

N°/65
2E1



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

“GUIAS PARA LA VALIDACION DEL PROCESO
DE MANUFACTURA DE UN COMPRIMIDO POR
VIA HUMEDA”

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICO FARMACEUTICO BILOGO
ORIENTACION FARMACIA
P R E S E N T A:
ROCIO ARACELI URIBE RUBIN



México, D. F.

1992

FALLA DE ORIGEN



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.

"GUIAS PARA LA VALIDACION DEL PROCESO DE MANUFACTURA
DE UN COMPRIMIDO POR VIA HUMEDA"

I N D I C E

Introducción y Objetivos.....1

CAPITULO I

GENERALIDADES

1.0 Marco Histórico3

1.1 Objetivos de la Validación.....5

1.2 Razones para validar un proceso.....5

1.3 Beneficios de la Validación.....8

1.4 Importancia de la validación de procesos.....6

1.5 Definiciones de validación.....9

1.6 Tipos de Validación.....10

1.7 Prerequisitos para la Validación.....13

1.8 Responsabilidad del comité de validación.....14

1.9 Validación en el desarrollo.....14

1.10 Validación en la producción y controles de calidad.....15

1.11 Procedimiento.....15

1.12 Optimización.....15

1.13 Delimitación entre Optimización
y controles en el proceso.....16

1.14 Elementos de la Validación.....16

1.15 Pasos a seguir en la Validación de Procesos.....17

1.16 Etapas en la Validación de Procesos.....18

1.17 Validación de Formas Farmacéuticas Sólidas no Estériles....22

CAPITULO II

GENERALIDADES DE TABLETAS

2.0	Caracterización de polvos.....	26
2.1	Aspectos Generales de Tabletas.....	30
2.2	Componentes de Tabletas.....	30
2.3	Tabletas Comprimidas.....	32
2.4	Métodos de Preparación de Tabletas.....	34
2.5	Propiedades que debe cumplir una Tableta.....	36

CAPITULO III

OPERACIONES UNITARIAS

3.0	Operaciones Unitarias Farmacéuticas.....	37
3.1	Calificación Operacional de Equipos.....	41

CAPITULO IV

PARTE EXPERIMENTAL

4.0	Plan de Trabajo.....	44
4.1	Parte Experimental.....	47
4.2	Protocolo General.....	62
4.3	Resumen por Fase.....	65
4.4	Protocolo de Calificación Operacional de Equipos.....	69
4.5	Resumen de Calificación Operacional.....	88
4.6	Protocolo de Fase I Diagnóstico.....	91
4.7	Resumen Fase I Diagnóstico.....	109
4.8	Protocolo Fase II	
	2B Elaboración de la Pasta de Almidón.....	112
4.9	Resumen de Fase II	
	2B Elaboración de la Pasta de Almidón.....	117

4.10	Protocolo Fase III	
	3B Mezclado de los Constituyentes Secos.....	120
4.11	Resumen de Fase III	
	3B Mezclado de los Constituyentes Secos.....	125
4.12	Protocolo de Fase IV	
	4B Granulación (Humectación).....	130
4.13	Resumen Fase IV	
	4B Granulación (Humectación).....	137
4.14	Anexo 1 Protocolo Fase 5 B.....	141
4.15	Anexo 2 Protocolo Fase 6 B.....	144
4.16	Anexo 3 Protocolo Fase 7.B.....	147
4.17	Anexo 4. Protocolo Fase 8 B.....	149
4.18	Diagramas Anexos.....	153
4.19	Discusión de resultados	156
4.20	Conclusiones.....	158
4.21	Sugerencias.....	159

CAPITULO V

APENDICES

5.1	Procedimiento para determinar Tamaño de partícula.....	161
5.2	Procedimiento para determinar Volumen Aparente.....	164
5.3	Procedimiento para determinar Velocidad de Flujo.....	166
5.4	Procedimiento para determinar Angulo de Reposo.....	168

CAPITULO VI

6.0	Glosario.....	171
6.1	Bibliografía.....	175

INTRODUCCION

INTRODUCCION

Uno de los objetivos principales de un profesionista farmacéutico, es lograr que los medicamentos elaborados, cumplan con las necesidades requeridas de calidad, eficacia terapéutica, seguridad y confianza para el consumidor.

Para lograr este objetivo, es indispensable, planear correctamente una serie de actividades, como la selección del personal ampliamente capacitado, los equipos que van a ser utilizados para la manufactura del producto, deben estar calificados operacionalmente, ya que una falla en el equipo podría causar graves daños en la calidad del producto, o detener la productividad.

Existen muchas formas farmacéuticas en el mercado actual, de las cuales las tabletas son la forma farmacéutica más empleada, desde hace ya varios años, porque ofrece múltiples ventajas, especialmente su vía de administración.

La finalidad de obtener medicamentos cada vez mejores ha sido reforzada por medio de la investigación farmacéutica, en la cual se estudian día con día las variables involucradas en los procesos de fabricación de tabletas, para facilitar su manufactura, conservar las propiedades de los principios activos y por lo tanto, mantener y mejorar la calidad final del producto, esta calidad se verifica, mediante el uso de técnicas analíticas validadas que nos proporcionen resultados precisos y exactos, por el empleo práctico de métodos de manufactura reconocidos como correctos y efectivos.

Un aspecto de importancia central en el empleo de técnicas y procedimientos de fabricación es la validación. Programa mediante el cual se genere evidencia documentada que certifica que dicho proceso se desarrolla de manera segura, eficaz y reproducible.

El tema central de este trabajo, es proporcionar los lineamientos a seguir en una "Guía para la Validación del Proceso de Manufactura de un Comprimido por Vía Humeda", y el objetivo principal es controlar la fabricación, obteniéndose un producto que sea confiable, reproducible y de calidad apropiada.

Para conseguir éste objetivo, es indispensable controlar desde la recepción de las materias primas, hasta la distribución del producto terminado.

Es importante para el control, que las características iniciales de las materias primas proporcionadas por los proveedores sean óptimas, ya que influyen en la calidad del producto terminado.

La maquinaria también juega un papel muy importante, por lo que debe verificarse su correcto funcionamiento continuamente así como contar con programas con programas de mantenimiento correctivo y preventivo.

Los procedimientos de manufactura deben ser estandarizados, para evitar posibles variaciones dentro del mismo, así como también deben ser fácilmente comprensibles para poder efectuar la operación con efectividad y reproducibilidad.

Cabe mencionar que el buen desempeño en la elaboración de productos farmacéuticos depende también en gran parte que el personal sea previamente calificado y que lleve a cabo "Buenas Prácticas de Manufactura" para poder lograr el éxito en un programa de validación.

Aún después de realizar la distribución, se debe tener la certeza de que los productos son efectivamente satisfactorios para el consumidor, ya que se obtuvieron productos de calidad.

C A P I T U L O I

1.0 MARCO HISTORICO

Los antecedentes históricos de un Proceso de Validación, se iniciaron en el año de 1906, cuando el gobierno de los Estados Unidos de America confirmó las denuncias de adulteración en el envasado de carnes, creando la Food and Drug Administration (F.D.A.) con la finalidad de controlar los alimentos y medicamentos. Las intoxicaciones mortales por ingestión de un elixir de Sulfanilamida con dietilenglicol como excipiente, originaron que en 1938, la F.D.A. dictaminara en el acta correspondiente el condicionamiento de la seguridad del medicamento.[1]

Durante muchos años las regulaciones de la F.D.A. en cuanto al control de los medicamentos, consistieron únicamente en la toma y análisis de muestras para control, con la finalidad de verificar si estos cumplían con las especificaciones analíticas establecidas. Es decir solo se hacían determinaciones acerca de la calidad, pero no se investigaba sobre los factores que podrian influir en la misma. Durante este periodo las inspecciones en las Plantas de elaboración eran muy escasas y la documentación de los procesos incompleta.

El impacto ocasionado en la opinión pública acerca de los efectos secundarios de la Talidomida y las intoxicaciones originadas por contaminación cruzada durante el proceso de fabricación y acondicionamiento de Penicilina y Dietilestilbestrol originaron que en 1962, en el Congreso Americano aprobara las encomiendas Kefauver -

Harris al acta Drug and Cosmetic de la F.D.A. y se promovieran las bases de las "Current Good Manufacturing Practices" (CGMP's) que permiten conceptuar el rechazo de un medicamento si las condiciones de elaboración no son las mínimas aceptables.[1][2]

En 1967 se solicitó a la Organización Mundial de la Salud (O.M.S.) el establecimiento de unas normas de fabricación y de control que garantizaran la seguridad del medicamento elaborado y se recomendó la aplicación de dichas normas a todos los estados miembros de la Organización.[2]

A principios de 1970 la detección de contaminaciones bacterianas en algunas unidades de soluciones parenterales de gran volumen, sometidas a un control de proceso de esterilización, debidamente complementado y por otra parte, la falta de homogeneidad de contenido observando en cierto número de comprimidos de Digitoxina y Corticosteriodes, entre otros, evidenció que no bastaba con demostrar la seguridad del lote, por el análisis representativo de la muestra final, sino que había que asegurar la calidad durante todo el proceso.[2]

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.[2]

En la revisión de las normas Good Manufacturing Practices (GMP's) , propuesta por la F.D.A en 1976 con el fin de actualizarlas y garantizar la calidad en los productos, apareció por primera vez el concepto de Validación aplicado a un proceso, concerniente a la esterilización. Esta exigencia, quedó definida y estructurada en la normativa en 1976, siendo objeto de diferentes estudios.

En base al interés e importancia del tema, la F.D.A. estableció en 1983 directrices informativas más flexibles que una norma legal, las cuales orientan acerca de la validación de procesos en la Industria Farmacéutica.[1]

En el año de 1983 los procesos no asepticos empiezan a ser validados al igual que los sistemas relacionados con computadoras como puede apreciarse hoy en día la validación forma parte esencial de la Industria Farmacéutica.

1.1 OBJETIVOS DE LA VALIDACION

Con la validación debe demostrarse que un procedimiento determinado, realizado bajo condiciones de producción o control apropiadas, conduce con seguridad a un producto que corresponde a las especificaciones establecidas.[11]

La validación representa una revisión sistemática del procedimiento de las instalaciones mecánicas y de las condiciones de producción y control.[11]

1.2 RAZONES PARA VALIDAR UN PROCESO

Existen muchas razones para validar un proceso: [24][21][18]

- 1) Para cumplir con las reglamentaciones gubernamentales, estipulado en las "Buenas Prácticas de Manufactura" vigentes para productos farmacéuticos y por lo tanto se aplica a la fabricación de medicamentos. Uno de los puntos en los cuales las reglamentaciones son más insistentes, es en la elaboración de manuales claramente escritos, actualizados sobre toda técnica, procedimiento o proceso efectuado en una industria farmacéutica, y de esta manera tener toda operación bajo control y será necesario dar instrucciones escritas o de manufactura, mantenimiento y limpieza de equipo, de control, muestreo de materias primas, materiales de empaque, graneles, semi--

terminados y terminados. Estas regulaciones subrayan la necesidad de un programa que provea confianza y seguridad en el proceso. Esta confianza puede asegurarse y verificarse únicamente por la validación del proceso. El Aseguramiento de Calidad y las Buenas Prácticas de Manufactura deben manejarse conjuntamente y no de manera aislada, ya que forman parte de un solo contexto.

2) Aseguramiento de Calidad. Los principios básicos del aseguramiento de la calidad que deben seguirse por un fabricante de medicamentos son:

1.- Deben designarse las características del producto con visión a que el producto sea seguro, eficaz y tenga las restricciones requeridas.

2.- La calidad de un producto no puede demostrarse mediante una inspección final del producto. Ya que no se pueden justificar las fallas en el equipo, sistemas, instalaciones o en el personal encargado de elaborar el producto. Para lo cual es indispensable establecer controles en el proceso de manufactura y de este modo lograr la reproducibilidad de las condiciones. Existen varios factores que pueden afectar la calidad de un producto, hay varias causas que pueden acarrear fuentes de error en la fabricación de un producto:

Materias primas y material de empaque:

- a) Diferentes proveedores del mismo material.
- b) Diferentes lotes del mismo proveedor.

Equipo e instalaciones:

- a) Diferentes máquinas para un mismo proceso.
- b) Deficiencia en el ajuste de la máquina.
- c) Desgaste.

- d) Mantenimiento preventivo inadecuado.
- e) Condiciones de trabajo inadecuadas.

Procedimientos:

- a) No claros.
- b) Inadecuados.
- c) Inespecíficos.

Personal:

- a) Capacitación inadecuada
- b) Falta de interés.
- c) Negligencia, fatiga o descuido.
- d) Comunicación y cooperación deficientes.

3) Reducción de costos.

La experiencia y conciencia han demostrado que un proceso validado es más eficiente y que produce menos reprocesos, pérdidas, etc. Por todas estas razones es indispensable validar un proceso, ya que mediante ésta se puede lograr que un proceso sea consistente, reproducible, confiable, y de esta forma lograr la ventaja comercial del producto asegurando su confiabilidad y conseguir de esta manera beneficios comerciales tangibles. Dentro del marco de la validación debe tenerse en cuenta el costo en el tiempo y dinero, pensando siempre como objetivo en la calidad del medicamento.[11]

1.3 BENEFICIOS DE LA VALIDACION DE PROCESOS

1. Control del proceso.
2. Se puede asegurar y garantizar la calidad del producto.
3. Poder competir con el mercado.
4. Reducción de costos (reducción de horas máquina y horas hombre).
5. Optimización de procesos.
6. Aumento de la Productividad.
7. Satisfacer los requisitos establecidos oficialmente.
8. Reducción de rechazos y reprocesos.
9. Menos quejas en fallas relacionadas con el proceso.
10. Lograr que los equipos funcionen de manera más eficiente.
11. Fácil mantenimiento preventivo de equipo.
12. Lograr que el operador tenga más conocimiento del proceso.
13. Automatización del proceso.

1.4 IMPORTANCIA DE LA VALIDACION DE PROCESOS.

De un medicamento se espera que contenga los Principios Activos correctamente dosificados y los excipientes y coadyuvantes adecuados que faciliten su administración en la forma farmacéutica más conveniente. Esto se logra mediante la Validación de Procesos.

La Validación de Procesos está implícita como un requisito que debe ser cumplido por parte de los Laboratorios Farmacéuticos y que depende de la Ley General de Salud y de las Buenas Prácticas de Manufactura. Es muy importante mantener y mejorar la calidad de sus productos, así como también incrementar la productividad y disminuir costos.

El que un producto mantenga o mejore su calidad, obedece a que en el mercado existen numerosas formas farmacéuticas, que contienen el mismo principio activo, mecanismo de acción, aplicación y uso, por lo cual este producto estará constantemente en competencia, y por esta razón se deberá obtener un producto de óptima calidad y por tanto deberá cumplir con las especificaciones que son requeridas por los organismos regulatorios del Sector Salud.

1.5 DEFINICION

Existen varias definiciones de validación:

"Es el establecimiento de evidencia documentada, la cual provee con un alto grado de garantía que un proceso específico producirá consistentemente un producto que cumple con las especificaciones y atributos predeterminados".

De acuerdo con el Metodo científico se establece que a través de documentación se permite la confiabilidad y efectividad de cualquier operación efectuada en equipos o procesos y que se encuentren bajo control.

La palabra validación en la terminología farmacéutica ha sido definida universalmente. La definición dada por la F.D.A. es en este momento la más adecuada además de ser utilizada ampliamente: " El proceso de validación es un programa documentado que provee con un alto grado de seguridad que un proceso específico podrá producir en forma homogénea y repetidamente un producto que cumple con las especificaciones y atributos de calidad predeterminados". [3],[4],[5].

Para la Firmsverband se adoptó la definición publicada en 1980 por la Federación Internationale Pharmaceutique (FIP).

"La validación comprende la revisión sistemática de las instalaciones y de las etapas esenciales de trabajo en el desarrollo y producción, inclusive de los controles de los productos farmacéuticos, con el objetivo de asegurarse que pueden ser elaborados con seguridad y que son reproducidos con la calidad deseada si se observan los métodos establecidos de producción y control". La validación constituye un concepto general, que abarca todo el proceso de fabricación y control.[11]

1.6 TIPOS DE VALIDACION

La validación puede clasificarse en:

- 1.- Validación Prospectiva.
- 2.- Validación Retrospectiva.
- 3.- Validación Concurrente.
- 4.- Revalidación.

1.- VALIDACION PROSPECTIVA

Es el tipo de validación que se aplica sobre un proceso cuyo producto involucrado aún no se ha lanzado al mercado, y se refiere a comprobar, que a través de un proceso predeterminado, se obtienen productos con la calidad diseñada.

Suele mencionarse este tipo de validación cuando se logra controlar un proceso ya existente que no había sido controlado.

Para obtener con éxito un programa de validación prospectiva se requiere de un programa organizado y bien planeado.

Un programa efectivo de validación prospectiva deberá estar apoyado por una documentación extensa generada desde el desarrollo del producto hasta la producción industrial, ofreciendo de este modo una historia completa del mismo, que se conoce con el nombre de documentación maestra, y cuenta con reportes, procedimientos, protocolos, especificaciones pertinentes, métodos analíticos y algunos otros documentos críticos pertenecientes a la formulación y el proceso.

2.- VALIDACION RETROSPECTIVA

Es la evidencia documentada, basada en los datos acumulados de producción, análisis y control de que un producto está siendo fabricado con efectividad.[6]

La validación retrospectiva abarca situaciones donde un producto se elabora sin proceso de documentación validado, depende de un registro acumulado de datos históricos de los procesos tales como: tiempos de mezclado, equipo utilizado, especificaciones, etc.[3]

Es el tipo de validación que se aplica a procesos cuyo producto ya se encuentra en el mercado, es la validación de un proceso la cual se realiza sobre condiciones de operación y controles analíticos acumulados a lo largo de la fabricación de un producto. El hecho de tener productos que cumplan con las especificaciones de calidad oficiales, no constituye haber validado un proceso, ya que aunque es posible validar un proceso con el análisis histórico de información, se necesita trabajar un tiempo razonable bajo condiciones correctas de manufactura y tener una completa documentación correspondiente de por lo menos 7 lotes de producto, fabricados bajo las mismas condiciones.

Este tipo de validaciones se apoya en los datos acumulados del producto a través del tiempo de permanencia en el mercado.

3.- VALIDACION CONCURRENTE:

Este tipo de validación es usual en ciertas situaciones excepcionales, tales como una escala inicial de un proceso de fabricación, en lotes de reproceso y en operaciones tempranas de un proceso continuo. Es decir, que se utiliza en lotes pequeños, generalmente cuando se evalúan pruebas piloto.

4.- REVALIDACION

La repetición parcial o total de un programa de validación con arreglo al grado de las alteraciones introducidas en el procedimiento ya validado.

Según la Federación Internationale Pharmaceutique (FIP), por lo general una revalidación es necesaria:

- En caso de modificación de la composición, del procedimiento o del tamaño del lote.
- En caso de cambiar de fabricante o de la calidad de las materias primas.
- En el caso de alteraciones en las instalaciones capaces de influir sobre el proceso.
- En caso de utilizar nuevas instalaciones.
- Cuando se modifican parámetros del proceso.
- Después de revisiones a fondo en máquinas y aparatos.
- Cuando se modifican los métodos de control y finalmente.
- Cuando así lo exijan los resultados de los controles en proceso y los controles finales.

1.7 PREREQUISITOS PARA LA VALIDACION:

Para iniciar efectivamente un programa de validación se requiere:

Contar con un comité de validaciones, que se encargará de planear cual es el proyecto que se va a validar, estableciendo las prioridades de la empresa, y llevará a cabo reuniones para establecer cuales serán los parámetros que se deberán tomar en este proceso, las fases que deberá comprender este proceso, y los pasos críticos en el mismo.

Además se deberá contar con personal calificado, para realizar pruebas a los equipos, procesos y sistemas involucrados en el proceso. Existen algunas fases que son indispensables, antes de que se comience a validar un proceso, como es el caso de la Calificación Operacional.

Es decir, todo trabajo de validación inicia con la comprobación de que los equipos y sistemas involucrados en el proceso funcionan de manera adecuada, esto es; se califica el equipo y sistemas.

Se deberá establecer así mismo cuales son los límites de aceptación en el proceso.

Se deberán simplificar los pasos a seguir en el proceso de manufactura que sean innecesarios.

1.8 RESPONSABILIDADES DEL COMITE DE VALIDACION

Dado que en un proceso farmacéutico intervienen varios departamentos para lograr la producción de un medicamento, es necesario que estos departamentos conformen el grupo o comité de validación. Así pues, éste debe estar formado por miembros de Aseguramiento de Calidad, Tecnología Farmacéutica, Mantenimiento, Compras, Validación e Ingeniería. La responsabilidad para la validación recae sobre la correspondiente unidad que desarrolla o utiliza un proceso de producción o un método de control.

Además de que presupone el conocimiento, experiencia y entusiasmo por parte de cada uno de los miembros del equipo.[17]

1.9 VALIDACION EN EL DESARROLLO

La validación debe iniciarse con el desarrollo de la formulación, cuando se establece la calidad de las materias primas y las condiciones del procedimiento para obtener un producto de óptima calidad. La cual estará dada de acuerdo a su composición establecida, la prescripción de fabricación, las prescripciones de análisis del producto terminado y de las sustancias utilizadas. En la determinación de las tolerancias para los parámetros del proceso deben tomarse en cuenta las condiciones del proceso de producción y control para que en ellos se basen los resultados obtenidos de la validación.

1.10 VALIDACION EN LA PRODUCCION Y CONTROLES DE CALIDAD.

Para reducir el costo laboral en la producción y controles de calidad deben tenerse en cuenta los resultados de validación a partir del desarrollo. Aún cuando al pasar desde la etapa de desarrollo a la etapa de producción resultan muchas veces inevitables alteraciones de las condiciones que no pueden ser validadas durante el desarrollo en forma apropiada no puede renunciarse tampoco a la validación en la producción. Los controles de calidad deben ser evaluados de la misma forma.

1.11 PROCEDIMIENTO

Para alcanzar los objetivos de una validación es necesario, un procedimiento uniforme que sirva para la determinación sistemática de riesgos, permita la comprensión de las decisiones adoptadas y asegure una documentación completa.[11]

Además debe acudirse a los archivos que contienen la información de el pasado, para poder tener de esta forma un antecedente de datos históricos.

1.12 OPTIMIZACION

La optimización de un proceso para una máxima eficiencia dentro de un estándar de calidad es una consecuencia de la validación. La optimización de instalaciones, equipos, sistemas, materiales, etc, trae como resultado un producto que cumpla con las especificaciones de calidad al menor costo. De tal manera que sea tan efectiva o perfecta y útil como sea posible.

1.13 DELIMITACION ENTRE VALIDACION, OPTIMIZACION Y CONTROLES EN EL PROCESO.

La validación debe diferenciarse de la optimización y sus misiones son distintas a las del control del proceso.

La optimización consiste en encontrar las condiciones de operación más apropiadas de un procedimiento o en el desarrollo del mejor método para fabricación y control de un producto final.

La misión de los controles en el proceso consisten en revisar la observancia de las condiciones procesales establecidas y regular el procedimiento. El alcance y tipo de los controles en el proceso son la consecuencia de los resultados de la validación.[11]

1.14 ELEMENTOS DE VALIDACION

El primer paso que se deberá efectuar para llevar a cabo una validación será la elaboración de un PROTOCOLO DE VALIDACION; En el cual se establece un programa definiendo que es lo que se va a realizar, como se van a manejar los datos y cuales son los resultados esperados. El protocolo, es el diseño experimental a seguir, para probar la hipótesis planeada.

Este protocolo de validación, deberá ser elaborado por un equipo multidisciplinario de tal manera que represente las diferentes expectativas y perspectivas de cada uno, enfocados a lograr un objetivo final. [15][21].

Existen muchas formas de elaborar un protocolo, pero básicamente el contenido debe ser el siguiente:

- **Objetivo.** El cual deberá especificar cual es el propósito y las características pertinentes, correspondientes a cada fase del proceso.

- **Metodología.** Deberá describirse de manera detallada la técnica que se va a realizar, así como los parámetros que se tomarán en cuenta para poder especificar los criterios de aceptación involucrados. El protocolo debe especificar el número de replicación de corridas del proceso considerado suficiente para demostrar la reproducibilidad.

- **Resumen.** En éste se reportan los resultados obtenidos, y se realiza una discusión de resultados y conclusiones.

1.15 PASOS A SEGUIR EN LA VALIDACION DE PROCESOS

El primer paso a seguir en la validación de un proceso es:

- Verificar que el equipo involucrado en el proceso haya sido calificado, ya que no es posible comenzar un programa de validación utilizando equipos que funcionando inadecuadamente, y ocasionando que se obtengan resultados erróneos en la validación de un proceso.
- Realizar una calificación del operario, por esto es indispensable que el personal sea capacitado ya que gran parte de un trabajo de validación depende del método de manufactura que se siga y por lo tanto del operador, quien debe seguirlo adecuadamente.
- Verificar que los métodos analíticos que se van a emplear hayan sido validados, para tener la certeza de que los resultados obtenidos son confiables.
- Establecer las especificaciones que deberán ser cumplidas, para las materias primas, materiales de empaque, producto en proceso, producto terminado, así como establecer cuales serán los límites de control.

- Una vez que se establecen estos parámetros, se deberá establecer que es lo que sucedería si alguno sufriera un cambio significativo, para poder controlarse rápidamente, mismos que deberán añadirse a un procedimiento estableciendo cuales serán las condiciones que deberán ser controladas.

- Una vez concluida la validación de un proceso se deberá documentar cada una de las fases correspondientes al proceso.

1.16 ETAPAS EN LA VALIDACION DE PROCESOS

Generalmente las etapas que se siguen en la validación de un proceso son:

1. Estudio detallado del proceso.
2. Elaboración de un diagrama de flujo del proceso.
3. Elaboración de diagramas de Ishikawa.
4. Estructuración del análisis de riesgo.
5. Determinación de las fases que comprenderá el proceso de validación.
6. Elaboración de un protocolo general.
7. Elaboración de protocolos por fases.
8. Desarrollo experimental.
9. Resumen general de la validación del proceso.
10. Conclusiones finales.
11. Protocolo de revalidación.

1. Estudio del proceso.

Como parte inicial de la validación, es indispensable tener el completo conocimiento del proceso a validar. Ya que el comprender perfectamente el proceso facilita la búsqueda de soluciones en los problemas que se presenten en la validación, mediante el análisis de el proceso se pueden conocer los pasos críticos del mismo.

2. Elaboración del diagrama de flujo del proceso.

El primer paso que se debe realizar para una validación es dibujar un diagrama de flujo del proceso de acuerdo a los procedimientos de manufactura vigentes, esto nos permitirá identificar las etapas del proceso que se consideran fundamentales, para definir las condiciones de operación ideales y señalar aquellos controles de proceso y productos en que deben efectuarse.

3. Elaboración de diagramas de Ishikawa:

Denominados también Diagramas Causa-Efecto, permiten desglosar el proceso, en sus diferentes etapas y posteriormente saber cuales son los parámetros que se deben controlar en cada parte del proceso, involucrando todos los aspectos generales del mismo, estableciendo prioridades en la validación del proceso.

4. Análisis de riesgo.

Con la validación debe demostrarse que un método o proceso ofrece de forma reproducible, los atributos deseados. Para crear un método de fabricación y control deben ser investigados los puntos delicados en los que puedan surgir riesgos a causa de etapas del proceso no garantizadas. Para el estudio sistemático de las etapas y determinación de los puntos críticos de las mismas, se realizará en un análisis de riesgo, determinando las etapas críticas del proceso.

Para ésto, se analiza exhaustivamente cada etapa del proceso y recolecta información de las experiencias del presente y del pasado para completar el estudio.

5. Determinación de las etapas que contendrá el proceso:

Una vez que se determina el análisis de riesgo, se procede a determinar cuales serán las fases o etapas que contemplará la validación del proceso.

6. Elaboración del Protocolo General:

En el que se establece el objetivo general del proceso, las etapas que involucrarán el mismo, diagrama de flujo del proceso, los sistemas involucrados en el mismo, el alcance y la justificación del proyecto, diagramas de Ishikawa involucrados, el análisis de riesgo del proceso y autorizaciones correspondientes.

7. Elaboración de Protocolos por Fases:

El protocolo es un documento escrito que debe ser diseñado, de tal forma que sea fácilmente comprensible, por tanto, deberá contener escritura clara, vocabulario sencillo, secuencia adecuada.

Se debe establecer cual es el objetivo por fase, la metodología detalladamente que se va a utilizar, así como los criterios de aceptación involucrados en cada fase.

8. Desarrollo experimental:

En ésta sección se realizará un resumen breve, recopilando todos los datos obtenidos, se analizan los resultados obtenidos, se tabulan, se realizan cálculos y gráficas, de acuerdo al tratamiento estadístico de datos.

9. Resumen general de la validación del proceso:

En el que se describe de manera general un resumen del proceso y cuales fueron sus pasos criticos, las conclusiones de acuerdo a los resultados obtenidos en el proceso global y cuales son las modificaciones que se deberán realizar para su posterior revalidación.

10. Protocolo de revalidación:

Se requiere toda la "Documentación" utilizada para la validación, y de esta forma se facilitará la revalidación, se deberán seguir nuevamente todos los pasos de la validación de procesos.

1.17 VALIDACION DE PROCESOS DE FORMAS FARMACEUTICAS SOLIDAS NO ESTERILES.

Dentro de la industria farmacéutica, una de las etapas de mayor importancia en la fabricación de medicamentos, es el proceso de validación, ya que mediante él se determinan las variables por controlar, con el objeto de garantizar la fabricación consistente de un producto. [21]

En términos generales, las pruebas requeridas para formas farmacéuticas sólidas en un proceso de validación son:

- Contenido de humedad (total volátil) como granulado "seco".
- Uniformidad de contenido en la etapa de mezclado y como forma dosificada final (implica un muestreo en el mezclador en varios puntos y en el lote final).
- Dureza durante la compresión.
- Desintegración y prueba de disolución en los pasos pertinentes
- Friabilidad de las tabletas.
- Variación de peso (muestreo a lo largo del lote).
- Distribución del tamaño de partícula.

MEDICION Y ESPECIFICACION DE LAS VARIABLES DEL PROCESO

Desde el punto de vista general, se requerirá conocer las condiciones de operación de los equipos, servicios y sistemas empleados.

Estas condiciones incluyen el determinar si se trabajara en forma continua o intermitente (por lote), la cantidad de ingredientes añadidos y el método, secuencia y velocidad de acción, las temperaturas de las corrientes de entrada, salida y operación de la mezcla, la velocidad de flujo del medio de calentamiento o enfriamiento, la temperatura y humedad ambiental.

Se hará también una descripción de las especificaciones de equipo, incluyendo el tipo, marca, y su localización, modelo y número de serie, dimensiones, volumen, capacidades mínimas y máximas de operación, tipos y tamaños de los orificios de carga y descarga.

Otro tipo de mediciones requeridas serán las de cada equipo específicamente, de acuerdo a las especificaciones del fabricante, las cuales deben ser verificadas y certificadas por personas competentes en el conocimiento de los equipos.

Específicamente, en el caso de validación de productos sólidos, será necesario conocer las características de los componentes, de productos precursores (como mezclas, granulados y núcleos) así como los equipos involucrados.

CONSIDERACIONES SOBRE LAS CARACTERISTICAS DE PRODUCTOS SOLIDOS.

Para efectuar la validación de los productos sólidos será esencial conocer datos acerca de los principios activos y excipientes tales como:

Proveedor.

Tipo de material (cristalino o amorfo), identidad, pureza, potencia, propiedades de aglomeración.

Concluido esto se diseña un formato para la presentación de resultados.

La revalidación de productos ya existentes, se hará para establecer un punto de partida de las operaciones actuales, como una verificación de que el proceso se encuentra bajo control y que el producto se elaboró según lo especificado en el registro del lote. De este modo la revalidación puede ser histórica y requerir una mínima cantidad de trabajo adicional. Una vez recopilada, esta información deberá ser evaluada y si lo requiere, completada en los casos necesarios. Luego será suficiente el controlar al proceso para asegurar la elaboración del producto de la manera aprobada y bajo las mismas condiciones de operación especificadas.

Esto parece ser complicado en un principio, debido a la cantidad considerable de productos por validar y los requerimientos necesarios para cada uno de ellos.

A continuación se describen algunas formas prácticas de minimizar la tarea de validación de procesos.

Se deben separar los nuevos productos de los ya existentes.

Los nuevos productos deberán incluir directamente su proceso de validación, ya que la metodología deberá especificar la realización de la mayoría de las pruebas, desde las primeras etapas de la formulación y escalación del producto.

El trabajo se deberá realizar a nivel de producción y tendrá como base, los parámetros definidos y calculados previamente.

Para productos no estériles se tendrán disponibles en los archivos, debido a la experiencia de años y ciertas pruebas realizadas con anterioridad.

Se debe recolectar toda la información de la mayoría de las pruebas de validación para poder tener una idea global del proceso.

Se elabora un diagrama de flujo del proceso, indicando cada uno de los pasos a seguir.

Se elaborarán diagramas causa-efecto, que detallen minuciosamente cuales son las etapas críticas del proceso y estableciendo también cuales son los factores que influyen cada una de éstas etapas.

Antes de iniciar cualquier trabajo de validación será indispensable constatar que el equipo funcione correctamente y por ésta razón se realizará una Calificación Operacional del mismo, y de ésta forma se evitará realizar pruebas con equipo que no funciona correctamente, y por lo tanto acarrea errores en las determinaciones efectuadas.

Se evaluarán los Sistemas críticos.

Se establecen las fases que comprenderá el proceso y entonces se elabora un protocolo de cada una de las fases, indicando cuales son los objetivos, la metodología y los criterios de aceptación de cada fase.

Se realiza un resumen de cada una de las fases correspondientes, y se elabora el reporte final al concluir todas las fases.

CAPITULO II

2.0 CARACTERIZACION DE POLVOS

Es muy importante registrar las características macroscópicas del fármaco tales como: apariencia, color, textura, forma, tamaño de partícula, densidad aparente, densidad compactada, y flujo, para establecer bases de comparación de futuros lotes y conocer los factores que pueden ser determinantes al escoger la formulación adecuada. [23]

Por otro lado las tabletas están hechas de partículas sólidas granulares, es de gran interés realizar la caracterización de éstas ya que pueden afectar las propiedades finales de las tabletas, como velocidad de disolución, tiempo de desintegración, tiempo de disolución, porosidad, friabilidad, tendencia al capeado y dureza entre otras.

FLUJO

El flujo de sólidos, es el tiempo que tarda en descargarse una cierta altura una cantidad de polvo ó granulado y se mide en unidades de masa/tiempo (gramo/min., gramo/seg, etc.)

Las características de flujo son importantes, pues sea cual fuere la forma farmacéutica que se va a elaborar con el fármaco, siempre se maneja el polvo en alguno de los pasos de la producción, y conociendo el flujo, se pueden preveer las dificultades en la producción de formas farmacéuticas, ya que si un producto fluye bien no dará problemas durante el mezclado y fluirá bien en cualquier tipo de tolva, por lo que será más fácil su manejo.

ANGULO DE REPOSO

El ángulo de reposo es el ángulo máximo con respecto a un eje perpendicular con el cual una partícula puede permanecer en equilibrio dinámico; es decir, antes de quedar bajo los efectos de

dicho vector y rocar o caer. Por lo tanto las esferas y óvoides, al caer de aristas y caras planas, pueden fluir con mayor facilidad. [26]

Para conocer el ángulo de reposo se sabe que:

$$\tan \theta = h/r$$

donde: h = altura. r = radio.

ver apéndice 5.4

Ángulos de reposo menores de 25° indican que el polvo fluye libremente, de 25° a 55° el flujo es libre, de 55° a 60° indican que el polvo es cohesivo.

El ángulo de reposo se ve afectado por las fuerzas de fricción entre las partículas, el tamaño y forma de éstas, la humedad y uso de lubricantes entre otros. Muchos autores han estudiado estos factores y se ha visto que, por lo general el ángulo de reposo aumenta cuando el tamaño de partícula disminuye, aunque en algunas ocasiones se ha observado que al graficar el ángulo de reposo contra el tamaño de partícula existe un valor mínimo; además se ha encontrado que a medida que aumenta el coeficiente de esfericidad (haciéndose las partículas irregulares), el ángulo de reposo aumenta.

La humedad que contenga el polvo también influye en el ángulo de reposo, y por consiguiente en la velocidad de flujo, pues al aumentar la humedad, los polvos se vuelven cohesivos disminuyendo con esto, el ángulo de reposo.

De los diferentes tipos de fuerzas que actúan entre las partículas sólidas, se pueden identificar las siguientes:

- a) Fuerzas de fricción.
- b) Fuerzas de tensión interfacial.
- c) Fuerzas mecánicas causadas por choques entre las partículas de forma regular.

Con polvos finos ($< 150\mu$), predominan las fuerzas de fricción y de Vander Waals; con partículas más grandes de (150μ), tales como los gránulos producidos por la técnica de vía húmeda, predominan las fuerzas de fricción sobre las de Vander Waals, las fuerzas electrostáticas juegan un papel muy importante al inicio de la formación del gránulo, ya que dependiendo de la cantidad de cargas atractivas o repulsivas pueden ser perjudiciales, ocasionando desde el desmezclado hasta incendios y explosiones.

TAMAÑO DE PARTICULA

Aún más importante que el tamaño nominal o medio de las partículas es la distribución de los tamaños de las partículas en una mezcla. Si se tiene más de un tamaño de partícula, esto conduce a que las partículas por si mismas tiendan a segregarse según sus respectivos tamaños de partícula. En este caso cuando las partículas están fluyendo las más grandes rodarán a suspenderse en la mezcla, mientras que las primeras se asentarán por gravedad.[26]

Se debe conocer la distribución de tamaño de partícula, ya que puede influir en la compactación de los polvos, debido a que si se tiene una dispersión homogénea de tamaño de partícula se facilitará la compactación de los polvos, y en caso contrario entonces se puede afectar en el peso promedio y variación de peso de las tabletas por la falta de uniformidad de tamaño en el polvo. (Revisar apéndice 5.1)

VOLUMEN APARENTE

Es muy importante conocer el volumen aparente, ya que con éste podremos conocer :

La densidad aparente, se define como la masa de polvo dividida por el volumen total ocupado por el mismo incluyendo los poros abiertos y cerrados; depende de la distribución del tamaño de las partículas, la tendencia a adherirse unas con otras y de su forma.

La densidad compactada se conoce como la masa de las partículas dividida por el volumen total empacado, a partir de esta medida se puede conocer el % de compactabilidad, propiedad que indica el grado de fluidez del polvo.

2.1 ASPECTOS GENERALES DE TABLETAS

Las tabletas se pueden definir como formas farmacéuticas sólidas de dosificación uniforme que contienen principios activos y excipientes adecuados, y se preparan por compresión o moldeado.

Las tabletas continúan siendo una forma farmacéutica popular por las ventajas que ofrecen al fabricante (sencillez y economía de la preparación, estabilidad y conveniencia para envasar, transportar y expedir) y al paciente, exactitud de dosis y fácil vía de administración.

Las tabletas existen en forma variable, de acuerdo al objetivo de su utilidad, la mayoría tiene forma cilíndrica aplanada, existen; redondas, ovaladas, cuadradas, triangulares, entre las más comunes. La superficie puede ser plana, redonda, cóncava o convexa, difieren en tamaños y pesos dependiendo de la cantidad de principio activo presente, de las propiedades fisicoquímicas de éste, así como la vía de administración a que estén destinadas.

2.2 COMPONENTES DE TABLETAS

Las tabletas están compuestas por:

Principio activo. Es el responsable de la actividad terapéutica en la forma farmacéutica dosificada, el cual puede tener diferentes características como, solubilidad, polimorfismo, tamaño de partícula compactabilidad, sistema cristalino, de acuerdo a su estructura.

Excipientes ó ingredientes no activos:

En una tableta, además de los ingredientes activos, también pueden incluirse en la formulación aditivos, no tienen actividad terapéutica, pero ayudan a la liberación satisfactoria del principio activo.

Para mejorar el aspecto físico y la estabilidad y contribuir a la desintegración después de su administración, la solubilidad y otras características físicas del fármaco, influyen sobre su disponibilidad fisiológica a partir de una forma farmacéutica sólida. Estas características comprenden el tamaño de partícula, si es amorfa o cristalina, si está o no solvatada y su forma polimórfica. Estos excipientes ayudan a obtener las características físicas y mecánicas aceptables, así como también belleza farmacéutica, peso, etc, en la tableta que facilitan la manufactura.

Entre los excipientes que se utilizan en tabletas se pueden mencionar:

Diluentes. Imparten el peso adecuado, cohesividad en la compactación de los ingredientes, ayudan a evitar posibles incompatibilidades con los demás componentes.

Aglutinante y adhesivo. Excipientes que imparten cohesividad a los polvos, aglutinándolos para la formación de gránulos. Estos últimos fluyen con mayor facilidad en la tolva de alimentación para un llenado uniforme en las cavidades de la matriz de la máquina tableteadora. Los gránulos tienden a atrapar menor cantidad de aire que el polvo en la operación de compresión.

Desintegrante. Excipiente que facilita el rompimiento de la tableta en unidades más pequeñas.

Lubricante. Aumenta las propiedades de flujo de los granulados, previene que el material se pegue a los punzones y a la pared de la matriz, reduce la fricción entre el granulado y la pared de la matriz durante la compresión y eyección.

Excipientes que mejoran las propiedades organolépticas

Colorantes. Confieren color a las tabletas, haciendo su presentación más agradable, además se facilita la identificación del producto.

Saborizantes y endulcorantes. Los endulcorantes imparten el sabor dulce a la formulación, generalmente en el caso de tabletas masticables. Los saborizantes utilizados son variables, de acuerdo a las propiedades que presente el principio activo.

Existen en el mercado numerosos ejemplos de cada uno de los principios activos y excipientes, de tal manera que se procede a escoger la formulación más apropiada.

Una vez obtenida una formulación adecuada se deben evitar las diferencias de lote a lote, lo cual se reduce a un mínimo introduciendo controles apropiados durante el proceso de manufactura e implementando "Buenas Prácticas de Manufactura".

Un comprimido, no sólo depende de la disponibilidad de una formulación clínicamente eficaz, sino también de las materias primas, instalaciones, personal, procesos validados y equipos calificados, envasado y controles que se usan durante la elaboración de éste.

Por esta razón se ha reconocido la importancia que tiene el validar procesos y calificar equipos para lograr la seguridad en la reproducibilidad de las formulaciones.

2.3 COMPRIMIDOS

Para poder hacer formas farmacéuticas sólidas medicinales con diluyentes o sin ellos, mediante compresión, es necesario que el material sea cristalino ó en polvo, que posea ciertas características físicas. Estas características comprenden la amplitud para fluir libremente, aglutinación adecuada y lubricación.

Como la mayoría de los materiales no tienen ninguna de estas propiedades o solo algunas, se han desarrollado métodos para formular y preparar tabletas que imparten características deseables al material que ha de comprimirse para elaborar las tabletas.

Su preparación es un proceso industrial casi en su totalidad y excepcionalmente se pueden elaborar por moldeo según su contenido de principio activo varían de peso y tamaño.

La unidad mecánica básica de todas las máquinas para comprimir tabletas comprende un punzón inferior que encaja en una matriz abajo y en un punzón superior, con una cabeza de la misma forma y dimensiones, que entra en una cavidad de una matriz en el tope una vez que el material ha llenado la cavidad de la matriz. La tableta se forma por la presión aplicada sobre los punzones y después es eyectada de la matriz. El peso de la tableta está dado por el volumen del material que llena la cavidad de la matriz.

En consecuencia, la capacidad de la granulación para pasar libremente a la matriz es importante para asegurar el llenado uniforme y también para el paso del granulado desde la fuente de alimentación a la tolva.

La tableta debe tener buenas características de adhesividad, para evitar que la tableta se rompa con facilidad, y que se deshaga al manipularla.

Como los punzones deben moverse libremente dentro de la matriz y la tableta debe eyectarse con facilidad respecto de las caras del punzón, el material debe poseer cierta lubricación para reducir a un mínimo la fricción y permitir la expulsión de las tabletas comprimidas.

Actualmente desde el punto de vista tecnológico se pretende perfeccionar la producción de tabletas, fabricando equipos más eficaces, así como empleando nuevos materiales para el desarrollo de las formulaciones y las técnicas de manufactura.

2.4 METODOS DE PREPARACION DE TABLETAS

Existen tres métodos generales para preparar tabletas:

1) Método de granulación húmeda.

a) Molienda de los fármacos y excipientes. Este paso puede estar establecido en la prescripción de materia prima.

b) Tamizado de los polvos obtenidos. Este paso puede estar establecido en la prescripción de materia prima.

c) Pesada de los polvos seleccionados.

d) Mezclado de polvos (principio activo, diluyente y desintegrante)

e) Preparación de la solución aglutinante.

f) Adición del aglutinante, para formar el aglomerado.

g) Secado del producto.

h) Tamizado de los gránulos secos.

i) Lubricación.

j) Compresión de la mezcla para formar las tabletas.

2) Método de granulación seca.

- a) Molienda de los fármacos y excipientes. Este paso puede estar establecido en la prescripción de materia prima.
- b) Tamizado de los polvos obtenidos. Este paso puede estar establecido en la prescripción de materia prima.
- c) Pesada de los polvos seleccionados.
- d) Mezclado de polvos (principio activo, diluyente, desintegrante y aglutinante)
- e) Precompresión.
- f) Fractura y tamizado de las tabletas precomprimidas.
- g) Lubricación.
- h) Compresión de los constituyentes para formar la tableta.

3) Compresión directa.

- a) Molienda de fármacos y excipientes.
- b) Tamizado de polvos obtenidos.
- c) Pesada de polvos seleccionados (principio activo, diluyente, desintegrante y aglutinante sólido).
- d) Lubricación.
- e) Compresión de la mezcla a tabletas.

Estos son los métodos generales de fabricación de tabletas, existen otros que son derivados de éstos.[16][19]

2.5 PROPIEDADES QUE DEBE CUMPLIR UNA TABLETA

- **Presición de dosis.** Los lotes deberán presentar uniformidad de peso y contenido de principio activo.
- **Debe presentar resistencia física,** es decir, ser lo suficientemente fuerte, para permitir el manejo en la producción, acondicionamiento, almacenamiento y uso.
- **Debe mantener adecuada estabilidad fisicoquímica de los ingredientes** durante el periodo de almacenamiento.
- **Debe estar libre de defectos tales como:** raspaduras, roturas, manchas, contaminaciones y decoloraciones.
- **Aspecto elegante, características de color, forma y marca.**

CAPITULO III

3.0 OPERACIONES UNITARIAS

Existen muchas Operaciones Unitarias que son utilizadas en la Industria Farmacéutica:

Algunas de ellas son operaciones de manufactura que se consideran como variables, capaces de influir en la eficacia terapéutica de las tabletas, siendo crítico el aspecto biofarmacéutico, por lo cual se deben ser controladas todas estas variables durante un proceso.

Las Operaciones Unitarias involucradas en la manufactura de tabletas son:

Molienda, mezclado, tamizado, granulación, secado y compresión.

MOLIENDA.

Es una Operación Unitaria, para reducir a un tamaño necesario los sólidos que intervienen en la elaboración de la tableta (principios activos y excipientes).

En este proceso de manufactura solo se llevarán a cabo, el Mezclado, Granulación, Secado, Tamización y Compresión. Por lo cual haremos mayor énfasis en estas Operaciones Unitarias.

MEZCLADO DE SOLIDOS.

El mezclado de sólidos es una Operación en la cual dos ó más ingredientes separados o rudimentariamente mezclados se procesan para que cada partícula de cada ingrediente esté lo más cerca posible de los demás ingredientes. Entendiéndose el mezclado como un sistema de fuerzas que actúan sobre las partículas de los componentes y cuya resultante tiende a distribuirlos uniformemente.

El mezclado se requiere para homogeneizar la dilución de los sólidos seleccionados.

En una forma farmacéutica dosificada como es el caso de las tabletas, la dosis del fármaco deberá diluirse homogéneamente con los excipientes, que impartirán las características mecánicas, fisicoquímicas y biofarmacéuticas que se requieren del producto final.

HOMOGENEIDAD EN EL MEZCLADO DE POLVOS

Es indispensable, para lograr en el mezclado final de polvos y en la formación de gránulos.

El factor más importante es la distribución homogénea de sustancias activas y excipientes, esto es, que haya un buen mezclado de las mismas.

GRANULACION

La granulación es una Operación Unitaria que proporciona cohesión, flujo libre y uniforme a la mezcla de polvos, cuando los ingredientes de la formulación no son directamente compresibles. La granulación puede ser por vía húmeda o por vía seca.

SECADO:

El secado es la evacuación de líquido de un sólido por medio de calentamiento, implicando que habrá transferencia de masa entre dos fases y que cuando se haya establecido el equilibrio, quedará seco el producto.

Dentro de la Industria Farmacéutica, la cual maneja materias primas, productos intermedios en una gran variedad de estados físicos de los

polvos, soluciones inyectables, tabletas, suspensiones, etc, el ajuste de controles de humedad es muy importante, tanto para la manufactura como para el desarrollo y conservación de los productos farmacéuticos.

Algunos de los objetivos más importantes que pueden ser alcanzados por medio del secado son enumerados a continuación.

- 1.- Mejoramiento en el manejo de ciertas sustancias como por ejemplo, polvos y gránulos.
- 2.- El proveer materiales con cierto grado de hidratación, requerido para llevar a cabo reacciones químicas dentro del proceso de fabricación de materias primas.
- 3.- Estabilidad de materiales sensibles a la humedad. Se debe considerar también que hay productos que son sensibles a la temperatura, y se debe controlar esta durante todo el proceso, para evitar la descomposición del producto, así como también problemas subsecuentes en el mismo proceso. Como es el caso de tamización y tableteado, en los que la humedad es muy importante controlarla, para evitar problemas en el acondicionamiento de estos productos.

Para estudiar las características del secado de un sólido, se toma en cuenta como varía la velocidad del secado con las condiciones del aire, y lo que sucede en el interior del sólido durante el proceso.

TAMIZACION INDUSTRIAL

Es una Operación Unitaria que es caracterizada por la obtención de granulados de manera uniforme, mediante el empleo de mallas apropiadas. Con la Tamización, se obtiene una distribución de tamaño de partícula apropiado para la formación de las tabletas.

LUBRICACION DE POLVOS

Es una Operación Unitaria Farmacéutica, que permite la adición del agente lubricante en la formulación, y posteriormente su mezclado, mediante el uso de un mezclador apropiado para tal operación, es indispensable la lubricación del granulado, para que en la compresión del mismo, no ocasione problemas adhiriéndose a los punzones.

COMPRESION

Es una Operación Unitaria que permite la compactación del polvo, mediante fuerzas de cizallamiento que comprimen el polvo.

La unidad mecánica básica para comprimir una tableta comprende un punzón inferior que encaja en una matriz abajo y un punzón superior, con una cabeza de la misma forma y dimensiones, que entra en la cavidad de la matriz en el tope una vez que el material a tabletear ha llenado la cavidad de la matriz. La tableta se forma por la presión aplicada sobre los punzones y después es eyectada de la matriz.[16]

El llenado y la dosificación exacta del material a comprimir en las matrices es una condición fundamental para producir comprimidos irreprochables. No todos los materiales fluyen bien. Si se trata de un producto que fluye mal, es posible que se vayan formando puentes dentro de la tolva de alimentación, lo cual al dosificar, causaría inmediatamente un efecto negativo sobre el peso del material conducido a las matrices.

3.1 CALIFICACION OPERACIONAL

Existen algunas fases que son indispensables, antes de que se comience a validar un proceso, como es el caso de la Calificación Operacional.

OBJETIVO

El objetivo de la Calificación Operacional del equipo, es el establecer evidencia documentada que verifique y certifique que el equipo realmente lleva a cabo la función para la cual fue diseñado, y que realmente cumple con las especificaciones requeridas.

RAZONES PARA LLEVAR A CABO UNA CALIFICACION OPERACIONAL

- a) Para verificar que el funcionamiento del equipo es correcto.
- b) Para llevar a cabo la validación de un proceso el equipo debe estar calificado. Es decir, todo trabajo de validación inicia con la comprobación de que los equipos y sistemas involucrados en el proceso funcionan de manera adecuada, esto es; se califica el equipo.
- c) Para garantizar que la calidad del producto sea irreproducible lote a lote; logrando operar y controlar a cada equipo de tal manera que efectue de manera óptima y predecible el trabajo para el cual fué destinado.

Por ello, la validez de un proceso de manufactura deberá comprobarse originalmente y verificarse de manera continua.

La Calificación Operacional contempla aspectos tales como:

Se debe hacer una descripción de las especificaciones del equipo, incluyendo el tipo y marca, su localización modelo y número de serie.

- a) Elaboración y actualización de planos de equipos y sistemas.
- b) Verificación del buen funcionamiento del equipo mediante su procedimiento estándar de operación correspondiente.
- c) Verificación del funcionamiento de instrumentos integrados al equipo.
- d) Reemplazo y/o calibración de instrumentos.
- e) Realizar pruebas de reto; es decir, retar al equipo a que realice lo que debe realizar.

Esta etapa es desarrollada y efectuada por el Departamento de Mantenimiento de cada Planta Farmacéutica.

El control de calibraciones de equipos e instrumentos se lleva a cabo por el Departamento de Mantenimiento de equipos, el cual se encarga de conservar la documentación necesaria, de tal manera que se anoten las calibraciones iniciales y las fechas de las próximas calibraciones.

CAPITULO IV

4.0 PLAN DE TRABAJO

El plan de trabajo para realizar esta Guía, comprenderá los siguientes aspectos:

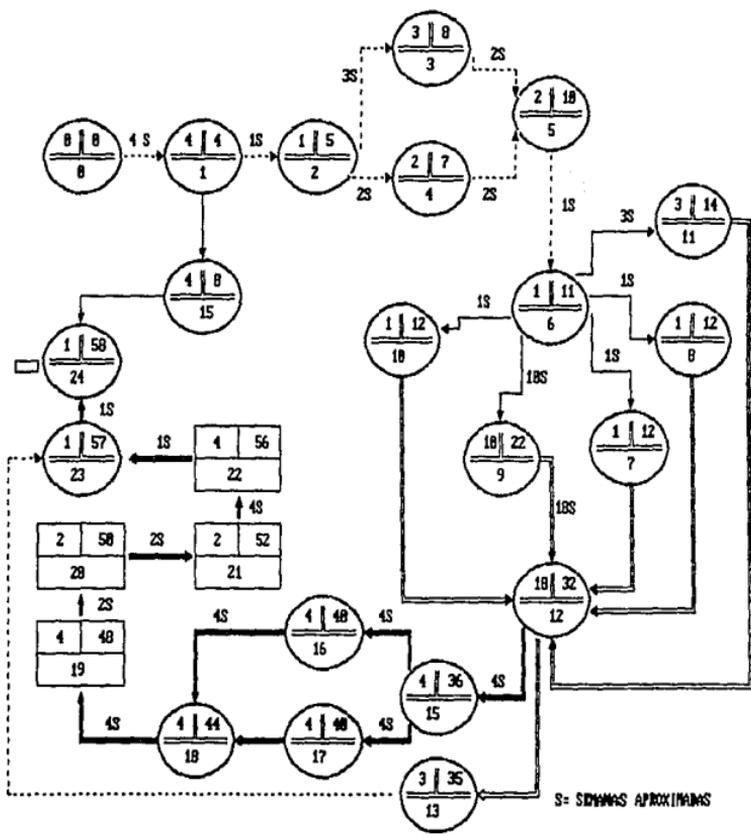
- 1) Realizar una revisión bibliografica completa del tema.
- 2) Recopilar toda la información concerniente al proceso de manufactura y los equipos que intervienen en el proceso.
- 3) Realizar un diagrama de flujo del proceso de manufactura.
- 4) Realizar diagramas causa-efecto, para establecer los parámetros críticos que se tomarán en cuenta en cada etapa del proceso.
- 5) Consultar el proceso de manufactura que se va a validar, para establecer cuales son las fases que abarcará el proceso.
- 6) Revisión de los sistemas involucrados en los equipos.
- 7) Revisión de los manuales de los equipos.
- 8) Elaboración de protocolos de calificación operacional.
- 9) Realización de la calificación de equipos.
- 10) Resumen de calificación de equipos.
- 11) Elaboración de protocolos por fase de cada etapa del proceso.
- 12) Elaboración de un resumen por fase.
- 13) Conclusiones finales.
- 14) Sugerencias.

PROGRAMACION
DEL
PROYECTO

A C T I V I D A D

- | | |
|--|---|
| 0.- INICIO DEL PROYECTO. | 13.- TERMINO DE CALIFICACION. |
| 1.- INVESTIGACION BIBLIOGRAFICA. | 14.- INICIO DE LA VALIDACION DEL PROCESO. |
| 2.- RECOPIACION DE INFORMACION DEL PROCESO. | 15.- FASE I CARACTERISACION DEL GRANULADO. |
| 3.- CONSULTA DE MANUALES. | 16.- FASE II 2B ELABORACION DE LA PASTA. |
| 4.- VERIFICACION DE PROCEDIMIENTOS ESTANDARES. | 17.- FASE III 3B MEZCLA DE LOS
CONSTITUYENTES SECOS. |
| 5.- INSPECCION DE EQUIPOS. | 18.- FASE IV 4 GRANULACION. |
| 6.- CALIFICACION OPERACIONAL DE EQUIPOS. | 19.- FASE V 5B SECAPO. |
| 7.- FASE II 2A. | 20.- FASE VI 6B TANIRACION. |
| 8.- FASE III 3A. | 21.- FASE VII 7B LUBRICACION. |
| 9.- FASE V 5A. | 22.- FASE VIII 8B COMPRESION. |
| 10.- FASE VI 6A. | 23.- CONCLUSIONES. |
| 11.- FASE VII 7A. | 24.- TERMINO DEL PROYECTO. |
| 12.- CORRECCION DE FALLAS DE EQUIPOS. | |

PROGRAMACION DEL PROYECTO



4.1 PARTE EXPERIMENTAL

Lo primero que debe realizarse antes de validar un proceso, es conocer toda la información respectiva:

- a) Materias primas.
- b) Proveedores.
- c) Métodos analíticos.
- d) Orden de fabricación.
- e) Procedimientos Estándares de Operación.
- f) Etapas en el proceso de manufactura del producto.
- g) Diagrama de flujo del proceso.
- h) Equipos que intervienen en cada etapa del proceso.
- i) Manuales.

Se analizan todos los posibles factores que pueden ocasionar cambios en el proceso de manufactura, por ésta razón, se elaboran diagramas de Ishikawa ó Diagramas Causa-Efecto, para cada etapa, y de esta forma, saber cuales son los factores que se toman en cuenta.

En los diagramas se especifican aspectos, que es indispensable controlar, para validar un proceso por vía húmeda, en esta guía se ejemplifican algunos de los más importantes.

Se establecen objetivos de cada fase del proceso e importancia de cada una de las fases.

Se justifica la finalidad de la validación del proceso.

Se procede a verificar físicamente como se realiza el proceso y se inicia la Calificación Operacional de los Equipos y Sistemas, Calificando al mismo tiempo al Personal involucrado.

Una vez que se ha analizado minuciosamente toda la información se establecen pláticas con el comité de validación y se distribuyen las responsabilidades de cada departamento, comprometiéndose a lograr los objetivos planteados en cada etapa.

Cuando se logra que los equipos, sistemas, personal y métodos se encuentren calificados, se procede a realizar la validación del proceso.

En ésta Guía se ejemplifican experimentalmente las siguientes fases:
La Calificación Operacional de los Equipos:

Fase II 2A Baño María.

Fase III 3A Mezcladora Diosna P400 A

Fase V 5A Horno de Lecho Fluidizado Glatt 120.

Fase VI 6A Tamizadora Frewitt.

Fase VII 7A Mezclador de Doble Cono.

Antes de iniciar la validación se sugiere realizar una caracterización del granulado, para saber como se encuentran las propiedades del granulado antes de iniciar la validación y poder establecer así mismo criterios de aceptación.

Fase I Diagnóstico.

Una vez que se ha caracteriza el granulado, se comienzan a validar las etapas del proceso.

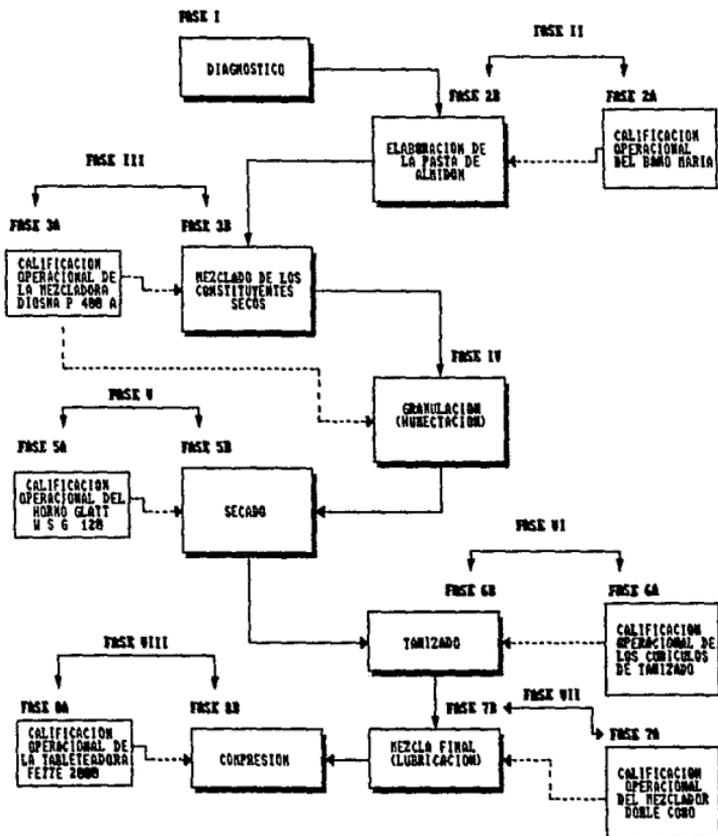
Fase II 2B Elaboración de la Pasta de almidón.

Fase III 3B Mezclado de los constituyentes secos.

Fase IV 4 Granulación.

Al final de esta guía se sugiere la forma de realizar los protocolos de las fases que no se ejemplifican experimentalmente en los anexos 1, 2, 3, 4.

ETAPAS DEL PROCESO DE MANUFACTURA DE COMPRIMIDOS



VALIDACION DE PROCESOS

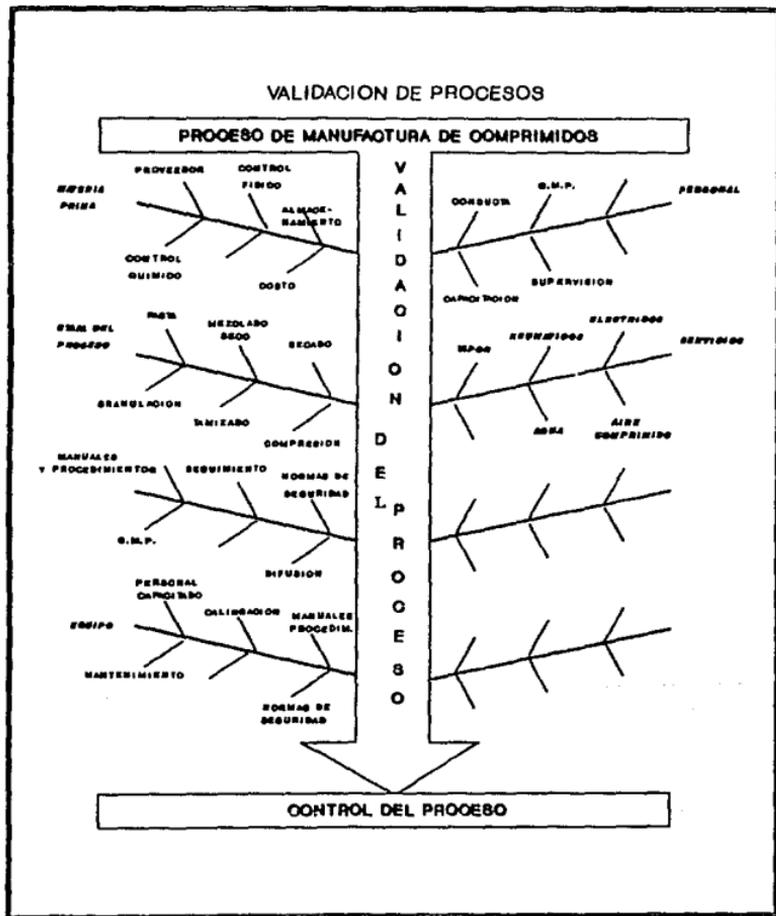
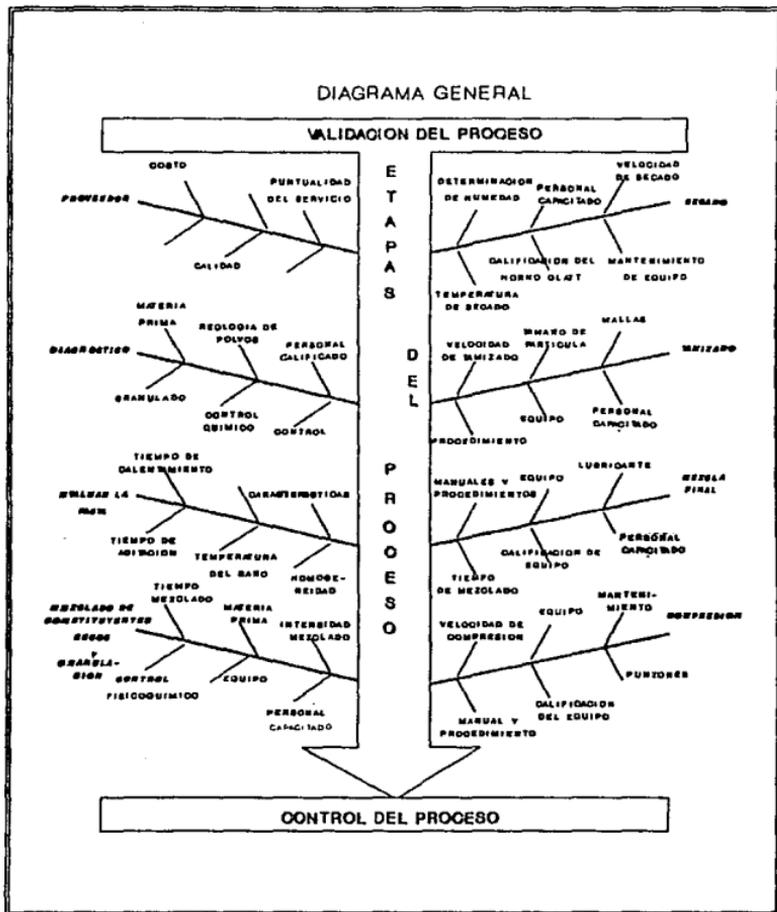
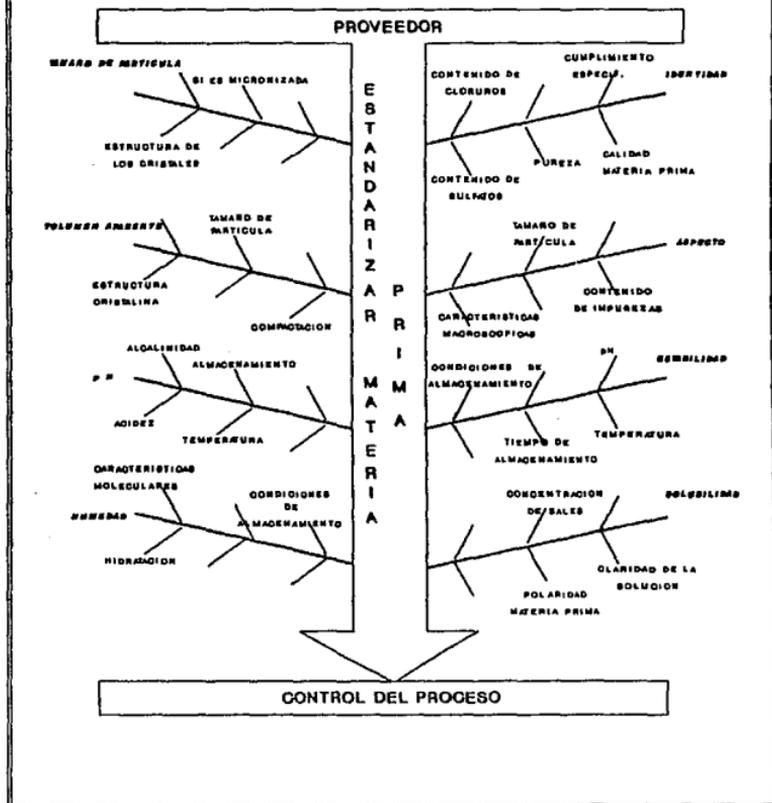


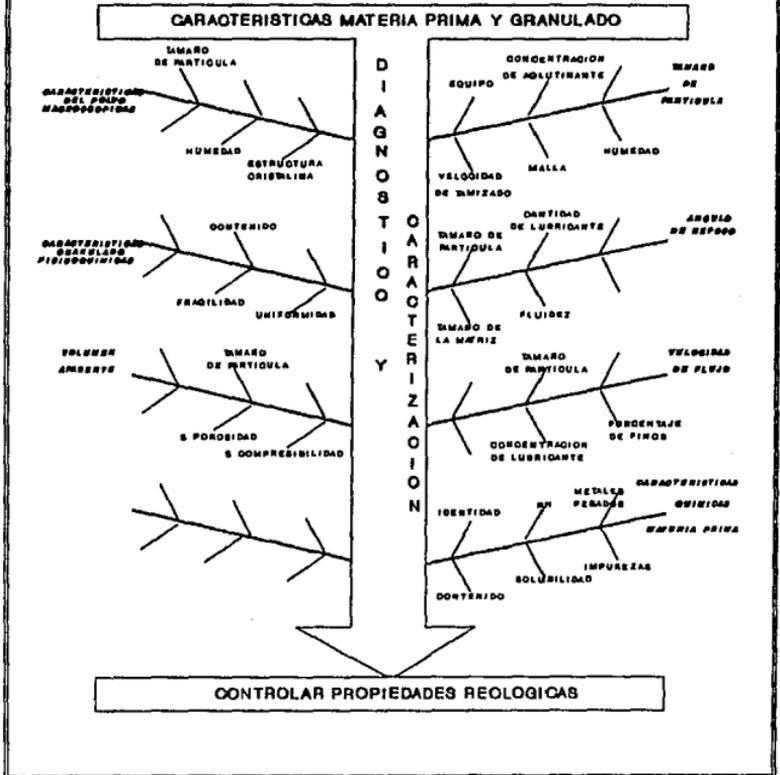
DIAGRAMA GENERAL



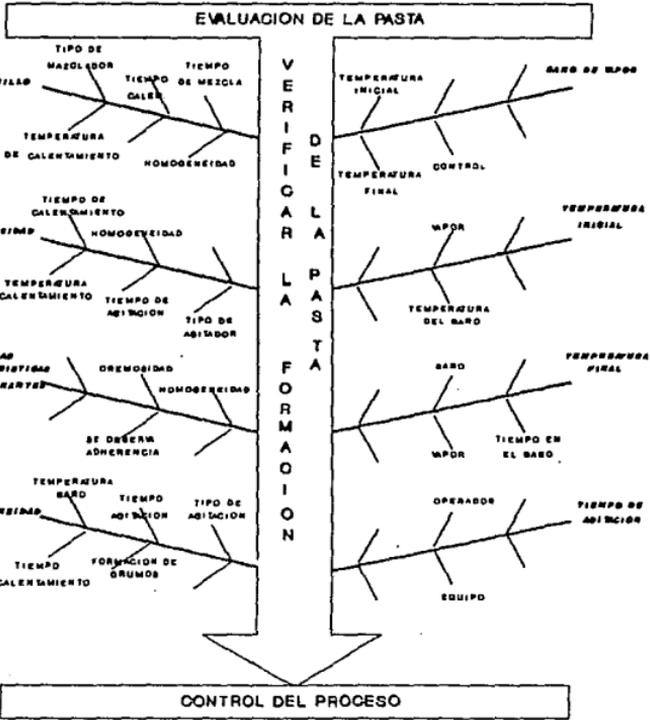
VALIDACION DE PROCESOS



VALIDACION DE PROCESOS

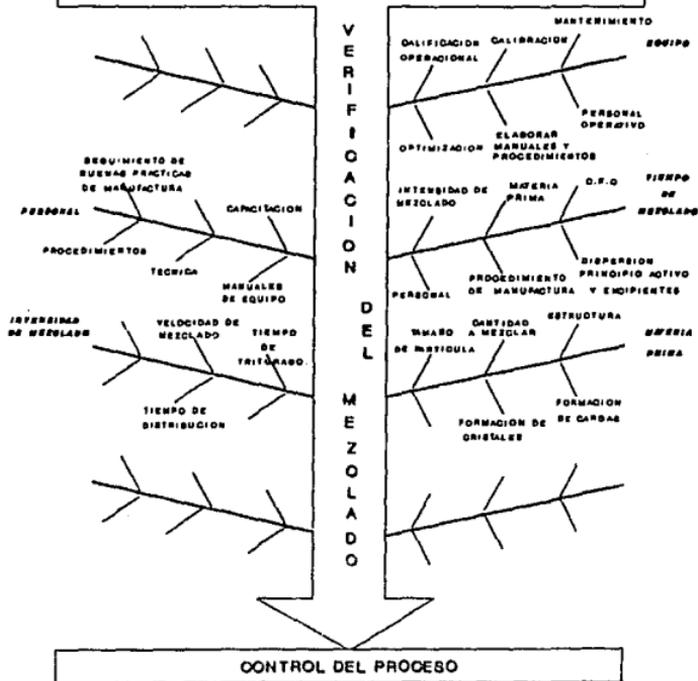


VALIDACION DE PROCESOS

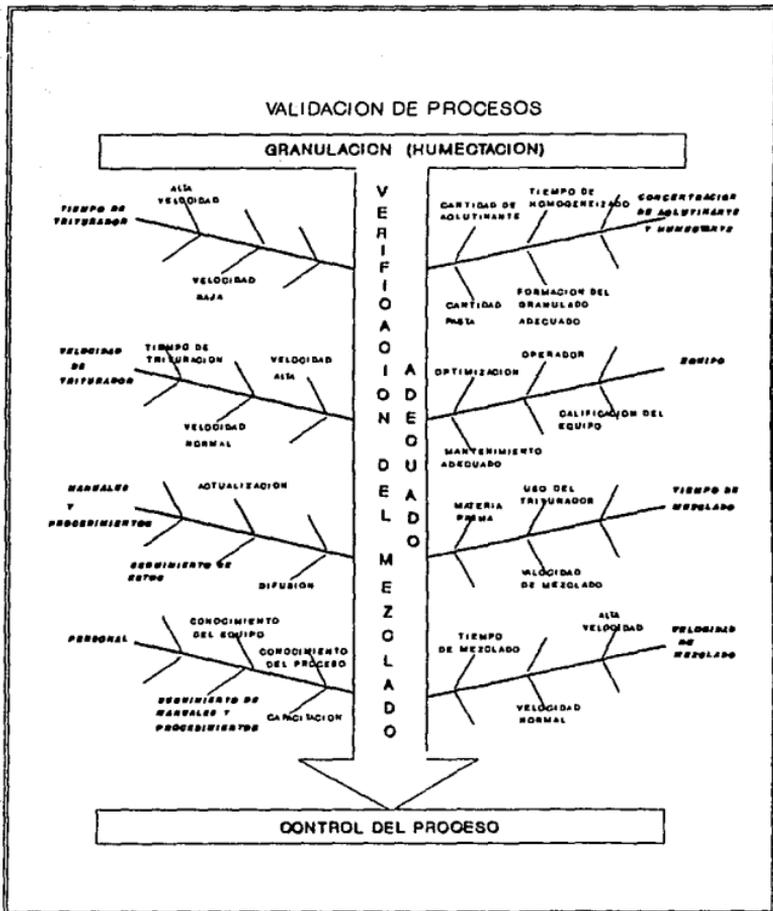


VALIDACION DE PROCESOS

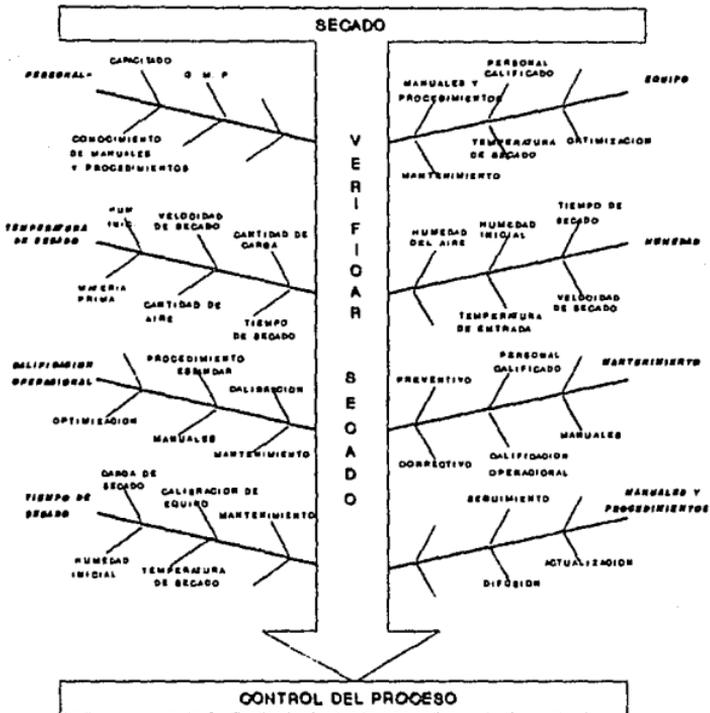
MEZCLADO DE LOS CONSTITUYENTES SECOS



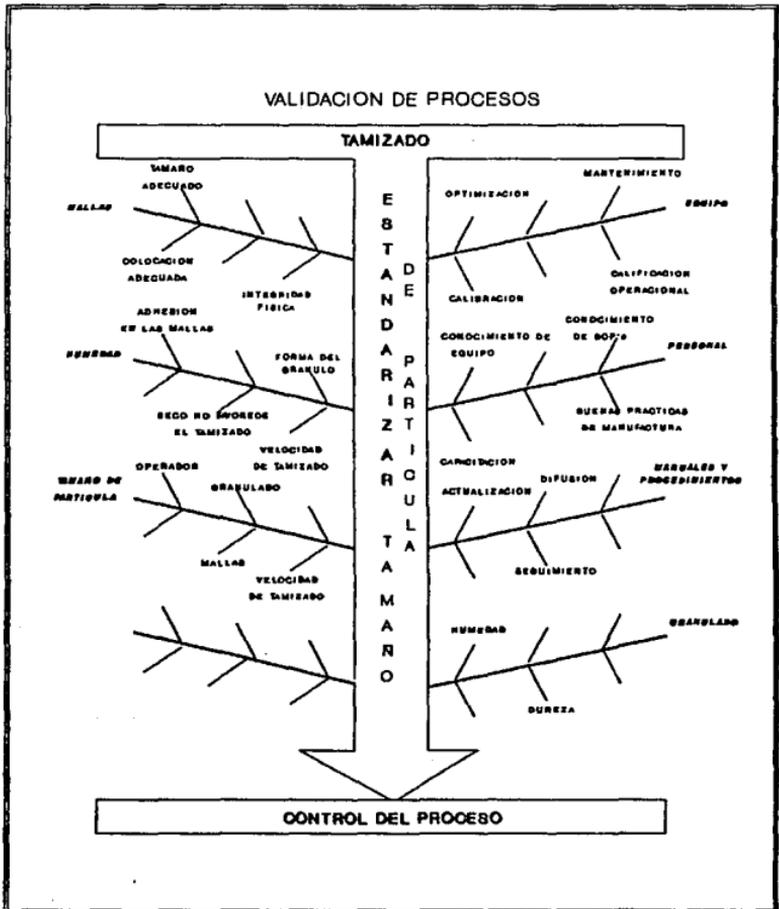
VALIDACION DE PROCESOS



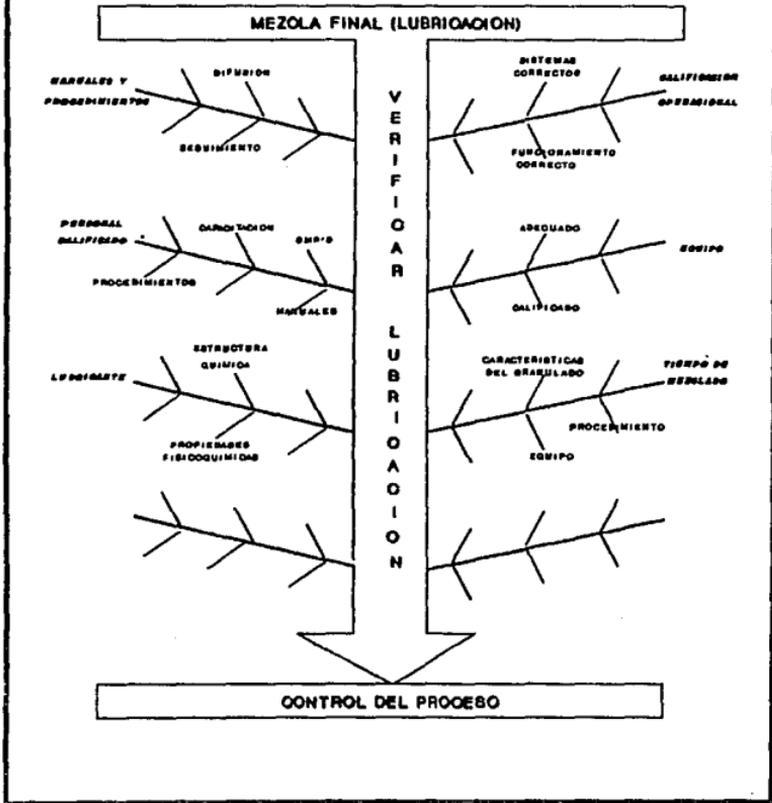
VALIDACION DE PROCESOS



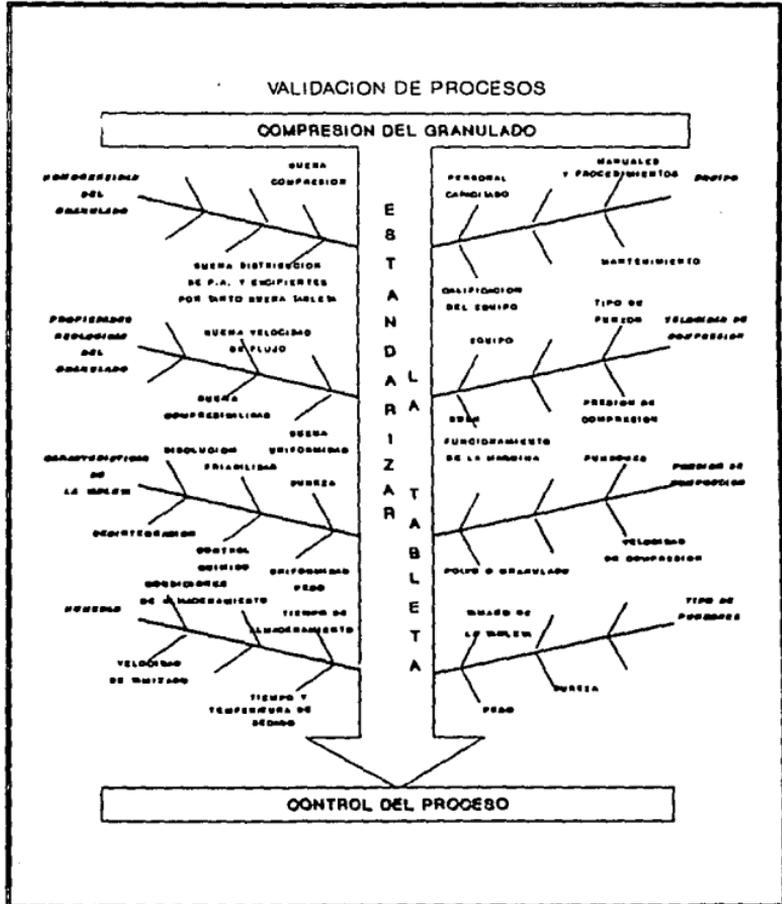
VALIDACION DE PROCESOS



VALIDACION DE PROCESOS

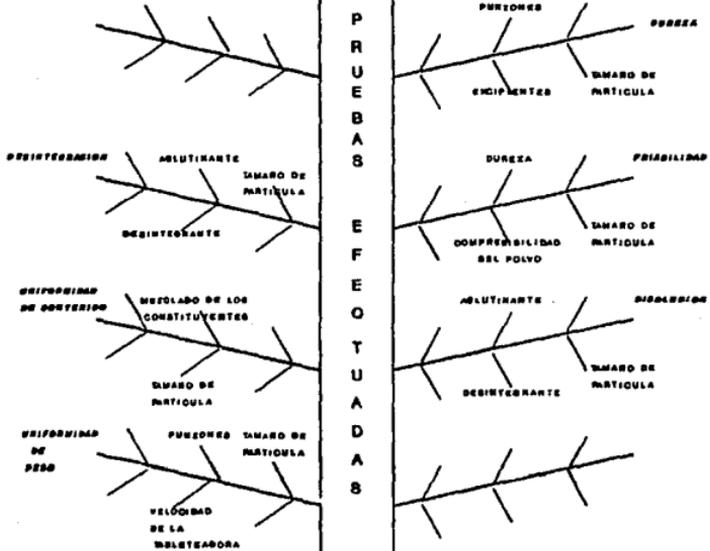


VALIDACION DE PROCESOS



VALIDACION DE PROCESOS

CARACTERÍSTICAS DE LA TABLETA



CONTROL DEL PROCESO

4.2 IMPORTANCIA Y OBJETIVOS POR FASE EN LA MANUFACTURA DE UN COMPRIMIDO POR VIA HUMEDA

OBJETIVO GENERAL.

Establecer evidencia documentada, la cual compruebe y certifique con un alto grado de seguridad que el proceso de elaboración de comprimidos conduce a la obtención de un producto de calidad apropiada, de manera segura, efectiva y reproducible, siempre y cuando se observen las normas de control determinadas y establecidas, mismas que quedarán delimitadas a través de un procedimiento escrito de evaluación y control para cada etapa del proceso de fabricación del producto.

ALCANCE

La validación del proceso se concretará a las siguientes

Operaciones Unitarias:

Mezclado.

Secado.

Humectación del Granulado.

Tamizado.

Compresión.

En la elaboración de comprimidos.

En los protocolos individuales por fase se establecerán objetivo, metodología y criterios de aceptación propios para dicha fase.

JUSTIFICACION

Se debe realizar la validación del proceso de manufactura de comprimidos, para poder comprobar, mediante documentación escrita, que el proceso de manufactura es reproducible y confiable, así como también lograr el aseguramiento de la calidad del producto, para reducir costos en el caso de rechazos y reprocesos, así como en el incremento de la productividad, con procesos y equipos calificados.

SISTEMAS Y SUBSISTEMAS

AIRE PRESURIZADO

- Manómetros.
- Filtros de aire.
- Válvulas reguladoras.
- Líneas de distribución.

VAPOR

- Manómetros.
- Válvulas reguladoras.
- Sistemas de distribución.
- Trampas de condensado.
- Sistema de aislamiento.

AGUA DESTILADA

- Sistema de almacenaje.
- Procedimientos estándares de limpieza.

AIRE

- Manómetros.
- Filtros de aire.
- Extractores de polvos.

ELECTRICO

- Voltaje.
- Amperaje.
- Fusibles.
- Líneas.
- Dispositivos a prueba de explosiones.

ETAPAS DE VALIDACION DEL PROCESO DE
MANUFACTURA POR VIA HUMEDA

FASE I	<u>DIAGNOSTICO</u>
FASE II	<u>PREPARACION DE LA PASTA DE ALMIDON.</u>
FASE 2A	<u>CALIFICACION OPERACIONAL BARO MARIA.</u>
FASE 2B	<u>ELABORACION DE LA PASTA DE ALMIDON.</u>
FASE III	<u>MEZCLADO DE LOS CONSTITUYENTES SECOS.</u>
FASE 3A	<u>CALIFICACION OPERACIONAL DE LA MEZCLADORA DIOSNA.</u>
FASE 3B	<u>MEZCLA DE LOS CONSTITU- YENTES SECOS.</u>
FASE IV	<u>GRANULACION (HUMECTACION).</u>
FASE V	<u>SECADO.</u>
FASE 5A	<u>CALIFICACION OPERACIONAL DEL HORNO GLATT WSG 120.</u>
FASE 5B	<u>SECADO.</u>
FASE VI	<u>TAMIZADO.</u>
FASE 6A	<u>CALIFICACION OPERACIONAL TAMIZADOR.</u>
FASE 6B	<u>TAMIZADO.</u>
FASE VII	<u>MEZCLADO FINAL.</u>
FASE 7A	<u>CALIFICACION OPERACIONAL MEZCLADOR DOBLE CONQ.</u>
FASE 7B	<u>MEZCLADO FINAL. (LUBRICACION)</u>
FASE VIII	<u>COMPRESION.</u>
FASE 8A	<u>CALIFICACION OPERACIONAL TABLETEADORA FETTE 2000.</u>
FASE 8B	<u>EVALUACION DE LAS CARACTE- RISTICAS DE LAS TABLETAS.</u>

4.3 RESUMEN POR FASE

FASE I DIAGNOSTICO

OBJETIVO:

- Registrar las características macroscópicas del fármaco tales como: apariencia, color, textura, forma, tamaño de partícula, densidad aparente, densidad compactada y flujo, para establecer bases de comparación de futuros lotes y conocer los factores que pueden ser determinantes en la compresión del granulado.

IMPORTANCIA: Las tabletas se encuentran formadas por partículas sólidas granulares, y es por esta razón, que deben fluir libremente, es de gran interés realizar la caracterización de polvos y granulados, ya que de estas dependerán las propiedades finales de las tabletas, como velocidad de disolución, tiempo de desintegración, tiempo de disolución, porosidad, friabilidad, tendencia al capeado y dureza entre otras.

Tamaño de partícula Se realiza un estudio de distribución de tamaño de partícula, ya que el tamaño del polvo o granulado, puede influir en la compactación de los polvos, debido a que si se tiene una dispersión homogénea de tamaño de partícula se facilitará la compactación de los polvos, y en caso contrario se puede afectar en el peso promedio y variación de peso de las tabletas por la falta de uniformidad de tamaño en el polvo.

Velocidad de flujo Es el tiempo que tarda en descargarse una altura en un cierto tiempo una cantidad de polvo o granulado, y se realiza esta prueba para conocer cual es la capacidad que tiene un granulado de fluir libremente en un tiempo determinado, ya que -

polvos y gránulos que fluyen libremente, tienen buenas características de compactación.

Ángulo de reposo Se realiza esta prueba, ya que gránulos o polvos que fluyen libremente, tienen buenas características de compresión, el ángulo de reposo es una medida indirecta del flujo.

Ángulos de reposo menores de 25° indican que el polvo fluye libremente, de 25° a 55° el flujo es libre, de 55° a 60° el flujo es moderado y ángulos de reposo mayores de 60° el flujo es cohesivo.

Volumen aparente Se realiza esta prueba, ya que permite conocer mediante la densidad aparente y la densidad compactada, y posteriormente con estos parámetros, se calcula el % de compactabilidad de los polvos o gránulos, ésta dependerá del tamaño de partícula, fluidez, aire intergránulo, y estructura. Por tanto esta prueba confirma todos los demás resultados, es decir, si realmente un polvo fluiría libremente, se dosificará adecuadamente, se distribuirá uniformemente en peso y en principio activo.

FASE II ELABORACION DE LA PASTA DE ALMIDON (AGLUTINANTE)

OBJETIVO:

Optimizar el proceso de elaboración de la pasta de almidón, mediante el establecimiento de las condiciones más apropiadas en la elaboración de la misma.

IMPORTANCIA: Es importante el tiempo y temperatura de agitación de la pasta de almidón, ya que estos parámetros influyen en las características aglutinantes de la pasta, por lo cual fue importante conocer el tiempo y temperatura de agitación óptimos, para lograr posteriormente, reproducibilidad y confiabilidad, en la preparación de un agente aglutinante con las características deseadas.

FASE III MEZCLA DE LOS CONSTITUYENTES SECOS.

OBJETIVO:

Optimizar el proceso de mezclado en cuanto a la velocidad y tiempo de mezclado, para lo cual se debe asegurar un mezclado homogéneo del principio activo y sus excipientes, en el menor tiempo posible.

IMPORTANCIA: Es importante delimitar el tiempo y velocidad de mezclado para asegurar que exista una distribución homogénea del principio activo en la mezcla, ya que un exceso de éstos podría ocasionar desmezclado, por lo cual se determina el tiempo óptimo de mezclado, así como también se debe evaluar la reproducibilidad de los resultados obtenidos.

FASE IV GRANULACION (HUMECTACION)

OBJETIVO:

Optimizar el proceso de la mezcla húmeda en la mezcladora Diosna P 400 A, asegurando el mezclado homogéneo en el menor tiempo y establecer condiciones de operación para lograr un granulado adecuado.

IMPORTANCIA: Es importante conocer el tiempo y velocidad de mezclado, para asegurar la distribución homogénea del principio activo y sus excipientes; como es el caso del colorante y aglutinante, para lograr una buena distribución de los mismos en la mezcla, se debe lograr una buena distribución para evitar que la tableta se encuentre moteada.

FASE V SECADO

OBJETIVO:

Establecer condiciones operativas durante el proceso de secado, para poder controlar el tiempo y temperatura de secado adecuado, logrando obtener un granulado con humedad uniformemente distribuida.

IMPORTANCIA: Es importante, para controlar la humedad del granulado, y por lo tanto las propiedades en los pasos subsiguientes al mismo, así como también para obtener lotes homogéneos y reproducibles.

FASE VI TAMIZADO

OBJETIVO:

Obtener un granulado con tamaño de partícula uniformemente distribuido, delimitar las condiciones de operación, para poder asegurar la reproducibilidad en las características del granulado.

IMPORTANCIA: Para lograr homogeneidad en el tamaño de partícula, y por tanto evitar la variación de peso en las tabletas y lograr una buena uniformidad de contenido en el granulado.

FASE VII LUBRICACION

OBJETIVO:

Lograr mediante pruebas de proceso, una distribución homogénea del lubricante, así como también, lograr la optimización del proceso.

IMPORTANCIA: Es importante la homogenización del lubricante, para evitar problemas de adherencia a los punzones ó endurecimiento de las tabletas, si el lubricante se ha adicionado en exceso.

FASE VIII COMPRESION

OBJETIVO:

Monitorear el comportamiento del granulado durante la compresión evaluando las tabletas obtenidas, a través de los parámetros físicos, y contrastando con los parámetros operacionales utilizados.

IMPORTANCIA: Es importante monitorear la compresión del granulado, para obtener tabletas con características irreprochables, reproducibles y de excelente calidad.

4.4 PROTOCOLO

CALIFICACION OPERACIONAL DE EQUIPOS

CORRESPONDIENTE A LAS FASES III, IV, V, VI, VII

OBJETIVO:

Establecer evidencia documentada que compruebe y certifique con alto grado de confianza, que el equipo e instrumentos integrados a los sistemas que intervienen en la elaboración de comprimidos sea confiable, y que el equipo funciona dentro de los parámetros establecidos por los fabricantes en los procesos de:

Mezclado.

Granulación.

Secado.

Lubricación.

METODOLOGIA:

La calificación se inicia con una inspección visual de los instrumentos y equipo integrados.

Los equipos involucrados en el proceso son:

Baño María de acero inoxidable.

La Mezcladora Diosna P 400 A

Horno Blatt de Lecho Fluidizado WSG 120.

Mezclador de Doble Cono.

Tamizadora Frewitt.

Con lo cual se pretende detectar posibles fallas y/o descomposturas de los mismos, para así tomar las medidas pertinentes, tales como reemplazo de la pieza o del instrumento correspondiente o bien efectuar su calibración.

Deberá verificarse que todos los sistemas críticos funcionen de manera adecuada y en caso contrario, se efectuarán las modificaciones necesarias para que esto se lleve a cabo.

Se realizará el seguimiento del funcionamiento de las máquinas con sólidos de distinta naturaleza (polvos higroscópicos, granulados), de manera que se pueda asegurar que el funcionamiento de las máquinas es igualmente eficientes en todos los casos. Los resultados observados se complementarán con los que se obtengan en la etapa correspondiente a la determinación de la reproducibilidad en cada proceso.

Se anexarán hojas de trabajo en donde se desglosen los puntos a verificar para llevar a cabo la calificación operacional de cada equipo.

CRITERIOS DE ACEPTACION:

1. Todos los instrumentos, sistemas y equipos deberán operar y cumplir con las especificaciones de funcionamiento dadas por los fabricantes.
2. La operación y el funcionamiento de los equipos deben ser acordes con los Procedimientos Estandar de Operación correspondientes.
3. Los instrumentos de medición que intervengan de manera directa o indirecta en los procesos de mezclado y granulación de polvos, deberán estar avalados por un certificado de calibración vigente, en donde se manifieste el grado de exactitud de la medición realizada y la incertidumbre inherentes a los mismos.

CALIFICACION OPERACIONAL	BANO DE AGUA CALIENTE	CLAVE	HOJA
HOJA DE TRABAJO			1/2

NOMBRE CLAVE DEL EQUIPO: _____

N° DE INVENTARIO: _____

N° DE SERIE: _____

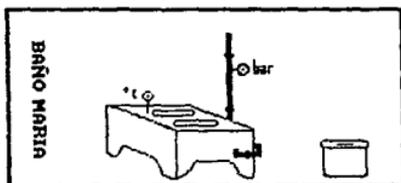
UBICACION: _____

DEFATURA A LA QUE PERTENECE: _____

FECHA DE ULTIMA VERIFICACION: _____

REALIZADA POR: _____

PROXIMA VERIFICACION: _____



CALIFICACION OPERACIONAL	BAND DE AGUA CALIENTE	CLAVE	HOJA
	HOJA DE TRABAJO		2/2

BAND MARIA

Colocacion _____

Material de construcción _____

Aspecto físico _____

Manómetros integrados a la línea de vapor:

Tipo: _____

Marca: _____

Calibrado _____ Fecha _____

Proxima verificación: _____

Verificado por: _____

Dimensiones _____

Termómetros:

Tipo _____

Marca _____

Fecha de verificación _____

Proxima verificación _____

Calibrado por _____

Verificado por _____

ELABORADO POR:

REVISADO POR:

CALIFICACIÓN OPERACIONAL	MEZCLADORA DIOSNA 400 A	CLAVE	HOJA
HOJA DE TRABAJO			1/5

NOMBRE/CLAVE DEL EQUIPO: _____

Nº DE INVENTARIO: _____

Nº DE SERIE: _____

UBICACION: _____

JEFATURA A LA QUE PERTENECE: _____

FECHA DE ULTIMA VERIFICACION: _____

REALIZADA POR: _____

PROXIMA VERIFICACION: _____

SOP's RELACIONADOS

A: _____

B: _____

C: _____

USO:

El equipo es utilizado principalmente para mezclar polvos y para llevar a cabo la granulación por vía húmeda.

CONTENEDOR DE LA MEZCLADORA

Aspecto físico: _____

Material de construcción: _____

Funcionamiento correcto (SI o NO) _____

Capacidad _____

CALIFICACION OPERACIONAL MEZCLADORA DIOSNA P 4000	CLAVE	HOJA
HOJA DE TRABAJO		2/5

ELEMENTOS MEZCLADORES

PROPELA:

Aspecto físico: _____

Material de construcción: _____

Velocidad I _____

Velocidad II _____

TRITURADOR

Aspecto físico: _____

Material de construcción: _____

Velocidad I _____

Velocidad II _____

VERIFICADO POR: _____

INDICAR SI EL FUNCIONAMIENTO ES ADECUADO:

- 1) FOCOS INDICADORES SI _____ NO _____
- 2) FUNCIONAMIENTO DE LA COMPUERTA DE SALIDA SI _____ NO _____
- 3) DISPOSITIVO DE SEGURIDAD EN EL SWITCH DE LA TAPA SI _____ NO _____
- 4) DISPOSITIVO DE SEGURIDAD EN EL SWITCH DE LA COMPUERTA SI _____ NO _____

VERIFICADO POR: _____

INSTALACIONES ELECTRICAS

- 1) Tipo de fase: _____
- 2) Polaridad correcta _____ incorrecta _____
- 3) Tierra correcta _____ incorrecta _____
- 4) Estado actual en que se encuentran los cables y contactos: _____
- 5) Voltaje que utiliza el equipo: _____

VERIFICADO POR: _____

CALIFICACION OPERACIONAL MEZCLADORA DIOSNA P 400A	CLAVE	HOJA
HOJA DE TRABAJO		3/5

SERVICIOS:

AIRE COMPRIMIDO:

Características:

- a) Origen: _____
- b) Tubería identificada SI _____ NO _____
- c) Aspecto general: _____

Observación: _____

VERIFICADO POR: _____

OBSERVACIONES: _____

SISTEMA DE EXTRACCION DE AIRE:

Características: _____

VERIFICADO POR: _____

CALIFICACION OPERACIONAL MEZCLADORA DIOSNA P 400A	CLAVE	HOJA
HOJA DE TRABAJO		4/5

FILTROS PARA AIRE COMPRIMIDO

Están identificados: SI _____ NO _____

Características: _____

Son drenados: SI _____ NO _____
 DIARIAMENTE _____
 MENSUALMENTE _____

SEMESTRALMENTE _____
 ANUALMENTE _____

Tipo: _____
 Marca: _____
 Instrumento de medición: _____
 Escala: _____
 Tipo: _____
 Marca: _____
 Fecha de calibración: _____
 Próxima calibración: _____

CALIBRADO POR: _____

CALIFICACION OPERACIONAL MEZCLADORA DIOSNA P 400A	CLAVE	HOJA
HOJA DE TRABAJO		5/5

FILTROS PARA AIRE

Están identificados: SI _____ NO _____

Observaciones: _____

Son drenados: SI _____ NO _____
 DIARIAMENTE _____ SEMESTRALMENTE _____
 MENSUALMENTE _____ ANUALMENTE _____

Tipo: _____
 Marca: _____
 Rango: _____
 Fecha de calibración: _____
 Próxima calibración: _____

CALIBRADO POR _____

TEMPORIZADOR

Ubicación: _____
 Funcionamiento: SI _____ NO _____
 Fecha de última verificación: _____
 Verificado por: _____
 Próxima verificación: _____

Observaciones _____

LUBRICACION:

Ajuste correcto: SI _____ NO _____
 Tipo de Lubricante empleado: _____
 Periodo de Lubricación: _____
 DIARIAMENTE _____ SEMESTRALMENTE _____
 MENSUALMENTE _____ ANUALMENTE _____

Fecha de lubricación del equipo: _____
 Próxima lubricación del equipo: _____

PINTURA: _____

ELABORADO:

REVISADO:

CALIFICACION OPERACIONAL DEL HORNO GLATT 120	CLAVE	HOJA
HOJA DE TRABAJO		1/5

NOMBRE/CLAVE DEL EQUIPO: _____

Nº DE INVENTARIO: _____

Nº DE SERIE: _____

UBICACION: _____

JEFATURA A LA QUE PERTENECE : _____

FECHA DE ULTIMA VERIFICACION: _____

REALIZADA POR: _____

PRXIMA VERIFICACION: _____

SOP'S RELACIONADOS

A: _____

B: _____

USO:

El HORNO GLATT es utilizado para secar, granular y mezclar polvos por medio de aire caliente.

La instalación del secador-granulador por lecho fluidizado permite la obtención de un granulado en una sola operación, en donde el lecho fluido es aprovechado para mezclar, humedecer, aglomerar y secar el producto.

La instalación de granulación está provista de un ventilador de aspiración, colocado en la carcasa trasera del aparato o bien encima del mismo para la formación de corriente de aire necesaria para el lecho fluidizado.

El aire se aspira generalmente del exterior. Pasa a través de unos prefiltros instalados en el secador-granulador y es calentado por medio de un serpentín de calentamiento.

La regulación de la temperatura se efectúa por medio de un regulador colocado para tal fin. El aire filtrado fluye a través del granulador de abajo hacia arriba, manteniendo el producto que se encuentra en el recipiente, en un estado de suspensión fluidificado; a continuación pasa por los filtros (multimangas) y es expulsado al exterior a través del canal de expulsión.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

CALIFICACION OPERACIONAL DEL HORNO BLATT 120	CLAVE	HOJA
HOJA DE TRABAJO	VP-21/91	2/5

Las temperaturas del aire de entrada y de salida se pueden controlar por medio de dos termómetros incorporados. En el temporizador se fija el tiempo de servicio. Todo el conjunto se cierra con un dispositivo de cierre neumático colocado en el fondo del aparato. Es sumamente importante controlar la temperatura, la presión, y la humedad, para lograr homogeneidad en el proceso de secado de polvos y granulados logrando obtener productos confiables y de calidad apropiada.

SISTEMAS:

SISTEMA DE AIRE:

OBJETO DE ASPIRACION PRINCIPAL

El sistema de extracción de polvos correcto _____
incorrecto _____

Falla por: _____

Tipo de filtros correcto _____ incorrecto _____
Prefiltros limpios _____ sucios _____

Observación: _____

Notas: _____

VERIFICADO POR _____
PROXIMA VERIFICACION _____

Características: _____

CALIFICACION OPERACIONAL DEL HORNO GLATT 120	CLAVE	HOJA
HOJA DE TRABAJO		3/5

DUCTO DE SALIDA

Banco de salida de filtros.

Observación: _____

Compuerta de regulación de aire funcional: correctamente _____
incorrectamente _____

Características: _____

SISTEMA DE CALENTAMIENTO Y CONDENSADOS:

ALIMENTACION DE VAPOR

Válvula reguladora correcto _____ incorrecto _____
 Calibración de la válvula correcto _____ incorrecto _____

VERIFICADO POR: _____
 PROXIMA VERIFICACION _____

SISTEMA CONTROLADOR DE TEMPERATURA:

Fijación de tubos y sensores correcta _____ incorrecta _____
 Revisión y limpieza de relevadores de control del proceso: correcta _____ incorrecta _____

Sugerencia: _____

CALIFICACION OPERACIONAL DEL HORNO GLATT 120	CLAVE	HOJA
HOJA DE TRABAJO		4/5

Graficador Taylor: _____

Característica: _____

correcto _____ incorrecto _____

SISTEMA HIDRAULICO:

Funcionamiento correcto _____ incorrecto _____

Observaciones _____

TABLERO DE CONTROL:

INDICAR SI SU FUNCIONAMIENTO ES EL APROPIADO:
LUCES INDICADORAS Y SWITCHES

Sacudidor automático	SI _____	NO _____
Bajar	SI _____	NO _____
Listo para servicio	SI _____	NO _____
Hidráulica	SI _____	NO _____
Switch de seguridad	SI _____	NO _____
Intervalo	SI _____	NO _____
Levantar	SI _____	NO _____
Turbina conectado	SI _____	NO _____
Turbina desconectado	SI _____	NO _____
Bomba dosificadora	SI _____	NO _____
Sacudidor manual	SI _____	NO _____

SISTEMA NEUMATICO:

Sugerencia: _____

CALIFICACION OPERACIONAL DEL HORNO GLATT 120	CLAVE	HOJA
HOJA DE TRABAJO		5/5

SISTEMA DE SACUDIDO:

Verificación: _____
 Funcionamiento: _____

TUBERIAS:

AIRE Identificadas SI _____ No _____
 VAPOR Identificadas SI _____ No _____

VERIFICACION INTERNA:

Hobinas _____
 Observación _____

Manómetros

Tipo _____
 Marca _____
 Rango _____

CALIBRADO POR _____
 VERIFICADO POR _____
 PROXIMA VERIFICACION _____

Tipo _____
 Marca _____
 Rango _____

CALIBRADO POR _____
 VERIFICADO POR _____
 PROXIMA VERIFICACION _____

FILTROS DE AIRE

Están identificados: SI _____ NO _____
 Son drenados SI _____ NO _____
 Mensualmente _____ Semestralmente _____
 Diariamente _____ Anualmente _____

Nota: _____

ELABORADO POR: _____

DOCUMENTO EMITIDO POR: _____

CALIFICACION OPERACIONAL CUBICULOS DE TAMIZADO	CLAVE	HOJA
HOJA DE TRABAJO		1/3

CALIFICACION OPERACIONAL DE LOS CUBICULOS DE TAMIZADO

AREA EN LA QUE SE ENCUENTRA _____

DEFATURA A LA QUE PERTENECE _____

VERIFICACION _____

PROXIMA VERIFICACION _____

Características _____

Aspecto Físico _____

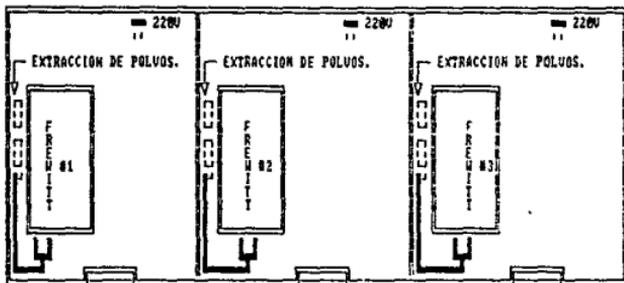
Puertas _____

Mangueras de extracción de polvos instaladas _____

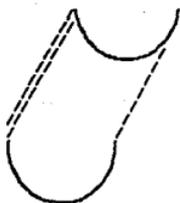
Sistema eléctrico a prueba de explosiones: _____

Observaciones: _____

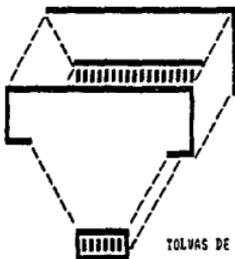
DIAGRAMA DE LOS CUBICULOS DE TAMIZADO



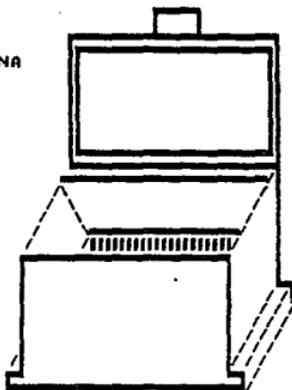
**ACCESORIOS DE LA MAQUINA
FREMITT**



MALLAS



TOLVAS DE ALIMENTACION.



CALIFICACION OPERACIONAL CUBICULOS DE TAMIZADO	CLAVE	HOJA
HOJA DE TRABAJO		3/3

MAQUINAS GRANULADORAS FREWITT

Maquinas Tamizadoras:

Uso: Las máquinas son utilizadas para: Granular por vía seca, por vía húmeda, tamizar, triturar. Los granulados se caracterizan por su uniformidad. Los diversos tamaños se consiguen con el empleo de tamices apropiados.

Aspecto físico _____

Material de construcción: _____

Modelo _____

No de Serie _____

No de inventario _____

Marca _____

Funcionamiento de las máquinas _____

Mallas _____

Observaciones _____

VERIFICADO POR: _____

PROXIMA VERIFICACION _____

CALIFICACION OPERACIONAL	MEZCLADOR DE DOBLE CONO	CLAVE	HOJA
HOJA DE TRABAJO			1/2

NOMBRE/CLAVE DEL EQUIPO: _____

Nº DE INVENTARIO: _____

Nº DE SERIE: _____

UBICACION: _____

DEFATURA A LA QUE PERTENECE: _____

FECHA DE ULTIMA VERIFICACION: _____

REALIZADA POR: _____

PROXIMA VERIFICACION: _____

USO:

El mezclador es utilizado para llevar a cabo la mezcla final de polvos, adicionar algún componente extra después de haber tamizado el producto, como es el caso de los diferentes lubricantes ó algún excipiente en forma seca al final de la formulación.

CALIFICACION OPERACIONAL DEL MEZCLADOR DOBLE CONO	CLAVE	HOJA
HOJA DE TRABAJO		2/2

MEZCLADOR DOBLE CONO

Colocación _____

Material de construcción _____

Aspecto físico _____

Líneas de extracción de polvos se encuentran identificadas _____

Líneas de aire comprimido identificadas _____

Velocidad de mezclado _____

Dispositivo de seguridad _____

Cubierta protectora del motor de acero inoxidable _____

Conexión a tierra _____

Observaciones _____

Verificado por: _____

ELABORADO POR:

REVISADO POR:

4.5 RESUMEN

CALIFICACION OPERACIONAL

La calificación operacional de los equipos se inició con la inspección visual de los mismos.

Se procedió a conocer cuales eran los documentos que se encontraban relacionados con los equipos, se revisaron los procedimientos estándares de operación de cada uno de los ellos, se elaboraron los que no se tenían en existencia, actualizando los demás, se realizó una revisión de los manuales, de este modo se conoció el funcionamiento de las máquinas y aquellos instrumentos de medición y control críticos que se debían calibrar.

Los instrumentos, tales como manómetros, termómetros, y mallas, se calibraron, para lograr mayor exactitud en sus mediciones y fueron incluidos en un programa de control de calibraciones.

Por medio de reportes que emitieron compañías competentes en la revisión de equipos, se elaboraron hojas de trabajo que permitieron detectar fallas y corregirlas, para conseguir que los equipos funcionaran de manera adecuada. Estas hojas de trabajo, se deben verificar continuamente, anotando cualquier cambio, para facilitar el mantenimiento preventivo de los equipos. Se estableció un programa de mantenimiento para los mismos y la calificación operacional periódica.

* Nota: Las hojas originales de los equipos se localizan en la empresa, y son analizadas subsecuentemente.

BAÑO MARIA

Se realizó una inspección visual y se calibraron los instrumentos localizados en la línea de vapor como el manómetro, en el baño se calibró un termómetro bimetalico utilizado para determinar la temperatura de calentamiento de los productos.

MEZCLADORA DIOSNA P 400 A

Para la calificación de este equipo, se realizó una inspección visual de la mezcladora. Se revisó el manual del equipo, sus procedimientos estándares de funcionamiento y limpieza entonces, conociendo el funcionamiento de la máquina y las partes que deberían ser revisadas, se elaboró su hoja de trabajo de ésta, se revisaron los sistemas que son utilizados para la máquina y se calibraron los instrumentos de medición integrados a la máquina. Con la debida documentación será fácil recopilar información del pasado, para las revisiones subsecuentes.

HORNO GLATT DE LECHO FLUIDIZADO

Para la calificación operacional del horno Glatt de Lecho Fluidizado, se inspeccionó visualmente el equipo, se revisó el manual y los procedimientos estándares de funcionamiento y limpieza.

Por medio de una compañía externa especialista en cada uno de los sistemas integrados al equipo, se realizó una revisión global.

Esta compañía emitió un reporte de la máquina, y entonces fué posible elaborar las hojas de trabajo consecutivas del horno, anotando todas las correcciones efectuadas en el mismo. En lo subsecuente, será más fácil la verificación de los equipos revisando ésta información.

CUBICULOS DE TAMIZADO

En los equipos que no presentaban instrumentos de medición como en el caso de los cubículos de tamizado, se realizó una verificación visual de las instalaciones y revisión de los sistemas involucrados, se corrigieron las fallas.

Se verificaron las mallas que son utilizadas para el tamizado de los equipos y se efectuaron hojas de trabajo correspondientes, para lograr que las condiciones de tamizado, fueran las apropiadas.

MEZCLADOR DOBLE CONO

Al igual que en las demás calificaciones, se realizó una inspección visual, se detectaron fallas y se corrigieron, anotando cada cambio en sus hojas de trabajo correspondientes.

4.6 PROTOCOLO

FASE I

DIAGNOSTICO

OBJETIVO.

Establecer evidencia documentada que compruebe y certifique con un alto grado de seguridad, que la materia prima y las características del granulado involucrados en el proceso de manufactura de comprimidos, cumplen con las especificaciones necesarias y requeridas para obtener un producto con la calidad apropiada.

METODOLOGIA.

Las pruebas que se efectuarán serán:

Para el caso de polvos y granulados, se realizarán pruebas de caracterización como son: volumen aparente, tamaño de partícula, velocidad de flujo y ángulo de reposo.

Para materias primas el Departamento de Garantía de Calidad, realizará las pruebas concernientes a control fisicoquímico, como es el caso de pureza, identidad, pH, solubilidad, humedad, etc.

También se determinará el tamaño de partícula y el volumen aparente, para poder conocer el grado de compactación de los polvos.

La forma de realizar la pruebas será la siguiente:

1 Para determinar el tamaño de partícula, se tomarán muestras de por lo menos tres lotes diferentes, de los que se pesarán 50 gramos aproximadamente.

En seguida se colocarán los tamices dentro del tamizador, de modo que el No. de malla más grande quede en la parte de abajo de el tamizador, es decir, que la menor abertura de malla, esté en la parte de abajo y la abertura más grande en la parte de arriba.

Se programará el tamizador para un intervalo de 5 minutos, transcurrido este tiempo se separarán los tamices, se pesará el contenido de cada uno de ellos, para que posteriormente se proceda a evaluar los resultados. Se tabularán los siguientes datos:

No. de Malla.

Peso total retenido en cada una de las mallas.

Tamaño de partícula correspondiente al No. de malla.

Diámetro nominal en micras.

Una vez que se han tabulado los datos, se procede a graficar el % del peso retenido vs tamaño de partícula en micras, y el % retenido % acumulado vs tamaño de partícula en micras en forma logarítmica.

El tamaño de partícula se observará en el punto máximo de la gráfica (ver apéndice 5.1).

2 Para el volumen aparente, será indispensable tomar 3 muestras de lotes diferentes de los cuales se pesarán 50 gramos de granuloso o polvo, los cuales se harán fluir a través de un embudo que se encontrará colocado en la parte alta de una probeta graduada. Después de agregar el polvo se procederá a medir el volumen que ocupa este polvo.

En seguida se colocará la probeta dentro de un golpeteador, el cual se programará para dar 100 golpes, o los que sean indispensables para que el polvo se compacte.

Posteriormente se medirá el volumen ocupado por el polvo después de haberse compactado.

Se anotarán dentro de una bitácora de trabajo los siguientes datos: Volumen inicial, Volumen inicial, Densidad aparente, Densidad compactada, % Porosidad, % Compactabilidad.

Se anotarán estos datos y se les realizará un tratamiento estadístico para verificar la variación por lote (Ver apéndice 5.2).

3 Para determinar la velocidad de flujo, se muestrearán tres lotes diferentes y se procederá a determinar ésta mediante un flujímetro, el cual funcionará de la siguiente manera:

1) Se dará vuelta al cilindro 180° de modo que el espacio para la matriz quede hacia arriba.

2) Se colocará el sello de seguridad sobre la matriz abierta y se asegurará la matriz con los tornillos con que se cuenta para ese fin.

3) Se girará nuevamente el cilindro 180° para regresarlo a su posición original.

4) Se llenará la columna medidora de flujo con el polvo al que se le determinará la velocidad de flujo.

5) Se colocará la escala de acuerdo al siguiente rango:

Sensibilidad Volts	Capacidad total en peso.
100 mV	6 g
200 mV	12 g
500 mV	30 g
1 V	60 g
2 V	120 g
5 V	300 g

Para este caso se determinará a la sensibilidad para una capacidad de 1.5 Volts, ya que se manejarán rangos desde 91 gramos, hasta 130 gramos. Se tratará de evitar que exista una variación alta en los pesos.

Se realizarán por lo menos diez mediciones de cada lote, para poder tener resultados representativos.

Se tomará en cuenta que:

Para encontrar el número de gramos/segundo se deberá utilizar la fórmula:

$$A = G/60 \times S/C$$

A= N° de g/seg (si se eligió cm/min) o g/min (si se eligió cm/h).

G= N° total de gramos.

60= 60 seg ó 60 min.

S= N° de cm elegidos para moverse por minuto o por hora.

C= Centímetros reales del cuadro.

El flujómetro graficará una distancia recorrida al fluir el polvo, la cual se medirá, por medio de una regla, y se procederá a tabular los datos obtenidos de la siguiente manera:

Muestra	Peso (g)	Distancia	Tiempo	Velocidad de Flujo
---------	----------	-----------	--------	--------------------

En seguida se realizará el tratamiento estadístico de datos, para verificar la variación de cada lote (Ver apéndice 5.3)

4 Para determinar el ángulo de reposo se muestrearán 3 lotes diferentes de polvo o granulado y se pesarán 100 gramos, los cuales se harán pasar por un embudo de acero inoxidable que tenga en la salida el tamaño aproximado de la matriz de la tolva de alimentación, desde donde el granulado será depositado en la matriz y posteriormente tableado.

Se formará un cono con el granulado o polvo y se medirá la altura y el diámetro formado por este (Ver apéndice 5.4).

Se tabularán los datos obtenidos de la siguiente manera:

Peso.

Diámetro.

Radio.

Altura.

Tangente.

Radiales correspondientes a la tangente.

Grados.

Con los grados obtenidos en los diferentes lotes se procederá a realizar un análisis estadístico, el cual nos dirá cual es la variación existente entre los tres lotes y si realmente tendrán buenas características de flujo.

CRITERIOS DE ACEPTACION

Para la caracterización de polvos, se tomarán en cuenta los siguientes criterios.

1. Tamaño de partícula.

En la gráfica de % del peso retenido vs tamaño de partícula en micras, deberá observarse un máximo en el rango de 250-420 micras, es decir, que el 80% del granulado deberá corresponder al número de malla de 60 y la curva obtenida deberá ser semejante a una distribución normal.

2. Volumen aparente.

De acuerdo a los resultados de compactabilidad, se determinará el grado de fluidez, comparando dichos resultados con los datos de la siguiente tabla:

% COMPACTABILIDAD	GRADO DE FLUIDEZ
5 -- 15	EXCELENTE
12 -- 16	BUENO
18 -- 21	REGULAR
23 -- 35	POBRE
33 -- 38	MUY POBRE
40	COHESIVO

3. En el caso de velocidad de flujo, el coeficiente de variación entre cada uno de los lotes no deberá ser mayor a 7%.

4. Angulos de reposo menores de 25° indican que el polvo fluye libremente, de 25° a 55° el flujo es libre, de 55° a 60° indican que el polvo es cohesivo.

DISTRIBUCION DE TAMAÑO DE PARTICULA

LOTE "A"		MUESTRA 1			MUESTRA 2		MUESTRA 3		
NO DE MALLA	DIAMETRO NOMINAL (micras)	ABT. (micras)	TAMAÑO DE PARTICULA	PESO NETO	%RET.	PESO NETO	%RET.	PESO NETO	%RET.
14	1300.00	1300	1300	2.15	4.29%	1.57	3.00%	3.95	7.47%
20	1070.00	840	840 - 1300	10.41	20.75%	11.08	21.19%	10.52	19.89%
40	630.00	420	420 - 840	15.28	30.46%	14.45	27.63%	14.27	26.98%
60	335.00	250	250 - 420	7.71	15.37%	6.71	12.83%	7.65	14.46%
80	213.50	177	177 - 250	4.47	8.91%	3.84	7.34%	4.07	7.70%
100	163.00	149	149 - 177	3.44	6.86%	2.82	5.39%	3.37	6.37%
120	137.00	125	125 - 149	0.87	1.73%	1.2	2.29%	1.28	2.42%
150	112.50	100	100 - 125	1.12	2.23%	0.74	1.41%	1.47	2.78%
165	75.00	50	50 - 100	0.72	1.44%	0.33	0.63%	0.36	0.68%
180	44.50	39	39 - 50	0.23	0.46%	0.54	1.03%	0.32	0.61%
200	23.20	7.4	7.4 - 39	0.25	0.50%	0.01	0.02%	0.74	1.40%
250	6.83	6.25	6.25 - 7.4	0.07	0.14%	0.88	1.68%	0.17	0.32%
<250	3.13		6.25		6.88%		15.54%		8.92%
				PESO INICIAL		PESO INICIAL		PESO INICIAL	
				50.17		52.3		52.89	

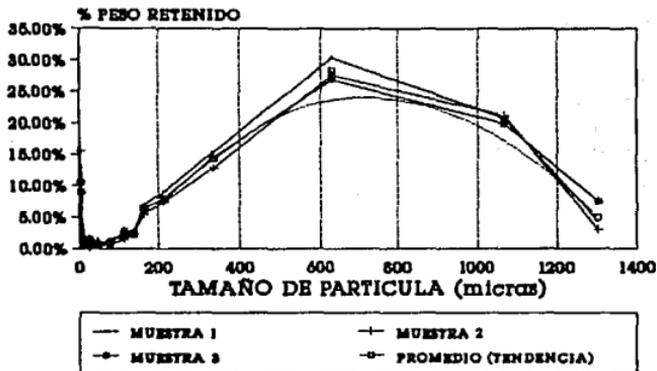
DISTRIBUCION DE TAMAÑO DE PARTICULA

LOTE "B"		MUESTRA 1			MUESTRA 2		MUESTRA 3		
NO DE MALLA	DIAMETRO NOMINAL (micras)	ABT. (micras)	TAMAÑO DE PARTICULA	PESO NETO	%RET.	PESO NETO	%RET.	PESO NETO	%RET.
14	1300.00	1300	1300	2.86	5.64%	4.28	8.18%	2.9	5.40%
20	1070.00	1070	840 - 1300	8.79	17.33%	10.23	19.56%	10.64	20.12%
40	630.00	840	420 - 840	13.8	27.20%	14.27	27.28%	13.95	26.38%
60	335.00	420	250 - 420	8.86	17.47%	8.81	16.85%	9.23	17.45%
80	213.50	250	177 - 250	4.97	9.80%	3.95	7.55%	4.07	7.70%
100	163.00	177	149 - 177	4.32	8.52%	3.2	6.12%	3.56	6.73%
120	137.00	149	125 - 149	1.2	2.37%	0.61	1.17%	N/A	2.31%
150	112.50	125	100 - 125	1.45	2.86%	1.09	2.08%	N/A	2.31%
165	75.00	100	50 - 100	0.43	0.85%	0.29	0.55%	N/A	2.31%
180	44.50	50	39 - 50	0.39	0.77%	0.29	0.55%	N/A	2.31%
200	23.20	39	7.4 - 39	0.73	1.44%	0.51	0.98%	N/A	2.31%
250	6.83	7.4	6.25 - 7.4	0.09	0.18%	0.58	1.15%	N/A	2.31%
<250	3.13	6.25	6.25		5.60%		8.97%		2.31%
				PESO INICIAL		PESO INICIAL		PESO INICIAL	
				50.73		52.3		52.89	

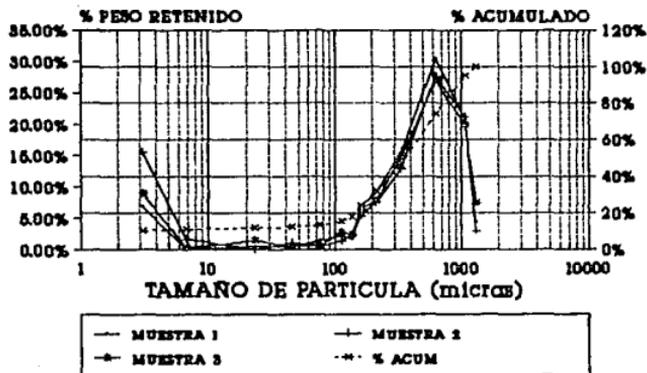
DISTRIBUCION DE TAMAÑO DE PARTICULA

LOTE "C"		MUESTRA 1				MUESTRA 2		MUESTRA 3	
NO. DE MALLA	DIAMETRO NOMINAL (micras)	ABT. (micras)	TAMAÑO DE PARTICULA	PESO NETO	%RET.	PESO NETO	%RET.	PESO NETO	%RETENIDO
14	1300.00	1300	1300	3.78	7.49%	5.39	10.78%	3.03	6.06%
20	1070.00	1070	840 - 1300	12.00	23.77%	12.07	24.13%	9.07	18.14%
40	630.00	840	420 - 840	13.83	27.39%	13.91	27.81%	12.61	25.21%
60	335.00	420	250 - 420	8.75	17.33%	9.11	18.21%	10.28	20.56%
80	213.50	250	177 - 250	N/A	6.13%	N/A	5.53%	N/A	8.46%
100	163.00	177	149 - 177	6.19	6.13%	5.59	5.59%	8.49	8.49%
120	137.00	149	125 - 149	N/A	0.86%	N/A	0.59%	N/A	1.10%
150	112.50	125	100 - 125	N/A	0.86%	N/A	0.59%	N/A	1.10%
165	75.00	100	50 - 100	N/A	0.86%	N/A	0.59%	N/A	1.10%
180	44.50	50	39 - 50	N/A	0.86%	N/A	0.59%	N/A	1.10%
200	23.20	39	7.4 - 39	N/A	0.86%	N/A	0.59%	N/A	1.10%
250	6.83	7.4	6.25 - 7.4	2.61	0.86%	1.77	0.59%	3.31	1.10%
<250	3.13	6.25	6.25		6.59%		4.42%		6.48%
				PESO INICIAL		PESO INICIAL		PESO INICIAL	
				50.47		50.56		50.16	

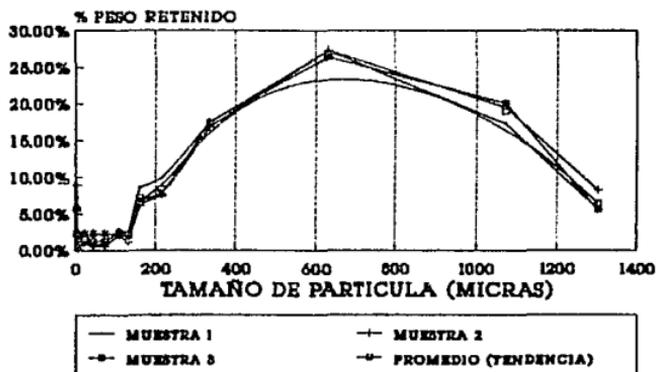
DISTRIBUCION DE TAMAÑO DE PARTICULA LOTE 'A'



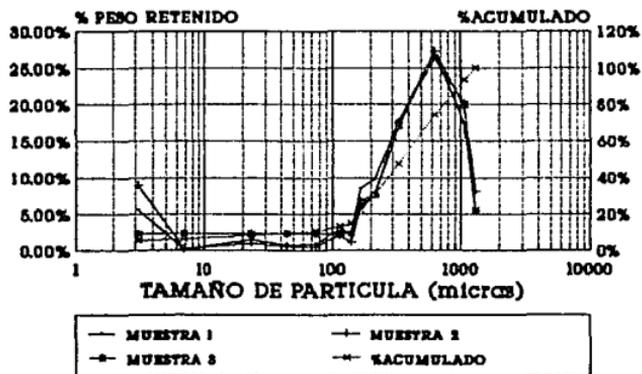
DISTRIBUCION DE TAMAÑO DE PARTICULA LOTE 'A'



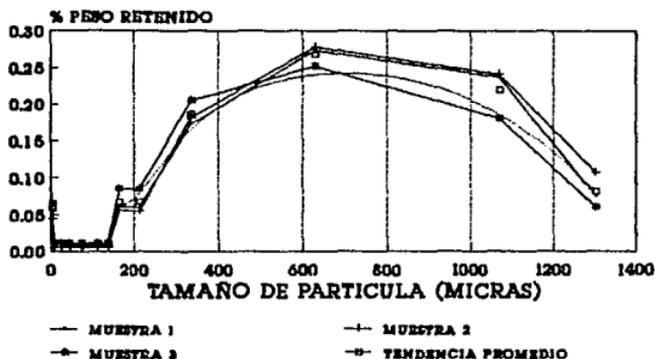
DISTRIBUCION DE TAMAÑO DE PARTICULA LOTE "B"



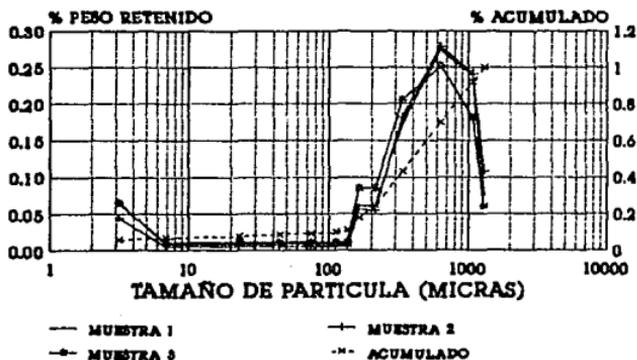
DISTRIBUCION DE TAMAÑO DE PARTICULA LOTE "B"



DISTRIBUCION DE TAMAÑO DE PARTICULA LOTE "C"



DISTRIBUCION DE TAMAÑO DE PARTICULA LOTE "C"



DETERMINACION DEL VOLUMEN APARENTE

LOTE "A"

MUESTRA	DENSIDAD APARENTE	DENSIDAD COMPAC.	PESO	VOL.INIC. (ml)	VOL.FINAL (ml)	%COMPRES.	% POROSIDAD
1	0.6441	0.7499	50.24	78	67	14.10%	14.10%
2	0.6587	0.7585	50.06	76	66	13.16%	13.16%
3	0.6588	0.7586	50.07	76	66	13.16%	13.16%

PROMEDIO: 13.47%
%C.V. 3.31%

LOTE "B"

MUESTRA	DENSIDAD APARENTE	DENSIDAD COMPAC.	PESO	VOL.INIC. (ml)	VOL.FINAL (ml)	%COMPRES.	% POROSIDAD
1	0.6853	0.7941	50.03	73	63	13.70%	13.70%
2	0.6761	0.7941	50.03	74	63	14.86%	14.86%
3	0.6757	0.7937	50.00	74	63	14.86%	14.86%

PROMEDIO: 14.48%
%C.V. 3.60%

LOTE "C"

MUESTRA	DENSIDAD APARENTE	DENSIDAD COMPAC.	PESO	VOL.INIC. (ml)	VOL.FINAL (ml)	%COMPRES.	% POROSIDAD
1	0.7044	0.8198	50.01	71	61	14.08%	14.08%
2	0.6853	0.8069	50.03	73	62	15.07%	15.07%
3	0.6853	0.8069	50.03	73	62	15.07%	15.07%

PROMEDIO: 14.74%
%C.V. 3.15%

RESULTADOS GLOBALES

PROMEDIO	DESVIACION ST.	%C.V.
14.23%	0.0073	5.15%

LOTE *A***DETERMINACION DEL ANGULO DE REPOSO**

	<u>PESO</u> (gr)	<u>DIAM.</u> (cm)	<u>RADIO</u> (cm)	<u>ALTURA TANGENTE</u> (cm)	<u>ANGULO</u> <u>RADIANES</u>	<u>NORMAL</u>	<u>0.01745</u>	<u>CORRECCION</u> <u>POR PESO</u>
1	109.52	12.85	6.43	3.2	0.498054474	0.4620899	26.48	26.31
2	109.28	12.75	6.38	3.2	0.501900784	0.4652150	26.66	26.55
3	109.16	12.60	6.30	3.4	0.539682539	0.4948874	28.36	28.27
4	108.94	12.65	6.33	3.4	0.537549407	0.4932339	28.27	28.24
5	108.91	12.45	6.23	3.4	0.548184739	0.4999090	28.65	28.63
6	108.84	12.35	6.18	3.3	0.534412955	0.4907974	28.13	28.12
7	108.78	12.47	6.24	3.3	0.529270248	0.4867886	27.90	27.91
8	108.68	12.40	6.20	3.3	0.532258064	0.4891198	28.03	28.07
9	108.60	12.35	6.18	3.3	0.534412955	0.4907974	28.13	28.18
10	108.25	12.60	6.30	3.2	0.507936507	0.4699766	26.93	27.08
<u>PROM.</u>	108.83				<u>PROM.</u>	27.75		27.74
<u>DES. STD.</u>	0.34				<u>DES. STD.</u>	0.73		0.75
<u>% C.V.</u>	0.32%				<u>% C.V.</u>	2.62%		2.72%

LOTE *B***DETERMINACION DEL ANGULO DE REPOSO**

	<u>PESO</u> (gr)	<u>DIAM.</u> (cm)	<u>RADIO</u> (cm)	<u>ALTURA TANGENTE</u> (cm)	<u>ANGULO</u> <u>RADIANES</u>	<u>NORMAL</u>	<u>0.01745</u>	<u>CORRECCION</u> <u>POR PESO</u>
1	112.71	12.10	6.05	3.2	0.528925619	0.4665194	27.88	27.60
2	112.39	12.20	6.10	3.4	0.557377049	0.5084893	29.14	28.93
3	111.90	12.35	6.18	3.2	0.518218623	0.4781160	27.40	27.32
4	111.81	12.30	6.15	3.4	0.552845528	0.5050252	28.94	28.93
5	111.47	12.10	6.05	3.3	0.545454545	0.4993467	28.62	28.64
6	111.39	11.90	5.95	3.2	0.537815126	0.4934401	28.28	28.32
7	111.21	12.45	6.23	3.4	0.546184739	0.4999093	28.65	28.74
8	111.14	11.95	5.98	3.3	0.552301255	0.5046082	28.92	29.03
9	110.97	12.45	6.23	3.3	0.530120481	0.4874526	27.93	28.08
10	110.88	11.80	5.90	3.5	0.593220339	0.5354195	30.68	30.87
<u>PROM.</u>	111.567				<u>PROM.</u>	28.64		28.65
<u>DES. STD.</u>	0.57				<u>DES. STD.</u>	0.86		0.83
<u>% C.V.</u>	0.51%				<u>% C.V.</u>	2.99%		3.23%

DETERMINACION DEL ANGULO DE REPOSO

LOTE "C"

	PESO (gr)	DIAM. (cm)	RADIO (cm)	ALTURA TANGENTE (cm)	ANGULO		CORRECCION POR PESO	
					RADIANES	NORMAL		
1	104.08	12.10	6.05	4.0	0.661157024	0.5841785	33.48 **	32.47
2	101.29	12.10	6.05	3.5	0.578512396	0.5244699	30.06 **	29.96
3	101.03	12.00	6.00	3.2	0.533333333	0.4899573	28.08	28.06
4	100.85	12.10	6.05	3.2	0.528925819	0.4865194	27.88	27.91
5	100.70	12.30	6.15	3.0	0.487804878	0.4538440	26.01	26.07
6	100.51	12.15	6.08	3.1	0.510288065	0.4718441	27.04	27.16
7	100.41	12.15	6.08	3.0	0.493827160	0.4586971	26.29	26.43
8	100.31	12.15	6.08	3.0	0.493827160	0.4586971	26.29	26.46
9	100.21	12.15	6.08	3.0	0.493827160	0.4586971	26.29	26.48
10	100.15	12.45	6.23	3.3	0.530120481	0.4874526	27.93	28.16

PROM. 100.954
DES. STD. 1.10
% C.V. 1.09%

PROM. 27.93
DES. STD. 2.19
% C.V. 7.84%

** SIN DATOS DE ALTA
VARIACION

PROM. 26.97
DES. STD. 0.82
% C.V. 3.02%

**RESULTADOS GENERALES:
ANGULO REPOSO**

	NORMAL
PROM.	28.11
DES. ES	1.4717
% C. V. :	5.24%

SIN LOS DATOS DE ALTA VARIACION	
NORMAL	CORREGIDO
27.85	27.88
1.0432	1.0404
3.75%	3.73%

PROPIEDADES DE FLUJO

VELOCIDAD
(cm/min)
100.00

LOTE "A"

MUESTRA	PESO (gr)	DISTANCIA (cm)	TIEMPO (min)	L.FLUJO (gr/min)
1	93.35	13.30	0.13	701.88
2	93.75	13.20	0.13	710.23
3	92.80	12.90	0.13	719.38
4	92.66	13.00	0.13	712.77
5	92.32	11.20	0.11	824.29
6	92.25	13.50	0.14	683.33
7	92.99	13.45	0.13	691.38
8	91.40	13.20	0.13	692.42
9	92.18	13.50	0.14	682.81

PROMEDIO 713.17
DES.V. STD 41.15
%C.V. 5.77%

PROPIEDADES DE FLUJO

VELOCIDAD
(cm/min)
100.00

LOTE "B"

MUESTRA	PESO (gr)	DISTANCIA (cm)	TIEMPO (min)	L.FLUJO (gr/min)
1	129.28	19.30	0.19	669.84
2	127.95	19.65	0.20	651.15
3	127.70	19.10	0.19	668.59
4	128.50	19.30	0.19	665.80
5	128.19	19.40	0.19	660.77
6	127.70	19.90	0.20	641.71
7	126.19	19.80	0.20	637.32
8	126.49	19.60	0.20	645.36
9	125.26	19.50	0.20	642.36
10	125.28	19.60	0.20	639.18

PROMEDIO 652.21
DES.V. STD 12.18
%C.V. 1.87%

PROPIEDADES DE FLUJOVELOCIDAD
(cm/min)
100.00**LOTE "C"**

MUESTRA	PESO (gr)	DISTANCIA (cm)	TIEMPO (min)	L.FLUJO (gr/min)
1	97.00	14.10	0.14	687.94
2	96.21	13.20	0.13	728.86
3	96.28	14.35	0.14	670.94
4	96.29	14.60	0.15	659.52
5	96.29	14.50	0.15	664.07
6	96.35	15.20	0.15	633.88
7	96.13	13.40	0.13	717.39
8	95.58	14.40	0.14	663.75
9	93.72	14.70	0.15	637.55
10	93.28	14.80	0.15	630.27

PROMEDIO	669.42
DESV. STD	31.86
%C.V.	4.76%

4.7 FASE I

DIAGNOSTICO

R E S U M E N.

Se realizaron las siguientes pruebas:

TAMANO DE PARTICULA

Se muestrearon tres lotes y se tomaron tres muestras de cada lote del granulado, para determinar el tamaño de partícula.

Se pesaron aproximadamente 50 gramos, que se colocaron en un tamizador Tyler, se programó el tiempo de tamizado de 5 minutos y el polvo se pasó por las siguientes mallas: 14, 20, 40, 60, 100, y 250. Se pesó el contenido de granulado de cada una de las mallas, y con estos resultados se elaboraron gráficas para determinar el tamaño de partícula. (Consultar apéndice 5.1)

FLUJO

Se muestrearon tres lotes tomando tres muestras de cada lote, se pesaron alrededor de 100 gramos, se introdujeron en el Flujómetro, se dejó correr el polvo, y el equipo, se tabularon los resultados obtenidos de la siguiente manera:

Peso, distancia, tiempo, velocidad de flujo (gr/min).

Con estos resultados se realizó un análisis estadístico, para compararlos con los de los tres lotes. (Consultar apéndice 5.3)

ANGULO DE REPOSO

Se muestrearon tres lotes de granulado y se tomaron tres muestras de cada lote, se hicieron fluir a través de un embudo de acero inoxidable, y posteriormente se midió la altura y el diámetro formado por el granulado para determinar el ángulo de reposo, tomando en cuenta que:

Para conocer el ángulo de reposo se sabe que:

$$\tan \theta = h/r$$

donde: h = altura. r = radio.

(Consultar apéndice 5.4)

VOLUMEN APARENTE

Se muestrearon tres lotes, y se tomaron tres muestras de cada lote, se vació el polvo en una probeta de 100 mililitros, se midió el volumen inicial se colocó la probeta en el golpeteador, el cual se programó para dar 100 golpes, Se determinó el volumen aparente, ya que permite conocer:

La densidad aparente, que se define como la masa de polvo dividida por el volumen total ocupado por el mismo incluyendo los poros abiertos y cerrados; depende de la distribución del tamaño de las partículas, la tendencia a adherirse unas con otras y de su forma.

La densidad compactada, que se conoce como la masa de las partículas dividida por el volumen total empaçado, a partir de esta medida se puede conocer el % de compactabilidad, propiedad que indica el grado de fluidez del polvo. (Consultar apéndice 5.2)

DISCUSION DE RESULTADOS

Los resultados obtenidos fueron los siguientes:

El tamaño de partícula, se encuentra dentro de los límites establecidos en los criterios de aceptación, ya que la mayor parte del granulado se encuentra en el tamaño de malla 60, que es lo que se establece en las especificaciones de la tableta, respecto a las gráficas de tamaño de partícula una distribución normal; y por lo tanto se obtiene una buena distribución, observándose un máximo en el rango de malla 60 y un pequeño porcentaje de finos, con esto se demuestra que se tiene una buena distribución en el granulado.

Con respecto a las pruebas del volumen aparente, se determinaron parámetros tales como densidad aparente y densidad compactada, y mediante ellas se puede calcular el % de compactabilidad respecto a éstas, se utiliza el mismo criterio de aceptación para ambos. Los resultados obtenidos fueron buenos, para las tres muestras, el % de compactabilidad fué mayor de 14%, y comparándolo con los criterios de aceptación establecidos en el protocolo de validación de ésta fase es correcto.

En los resultados de ángulo de reposo se obtuvo un valor general para los tres lotes de 27.86, e indica que el flujo es libre, con respecto a los criterios de aceptación.

La velocidad de flujo se encuentra dentro de los límites de aceptación.

CONCLUSIONES

1) Con todos los resultados obtenidos, se concluye que el granulado presenta buenas características de tamaño de partícula, de flujo, compresibilidad, y por lo tanto fluiría libremente en la tableteadora de alta velocidad, obteniéndose comprimidos reproducibles entre un lote y otro.

2) Con respecto a la materia prima de los resultados recopilados por el Departamento de Control de Calidad, la materia prima cumple con las especificaciones establecidas para la tableta presentando buenas características de compactabilidad y tamaño de partícula.

**4.8 PROTOCOLO
ELABORACION DE LA PASTA DE ALMIDON.**

FASE II

FASE 2B

OBJETIVO.

Establecer evidencia documentada que compruebe y certifique, con un alto grado de seguridad, que el proceso de elaboración de la pasta de almidón, es el adecuado, siempre y cuando se sigan y se cumplan los parámetros operativos establecidos. Esto conducirá a la obtención de un agente aglutinante que posee las características adecuadas y requeridas para el proceso de manufactura sobre bases reproducibles para la formulación establecida.

EQUIPO:

- 1) Baño maría de acero inoxidable.
- 2) Palas manuales de acero inoxidable.
- 3) Recipiente de acero inoxidable del tamaño del baño.

METODOLOGIA:

Antes de empezar a trabajar, se verificará que el equipo se encuentre perfectamente limpio y que tenga su etiqueta de equipo limpio. Se verificará a que lote corresponde la pasta de almidón que se va a preparar.

Se procederá a abrir la llave de vapor, para que el baño maría comience a calentarse.

Se pesará la cantidad establecida, según el procedimiento de fabricación de agua y de almidón.

Entonces se procederá a medir la temperatura del baño por medio de un termómetro Microcomputer Thermometer Modelo HI6653 marca Hanna, con el que se determinarán las temperaturas en el proceso de elaboración de la pasta de almidón.

Se medirá la temperatura de la pasta de almidón en el inicio, después de haber agregado el almidón, y al final de la elaboración de la pasta de almidón.

Una vez que el almidón se haya dispersado, se procederá a medir el tiempo de agitación de la pasta de almidón, y se verificará que una vez que se saque del baño se siga mezclando, con el fin de que se homogeneice en todo el recipiente, y para evitar la formación de los grumos.

Entonces se procederá a llenar la hoja de trabajo, la cual contiene los datos correspondientes a la pasta y se anexarán a la parte de análisis de resultados.

CRITERIOS DE ACEPTACION:

Las condiciones de manufactura de la pasta de almidón se considerarán aceptables cuando no se presente una variación mayor del 10% entre una pasta y otra. En caso contrario la pasta manufacturada no será aceptable para el proceso.

**MATRIZ DE TEMPERATURA Y TIEMPO DE MEZCLADO
EN LA ELABORACION DE LA PASTA DE ALMIDON
TEMPERATURA INICIAL DEL BAÑO.**

		70.4	71.8	75.9	79.6	84.4
D E T I E M P O C I O N	8 min.			Buenas características de: Brillo y homogeneidad, pero poca humedad.		
	10 min.					Medianas características de: Brillo y homogeneidad, cremosidad textura suave.
	20 min.		Buenas características, brillo homogeneidad, cremosidad, apariencia y textura.		Buenas características, brillo homogeneidad, cremosidad, apariencia y textura.	
	25 min.	Buenas características, brillo homogeneidad, cremosidad, apariencia y textura.				

411

RESULTADOS

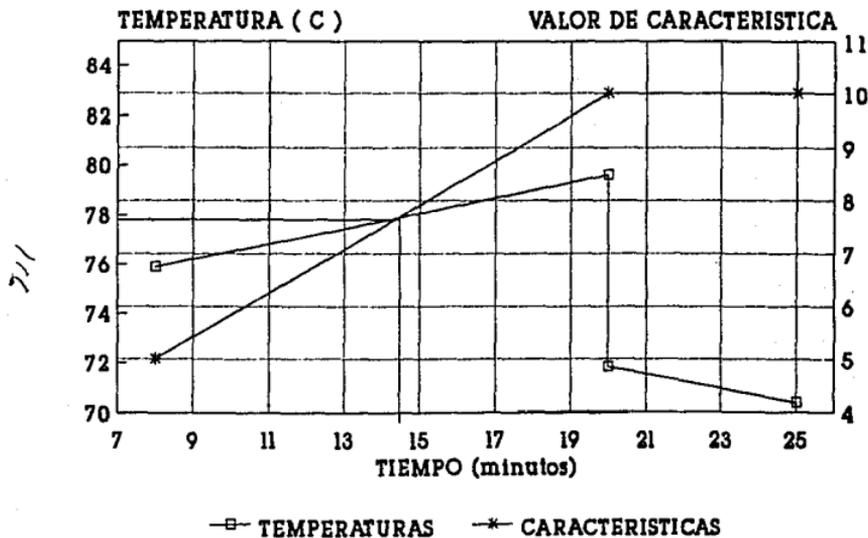
No.	TEMPERATURA (°C)	CALIFICACION (Características)	TIEMPO DE AGITACION (minutos)	VALOR DE LA CARACTERISTICA
1	70.4	BUENAS	25	10
2	71.8	BUENAS	20	10
3	75.9	EN EL LIMITE	8	5
4	79.6	BUENA	20	10
5	84.4	ACEPTABLE	10	8

CALIFICACION**CARACTERISTICAS CORRESPONDIENTES**

- 10 BUENA HOMOGENEIDAD, SUAVIDAD, TEXTURA
BRILLO, COLOR.
- 8 MEDIANAS CARACTERISTICAS DE SUAVIDAD
BRILLO, HOMOGENEIDAD, TEXTURA.
- 5 PASTA QUE HA PERDIDO, GRAN PARTE HU-
MEDAD, TEXTURA, SUAVIDAD, PERO QUE
ESTA HOMOGENEAMENTE DISTRIBUIDA
- 3 PASTA SECA, FALTA DE HUMEDAD, FALTA DE
HOMOGENEIDAD, DE BRILLO, DE TEXTURA.

ELABORACION PASTA DE ALMIDON

TIEMPO vs TEMPERATURA vs CARACTERISTICAS



PARAMETROS OPTIMAS ELABORACION PASTA

4.9 FASE II
ELABORACION DE LA PASTA DE ALMIDON

R E S U M E N

- 1) Para la validación de este proceso se verificó la temperatura del baño (Por lo menos en 5 procesos de fabricación), así como el tiempo de agitación para la formación de la pasta.
- 2) Se revisó la apariencia, textura y brillo de la pasta.
- 3) Se inspeccionó la consistencia de la pasta.

Se realizaron estas pruebas, para controlar la temperatura y el tiempo de agitación de la pasta de almidón, y con los resultados obtenidos lograr el control de la elaboración de la pasta, estableciendo las condiciones de operación de la pasta.

R E S U L T A D O S

Se tabularon los resultados obtenidos de acuerdo a la metodología seguida:

TABLA DE RESULTADOS DE LAS PRUEBAS REALIZADAS

TEMPERATURA INICIAL	BRILLO	CREMOSIDAD	COLOR	HOMOGEN.	CONSISTENCIA	MTA.
70.4°C	si	si	blanco	si	adecuada	1
71.8°C	si	si	blanco	si	adecuada	2
75.9°C	si	si	blanco	si	adecuada	3
79.6°C	si	si	blanco	si	adecuada	4
84.4°C	si	si	blanco	si	adecuada	5

TABLA DE RESULTADOS DE LAS PRUEBAS REALIZADAS

TEMPERATURA INICIAL	TEXTURA	APARIENCIA	TIEMPO DE MEZCLA	OBSERVACIONES
70.4°C	suave	cremosa	25 minutos	buenas caracteris.
71.8°C	suave	cremosa	20 minutos	buenas caracteris.
75.9°C	suave	cremosa	8 minutos	casi seca.
79.6°C	suave	cremosa	20 minutos	medianas caracter.
84.4°C	suave	cremosa	10 minutos	buenas caracteris.

DISCUSION DE RESULTADOS

Con los resultados obtenidos se procedió a realizar una matriz de tiempo de mezclado contra temperatura inicial del baño, para comparar las características de la pasta con diferentes tiempos de mezclado y diferentes temperaturas y para aproximarse a la temperatura y tiempo de agitación ideales, se procedió a realizar gráficas de temperatura inicial del baño vs tiempo de agitación vs características.

Para evaluar las características de una manera más cuantitativa, se procedió a dar el valor de 10 a la pasta que tenía las características ideales y de 8 a las que se aproximaban, pero no eran las ideales, y a las pastas que no presentaban las características por falta de humedad se les dió un valor de 5, para poder analizar los datos y de esta manera aproximarse un poco más a la temperatura y tiempo de agitación más cercanos, al óptimo.

Una vez que se acumularon los datos se procedió a graficar el tiempo de agitación vs características vs temperatura.

De estos resultados se observó, que en aproximadamente 15 minutos de agitación y 78°C, se obtienen buenas características de la pasta y se reduce el tiempo de agitación, y por lo tanto se propone, utilizar esta temperatura inicial del baño con este tiempo de agitación.

Se debe tomar en cuenta que esta pasta se utilizará para las tres partes del lote, y por lo tanto, en la primera premezcla del lote, la pasta en forma de atole, posteriormente alcanzará su consistencia ideal para las dos premezclas que integran el lote, ya que si se obtuviera la pasta muy consistente desde un principio, en el momento de utilizar la última parte se tendría una pasta apelmazada.

Cabe mencionar que debe verificarse la agitación continua aún después de sacarse del baño, para evitar que se formen grumos en la parte de abajo del recipiente de acero inoxidable.

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

Es indispensable estandarizar la temperatura y tiempo de calentamiento en la manufactura de la pasta de almidón, ya que una variación de alguno o ambos factores provocan variaciones en las características aglutinantes de esta pasta, lo cual redundaría en las propiedades físicas del granulado y posteriormente, en el comprimido.

La falta de temperatura y/o tiempo de calentamiento en la pasta, provoca una disminución en el poder aglutinante de la pasta; el exceso de calentamiento y/o tiempo, ocasiona que la pasta se seque, haciendo muy difícil el mezclado con los polvos.

Es por esta razón que el tiempo y la temperatura de agitación deben ser establecidos en un procedimiento por escrito.

4.10 PROTOCOLO

MEZCLA DE LOS CONSTITUYENTES SECOS

FASE III:

FASE 3B:

OBJETIVO:

Optimizar el proceso de mezclado en el Diosna P 400 A asegurando un mezclado homogéneo en el menor tiempo posible.

EQUIPO:

- 1) Mezclador Diosna P 400 A.
- 2) Espátula de acero inoxidable.
- 3) 16 Frascos con tapa, color ambar debidamente identificados.
para cada lote.
- 4) 5 g de mezcla seca en cada frasco.
- 5) Balanza analítica.
- 6) Matraces volumétricos de 100 ml.
- 7) Muestreador.
- 8) Papel glasine.
- 9) Cronómetro.
- 10) Etiquetas.
- 11) Pipetas volumétricas de 1 m.l.

METODOLOGIA:

Durante el proceso de mezclado se muestrearán tres lotes de los constituyentes secos, para lo cual se deberán tomar en tres puntos diferentes del mezclador Diosna P 400 A:

1. Entre las espas del triturador.
2. En la parte media del mezclador, en las propelas.
3. Cerca de la compuerta de salida del mezclador.
(consultar el diagrama del mezclador Diosna P 400 A).

Se adicionarán los constituyentes secos en el mezclador, y se tomarán muestras en diferentes tiempos, los cuales serán:

T0. A los 5 minutos de iniciado el mezclado de los constituyentes secos, esto será para la premezcla A.

T1 7 minutos después de iniciar el mezclado de los constituyentes secos, de la premezcla B.

T3 9 minutos después de iniciar el mezclado de los constituyentes secos, de la premezcla C.

Las muestras se tomarán con un muestreador especialmente diseñado del tamaño del mezclador y se tomarán dos muestras por cada uno de los puntos de muestreo.

Una vez que se recolecten las muestras en papel glasine, se procederá a trasladarlas a los frascos color ambar y tapados inmediatamente.

Cada frasco tendrá una etiqueta que contendrá los siguientes datos:

No. de lote.

No. de frasco.

Posición de muestreo.

Premezcla.

Las muestras recolectadas se analizarán por el Departamento de Control de Calidad, el cual seguirá el siguiente procedimiento:

Se preparará una solución de ácido clorhídrico 0.01 N.

Se pesarán 250 mg del Principio Activo (estándar por duplicado) y se aforará con la solución de ácido clorhídrico (recientemente preparada) a 100 ml., de esta solución se tomará 1 mililitro y se aforará nuevamente con 100 ml. de ácido clorhídrico 0.01 N.

Se pesarán 240 mg de las muestras y se prepararán de igual forma que los estándares.

Entonces se leerán espectrofotométricamente a 257 n.m. las absorbancias de los estándares y de las muestras.

De la siguiente manera se elaborará una matriz de muestreo que posteriormente servirá para el análisis de datos.

POSICION DE MUESTREO

	TRITURADOR	MEZCLADOR	SALIDA.
TIEMPO	contenido mg P.A./ g muestra	contenido mg P.A / g muestra	contenido mg P.A./ g muestra
5min.	* *	* *	* *
7min.	* *	* *	* *
9min.	* *	* *	* *

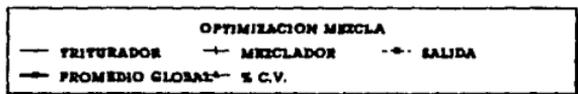
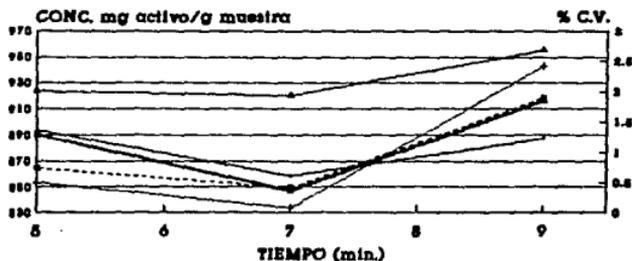
Donde * será el contenido de Principio Activo / g de muestra.

Esta matriz se efectuará para cada uno de los tres lotes, y posteriormente se realizará otra matriz que contenga los datos de los tres lotes.

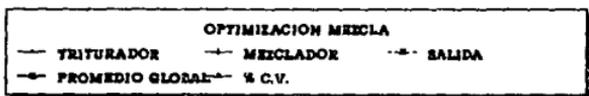
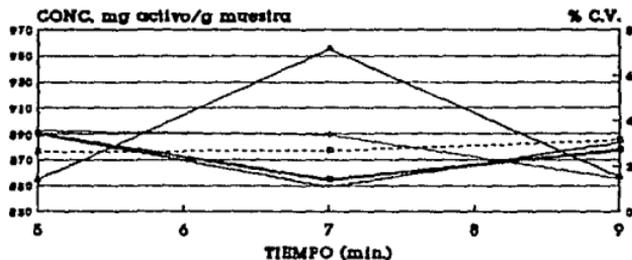
CRITERIOS DE ACEPTACION

Los coeficientes de variación no deberán ser mayores en el análisis global de los tres lotes analizados al 3.00 %.

**VALIDACION PROCESO FABRICACION
FASE III MEZCLA SECA LOTE "A"**



**VALIDACION PROCESO FABRICACION
FASE III MEZCLA SECA LOTE "B"**



EVALUACION DEL MEZCLADO
EN TRES REGIONES DEL MEZCLADOR
EFECTUADO EN TRES LOTES

TRITURADOR	MEZCLADOR	SALIDA
------------	-----------	--------

TIEMPO DE MEZCLADO	CONTENIDO EN mg. P.A./g mta.	CONTENIDO EN mg. P.A./g mta.	CONTENIDO EN mg. P.A./g mta.
5 min.	887.17	857.14	
	899.76	855.78 PROM.	864.34 PROM.
	880.52 PROM.	884.31 881.17	866.92 873.95
	877.84 888.23	884.31 2.25% C.V.	886.84 0.91% C.V.
	890.20 0.04% C.V.	892.83	876.66
	893.86	912.62	874.99
7 min.	847.88		850.86
	868.74	814.17	847.63
	895.16 PROM.	853.24 PROM.	883.95 PROM.
	876.79 866.90	881.35 873.58	898.44 879.98
	846.24 1.87% C.V.	929.88 4.41% C.V.	876.90 2.95% C.V.
	863.60	889.28	922.11
9 min.	876.80	953.47	911.31
	897.6 PROM.	931.51 PROM.	924.87 PROM.
	883.63 887.21	855.63 907.01	885.17 896.01
	890.8 0.88% C.V.	887.44 4.15% C.V.	862.67 2.67% C.V.

EVALUACION DEL MEZCLADO EN SECO

REPRODUCIBILIDAD

	TRITURADOR		MEZCLADOR		SALIDA		
TIEMPO (minutos)	CONTENIDO mg P.A./g mta		CONTENIDO PROM. mg P.A./g mta		CONTENIDO PROM. mg P.A./g mta		% C.V. POR LOTE
LOTE A 5	911.56 891.89	PROM. 901.73	910.04 904.10	PROM. 907.07	905.46 899.18	PROM. 902.32	0.74% C.V.
LOTE B 5	902.91 887.31	PROM. 895.11	884.54 859.75	PROM. 884.15	940.23 886.29	PROM. 913.26	2.25% C.V.
LOTE C 5	885.95 869.55	PROM. 884.75	829.13 886.12	PROM. 857.63	878.49 902.74	PROM. 890.62	2.61% C.V.

VARIACION POR ZONA

	TRITURADOR	MEZCLADOR	SALIDA
% C.V.	1.13%	2.96%	2.16%

EVALUACION DEL MEZCLADO EN SECO

REPRODUCIBILIDAD

	TRITURADOR		MEZCLADOR		SALIDA		
TIEMPO (minutos)	CONTENIDO mg P.A./g mta		CONTENIDO PROM. mg P.A./g mta		CONTENIDO PROM. mg P.A./g mta		% C.V. POR LOTE
LOTE A 5	883.38 892.19	PROM. 887.79	884.42 888.66	PROM. 886.54	882.39 878.91	PROM. 878.91	0.59% C.V.
LOTE B 5	883.75 940.04	PROM. 911.90	946.05 898.14	PROM. 922.10	954.34 935.72	PROM. 945.03	2.81% C.V.
LOTE C 5	885.95 894.01	PROM. 889.51	867.71 870.89	PROM. 869.30	895.51 919.54	PROM. 907.53	1.85% C.V.

VARIACION POR ZONA

	TRITURADOR	MEZCLADOR	SALIDA
% C.V.	2.23%	2.91%	2.52%

4.11 FASE III

MEZCLA DE LOS CONSTITUYENTES SECOS

R E S U M E N

Durante el proceso de mezclado se muestrean tres lotes de los constituyentes secos, los cuales se recolectaron en tres puntos diferentes del mezclador Diosna P 400 A:

1. Entre las aspas del triturador.
2. En la parte media del mezclador, en las propelas.
3. Cerca de la compuerta de salida del mezclador.

(consultar el diagrama del mezclador Diosna P 400 A.)

Se tomaron muestras en tres tiempos diferentes, los cuales fueron cronometrados e inmediatamente se tomaron muestras. Posteriormente se analizaron en el Departamento de Control Químico.

D I S C U S I O N Y A N A L I S I S D E R E S U L T A D O S

Con los resultados obtenidos se procedió a calcular el contenido, en miligramos de principio activo por gramo de muestra, estos datos se anotaron en una matriz de cada uno de los lotes, y se especificaba el resultado de cada una de las muestras por tiempo y por zona de muestreo. También se realizó una matriz para los tres lotes y con ella se observó el comportamiento de cada uno de los lotes y cual era su variación por lote.

Con estas matrices se procedió a realizar las gráficas en las que se graficó el contenido en mg de activo vs tiempo vs % coeficiente de variación.

Los resultados obtenidos de las matrices fueron los siguientes:

POSICION DE MUESTREO
LOTE "A"

	TRITURADOR	MEZCLADOR	SALIDA	%C.V.
TIEMPO	PROMEDIO	PROMEDIO	PROMEDIO	POR LOTE
5min.	893.47	856.46	864.34	2.01%
7min.	858.31	833.71	849.25	1.93%
9min.	887.20	942.49	918.09	2.68%

POSICION DE MUESTREO
LOTE "B"

	TRITURADOR	MEZCLADOR	SALIDA	%C.V.
TIEMPO	PROMEDIO	PROMEDIO	PROMEDIO	POR LOTE
TIEMPO	mg. P.A./g ata.	mg. P.A./ g ata.	mg. P.A./ gata.	
5min.	879.18	884.31	876.88	0.75%
7min.	885.97	905.62	891.20	1.97%

POSICION DE MUESTREO
LOTE "C"

	TRITURADOR	MEZCLADOR	SALIDA	%C.V.
TIEMPO	PROMEDIO	PROMEDIO	PROMEDIO	POR LOTE
TIEMPO	mg. P.A./g ata.	mg. P.A./ g ata.	mg. P.A./ gata.	
5min.	892.03	902.73	875.83	1.40%
7min.	849.24	808.54	899.51	7.16%
9min.	883.63	871.54	873.92	1.52%

POSICION DE MUESTREO
COMPARACION DE LOS TRES LOTES

TIEMPO	TRITURADOR	MEZCLADOR	SALIDA	%C.V.
	PROMEDIO mg. P.A./g eta.	PROMEDIO mg. P.A/ g eta.	PROMEDIO mg. P.A./ g eta.	POR LOTE
5min.	868.23	861.17	891.22	1.65%
7min.	866.90	849.29	879.96	3.23%
9min.	867.21	907.01	896.01	3.07%

Con los resultados obtenidos y las gráficas elaboradas por lote se puede observar que en el tiempo correspondiente a 5 minutos, existe una menor dispersión, ya que los coeficientes de variación son menores y en las gráficas se observa que hay poca variación, además por zona, también se ve en las gráficas que en el tiempo de 5 minutos existe un buen mezclado ya que coinciden las concentraciones en los tres puntos del mezclador, que es lo que realmente se busca en este proceso, por lo tanto es el tiempo óptimo de mezclado. Por otra parte en el estudio de validación anteriormente realizado se había encontrado este tiempo como tiempo óptimo y en este estudio se confirma.

También se observa en las gráficas que a los 7 minutos existe una mayor dispersión de datos, y se observa un demezclado; por todo lo anteriormente mencionado, se puede decir que este no es el tiempo apropiado, y se descarta del estudio.

Después de evaluar estos datos se realizó un análisis del coeficiente de variación de cada uno de los lotes observando la menor variación y por lo tanto el mejor mezclado, se presenta a los 5 minutos de operación. En el caso del lote "A" se observa una mayor variación respecto al resultado de 7 minutos, sin embargo, dado que fué el primer lote en analizar, el muestreo, análisis, etc, es probable que éste valor se encuentre influenciado por el manejo de la muestra.

CONCLUSIONES

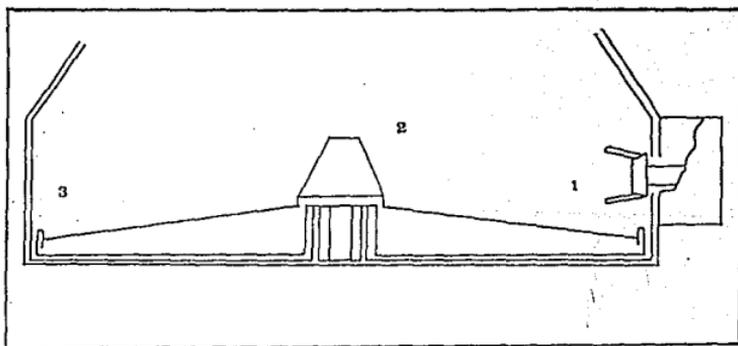
Es necesario optimizar el proceso de mezclado en cuanto a la velocidad y tiempo de mezclado, ya que un exceso de éstos podría ocasionar desmezclado. Es importante delimitar éstos parámetros para asegurar que haya una distribución homogénea del principio activo en la mezcla.

DIAGRAMA DE LA MEZCLADORA
DIOSNA P 400 A

PARA MUESTREO

EN LAS ETAPAS DE:

MEZCLADO DE LOS CONSTITUYENTES SECOS
Y
GRANULACION



1 TRITURADOR

2 MEZCLADOR

3 SALIDA

4.12 PROTOCOLO

FASE IV:

GRANULACION (HUMECTACION)

OBJETIVO:

Optimizar el proceso de mezclado húmedo, para asegurar una distribución homogénea del colorante y una consistencia adecuada y uniforme del granulado, estableciendo velocidades de mezclado y en el menor tiempo posible.

Verificar la reproducibilidad del mezclado húmedo, mediante métodos espectrofotométricos, para lograr la confiabilidad de la optimización del proceso de mezclado.

EQUIPO:

- 1) Mezclador Diosna P 400 A.
- 2) Espátula de acero inoxidable.
- 3) 1 Muestreador.
- 4) 27 Pesafiltros a peso constante, debidamente identificados.
- 5) 5 g de mezcla húmeda en cada pesafiltro.
- 6) Balanza analítica.
- 7) Estufa a 60°C.
- 8) 9 Matraces volumétricos de 200 ml.
- 9) 2 Matraces volumétricos de 100 ml.
- 10) 1 Pipeta volumétrica de 5 ml.
- 11) Espectrofotómetro Beckman DU 60 a 425 nm.
- 12) Estándar del Colorante.
- 13) Agua deionizada.
- 14) Cronómetro.
- 15) Papel glasine.

METODOLOGIA:

- 1) Durante el proceso de mezclado húmedo se tomarán 3 muestras distribuidas en tres puntos específicos del mezclador Diosna P 400 A y se tomarán a tres diferentes tiempos muestreando un total de tres lotes.

Con los resultados obtenidos, se analizarán y se someterán a un tratamiento estadístico para determinar el comportamiento que sigue.

Los puntos específicos para la toma de muestras son los siguientes:

- A) Junto al triturador
- B) Entre las espas y la pared del mezclador a 10 cm de la superficie
- C) Cerca del inicio de las espas sobre la superficie.

(Consultar el diagrama del mezclador Diosna P 400 A).

Los tiempos de muestreo serán los siguientes:

T₀= Corresponderá a un intervalo de 5 minutos a partir del momento en el que se adiciona el colorante.

T₁= A los diez minutos de iniciado el mezclado húmedo.

T₂= A los quince minutos de iniciado el mezclado húmedo.

T₃= A los veinte minutos.

Las muestras serán tomadas en pesafiltros a peso constante, debidamente identificados con el número de la muestra. Se deberá anotar el peso del pesafiltros antes de tomar la muestra y después de haberla tomado, el tamaño de la muestra será de aproximadamente 5 g.

- 2) Una vez realizada ésta operación, los 9 pesafiltros de cada lote se introducirán en una estufa a 80°C hasta obtener el peso seco de la muestra y poder determinar el porcentaje de humedad de la mezcla.

- 3) Una vez que la mezcla se encuentre seca, se pesarán 1.25 g de cada desafilto para realizar el ensayo de color por el método espectrofotométrico a continuación descrito:
- a) Solución de comparación: se pesan exactamente 50 mg de colorante los cuales se depositan en un matraz volumétrico de 200 ml y se afora con agua deionizada; con una pipeta volumétrica de 5 ml se toma una alícuota la cual se afora en un matraz volumétrico de 100 ml con agua deionizada para lograr una concentración de 0.0125 mg/ml.
 - b) Solución de prueba: se pesan exactamente 1.25 g de muestra (granulado) los cuales se depositan en un matraz volumétrico de 200ml y entonces se afora al volumen con agua deionizada para lograr una concentración de 0.0125 mg/ml. NOTA: esta cantidad de muestra es tomando en cuenta que el 0.2030 % del granulado es colorante.
 - c) Ambas soluciones son leídas en el espectrofotómetro a 425 nm.
 - d) Con la concentración del estándar se realizarán los cálculos correspondientes a miligramos de color/g de muestra.
 - e) Con los resultados obtenidos se construirá una gráfica para determinar el tiempo óptimo de mezclado en el cual el colorante se encuentra distribuido uniformemente en el granulado.
 - f) Una vez que se determine el tiempo óptimo de mezclado se procederá a verificar la reproducibilidad de resultados, muestreando 3 lotes, en 3 diferentes puntos del mezclador y en el tiempo que se determine de acuerdo a los resultados obtenidos.

CRITERIOS DE ACEPTACION:

El tiempo optimo de mezclado se establecerá tomando en cuenta el tiempo minimo necesario para lograr la menor variación entre las diferentes zonas muestreadas. El coeficiente de variación entre lotes no debe ser mayor del 3.00%.

NOTA: Se debe considerar que la concentración del colorante es de aproximadamente 2.03 mg de colorante/gramo de muestra.

EVALUACION DEL PROCESO DE GRANULACION
CUANTIFICACION DEL COLORANTE EN EL GRANULADO HUMEDO

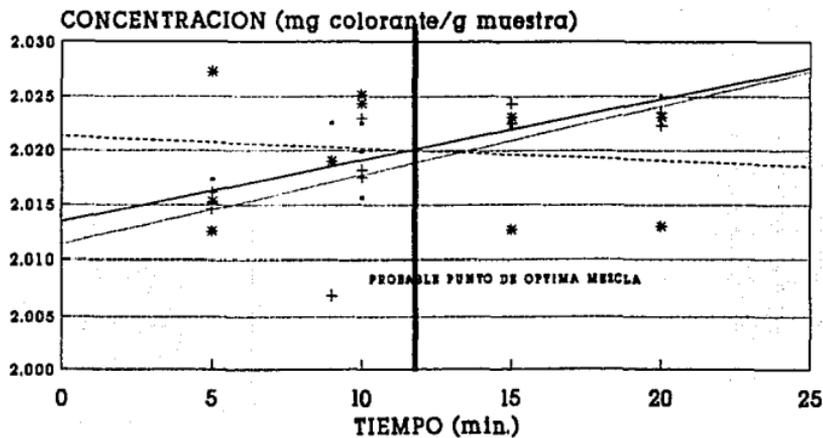
TIEMPO (minutos)	TRITURADOR		MEZCLADOR		SALIDA		VARIACION PROMEDIO POR ZONA
	CONTENIDO PROM. mg color/ g mta.	% C.V.	CONTENIDO PROM. mg color/ g mta.	% C.V.	CONTENIDO PROM. mg color/ g mta.	% C.V.	PROMEDIO % C.V.
5	2.0173 2.0151 2.0127	2.0150 0.05% C.V.	2.0161 2.0146 2.0151	2.0153 0.04% C.V.	2.0153 2.0272 2.0125	2.0183 0.29% C.V.	2.0162 0.15% C.V.
10	2.0199 2.0157 2.0225	2.0194 0.10% C.V.	2.0182 2.0230 2.0175	2.0196 0.12% C.V.	2.0243 2.0251 2.0251	2.0248 0.2% C.V.	2.0213 0.09% C.V.
15	2.0227 2.0222	2.0225 0.01% C.V.	2.0225 2.0243	2.0234 0.04% C.V.	2.0127 2.0231	2.0179 0.26% C.V.	2.0213 0.10% C.V.
20	2.0510 2.0225	2.0238 0.06% C.V.	2.0223 2.0235	2.0229 0.03% C.V.	2.0130 2.0231	2.0181 0.25% C.V.	2.0200 0.11% C.V.

VARIACION GLOBAL

% C.V.	0.21% C.V.	0.16% C.V.	0.19% C.V.	0.20% C.V.
TIEMPO	5 (minutos)	10 (minutos)	15 (minutos)	20 (minutos)

1.24

VALIDACION PROCESO FABRICACION FASE IV MEZCLA HUMEDA (GRANULACION)



OPTIMIZACION MEZCLA

— TRITURADOR + MEZCLADOR * SALIDA

EVALUACION DEL PROCESO DE GRANULACION

REPRODUCIBILIDAD

TIEMPO (minutos)	TRITURADOR		MEZCLADOR		SALIDA		% C.V. POR LOTE
	CONTENIDO PROM. mg color/ g mta.	% C.V.	CONTENIDO PROM. mg color/ g mta.	% C.V.	CONTENIDO PROM. mg color/ g mta.	% C.V.	
12	2.0209	2.0192	2.0167	2.0182	2.0293	2.0249	0.20% C.V.
	2.0214	0.14% C.V.	2.0207	0.09% C.V.	2.0227	0.15% C.V.	
	2.0153		2.0172		2.0227		
12	2.0162	2.0201	2.0196	2.0178	2.0165	2.0196	0.17% C.V.
	2.0244	0.17% C.V.	2.0188	0.10% C.V.	2.0170	0.2% C.V.	
	2.0196		2.0149		2.0252		
12	2.0156	2.0184	2.0209	2.0192	2.0130	2.0179	0.15% C.V.
	2.0167	0.16% C.V.	2.0162	0.10% C.V.	2.0204	0.15% C.V.	
	2.0228		2.0204		2.0189		

TRATAMIENTO ESTADISTICO
GLOBAL DE LOS 3 LOTES

PROMEDIO DE PROMEDIOS	2.0194
DESVIACION ESTANDAR	0.0036
% COEF. VARIACION	0.18%
VALOR MAXIMO	2.0130
VALOR MINIMO	2.0293
DIFERENCIA	0.0163

4.13 FASE IV

HUMECTACION DE LOS CONSTITUYENTES (GRANULACION)

R E S U M E N

Es necesario optimizar el proceso de mezclado para lograr humectación (granulación) de los constituyentes, encontrando el tiempo y velocidad de mezclado mínimos y que además permitan una buena distribución de los constituyentes en la formulación y se logre reproducibilidad entre lote y lote.

Es importante delimitar estos parámetros para asegurar el logro de una distribución homogénea del principio activo en la mezcla, así como también lograr una buena distribución de los diferentes excipientes que posteriormente formarán un granulado. Como el método de manufactura es por vía húmeda, entonces se requiere que los constituyentes sean humectados y en este caso coloreados.

El colorante es el excipiente que se encuentra en menor proporción en la formulación y es por esta razón que se evaluó la distribución de éste y se postuló que si el colorante se encontraba perfectamente distribuido en la formulación, entonces los demás constituyentes también se encontrarían homogéneamente distribuidos.

Por esta razón fué indispensable conocer cual es el tiempo óptimo de mezclado para lograr una buena distribución de colorante, durante el proceso de mezclado se muestrearon tres lotes de los constituyentes previamente humectados con el colorante, y los aglutinantes que constituyen la formulación, los cuales se recolectaron en tres puntos diferentes del mezclador Diosna P 400 A :

1. Entre las aspas del triturador.
2. En la parte media del mezclador (junto a las propelas).
3. Cerca de la compuerta de salida del mezclador.

(consultar el diagrama del mezclador Diosna P 400 A.)

Se muestrearon un total de 33 muestras para los tres lotes y cada lote se muestreó en tres puntos del mezclador, y en diferentes tiempos de mezclado.

Una vez recolectadas las muestras se analizaron al día siguiente de acuerdo al método indicado en el protocolo y realizado por el Departamento de Validaciones.

DISCUSION Y ANALISIS DE RESULTADOS

Con los resultados obtenidos se procedió a calcular el contenido, en miligramos de colorante por gramo de muestra, los datos se anotaron en una matriz de tiempo de mezclado vs contenido de colorante para los tres lotes, especificando el resultado de cada una de las muestras por tiempo y por zona de muestreo con ella se observó el comportamiento y cual era su variación global.

Con estas matrices se procedió a realizar las gráficas en las que se graficó el contenido en mg de colorante por g de muestra vs tiempo de mezclado, y se vió que de acuerdo a las gráficas el tiempo en el que se encontraban homogéneamente distribuido el colorante en los tres puntos del mezclador para los tres lotes, era de 12 minutos, y por esta razón se procedió a evaluar la reproducibilidad de resultados y entonces se muestrearon 3 lotes más pero a 12 minutos.

Por lo tanto se evaluó la reproducibilidad en los resultados en éste tiempo.

Se muestrearon 3 lotes, más ahora a los 12 minutos de mezclado, evaluando la reproducibilidas en los resultados por lote y por zona. Los resultados obtenidos fueron los siguientes:

POSICION DE MUESTREO

EVALUACION DE REPRODUCIBILIDAD EN TRES LOTES

	TRITURADOR	MEZCLADOR	SALIDA	%C.V.
TIEMPO	PROMEDIO mg. color/g mta.	PROMEDIO mg. color/ g mta.	PROMEDIO mg. color/ g mta	POR LOTE
12min.	2.0192	2.0182	2.0249	0.20%
12min.	2.0201	2.0178	2.0196	0.17%
12min.	2.0184	2.0192	2.0172	0.15%

C.V.

POR ZONA

TRITURADOR

MEZCLADOR

SALIDA

0.16%

0.10%

0.23%

DEL TRATAMIENTO ESTADISTICO:

PROMEDIO DE PROMEDIOS 2.0194 mg de color/ g mta

DESVIACION ESTANDAR 0.0036

COEFICIENTE DE VARIACION GLOBAL 0.18%

VALOR MINIMO 2.0130 mg de color por g de muestra.

VALOR MAXIMO 2.0293 mg de color por g de muestra.

DIFERENCIA 0.0163 mg de color por g de muestra.

De acuerdo a los resultados obtenidos se observó en las gráficas elaboradas que el tiempo óptimo de mezclado era de 12 minutos, lo cual se pudo verificar cuando se analizaron los tres lotes subsecuentes para evaluar la reproducibilidad de los resultados y se comprobó estadísticamente ya que el coeficiente de variación es pequeño para los doce minutos y por tanto que verdaderamente si existe una buena distribución del colorante en la muestra. En las matrices de reproducibilidad demuestran que los coeficientes de variación son pequeños y se observa menor variación en el segundo lote y en la relación por zona existe menor variación en la zona del mezclador para los tres lotes, esto es debido a que existe una mejor distribución en esta zona. Los tres lotes presentan un coeficiente de variación global de 0.18% que es muy pequeño y se encuentra dentro de los límites establecidos en el protocolo de validación. Por otra parte, éste estudio complementa al realizado en la fase III, en la que analizó la distribución de principio activo; con ambos resultados se comprueba que verdaderamente existe una buena distribución del principio activo y de los excipientes en la mezcla.

CONCLUSIONES

1. Es necesario optimizar el proceso de mezclado para lograr la humectación (granulación) de los constituyentes, encontrando el tiempo y velocidad de mezclado mínimos y que además permitan una buena distribución de los constituyentes en la formulación y se logre reproducibilidad entre lote y lote.
2. El tiempo óptimo de mezclado, para lograr una buena distribución del colorante en la formulación fué de 12 minutos.

4.14 ANEXO I
PROTOCOLO FASE V

FASE SB:

PROCESO DE SECADO

OBJETIVO:

Establecer evidencia documentada, que compruebe y certifique que el Proceso de Secado efectuado por el Horno de Lecho Fluidizado se desarrolla de manera segura, efectiva y reproducible, siempre y cuando se sigan los controles establecidos a lo largo de éste estudio de validación.

EQUIPO:

- 1) Horno Glatt de Lecho Fluidizado.
- 2) Espátula de acero inoxidable.
- 3) 1 Muestreador.
- 4) Frascos ámbar con tapón.
- 5) Termopares tipo T cobre-constantano.
- 6) Kaye Digistrip 4S-Plus.
- 7) Balanza analítica.
- 8) Balanza medidora de humedad.
- 9) Anemómetro.
- 10) Papel glassine.

METODOLOGIA:

Para efectuar el estudio de Validación se deberán llevar a cabo las siguientes pruebas al equipo:

a) Distribución de Calor.

- 1) Se efectuarán 3 corridas de distribución de calor en el Horno, con cámara vacía, y 1 con patrón de carga.

Estas pruebas se realizarán con el fin de evaluar la uniformidad de temperaturas en el interior del Horno Blatt.

- 2) Se utilizarán 16 termopares tipo T previamente calibrados.
 - 3) Se utilizará también el equipo Kaye Digistrip 48 Plus.
 - 4) Se realizará un diagrama que indique la distribución de termopares en el horno.
- b) Velocidad del aire.

Se medirá la velocidad de entrada del aire dentro del Horno con el anemómetro y el equipo Met-One.

Una vez que se hayan concluido éstas pruebas, se efectuará la siguiente prueba para la determinación de humedad.

c) Determinación de humedad:

- 1) Se etiquetarán frascos amber con el No de lote, posición de muestreo y premezcla correspondiente al lote.
- 2) Se muestrearán tres lotes del producto, siguiendo el diagrama de muestreo.

(Ver diagrama propuesto para el muestreo de secado en los diagramas anexos).

- 3) Se determinará la humedad del granulado, mediante pérdida al secado.
- 4) Se tabularán los resultados de la siguiente forma:

Peso del frasco seco.

Peso de la muestra húmeda.

Peso de la muestra seca.

% de Humedad.

- 5) Se realizará un análisis y discusión de resultados.

CRITERIOS DE ACEPTACION

a) Distribución de calor

La diferencia máxima encontrada entre el punto de máxima temperatura y el de menor temperatura, no deberá ser superior de +/- 5°C.

b) Los coeficientes de variación no deberán ser mayores en el análisis global de los tres lotes analizados al 3.00 %.

4.15 ANEXO 2

FASE 6B:

PROCESO DE TAMIZADO

OBJETIVO:

Establecer evidencia documentada, que compruebe y certifique que el Proceso de Tamizado efectuado por la tamizadora Frewitt MG-624 se desarrolla de manera segura, efectiva y reproducible, siempre y cuando se sigan los controles establecidos a lo largo de este estudio de validación.

METODOLOGIA:

Se muestrearán 3 Lotes de granulado, siguiendo el siguiente procedimiento:

- 1) Se verificará que el cubículo esté identificado con el producto que se va a muestrear.
- 2) Se verificará que las mangueras de extracción de polvos estén colocadas apropiadamente.
- 3) El plan de muestreo será conforme a la siguiente matriz para cada lote:

	BOTE 1	BOTE 2	BOTE 3
INICIO	MUESTRA NO 1		
MEDIO		MUESTRA NO 2	
FINAL			MUESTRA NO 3

- 4) Cada muestra de cada bote, se le realizarán 3 pruebas de distribución de Tamaño de partícula, conforme al apéndice 5.1.

- a) Se pesarán 50 g aproximadamente
- b) En seguida se colocarán los tamices dentro del tamizador, de modo que el No. de malla más grande quede en la parte de arriba del tamizador, es decir, que la menor abertura de malla, esté en la parte de abajo y la abertura más grande en la parte de arriba. Se utilizarán las mallas 14, 20, 40, 60, 100 y 250.
- c) Se programará el tamizador para un intervalo de 5 minutos, transcurrido este tiempo se separarán los tamices y se pesará el contenido de cada uno de ellos, posteriormente se procederá a evaluar los resultados.

Se tabularán los siguientes datos:

No. de Malla.

Peso total retenido en cada una de las mallas.

Tamaño de partícula correspondiente al No. de malla.

Diámetro nominal en micras.

Una vez que se han tabulado los datos, se procederá a graficar el % del peso retenido vs tamaño de partícula en micras, y el % retenido, % acumulado vs tamaño de partícula en micras en forma logarítmica.

El tamaño de partícula se observará en el punto máximo de la gráfica.

CRITERIOS DE ACEPTACION

Para esta prueba se tomará en cuenta el siguiente criterio.

1. Tamaño de partícula.

En la gráfica de % del peso retenido vs tamaño de partícula en micras, deberá observarse un máximo en el rango de 250-420 micras.

Es decir, que el 80% del granulado deberá corresponder al número de malla de 60 y la curva obtenida deberá ser semejante a una distribución normal.

2. Variación.

El perfil no deberá ser mayor al 3% entre un lote y otro.

3. Reproducibilidad.

Se considera que el proceso es reproducible, si la variación promedio en el perfil granulométrico entre los lotes y entre cada muestra no excede del 20 %.

4.16 ANEXO 3

FASE 7B:

PROCESO DE LUBRICACION

OBJETIVO:

Establecer evidencia documentada, que compruebe y certifique que el Proceso de Lubricación efectuado por el mezclador de doble cono se desarrolla de manera segura, efectiva y reproducible, siempre y cuando se sigan los controles establecidos a lo largo de éste estudio de validación.

METODOLOGIA:

Se muestrearán 3 Lotes de granulado, siguiendo el siguiente procedimiento:

- 1) Se muestreará el granulado en 3 diferentes zonas del mezclador, para asegurarse que la mezcla es homogénea en los tres puntos una vez que se ha optimizado el tiempo de lubricación.
- 2) Se verificará que las mangueras de extracción de polvos estén colocadas apropiadamente.
- 3) El plan de muestreo será conforme a la siguiente matriz para cada lote:

	ZONA 1	ZONA 2	ZONA 3
INICIO	MUESTRA NO 1		
MEDIO		MUESTRA NO 2	
FINAL			MUESTRA NO 3

- 4) Se seguirá la misma metodología que la que se utilizó para el protocolo de la Fase 6A.

EQUIPO:

- a) Mezclador Doble Cono.
- b) Muestreador especialmente diseñado para muestrear en 3 puntos del mezclador. (Ver diagrama propuesto para el muestreo en los diagramas anexos).
- c) Bolsas de plástico previamente etiquetadas.
- d) Tamices Taiter.
- e) Papel glassine.

CRITERIOS DE ACEPTACION

Serán los mismos que los establecidos para la fase 6A correspondientes al anexo 2.

4.17 ANEXO 4

FASE 6B

PROCESO DE COMPRESION

OBJETIVO:

Establecer evidencia documentada, que compruebe y certifique que el Proceso de Compresión efectuado por la tableteadora Fette 2000 se desarrolla de manera segura, efectiva y reproducible, siempre y cuando se sigan los controles establecidos a lo largo de este estudio de validación.

METODOLOGIA:

1. Se muestrearán 3 Lotes de tabletas, siguiendo el siguiente procedimiento:

El plan de muestreo será conforme a la siguiente matriz para cada lote:

	INICIO	A LA MITAD	AL FINAL
BOTE 1	MUESTRA NO 1		
BOTE 2		MUESTRA NO 2	
BOTE 3			MUESTRA NO 3

2. Se muestreará una vez que la máquina se encuentre ajustada según los parámetros establecidos en el procedimiento de fabricación.
3. Se tomará una muestra de 20 tabletas y se les realizarán las siguientes pruebas:
 - a) Aspecto físico.
 - b) Peso que debe tener la tableta.
 - c) Dureza.

- d) Friabilidad.
- e) Disgregación ó desintegración.
- f) Diámetro.
- g) Grosor.

4. El Departamento de Control de Calidad efectuará las siguientes pruebas:

- a) Variación de peso.
- b) Contenido de principio activo y uniformidad de contenido.
- c) Disolución.

CRITERIOS DE ACEPTACION

- a) Aspecto físico: Se evaluará físicamente que el color se encuentre homogéneamente distribuido en la muestra no deberá existir variación notable en la uniformidad del color respecto al estándar entre los diferentes lotes. Las marcas de identificación, deberán estar correctamente marcadas en la tableta. En general debe ser una tableta esteticamente bella.
- b) Peso que debe tener la tableta: 600 mg. (+ / - 3%).
- c) Dureza que debe tener la tableta: 5 a 8 Kg/cm².
- d) Friabilidad: Máxima 1%.
- e) Disgregación ó desintegración: Menor de 10 minutos.
- f) Diámetro: 12 mm.
- g) Grosor: 5.4 a 4.7 mm.

El Departamento de Control de Calidad efectuará las siguientes pruebas:

a) Variación de peso: La U.S.P. propone los límites de variación aceptables en las tabletas individuales como un porcentaje del promedio de la muestra. Esta prueba se realiza pesando 20 tabletas individualmente, calculando el promedio de peso, y comparando el peso de las tabletas individuales con el peso promedio. Los pesos de cuando menos dos de ellas, puedan diferir del peso promedio en mayor cantidad que el porcentaje indicado en la tabla de tolerancia y ninguna debe diferir de dicho promedio en más del doble del por ciento respectivo indicado.

Variaciones de peso y tolerancia para tabletas sin cubiertas:

Peso promedio de la tableta en mg. Porcentaje de diferencia.

De 130 a menos.	+/- 10
De 131 a 324	+/- 7,5
De 324 ó más.	+/- 5

La prueba de variación de peso es un método satisfactorio para determinar la uniformidad de contenido de las tabletas cuando:

- La tableta está constituida solamente por el ingrediente activo o al menos de un 90 a 95% es fármaco.
- La uniformidad de distribución del fármaco es la granulación o en la mezcla de polvos en cada tableta es óptima para lograr la homogeneidad.

b) Contenido de principio activo y uniformidad de contenido: Las especificaciones son satisfactorias si el contenido mínimo de 9 tabletas queda dentro de límites comprendidos entre el 85 y el 115% de la cantidad de principio activo especificado en el marbete y si el contenido de ninguna de las tabletas queda fuera de los límites comprendidos entre el 85 y el 115%.

c) Disolución:

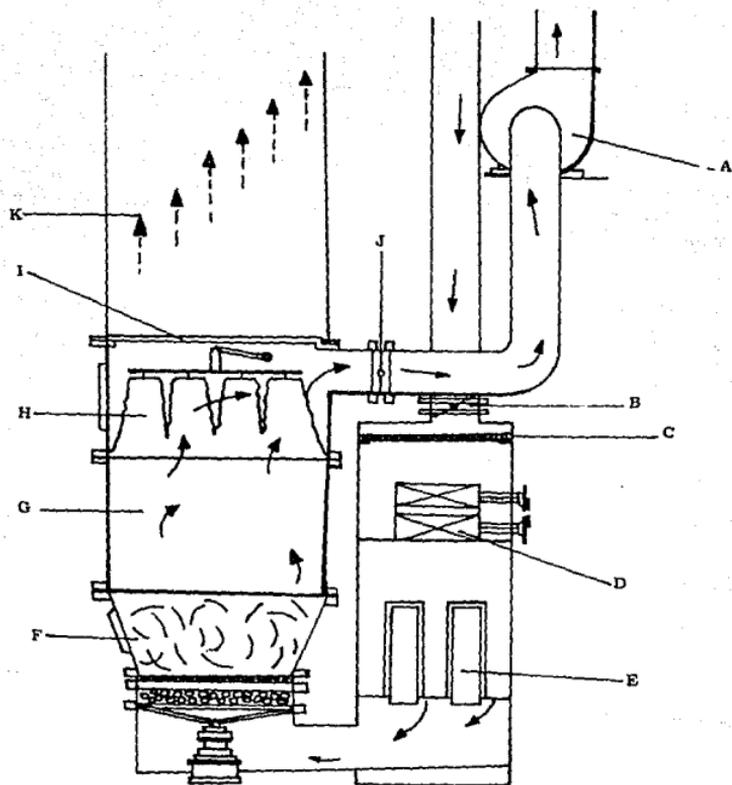
El 95% del contenido de principio activo, debe estar disuelto en 10 minutos.

4.18

DIAGRAMAS
ANEXOS

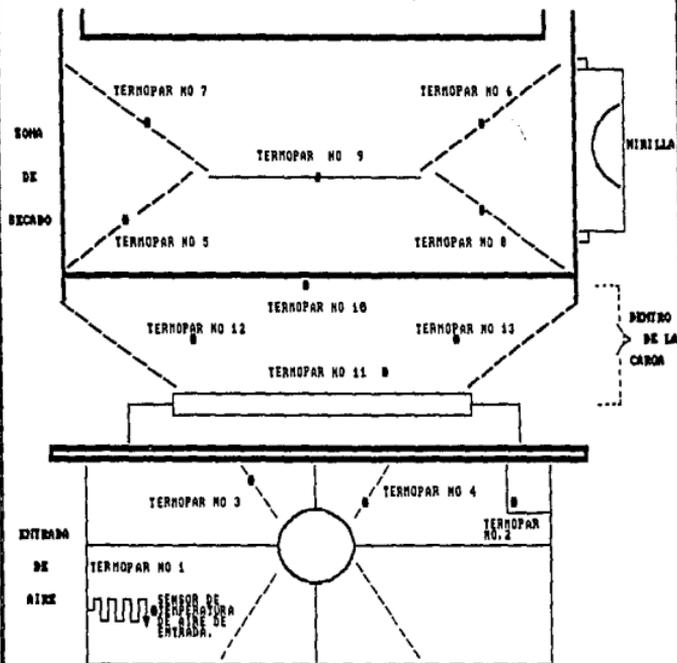
HORNO GLATT DE LECHO FLUIDIZADO

- A - VENTILADOR**
- B - VALVULA REGULADORA DE ENTRADA DE AIRE**
- C - PREFILTRO**
- D - ELEMENTOS DE CALEFACCION**
- E - FILTROS DE ENTRADA DE AIRE**
- F - DEPOSITO DE MATERIAL**
- G - CARCAZA PULVERIZADORA**
- H - FILTROS DE AIRE DE SALIDA**
- I - VALVULAS DE EXPLOSION**
- J - VALVULA REGULADORA DE SALIDA DE AIRE**
- K - CANAL DE DESCARGA**



**HORNO GLATT DE
LECHO FLUIDIZADO**

S E C A D O
DIAGRAMA DE DISTRIBUCION DE TERMOPARES
EN EL HORNO GLATT 120



0 IDENTIFICA LA POSICION DEL TERMOPAR

DIAGRAMA PROPUESTO PARA EL MUESTREO EN EL PROCESO DE SECADO

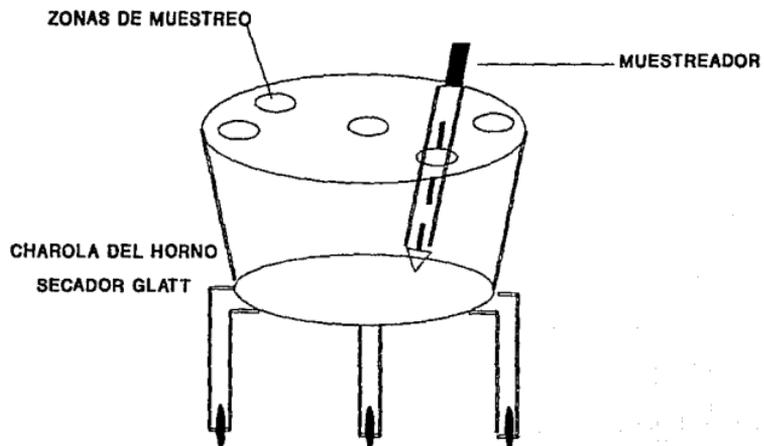
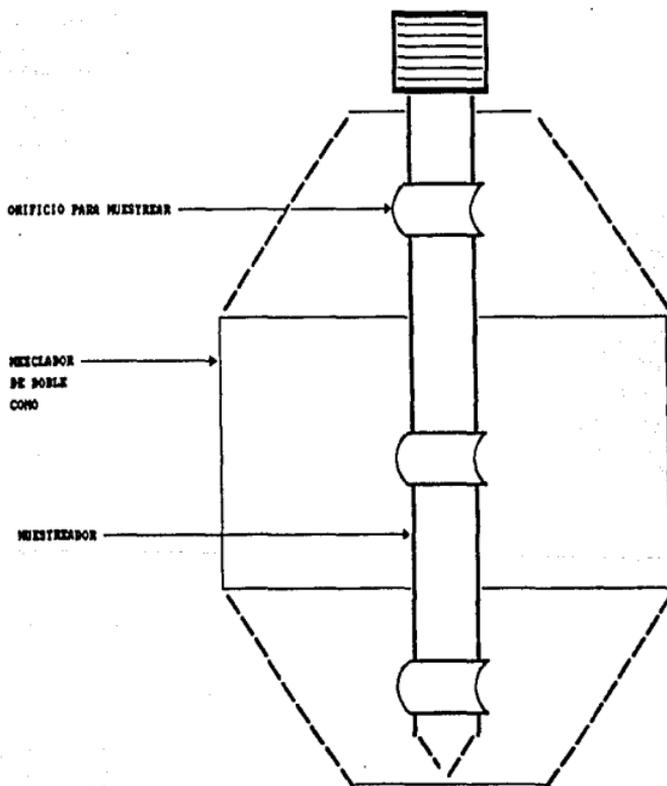


DIAGRAMA DE MUESTREO PROPUESTO PARA EL
PROCESO DE LUBRICACION



4.19 DISCUSION DE RESULTADOS

En esta guía se ejemplifica la calificación operacional de los siguientes equipos:

Fase 2 A Baño María.

Fase 3 A Mezcladora Diosna P 400 A.

Fase 5 A Horno Glatt 120

Fase 6 A Cubiculos de Tamizado.

Fase 7 A Mezclador de Doble Cono.

Emitiendo sus respectivas hojas de trabajo que proporcionar información del funcionamiento de los equipos, las fechas en que se debe realizar el mantenimiento preventivo de equipos y también las fechas de calibración de sus instrumentos.

Se muestran las hojas de trabajo indicando los parámetros que se deben tomar en cuenta, y ya que cambian continuamente, se llenan en el momento de efectuar una nueva verificación en los equipos, de este modo se tiene información siempre actualizada y facilita las futuras inspecciones en los equipos.

Una vez que se realiza la Calificación Operacional estableciendo que los equipos funcionaban apropiadamente, entonces se inician las fases de validación del proceso.

Antes de iniciar la validación del proceso se efectuó la caracterización del granulado en la fase I, para conocer como se encontraba el granulado antes de realizar la validación del proceso y para poder establecer criterios de aceptación del granulado.

Fase I Diagnóstico.

Se realizaron pruebas de caracterización de granulecitos encontrándose resultados satisfactorios, ya que se cumplió con los parámetros establecidos en el protocolo de validación.

Fase II Evaluación de la Pasta de Almidón.

En la Fase 2B Se concluyó que el tiempo y temperatura óptimos de mezclado para la preparación de la pasta eran de 15 minutos con una temperatura de 75°C para obtener buenas propiedades en la pasta de almidón. Se observó que es crítica la agitación continua, para evitar la formación de grumos en la pasta, así como también que la temperatura debe ser controlada desde que se inicia el proceso.

Fase III Mezcla de los Constituyentes Secos.

En la Fase 3B se optimizó el tiempo de mezclado, ya que mediante la evaluación en tres puntos del mezclador y diferentes tiempos de agitación se detectó que se encontraba homogéneamente distribuido el principio activo y algunos excipientes a los 5 minutos de agitación.

Fase IV Granulación.

En la Fase 4B se optimizó el tiempo de mezclado húmedo con la adición del colorante y del aglutinante.

Mediante el análisis de los resultados se detectó que el tiempo óptimo propuesto era de 12 minutos, lográndose la homogeneidad de los ingredientes en la formulación.

Los resultados obtenidos se encuentran dentro de límites de aceptación establecidos en cada uno de los protocolos de cada una de las fases.

4.19 CONCLUSIONES

La validación de los procesos es indispensable, para lograr la reproducibilidad en la fabricación de cualquier medicamento y garantizar la calidad del producto, mediante su control. En adición se cumple así también con las reglamentaciones establecidas.

A pesar que los costos de validación son elevados al iniciar la validación de procesos, a la larga el proceso reditúa beneficios tangibles a la compañía al evitar los reprocesos, las pérdidas y las reclamaciones por parte del consumidor.

Se garantiza la calidad del producto que sale al mercado, siempre y cuando se sigan las normas establecidas en el programa de validación.

Los equipos calificados y los procesos validados agilizan la productividad, ya que los tiempos muertos son menores, porque continuamente se realizan inspecciones en los equipos y de ésta forma se incrementa la productividad, y se logra que los equipos funcionen de manera óptima garantizando que las condiciones de trabajo sean las más apropiadas.

Una vez que se logra la validación de un proceso, se facilita la recopilación de información respecto a procesos relacionados, y a las auditorías internas y externas de la compañía.

Es indispensable previamente y continuamente llevar a cabo "Buenas Prácticas de Manufactura", para lograr con éxito un programa de validación, implementando cursos continuos de capacitación y actualización en todos los niveles del personal. Así mismo, continuamente, debe calificarse al operador, ya que de éste dependerá en gran parte el éxito en la validación del proceso y por tanto la confiabilidad del mismo.

Todos los cambios efectuados mediante la validación, deben ser minuciosamente descritos en un procedimiento escrito, para evitar errores y al mismo tiempo lograr la reproducibilidad lote tras lote, aún cuando los operadores no sean siempre los mismos.

4.20 S U B E R E N C I A S

- 1) El trabajo de validación, es una actividad conjunta, que debe ser establecida y evaluada apropiadamente por el comité de validación, apovada en la comunicación y empeño de todos los departamentos involucrados.
- 2) El trabajo de validación no termina nunca, ya que continuamente se deben efectuar revalidaciones, y es por esta razón que deben efectuarse inspecciones continuamente en los equipos, procesos, y métodos analíticos, para obtener resultados siempre confiables.
- 3) Establecer un programa de calibración continua, de los instrumentos de medición y control en los equipos, así como también efectuar un mantenimiento preventivo y correctivo periódico, para evitar posibles fallas en el mismo.
- 4) Realizar una inspección continua en los sistemas de apoyo, para lograr que las condiciones de éstos siempre sean apropiadas.
- 5) Establecer programas de capacitación del personal, para facilitar el entendimiento y colaboración por parte del mismo, en un programa de validación.

CAPITULO V

APENDICE 5.1

PROCEDIMIENTO PARA DETERMINAR EL TAMAÑO DE PARTICULA

OBJETIVO:

Generar un documento escrito que describa el procedimiento a seguir para establecer el tamaño de partícula de un granulado o material en forma de polvo, con el fin de determinar una homogeneidad y distribución de partícula adecuada para la posterior compresión.

CONDICIONES:

1. Todo el personal involucrado en la determinación deberá usar guantes, cubrebocas y cofia.
2. Verificar que las mallas estén completas, sin ranuras, perfectamente limpias y secas.
3. Verificar que el papel glassine haya sido pre-cortado.
 - a) Los tres (3) trozos de papel que servirán para recibir el material retenido en los distintos tamices utilizados.
 - b) El trozo de papel glassine de 10 x 5 cm ya tarado y que servirá para pesar el material retenido en cada tamiz.

EQUIPO:

1. TAMIZADOR TAYLER APPARATEBAU JEL. J. ENGELSMANN AKT-GEG LUDWIGSHAFEN 001573 SIEMENS.
2. MALLAS DE DISTINTA ABERTURA.
3. BASCULA.

PROCEDIMIENTO:

- I. Muestrear los lotes que se van a tamizar.
 - a) Sanitizar con etanol los guantes que se van a utilizar.
 - b) Etiquetar bolsas de plástico con el lote que se va a muestrear.
 - c) Por medio de un cucharón de acero inoxidable tomar la muestra y adicionarle a la bolsa de plástico.
 - d) Cerrar la bolsa de plástico mediante una liga.

- II Pesar alrededor de 50 gramos para determinar el tamaño de partícula.
- III Colocar los tamices de tal manera que el número de malla más grande quede en la parte inferior, subsecuentemente colocar los siguientes tamices hasta que el de menor número de malla quede en la parte superior.
- IV Agregar los 50 gramos en la parte superior del tamizador y taparlo.
- V Colocar la batería de tamices en el aparato tamizador y fijar dicha batería con los tornillos de presión.
- VI Programar el cronómetro para 5 minutos.
- VII Después de tamizar, retirar la batería de tamices del aparato tamizador.
- VIII Separar los tamices uno a uno y retirar el material retenido en cada uno de éstos con ayuda de una brocha fina.
- IX Pesar en este papel tarado (10 * 5 cm) el contenido de las mallas, Trasvasar cuidadosamente el contenido de la muestra.
- X Tener cuidado de pesar solamente el polvo correspondiente al tamaño de partícula, evitando pesar los finos adheridos a las mallas.
- XI Anotar en la bitácora los datos correspondientes al peso y número de malla.
- XII Determinar el tamaño de partícula de acuerdo a los resultados.

XIII Para una correcta determinación, se deberán analizar al menos tres muestras por cada lote.

XIV Se deberá realizar una tabla que contenga los siguientes datos:

Número de Malla	Diámetro nominal (micras)	Abertura (micras)	Tamaño de partícula.
14	1300.00	1300	1300
20	1070.00	840	840 - 1300
40	630.00	420	420 - 840
60	335.00	250	250 - 420
80	213.50	177	177 - 250
100	163.00	149	149 - 177
120	127.00	125	125 - 149
150	112.50	100	100 - 125
180	75.00	50	50 - 100
200	45.00	39	39 - 50
250	23.20	7.4	7.40 - 39
280	6.83	6.25	6.25 - 7.4
<280	2.13		6.25

APENDICE 5.2

PROCEDIMIENTO PARA DETERMINAR EL VOLUMEN APARENTE

OBJETIVO:

Generar un documento escrito que describa de manera clara y detallada el procedimiento para determinar el volumen aparente de un granulado o polvo, con el fin de predecir la facilidad de compactación del material estudiado.

CONDICIONES:

- I Todo personal involucrado deberá utilizar uniforme, cofia y cubreboca.
- II Verificar que el material de trabajo se encuentre limpio y perfectamente seco.
- III Verificar que el golpeteador se encuentre ajustado en cero.

EQUIPO:

GOLPETEADOR APPARATEBAU LUDWIGSHALEN.

PROCEDIMIENTO:

- 1 Lavar una probeta de 100ml con etanol y secarla perfectamente con aire en caso de que ésta se encuentre húmeda.
- 2 Colocar un embudo de cristal en la boca de la probeta.
- 3 Pesar 50 gramos del producto que se va a evaluar.
- 4 Agregar los 50 gramos del producto al embudo de cristal permitiendo que éste fluya libremente.
- 5 Tomar la probeta cuidadosamente e introducirla en el golpeteador.

- 6 Dar 100 golpes o los que sean necesarios para que el volumen se mantenga constante en el cilindro y detener el aparato.
- 7 Sacar cuidadosamente la probeta del aparato y medir su volumen, en el caso de que exista algún declive, entonces apoyar la probeta en una base, procurando no alterar su volumen, e inclinar muy suavemente hacia el lado contrario. Leer el volumen ocupado lo más exactamente posible.
- 8 Anotar el volumen en la bitácora de trabajo y elaborar una tabla que contenga los siguientes datos:

Volumen inicial
 Volumen final.
 % Compresibilidad.
 % Porosidad.
 Densidad aparente.
 Densidad compactada.
 Calculados a partir de las siguientes fórmulas.
 Densidad Compactada = Peso/ Volumen final.
 Densidad Aparente = Peso/ Volumen inicial.
 $\% \text{Compresibilidad} = \frac{D.\text{compactada} - D.\text{aparente}}{D.\text{compactada}} * 100$.
 $\% \text{Porosidad} = \left(\frac{V.\text{inicial} - V.\text{final}}{V.\text{inicial}} \right) * 100$

- 9 Retirar la muestra y colocarla en una bolsa.
- 10 Lavar la probeta después de cada prueba y agregar un poco de etanol para secarla más rápidamente.
- 11 Para cada lote que se va a analizar se deben realizar al menos tres determinaciones.

APENDICE 5.3

PROCEDIMIENTO PARA DETERMINACION DE LA VELOCIDAD DE FLUJO

OBJETIVO:

Generar un documento que describa de manera detallada el procedimiento efectuado para determinar la velocidad de flujo por medio de un flujómetro.

- 1) Dé vuelta al cilindro 180° de modo que el espacio para la matriz quede hacia arriba.
- 2) Coloque el sello de seguridad sobre la matriz abierta y asegure la matriz con los tornillos para ese fin.
- 3) Bire nuevamente el cilindro 180° para regresarlo a su posición original.
- 4) Llene la columna medidora de flujo con el polvo que se vá a probar.
- 5) Ponga la escala con el rango deseado.

SENSIBILIDAD VOLTS

100 mV
200 mV
500 mV

1 V
2 V
5 V

CAPACIDAD TOTAL EN PESO

6 g
12 g
30 g

60 g
120 g
300 g

EJEMPLO: Si se seleccionan 100 mV, 6g se puede abarcar un rango de 0 a 10. Si se selecciona 200 mV, 6 g se puede abarcar un rango de 0 a 5.

Para encontrar el número de gramos/seg se deberá utilizar la fórmula:

$$A = G/60 \times S/C$$

A= N° DE g/seg (si se eligió cm/min) o g/min (si se eligió cm/h).

G= N° total de gramos.

60= 60 seg o 60 min.

S= N° de cm elegidos para moverse por minuto o por hora.

C= Centímetros reales del cuadro.

- 6) Establecer el rango en base a la sensibilidad y el peso.

7) Colocar una bandeja o recipiente para coleccionar el polvo para tarar a cero.

7.1) Para encender la balanza se debe oprimir el botón ON/REZERO, una vez oprimido, el display mostrará los siguientes por aproximadamente tres segundos:

%PC! 8.8.8.8.8.8.1oz dwt 1b g

Esto indica que el display está operando bien.

Para tarar la balanza hay que apretar el botón ON/REZERO, después de colocar la bandeja para recibir el polvo en el centro del platillo de la balanza. El display nos mostrará ahora peso cero. El peso máximo o capacidad de la balanza es de 400 g.

Para asegurar la precisión del peso, se debe dejar calentar la balanza por aproximadamente treinta minutos.

El botón OFF es para apagar la balanza después de haber terminado de usarla.

- 8) El registrador cero debe turnarse a ZERO KNOB hasta que la pluma marque cero en el papel de la gráfica.
- 9) Se selecciona o establece el registrador a la velocidad deseada.
- 10) Se comienza la carta llevando el switch a cm/min o cm/h, según se requiera.
- 11) Se quita el sello de seguridad para abrir la matriz.
- 12) Se deja correr hasta el final.
- 13) Se detiene la carta. La prueba se ha completado, para encontrar la velocidad de flujo/seg se usa la fórmula: $A=G/60 \times S/C$, ya descrita.
- 14) Es importante colocar la cubierta de vinil N° 10200 en la parte superior de la columna de vidrio para evitar que se deposite polvo en exceso.
- 15) Girar el cilindro 180°.
- 16) Retire la cubierta vinilica y remueva el exceso de polvo de ésta y de la columna.
- 17) Coloque un nuevo sello sobre la matriz, regrese el cilindro a su posición original, dejándolo listo para la siguiente prueba.

APENDICE 5.4

PROCEDIMIENTO PARA DETERMINAR ANGULO DE REPOSO

OBJETIVO:

Generar un documento que describa de manera clara y detallada el procedimiento seguido para determinar el ángulo de reposo de un polvo o granulado, para así determinar y conocer las características de flujo.

CONDICIONES:

- 1 Todo el personal involucrado deberá usar uniforme, cofia y cubreboca.
- 2 Verificar que el embudo de acero inoxidable se encuentre limpio y seco. Este deberá estar a una altura de 5 cm.
- 3 Verificar que se encuentre en el soporte universal, una L en la cual se encuentra colocada una regla metálica de 30 cm perfectamente fija.
- 4 Verificar que se haya fabricado una regla de papel milimétrico adherida a una placa de cristal, la cual se fija a una base formando un ángulo de 90°.
- 5 Verificar que se encuentre colocada, abajo (por debajo) del embudo, una base rectangular para recibir el polvo / sobre está una hoja de papel milimétrico.

PROCEDIMIENTO:

- I Pesar aproximadamente 100 gramos de polvo y depositarlos en el embudo de acero inoxidable, el cual se encuentra tapado con una etiqueta en el tubo de salida.
- II Retirar la etiqueta y dejar fluir libremente el polvo hasta el papel milimétrico, de tamaño adecuado, colocado sobre la base rectangular que se encuentra en la mesa de trabajo.
- III Trazar líneas sobre el papel, alrededor del diámetro formado por el granulado o polvo.

IV Medir cuidadosamente el diámetro y la altura del montículo formado por el granulado o polvo.

Se debe considerar la siguiente figura cónica para el montículo formado.



Donde:

θ = ángulo de reposo

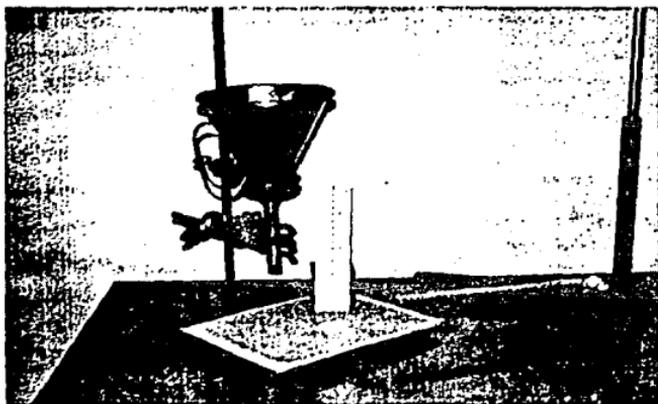
$$\text{Tan } \theta = \frac{\text{Cateto opuesto}}{\text{Cateto adyacente}} = \frac{\text{altura}}{\text{radio}}$$

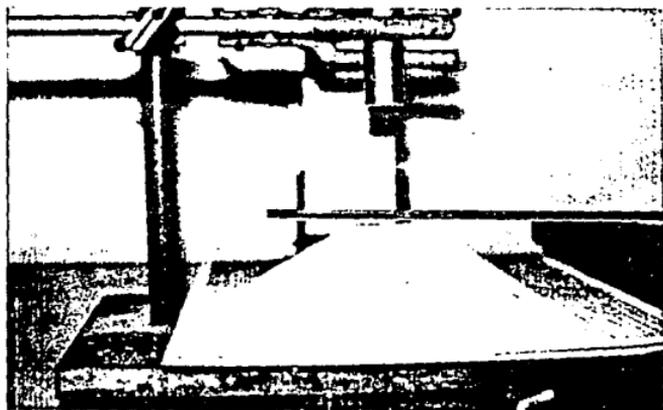
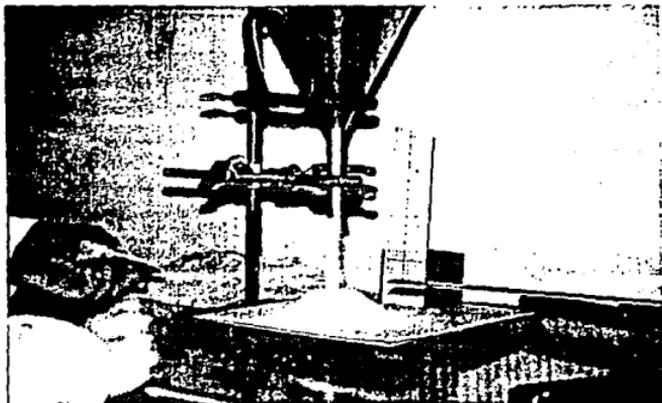
$$\theta = \text{Tan}^{-1} = \text{ángulo de reposo.}$$

V Anotar en la bitácula de trabajo los pesos, lotes, diámetros, tangentes y ángulos calculados.

VI Para cada determinación se deberá realizar al menos 10 mediciones.

(Ver las siguientes figuras)





CAPITULO VI

6.0 G L O S A R I O

AUDITORIA.- Es una revisión periódica y documentada, efectuada por personal externo al área examinada, destinada a verificar si el personal conoce y sigue las Prácticas Adecuadas de Manufactura.[22]

Debe establecerse un programa de auditoría, una vez que un proceso de validación ya ha sido validado, esto tendrá como beneficio el seguimiento de los procesos y de este modo poder realizar correcciones antes de que el proceso exceda las especificaciones.[20]

CALIDAD.- Superioridad, excelencia, importancia o calificación de alguna cosa.[3]

La Calidad de un producto es una función de la pérdida monetaria que dicho producto ocasiona a la sociedad. T. Taguchi.

Conjunto de características que posee un producto y que le permite por un lado satisfacer una demanda del consumidor, y por el otro cumplir con las especificaciones establecidas.

CALIBRACION.- Es el método científico que se usa para demostrar la precisión, reproducibilidad y exactitud de cualquier instrumento de medición de variables.[22] Con el objeto de demostrar la validez de los resultados experimentales así obtenidos.[11]

CARACTERISTICAS DEL PRODUCTO.- Son las características que se le pueden determinar a un producto, como es el caso de: propiedades físicas, químicas, potencia, pureza, estabilidad, actividad terapéutica, etc.[21]

CALIFICACION.- Parte del programa de validación en donde el control de los parámetros físicos del sistema es evaluado para demostrar su eficiencia para llevar a cabo el proceso diseñado.[21][20]

CERTIFICACION .- Es el método que en términos de ingeniería permite demostrar que un equipo o instalación física cumple satisfactoriamente los requerimientos mínimos establecidos por el fabricante, con el objeto de garantizar la reproducibilidad y efectividad de la operación del equipo o instalación física de referencia.[22]

"Certificación es la recopilación, valoración y aceptación todos los documentos y datos obtenidos dentro del marco del programa de validación como base de decisión para la valoración definitiva del procedimiento".[11]

CONCENTRACION.- Es la cantidad del fármaco presente en el medicamento expresada como peso/peso o unidad de dosis/volumen.[22].

CONTAMINACION.- Es la presencia de entidades físicas, químicas o biológicas indeseables en un producto.[22]

CONTAMINACION CRUZADA.- Es la presencia en un producto de entidades físicas, químicas o biológicas indeseables, procedentes de otros procesos de manufactura correspondientes a otros productos.[22]

CONTROLES.-Durante los estudios de calificación deben operar sistemas de control y verificación continua y deben satisfacerse los criterios de aceptación según se especificaron en el protocolo.[21]

CRITERIO RECALIFICACION.-Debe planearse una calificación sencilla a efectuarse periódicamente para verificar de manera continua, la presencia de cambios indeseables que pudieran pasar inadvertidos.[20]

QUALIFICAR .-"Cualificar es la demostración, basada en estudios o pruebas dentro del marco de la validación, de que un elemento del método de fabricación tiene la propiedad indispensable para obtener una calidad determinada del producto".[11]

CUARENTENA.- Es la retención temporal de los productos, las materias primas o los materiales de empaque y envase, con el fin de verificar si se encuentran dentro de las especificaciones y regulaciones.[22]

DEPARTAMENTO DE DE GARANTIA DE CALIDAD.- Es aquel que tiene la responsabilidad de proveer a todos los involucrados de la evidencia necesaria para establecer que la garantía de la calidad de los productos farmacéuticos se está logrando satisfactoriamente.[22]

DOCUMENTACION.-Es la recopilación de información correspondiente a un proceso o un equipo, acumulado durante un tiempo considerable, y que permite demostrar los pasos efectuados en un programa de validación.[20]

ESPECIFICACION.- Es la descripción de cada material, sustancia y/o producto que incluye la definición de todas sus propiedades y características, con las tolerancias de variación de los parámetros de calidad así como descripción de todas las pruebas y análisis utilizados para determinar dichas propiedades. [22]

EXCIPIENTE O ADITIVO.- Toda sustancia que se incluya en la formulación de los medicamentos y que actúe como vehículo, conservador o modificador de alguna sus características para favorecer su eficacia, seguridad, estabilidad, apariencia o aceptabilidad.[22]

FARMACO O INGREDIENTE ACTIVO.- Toda sustancia natural o sintética que tenga alguna actividad farmacológica y que se identifique por sus propiedades físicas, químicas o acciones biológicas, que no se presente en forma farmacéutica y que reúna condiciones para ser empleada como medicamento o ingrediente de un medicamento.[22]

GARANTIA DE CALIDAD.- Es el conjunto de actividades necesarias para asegurar que los productos farmacéuticos terminados tendrán la calidad requerida para su uso.[22]

IDENTIFICACION.- Señalamiento documental de la naturaleza química y número de lote de las materias primas, de las características de los materiales de empaque de su número de lote y del nombre y del número de lote de los productos en proceso, a granel y terminados.[22]

LOTE.- Es una cantidad específica de cualquier materia prima o producto que haya sido elaborado bajo condiciones equivalentes de operación y durante un periodo determinado.[22]

MATERIA PRIMA.- Sustancia de cualquier origen que se use para la elaboración de medicamentos o fármacos naturales o sintéticos.[22]

MATERIALES.- Los insumos necesarios para el envase y empaque de los medicamentos.[22]

MEDICAMENTO.- Toda sustancia o mezcla de sustancias de origen natural o sintético que tenga efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio, que se presente en forma farmacéutica y que se indique como tal por su actividad farmacológica, características físicas, químicas y biológicas.[22]

NUMERO DE LOTE.- Es cualquier combinación de letras, números o símbolos, que sirven para la identificación de un lote y bajo el cual se separan todos los documentos referentes a su manufactura y control.[22]

OPTIMIZACION.- Optimización significa hacer lo más perfecto, efectivo o funcional posible un diseño o un método.[11]

PARAMETRO CLAVE.- Características específicas del producto que determinan su calidad, pureza, potencia, o que pueden reflejar la variabilidad de un proceso de manufactura.[21]

POTENCIA.- Es la actividad del producto expresada en términos de unidades comparada con una sustancia farmacéutica de referencia.[22]

POTENCIA.- Es la actividad del producto expresada en términos de unidades comparada con una sustancia farmacéutica de referencia.[22]

PRODUCTO A GRANEL.- Cualquier medicamento antes de acondicionar.[22]

PRODUCCION O PROCESO DE MANUFACTURA.- Son todas las operaciones que intervienen en la elaboración de un medicamento. Se pueden agrupar de la manera siguiente:

Fabricación.- Todas las operaciones necesarias para elaborar un producto hasta la fase de granel previa a su envasado.

Acondicionamiento.- Todas las operaciones necesarias para envasar y empacar el producto hasta llegar a la presentación final para su conservación, almacenamiento y distribución.[22]

PROCESO DE MANUFACTURA.- Son los pasos que comprende la fabricación de un producto.[21]

PRODUCTO TERMINADO.- Es el medicamento en su presentación final que se encuentra listo para su distribución y venta una vez que haya sido aprobado.[22]

PUREZA.- Es el grado en el cual las materias primas, los graneles y los productos terminados están exentos de materiales extraños.[22]

VALIDACION.- Es el método científico, que proporciona la evidencia documental para demostrar la confiabilidad, reproducibilidad y efectividad de cualquier operación o proceso. (El proceso se encuentra bajo control).[22]

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

1. C.G. Chapman., "The Part Approach to Process Validation", *Pharm. Technol.*, Vol. 8 No.12, Dic., 1984 p. 22 (8p).
2. 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.
3. Fry E.M., "General Principles of Process Validation", *Pharmaceutical Engineering* May-Jun. 1984. p.p. 33-36.
4. I.R. Berry., "Practical Process Validation of Pharmaceutical Products", Vol. 139, No 3 Sep. 1986, p. 39.
5. "Guideline on General Principles of 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.
6. K. G. Chapman., "A Suggested Validation Lexicon", *Pharm. Terminology* August, 1983.
7. Couriel B. D., "Validación de Procesos Farmacéuticos", *Asociación Farmacéutica Mexicana, Centro Mexicano de Desarrollo e Investigación A. C.*, p. 17, 20-22.
8. Gioia A., *Pharm. Tech.*, Feb., 65-68, (1980).
9. Pilpel N., *J. Pharm. Pharmacol.*, 16, 705-716 (1964).
- 10 Carr R. L., *Chemical Engineering*, January 18, 1965.
11. Manual de Validaciones Boehringer Ingelheim; En la Firmenverband Boehringer Ingelheim.
12. Villafuerte L., *Diseño de Medicamentos, COSNET-ENCB-IPN*, 97-114 (1984).
13. Danish E. L., Parrott E.L., *J. Pharm. Tech.*, 60 (4), 548-554 (1971).

15. Craik D.J., Miller B.F., J, Pharm. Pharmacol. Vol X, Part.II, 136-144, (1956)
16. Remington's Pharmaceutical Sciences, 16 th ed. (E.W., ed.) Marck Publishing Co. Easton, Pa., (1980), pp. 1553-1613.
17. J. Lignau; "Optimization and Validation of Manufacturing Processes", Drug. Dev. and Ind Pharm, 15(667), pag 1029-1046, (1989).
18. Yila Catalá., M.I., "Validación de procesos en la Industria Farmacéutica"., Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas., 21, 17-23, (1990) núm. 21.
19. Mogueel Jimenez Eva Raquel., "Aspectos Teóricos de la Tecnología de Formas Farmacéuticas Sólidas, Tabletas y Grageas"., Tesis profesional., 1-4, 10-39, 66-86, 105-131, 140-161, México (1986).
20. Alicia Rosario Morales, "Validación de Procesos para Productos Farmacéuticos Sólidos"., Tesis profesional, (1989).
21. Q.B. José de Jesús Alvarado et al., "Validación de Procesos Farmacéuticos"., Asociacion Farmacéutica Mexicana A. C., 23-49, (1982)
22. CIPAM; Guía de Prácticas Adecuadas de Manufactura, Edición No 3, (1989), p 1-3.
23. Angélica García Guadarrama, " Estudio de Preformulación para el enmascaramiento del sabor de un antiinflamatorio y un antipirético en tabletas masticables"., Tesis Profesional, (1989).
24. Loftus Bernard T et al., Pharmaceutical Process Validation; College of Pharmacy and Allied Health Professions St. John's University; Jamaica, New York , pag. 99-252.
25. Kaoru Ishikawa; ¿Qué es el control total de calidad? Traducción del Japonés al Inglés por David J. Lu; serie norma empresas y empresarios, pag. 58-156.

26. Areas asépticas Hornos y Autoclaves Comité Nacional de Validación. Septiembre 1990; Pag. 16.

27. European Organization for Quality Control, Section for Quality Control in the Pharmaceutical and Cosmetic Industries and Swiss Association for the Protection of Quality; Validation of Manufacturing Processes, September 25/26 1989, University of Genova, Switzerland. Reports. pag. 7 - 71.

28. Herrera Barrera Maria Teresa. "Diseño de una práctica de mezclado de sólidos para el Laboratorio de Operaciones Unitarias Farmacéuticas"; Tesis Profesional, 1989.

29. Antonio Valiente et Al; Prácticas de Laboratorio de Momentum y Calor; Laboratorio de Ingeniería Química; Universidad Nacional Autónoma de México; Sexta edición, Facultad de Química UNAM.