentro de los procedimientos estándar de operación, que posee una gran oportunidad de falla de producto cuando se comparan a las situaciones, tales condiciones no inducen necesariamente una falla de proceso o del producto.

El estudio de los casos más críticos en la validación retrospectiva de los productos, puede ser conducido por el examen de los límites de almacenaje.

Para productos que no tienen especificaciones de condiciones de almacenaje, podría llevarse a cabo un estudio de estabilidad basado en condiciones adversas de almacenaje, buscando situaciones cíclicas del estado de la temperatura de almacenaje. El análisis de los productos devueltos también puede usarse para cumplir con el mismo objetivo.

AUDITORIA:

Deberá establecerse un programa de auditoría una vez que el proceso ya ha sido validado, éste tendrá como beneficio el seguimiento de los procesos para hacer correcciones antes de que el proceso exceda las especificaciones.

VALIDACION DE UN PROCESO
(PROSPECTIVA)

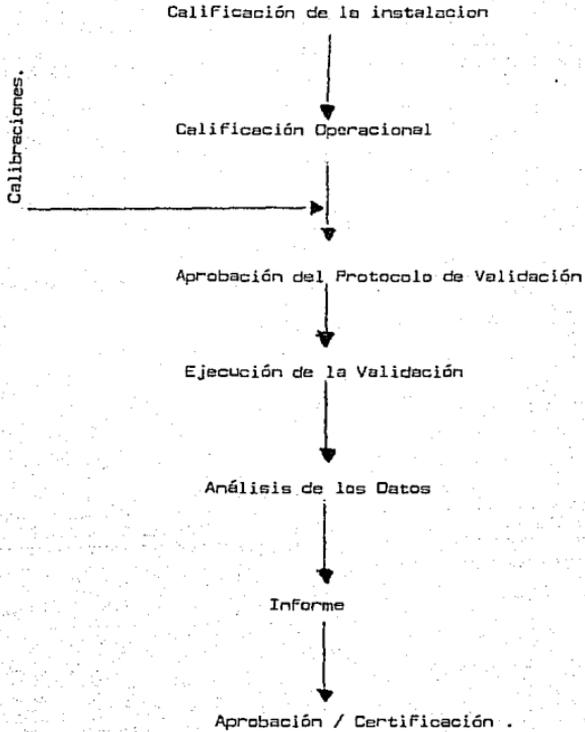


FIGURA No. 3

4. VENTAJAS DE LA VALIDACION

Las principales ventajas a obtener de un programa de validación son:

- A. Reducción de costos.
- B. Optimización del proceso.
- C. Garantía de Calidad
- D. Cumplimiento de normas legales

Con esto se gana más y quizá se hace un trabajo mejor si se miran los aspectos más positivos de la validación; es decir, aquellos aspectos que afectan a la línea base de la operación.

Ahora nos fijaremos en algunos beneficios potenciales que pueden ser esperados de una inversión en validación por parte de una compañía.

A. REDUCCION DE COSTOS

Tradicionalmente los costos de calidad están divididos en:

- Costos de prevención.
- Costos de estimación.
- Costos de fallas internas.
- Costos de fallas externas

Estos costos son definidos en la tabla No.1

La experiencia y el sentido común indican que un proceso validado es un proceso más eficiente y es un proceso que produce menos reprocesos, rechazos, pérdidas, etc.

Una validación de proceso es fundamentalmente una excelente práctica de negocios, aunque el cumplimiento de las disposiciones legales es importante, la principal razón para validar un proceso es garantizar la calidad a un costo reducido.

"Todos nosotros hemos validado nuestros procesos en cierta medida. No es económicamente rentable usar un equipo sin saber si es capaz de producir el producto que queremos o emplear personal que no ofrece la garantía de ser capaz de realizar el trabajo o dejar de realizar chequeos y comprobaciones en proceso para asegurar que el producto cumpla las especificaciones". (7)

Hay pocos datos publicados sobre costos totales de calidad. (8). Yo no conozco ningún dato publicado sobre la industria farmacéutica. Sin embargo, esto no es para decir que la industria farmacéutica no haya estudiado sus costos de calidad ya que alguna información está disponible al menos de una manera informal.

Una estimación conservadora de los costos de calidad en la industria farmacéutica los sitúa alrededor del 10-15% de los costos totales de fabricación. Los costos de calidad para la industria de parenterales son indudablemente más altos, porque generalmente los productos parenterales implican tecnología más sofisticada y requerimientos especiales. (esterilidad por ejemplo).

TABLA 1

COSTOS DE CALIDAD

1. Costos de Prevención

Los costos controlados para prevenir y/o para reducir costos son:

- Planificación de calidad
- Sistema de aprobación de proveedores.
- Entrenamiento.
- Documentación (SOP'S, monografías)
- Mantenimiento preventivo
- Calibración
- Saneamiento
- Validación del proceso
- Auditoría de control de calidad y autoinspecciones.
- Revisión anual de los datos y análisis de tendencias.

2. Costos de Estimación

Son los costos de inspección de los análisis y de la evaluación de la calidad, algunos ejemplos son:

- Inspección y ensayo de materias primas y material de acondicionamiento.
- Inspección y ensayo de material en proceso
- Inspección y ensayo de productos terminados
- Ensayo de estabildades

3. Costos de Fallas Internas

Son costos asociados con material no-conforme, material que no cumple con los estándares de calidad y que aún está en posesión de la compañía, algunos ejemplos son:

- rechazos.
- reprocesos
- reinspecciones
- repetición de ensayos
- desechos, mermas
- productos con problemas
- selección y eliminación de materiales que no cumplen con el estándar.

4. Costos de Fallas Externas

Son costos asociados con condiciones no-conforme después de que el producto ha salido al mercado, algunos ejemplos de costos de fallas externas son:

- retiro de producto del mercado (Recalls)
- quejas
- devoluciones debido a problemas relacionados con la calidad.

Mientras estos costos medibles son altos, los costos de los que no lo son pueden ser aún mayores. Consideremos el costos de los "recalls", reclamaciones y demandas legales.

Un "recall" puede arruinar un producto o una compañía ocasionándole un descenso en la ventas y por tanto en las utilidades.

Los persistentes problemas de rechazos en una planta pueden afectar negativamente a la moral y crear fricciones entre departamentos, jefes y trabajadores.

Es obvio que un procedimiento validado y controlado tal como lo hemos definido, ocasionará menos problemas internos, menos rechazos, reprocesos de lotes, re-análisis, re-inspecciones y mermas. La validación permite hacer el trabajo bien desde el principio y una sola vez; además un procedimiento controlado y científicamente estudiado evita que los productos defectuosos sean enviados al cliente, por tanto, nada de "recalls" ni de reclamaciones.

Invirtiendo en la prevención (validación), el fabricante de productos farmacéuticos reduce sus costos de control (análisis e inspección). En teoría, para un procedimiento validado, sobre el cual tenemos un absoluto control de todas sus variables, no sería necesario realizar ninguna inspección o análisis sobre el producto terminado. A medida que se avanza hasta llegar a una situación ideal, los análisis del Departamento de Control de Calidad disminuyen, algunos ejemplos son:

- a. Prueba de esterilidad sobre productos estériles contra un autoclave validado y controlado.
- b. Inspección visual de partículas contra el control de las fuentes de contaminación por partículas.

- c. Análisis de componentes suministrados por proveedores con procesos validados y controlados.

En aquellos casos en que el análisis no puede ser completamente eliminado, la validación nos permitirá reducir la frecuencia de análisis o reducir el número de muestras a analizar.

El entrenamiento es uno de los componentes del costo de la validación y de la prevención.

"La meta de cada fabricante es producir un producto de calidad en tiempo razonable y a un mínimo costo. El costo del entrenamiento es mínimo cuando se compara con el de las pérdidas que pueden producirse como resultado de un entrenamiento inadecuado". Recordemos el adagio "si tú crees que la educación es cara prueba con la ignorancia". (9).

Los empleados entrenados adecuadamente ayudan a reducir los errores en el proceso de fabricación. El entrenamiento ayuda a reducir el tiempo que una compañía gasta corrigiendo errores en la documentación y el dinero que gasta corrigiendo un producto. Una compañía minimiza la posibilidad de costosos "recalls" desarrollando un buen método de fabricación y entrenamiento a sus empleados a operar de acuerdo con el método. El entrenamiento ayuda a poner la responsabilidad de proteger los beneficios de la compañía en las manos de sus empleados.

B. OPTIMIZACION DEL PROCESO

Cuando un proceso es estudiado a fondo se encuentra inevitablemente alguna manera de optimizarlo. La optimización de un proceso para una máxima eficiencia dentro del estándar de calidad es una consecuencia de la validación. El diccionario define optimización como el hacer una casa tan efectiva o perfecta y útil como sea posible; nosotros añadiremos: "al menor costo". La optimización de instalaciones, equipos, sistemas, temas, materiales, etc. da como resultado un producto que cumple con las especificaciones de calidad al menor costo. Un personal entrenado y calificado es el elemento clave en cualquier proceso, teniendo así el mayor impacto en mejorar la eficiencia y la productividad. En este contexto el entrenamiento en GMP'S (Buenas Prácticas de Manufactura) no pueden separarse de un programa de entrenamiento total que incluya como hacer el trabajo correctamente, fácil y rápidamente.

Algunas áreas donde la experiencia indica que la optimización como resultado de los estudios de validación es posible, son las siguientes:

- a. Tamaño de lote óptimo en relación a la disponibilidad de equipo, personal y tamaño de las instalaciones.
- b. Reducción de los tiempos de paro de maquinaria como consecuencia de un mantenimiento preventivo programado, basado a su vez en un profundo conocimiento del equipo y del proceso.
- c. Reducción de tiempos de esterilización como consecuencia de estudios de la carga biológica, validación y control de autoclave, etc.
- d. Reducción de tiempos de mezcla.

- e. Reducción de sobrellenado de líquidos conociendo los límites y posibilidades del equipo llenador.
- f. Procedimientos analíticos más rápidos y más exactos.
- g. Desarrollo de estándar para el proceso, mano de obra, equipo, rendimientos, etc. que conduzcan a una mejor producción y distribución de los recursos.
- h. Mejores especificaciones para productos y componentes como resultado de cuestionar y desafiar las especificaciones mismas. ¿Son estas lógicas y apropiadas al uso del producto ?
- i. Reducción de costos energéticos, por ejemplo termómetros y termostatos debidamente calibrados, pueden evitar exceso de calentamiento de un tanque de almacenamiento de agua destilada, de una estufa, etc. que produciría un despilfarro de energía.

Un ejemplo de la optimización resultante de la calibración de instrumentos nos lo da Bremmer.

"Hemos tenido dos casos claramente documentados donde la calibración detectó el mal funcionamiento de los instrumentos en un proceso de fermentación, en un caso, la sucesiva sustitución del instrumento mejoró los rendimientos del proceso, hecho atribuible a la mayor exactitud del instrumento. En el otro caso se obtuvieron mejoras en los rendimientos y los ciclos de fermentación. En este punto hay que hacer notar que no siempre el programa de calibración origina por sí mismo mejoras en el funcionamiento de los instrumentos, rendimientos o calidad, la calibración a menudo facilita las pistas que permite al personal calificado encontrar las soluciones" (10)

C. GARANTIA DE CALIDAD

"La validación es una extensión de los conceptos de garantía de calidad puesto que un estricto control del proceso es necesario para asegurar la calidad del producto y no es posible controlar adecuadamente un proceso sin conocer a fondo las posibilidades de ese proceso" (12)

En otras palabras, la validación y el control de proceso son el alma de los GMP's. Sin procesos validados y controlados es imposible producir productos de calidad de una manera consistente.

Las limitaciones del análisis final y el valor de la validación para garantizar la calidad de un lote son oficialmente reconocidas por la USP. "Está demostrado que la realización sobre las muestras de cada procedimiento analítico previsto en la monografía constituyen necesariamente un pre requisito para asegurar la conformidad con las especificaciones de la Farmacopea antes que el lote sea aprobado para su distribución. Los datos obtenidos de los estudios sobre la validación del proceso de fabri cación y de los controles de proceso tal vez puedan aportar una mayor garantía que el lote cumpla las especificaciones de una determinada monografía que los datos analíticos obtenidos sobre unidades terminadas sacadas de aquel lote" (11)

Los procedimientos de inspección caen en dos categorías: inspección 100% o inspección de una muestra estadística. Obviamente la inspección de una muestra estadística no da la seguridad absoluta que cada unidad producida cumpla las especificaciones. Por un determinado nivel de defectos y un determinado plan de muestreo la probabilidad que una uni dad no sea descubierta, puede ser calculada incluso la inspección 100% puede no ser la mejor.

"Más aun la investigación indica que, incluso en una inspección 100%, hasta un 15% de las unidades defectuosas no son detectadas". (12)

"La producción de productos estériles es probablemente el mejor ejemplo. Consideremos el uso de una prueba de esterilidad a un proceso final, por ejemplo, para demostrar la garantía de esterilidad de un lote de producción. Este particular planteamiento de análisis al producto final se resquebraja en diferentes puntos. Antes de todo la naturaleza de la prueba es tal que la falta de crecimiento en una muestra limitada no puede ser extrapolada con mucha certeza a caracterizar la naturaleza del lote entero. Una grieta aún más significativa es la inherente falta de sensibilidad de la misma prueba de esterilidad. Por ejemplo, los requisitos de muestreo de la prueba de esterilidad USP son tales que solo pueden detectar (con un nivel de confianza del 90%) un lote en el cual un 10% de las unidades sean contaminadas. 10% es un nivel de contaminación más bien alto y solo a un nivel de confianza del 90% que significa que en una de cada 10 pruebas no se pueden detectar ni este nivel de contaminación." (14)

De nuevo la USP reconoce las limitaciones de la prueba de esterilidad la importancia de los controles en proceso.

"Es notorio que las pruebas de esterilidad pueden no detectar contaminaciones microbianas de pequeña magnitud en un lote de producto ya que las limitaciones estadísticas de los requisitos de muestreo son claras. Los resultados negativos de una prueba de esterilidad validada son indicativos de una esterilidad de un lote solo si las anotaciones de todos los procedimientos relativos a esterilización y descontaminación microbiológica y las subsecuentes fases del producto aséptico indican

que estos procesos se han desarrollado en completo acuerdo con los procedimientos estándar establecidos por el fabricante y que éstos a su vez están conformes con los requisitos y principios legales y de farmacopea vigentes". (15).

Se puede concluir diciendo que la garantía de la esterilización del producto descansa más sobre los controles de fabricación, en especial sobre un autoclave validado y controlado, que sobre las pruebas de esterilidad.

LIMITACIONES

No hay limitaciones en el contexto de validación inherentes a su capacidad de garantizar la calidad de productos.

Sin embargo, en la práctica la validación no debe considerarse como un cúmulo todo. Algunas de las limitaciones prácticas son el personal, la disponibilidad de instalaciones y equipo, costos, tecnología inadecuada, etc.

D. DISPOSICIONES LEGALES

Aunque las prácticas de buena manufactura (GMP's) de los Estados Unidos no hablen específicamente de las validaciones de proceso, el concepto de validación está claramente implícito a lo largo de todo este documento o norma. (16) Por otra parte el concepto de prácticas de buena manufactura no tiene sentido sin las validaciones de proceso.

Podemos concluir que la validación es fundamental para las buenas prácticas de manufactura y para cualquier programa de garantía de calidad.

No existe un programa efectivo de garantía de calidad sin validación. Además esto es cíclico y se retroalimenta. La inversión hecha en validación, como inversión hecha en personal calificado solo puede producir excelentes resultados.

5. COMPONENTES DE LA VALIDACIÓN

La validación de un proceso requiere la calificación de cada uno de sus elementos más importantes. La importancia relativa de un elemento puede variar de un proceso a otro. Algunos de los componentes comunmente considerados en un estudio de validación de proceso son:

- A. Procedimientos analíticos.
- B. Calibración de instrumentos.
- C. Sistemas de apoyo críticos.
- D. Calificación del operario
- E. Materias primas y material de empaque.
- F. Equipo
- G. Instalaciones
- H. Fases de fabricación.
- I. Diseño de producto

A. PROCEDIMIENTOS ANALITICOS

Son los procedimientos utilizados para determinar la concentración o cantidad del principio activo, los niveles de impureza o los productos de degradación. La calificación de un procedimiento analítico requiere demostrar que la exactitud, precisión, selectividad, sensibilidad y reproducibilidad del método son satisfactorias. El criterio de aceptabilidad depende del propósito del método. La valoración de un principio activo potente deberá ser más precisa y exacta que la determinación de un producto de degradación no tóxico, ya que los procedimientos analíticos se usan en la validación de otros componentes del proceso.

B. CALIBRACION DE INSTRUMENTOS

Un proceso farmacéutico implica muchos instrumentos de medida para controlarlo. Este control es ejecutado bien automáticamente por el mecanismo adecuado o a través de ajustes manuales por un operador. En ambos casos, la adecuada calibración del instrumento de medida es crítica para el proceso. Algunos instrumentos que necesitan calibración son: termómetros, manómetros, conductímetros, relojes, balanzas, espectrofotómetros, etc.

La calibración se puede definir: como un método científico que se usa para demostrar la precisión, reproducibilidad y exactitud de cualquier instrumento de medición de variables.

Validar significa controlar las variables, una variable es la exactitud del equipo, instrumento y aparato de medida. Esta variable se controla con la calibración.

Antes de seguir con ulteriores estudios de validación, la precisión y la exactitud del equipo utilizado para comprobar, controlar y evaluar el proceso debe estar asegurada. De este modo, la calibración se efectúa en una primera etapa del programa de validación. Las especificaciones y frecuencia de calibración deben estar relacionadas con el uso que el instrumento o aparato vayan a tener en el contexto global del proceso.

C. SISTEMAS DE APOYO CRITICOS

Un sistema de apoyo es cualquier sistema general que la planta necesita para operar diariamente. Esto incluye sistemas de aire, electricidad, vacío para limpieza, abastecimiento de agua y otros. Para la validación

nos preocupan los sistemas de apoyos críticos. Estos son sistemas que deben operar a un cierto nivel para mantener el nivel de calidad requerido del producto final. Es evidente, por ejemplo, que una inadecuada filtración de aire puede originar una contaminación, especialmente en el caso de un llenado estéril.

La calificación de un sistema de apoyo crítico de planta tiene 3 fases:

- a. Diseño
- b. Instalación y desafío
- c. Comprobación.

a. **Diseño**

Debe estar definido en la primera fase. Los datos técnicos de los componentes de un sistema por ejemplo: filtros deionizantes, compresores, válvulas, deben estar localizados, revisados e inventariados. Los planos de distribución de agua y sistemas de desagüe deben ser preparados. Cuando se está definiendo un sistema existente, es conveniente que las deficiencias que se van detectando sean corregidas (ejem. puntos muertos en las tuberías, incorrectos gradientes de presión, filtración inadecuada, etc.)

b. **Instalación y Desafío**

La fase "B" implica asegurar que el sistema instalado funciona según se diseño y si es posible, desafiar el sistema para asegurar que para inputs normales y razonables la respuesta del sistema es aceptable.

c. Comprobación

Finalmente, el sistema debe ser comprobado a intervalos regulares para estar seguros de que sigue funcionando correctamente. Por ejemplo, un filtro Hepa es generalmente desafiado usando la prueba DOP estándar y frecuentemente comprobado en busca de pérdidas con un contador de partículas.

D. CALIFICACION DEL OPERARIO

El operador es el componente más importante en un proceso, por ello, la calificación del operador mediante entrenamiento y experiencia es absolutamente esencial para el éxito del programa de validación en su totalidad.

Un operador que no esté entrenado puede invalidar el trabajo hecho y calificar otros componentes del proceso. El operador calificado debe estar entrenado en todos los aspectos: trabajo-técnica, supervisión, productividad, buenas prácticas de manufactura, etc.

Es importante en un programa de entrenamiento resaltar la necesidad de no hacer cambios en un proceso validado sin considerar las consecuencias del cambio; y por consiguiente, la necesidad de revalidar el proceso si el cambio es importante.

Frecuentemente los problemas y fallas que ocurren son causados por cambios improductivos en un sistema bien estudiado y validado por personal con buenas intenciones.

E. MATERIAS PRIMAS Y MATERIAL DE EMPAQUE

Materias Primas:

La calificación de materiales y materias primas implica el establecimiento de especificaciones para todos los parámetros críticos de estos materiales. Estas especificaciones deben establecerse a la luz de su función en el producto y del uso final del mismo. Frecuentemente los materiales tendrán especificaciones adicionales a las previstas en la Farmacopea oficial. Es importante hacer notar que las pruebas farmacopeicas rutinarias no constituyen un proceso de validación, pues no son suficientes para asegurar que las materias primas de un producto han reunido sistemáticamente las especificaciones, ya sea de la Farmacopea o las internas de la compañía.

Los proveedores deben ser calificados, la calificación del vendedor generalmente incluye el análisis de muestras y una visita de inspección a las instalaciones del proveedor.

Material de Empaque:

Deberá ser adecuado para proteger el producto y que no se altere su estabilidad.

F. EQUIPO

La calificación del equipo comienza con el diseño o proceso de selección, seguido de la instalación y comprobación de que el equipo funciona como se desea. La calificación del equipo también requiere del desarrollo de procedimientos escritos que describan el correcto uso del equipo, la pre

-paración de un programa de mantenimiento preventivo, la validación de los procedimientos de limpieza y el entrenamiento del personal que usa o supervisa el uso del equipo. Los procedimientos de limpieza deben demostrar que eliminan adecuadamente el producto o la suciedad dejando a niveles aceptables bajos los residuos de materiales de limpieza, disolventes, etc. Si el equipo debe estar estéril o libre de pirogenos, la efectividad de los procedimientos utilizados para ellos debe haber sido demostrada.

Cada vez con mayor frecuencia, los computadores se usan como equipo de control de proceso. Los computadores se utilizan frecuentemente para controlar esterilizadores. La calificación de un computador es en la mayoría de los aspectos similar a la de cualquier otro equipo del proceso. El sistema controlado por computador debe ser contrastado para estar seguros de que bajo una variedad de condiciones y ante varias aportaciones de datos, el sistema funcionará correctamente. Normalmente, el proveedor del equipo suministrará programas para checar el equipo. La seguridad del sistema en lo referente a modificaciones imprevistas del programa, caídas de tensión, etc. deben ser consideradas. Periódicamente se debe comprobar el computador para asegurar que continúa funcionando correctamente.

G. INSTALACIONES

La calificación de una instalación incluye cuatro partes:

- a. diseño
- b. construcción
- c. verificación
- d. mantenimiento preventivo y comprobación

En la fase de diseño la seguridad de la instalación del producto a fabricar, algunas prácticas de los requerimientos de productividad, así como el costo deben considerarse. El diseño de los sistemas críticos, aire, vapor, etc. es lo más importante el flujo de los materiales y el personal deben ser estudiados.

La fase de construcción requiere una supervisión cuidadosa para asegurar que todas las especificaciones se estén cumpliendo.

El proceso para verificar que las instalaciones construidas cumplen con todos los requerimientos establecidos comienza con la construcción y termina con la instalación y calificación de los sistemas críticos. La fase de edificación debe estar documentada y las especificaciones de diseño y los planos de ingeniería modificados, esto es necesario.

La última fase de calificación de una instalación consiste en el establecimiento de procedimientos de mantenimiento preventivo continuo, limpieza, saneamiento y control ambiental.

H. FASE DE PROCESO DE FABRICACION

Es importante determinar los pasos críticos del proceso a fin de controlar los parámetros usuales del producto; es decir, validar los sistemas de apoyo crítico, que es cualquier sistema general que la planta necesita para operar diariamente. Estos sistemas deben operar a un cierto nivel para mantener la calidad requerida del producto.

I. DISEÑO DEL PRODUCTO

El diseño del producto consiste en la formulación, procedimiento básico de fabricación y especificaciones de control de calidad y metodología. Aunque el diseño del producto es responsabilidad de Investigación y Desarrollo, un producto mal diseñado puede hacer

imposible la validación en el control del proceso.

Se deben considerar consecuencias de una fórmula que es intrínsecamente inestable o inadecuadamente preservada, especificaciones que sean demasiado estrechas o una metodología analítica que no es reproducida.

Una vez que se han realizado todas las etapas anteriores, se deben diseñar los límites de operación y las especificaciones de producto en proceso, así como definir los procedimientos de manufactura tentativos a completar la documentación de producción.

Se debe proceder a la elaboración de lotes piloto estrictamente controlados y supervisados, lo que llevará una verificación de parámetros y especificaciones de importancia. Con tales características, así como los criterios de aceptación es indispensable seguir los pasos principales para un buen desarrollo de un programa de validación, los cuales se enlistan a continuación.

- a. Obtener los datos preliminares para determinar el grado del rango numérico de cada parámetro.
- b. Fijar los límites para los datos preliminares para cada parámetro dado.
- c. Definir que también se ajustan los límites fijados con la capacidad de la maquinaria cuando el proceso está bajo control.

- d. Certificar el equipo empleado al obtener los datos preliminares del control de procesos.

Una vez realizado lo anterior, se procederá a la prueba real del producto, a fin de poder asegurar que el proceso arrojará en forma sistemática y reproducible productos de buena calidad; pero antes de las pruebas se deben elegir los métodos a emplear, los cuales deberán incluir métodos de operación del equipo, métodos de muestreo y métodos de cálculo según el criterio seleccionado para evaluar el funcionamiento ; es decir, que todo esto va a formar parte de lo que se llama protocolo de validación.

6. ORGANIZACION

El establecimiento de un programa de validación comienza con el compromiso de la alta dirección. El apoyo de la dirección es necesario, ya que considerables recursos serán necesarios para llevar a cabo el programa.

La composición del equipo de validación dependerá de la variable del proceso a estudiar y de la formación técnica del personal (ésta variará generalmente con el tamaño de la compañía). Normalmente están involucrados en el programa de validación de la planta las siguientes disciplinas:

- a. Control de calidad
 - análisis químico
 - análisis microbiológico
 - garantía de calidad
- b. Producción
- c. Ingeniería
- d. Desarrollo de producto (investigación y desarrollo).

Otras funciones que frecuentemente están involucradas son:

- a. Entrenamiento: para calificación del personal.
- b. Estadística: para diseño experimental y evaluación de datos.
- c. Seguridad
- d. Compras: calificación de proveedores de materiales (materias primas y material de acondicionamiento).
- e. Normas legales

Ya que la validación del proceso es una operación de toda la planta, el programa es en última instancia responsabilidad del gerente de Planta. Usualmente nombrará un coordinador de validación para dirigir el equipo y si la planta es pequeña el mismo se hará cargo de esta tarea.

El papel que desempeña investigación y desarrollo de productos es importante. Para un nuevo producto I&D suministrará a la planta lo siguiente:

- a. Un diseño de producto cuyos componentes - formulación, procedimientos de fabricación, metodología analítica y especificaciones de los materiales y del producto - hayan sido validados. El procedimiento de fabricación debe de ser validado por I&D al menos por un lote piloto.
- b. Identificación de las variables del producto y del proceso.
- c. Límites tentativos para estas variables. Los límites pueden ser modificados como resultado de los estudios del proceso de validación hecho en la planta, ya que muchos componentes del proceso serán diferentes de los utilizados en los estudios por I&D.
- d. Metodología para medir, comprobar y controlar las variables críticas.

El coordinador de validación con la ayuda de su equipo establecerá el programa de calificación para cada componente del proceso a ser validado, se asegurará de que el programa sea ejecutado correctamente y en los tiempos previstos y coordinará la evaluación de los resultados obtenidos.

El programa de calificación consistirá en lo siguiente:

1. Diagrama de flujo y descripción del sistema.
2. Protocolo de calificación el cual incluye:
 - a. parámetros a validar.
 - b. Método a usar
 - c. Cómo serán analizados los resultados.

3. Escribir los procedimientos de operación estándar (SOP's) para el sistema incluyendo controles en proceso y procedimientos de comprobación.
4. Documentación del programa de calificación.

7. REQUISITOS MINIMOS PARA LA VALIDACION DE UN PROCESO

- Tener un sistema de GMP's en operación.
- Tener un conocimiento lo más amplio posible del fármaco considerado.
- Tener un equipo humano interdisciplinario preparado, capaz de determinar tanto las alternativas de validación como de preparar los procesos a seguir en cada caso particular.

III. PARTE EXPERIMENTAL

III. PARTE EXPERIMENTAL

VALIDACION DE PROCESOS

- A. DESCRIPCION
- B. FORMULA
- C. EQUIPO DE FABRICACION
- D. ESPECIFICACIONES DE LA TABLETA
- E. PROCEDIMIENTO DE MANUFACTURA
- F. DIAGRAMA DE FLUJO
- G. METODOLOGIA
- H. RESULTADOS Y GRAFICAS

VALIDACION DE PROCESOS

A. DESCRIPCION:

Producto: Bifármaco Experimental.
Frecuencia: 3 lotes
Motivo: Evaluación del equipo y verificación y selección de parámetros.
Antecedentes: Mezclado inicial 30 min., lubricación 20 min., velocidad de compresión 16 rpm.

B. FORMULA

<u>No.</u>	<u>INGREDIENTES</u>	<u>MG/TAB.</u>	<u>g</u>
1	Fármaco I	35.00	5.446
2	Fármaco II	450.00	70.028
3	Sulf. de Sodio Dehid.	60.00	9.337
4	Lactosa Hídr. USP	22.80	3.548
5	CMC Sodio	16.00	2.489
6	Polivinilpirrolidona	36.80	5.726
7	Estearato de Magnesio	10.60	1.649
8	Celulosa Microcristalina	9.20	1.431
9	Cabosil M-5	2.20	0.342
10	Alcohol Etilico	0.140ml	
		<hr/>	<hr/>
		642.60	100.000g

C. EQUIPO DE FABRICACION

1. Mezcladora de listón No. 3
2. Molino oscilante montaña
3. Malla No. 10
4. Tableteadora Stokes
5. Desintegrador ESM-SA
6. Friabilizador Erweka TA 3R
7. Medidor de dureza Erweka TABH-28
8. Vernier Mitutoyo
9. Balanza analítica Sartorius
10. Disolutor

D. ESPECIFICACIONES DE LA TABLETA

1. Aspecto: Tableta blanca biconvexa, sin partículas extrañas en una cara bisectriz y en la otra el logotipo respectivo.
2. Peso: 610.0 mg - 642.0 mg - 674.0 mg
3. Dureza: de 6.0 Kg - 10.0 Kg
4. Friabilidad: No mayor de 1.0%
5. Desintegración: No mayor de 30 minutos en agua a 37°C
6. Disolución: No menos del 80% en agua a 37°C
7. Espesor: 6.64 ± 0.5 mm

E. PROCEDIMIENTO DE MANUFACTURA

1. Verificar el buen funcionamiento del equipo y que todos los instrumentos de medición estén calibrados.
2. Medir 3 veces con exactitud la velocidad de rotación del mezclador.
3. Verificar el buen funcionamiento de los servicios.
4. Pesar o verificar el peso de todos los ingredientes.
5. Cargar el mezclador con los siguientes ingredientes en el orden indicado:

Fármaco 1	8.75	Kg
Fármaco 11	112.50	Kg
Sulf. De Calcio Dehid.	15.00	Kg
Lactosa Hidratada	5.70	Kg
CMC de Sodio	4.00	Kg
Cabosil M-5	0.55	Kg

6. Mezclar durante 30 minutos con la mezcladora a 18 rpm, verificar la velocidad. tomar 9 muestras de 10g c/u de acuerdo al diagrama de flujo.
7. Disolver 6.00Kg de PVP en 22 Lt de alcohol etílico y granular la mezcla del paso No. 6.
8. Pasar a charolas el granulado formado anteriormente y secar a temperatura ambiente durante toda la noche.

9. Tamizar el granulado húmedo por malla No. 10 en el molino granulador No. 5 a 16 rpm, verificar la velocidad.
10. Poner el granulado en charolas y secarlo a temperatura ambiente durante la noche.
11. Una vez seco el granulado ponerlo en la mezcladora No. 3 y regranular, disolviendo 3.20Kg de PVP en 13Lt de alcohol etílico y mezclar a 18 rpm durante 10 min., verificar la velocidad.
12. Pasar a charolas el granulado formado anteriormente y secar a temperatura ambiente durante la noche.
13. Tamizar el granulado húmedo por malla No.10 en el molino granulador a 16 rpm, verificar la velocidad.
14. Poner el granulado en charolas y secar a temperatura ambiente durante la noche.
15. Poner el granulado en la mezcladora y adicionarle 2.65Kg de Estearato de Magnesio y 2.30Kg de Avicel pH 101.
16. Mezclar durante 20 minutos con la mezcladora a 18 rpm, verificar la velocidad. (mezcla lubricada). Tomar 9 muestras de 10g de acuerdo al diagrama anexo (1)
17. Descargar la mezcla en cuñetes tarados e identificados conteniendo doble bolsa de polietileno disecante y verificar el peso. Tomar 8 muestras de 10g cada una y determinar las pruebas correspondientes (humedad y densidad aparente), de acuerdo al diagrama anexo (2).

G. METODOLOGIA

PRUEBA	ETAPA	ESPECIF.	METODO UTILIZADO
1. Uniformidad de Contenido (polvo)	Paso 6 mezcla inicial	Mezclado 30'	Análisis de fármaco I y II a 15', 20' y 30'. muestreo de acuerdo al diagrama anexo I.
2. Densidad Aparente	Paso 17 mezcla lubricada	0.5-0.6 g/ml	Se tomaron 8 muestras de 40g c/u se observa el volumen ocupado por el polvo en la probeta. Diagrama II
3. Aspecto	Paso 16	Polvo blanco uniforme s/materia extraña	Visual
4. Contenido de humedad en polvo	Paso 17 mezcla lubricada	No mayor de 4%	Muestreo según diagrama II. Se pesan de 1-2g de polvo, se secan a 105°C durante 1 hora, se toman 8 muestras de 10g c/u
5. Uniformidad de contenido (polvo)	Paso 16 mezcla lubricada	Mezclado 20	Análisis del fármaco I y II en el mezclado final. Muestreo de acuerdo al diagrama anexo I.
6. Aspecto	Paso 20 muestra representativa.	Tableta Blanca Biconvexa sin mat. extraña	Visual
7. Variación de peso	Paso 21 Compresión	610-674 mg.	Se toma el peso individual de 20 tabletas (10 del lado derecho y 10 del lado izquierdo) y se grafica el promedio de las 20 tabs. en la gráfica correspondiente. Esto se hace cada 30 minutos.
8. Dureza	Paso 21 Compresión	6-10Kg	Se toma la dureza individual de 10 tabletas cada 30 minutos y se grafica el promedio de las 10 tabletas en la gráfica correspondiente.
9. Espesor	Paso 21 compresión	6.64 0.5mm	Se toma el espesor individual de 10 tabs. c/30' y se grafica el prom. de 10 tabs. en la gráfica corresp.

G. METODOLOGIA (Cont...)

PRUEBA	ETAPA	ESPECIF.	METODO UTILIZADO
10. Friabilidad	Paso 21 Compresión	No más del 1.0%	Se determina la friabilidad de 20 tabs. a 25 rpm durante 4 minutos. $\% \text{ Polvo de desgaste} = \frac{CX100}{A}$ A = peso inicial B = peso final A - B = C
11. Desinte- gración	Paso 21 Compresión	No más de 30'	Se colocan 6 tabletas en la ca- nastilla del desintegrador con sus discos correspondientes, siendo el medio de desintegra- ción agua a 37°C
12. Disolu- ción.	Paso 21 Compresión	No menos del 80%	Se coloca 1 tableta en cada vaso del disolutor y se mezcla durante 45min. a 100 rpm sien- do el medio agua a 37°C
13. Uniformi- dad de contenido en polvo	Paso 21 Compresión	Según re- querimien- tos de la USP	Análisis del fármaco I y II en 10 tabs. individualmente.

H. RESULTADOS Y GRAFICAS

1. UNIFORMIDAD DE CONTENIDO: (POLVO)

LOTE	MUESTRA	% FARMACO I			% FARMACO II		
		15'	20'	30'	15'	20'	30'
A	I	128.75	137.17	102.52	104.26	106.77	100.96
	II	133.48	95.84	101.55	100.13	79.11	100.3
	III	120.18	139.14	103.83	128.90	101.51	99.30
B	I	135.04	114.72	99.98	103.17	101.79	99.81
	II	110.56	110.77	101.13	102.34	115.89	100.68
	III	129.98	125.55	101.79	104.55	95.70	101.92
C	I	133.02	96.71	99.32	110.34	97.33	102.59
	II	123.01	114.87	99.87	105.79	108.46	100.31
	III	104.18	110.14	99.61	99.91	110.62	97.94

2. Densidad Aparente:

<u>LOTE</u>	<u>MUESTRA</u>	<u>PESO (G)</u>	<u>VOLUMEN (ML)</u>	<u>DENSIDAD (G/ML)</u>	
A	1	40	68	0.5882	$\bar{X} = 0.5948$ $\bar{V} = 0.00407$ $CV = 0.6848$
	2	40	67	0.5970	
	3	40	67	0.5970	
	4	40	67	0.5970	
	5	40	67	0.5970	
	6	40	68	0.5882	
	7	40	67	0.5970	
	8	40	67	0.5970	
B	1	40	67	0.5970	$\bar{X} = 0.5948$ $\bar{V} = 0.00627$ $CV = 1.054$
	2	40	67	0.5970	
	3	40	68	0.5882	
	4	40	67	0.5970	
	5	40	66	0.6060	
	6	40	67	0.5970	
	7	40	68	0.5882	
	8	40	68	0.5882	
C	1	40	67	0.5970	$\bar{X} = 0.5937$ $\bar{V} = 0.00455$ $CV = 0.7671$
	2	40	68	0.5882	
	3	40	67	0.5970	
	4	40	67	0.5970	
	5	40	68	0.5882	
	6	40	67	0.5970	
	7	40	68	0.5882	
	8	40	67	0.5970	

3. Aspecto

Correcto

4. Contenido de Humedad en Polvo, Mezcla Lubricada

LOTE	MUESTRA	% HUEMDAD	
A	1 2 3 4 5 6 7 8	2.47 2.12 2.28 2.35 2.93 2.51 2.65 2.77	$\bar{X} = 2.51 \%$ $\sigma = 0.2661$
B	1 2 3 4 5 6 7 8	2.83 2.36 2.97 2.58 2.35 2.61 2.70 2.81	$\bar{X} = 2.65 \%$ $\sigma = 0.2215$
C	1 2 3 4 5 6 7 8	2.57 2.83 2.61 2.98 2.35 2.70 2.65 2.27	$\bar{X} = 2.62 \%$ $\sigma = 0.2326$

5. Uniformidad de Contenido (polvo) Mezcla Lubricada

LOTE	MUESTRA	% FARMACO I	% FARMACO II
	I	98.15	99.15
	II	100.78	98.66
	III	98.22	98.39
		$\bar{X} =$ 99.05	$\bar{X} =$ 98.73
		$\sigma^2 =$ 1.4986	$\sigma^2 =$ 0.3852
		C.V. = 1.5130	C.V. = 0.3902
	I	101.21	98.22
	II	97.68	99.57
	III	100.63	98.66
		$\bar{X} =$ 99.84	$\bar{X} =$ 98.81
		$\sigma^2 =$ 1.8929	$\sigma^2 =$ 0.6885
		C.V. = 1.8959	C.V. = 0.6967
	I	99.44	100.90
	II	97.18	103.27
	III	97.76	100.39
		$\bar{X} =$ 98.12	$\bar{X} =$ 101.52
		$\sigma^2 =$ 1.1737	$\sigma^2 =$ 1.5368
		C.V. = 1.1961	C.V. = 1.5138

6. Aspecto

Tableta blanca biconvexa, sin partículas extrañas, en una cara raya bisectriz y en la otra el logotipo de identificación.

GRAFICA DE CONTROL DE PESO

PRODUCTO: Experimental

NO. LOTE: "A"

FECHA: Mayo 29, 1989

MAQUINA: Stokes

LIMITES ESPECIFICADOS: 610-674mg

LSC \bar{X} = 643.1

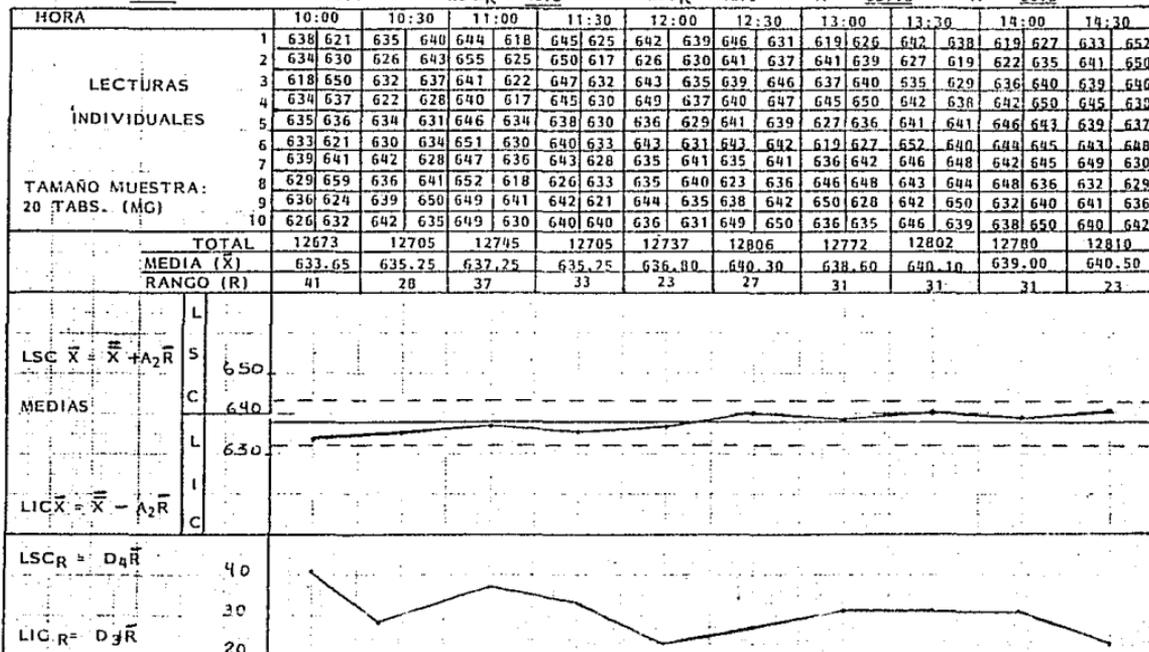
LIC \bar{X} = 632.1

LSC_R = 40.3

LIC_R = 12.6

$\bar{\bar{X}}$ = 637.6

\bar{R} = 30.5



CAPACIDAD DEL PROCESO

LIMITES PARA VALORES MEDIOS DE PESO

(\bar{X} - R)

$$\bar{X} = \frac{\sum_{i=1}^n \bar{X}_i}{n} = 637.6$$

$$\bar{R} = \frac{\sum_{i=1}^n R_i}{n} = 30.5$$

$$LSC\bar{x} = \frac{\bar{X}}{A_2} + A_2\bar{R} = 637.6 + 0.180 \times 30.5 = 643.10$$

$$LIC\bar{x} = \frac{\bar{X}}{A_2} - A_2\bar{R} = 637.6 - 0.180 \times 30.5 = 632.10$$

$$LSCR = D_4\bar{R} = 1.585 \times 30.5 = 48.3$$

$$LICR = D_3\bar{R} = 0.415 \times 30.5 = 12.6$$

SIENDO: D_4 , D_3 Y A_2 VALORES CONSTANTES (VER TABLA 1)

GRAFICA DE CONTROL DE PESO

PRODUCTO: Experimental

NO. DE LOTE: "B"

FECHA: Mayo 30, 1989

MAQUINA: Stokes

LIMITES ESPECIFICADOS: 610-674 mg

LSC \bar{X} = 645.2

LIC \bar{X} = 637.8

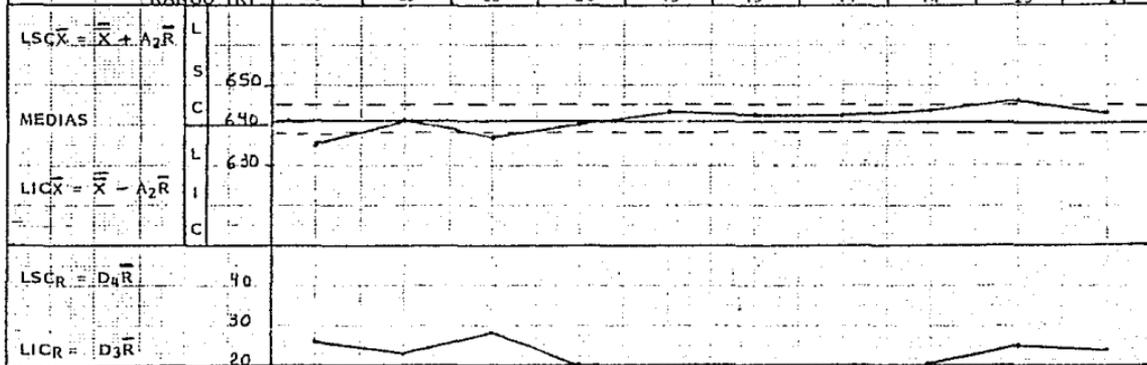
LSC R = 32.3

LIC R = 8.5

$\bar{\bar{X}}$ = 641.5

\bar{R} = 20.4

HORA	8:00	8:30	9:00	9:30	10:00	10:30	11:00	11:30	12:00	12:30
LECTURAS INDIVIDUALES	647 644	638 642	634 642	646 649	649 642	637 642	646 630	646 648	654 658	645 637
	631 644	627 635	625 627	638 639	634 643	642 648	649 650	643 645	652 637	633 646
	630 633	629 648	635 638	636 642	644 642	639 645	648 637	640 638	652 634	657 649
	646 633	636 642	622 637	645 640	638 640	639 652	648 637	648 639	658 653	655 632
	634 639	627 649	632 636	636 642	643 643	640 639	637 636	642 640	633 637	637 652
	647 627	637 649	647 629	642 648	648 643	647 642	641 642	645 650	634 645	635 647
TAMAÑO MUESTRA: 20 TABS. (MG.)	630 649	643 650	644 638	629 646	647 641	639 647	643 640	650 641	646 640	648 643
	644 628	644 648	637 639	640 635	642 639	645 642	644 651	646 640	648 640	643 648
	623 634	641 649	650 638	636 642	645 647	644 646	640 640	642 648	658 637	642 644
	626 633	643 649	648 639	636 640	645 645	642 644	643 639	640 636	647 648	639 637
TOTAL:	12722	12826	12737	12807	12860	12851	12849	12867	12921	12862
MEDIA (\bar{X})	636.1	641.3	636.8	640.3	643.0	642.5	642.4	643.3	646.0	643.1
RANGO (R)	26	23	28	20	15	15	14	14	25	24



CAPACIDAD DEL PROCESO

LIMITES PARA VALORES MEDIOS DE PESO

($\bar{X} - R$)

$$\bar{\bar{X}} = \frac{\sum_{i=1}^n \bar{X}_i}{n} = 641.5$$

$$\bar{R} = \frac{\sum_{i=1}^n R_i}{n} = 20.4$$

$$LSC\bar{x} = \bar{\bar{X}} + A_2\bar{R} = 641.5 + 0.180 \times 20.4 = 645.2$$

$$LIC\bar{x} = \bar{\bar{X}} - A_2\bar{R} = 641.5 - 0.180 \times 20.4 = 637.8$$

$$LSCR = D_4\bar{R} = 1.585 \times 20.4 = 32.3$$

$$LICR = D_3\bar{R} = 0.415 \times 20.4 = 8.5$$

SIENDO: D_4 , D_3 Y A_2 VALORES CONSTANTES (VER TABLA 1)

GRAFICA DE CONTROL DE PESO

PRODUCTO: Experimental

NO. LOTE: "C"

FECHA: Mayo 31, 1989

MAQUINA: Stokes

LIMITES ESPECIFICADOS: 610-674 mg

$LSC\bar{X} = 642.6$

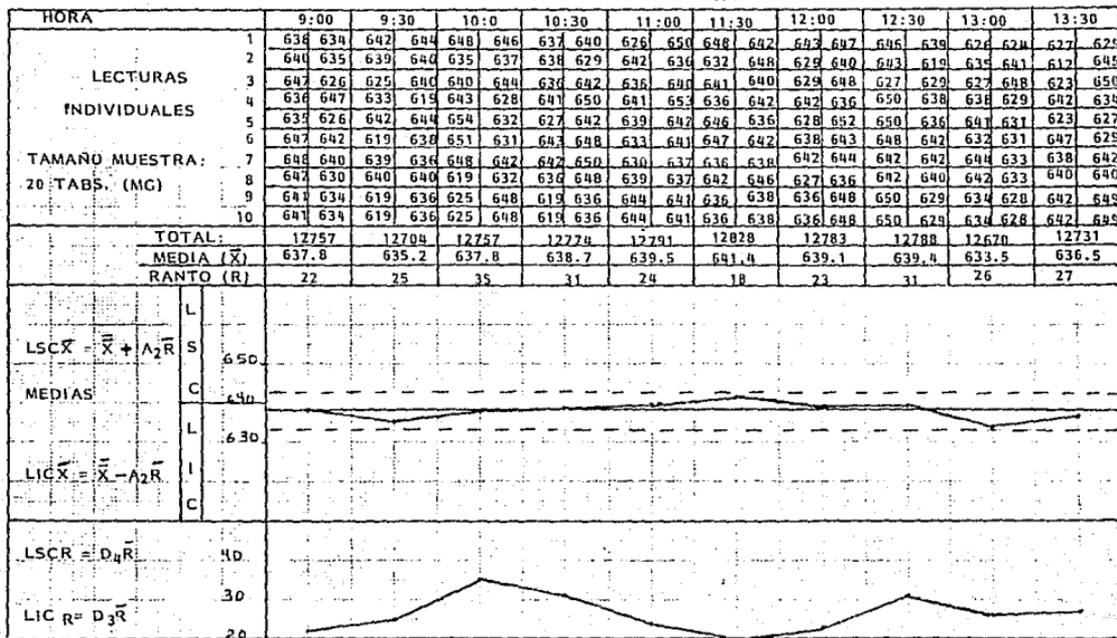
$LIC\bar{X} = 633.1$

$LSCR = 41.5$

$LICR = 10.9$

$\bar{X} = 637.9$

$\bar{R} = 26.2$



CAPACIDAD DEL PROCESO

LIMITES PARA VALORES MEDIOS DE PESO

$$(\bar{X} - R)$$

$$\bar{\bar{X}} = \frac{\sum_{i=1}^n \bar{X}_i}{n} = 637.9$$

$$\bar{R} = \frac{\sum_{i=1}^n R_i}{n} = 26.2$$

$$LSC\bar{x} = \bar{\bar{X}} + A_2\bar{R} = 637.9 + 0.180 \times 26.2 = 642.6$$

$$LIC\bar{x} = \bar{\bar{X}} - A_2\bar{R} = 637.9 - 0.180 \times 26.2 = 633.1$$

$$LSCR = D_4\bar{R} = 1.585 \times 26.2 = 41.5$$

$$LICR = D_3\bar{R} = 0.415 \times 26.2 = 10.9$$

SIENDO: D_4 , D_3 Y A_2 VALORES CONSTANTES (VER TABLA I)

GRAFICA DE CONTROL DE PUREZA

PRODUCTO: Experimental

NO. LOTE: "A"

FECHA: Mayo 29, 1989

MAQUINA: Stokes

LIMITES ESPECIFICADOS : 6.0 - 10.0 Kg

LSC \bar{X} = 8.8

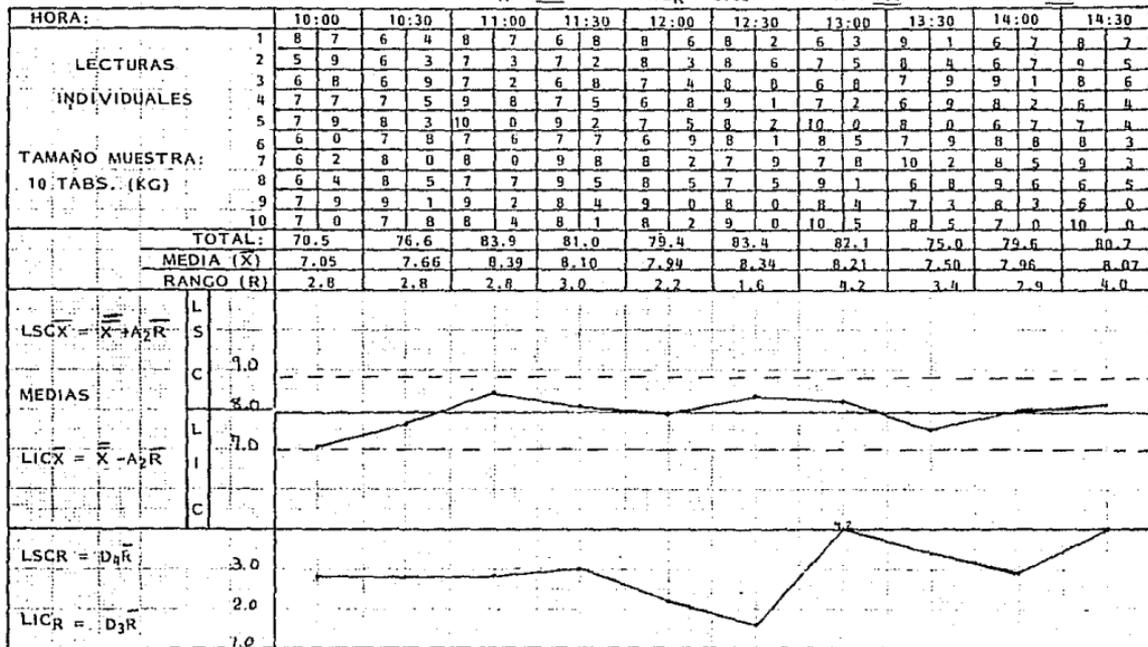
LIC \bar{X} = 7.0

LSCR = 5.3

LICR = 0.66

$\bar{\bar{X}}$ = 7.9

\bar{R} = 3.0



CAPACIDAD DEL PROCESO

LIMITES PARA VALORES MEDIOS DE DUREZA

$$(\bar{X} - R)$$

$$\bar{\bar{X}} = \frac{\sum_{i=1}^n \bar{X}_i}{n} = 7.9$$

$$\bar{R} = \frac{\sum_{i=1}^n R_i}{n} = 3.0$$

$$LSC\bar{X} = \bar{\bar{X}} + A_2\bar{R} = 7.9 + 0.308 \times 3.0 = 8.8$$

$$LIC\bar{X} = \bar{\bar{X}} - A_2\bar{R} = 7.9 - 0.308 \times 3.0 = 7.0$$

$$LSCR = D_4\bar{R} = 1.777 \times 3.0 = 5.3$$

$$LICR = D_3\bar{R} = 0.223 \times 3.0 = 0.66$$

SIENDO: D_4 , D_3 Y A_2 VALORES CONSTANTES (VER TABLA 1)

GRAFICA DE CONTROL DE DUREZA

PRODUCTO: Experimental

No. LOTE: "B"

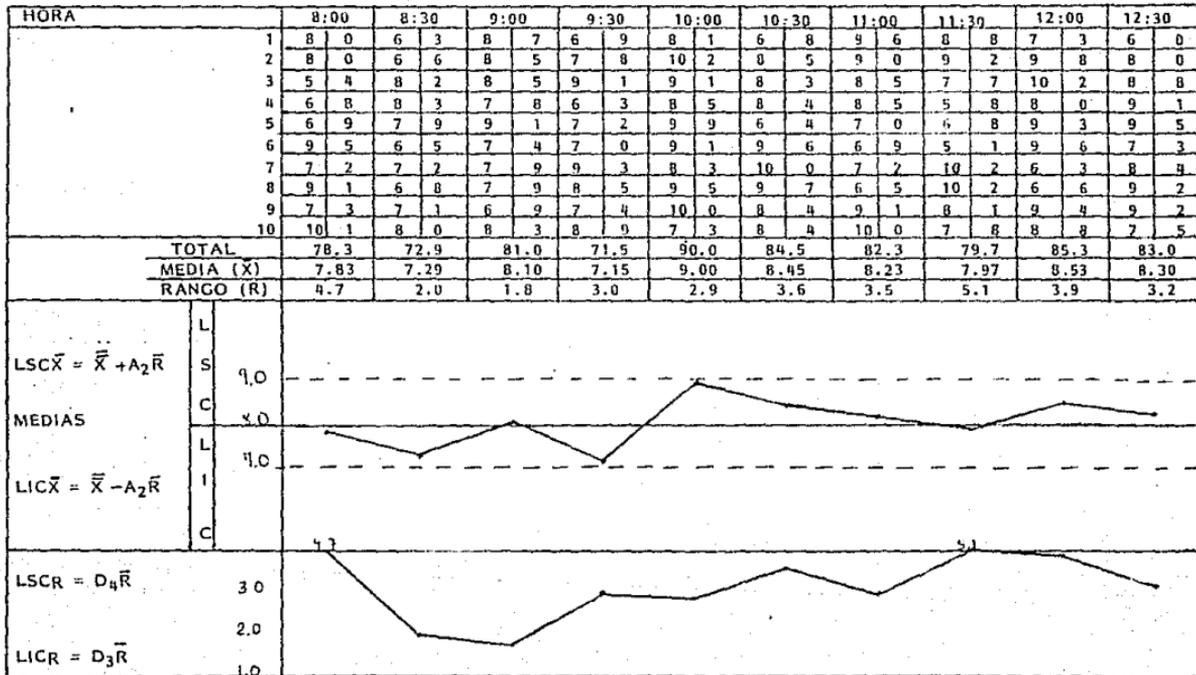
FECHA: Mayo 30, 1989

MAQUINA: Stokes

LIMITES ESPECIFICADOS: 6.0-10.0Kg

$LSC\bar{X} = 9.1$ $LIC\bar{X} = 7.0$

$LSCR = 6.0$ $LICR = 0.75$ $\bar{\bar{X}} = 8.0$ $\bar{\bar{R}} = 3.4$



CAPACIDAD DEL PROCESO

LIMITES PARA VALORES MEDIOS DE DUREZA

$$(\bar{X} - R)$$

$$\bar{X} = \frac{\sum_{i=1}^n \bar{X}_i}{n} = 8.0$$

$$\bar{R} = \frac{\sum_{i=1}^n R_i}{n} = 3.4$$

$$LSC\bar{X} = \bar{X} + A_2\bar{R} = 8.0 + 0.308 \times 3.4 = 9.1$$

$$LIC\bar{X} = \bar{X} - A_2\bar{R} = 8.0 - 0.308 \times 3.4 = 7.0$$

$$LSCR = D_4\bar{R} = 1.777 \times 3.4 = 6.0$$

$$LICR = D_3\bar{R} = 0.223 \times 3.4 = 0.75$$

SIENDO: D_4 , D_3 Y A_2 VALORES CONSTANTES (VER TABLA I)

GRAFICA DE CONTROL DE DUREZA

PRODUCTO: Experimental

No. Lote "C"

FECHA: 31 Mayo, 1989

MAQUINA: Stokes

LIMITES ESPECIFICADOS: 6.0 - 10.0Kg

$LSC\bar{X} = 8.1$

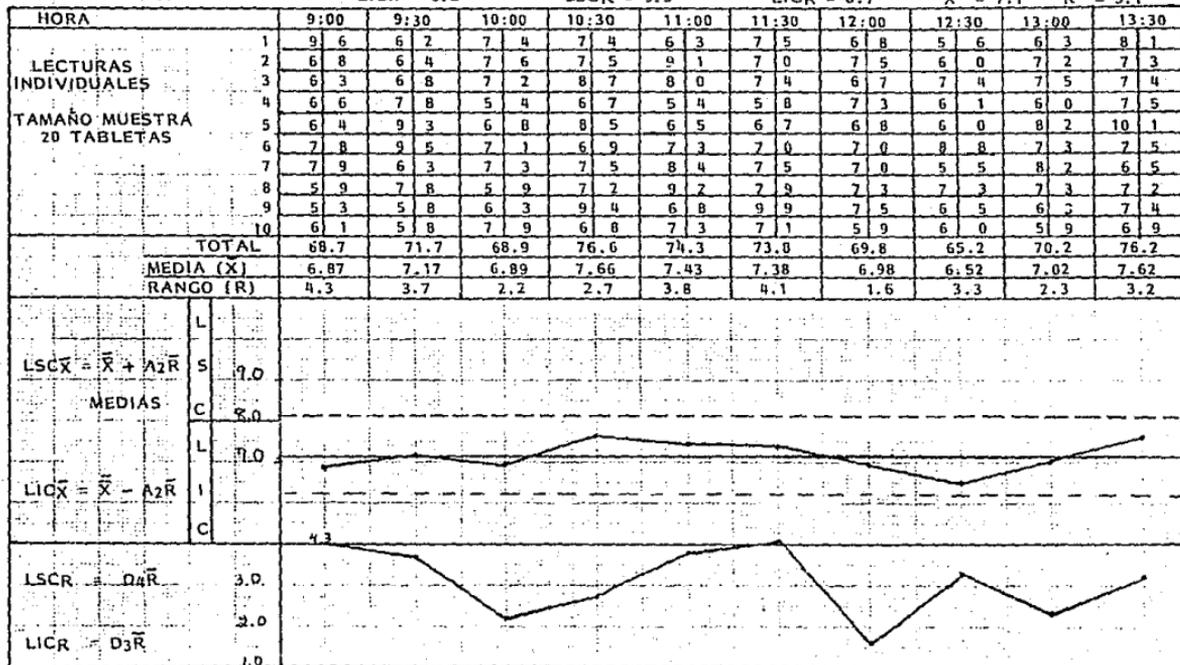
$LIC\bar{X} = 6.2$

$LSCR = 5.5$

$LICR = 0.7$

$\bar{\bar{X}} = 7.1$

$\bar{R} = 3.1$



CAPACIDAD DEL PROCESO

LIMITES PARA VALORES MEDIOS DE DUREZA

($\bar{X} - R$)

$$\bar{X} = \frac{\sum_{i=1}^n \bar{X}_i}{n} = 7.1$$

$$\bar{R} = \frac{\sum_{i=1}^n R_i}{n} = 3.1$$

$$LSC\bar{X} = \bar{X} + A_2\bar{R} = 7.1 + 0.308 \times 3.1 = 8.1$$

$$LIC\bar{X} = \bar{X} - A_2\bar{R} = 7.1 - 0.308 \times 3.1 = 6.2$$

$$LSCR = D_4\bar{R} = 1.777 \times 3.1 = 5.5$$

$$LICR = D_3\bar{R} = 0.223 \times 3.12 = 0.7$$

SIENDO: D_4 , D_3 Y A_2 VALORES CONSTANTES (VER TABLA I)

GRAFICA DE CONTROL DE ESPESOR

PRODUCTO: Experimental

NO. LOTE: "A"

FECHA: Mayo 29, 1989

MAQUINA: Stokes

LIMITES ESPECIFICADOS: 6.64 ± 0.5mm

$LSC\bar{X} = 6.71$

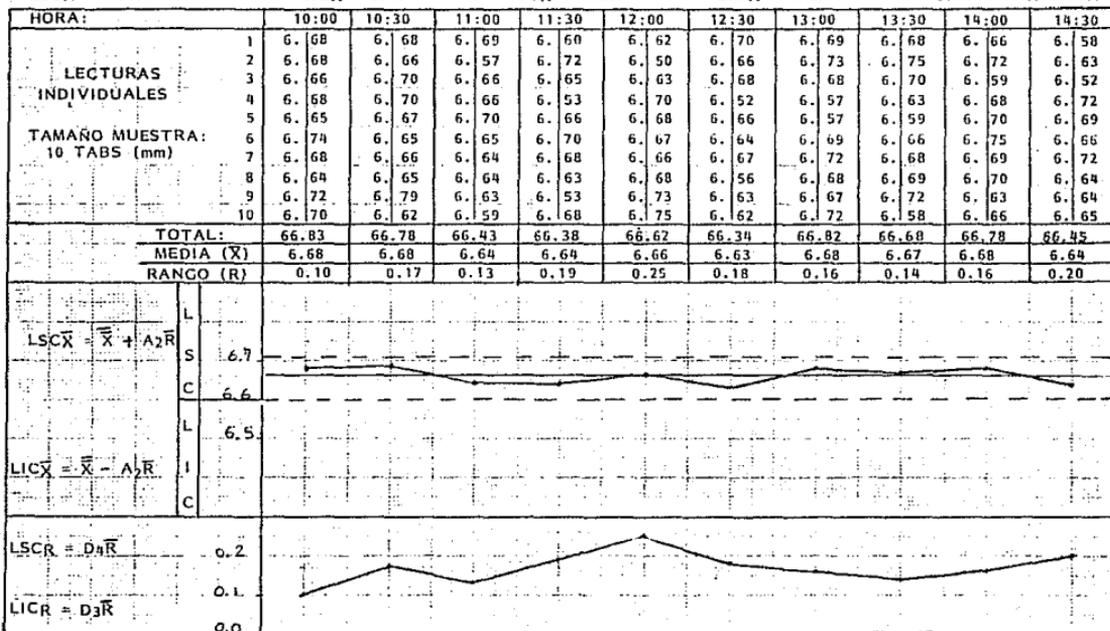
$LIC\bar{X} = 6.60$

$LSCR = 0.30$

$LICR = 0.037$

$\bar{X} = 6.66$

$\bar{R} = 0.17$



CAPACIDAD DEL PROCESO

LIMITES PARA VALORES MEDIOS DE ESPESOR

$$(\bar{X} - R)$$

$$\bar{\bar{X}} = \frac{\sum_{i=1}^n \bar{X}_i}{n} = 6.66$$

$$\bar{R} = \frac{\sum_{i=1}^n R_i}{n} = 0.17$$

$$LSC\bar{x} = \bar{\bar{X}} + A_2\bar{R} = 6.66 + 0.308 \times 0.17 = 6.71$$

$$LIC\bar{x} = \bar{\bar{X}} - A_2\bar{R} = 6.66 - 0.308 \times 0.31 = 6.60$$

$$LSCR = D_4\bar{R} = 1.777 \times 0.17 = 0.30$$

$$LICR = D_3\bar{R} = 0.223 \times 0.17 = 0.037$$

SIENDO: D_4 , D_3 Y A_2 VALORES CONSTANTES (VER TABLA I)

GRAFICA DE CONTROL DE ESPESOR

PRODUCTO: Experimental

NO. LOTE: "B"

FECHA: Mayo 30, 1989

MAQUINA: Stokes

LIMITES ESPECIFICADOS: 6.64 + 0.5 mm

LSC \bar{X} = 6.70

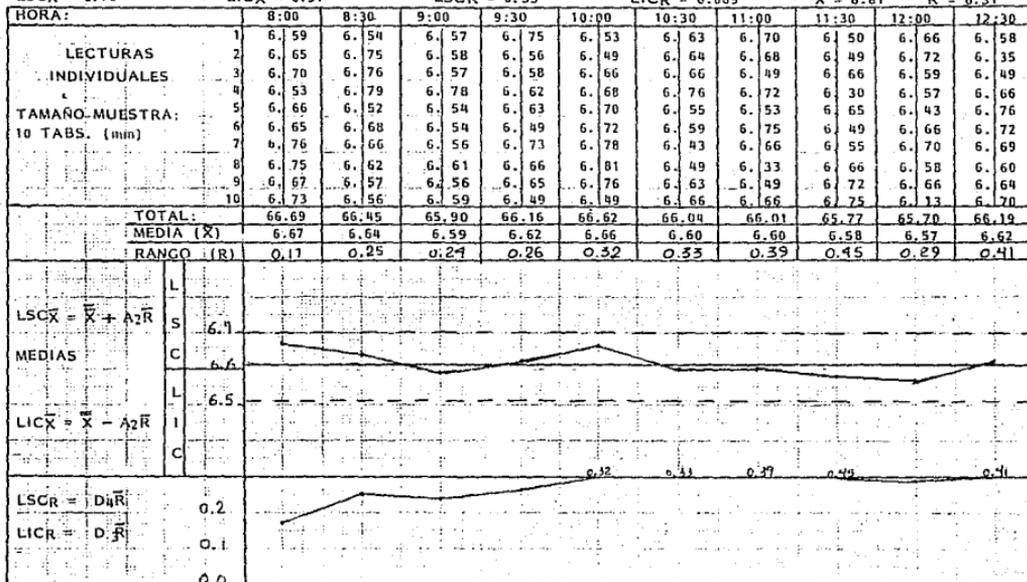
LIC \bar{X} = 6.51

LSCR = 0.55

LICR = 0.069

$\bar{\bar{X}}$ = 6.61

\bar{R} = 0.31



CAPACIDAD DEL PROCESO

LIMITES PARA VALORES MEDIOS DE ESPESOR

(X - R)

$$\bar{\bar{X}} = \frac{\sum_{i=1}^n \bar{X}_i}{n} = 6.61$$

$$\bar{R} = \frac{\sum_{i=1}^n R_i}{n} = 0.31$$

$$LSC\bar{x} = \bar{\bar{X}} + A_2\bar{R} = 6.61 + 0.308 \times 0.31 = 6.7$$

$$LIC\bar{x} = \bar{\bar{X}} - A_2\bar{R} = 6.61 - 0.308 \times 0.31 = 6.51$$

$$LSCR = D_4\bar{R} = 1.777 \times 0.31 = 0.55$$

$$LICR = D_3\bar{R} = 0.223 \times 0.31 = 0.069$$

SIENDO: D_4 , D_3 Y A_2 VALORES CONSTANTES (VER TABLA I)

GRAFICA DE CONTROL DE ESPESOR

PRODUCTO : Experimental

NO. LOTE : "C"

FECHA: Mayo 31, 1989

MAQUINA: Stokes

LIMITES ESPECIFICADOS: 6.64 + 0.5 mm

$LSC\bar{X} = 6.69$

$LIC\bar{X} = 6.50$

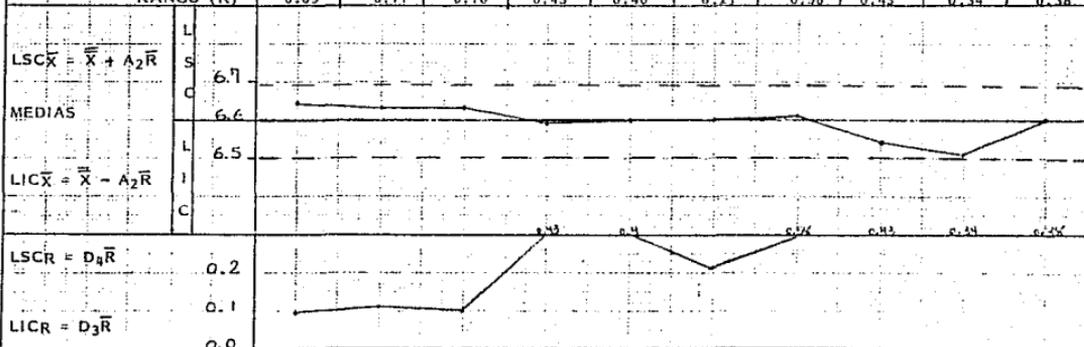
$LSCR = 0.55$

$LICR = 0.069$

$\bar{\bar{X}} = 6.6$

$\bar{R} = 0.31$

HORA:	9:00	9:30	10:00	10:30	11:00	11:30	12:00	12:30	13:00	13:30
1	6.69	6.63	6.63	6.56	6.38	6.66	6.68	6.82	6.70	6.53
2	6.61	6.62	6.59	6.64	6.68	6.70	6.39	6.49	6.66	6.66
3	6.63	6.64	6.65	6.54	6.57	6.55	6.53	6.39	6.46	6.70
4	6.63	6.68	6.64	6.60	6.49	6.66	6.66	6.66	6.29	6.74
5	6.62	6.64	6.56	6.53	6.55	6.70	6.73	6.45	6.36	6.49
6	6.67	6.57	6.61	6.66	6.67	6.68	6.85	6.39	6.59	6.67
7	6.65	6.60	6.63	6.70	6.78	6.49	6.27	6.66	6.58	6.77
8	6.66	6.66	6.69	6.72	6.66	6.56	6.64	6.78	6.66	6.39
9	6.58	6.61	6.67	6.68	6.59	6.70	6.66	6.29	6.36	6.46
10	6.71	6.66	6.65	6.29	6.64	6.38	6.70	6.45	6.48	6.66
TOTAL:	66.45	66.31	66.32	65.92	66.01	66.08	66.11	65.38	65.14	66.07
MEDIA (X)	6.64	6.63	6.63	6.59	6.60	6.60	6.61	6.54	6.51	6.60
RANGO (R)	0.09	0.11	0.10	0.43	0.40	0.21	0.58	0.43	0.34	0.38



CAPACIDAD DEL PROCESO

LIMITES PARA VALORES MEDIOS DE ESPESOR

$$(\bar{X} - R)$$

$$\bar{X} = \frac{\sum_{i=1}^n X_i}{n} = 6.6$$

$$\bar{R} = \frac{\sum_{i=1}^n R_i}{n} = 0.31$$

$$LSC\bar{X} = \bar{X} + A_2\bar{R} = 6.6 + 0.308 \times 0.31 = 6.69$$

$$LIC\bar{X} = \bar{X} - A_2\bar{R} = 6.6 - 0.308 \times 0.31 = 6.50$$

$$LSCR = D_4\bar{R} = 1.777 \times 0.31 = 0.55$$

$$LICR = D_3\bar{R} = 0.223 \times 0.31 = 0.069$$

SIENDO: D_4 , D_3 Y A_2 VALORES CONSTANTES (VER TABLA 1)

I. TABLA DE CONSTANTES PARA EL CALCULO DE
LOS LIMITES DE CONTROL Y LA DESVIACION ESTANDAR ESPERADA (σ)

TAM. DE MUESTRA	A ₂	D ₄	D ₃	A ₁	B ₄	B ₃			d ₂	C ₂
2	1.880	3.267		2.659	3.267		1.880	2.660	1.128	0.7979
3	1.023	2.574		1.954	2.568		1.187	1.772	1.693	0.8862
4	0.729	2.282		1.628	2.266		0.796	1.457	2.059	0.9213
5	0.577	2.114		1.427	2.089		0.691	1.290	2.326	0.9400
6	0.483	2.004		1.287	1.970	0.030	0.548	1.184	2.534	0.9515
7	0.419	1.924	0.076	1.182	1.882	0.118	0.508	1.109	2.704	0.9594
8	0.373	1.864	0.136	1.099	1.815	0.185	0.433	1.054	2.847	0.9650
9	0.337	1.816	0.184	1.032	1.761	0.239	0.412	1.010	2.970	0.9693
10	0.308	1.777	0.223	0.975	1.716	0.284	0.362	0.975	3.078	0.9727
11	0.285	1.744	0.256	0.927	1.679	0.321			3.173	0.9754
12	0.266	1.717	0.283	0.886	1.646	0.354			3.258	0.9776
13	0.249	1.693	0.307	0.850	1.618	0.382			3.336	0.9794
14	0.235	1.672	0.328	0.817	1.594	0.408			3.407	0.9810
15	0.223	1.653	0.347	0.789	1.572	0.428			3.472	0.9823
16	0.212	1.637	0.363	0.763	1.552	0.448			3.532	0.9835
17	0.203	1.622	0.378	0.739	1.534	0.466			3.588	0.9845
18	0.194	1.608	0.391	0.718	1.518	0.482			3.640	0.9854
19	0.187	1.597	0.403	0.698	1.503	0.497			3.689	0.9862
20	0.180	1.585	0.415	0.680	1.490	0.510			3.735	0.9869
21	0.173	1.575	0.425	0.663	1.477	0.523			3.778	0.9876
22	0.167	1.566	0.434	0.647	1.466	0.534			3.819	0.9882
23	0.162	1.557	0.443	0.633	1.455	0.545			3.858	0.9887
24	0.157	1.548	0.451	0.619	1.445	0.555			3.895	0.9892
25	0.153	1.541	0.459	0.606	1.435	0.565			3.931	0.9896

10. Friabilidad (% de polvo de desgaste)

	MUESTRA INICIAL	MUESTRA FINAL
A	0.670 %	0.651 % 0.663 % 0.672 %
$\bar{X} = 0.664 \%$ $\sigma = .0095 \%$ C.V. = 1.4287 %		
B	0.663 %	0.610 % 0.732 % 0.651 %
$\bar{X} = 0.664 \%$ $\sigma = 0.05$ C.V. = 7.63		
C	0.689 %	0.632 % 0.598 % 0.654 %
$\bar{X} = 0.643 \%$ $\sigma = 0.038 \%$ C.V. = 5.94		

11. Tiempo de Desintegración:

TIEMPO	LOTES		
	A	B	C
Inicial	15 minutos	16 minutos	21 minutos
	20 minutos	18 minutos	17 minutos
	18 minutos	23 minutos	19 minutos
Final	18 minutos	20 minutos	16 minutos
	16 minutos	19 minutos	18 minutos
	15 minutos	23 minutos	20 minutos
$\bar{X} =$	17 minutos	19.8 minutos	18.5 minutos
$\sigma^2 =$	2.0000	2.7868	1.8708
C.V. =	11.7647	14.0514	10.1125

12. Disolución

LOTE MUESTRA	A %	B %	C %
1	96.5	89.7	97.6
2	93.0	93.0	94.6
3	95.2	91.3	93.0
4	91.0	94.7	97.0
5	95.0	92.5	95.8
6	94.7	93.8	96.2
$\bar{X} =$	94.2	93.4	95.7
$\sigma =$	1.9418	1.9983	1.6769
RSD =	2.0606	2.1403	1.7522

13. Uniformidad de Contenido

FARMACO I

LOTE MUESTRA	A %	B %	C %
1	101.52	97.05	97.56
2	99.86	97.58	98.22
3	101.53	98.30	97.32
4	101.26	98.17	96.69
5	101.03	98.04	103.08
6	100.77	98.26	96.76
7	101.01	98.15	98.37
8	101.34	98.30	97.40
9	100.53	98.78	96.45
10	99.63	98.52	100.01
\bar{X} =	100.85	98.115	98.186
σ =	0.6629	0.4860	2.099
RSD =	0.6573	0.4954	2.0471

IV. DISCUSION DE RESULTADOS

Uniformidad de Contenido:

De acuerdo a los resultados obtenidos se observan en los tres lotes que tanto el fármaco I como el fármaco II a los 15' y 20' no se encuentran bien mezclados, esto puede ser porque la forma y superficie de las partículas afectan el flujo del lecho y así las esféricas tienden a fluir con más facilidad que las irregulares. Estas últimas tienen tendencia a formar racimos o agregados diversos mezclándose mal con los de otro formato.

También es importante la distribución del tamaño de partícula ya que a igual densidad son las que determinan la magnitud de las fuerzas gravitacionales (antimezcla) y las de inercia.

Continuando el mezclado se llega a un tiempo en el cual se produce la mezcla y esto resulta a los 30'.

Densidad Aparente:

De acuerdo a los resultados obtenidos de densidad aparente, se observa que la variabilidad es pequeña, esto es muy importante ya que cuando la diferencia de los materiales es grande, puede ocurrir segregación.

Contenido de Humedad:

La mezcla se pudo granular con facilidad; por lo tanto se evitaron ulteriores dificultades como es la incorrecta disgregación del gránulo.

Además se encontró que la humedad más adecuada para comprimir el gránulo oscila entre 2% y 3% de contenido de agua.

Si la humedad estuviera arriba del 3% se produciría una aglomeración de los granulos en la tolva dando lugar a un flujo malo, además saldría un comprimido que se deshace a la menor manipulación. Si fuera un granulado con poca cantidad de agua, estaría seco y provocaría finalmente segregación de la mezcla por retención de finos. Por tanto la cantidad de humedad óptima para el granulado es muy importante.

Uniformidad de Contenido (mezcla lubricada)

En los resultados obtenidos se puede decir que el tiempo de mezclado final de 20' es el adecuado, ya que el % de fármaco I y II tienen una variabilidad mínima y además están cercanos al 100% en este caso es importante la distribución del tamaño de partícula ya que esta determina la magnitud de las fuerzas gravitacionales (antimezcla) y las de inercia.

Variación de Peso:

Como se observa en las gráficas el proceso se encuentra bajo control. Las gráficas no presentan ni tendencias, ni carreras; además la variabilidad natural (obtenida) es menor a la variabilidad permitida (límites de especificación). Esto se debe a que los comprimidos tienen peso individual razonablemente igual, ya que la constancia de la dosis hace que el peso no se desvíe de los límites estipulados.

Tampoco hay desviación mayor, ya que el granulado es homogéneo, es decir, el fármaco está en el distribuidor de manera uniforme. La carta nos sirve para detectar causas asignables de variación dentro de las muestras y complemente la carta para valores medios la cual como se sabe detecta causas asignables entre muestra y muestra.

También se puede decir que la poca variación de peso se debe a que el tamaño de gránulo es el adecuado; las dimensiones promedio deben de ser congruentes con el tamaño del comprimido y con la velocidad de la máquina (en este caso se trabajó a velocidad de 10 rpm.)

Dureza:

Respecto a la dureza se puede decir que cumple con las especificaciones establecidas, esto es muy importante ya que la dureza es una cualidad de la superficie, según sea su valor podrá o no resistir las manipulaciones del envasado, transporte, etc.

La poca variación de dureza se debe a la correcta aglutinación, lo cual no permite que haya un alto porcentaje de finos, las partículas se encuentran aglomeradas adecuadamente.

Espesor:

Es necesario tener datos individuales ya que el diámetro no debe de variar sensiblemente observándose el resultado de la elasticidad del gránulo, ya que el diámetro varía con el tiempo por histeresia.

La altura se debe de registrar en cartas de control para observar los datos sucesivos obtenidos, la variación de la altura indica mala alimentación de la matriz, y esto nos traería como consecuencia cambios en el tiempo de desintegración y en la dureza.

Tiempo de Desintegración:

Se observa en los resultados que la disgregación del comprimido se realiza

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

dentro del término estipulado. El tiempo de desintegración es una comprobación importante en un comprimido ya que la velocidad con que opera está desintegración tiene un óptimo que es función de la finalidad terapéutica buscada (es el comienzo de la historia de la absorción).

Disolución:

Se puede decir que no hay problemas de disolución ya que cumple con los requisitos de la USP, lo cual indica que el % de principio activo liberado no debe ser menor del 80% y esto se debe al tiempo correcto de mezclado y a la cantidad de desintegrante en la formulación.

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

V. CONCLUSION

La validación permite la confiabilidad, reproducibilidad y efectividad de cualquier operación efectuada en equipos o procesos y que se encuentran bajo control.

El proceso de validación produce menos reprocesos, pérdidas y evita rechazos, asu vez permite la optimización del mismo y el aseguramiento de la calidad en el producto terminado.

Un comité de validación está formado por el personal de las areas de Producción, Control de Calidad, Mantenimiento y un Coordinador de Validación; por lo tanto cualquier cambio deberá ser discutido por dicho comité.

El Coordinador establecerá el programa de validación junto con el Comité y es el responsable de que se lleve a cabo.

Un programa de validación no termina nunca, ya que es necesario seguir haciendo revalidaciones, para detectar cualquier variación en los parámetros del proceso si los hubiera o tener la seguridad de que se ha incrementado la confiabilidad en el producto.

El personal juega un papel muy importante, por ello es necesario la calificación de este por medio de entrenamiento y experiencia, ya que si no está debidamente entrenado puede invalidar el trabajo y por tanto no habría éxito en el programa de validación.

Por medio del programa de validación se determinaron en este estudio, las variables que deberían de ser controladas durante el proceso, las cuales servirán como herramientas para asegurar una producción homogénea y que el producto se encuentre bajo control.

De acuerdo a los datos obtenidos de uniformidad de contenido, se observa que hay una distribución uniforme de todos los ingredientes lo cual está relacionado con el tiempo de mezclado, por lo tanto cumple con las especificaciones establecidas, además se certifica que el equipo cumple con sus condiciones de operación.

El porcentaje de humedad fue el adecuado ya que no se presentaron problemas de pegado de punzones, por lo tanto cumple con las especificaciones.

Conforme a los resultados obtenidos de variación de peso, se puede concluir que no hubo problemas con el mezclado pobre o inadecuado, flujo de gránulo pobre y que el tamaño del tamiz fue el adecuado, lo mismo que la distribución de gránulos ya que la variación de peso no excede de los límites que marca la USP, en este caso es del 5%, ya que el peso de la tableta es mayor de 324 mg.

De acuerdo a los resultados obtenidos de dureza se puede decir que cumple con las especificaciones preestablecidas, no habiendo mayor variación, ni presentarse comprimidos duros o blandos que afecten a la friabilidad, espesor, desintegración y disolución del producto.

Como no hubo presión excesiva en la tableteadora, aglutinación insuficiente, ni % de humedad inadecuado, la friabilidad cumple con las especificaciones no presentándose tabletas astilladas, agrietadas o rotas durante el proceso de acondicionamiento.

Por lo tanto, podemos concluir que el producto se encuentra bajo control, cumpliendo con las especificaciones de los parámetros con los cuales fue diseñado y desarrollado. Además de llevarse a cabo el proceso con repetibilidad.

Cualquier cambio en la formulación, equipo o en el proceso de manufactura deberá ser nuevamente validado.

El control estadístico deberá usarse para alcanzar la mejora continua de los procesos, la cual se deriva del uso permanente de las cartas de control, de su adecuada interpretación y del uso de la información.

El control estadístico de proceso se enfoca a la prevención del problema, en lugar de su detección.

VI. BIBLIOGRAFIA

VI. BIBLIOGRAFIA

1. Code of Federal Regulations Good Manufacturing Practices, Food and
and Drug Administration. Part II Friday 29, 1978. Part 211 Subpart
F Section 211.100
2. Fry E.M.
General Principles of Process Validation
Pharmaceutical Engineering May-Jun. 1984. p.p. 33-36
3. C.G. Chapman
"The Part Approach to Process Validation", Pharm.Technol., Vol. 8
No.12, Dic., 1984 p.p. 22+ (8p)
4. J.Cemeli,
"La Validación: Una Filosofía y un Sistema", Conferencia de la A.E.F.
I. (Pamplona, España), jun., 20 y 22, 1985, p.p. 220-226.
5. J.D. Nally
Validation Guideliness - Industry Perspective
Pharm.Eng. 21 May-Jun., 1984 p.p. 21+ (6p.)
6. L.Villafuerte
"La Práctica de la Validación", Colegio de la Farmacia, Abr. 25 y 26,
1986.
7. C.G. Broker
Pharmaceutical Engineering, 1 (1), 18 (1980)
8. Hugh O'Neill
"The Quest for Quality, 1: How to Remove Rejects"
Management Today, July, 1981, p.p. 71-74.
9. Hall, P., Eates, G.K., Fleming, T.C., Linton, E.

VI. BIBLIOGRAFIA (cont...)

10. R.E. Bremer
J.Parenteral Science & Technology
Vol. 36 No. 5, 1982, p 193
11. The United States Pharmacopeia, Twentieth Revision
Page 5, 1980.
12. 4th. European Seminar on Quality Control in the Pharmaceutical
& Cosmetic Industries, September 25/26 1980, University of Ge-
neva, Switzerland, Page 16
13. K.Lockyer & J.Oakland,
"The Quest for Quality, 2: How to Sample Success"
Management Today, July, 1981, pages 75-77.
14. C.G. Broker
Pharmaceutical Engineering, Vol. 1, No.1, pages 18 ff (1980)
15. The United States Pharmacopeia, Twentieth Revision
Page 1039 (1980).
16. Federal Register, Vol. 43 No. 190, September 29, 1978
17. K.G. Chapman
A Suggested Validation Lexicon
Pharm. Technology August, 1983
18. K.G. Chapman
The Par Approach to Process Validation
Pharm. Technol. Dic., 1984
19. B.T. Loftus, P.A. Nash
"Pharmaceutical Process Validation" Ed. Marcel Dekker, Inc., U.S.A.
1984 Vol. 23, page 277.

VI. BIBLIOGRAFIA (cont...)

20. E.L. Grant
"Statistical Quality Control", McGraw Hill, N.Y. 3a. Ed. 1964
21. J.R. Berry
"Practical Process Validation of Pharmaceutical Products"
Vol. 139, No.3 Sep. 1986, p.p. 39 (4p)
22. J.Cemeli
"La Validación: Una Filosofía y un Sistema", Conferencia de la
A.E.P.I. (Pamplona, España), jun., 20 y 22, 1985, p.p. 220 a
226.
23. J.Sharpe
"Process Validation", Manufacturing Chemist, Ago., 1983, p.p.
33 y 34.
24. T.E. Byers
"Validation - A Systematic Approach to Quality Assurance", Pharm.
Tech. Conference, p.p. 270-278.
25. Guideline on General Principles of Process Validation Working
Draft Revised March 1984.
Prepared by: Center for Drugs & Biologics and Center for Devices
& Radiological Health, Food and Drug Administration.