

5
39



Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE QUIMICA

VALIDACION DEL PROCESO DE
FABRICACION DE PIROXICAM
CAPSULAS

T E S I S
Que para obtener el Título de
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
p r e s e n t a

JOSE BERNARDINO ALBARRAN CORTEZ



México, D. F.

1993

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

INDICE

1. INTRODUCCION.	4
2. GENERALIDADES.	
- Antirreumáticos.	6
- Monografía del principio activo.	33
- Reformulación.	47
- Validación de procesos.	49
3. PARTE EXPERIMENTAL.	73
4. CONCLUSIONES.	148
5. BIBLIOGRAFIA.	149

I. INTRODUCCION.

Se ha reconocido que la fabricación de medicamentos representa la mayor industria en los Estados Unidos, su contribución a la economía se ilustra por el hecho de que emplea a 158,000 personas*, sus ventas anuales en productos para uso humano son de aproximadamente 12.9 billones de dólares y ocupa el segundo lugar en cuanto a ganancias se refiere. Esto no sería posible sin una organización claramente definida la cual administra de la mejor manera sus recursos humanos y materiales para lograr su principal objetivo: fabricar productos que cumplan con los requisitos de calidad al costo más bajo posible. El cumplir este objetivo se ha facilitado gracias a la introducción de un concepto relativamente nuevo: la validación de procesos, lo cual forma parte del conjunto de requerimientos legales necesarios para la fabricación de medicamentos en muchos países. Sin embargo, al contrario de lo que pudiera pensarse, la validación de procesos no representa un obstáculo para la industria farmacéutica, la F.D.A. (Food and Drug Administration) la define como un programa documentado que da un alto grado de seguridad de que un proceso específico produce de manera consistente, productos que cumplen con las especificaciones y atributos de calidad previamente establecidos. De lo anterior se desprende que una validación es, fundamentalmente, un excelente negocio ya que un proceso validado es un proceso más eficiente, que evita reprocesos, rechazos, pérdidas, etc., y por añadidura, permite el cumplimiento de las disposiciones legales.

En nuestro país, tanto la industria farmacéutica a través de C.I.P.A.M.* (Comisión Interinstitucional de Prácticas Adecuadas de Manufactura), como las autoridades sanitarias, han comprendido la importancia de trabajar unidos para que los medicamentos elaborados en México posean la más alta calidad. A

raíz de la introducción del concepto de validación de procesos, la Secretaría de Salud a través de la "D.I.G.E.C.I.S." (Dirección General para el Control de Insumos para la Salud) ha formado un comité de elaboración de guías oficiales de validación, cuya actualización es permanente y se aplican a la manufactura de materias primas, medicamentos, productos biológicos y equipos médicos.

El objetivo de este trabajo es la validación de un proceso de fabricación de cápsulas de Piroxicam para lo cual se cumplirán varias etapas: a). Reformulación; puesto que el producto presenta problemas de fabricación, b). Calificación; en esta etapa se evalúan las características de los elementos que intervienen en la fabricación, c). Prevalidación; en donde se evalúa la formulación, el procedimiento y el equipo de fabricación lo que permite establecer las condiciones óptimas del proceso y fijar límites en los pasos críticos, d). Validación; en esta etapa se generan y documentan las condiciones en que se realiza cada operación y etapa del proceso y las características del producto intermedio y final.

La importancia de este trabajo radica en que permitirá cumplir las disposiciones legales y reglamentaciones oficiales para asegurar la calidad del producto final y sobre todo, se podrán reducir costos de fabricación.

2. GENERALIDADES

ANTIRREUMATICOS

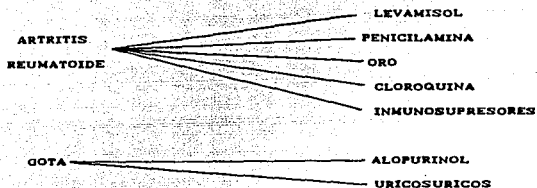
Las enfermedades reumáticas crónicas son padecimientos de causa desconocida que afectan al 5% de la población mayor de 40 años con predominio (de 2:1 a 3:1) entre las mujeres.⁴

Los cuadros clínicos de estas enfermedades, (alteraciones complejas de fondo inmunológico, metabólico, histológico y bioquímico), han desorientado hasta ahora a los investigadores que tratan de esclarecer su patogenia. En la actualidad no hay cura para estas enfermedades ni procedimiento seguro para su control clínico o para inducir su remisión definitiva y, por desgracia, aún no hay fármacos capaces de suprimir toda la sintomatología en forma regular y completa. Los medicamentos antiinflamatorios constituyen hasta ahora la piedra angular de la terapia antirreumática. Una clasificación de los antiinflamatorios usados en la terapia antirreumática se presenta en el cuadro 1.⁵

MEDICACION SINTOMATICA O NO ESPECIFICA.

GRUPO GENERICO	SUBGRUPO	FAMILIA QUIMICA	NOMBRE GENERICO
ACIDOS CARBOXILICOS	ACIDOS ARILCARBOXILICOS	ACIDO SALICILICO Y DERIVADOS	ASPIRINA SALSALATO DIFLUNISAL
		ACIDOS ANTRANILICOS	MEFENAMICO FLUFENAMICO MECLOFENAMICO
	ACIDOS ARILALCANOICOS	ACIDOS ARILACETICOS	DICLOFENAC FENCLOFENAC FENTIAZAC
		ACIDOS HETERO- ARILACETICOS	INDOMETACINA SULINDAC TOLMETIN
		ACIDOS ARIL- PROPIONICOS	IBUPROFEN NAPROXEN KETOPROFEN INDOPROFEN FENBUFEN PIRPROFEN BENOXAPROFEN ACIDO TIAPRO- FENICO
	ACIDOS ENOLICOS	PIRAZOLONA	FENILBUTAZONA OXIFENBUTAZONA
		OXICAMS	PIROXICAM

TERAPIA ESPECIFICA PARA DETERMINADOS PADECIMIENTOS.



Cuadro 1. Clasificación de los antiinflamatorios no esteroides más comunes usados en la terapia antirreumática.

Las enfermedades reumáticas se caracterizan principalmente por el daño que producen en las articulaciones, lo cual limita la capacidad funcional y da como resultado que el individuo que la padece ve disminuir su capacidad de trabajo, su productividad y su posibilidad de disfrutar la vida, de hecho, está incapacitado con respecto al individuo normal y el grado de esta incapacidad se determina por el avance de la enfermedad, la edad, el sexo, profesión y la responsabilidad familiar.

No obstante que las enfermedades reumáticas no únicamente afectan las articulaciones, su efecto más marcado se manifiesta en éstas, por lo que conviene hacer una breve revisión de la anatomía y fisiología de las articulaciones antes de discutir las principales enfermedades reumáticas que las afectan.

Las articulaciones están diseñadas para permitir el movimiento entre dos huesos, las superficies de estos huesos están cubiertas con cartílago, un material suave y translúcido que minimiza la fricción durante el movimiento. La posición de

los dos huesos se mantiene por una cápsula fibrosa resistente, la cual cubre los huesos y además por los músculos que se encuentran en la articulación. figura 1.

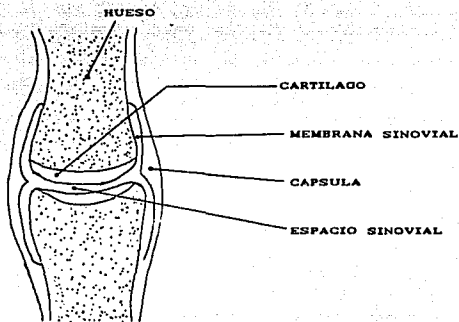


Figura 1. Representación de una articulación.

El espacio entre la capsula y el cartílago está ocupado por la membrana sinovial, esta tiene gran irrigación sanguínea y secreta el fluido sinovial, el cual se encarga de nutrir al cartílago articular no vascularizado. El fluido sinovial normal contiene complejos de proteínas-ácido hialurónico, macromoléculas que están íntimamente asociadas con la lubricación y el decremento de la fricción en las articulaciones.

La inflamación de la membrana sinovial afecta la función de las articulaciones de diferentes maneras. La membrana inflamada es más permeable a los constituyentes del plasma, los cuales exudan dentro del espacio articular produciendo una efusión sinovial que a menudo se describe como fluido sinovial patológico. La fricción articular aumenta, ya que el ácido hialurónico no solamente es diluido sino también químicamente

degradado. Las células mediadoras de la inflamación entran a la membrana sinovial inflamada y cuando mueren liberan enzimas líticas, las cuales disminuyen la elasticidad del cartílago y la facilidad de deslizamiento de los huesos sobre éste, al digerir algunos de sus constituyentes. Con la inflamación crónica la membrana sinovial se hipertrofia y crece sobre el cartílago dañado en forma de tejido granular, conforme éste crece, digiere y erosiona el cartílago y el hueso adyacente y, eventualmente, destruye la articulación.*

ARTRITIS REUMATOIDE.

a). Patología:

La artritis reumatoide es una enfermedad inflamatoria de etiología desconocida, que afecta las articulaciones grandes y pequeñas, no obstante que su evolución es en general progresiva, tiene fluctuaciones en la severidad de sus manifestaciones.

El interés en las aberraciones inmunológicas en las enfermedades reumáticas aumentó a raíz del hallazgo del factor reumatoide, (un anticuerpo antiglobulina), en el 70 a 80% de pacientes con artritis reumatoide, pero no se ha elucidado su papel en la patogénesis de la enfermedad. El hecho de que el sinovio reumatoide pueda producir el factor reumatoide y de que los leucocitos en el fluido sinovial fagocitan los complejos inmunes que contienen el factor reumatoide, globulina y complemento, sugiere que estas anomalías inmunológicas pueden estar involucradas en la inflamación en la artritis reumatoide. Una opinión muy extendida es que los leucocitos en el curso de la fagocitosis de los complejos inmunes, liberan dentro de la cavidad articular hidrolasas lisosomales que atacan al cartílago articular y otras estructuras de soporte.

Muchas de las manifestaciones de la artritis reumatoide son expresiones de una enfermedad sistémica generalizada y las articulaciones son meramente el órgano más evidentemente afectado. La artritis reumatoide juvenil monoarticular es la forma más benigna de la enfermedad e involucra solamente las articulaciones, sin embargo, los pacientes tienen una alta incidencia de inflamación del iris del ojo (iritis), lo cual puede provocar ceguera si no se trata adecuadamente.

Las manifestaciones sistémicas varían, pero uno de los síntomas extraarticulares comunes es la vasculitis (degeneración inflamatoria de los vasos sanguíneos pequeños), la cual puede manifestarse así mismo en varias maneras, el ejemplo típico lo constituyen los nódulos reumatoides.*

b). Terapia:

La artritis reumatoide no es una enfermedad mortal, pero es causa de invalidez en el 6% de todos los inválidos, y en México se calcula que hay entre 270,000 y 350,000 pacientes con artritis reumatoide.*

Ya que la etiología de la artritis reumatoide es desconocida, no existe tratamiento curativo. El manejo del enfermo está orientado a disminuir y tratar de suprimir la inflamación y el dolor, a conservar la funcionalidad del paciente como un todo y a rehabilitar aquellas funciones que se encuentren deficientes.

La terapéutica farmacológica de la artritis basada en el principio de utilizar primero los medicamentos más seguros y mejor tolerados, se resume en el esquema 1.*

La base terapéutica farmacológica es el ácido acetilsalicílico, un porcentaje importante de pacientes no requieren de otros medicamentos. Debe tomarse en cuenta la intolerancia gástrica la cual puede ir desde síntomas leves de irritación con anorexia, náusea, hiperacidez y dolor epigástrico, hasta la perforación o sangrado de una úlcera péptica; es por ello que se recomienda la administración profiláctica de antiácidos.

Cuando el ácido acetilsalicílico no logra un control sintomático adecuado, o bien, hay intolerancia del paciente, se agregan otros antiinflamatorios no esteroideos, de los cuales hay una gran variedad. En el cuadro 1 se enlistan los que se emplean con mayor frecuencia. Todos ellos han demostrado efectividad comparable en el control sintomático de pacientes con artritis reumatoide, y la selección de algunos de ellos dependerá de la tolerancia y la respuesta individual.

Los corticoesteroides son los antiinflamatorios más potentes que se conocen y su administración produce resultados iniciales espectaculares. Sin embargo, su indicación en esta enfermedad

está restringida a las siguientes situaciones:

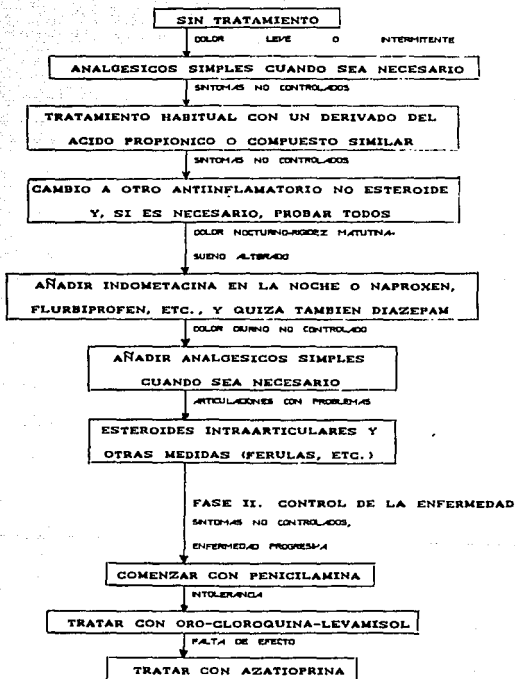
1. Enfermedad reumatoide sistémica, con gran ataque al estado general, escleritis, vasculitis, pleuritis.
2. Artritis extremadamente activa, que no ha sido posible controlar con medicación no esteroide.
3. Inflamación persistente y pérdida de función que no ha sido posible rehabilitar.
4. Incapacidad para trabajar por actividad de la enfermedad.
5. En raras ocasiones, puede ser el único medicamento que el paciente acepte sin intolerancia gástrica.

Su indicación es restringida por que no altera el curso de la enfermedad y siempre produce un síndrome de hipercorticismo. Únicamente de un 10 a un 15% de pacientes requieren corticoesteroides en algún momento de la evolución de la enfermedad y la dosis será la menor posible durante el menor tiempo posible.

Los antipalúdicos de síntesis son medicamentos que modifican la respuesta inflamatoria a largo plazo, su efecto en la artritis reumatoide es demostrable aunque no dramático, y son útiles en el manejo de algunos pacientes. Las sales de oro (aurotiomalato sódico y aurotioglucosa) son modificadores de la respuesta inflamatoria y su efecto se detecta después de 2 a 3 meses de iniciada la administración. Su mejor indicación es en los pacientes jóvenes con enfermedad inflamatoria temprana y la dosis es 50 mg intramusculares, una vez por semana. En el 70% de los pacientes su administración es benéfica, puede inducir remisiones totales duraderas, sin embargo, estas se acompañan de reacciones secundarias frecuentes (dermatitis y estomatitis), algunas muy graves (trombocitopenia, leucopenia, síndrome nefrótico), por lo que su empleo debe ser cuidadoso y acompañado siempre de la vigilancia al paciente.

FASE I. CONTROL DE LOS SINTOMAS.

SIN DOLOR



Esquema 1. Manejo de la artritis reumatoide.⁷

Complementario al uso de medicamentos se utiliza la fisioterapia en la cual los pacientes son instruidos en una serie de ejercicios básicos para el aparato musculoesquelético que se deben ejecutar diaria y progresivamente.

Si los medicamentos y fisioterapia no han sido todo lo eficaces que se desea o si ya existen cambios estructurales en las articulaciones y/o tejidos blandos paraarticulares, se deben considerar los procedimientos quirúrgicos, los cuales se clasifican como:

1. Cirugía profiláctica.
2. Cirugía rehabilitadora o reconstructiva.
3. Cirugía de último recurso.

Terapéutica Experimental.

Basados en la gran cantidad de anomalías inmunológicas, se han empleado medicamentos inmunodepresores con el propósito de interferir en el mecanismo patogénico que perpetúa la inflamación. La azatioprina, el clorambucil y la ciclofosfamida son citotóxicos con ciertas acciones inmunosupresoras, que se han empleado con éxito en los pacientes con artritis reumatoide grave y progresiva. Su empleo está complicado por múltiples reacciones secundarias graves. Lo mismo puede decirse de la penicilamina, que tiene la capacidad de romper el pentámero de la IgM (factor reumatoide) y modificar así la respuesta inmune que perpetúa la inflamación. Tiene efecto terapéutico en la artritis reumatoide pero también se acompaña de reacciones secundarias.

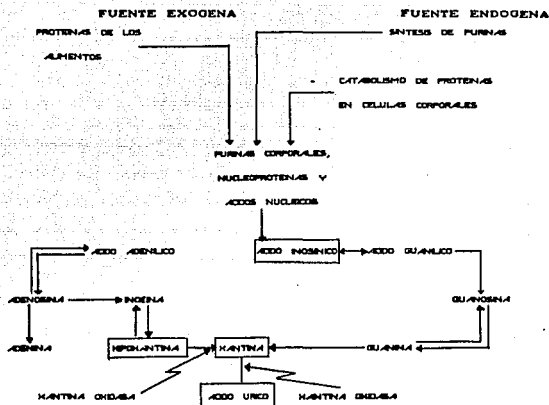
También se emplea el drenaje del conducto torácico como un método para eliminar linfocitos T que están perpetuando la respuesta inmune anormal. Es difícil de mantener durante varias semanas, lapso en el que pueden lograrse buenos resultados.

GOTA

a). Patología:

La gota se caracteriza por las respuestas inflamatorias agudas y crónicas a la acumulación de cristales de urato sódico en las articulaciones y los tejidos. La artritis aguda se origina cuando los cristales entran a la cavidad sinovial. Cuando la gota es causa de muerte, es debido generalmente a una falla renal resultado de una inflamación crónica por la acumulación de cristales de urato en el parénquima renal. El urato se deposita en los tejidos cuando su concentración excede su solubilidad en el fluido extracelular. La concentración extracelular de urato puede aumentar ya sea por que hay un decremento de su excreción urinaria, o bien, porque aumenta su producción metabólica. Esquema 2.

FORMACION DE ACIDO URICO EN EL HOMBRE

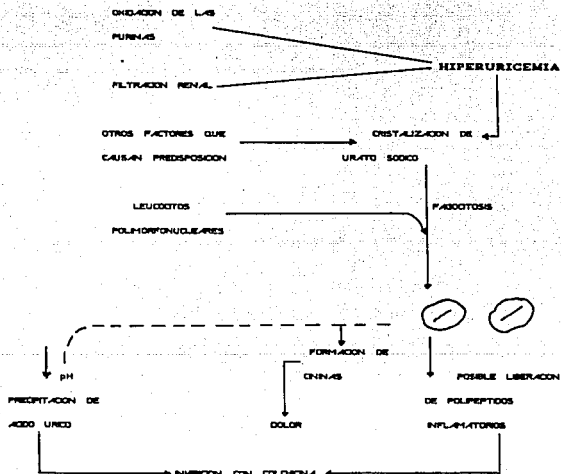


Esquema 2. Proceso metabólico de las nucleoproteínas hasta la producción de ácido úrico; último metabolito que es excretado por el riñón.

Muchas causas de mala excreción y sobreproducción de urato se han establecido clínicamente; estas incluyen uremia, acidosis, competencia entre fármacos diuréticos (clorotiazidas, ácido etacrínico, furosemda).

Cabe mencionar también la excesiva producción de purinas en la leucemia o en la psoriasis, y la deficiencia hereditaria de la enzima fosforribosiltransferasa. Los fármacos citostáticos, la irradiación y la quimioterapia para tratar los tumores pueden

estimular el catabolismo de los ácidos nucleicos con un concomitante incremento en la producción de urato a partir de los productos de degradación de las purinas. Si la concentración de ácido úrico excede su solubilidad en la orina, el ácido úrico puede precipitarse para formar cristales. Esquema 3.⁶



Esquema 3. Patogénesis de la Gota.

DATOS FISIOPATOLOGICOS EN LA GOTA

- EL ACIDO URICO ES EL PRODUCTO FINAL DE PURINAS LIBRES, ACIDOS NUCLEICOS TISULARES Y DE PURINO SINTESIS ENDOGENA.
- EN EL HOMBRE NO EXISTE URICASA (NO HAY DEGRADACION DEL ACIDO URICO).
- LA URICEMIA NORMAL EN EL HOMBRE ES DE 5 mg \pm 1 %, EN LA MUJER ES DE 4 mg \pm 1 %.
- LA HIPERURICEMIA SE CONSIDERA A PARTIR DE 7 mg %.
- LA CANTIDAD INTERCAMBIABLE O RESERVORIO DE ACIDO URICO EN EL HOMBRE ES DE 1000 mg %, DE LOS CUALES 600 mg SE RENUEVAN CADA DIA.
- LA ELIMINACION PRINCIPAL ES RENAL (SECRECION TUBULAR DISTAL; 400 A 500 mg % EN 24 H), INTESTINAL 200 mg POR DIA.
- EN LA GOTA HAY: HIPERURICEMIA, AUMENTO DE 2 A 20 VECES DEL ACIDO URICO INTERCAMBIABLE DEL ORGANISMO Y TOFOS O DEPOSITOS DE URATOS.
- LA HIPERURICEMIA PUEDE PROVENIR DE:
 1. EXCESO DE APORTE DE LOS ALIMENTOS.
 2. INSUFICIENTE ELIMINACION RENAL.
 3. EXCESO DE SINTESIS DE ACIDO URICO.

Cuadro 2. Conocimientos básicos sobre la fisiopatología de la uricemia.

b). Terapia:

La hiperuricemia y la gota son muy frecuentes, a pesar de que en algunos países a disminuído el número de gotosos, en nuestro medio representa un problema importante.

Cuando un paciente presenta artritis aguda causada por la gota, el tratamiento debe dirigirse a dos aspectos independientes

de la enfermedad: primero, debe tratarse el dolor agudo de la artritis; después, la concentración de urato en el plasma debe ser disminuída para evitar que se continúe depositando en forma de cristales en los tejidos y permitir que los cristales ya depositados se disuelvan. En la actualidad no es posible lograr estos dos propósitos con un fármaco simple. La evolución característica de la artritis gotosa se presenta en el cuadro 3.

ETAPA I HIPERURICEMIA ASINTOMÁTICA	SIN ARTRITIS
ETAPA II ARTRITIS AGUDA INTERMITENTE	EPISODIOS AGUDOS 1-2 SEMANAS INTERVALOS 2-10 AÑOS ARTICULACIONES 1-2
	EPISODIOS AGUDOS 1-3 SEMANAS INTERVALOS 1/2-2 AÑOS ARTICULACIONES 2-3
	EPISODIOS AGUDOS 1 SEMANA-2 MESES INTERVALOS 2-3 SEMANAS A 3-4 AÑOS ARTICULACIONES 4-5
ETAPA III ARTRITIS CRÓNICA CON EXACERBACIONES AGUDAS	TOFOS: HUESO Y CARTIL ARTRITIS CONTINUA EPISODIOS AGUDOS SOBREPUESTOS

Cuadro 3. Evolución característica de la artritis gotosa en tres etapas.

El tratamiento de la gota comprende cinco aspectos:

- Ataque articular agudo.
 - Prevención de la artropatía y nefropatía.
 - Artropatía crónica.
 - Nefropatía gotosa.
 - Dieta.
- Ataque articular agudo.

El objetivo principal es disminuir la inflamación, la colchicina continúa siendo la terapéutica más apropiada en gran número de casos, cuando no existe una intolerancia importante. En el cuadro 4 se presentan los fármacos más empleados y eficaces, así como su dosificación y tiempo de aplicación.

ATAQUE ARTICULAR AGUDO

1°. COLCHICINA.

- a). ORAL: 1 mg (1 GRANULO CADA HORA) DOSIS TOTAL POR DIA 4 A 6 mg DOSIS SUBSECUENTES 1 mg POR DIA.
- b). INTRAVENOSO: 3 mg DIARIOS (1 O 2 DIAS), 1.5 mg (1 O 2 DIAS).
- c). INTRAMUSCULAR: COLCHICOSIDO 20 A 30 mg (AMPOLLETAS DE 10 mg)

2°. FENILBUTAZONA.

- a). ORAL: 600 A 800 mg (PRIMER DIA), 300 A 400 mg DIARIOS.
- b). RECTAL: 500 A 750 mg (SUPOSITORIOS DE 250 mg)
- c). INTRAMUSCULAR: 500 mg

3°. INDOMETACINA.

- a). ORAL: 150 A 250 mg (CAPSULAS DE 25 mg) EL PRIMER DIA, 50 A 75 mg DIAS SUBSECUENTES (5 A 7 DIAS).
- b). RECTAL: 100 A 300 mg (SUPOSITORIOS DE 100 mg)

4°. OXIFENILBUTAZONA.

SIMILAR A LA FENILBUTAZONA.

5°. H. A. C. T.

- a). INTRAMUSCULAR: 100 A 150 mg PRIMER DIA, 50 mg DIAS SUBSECUENTES.

Cuadro 4. Medicamentos de gran eficacia en el ataque agudo gotoso.

Cabe mencionar la importancia que tiene la dieta en la fase aguda de la gota, para controlarla se recomienda la disminución de calorías (2000 o menos); restricción de proteínas y sobre todo, nucleoproteínas, de grasas y de alcohol, estos últimos disminuyen la depuración de ácido úrico.

- Prevención de la artropatía y nefropatía.

La hiperuricemia es la causa del daño articular o tisular, de ahí la necesidad de su control y la normalización de la concentración de ácido úrico sérico.

Para tal propósito existen dos métodos: aumentar su excreción, (uricosúrico), o intervenir en la transformación de las purinas en ácido úrico. Ambas terapéuticas se exponen en el cuadro 5.

A). URICOSURICOS.

- 1. PROBENECID. DOSIS INICIALES BAJAS Y ELEVARLAS PROGRESIVAMENTE.**
- 2. SULFINPIRAZONA. LAS MISMAS RECOMENDACIONES DEL PROBENECID.**
- 3. ZOXAZOLAMINA. DOSIS INICIALES 100 mg DOSIS EFICACES 200 A 300 mg**

B). CORRECTIVOS DE LA SOBREPDUCCION DE ACIDO URICO.

- 1. ALOPURINOL. DOSIS INICIALES 100 mg DOSIS EFICACES 300 A 600 mg DOSIS DE MANTENIMIENTO 100 A 300 mg**

Cuadro 5. Terapéutica uricosúrica y modificadora del error metabólico nucleoproteico.

El alopurinol tiene una estructura química muy semejante a la hipoxantina (figura 2) e interfiere a dos niveles en la transformación de hipoxantina en ácido úrico (figura 3) gracias a su acción bloqueadora de la xantina-oxidasa .

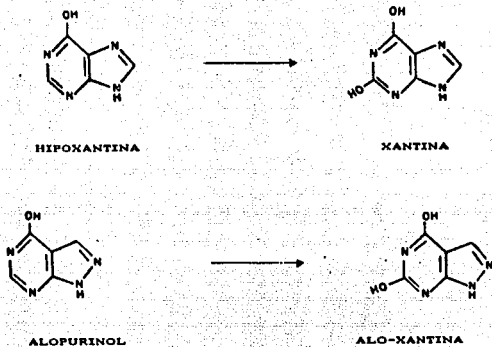


Figura 2. Semejanza de las estructuras químicas del alopurinol y su metabolito con la hipoxantina y xantina respectivamente.

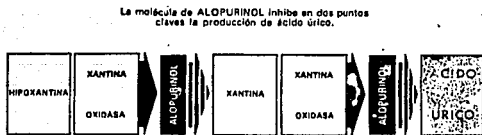


Figura 3. Niveles de bloqueo del alopurinol en la formación del ácido úrico.

La hipoxantina y la xantina no ofrecen problema de excreción renal ni de precipitación en tejidos. Por lo anterior, hay menor producción de ácido úrico con excreción normal, regularizándose los niveles del mismo. Esta terapia está indicada en todo hiperuricémico con niveles elevados que tenga más de un ataque gotoso por año.

Los uricosúricos son útiles en fases iniciales con hiperuricemias elevadas o como coadyuvante del alopurinol.

-Nefropatía.

El tratamiento más eficaz es indudablemente el preventivo o modificador del error metabólico y fisiológico renal. En caso de litiasis, además de las medidas habituales hay que marcar la necesidad de alcalinizar la orina y no usar uricosúricos sin las indicaciones precisas y medidas de precaución.

-Dieta.

Ya se mencionó la dieta durante el período agudo. En cuanto al período intercrítico, es aconsejable reducir los alimentos ricos en nucleoproteínas. En la actualidad, la dieta del gotoso no es ya tan rígida como hace algunos años, ya que una vez que se logra normalizar los niveles séricos de ácido úrico, pueden suministrarse ciertos alimentos y aún el vino.⁴

OSTEDARTRITIS (ENFERMEDAD ARTICULAR DEGENERATIVA)

a). Patología.

La osteoartritis es un desorden no inflamatorio de las articulaciones y se caracteriza por el deterioro y abrasión del cartílago articular y también por la formación de hueso nuevo en las superficies de las articulaciones.*

En el desarrollo de este padecimiento intervienen diversos factores, tanto sistémicos como locales; al parecer estos últimos son los más trascendentes y se agrupan de la siguiente forma:

1. Envejecimiento del cartílago: se caracteriza por el reblandecimiento, erosión y tinte amarillento del cartílago correlacionado microscópicamente al hallazgo de fisuras perpendiculares a su superficie y denudación de fibras colágenas. Estos cambios han sido observados aún en áreas articulares no expuestas a fricción, por lo que pueden ser consideradas resultado de la evolución natural del cartílago mismo. La inflamación activa es muy rara y los intentos abortivos por reparar la articulación dañada dan como resultado la eburnización (formación de una superficie articular ósea densa y lisa para remplazar el cartílago dañado) y formación de osteofitos (proliferaciones marginales osteocartilaginosas).

2. Factor mecánico: se ha demostrado que el desuso prolongado es capaz, tanto en los animales como en los humanos de ocasionar la destrucción del cartílago. Los estados de contractura muscular sostenida o esfuerzo exagerado articular son capaces de condicionar deterioro articular, esto ocurre en algunas actividades profesionales o deportivas. La inestabilidad articular, los problemas mecánico-posturales y los traumas repetidos son, también, precipitantes de estos cambios. Se ha encontrado que también el estrés mecánico, por destrucción de condrocitos superficiales, desencadena eventos bioquímicos al

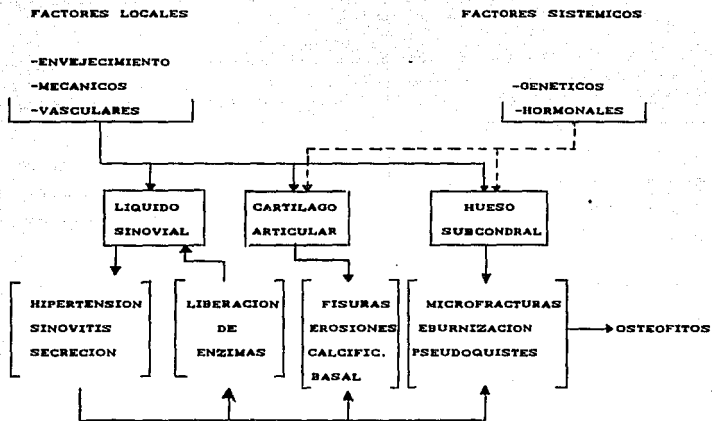
liberarse enzimas lisosómicas que pueden *in situ* o a distancia, difundirse en el líquido sinovial. Las más importantes son: aldolasa, pepsina, tripsina, catepsina e hialuronidasa. Estos agentes líticos son capaces de degradar los complejos proteínopolisacáridos condrales por despolimerización, degradación protéica, separación de constituyentes o remoción de radicales sulfato.

Entre los factores generales o sistémicos se han considerado los siguientes:

1. Factor genético: algunas localizaciones del padecimiento sugieren una tendencia de orden familiar, no obstante pueden ser favorecidas por actividades laborales. En otros casos, el patrón constitucional del individuo expone algunas articulaciones al deterioro precoz por factores mecánicos.
2. Factor hormonal: la influencia de las hormonas sexuales en la osteoartritis experimental no es concluyente, sin embargo, la observación clínica de la exacerbación de la sintomatología durante la menopausia es importante y debe tomarse en cuenta.

Las consecuencias clínicas de esta enfermedad son: dolor, rigidez, deformación, crepitación y limitación funcional en las articulaciones afectadas; está ausente la sintomatología sistémica, excepto la ansiedad por temor a la invalidez, no obstante que esta enfermedad usualmente no causa incapacidad severa y que el 75-95% de los individuos afectados no presentan manifestaciones dolorosas.

FISIOPATOLOGIA DE LA OSTEOARTRITIS



b). Terapia.

El desconocimiento de las causas que condicionan los procesos degenerativos ligados a la senectud han impedido, hasta el momento, suministrar un tratamiento etiológico; pero se dispone de recursos para el control de los síntomas y para modificar parcialmente el curso de la enfermedad.

1. Tratamiento sintomático:

Comprende varios aspectos, el primero consiste en dar una información veraz de la naturaleza benigna y del curso del padecimiento para desterrar temores infundados del paciente. Este

manejo, que puede considerarse psicoterapéutico, logra notable mejoría en los síntomas al contrarrestar la ansiedad del paciente. Recursos fisioterapéuticos como las diversas formas de suministrar calor superficial (cojín eléctrico, bolsa de agua caliente, baños de parafina), o calor profundo (diatermia y ultrasonido), asociados a masajes y alternadas con el reposo parcial de las articulaciones involucradas son factores útiles para disminuir los síntomas dolorosos y mejorar la función.

Para el control del dolor también es posible recurrir a diversos fármacos. Se emplean de preferencia los analgésicos, siendo el de elección la aspirina en cualquiera de sus presentaciones para uso oral. Las dosis habituales fluctúan entre 1.5 a 3 g/día y si es necesario, se elevan cuando exista inflamación articular. La administración de antiinflamatorios no esteroides es útil en razón de que poseen acción analgésica y a menudo son bien tolerados; entre ellos, los de elección son los derivados propiónicos (naproxén, ibuprofén, ketoprofén, fenbufén, etc.), indólicos (indometacina y sulindac) y el diclofenac, sobre la fenilbutazona y sus derivados que conllevan riesgos más severos. Los tranquilizantes menores son útiles como relajantes musculares, destacando el diazepam que tiene la ventaja adicional de actuar también sobre el componente de ansiedad o angustia que presentan los enfermos.

La frecuente coexistencia de osteoporosis senil en los enfermos con osteoartritis lleva a considerar la administración de anabólicos proteicos que, con una dieta rica en calcio y, en algunos casos, el suministro de vitamina D podrían disminuir la descalcificación.

En los casos rebeldes o con evidencia de sinovitis, la administración intraarticular periódica de corticosteroides asociados a un anestésico local logra mejoría notoria y en ocasiones prolongada; sin embargo, el procedimiento debe efectuarse un número limitado de veces pues interfiere con el

proceso regenerativo del cartílago y puede ocasionar un mayor deterioro articular. Los compuestos más empleados son el fosfato de dexametasona, el acetato de parametasona y el acetato de metilprednisolona.

2. Recursos modificadores del curso de la enfermedad.

La moderación de las actividades que desarrollan las articulaciones afectadas, así como de la sobrecarga a que están sometidas en los individuos obesos, mediante reposo parcial y dieta, favorecen la regeneración condral al eliminar factores mecánicos fisiopatológicos y a menudo se logra disminución notable del dolor y retarda la evolución del padecimiento.

Igual importancia tiene la corrección de defectos mecánico-posturales congénitos o adquiridos que perturben la distribución de la carga articular, tales como pie plano, asimetrías de las extremidades o vertebrales, corrección que puede obtenerse, cuando menos parcialmente, mediante dispositivos ortopédicos o recursos quirúrgicos. Los recursos ortopédicos sirven para disminuir la carga articular, modificar el apoyo o inmovilizar segmentos corporales y algunos de ellos son los bastones, muletas, corset, collarines, rodilleras, etc. En el campo de la cirugía ortopédica ha habido avances que han permitido el desarrollo de prótesis parciales y totales de gran eficiencia y con materiales de excelente tolerancia, entre ellas se encuentran las prótesis totales de cadera con las que se ha logrado la rehabilitación de un importante número de casos de coxoartrosis. Por último, la eficacia de extractos de cartílago, de la hidroxiprolina, y de globulinas equinas, en la regeneración condral humana, no ha sido definitivamente demostrada hasta el momento.*

VARIANTES REUMATOIDES

Las llamadas variantes reumatoides son un grupo de desórdenes reumáticos caracterizados por la ausencia de antiglobulinas (factor reumatoide) y anticuerpos antinucleares en el suero. Ejemplos de estos desórdenes incluyen la espondilitis anquilosante, síndrome de Reiter, artritis psoriática y la artritis asociada con enteritis y colitis ulcerosa. Ciertas características clínicas o complicaciones tales como la inflamación de las articulaciones sacroilíacas y la espina dorsal, del iris del ojo (iritis), de la aorta, y manifestaciones dermatológicas tienden a presentarse en algunos de estos tipos de variantes. La artritis de las articulaciones de las extremidades tienden a ser asimétricas y por episodios con relativamente poca destrucción de la articulación en comparación a la artritis reumatoide. La artritis de las articulaciones sacroilíacas y de la espina puede progresar insidiosamente para producir la fusión de las vértebras de la espina dorsal.

Terapia.

La inflamación producida por estas variantes se puede tratar con fenilbutazona (u oxifenbutazona) y con indometacina y hay una mejor respuesta a estos fármacos que con los salicilatos como ocurre en la artritis reumatoide. Las dosis efectivas son más bajas que las usadas en la gota aguda: 200 a 400 mg diarios de fenilbutazona y 50 a 150 mg diarios de indometacina. Debido a que la fenilbutazona puede deprimir la actividad de la médula ósea se evita su uso prolongado a menos que otros fármacos menos tóxicos sean inefectivos. Cuando se usan, debe monitorearse regularmente la cantidad de leucocitos.

Los síntomas de la artritis psoriática usualmente se mejoran si la dermatitis psoriática se alivia ya sea espontáneamente o durante el tratamiento con metotrexato, triacetato de azauridina

u otros antimetabolitos. De manera similar, la inflamación de las articulaciones de la artritis asociada con la enteritis o la colitis ulcerativa, se alivia si el colon inflamado es removido quirúrgicamente.*

MONOGRAFIA DEL PIROXICAM

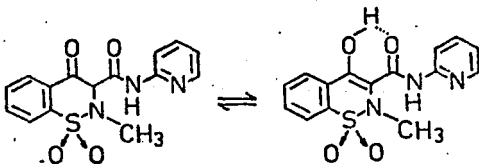
a). Historia, Categoría Terapéutica.

El Piroxicam pertenece a la categoría de los fármacos antiinflamatorios ácidos no esteroides. Es muy eficaz en el tratamiento de la artritis reumatoide y otros desórdenes inflamatorios en humanos, tiene una vida media de más de 30 horas lo cual lo hace muy adecuado para una sola dosis al día. Al parecer no tiene efectos indeseables sobre el sistema nervioso central ni sobre el sistema cardiovascular.

El Piroxicam fue desarrollado por Pfizer hace unos 50 años y en la década de los 70's se introdujo en la práctica médica.

b). Descripción, nombre, fórmula, peso molecular.

El Piroxicam es el 4-hidroxi-2-metil-N-(2-piridil)-2H-1,2-benzotiacina-3-carboxamida-1,1-dióxido. Hay dos formas tautoméricas posibles:



$C_{15}H_{13}N_3O_4S$

PESO MOLECULAR: 331.36

Polvo cristalino inoloro, inoloro y de sabor amargo.

c). Espectro infrarrojo.

El Piroxicam existe en dos formas cristalinas. Sus espectros infrarrojos en pastilla de bromuro de potasio difieren ligeramente en la región donde se marca la huella digital pero la banda de alargamiento de los grupos $-NH$ y $-OH$, la cual se encuentra a 3385 cm^{-1} en la forma cristalina de agujas y a 3330 cm^{-1} en la forma cristalina cúbica es característica. Las otras bandas características pueden ser atribuidas a las vibraciones de los siguientes grupos: 1635 o 1625 cm^{-1} (alargamiento del carbonilo amidico), 1525 cm^{-1} (alargamiento de la segunda banda de la amida), 1440 cm^{-1} (vibración asimétrica $-CH_2$, alargamiento del grupo $Ar-C=C-$), 1355 cm^{-1} (vibración simétrica $-CH_2$), 1155 y 1070 cm^{-1} ó 1050 a 1070 cm^{-1} ($-SO_2-N-$), 770 y 730 ó 740 cm^{-1} (fenilo orto-disustituído). Figura 4.

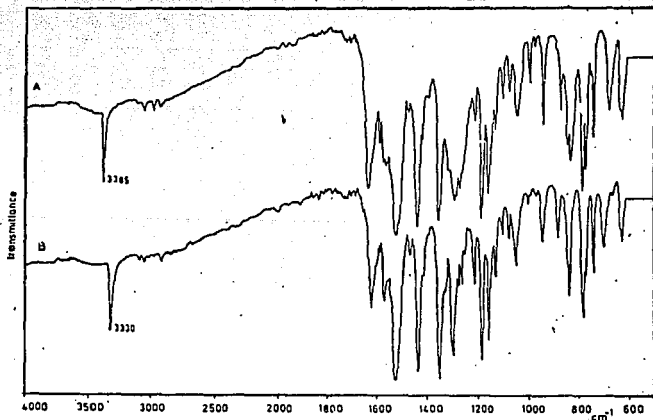


Figura 4. Espectro infrarrojo del Piroxicam en pastilla de bromuro de potasio. Forma de agujas y forma cúbica.

d). Espectro Ultravioleta.

El espectro ultravioleta del Piroxicam en solución 0.1 M de ácido clorhídrico se caracteriza por presentar dos máximos a 242 nm ($\epsilon=9700$) y a 339 nm ($\epsilon=22500$) y en metanol por tres máximos a 256 nm ($\epsilon=12700$), 290 nm ($\epsilon=10000$) y 358 nm ($\epsilon=14600$).

Figura 5.

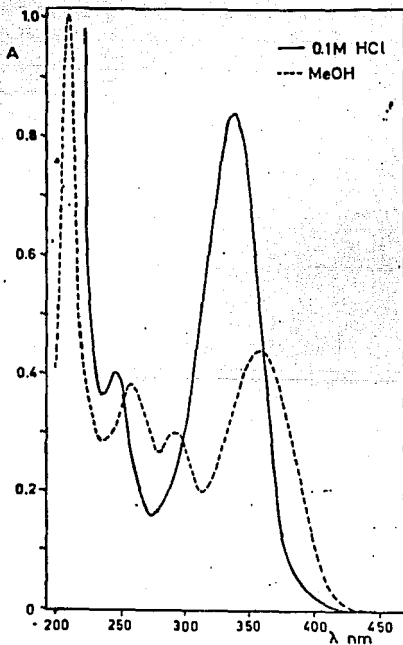


Figura 5. Espectro ultravioleta del Piroxicam.

e). Espectro de masas.

Un ión molecular M^+ = 331 está presente con 39% de intensidad relativa en relación al ión básico m/e = 173. Figura 6.

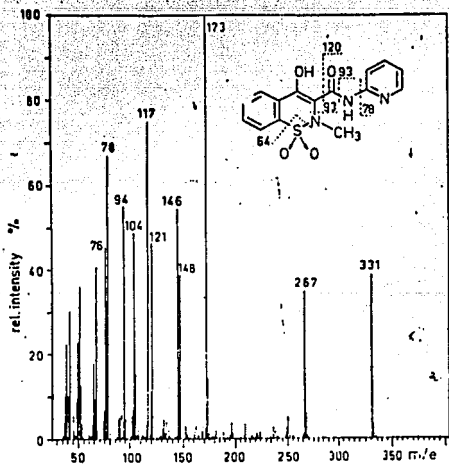


Figura 6. Espectro de masas del Piroxicam a 230°C.

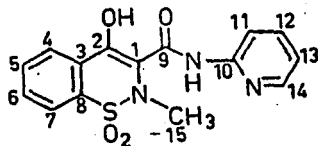
f). Resonancia magnética nuclear.

El espectro de resonancia magnética obtenido en solución de CDCl_3 se caracteriza por un pico agudo a 2.93 ppm (escala δ) para el grupo N-metilo, dos picos gruesos, uno a 9.00 ppm (hidrógeno amídico) y otro a 13.20 ppm (grupo hidroxilo). Ambos hidrógenos son intercambiables por la adición de D_2O . Un conjunto de picos de 6.93 a 8.50 ppm pertenece a los protones aromáticos y corresponde a cuatro protones de anillo bencénico y a cuatro protones del anillo de piridina. Figura 7.

El espectro de resonancia magnética de carbono en solución de CDCl_3 es muy complejo y difícil de interpretar. Las señales de las porciones de la benzotiacina interfieren con el del anillo de piridina. Los valores de los cambios químicos se presentan en la tabla 1. Nótese que las señales atribuidas al C-5 y C-6 pueden invertirse.

Atomo de Carbono	Cambios Químicos (ppm)	Multiplicidad
C-1	117.7	S
C-2	159.3	S
C-3	128.8	S
C-4	126.6	d
C-5	132.9	d
C-6	133.3	d
C-7	124.2	d
C-8	135.2	S
C-9	167.5	S
C-10	150.5	S
C-11	115.8	d
C-12	139.0	d
C-13	120.4	d
C-14	147.2	d
C-15	39.2	q

Tabla 1. Valores para los cambios químicos del Piroxicam en espectro C-NRM en solución de CDCl₃.



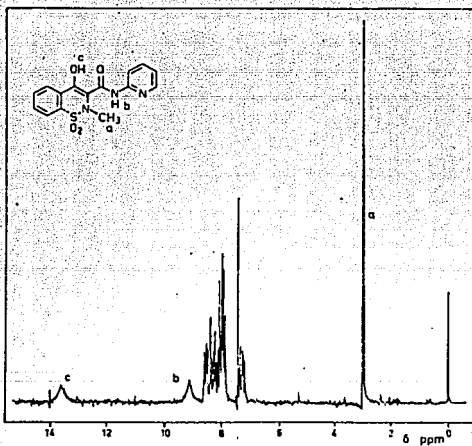


Figura 7. Espectro de resonancia magnética del Piroxicam en CDCl₃.

g). Polimorfismo.

Existen dos diferentes polimorfos cristalinos interconvertibles, con puntos de fusión de 196-198°C (forma de agujas) y 199-201°C (forma cúbica). Las dos formas se pueden diferenciar usando absorción infrarroja y aun más, por difracción de rayos X. No se ha reportado una posible diferencia en la actividad de las dos formas cristalinas.

h). Solubilidad.

Insoluble en agua y ciclohexano, poco soluble en diisopropil éter y en tolueno y sólo ligeramente más soluble en alcoholes alifáticos de cadena corta como metanol, etanol e isopropanol. Es soluble en algunos disolventes orgánicos polares tales como dimetilformamida (1g en 10ml), dimetilsulfóxido (1g en 10ml), cloroformo (1g en 20ml) y un poco menos soluble en dioxano (1g en 40ml), acetona (1g en 50ml) y acetato de etilo (1g en 80ml).

i). Acidez (pka).

La titulación potenciométrica de una solución de Piroxicam en una mezcla de dioxano-agua (2:1) da un valor de pka de 6.3 el cual está determinado por el grupo hidroxilo enólico en el C-4.

j). Coeficiente de partición.

El Piroxicam tiene un coeficiente de partición de 1.8 entre n-octanol y una solución amortiguadora de pH= 7.4.

k). Momento dipolar.

El momento dipolar del Piroxicam es de 3.68 ± 0.06 D, obtenido en una solución de dioxano a $20.0 \pm 0.1^\circ\text{C}$.

1). Métodos de análisis.

Pureza cromatográfica: se usa una cromatoplaaca de sílica gel G.F.254 de 0.2mm de espesor y disolventes adecuados o mezcla de disolventes, los cuales se presentan en la tabla 2 con los correspondiente valores de Rf para el Piroxicam.

Disolvente	Rf
Cloroformo	0.1
Acetona-ciclohexano	0.56
Diclorometano-etanol (20:1)	0.58
Cloroformo-etanol (10:1)	0.64
Acetona	0.68

Tabla 2. Características cromatográficas del Piroxicam.

m). Cromatografía líquida de alta resolución (C.L.A.R.).

-fase móvil: acetonitrilo-agua-ácido acético, 25-75-5.

-velocidad de flujo: 1.2 ml/min.

La muestra de Piroxicam se disuelve en solución 0.1 N de hidróxido de sodio a una concentración de 1 mg/ml.

Aparato equipado con detector UV y una columna Whatman-Partisil PXS 10/25 PAC, el cromatograma obtenido se presenta en la figura 8.

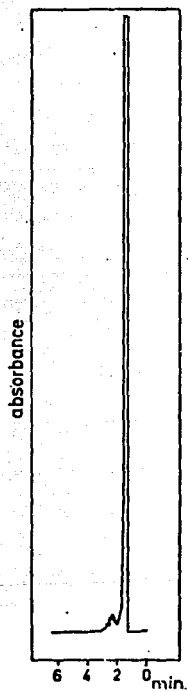


Figura 8. C.L.A.R. del Piroxicam.

n). Estabilidad.

Una muestra de Piroxicam mantenida en un frasco de vidrio ámbar en la obscuridad a 20 y 40°C, no presentó cambio en el color, sabor y forma de los cristales después de 2 años. Los cromatogramas en capa fina y C.L.A.R. no detectaron productos de degradación. El contenido de Piroxicam determinado a diferentes tiempos de exposición se presenta en la tabla 3.

Tiempo (meses)	Contenido de Piroxicam (%).	
	20°C	40°C
0	99.9	100.1
3	100.0	99.9
6	100.1	99.8
9	98.8	99.6
12	100.1	99.7
24	99.8	99.5

Tabla 3. Estabilidad del Piroxicam.

Muestras de Piroxicam en frascos de 50ml se irradiaron con luz de 300-830 nm por un período de 72 h a $30 \pm 0.5^\circ\text{C}$. Algunas muestras se examinaron a intervalos de 24 h para detectar cambios en su apariencia. El contenido de Piroxicam se determinó por C.L.A.R. Los resultados se presentan en la tabla 4.*

Tiempo (horas)	Piroxicam (%)
0	99.8
24	99.7
48	99.6
72	99.6

Tabla 4. Fotoestabilidad del Piroxicam después de la irradiación.

PROPIEDADES FARMACOLOGICAS DEL PIROXICAM

El Piroxicam pertenece al grupo de los antiinflamatorios no esteroides, posee una estructura química diferente de los otros antipiréticos analgésicos. Es una carboxamida N-heterocíclica que deriva de la benzotiacina con un hidroxilo en la posición 4 de dicho núcleo, lo que le confiere un carácter ácido.

Acción analgésica: El Piroxicam es capaz de aliviar el dolor en el hombre en casos de fracturas, esguinces, dolor posoperatorio y postparto. También se produce una analgesia satisfactoria en las afecciones reumáticas como la artritis reumatoide, osteoartritis, espondilitis y fibrositis y detiene el proceso inflamatorio en el ataque agudo de gota, con alivio del dolor, la tumefacción y restricción del movimiento.

Acción antiinflamatoria: En el hombre, la acción antiinflamatoria se observa sobre todo en las afecciones reumáticas crónicas de tipo inflamatorio, como la artritis reumatoide del adulto y juvenil, en cuyo caso no solamente disminuye el dolor espontáneo y por compresión articular, sino también la tumefacción, la rigidez y la limitación de los movimientos articulares.

Acción antipirética: produce un descenso de la temperatura corporal manifiesto en personas y animales febriles, pero en los normales, esta acción es poco intensa o nula. Esta pérdida de calor se produce por vasodilatación cutánea, que da lugar a una piel roja y caliente, de esta manera se expone la sangre caliente al ambiente, por lo que el calor se disipa por irradiación y convección. En cuanto al modo de acción, se acepta que los fármacos antipiréticos provocan el descenso de la temperatura en los animales y personas febriles por acción sobre el centro termoregulador del hipotálamo, que es deprimido.

Mecanismo de acción: Inhibe la biosíntesis especialmente de las prostaglandinas PGE₂, PGE_α pero también de las prostaglandinas PGD₂, PGE₁, y PGI₂ lo que realiza actuando sobre la enzima ciclooxigenasa o prostaglandina sintetasa. Dicha inhibición enzimática explica el mecanismo de las acciones antiinflamatoria, analgésica y antipirética del Piroxicam.

Farmacocinética: Se absorbe fácilmente por todas las vías. Después de la administración oral, la concentración plasmática máxima se obtiene a las 2.5 h, para descender luego muy lentamente ya que su vida media es prolongada y todavía existe en forma evidente a las 120 h. Los niveles plasmáticos terapéuticos oscilan alrededor de 3 µg/ml, con una dosis diaria de 10 mg y 10 µg/ml con una dosis de 30 mg por día. El fármaco se encuentra combinado con las proteínas plasmáticas en alrededor del 99%.

El volumen de distribución es de 0.15 l/Kg, es decir que se distribuye en el líquido extracelular. Pasa así a todos los órganos y líquidos del organismo, incluyendo el líquido sinovial, donde se encuentra a la mitad de la concentración plasmática.

El Piroxicam es metabolizado extensamente en el organismo por hidroxilación, hidrólisis, descarboxilación, ciclohidratación y contracción del anillo. La biotransformación principal es la hidroxilación a nivel del anillo de piridina y el metabolito formado se conjuga con el ácido glucurónico. Todos estos metabolitos inactivos se excretan principalmente por el riñón junto con una pequeña cantidad, menos de 10% de la dosis de Piroxicam no modificado.

La cinética de eliminación del fármaco corresponde a un modelo de un compartimiento y la vida media es de alrededor de 40 h, lo cual permite una sola toma diaria por vía oral. La dosis usual es de 20 mg diarios por vía oral y la biodisponibilidad por esta vía se acerca al 100%.

Toxicidad: no es un fármaco muy tóxico, pero puede provocar náuseas, dolor epigástrico, vómitos, aparición de sangre oculta

en heces e incluso úlcera péptica en tratamientos prolongados sobre todo con dosis elevadas. Algunas veces puede ocasionar mareos, somnolencia y cefalea, también urticaria y prurito.

El tratamiento consiste en la disminución de la dosis o la supresión del medicamento, lo que es necesario en el 5% de los casos.

Contraindicaciones: Úlcera gastroduodenal activa o reciente, o bien cuando existe hipersensibilidad al fármaco.

Indicaciones terapéuticas: Artritis reumatoide, osteoartritis, esguinces, fracturas. También se ha usado en el tratamiento de la espondilitis anquilosante, trastornos musculoesqueléticos agudos y gota aguda. Los resultados son excelentes.*

REFORMULACION

La reformulación de una forma farmacéutica consiste en el estudio y evaluación de sus características y atributos con el fin de modificarla para lograr su mejoramiento y optimización.

Para llevar a cabo una reformulación se deben redefinir los atributos y características del medicamento y establecer para ello límites y controles. En este punto se considera nuevamente la información generada durante la etapa de desarrollo, todo esto encaminado a hacer las modificaciones necesarias a la fórmula y determinar su efecto sobre el producto final; de esta forma se llega a una nueva formulación la cual pasará a las etapas subsecuentes de escalamiento donde se probará si es adecuada a nuestras necesidades o requiere mayores modificaciones.

Existen tres razones principales para llevar a cabo una reformulación:

- a). Cumplimiento de normas legales.
- b). Producto con problemas de fabricación.
- c). Reducción de costos.

En el primer renglón pueden presentarse dos situaciones; una, que el medicamento tenga problemas para cumplir las especificaciones establecidas por las autoridades sanitarias, o bien, que estas consideren y establezcan una nueva especificación que el medicamento debe cumplir.

En cuanto a problemas de fabricación, es común encontrarse con polvos y granulados de flujo pobre que no dan buenos resultados al tabletearse o encapsularse en los equipos de alta velocidad, soluciones y suspensiones que requieren excesiva temperatura o agitación dando lugar a degradación o formación de espuma, etc. problemas susceptibles de ser resueltos mediante una reformulación. El resolver estos problemas lleva, generalmente, a una reducción de costos lo cual es otra de las razones para llevar a cabo una reformulación, en este último también se

consideran casos tales como la sustitución o eliminación de uno o más componentes de la formulación por otro el cual resulta más barato, o bien, requiere métodos más sencillos para ser incorporado a la fórmula.

Lo expuesto anteriormente justifica una reformulación y la decisión última depende de la relación costo-beneficio que de ella se obtenga.

VALIDACION DE PROCESOS.

La validación, desde el punto de vista regulatorio tiene sus orígenes en la década de los 70's en los Estados Unidos y surge de la necesidad de comprobar de forma documentada la confiabilidad de las técnicas analíticas para el análisis de los medicamentos. En 1976 la F.D.A. menciona por vez primera el concepto de validación de procesos aplicado a la esterilización.

El interés despertado por el tema llevó a que en muchos países se establecieran lineamientos de tipo informativo para orientar acerca de la validación de procesos farmacéuticos. Desde 1985 la F.D.A. considera que todo proceso no validado está fuera de control.

Los beneficios que se derivan de la validación de procesos son:

- 1) Cumplimiento de normas legales y reglamentaciones oficiales.
- 2) Garantía de calidad.
- 3) Reducción de costos.

Es por esto que la industria farmacéutica está interesada en que sus procesos sean validados ya que, aunque el cumplimiento de las normas legales es importante, el principal beneficio es garantizar la calidad a un costo reducido.

Para implementar un programa de validación eficiente, es necesario que ésta sea establecida como política de la empresa y, a partir de esto, se definan responsabilidades a través de una organización específica para este propósito^o.

Las principales áreas involucradas en un programa de validación son, principalmente: 1) Control de Calidad. 2) Producción. 3) Desarrollo. 4) Mantenimiento y, por supuesto. 5) Validación, quien se encarga de coordinar a todo el personal

involucrado. Se han considerado otras áreas también como parte del programa de validación, por ejemplo, capacitación, estadística, seguridad y compras.

Si todas las áreas involucradas en la validación entienden y cumplen con sus responsabilidades el resultado es un programa de validación que debe cumplir los propósitos para los cuales fue creado.

La validación de procesos es un programa documentado que da un alto grado de seguridad de que un proceso específico produce de manera consistente, productos que cumplen con las especificaciones y atributos de calidad previamente establecidos.

Se han definido tres tipos de validación de procesos:

- a) Validación Prospectiva.
- b) Validación Retrospectiva.
- c) Validación Concurrente.

a) Validación Prospectiva. Este tipo de validación consiste en comprobar de manera documentada que a través de un determinado proceso se obtienen productos con la calidad diseñada y de forma consistente lote a lote. Esta validación es aplicable a procesos nuevos y a procesos ya existentes o cuando se modifica un equipo o cambia de especificaciones.

b) Validación Retrospectiva. Es el establecimiento de evidencia documentada de que un proceso cumple los objetivos para los que fue diseñado, basado en la revisión y análisis de la información histórica del proceso y el producto en cuestión. Este tipo de validación es aplicable a procesos ya existentes que se hayan realizado de manera consistente y sin cambios y además, deben encontrarse documentados.

c) Validación Concurrente. Consiste en el establecimiento de evidencia documentada de que un proceso cumple los propósitos para los cuales fue diseñado, basada en la información generada durante la implementación del proceso. Esta validación se aplica en ciertas situaciones especiales tales como el escalamiento

inicial, reprocesos, producción de fármacos huérfanos, y en las primeras etapas de un proceso continuo o en caso de un desvío del proceso y hay que tenerlo nuevamente bajo control y demostrar que cumple las especificaciones del desvío".

Las acciones relativas a la validación tienen un orden y una prioridad la cual depende de la importancia del producto, su volumen de venta y su frecuencia de fabricación. En general, lo más recomendable es comenzar validando procesos estériles, después, procesos para sólidos orales, luego líquidos y por último, preparaciones para uso externo.

La validación de procesos farmacéuticos ha sido analizada tanto en forma general como específica para diferentes formas farmacéuticas y de aquí se han generado algunas técnicas y procedimientos de posible aplicación práctica, sin embargo, no es posible definir una metodología que sea aplicable indistintamente a todos los productos y procesos, por lo que, generalmente debe desarrollarse una específica para el producto y el proceso que se desea validar ¹⁰.

Hay tres requisitos indispensables para llevar a cabo una validación: 1) Contar con métodos analíticos validados, 2) Tener implementado un programa de prácticas adecuadas de manufactura, y 3) Tener un programa de calibración de equipos e instrumentos.

La validación debe comenzar desde la etapa de desarrollo del producto ya que sin una formulación adecuada y que ha probado ser estable y cumplir con las características de diseño, se pueden obtener resultados no satisfactorios en las subsecuentes etapas de escalamiento, es decir, se deben tener cimientos fuertes los cuales puedan soportar una validación.

Las consideraciones que deben hacerse en esta etapa son:

- Definir los atributos deseables del producto o sus componentes, así como las características indeseables.
- Establecer los límites para estos atributos.
- Determinar los controles o parámetros de prueba.
- Iniciar los estudios para establecer controles o límites para los atributos críticos que tienen influencia sobre el producto, el proceso, la calidad o el diseño.

Los estudios para el desarrollo de la formulación nos dan información básica acerca del principio activo, la fórmula, y la influencia de las materias primas o excipientes en la calidad del producto. Los datos generados en estos estudios incluyen:

- 1) Preformulación: Aquí se obtiene información básica sobre las propiedades fisicoquímicas del principio activo.
- 2) Formulación: En esta etapa se incluyen estudios de compatibilidad del principio activo con los demás componentes de la formulación y su efecto sobre la disolución *in vitro*, y la estabilidad.
- 3) Efecto de la formulación en la biodisponibilidad del fármaco.
- 4) Métodos específicos de prueba.
- 5) Atributos críticos del producto y/o especificaciones.
- 6) Formulación óptima.

El desarrollo de la formulación no se considera completo hasta que todos los factores que puedan alterarla en forma significativa hayan sido estudiados; sin embargo, pueden aceptarse cambios menores siempre y cuando se compruebe que no tienen efectos adversos en las características del producto final.

Una vez que el desarrollo de la formulación ha terminado, comienza el desarrollo del proceso cuyos objetivos son desarrollar un proceso adecuado a la formulación y que permita identificar los parámetros críticos que afectan los atributos del producto, establecer especificaciones y métodos de prueba en proceso, identificar el equipo, instalaciones, instrumentos, servicios, etc. específicos o generales que puedan ser requeridos y, lo más importante, considerar todo lo anterior para asegurar que el proceso sea rentable.

Cuando se trata de una formulación y un proceso ya existentes, la pregunta antes de proceder a validarlo es: La formulación y el proceso son adecuados o requieren ser optimizados?, ya que cualquier formulación y proceso son susceptibles de ser mejorados valdría la pena considerar si se inicia optimizando la formulación o si se valida el proceso con la formulación actual.

Es en este punto donde se debe definir que tipo de validación se adapta a nuestras necesidades y recursos. Como ya se mencionó, no hay una metodología aplicable a todos los procesos indistintamente, por esta razón, en este trabajo se muestra una guía general de los pasos a seguir y de las características esenciales a tener en cuenta para la validación de procesos farmacéuticos para sólidos no estériles.

Antes se presenta una breve discusión de las etapas que comprende la fabricación de tabletas y cápsulas de gelatina dura.

FABRICACION DE TABLETAS COMPRIMIDAS

Una tableta es una forma farmacéutica sólida que contiene sustancias medicinales y se prepara con ayuda de excipientes adecuados. Las tabletas pueden variar en tamaño, forma, peso, dureza, espesor, características de desintegración y en otros aspectos dependiendo del uso a que se destinen y del método de manufactura. Figura 9.

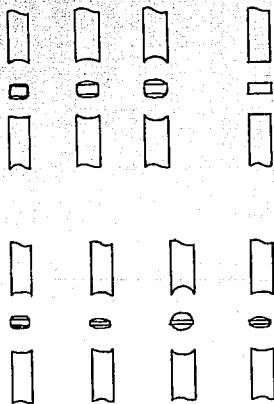


Figura 9. Diferentes formas de tabletas.

La mayoría de las tabletas están destinadas a administración oral de fármacos, otras se administran por vía sublingual, bucal o vaginal y se preparan principalmente por compresión.

Las tabletas comprimidas se fabrican con ayuda de máquinas tableteadoras capaces de ejercer gran presión para compactar los polvos y granulados destinados a formar la tableta. Esto se logra por medio de punzones y matrices de diferentes formas y tamaños, la fuerza y el tiempo empleado para la compresión ejerce profunda influencia en las características finales de la tableta. Figura 10.

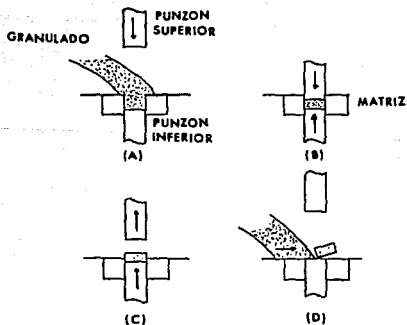


Figura 10. Proceso de compresión en la fabricación de tabletas.

Solamente unas pocas sustancias pueden ser comprimidas directamente at tabletas sin ser necesario darles un tratamiento adicional, en cambio muchos materiales requieren un pretratamiento para asegurar la formación de la tableta y el flujo adecuado en la tableteadora. Este pretratamiento es conocido como granulación y es el proceso por el cual polvos finos son convertidos a gránulos con las propiedades adecuadas de flujo y compactación para asegurar una buena operación en la tableteadora. El método de granulación por vía húmeda y por vía seca son los principales métodos utilizados para la fabricación de tabletas comprimidas.

Granulación por vía húmeda.

En este método se utiliza una solución aglutinante para dar cohesión a los ingredientes en polvo de tal manera que puedan formarse gránulos que puedan ser comprimidos a tabletas. Se usa una sustancia aglutinante en disuelta en un vehículo ya que de esta manera es más efectiva en comparación con el polvo seco. Algunas sustancias usadas como aglutinantes incluyen la goma acacia, derivados de celulosa, glucosa, almidón y polivinilpirrolidona. El vehículo más común es el agua o el alcohol o bien, una mezcla de ambos.

Debido a que los fármacos sintéticos usados hoy en día son muy potentes, requieren ser administrados en dosis pequeñas las cuales son inadecuadas para formar una tableta se hace necesario aumentar el volumen del material adicionando sustancias inertes que actúan como diluentes. Un ejemplo de diluentes de uso común son el carbonato de calcio, manitol y lactosa. También se incluyen sustancias que ayudan a la desintegración de la tableta en el tracto gastrointestinal, estas sustancias se conocen con el nombre de desintegrantes y los de uso más común son el almidón y los alginatos.

Un lubricante es una sustancia que adicionada a un granulado o mezcla de polvos mejora sus características de flujo y evita que estos se adhieran a la superficie del punzón y a las cavidades de la matriz. Con esto se logran tabletas de peso uniforme y buena apariencia.

El método de granulación por vía húmeda se resume en las siguientes etapas:

1. Preparación de la solución aglutinante. Se prepara disolviendo completamente el aglutinante en el vehículo.
2. Los ingredientes en polvo tales como diluentes y desintegrantes son pesados y mezclados.
3. La mezcla de ingredientes en polvo se humedece al adicionarle la solución aglutinante poco a poco hasta formar una masa de consistencia adecuada.
4. La masa húmeda se pasa a través de una malla gruesa para formar el granulado.
5. El granulado se somete una etapa de secado, este puede hacerse al ambiente o en un secador.
6. El granulado seco se muele para reducirlo a un tamaño adecuado para la compresión.
7. Se mezcla el granulado con el lubricante.
8. El granulado lubricado es comprimido en una tableteadora.

Granulación por vía seca.

Este método es similar al de granulación por vía húmeda excepto por que no se utiliza una solución aglutinante, en vez de esto se incluye una etapa de precompresión y molienda para formar el granulado. Esta precompresión se realiza generalmente con ayuda de una tableteadora o una máquina equipada con rodillos para darle cohesión a los materiales en polvo.

El método de granulación por vía seca puede resumirse en las siguientes etapas^{12,13}.

1. Los materiales en polvo son pesados y mezclados.
2. La mezcla de materiales en polvo es sometida a una etapa de precompresión.
3. Los agregados formados por la precompresión son molidos y tamizados para formar un granulado de tamaño adecuado para la compresión.
4. Se mezcla el granulado con el lubricante.
5. El granulado lubricado es comprimido en una tableteadora.

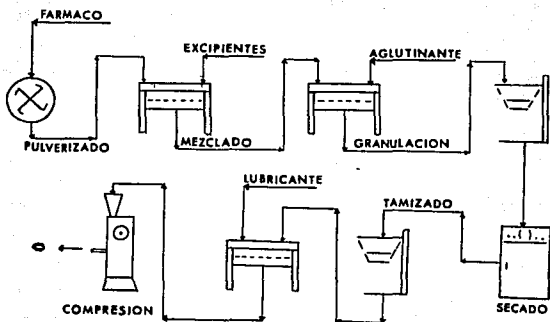


Figura 11. Granulación por vía húmeda.

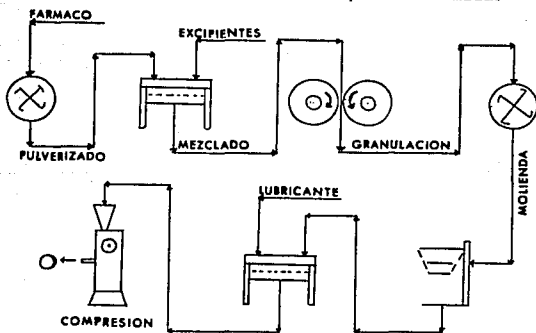


Figura 12. Granulación por vía seca.

FABRICACION DE CAPSULAS DE GELATINA DURA

Una cápsula es una forma farmacéutica sólida en la cual una o más sustancias medicinales con o sin excipientes están encerradas en un contenedor preparado generalmente de gelatina, estas se destinan a administración oral o vaginal.

Dependiendo de la formulación las cápsulas pueden ser de gelatina dura o blanda, la primera es el tipo más común usado en la fabricación de productos farmacéuticos.

Las cápsulas vacías se fabrican con una mezcla de gelatina, azúcar, agua y plastificante. La gelatina es un producto obtenido de la hidrólisis parcial del colágeno presente en los huesos y la piel de los animales. las cápsulas se fabrican en dos secciones, el cuerpo y la tapa y están disponibles en diferentes colores y tamaños. En estas se pueden encapsular polvos, granulados y líquidos que no disuelvan la gelatina. Figura 13.

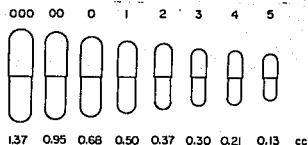


Figura 13. Tamaños de cápsulas de gelatina dura.

El tamaño de la cápsula a usar se determina en la etapa de desarrollo ya que la cantidad de materiales inertes a ser empleados depende del tamaño y la capacidad de la cápsula vacía. La preparación de la formulación está orientada a facilitar el llenado durante la producción y la liberación de la dosis correcta de fármaco cuando se administra al paciente. Si la cantidad de fármaco a ser colocado en la cápsula no es suficiente para llenarla es necesario adicionar un diluyente para un adecuado llenado. Si la cantidad de fármaco es suficiente para llenar la cápsula no se requieren diluyentes. En contraste, si la cantidad de fármaco a ser administrado en una dosis simple es demasiado grande para ser colocada en una sola cápsula pueden requerirse dos o más cápsulas además de diluyentes.

Si la formulación es en polvo usualmente solo se requiere pesarlos y mezclarlos para darles una uniformidad adecuada antes de encapsularlos, si la formulación es un granulado este se prepara por los mismos métodos descritos para tabletas comprimidas.

El llenado de las cápsulas puede hacerse manualmente o con ayuda de máquinas encapsuladoras automáticas o semiautomáticas. Para operaciones de llenado a pequeña escala en la industria se utilizan máquinas semiautomáticas, estas consisten de un anillo o disco con perforaciones y que puede separarse en dos secciones. Las cápsulas vacías se alimentan a una tolva y de aquí son orientadas y colocadas en las perforaciones con por medio de vacío. Un operador separa las dos secciones del disco de tal manera que las tapas de las cápsulas quedan en la sección superior y los cuerpos en la inferior, posteriormente esta última sección es colocada debajo de una tolva conteniendo la mezcla de ingredientes, de esta manera se llenan los cuerpos de las

cápsulas. A continuación se unen las dos secciones del disco aplicando una leve presión para cerrar las cápsulas, estas son sacadas del disco con ayuda de una serie de punzones que corresponden al número de aberturas en el disco.

Las máquinas encapsuladoras automáticas operan bajo el mismo principio con la diferencia de que utilizan unos punzones huecos que se introducen en el material formando un taquete que estos mismos punzones colocan en el cuerpo de la cápsula.

LINEAMIENTOS PARA LA VALIDACION DE PROCESOS FARMACEUTICOS PARA SOLIDOS NO ESTERILES

I. VALIDACION DE MATERIAS PRIMAS.

La validación del proceso de fabricación de una forma farmacéutica sólida comienza con la certificación de las materias primas, principio activo y excipientes, ya que estos constituyen la mayor fuente de variación en un proceso. La preformulación es, por lo tanto, una de las etapas críticas en el ciclo de desarrollo y debe ser considerada parte de la validación.

Características tales como el tamaño de partícula, morfología y área superficial son importantes para asegurar la disponibilidad y reproducibilidad del proceso de manufactura y la uniformidad de las características de la forma farmacéutica final ya que están directamente relacionadas a las variables del proceso tales como el flujo, uniformidad de mezclado, cantidad de solución aglutinante, compresibilidad y eficiencia del lubricante.

La certificación de materias primas comprende las siguientes etapas:

- 1) Cada materia prima debe ser calificada eligiendo de preferencia tres lotes del proveedor principal así como de uno alternativo, los lotes deben ser elegidos de tal manera que representen el intervalo de especificaciones aceptables.
- 2) Debe monitorearse la estabilidad fisicoquímica y microbiológica para aquellas materias primas susceptibles al almacenamiento prolongado.
- 3) Una vez que se han seleccionado las muestras de materias primas, estas deben ser usadas para fabricar lotes del producto. Es apropiado fabricar algunos lotes con materias primas que estén en el límite superior e inferior de especificaciones. La

información generada de estos lotes es especialmente útil para saber si el producto es sensible a pequeños cambios en las características de los excipientes o el principio activo.

4) La etapa final de la certificación de materias primas debe incluir una inspección a las instalaciones del proveedor; revisión de sus procedimientos de manufactura y a sus procedimientos de control.

II. VALIDACION DE METODOS ANALITICOS.

La validación de un proceso tiene un valor limitado a menos que se cuente con métodos analíticos adecuados para asegurar la uniformidad, calidad y eficiencia de una forma farmacéutica. Antes de comenzar la validación del procedimiento de manufactura, es necesario asegurar que los métodos analíticos sean confiables, para lo cual se utilizan algunos criterios tales como la exactitud, precisión, variación entre diferentes analistas y días de análisis, variación entre reactivos e instrumentos, variación entre diferentes laboratorios, etc.

El contar con métodos analíticos validados, instrumentos y equipos calibrados, procedimientos estándar de operación y el observar las prácticas adecuadas de manufactura son los requisitos principales para llevar a cabo una validación.

III. VALIDACION DE FORMAS FARMACEUTICAS SOLIDAS NO ESTERILES.

Hay numerosos factores que deben considerarse cuando se desarrollan y validan formas farmacéuticas sólidas. En los esquemas 4 y 5 se presentan los diagramas de flujo para la validación de procesos nuevos y de procesos ya existentes.

Se han establecido algunos lineamientos para la validación de tabletas y cápsulas de gelatina dura, los cuales se mencionan a continuación.

1. Composición de la fórmula.

- a) Justificar la presencia de cada uno de los componentes de la fórmula y determinar las propiedades y características de cada uno de ellos. Propiedades de las mezclas de polvos, densidad, distribución de tamaño de partícula, flujo, contenido de humedad, área superficial, solubilidad del principio activo a diferente pH en agua o en sistemas hidroalcohólicos.
- b) Evaluación y selección del proceso. Determinar las etapas necesarias para el escalamiento inicial.

2. Operaciones de mezclado.

- a) Determinar el tiempo óptimo de mezcla ya que un mezclado excesivo puede causar demezclado y segregación de los componentes. Este es un punto importante a considerar especialmente cuando el tamaño de partícula y/o la densidad del polvo o el granulado varía ampliamente.
- b) Asegurar que el polvo está mezclado adecuadamente de manera que se logre la distribución uniforme del ingrediente activo.
- c) Determinar el tiempo en el cual la mezcla de polvos pierde uniformidad y se disgrega en el mezclador como consecuencia de diferencias en la densidad o el tamaño de partícula.
- d) Características de la mezcla:
 - Densidad. Este parámetro es significativo en el espesor de la tableta y puede afectar la uniformidad del producto.
 - Distribución de tamaño de partícula. Este parámetro es muy importante ya que tiene estrecha relación con la uniformidad de la mezcla.

-Humedad. Este parámetro es importante relacionado a la estabilidad fisicoquímica y sobre todo a la uniformidad ya que pueden formarse agregados de partículas en el seno de la mezcla.

e) Uniformidad del color. Necesidad de una molienda fina del colorante o una etapa de molienda del color junto con los excipientes antes de su incorporación a la mezcla para evitar su aglomeración y facilitar su dispersión.

f) Probar diferentes cargas en los equipos de mezclado, por ejemplo, 30%, 50%, y 70% del volumen de trabajo, estas diferentes cargas pueden dar lugar a una mala distribución del fármaco o el lubricante en el mezclador.

3. Granulación Húmeda.

A. Evaluación del aglutinante.

a) Concentración del aglutinante. Se requiere un aglutinante adecuado para aglomerar las partículas de tal manera que se logre un buen flujo y compresibilidad del granulado. La concentración del aglutinante y el volumen están relacionados a las características de la formulación y el proceso de fabricación.

b) Solubilidad en el vehículo. El aglutinante en la mayoría de los casos debe estar en solución para ejercer su máxima acción.

c) Comportamiento de la solución aglutinante durante la etapa de granulación.

B. Evaluación del granulado húmedo.

a) Densidad del granulado húmedo comparada con el polvo seco original. Durante la fase de granulación húmeda el granulado puede aumentar su volumen antes de comenzar a aglomerarse. Esto puede dar como resultado que se exceda la capacidad del mezclador.

b) Determinar la densidad óptima para el flujo del granulado y para la formulación.

- c) Cantidad de solución aglutinante requerida para una granulación óptima.
- d) Compactabilidad del granulado. La densificación durante la granulación está asociada a el grado de agregación de las partículas y está relacionada también al tamaño de partícula del granulado y las características de flujo.
- e) Tiempo óptimo de mezclado. Se requiere una máxima distribución de la solución aglutinante de tal manera que se obtenga un granulado uniforme.

f) Efecto del sobremezclado en las características físicas. Un sobremezclado puede dar como resultado un granulado con diferentes contenidos de humedad, lo que puede crear dificultades en los granuladores y en las subsecuentes operaciones de secado.

C. Evaluación de la etapa de secado y del granulado seco.

a) Determinar el contenido de humedad óptimo del granulado seco. Un alto contenido de humedad da como resultado adherencia del granulado a los punzones o a la tolva y pobre estabilidad química debido a la hidrólisis. Un granulado demasiado seco puede afectar la dureza y la friabilidad.

b) Distribución de tamaño de partícula del granulado seco. Este parámetro es extremadamente importante para asegurar un buen flujo y uniformidad de contenido del producto.

c) Densidad del granulado seco. Se relaciona con el espesor de las tabletas, la densidad puede variar si la distribución de tamaño de partícula cambia.

d) Equipo, instrumentos y condiciones requeridas para lograr un secado óptimo.

- i. Flujo de aire. Se requiere un adecuado flujo de aire para remover la humedad del granulado húmedo.
- ii. Temperatura de entrada del aire al secador. Al igual que la temperatura de salida son factores importantes para determinar la eficiencia del secado y su efecto en el producto.

iii. Carga de material a secar. A mayor carga mayor cantidad de humedad a ser removida.

4. Molienda del granulado seco.

Distribución de tamaño de partícula. Tipo de molino, velocidad de tamizado y tamaño de malla son parámetros críticos para obtener la distribución de tamaño de partícula deseada.

5. Mezcla final.

En esta etapa se aplican las mismas consideraciones que para la mezcla en seco. En esta mezcla se incorporan los excipientes finales tales como diluentes y lubricantes. Otras consideraciones adicionales son:

a) Absorción de humedad contra porcentaje de humedad relativa. Este parámetro afecta la velocidad de flujo del granulado lo cual a su vez afecta la uniformidad de contenido.

b) Compresibilidad. Este parámetro nos indica la necesidad de lubricantes y/o aglutinantes adicionales.

c) Angulo de reposo y velocidad de flujo. Este parámetro es importante para asegurar la uniformidad del producto final ya que un flujo pobre en la tolva de alimentación del equipo, dá lugar a problemas de uniformidad de peso. Este parámetro también indica la necesidad de lubricantes adicionales.

6. Compresión.

a) Uniformidad o separación del granulado en la tolva de alimentación. El movimiento en las tableteadoras causa agitación del granulado en la tolva, lo cual provoca segregación de partículas finas y gruesas, dando lugar a problemas de uniformidad de contenido.

b) Apariencia de la tableta. El laminado o decapado de la tableta indica deficiencias en la granulación e indica también una mala lubricación o bien, un granulado excesivamente seco o húmedo.

c) Uniformidad del color. El color de una tableta comprimida puede variar en función de la fuerza de compresión aplicada, esta fuerza puede deformar y/o desagregar un colorante, afectando su uniformidad e intensidad.

d) Desintegración. Gránulos grandes generalmente se desintegran más lentamente que los gránulos pequeños.

e) Disolución. Si el fármaco es poco soluble en agua, un tamaño grande de partícula puede causar lenta disolución. La velocidad de disolución es directamente proporcional al área superficial de la partícula a disolver.

f) Estabilidad. Efecto del tiempo en las propiedades físicoquímicas.

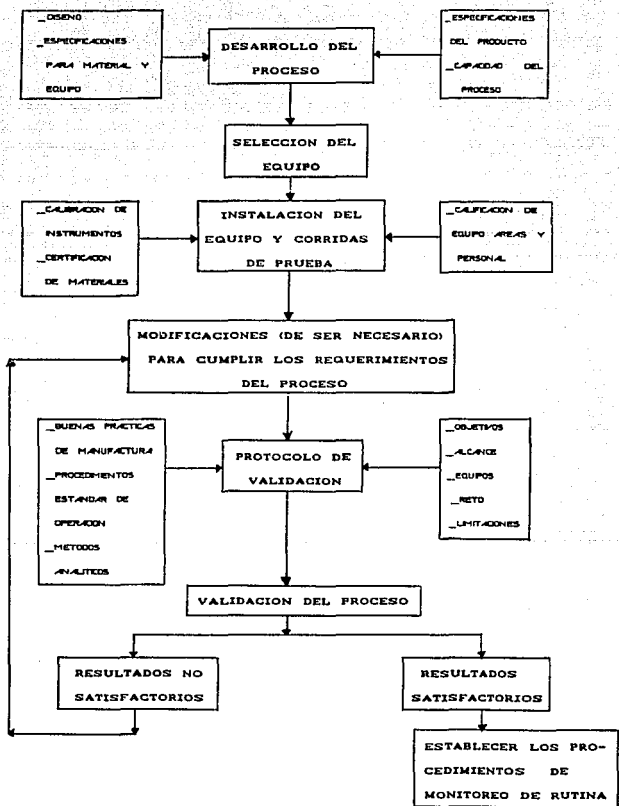
g) Absorción de humedad. Porcentaje de humedad relativa. Si la humedad excede el 2-5%, se presentan efectos negativos tales como reblandecimiento de la tableta, incremento de la friabilidad, moteado y decremento de la estabilidad química.

h) Velocidad óptima de tableteo. Características de flujo del granulado relacionadas a el llenado de las cavidades de la matriz a diferentes velocidades de rotación, pueden afectar el peso, si el flujo es pobre, el granulado puede no llenar uniformemente las cavidades de la matriz. Se debe comparar la operación de las máquinas de alta velocidad con las de baja velocidad ya que el tiempo de compresión de la tableta afecta sus características físicas.

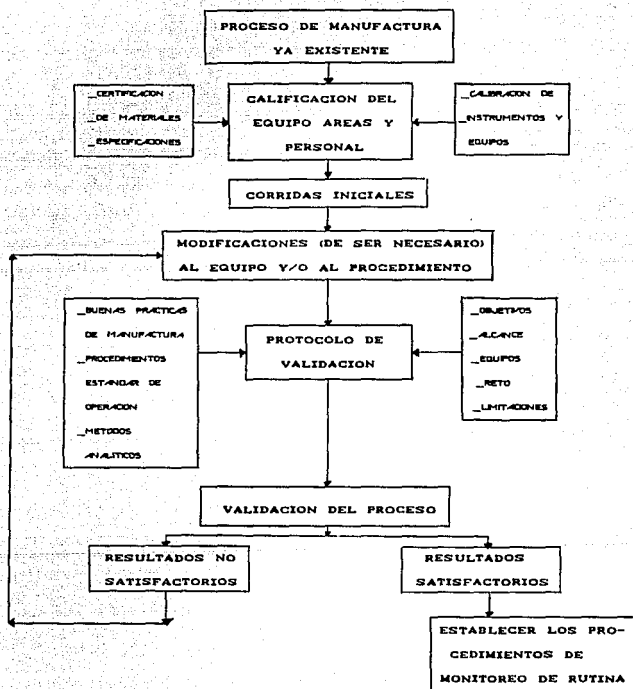
7. Encapsulado.

Los factores a ser considerados en el encapsulado incluyen:

- a) Composición y contenido de humedad de la cápsula de gelatina dura, estabilidad, compatibilidad con los componentes de la formulación.
- b) Volumen de producción requerido en diferentes períodos de tiempo.
- c) Velocidad de encapsulado. Una velocidad demasiado alta combinada con un flujo pobre, puede dar lugar a problemas de variación de peso al no llenarse completamente el cuerpo de la cápsula.
- d) Propiedades de flujo y características de empaque del polvo o granulado y límites de llenado en la cápsula.
- e) Equipos auxiliares: Equipos utilizados para desempolvar y pulir cápsulas y facilitar la alimentación en las tolvas¹⁴.



Esquema 4. Validación de procesos nuevos.



Esquema 5. Validación de procesos ya existentes.

3. PARTE EXPERIMENTAL

OPTIMIZACION DEL PROCESO DE FABRICACION

El procedimiento de fabricación utilizado es complicado y comprende muchas etapas por lo que se determinó modificarlo. El diagrama de flujo del proceso a modificar se presenta en el esquema 6.

Las modificaciones se realizaron en base a un cambio de equipo, se sustituyó un mezclador de 50 Kg de capacidad por uno de 100 Kg de capacidad para la mezcla inicial en seco y la granulación húmeda.

Se realizaron pruebas con varios lotes piloto a nivel laboratorio introduciendo modificaciones hasta llegar a un procedimiento óptimo el cual se implementó en un lote de escalamiento en donde se obtuvieron buenos resultados. Las modificaciones introducidas no afectaron las características del producto. Este procedimiento se implementó en un lote normal del producto obteniéndose buenos resultados, por lo tanto se decidió cambiar el procedimiento anterior de fabricación.

El diagrama del proceso optimizado aparece en el esquema 7.

Las etapas en donde se realizaron las modificaciones de acuerdo al esquema 6 y 7 se indican a continuación:

ETAPA 1. Surtido de materias primas.

- Proceso anterior: Debido a la capacidad del mezclador de 50 Kg utilizado para la mezcla inicial en seco y la granulación, las materias primas para la fabricación de un lote se surten en tres secciones. Cada sección se fabrica de acuerdo al esquema 6.

- Proceso optimizado: Para la mezcla en seco y la granulación se utiliza un mezclador de 100 Kg de capacidad, por lo tanto las materias primas para la fabricación de un lote se surten en solo dos secciones. Cada sección se fabrica de acuerdo al esquema 7.

ETAPA 2. Preparación del aglutinante.

- Proceso anterior: En una olla de acero inoxidable se coloca el vehículo y con agitación se agrega el tensoactivo 2 y el aglutinante 1. Posteriormente se adiciona el principio activo y el tensoactivo 1. Esta mezcla se mantiene en agitación para evitar que sedimenten los materiales insolubles.
- Proceso optimizado: En una olla de acero inoxidable se coloca el vehículo y con agitación se agrega el tensoactivo 2 y el aglutinante 1. Se agita hasta disolución.

ETAPA 4. Mezcla inicial en seco.

- Proceso anterior: En un mezclador de 50 Kg de capacidad se coloca el aglutinante 2, el desintegrante 1 y el desintegrante 2. Se mezcla durante 15 min. Al final se divide esta mezcla en dos partes para la granulación ya que el mezclador no tiene la potencia necesaria para hacerlo con la carga total.
- Proceso optimizado: En un mezclador de 100 Kg de capacidad se coloca el aglutinante 2, el desintegrante 1 y el tensoactivo 1. Se mezcla durante 10 min.

ETAPA 5. Granulación.

- Proceso anterior: A la mezcla de la etapa 4 contenida en el mezclador de 50 Kg se agrega el aglutinante de la etapa 2 en dos partes. Se mezcla 5 min después de cada adición.
- Proceso optimizado: A la mezcla de la etapa 4 contenida en el mezclador de 100 Kg se agrega la solución aglutinante de la etapa 2 en tres partes, se mezcla durante 5 min después de cada adición.

ETAPA 13.

- Proceso anterior: Mezcla final. Al granulado de la etapa 12 contenido en el mezclador de 400 Kg de capacidad se agrega el lubricante 1 y el diluyente 2. Se mezcla durante 10 min.
- Proceso optimizado: Al granulado de la etapa 12 se agrega el lubricante 1, el diluyente 2 y el diluyente 1. Se mezcla durante 20 min.

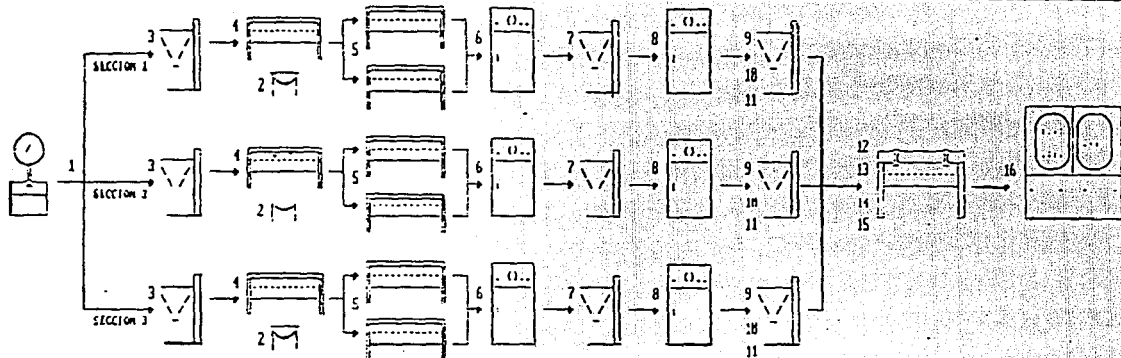
ETAPA 14.

- Proceso anterior: A la mezcla de la etapa 13 se agrega el diluyente 1 y se mezcla durante 10 min.
- Proceso optimizado: Mezcla final. A la mezcla de la etapa 13 se agrega el lubricante 2 y se mezcla durante 3 min.

ETAPA 15.

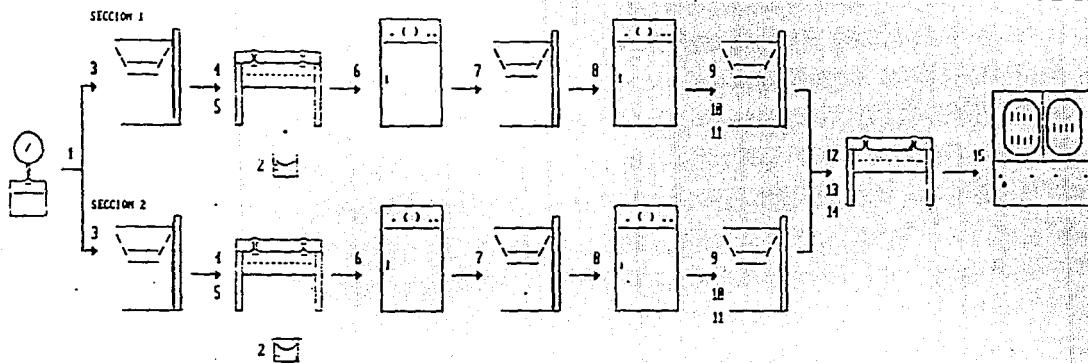
- Proceso anterior: A la mezcla de la etapa 14 se agrega el lubricante 2 y se mezcla durante 3 min.
- Proceso optimizado: Esta etapa se suprime.

DIAGRAMA DE FABRICACION PRODUCTO: PIROXICAN 20 mg CAPSULAS



No.	ETAPA	AREA	EQUIPO	CONDICIONES DE OPERACION	MATERIALES	
				CODIGO		
1	SURTIDO DE MATERIAS PRIMAS	ALMACEN DE MATERIAS PRIMAS	BASCULA BALANZA	200-040 200-059	VERIFICACION DE IDENTIDAD Y CANTIDAD	A PRINCIPIO ACTIVO
2	PALNEACION DE AGLUTINANTE A, B, C, D, L.	GRANULADOS II	OLLA DE COCCO INOXIDABLE AGITADOR DE CIGIADOS	200-071	ORDEN DE ADICION, AGITACION HASTA RESOLUCION	B TENSOACTIVO 1
3	TARIZADO E, F, G.	GRANULADOS II	GRANULADOR OSCILANTE MONTANO	200-041	MALLA # 35	C TENSOACTIVO 2
4	MEZCLA E, F, G.	GRANULADOS II	MEZCLADOR HORIZONTAL 50 kg	200-043	MEZCLAR 15 MIN AL FINALIZAR DIVITALA EN DOS PARTES PARA GRANULAR	D AGLUTINANTE 1
5	CASUALACION 4 CON 2	GRANULADOS II	MEZCLADOR HORIZONTAL 50 kg	200-043	ADICIONAR AGLUTINANTE EN 2 PARTES, MEZCLAR 5 MIN DESPUES DE CADA ADICION	E AGLUTINANTE 2
6	SECADO	GRANULADOS II	GABINETE DE SECADO STOKES	200-042	SECAR 3 HS a 60° C, REMOVER EL GRANULADO CADA HORA	F DESINTEGRANTE 1
7	TARIZADO DEL GRANULADO	GRANULADOS II	GRANULADOR OSCILANTE MONTANO	200-041	MALLA # 4	G DESINTEGRANTE 2
8	SECADO	GRANULADOS II	GABINETE DE SECADO	200-042	SECAR 4 HS a 60° C, REMOVER EL GRANULADO CADA HORA	H DILUENTE 1
9	TARIZADO DEL GRANULADO	GRANULADOS II	GRANULADOR OSCILANTE MONTANO	200-041	MALLA # 12	I DILUENTE 2
10	TARIZADO DEL GRANULADO	GRANULADOS II	GRANULADOR OSCILANTE MONTANO	200-041	MALLA # 20	J LUBRICANTE 1
11	TARIZADO J, I, H, K.	GRANULADOS II	GRANULADOR OSCILANTE MONTANO	200-041	MALLA # 35	K LUBRICANTE 2
12	MEZCLA DE LAS TRES SECCIONES DE GRANULADO	MEZCLADO DE POLVOS	MEZCLADOR HORIZONTAL 600 kg	200-039	MEZCLAR 15 MIN	L VEHICULO
13	MEZCLA 12, J, I.	MEZCLADO DE POLVOS	MEZCLADOR HORIZONTAL 600 kg	200-039	MEZCLAR 10 MIN	
14	MEZCLA 13, H.	MEZCLADO DE POLVOS	MEZCLADOR HORIZONTAL 600 kg	200-039	MEZCLAR 10 MIN	
15	MEZCLA (LUBRICACION) 14, K.	MEZCLADO DE POLVOS	MEZCLADOR HORIZONTAL 600 kg	200-039	MEZCLAR 3 MIN	
16	ENCAPSULADO	CAPSULAS	ENCAPSULADORA SAMPREZZI	200-049	FUNCIONES # 3 PESO 25M mg +/- 12.3 mg	

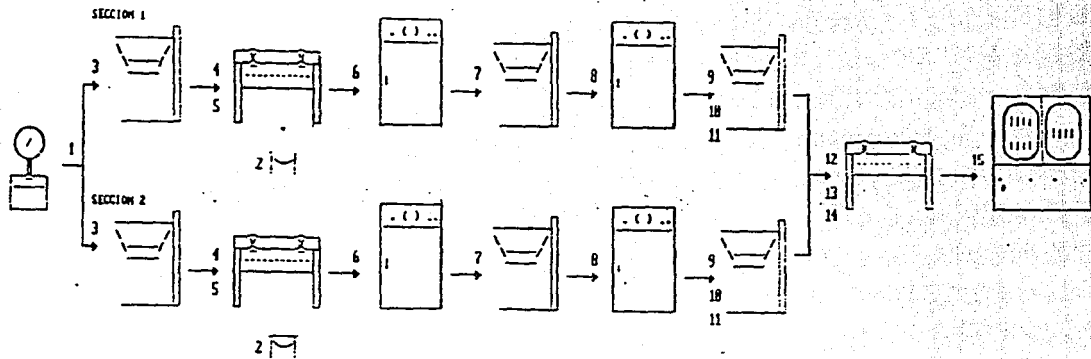
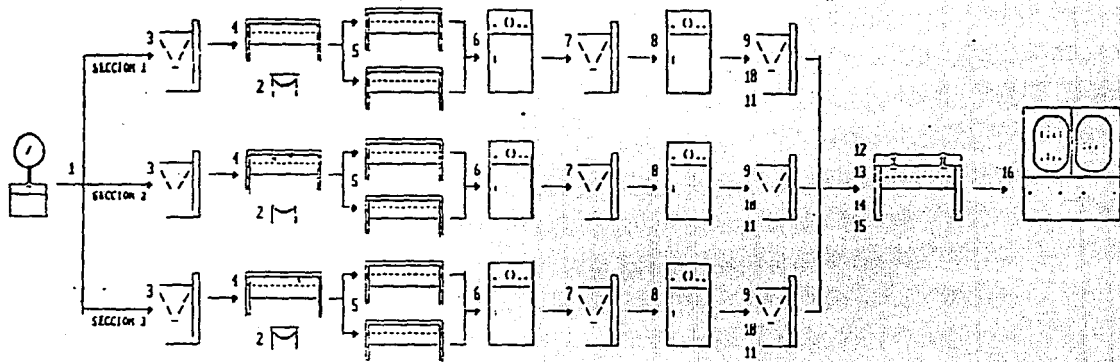
ESQUEMA 6. Proceso de fabricacion anterior.



No.	ETAPA	AREA	EQUIPO	CODIGO	CONDICIONES DE OPERACION	MATERIALES
1	SURTIDO DE MATERIAS PRIMAS	ALMACEN DE MATERIAS PRIMAS	BASCULA BALANZA	200-060 200-059	VERIFICACION DE IDENTIDAD Y CANTIDAD	A PRINCIPIO ACTIVO
2	PREPARACION DE AGLUTINANTE C, D, L.	GRANULADOS II	OLLA DE ACERO INOXIDABLE AGITADOR DE LIQUIDOS	----- 200-071	ORDEN DE ADICION, AGITACION HASTA DISOLUCION	B TENSOACTIVO 1
3	TARIZADO A, G, E, F, H.	GRANULADOS II	GRANULADOR OSCILANTE MONTAÑO	200-041	MALLA # 35	C TENSOACTIVO 2
4	MEZCLA G, A, E, F, H.	GRANULADOS II	MEZCLADOR HORIZONTAL 100 Kg	200-044	MEZCLAR 10 MIN	D AGLUTINANTE 1
5	COMULACION 4 COM 2	GRANULADOS II	MEZCLADOR HORIZONTAL 100 Kg	200-044	ADICIONAR AGLUTINANTE EN 3 PARTES, MEZCLAR 5 MIN BREVES DE CADA ADICION	E AGLUTINANTE 2
6	SECAO	GRANULADOS II	GABINETE DE SECAO STOKES	200-042	SECAR 3 HS A 60° C. REMOVER EL GRANULADO CADA 30 MIN	F DESINTEGRANTE 1
7	TARIZADO DEL GRANULADO	GRANULADOS II	GRANULADOR OSCILANTE MONTAÑO	200-041	MALLA # 4	G DESINTEGRANTE 2
8	SECAO	GRANULADOS II	GABINETE DE SECAO	200-042	SECAR 4 HS A 60° C. REMOVER EL GRANULADO CADA 30 MIN	H DILUENTE 1
9	TARIZADO DEL GRANULADO	GRANULADOS II	GRANULADOR OSCILANTE MONTAÑO	200-041	MALLA # 12	I DILUENTE 2
10	TARIZADO DEL GRANULADO	GRANULADOS II	GRANULADOR OSCILANTE MONTAÑO	200-041	MALLA # 20	J LUBRICANTE 1
11	TARIZADO J, I, K.	GRANULADOS II	GRANULADOR OSCILANTE MONTAÑO	200-041	MALLA # 35	K LUBRICANTE 2
12	MEZCLA DE LAS DOS SECCIONES DE GRANULADO	MEZCLADO DE POLVOS	MEZCLADOR HORIZONTAL 400 Kg	200-039	MEZCLAR 15 MIN	L VEHICULO
13	MEZCLA 12, J, I, K.	MEZCLADO DE POLVOS	MEZCLADOR HORIZONTAL 400 Kg	200-039	MEZCLAR 20 MIN	
14	MEZCLA (LUBRICACION) 13, K.	MEZCLADO DE POLVOS	MEZCLADOR HORIZONTAL 400 Kg	200-039	MEZCLAR 3 MIN	
15	ENCAPSULADO	CAPSULAS	ENCAPSULADORA SANZZI	200-049	POSICIONES # 3 PESO 250 mg +/- 12.5 mg	

ESQUEMA 7. Proceso de fabricación optimizado.

DIAGRAMA DE FABRICACION PIROXICAM CAPSULAS



ESQUEMA 8. Proceso anterior versus proceso optimizado.

REFORMULACION

El objetivo de la reformulación es aumentar la estabilidad del producto en disolución ya que por los estudios de estabilidad realizados anteriormente se observa que aproximadamente a los 6 meses el producto comienza a presentar problemas para cumplir con las especificaciones de disolución ($D=75\%$)¹⁸.

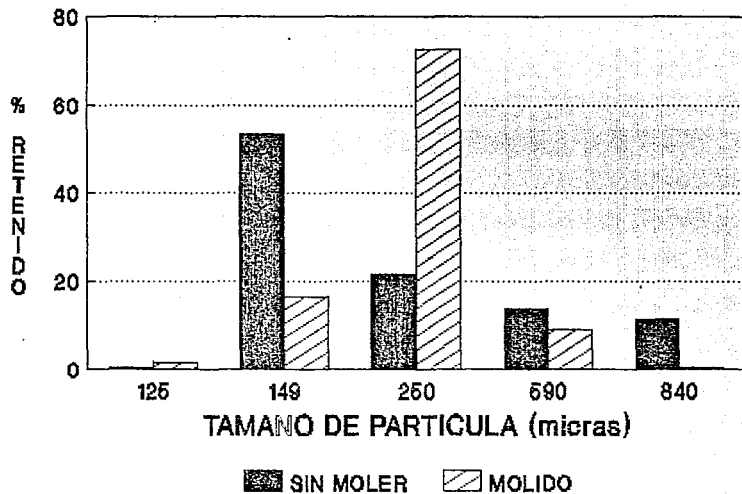
El primer punto considerado es la baja solubilidad del principio activo en agua, se decidió moler el principio activo tal como se recibe del proveedor en molino de martillos equipado con malla triple cero. A continuación se hizo una determinación de disolución al principio activo molido y sin moler para evaluar el efecto de esta modificación en la disolución. Los resultados se presentan en las siguientes tablas.

No. DE MALLA	TAMAÑO EN MICRAS	% DE PIROXICAM RETENIDO	
		SIN MOLER	MOLIDO
20	840	11.27	0.42
30	590	13.57	8.82
60	250	21.45	72.69
100	149	53.50	16.39
Base	-	0.20	1.68

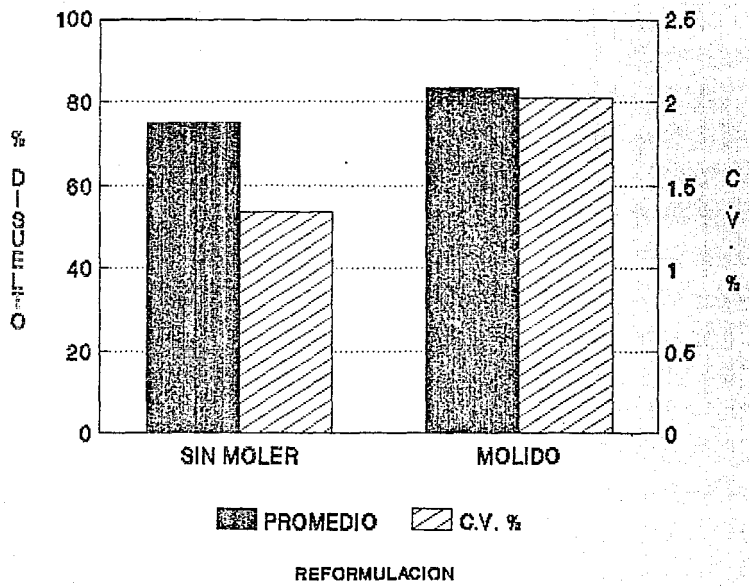
Tabla 5. Tamaño de partícula de Piroxicam sin moler y molido en molino de martillos equipado con malla triple cero.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

DISTRIBUCION DE TAMANO DE PARTICULA PRINCIPIO ACTIVO



DISOLUCION DEL PRINCIPIO ACTIVO



A estos lotes piloto se les realizó una prueba de disolución obteniéndose en ambos casos promedios superiores al 80% de disolución, constatándose además que no hay cambios apreciables en sus características con respecto a la formulación original.

Se realizó el escalamiento a nivel producción fabricándose un lote de 10 Kg para cada una de estas formulaciones, utilizando un mezclador planetario de 30 Kg de capacidad en todas las etapas de mezclado manteniendo las mismas condiciones en las demás etapas de acuerdo al proceso optimizado (esquema 7).

La fabricación de los lotes se lleva a cabo sin problemas hasta la etapa de llenado donde el lote sin tensoactivo 2 presentó excesiva variación de peso. Este lote fue descartado para los siguientes estudios.

El lote con la mitad de tensoactivo 2 no presentó ningún problema por lo que se decidió seguirlo utilizando para los demás estudios. Se utilizó máquina encapsuladora automática para el llenado.

Se montó en estabilidad una muestra de un lote con la formulación original y otra muestra de un lote con la mitad del tensoactivo 2, estos lotes se fabricaron en las mismas condiciones de acuerdo al proceso optimizado con el fin de comparar su estabilidad con respecto a la disolución. Se montaron en estabilidad a 37°C y 75% de humedad relativa por que se sabe que la humedad afecta al producto.

Todas las determinaciones de disolución se realizaron usando disolutor Hanson SRII equipado con canastillas, el medio es jugo gástrico simulado sin pepsina, velocidad 50 rpm, tiempo 45 min.

Los resultados de disolución se presentan en las siguientes tablas:

DETERMINACION	% DE PIROXICAM DISUELTO	
	FORMULACION ORIGINAL	FORMULACION PILOTO
1	91.61	86.04
2	90.32	85.96
3	92.74	96.60
4	93.16	87.51
5	90.65	89.84
6	91.41	90.11
\bar{x}	91.65%	89.34%
C.V.	1.22%	4.46%
R	90.32-93.16%	85.96-96.60%

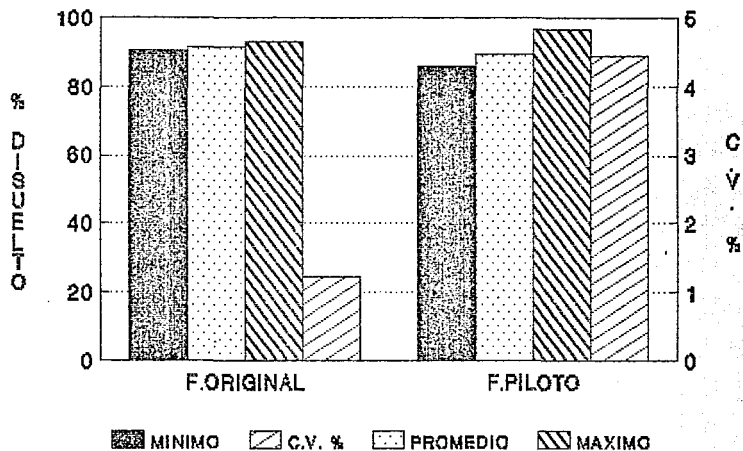
Tabla 7. Disolución inicial de piroxicam.

DETERMINACION	% DE PIROXICAM DISUELTO	
	FORMULACION ORIGINAL	FORMULACION PILOTO
1	77.30	88.69
2	74.71	90.74
3	79.94	85.41
4	81.21	87.70
5	76.95	86.83
6	77.74	90.32
\bar{x}	77.98%	88.28%
C.V.	2.96%	2.32%
R	74.71-81.21%	85.41-90.74%

Tabla 8. Disolución de piroxicam después de 2 meses a 37°C y 75% de humedad relativa.

DISOLUCION INICIAL

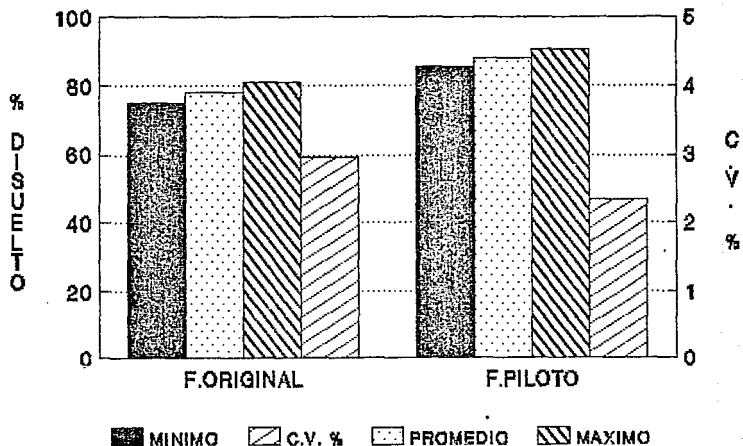
FORMULACION ORIGINAL Y PILOTO



LOTES MONTADOS EN ESTABILIDAD

DISOLUCION

2 MESES A 37 C Y 75% DE H.R.



LOTES MONTADOS EN ESTABILIDAD

ANÁLISIS DE RESULTADOS DE LA ETAPA DE REFORMULACIÓN

Se logró reducir las etapas de fabricación del producto haciéndose menos complicada con el consiguiente ahorro de tiempo y recursos. Las modificaciones introducidas no afectaron apreciablemente las características del producto final.

En cuanto al primer punto considerado para la reformulación, los resultados muestran que si bien al moler el principio activo no se obtiene un tamaño de partícula menor, sí se obtiene en cambio un tamaño de partícula más uniforme, lo cual trae consigo una liberación mayor de piroxicam en la prueba de disolución comparada con el principio activo sin moler.

El segundo punto fue la disminución de la cantidad del tensoactivo 2 para mejorar la estabilidad del producto en disolución.

De los lotes piloto fabricados, el que da mejor resultado es al que se le suprimió la mitad de la cantidad original de este componente ya que el otro al que se le suprimió totalmente presentó excesiva variación de peso en el encapsulado en la etapa de escalamiento. La causa del problema es la consistencia del granulado pues no presenta cohesión al momento en que la máquina encapsuladora forma el taquete a ser introducido en la cápsula. El otro lote piloto sí presenta esta consistencia por lo que no da problemas en el encapsulado. De acuerdo con esto se decidió continuar el estudio con este último lote y montarlo en estabilidad junto con otro con la formulación original para evaluar si hay un aumento de estabilidad.

Los resultados obtenidos muestran que con esta modificación a la formulación se logra un aumento en la estabilidad en disolución con respecto a la formulación original, esto se nota sobre todo en las muestras montadas en estabilidad a 37°C y 75% de humedad relativa, en donde, después de ser mantenidas 2 meses

en estas condiciones se observa que el lote piloto presenta alrededor de un 10% más de piroxicam liberado en la prueba de disolución con respecto al lote con la formulación original.

De acuerdo a estos resultados cabe esperar que este comportamiento también se cumpla para los lotes mantenidos en condiciones normales pero, desde luego, la conclusión final se obtendrá cuando se hagan las determinaciones de disolución subsiguientes de las muestras montadas en estabilidad después de 6 meses, 1 año, etc., las cuales por razones de tiempo no se realizaron en este trabajo.

Ya que los resultados son satisfactorios, los siguientes lotes se fabricarán con principio activo molido en molino de martillos equipado con malla triple cero y con la mitad del tensoactivo 2 respecto de la fórmula original. Todas las operaciones de manufactura se realizarán de acuerdo al procedimiento optimizado (esquema 7), el cual será validado.

VALIDACION

La validación del proceso de fabricación de piroxicam cápsulas se realizó en tres etapas: 1) Calificación, 2) Prevalidación, 3) Validación.

I. CALIFICACION.

En esta etapa se certificó que todos los elementos que intervienen en el proceso de fabricación son los adecuados para obtener un producto de calidad consistente, lote a lote.

Los elementos certificados en esta etapa son:

- Orden de fabricación.
- Método analítico.
- Calibración de equipos e instrumentos.
- Procedimientos estándar de operación.
- Especificaciones de materias primas, producto intermedio y terminado.
- Controles en proceso.
- Personal.
- Instalaciones.
- Equipos.
- Caracterización de materias primas.

RESULTADOS DE LA CALIFICACION

1. Se utilizó la orden de fabricación optimizada la cual es igual a la que se encuentra en el expediente maestro.
2. Los métodos analíticos utilizados para el análisis del producto intermedio y final están validados.
3. Los equipos e instrumentos están calibrados de acuerdo a un programa de calibración.
4. Los procedimientos estándar de operación están vigentes y actualizados y las operaciones se llevan a cabo conforme a estos.

5. En las especificaciones de materias primas, producto intermedio y terminado se encontraron pequeñas desviaciones con respecto a los compendios oficiales las cuales se reportaron al departamento correspondiente para ser corregidas.

6. Los procedimientos de control en proceso están vigentes y actualizados.

7. el personal que interviene en la fabricación está capacitado en buenas prácticas de manufactura.

8. Instalaciones. En las áreas de mezclado, granulado y encapsulado se hallaron desviaciones menores que no afectan la fabricación, se reportaron al departamento correspondiente para ser corregidas.

9. Los equipos utilizados en la fabricación se encuentran en buen estado y funcionando reproduciblemente. Se calificaron bajo condiciones normales de trabajo durante la prevalidación.^{16,17}

10. Caracterización de materias primas. Una vez que las materias primas se aprueban de acuerdo a las especificaciones, se les realizaron pruebas para determinar sus características de densidad, flujo y compactación. Por el tipo de proceso y equipos con los que se cuenta (carga manual de materiales, mezcladores de baja y mediana velocidad, encapsuladora automática) se consideraron para la caracterización solamente aquellos materiales que se mezclan al final con el granulado (diluentes y lubricantes), así como al principio activo, también se incluyó un lote del producto terminado.

No se incluyen los resultados de velocidad de flujo puesto que algunos materiales no fluyen incluyendo al producto terminado, sin embargo éste último presenta el valor más alto de densidad compactada lo que lo hace adecuado para la operación de encapsulado dadas las características de la encapsuladora.

Los resultados se presentan en las siguientes tablas:

DETERMINACION	\bar{x}_r	ρ_{ap} (g/ml)	ρ_c (g/ml)
1	61.63	0.56	0.63
2	60.64	0.52	0.64
3	64.26	0.58	0.65
\bar{x}	62.18	0.55	0.64
C.V.	3.0%	5.20%	1.17%

Tabla 9. Caracterización del principio activo.

DETERMINACION	\bar{x}_r	ρ_{ap} (g/ml)	ρ_c (g/ml)
1	59.04	0.28	0.32
2	56.63	0.29	0.33
3	59.04	0.30	0.33
\bar{x}	58.23	0.29	0.33
C.V.	2.39%	2.44%	1.36%

Tabla 10. Caracterización del lubricante 1.

DETERMINACION	\bar{x}_r	ρ_{ap} (g/ml)	ρ_c (g/ml)
1	52.35	0.59	0.64
2	51.55	0.58	0.65
3	52.35	0.61	0.65
\bar{x}	52.08	0.60	0.65
C.V.	0.89%	1.85%	0.30%

Tabla 11. Caracterización del diluyente 2.

DETERMINACION	\bar{X}_r	ρ_{ap} (g/ml)	ρ_c (g/ml)
1	72.76	0.40	0.46
2	69.96	0.42	0.47
3	73.64	0.43	0.48
\bar{X}	72.12	0.42	0.47
C.V.	2.67%	4.35%	2.15%

Tabla 12. Caracterización del diluyente 1.

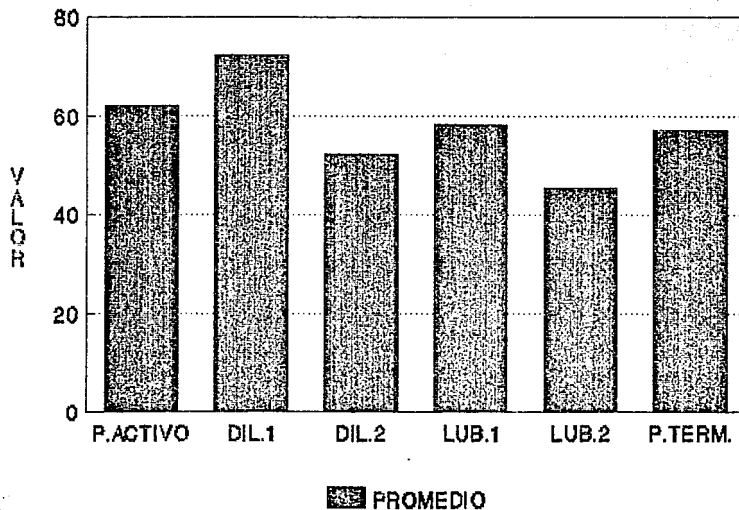
DETERMINACION	\bar{X}_r	ρ_{ap} (g/ml)	ρ_c (g/ml)
1	43.92	0.36	0.41
2	47.05	0.36	0.41
3	45.00	0.36	0.41
\bar{X}	45.32	0.36	0.41
C.V.	3.51%	0.0%	0.0%

Tabla 13. Caracterización del lubricante 2.

DETERMINACION	\bar{X}_r	ρ_{ap} (g/ml)	ρ_c (g/ml)
1	56.52	0.71	0.73
2	58.91	0.68	0.72
3	55.65	0.68	0.72
\bar{X}	57.03	0.69	0.72
C.V.	2.96%	2.51%	0.80%

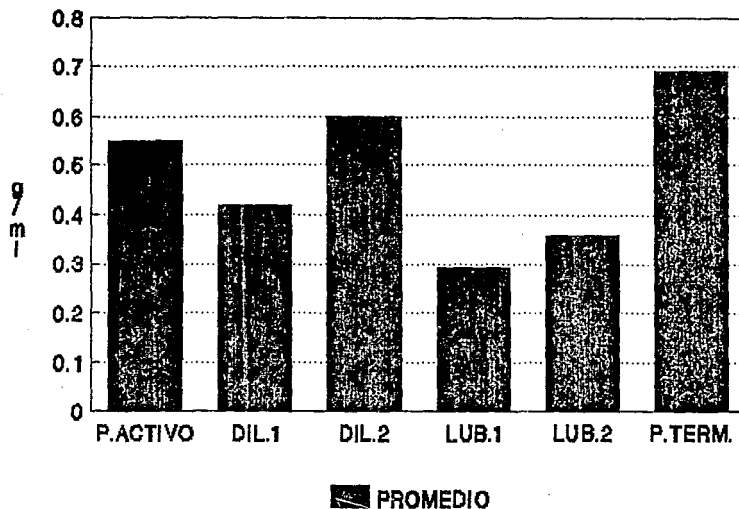
Tabla 14. Caracterización del granulado final lubricado.

ANGULO DE REPOSO



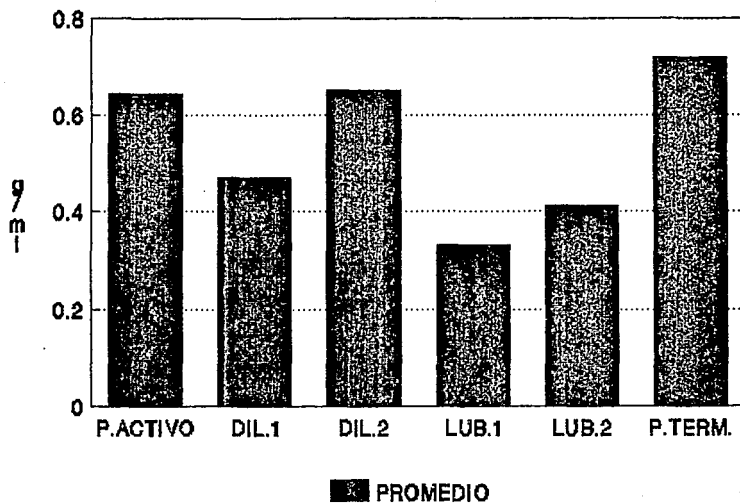
CARACTERIZACION DE MATERIAS PRIMAS

DENSIDAD APARENTE



CARACTERIZACION DE MATERIAS PRIMAS

DENSIDAD COMPACTADA



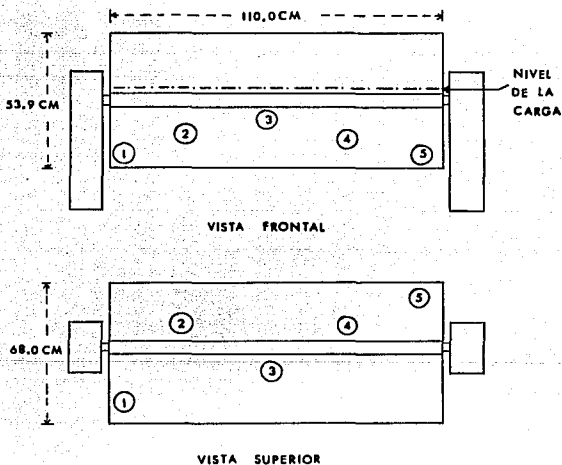
CARACTERIZACION DE MATERIAS PRIMAS

II. PREVALIDACION.

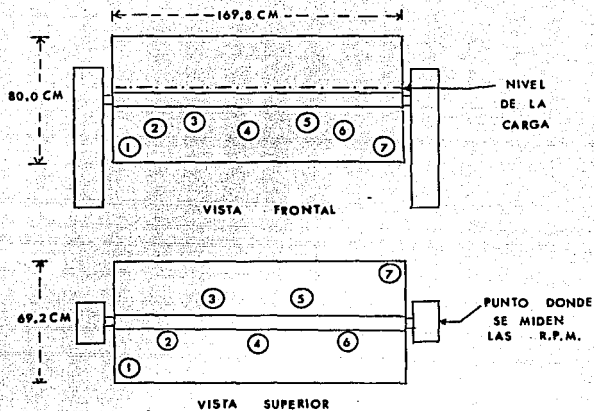
En esta etapa se evaluó el procedimiento de manufactura y el equipo utilizado lo cual permitió establecer las condiciones en las que se lleva a cabo el proceso (esquema 7).

Se utilizaron dos lotes del producto para la prevalidación, el 910710 y el 910711. Se supervisó la fabricación para verificar que cada una de las operaciones del proceso se realiza como indica la orden de fabricación optimizada. Se verificó también la operación de pesado y surtido de materias primas, limpieza de áreas y equipos y controles en proceso para asegurar que estos se llevan a cabo de acuerdo a los procedimientos correspondientes.

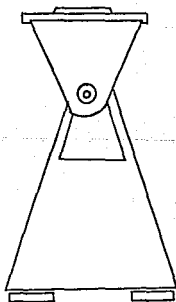
Las operaciones evaluadas fueron la velocidad de mezclado y tamizado tanto de los polvos secos como del granulado húmedo y seco, también se determinó la uniformidad del mezclado. En los siguientes esquemas aparecen los equipos utilizados y se indican los puntos de muestreo, el nivel de la carga y el lugar donde se determinaron las r.p.m.



Esquema 9. Mezclador horizontal, capacidad 100 Kg puntos de muestreo.



Esquema 10. Mezclador horizontal, capacidad 400 Kg Puntos de muestreo.



Esquema 11. Granulador oscilante, capacidad 4 Kg

RESULTADOS:

- Lote 910710. Prevalidación. Se evaluó la velocidad y uniformidad del mezclado final así como la velocidad de tamizado bajo diferentes condiciones. Para evaluar la uniformidad del mezclado se tomó en cuenta la especificación de 92.5 a 107.5 % de principio activo por cápsula de 250 mg. Se utilizó el mezclador horizontal de 400 kg de capacidad. Los resultados se presentan en las siguientes tablas:

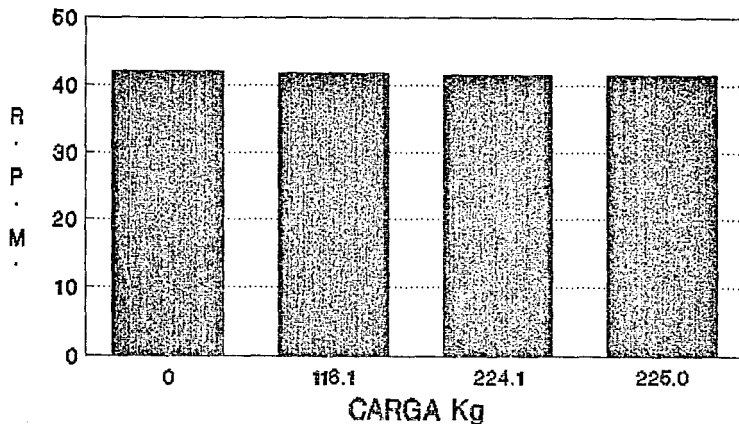
CARGA(Kg)	R. P. M. DE LA FLECHA	OBSERVACIONES
0	41.9	
116.1	41.7	sección 1y2
224.1	41.6	mezcla c/diluentes
225.0	41.5	mezcla c/lubricantes
\bar{X}		41.7rpm.
C.V.		0.4%

Tabla 15. Velocidad de mezclado final.

PUNTO DE MUESTREO	% DE PRINCIPIO ACTIVO	
	1	2
1	101.1	101.3
2	100.6	101.2
3	99.3	100.1
4	105.8	105.8
5	99.5	99.7
6	99.9	100.9
7	99.7	99.8
\bar{X}	101.1%	
C.V.	2.2%	
R	99.3-105.8%	

Tabla 16. Uniformidad de la mezcla final.

VELOCIDAD DE MEZCLADO FINAL LOTE 1 DE PREVALIDACION

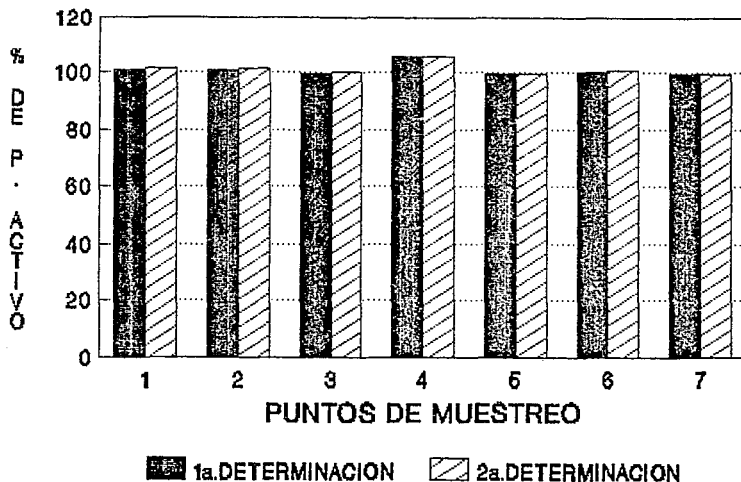


■ PROMEDIO

CALIFICACION DE EQUIPO

UNIFORMIDAD DE MEZCLADO FINAL

LOTE 1 DE PREVALIDACION



CALIFICACION DE EQUIPO

MALLA No.	OSC/MIN	OBSERVACIONES
-	71.0	Sin carga
4	71.0	Granulado húmedo
12	69.3	Granulado seco
20	70.0	Granulado seco
\bar{x}	70.3	
C.V.	1.2%	

Tabla. 17. Velocidad de tamizado.

- Lote 910711. Prevalidación. Se evaluó la uniformidad de la mezcla inicial en seco, la mezcla en húmedo y la mezcla final, así como las velocidades de cada uno de los equipos utilizados.

Los resultados se presentan en las siguientes tablas:

CARGA(Kg)	R. P. M. DE LA FLECHA	
	SECCION 1	SECCION 2
0	31.7	31.8
56.3	31.9	31.7
\bar{x}	31.8rpm.	
C.V.	0.4%	

Tabla 18. Velocidad de mezclado en seco.

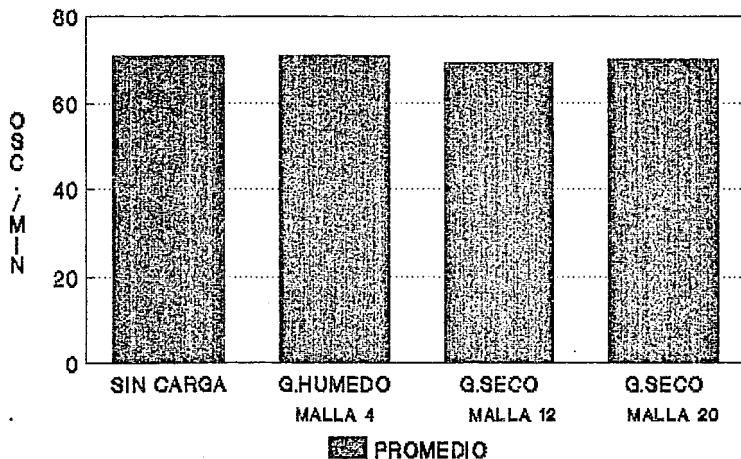
PUNTO DE MUESTREO	N DE PRINCIPIO ACTIVO			
	SECCION 1		SECCION 2	
1	105.1	106.	100.3	99.0
2	102.3	100.1	99.6	100.1
3	105.3	103.7	97.1	99.5
4	103.5	103.2	98.6	99.9
5	97.5	97.9	98.6	98.4
X	102.5%		99.1%	
C.V.	2.9%		1.0%	
R	97.5-106.0%		97.1-100.3%	

Tabla 19. Uniformidad de mezclado, mezcla inicial en seco.

CARGA(Kg)	R. P. M. DE LA FLECHA	
	SECCION 1	SECCION 2
66.2	31.7	31.8
76.1	31.8	31.7
85.9	30.9	31.4
\bar{x}	31.6rpm.	
C.V.	1.1%	

Tabla 20. Velocidad de mezclado en húmedo.

FUNCIONALIDAD DE EQUIPO GRANULADOR OSCILANTE



CALIFICACION DE EQUIPO

PUNTO DE MUESTREO	% DE PRINCIPIO ACTIVO			
	SECCION 1		SECCION 2	
1	99.2	100.3	100.0	99.7
2	99.1	99.9	98.1	98.2
3	99.1	98.6	97.6	98.8
4	98.8	99.7	98.4	97.5
5	97.4	97.4	99.8	98.8
\bar{X}	98.9%		98.7%	
C.V.	1.0%		0.9%	
R	97.4-100.3%		97.5-100.0%	

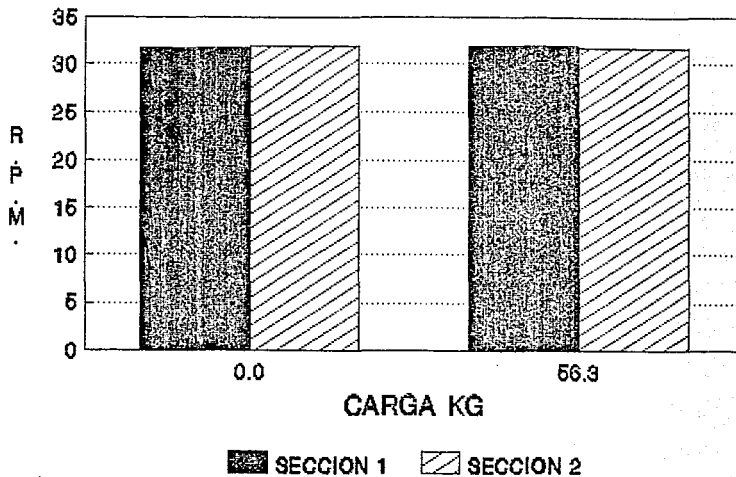
Tabla 21. Uniformidad de mezclado en húmedo.

PUNTO DE MUESTREO	% DE PRINCIPIO ACTIVO	
	1	2
1	100.5	98.5
2	98.5	98.9
3	100.4	101.8
4	98.6	98.0
5	100.6	99.2
6	100.6	101.0
7	99.6	100.1
\bar{X}	99.7%	
C.V.	1.1%	
R	98.0-100.6%	

Tabla 22. Uniformidad de la mezcla final.

VEL. DE MEZCLADO EN SECO

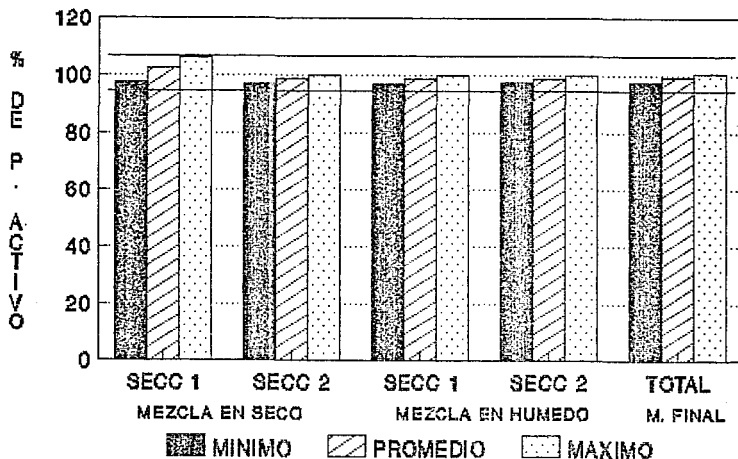
LOTE 2 DE PREVALIDACION



CALIFICACION DE EQUIPO

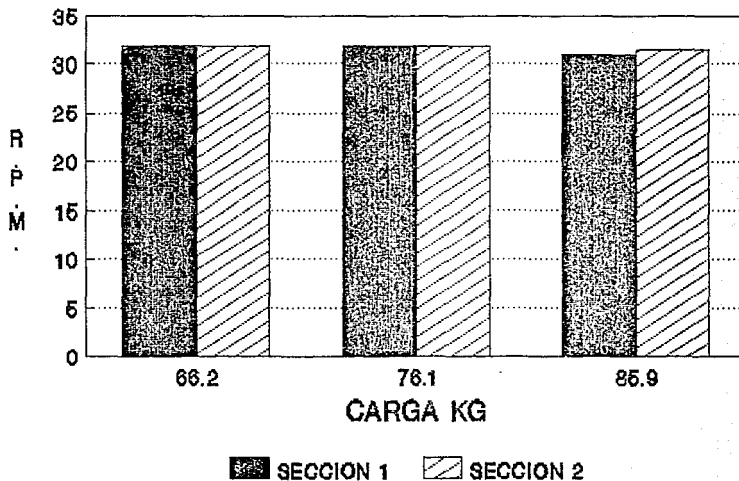
UNIFORMIDAD DE MEZCLADO

LOTE 2 DE PREVALIDACION



MEZCLADO BAJO DIFERENTES CONDICIONES

VEL. DE MEZCLADO EN HUMEDO LOTE 2 DE PREVALIDACION



CALIFICACION DE EQUIPO

ANALISIS DE RESULTADOS DE LA PREVALIDACION

Durante la fabricación de los lotes 910710 y 910711 se verificó que se cumplen las prácticas adecuadas de manufactura y los procedimientos estándar de operación. Se certificó que todos los instrumentos utilizados están calibrados. Se observó que se siguen las instrucciones de fabricación indicadas en la orden de fabricación optimizada.

El surtido de materias primas se hace de acuerdo al procedimiento correspondiente y se verificó que no hay cambio de proveedores.

Se indicó en los esquemas de los equipos el volumen que ocupa el producto en las diferentes etapas de mezclado. Los puntos de muestreo se determinaron en base a las dimensiones de los equipos y a la distancia que presentan entre sí las cavidades de la espada de muestreo.

Los equipos utilizados en la fabricación se encuentran funcionando adecuada y reproduciblemente bajo diferentes condiciones durante la fabricación.

Los dos lotes de prevalidación presentaron uniformidad en las mezclas tanto en húmedo como en seco, así como la mezcla final. Los promedios están alrededor del 100% y el C.V. alrededor del 2%, los valores están dentro de la especificación de 92.5-107.5% de principio activo por cápsula.

Se encontraron algunas desviaciones menores durante la prevalidación las cuales se reportaron a los departamentos correspondientes para ser corregidas.

De acuerdo a los resultados anteriores los elementos que intervienen en la fabricación son adecuados para obtener un producto de calidad. Se procedió a validar el proceso de fabricación.

III. VALIDACION.

La validación se llevó a cabo solamente con el lote 910822 debido a que el mezclador de 100 Kg de capacidad se averió al inicio de la validación del segundo lote.

En esta etapa se generaron y documentaron cada una de las operaciones y etapas del proceso y se evaluaron las características del producto intermedio y final.

Las operaciones evaluadas y documentadas fueron:

- Surtido de materias primas.
- Orden de fabricación.
- Mezcla en seco.
- Mezcla en húmedo.
- Mezcla final.
- Encapsulado.
- Capacidad de proceso.

RESULTADOS.

El surtido de materias primas se lleva a cabo conforme al procedimiento, se verificó y documentó que no hay cambio de proveedores de materias primas y que estas están dentro de especificaciones.

Las operaciones de fabricación se llevan a cabo conforme a la orden de fabricación optimizada, sin ninguna modificación respecto a los lotes de prevalidación.

Se evaluó la uniformidad de las mezclas en seco, en húmedo y la mezcla final. Los resultados se presentan en las siguientes tablas:

PUNTOS DE MUESTREO	N. DE PRINCIPIO ACTIVO			
	SECCION 1		SECCION 2	
1	93.2	93.9	-	-
2	96.8	95.6	90.0	90.6
3	103.6	102.4	103.8	103.7
4	103.7	103.9	106.0	104.8
5	104.0	104.7	108.3	109.4
\bar{X}	100.2%		102.1%	
C.V.	4.7%		7.4%	
R	93.2-104.7%		90.0-109.4%	

Tabla 23. Uniformidad de la mezcla inicial en seco.

PUNTOS DE MUESTREO	N. DE PRINCIPIO ACTIVO			
	SECCION 1		SECCION 2	
1	102.5	97.1	97.5	98.0
2	101.3	102.3	99.7	98.9
3	101.3	101.9	99.9	99.5
4	100.2	101.1	98.8	99.9
5	102.6	102.1	100.0	101.3
\bar{X}	101.3%		99.3%	
C.V.	1.6%		1.1%	
R	97.1-102.6%		97.5-101.3%	

Tabla 24. Uniformidad de la mezcla en húmedo.

PUNTOS DE MUESTREO	% DE PRINCIPIO ACTIVO	
	1	2
1	99.3	98.9
2	96.0	98.0
3	98.3	99.0
4	98.3	98.0
5	101.0	102.0
6	107.4	105.4
7	102.6	101.0
\bar{x}	100.4%	
C.V.	3.1	
R	96.0-107.4%	

Tabla 25. Uniformidad de la mezcla final.

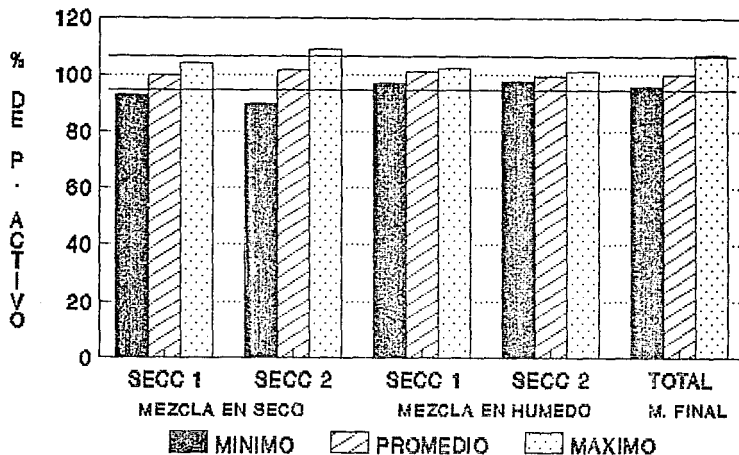
ENCAPSULADO. Se determinó la velocidad de la encapsuladora automática, los resultados se presentan en la tabla 26.

R. P. M. DE LA CORONA	OBSERVACIONES
713.0	INICIO
712.7	MEDIO
711.3	FINAL

Tabla 26. Velocidad de encapsulado.

UNIFORMIDAD DE MEZCLADO

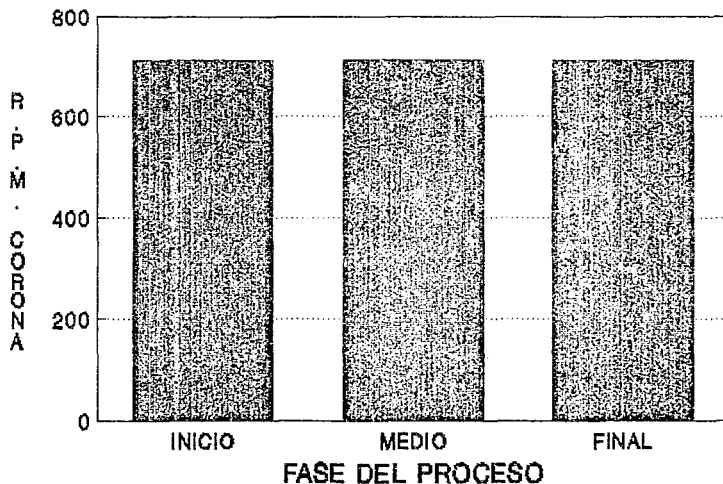
LOTE 1 DE VALIDACION



MEZCLADO BAJO DIFERENTES CONDICIONES

VELOCIDAD DE ENCAPSULADO

LOTE 1 DE VALIDACION



CALIFICACION DE EQUIPO

Se determinó la capacidad del proceso de encapsulado, se incluyen los gráficos de control y los certificados de análisis para el producto intermedio y terminado. Antes se discutirá brevemente la utilidad de la carta de control, la capacidad del proceso y sus criterios de aceptación.

- La carta de control: El propósito de la carta de control es determinar si un proceso mantiene un nivel aceptable de calidad durante la producción. Se espera, por supuesto, que cualquier proceso experimente una variabilidad natural debida a fuentes de variación esencialmente sin importancia y sin control. Por otro lado, un proceso puede experimentar tipos más serios de variabilidad, estos pueden surgir de varios tipos de causas asignables tales como errores del operador o partes mal ajustadas de la máquina. Un proceso llevado a cabo en estas condiciones está fuera de control.

Una carta o gráfico de control sirve para detectar si un proceso está fuera de control y es importante que cualquier desviación sea detectada rápidamente para evitar productos defectuosos lo que resulta en una pérdida considerable y un incremento del costo.

En un gráfico de control se considera alguna característica de calidad, la línea central representa el valor promedio de esta característica cuando el proceso está bajo control. Los límites superior e inferior de control representan los límites dentro de los cuales el proceso se considera bajo control. Cuando un valor cae fuera de los límites esto se toma como evidencia de que el proceso ha caído fuera de control y se requiere una búsqueda de la causa y su corrección.

- Capacidad del proceso: Como ya se mencionó, la carta de control sirve para vigilar el proceso y determinar si es necesario

realizar modificaciones. Además la obtención constante y sistemática de datos permite evaluar la capacidad del proceso en cuestión. La capacidad del proceso es la medida de la reproducibilidad del producto resultante de un proceso. Es útil para calcular la habilidad del proceso para mantener las tolerancias del producto, sirve también en la etapa de desarrollo, en la optimización y para establecer límites para el equipo de fabricación.

Durante el proceso, se toma acción cuando estas capacidades estimadas no son satisfactorias en relación a las especificaciones de diseño. Además una, vez que se ha determinado la capacidad del proceso y esta es satisfactoria, la acción se toma solamente cuando el gráfico de control indica que el proceso está fuera de control, o sea, cuando han entrado en juego causas asignables de variación.^{10,16}

Criterios de evaluación:

a). Gráficos de control

-El proceso se encuentra bajo control cuando todos los valores caen dentro de los límites y no existen anomalías en la gráfica.

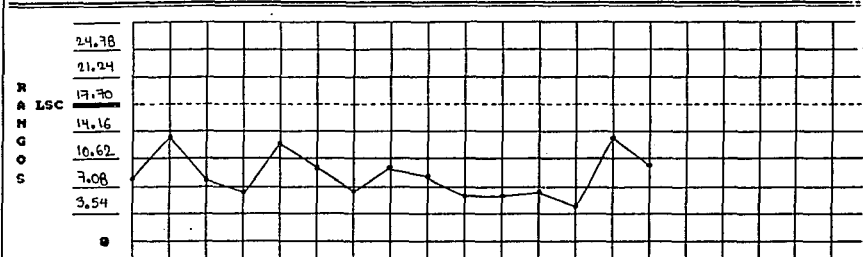
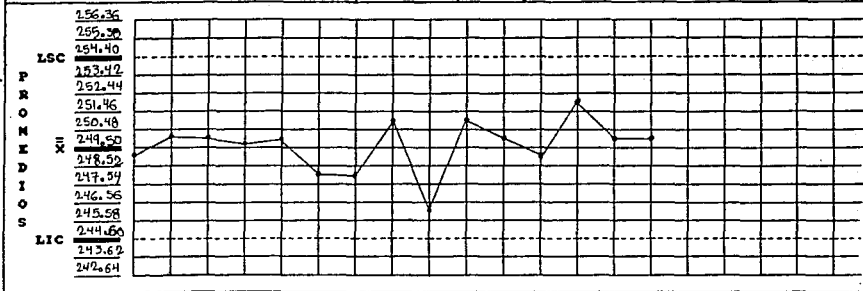
b). Capacidad del proceso (C_p)

-Si el valor de C_p es mayor de 1.2 el proceso es bueno y solo requiere supervisión normal.

-Si el valor de C_p está entre 1.0 y 1.2 el proceso es regular y requiere supervisión estrecha.

-Si el valor de C_p es menor de 1.0 el proceso es malo y debe modificarse.

PRODUCTO	PIROXICAM CAPSULA S	LOTE	910822	ORDEN	MAQUINA	OPERARIO	FECHA
					FUCASULADORA 20051	MARCELA V. JOSEFINA G.	29-AUGUSTO -91



SUBGRUPOS	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
-----------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----

EVALUACION																					
------------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

ELABORO		FECHA		REVISO		FECHA	
---------	--	-------	--	--------	--	-------	--

**GRAFICA DE CONTROL - LIMITES
CAPACIDAD DE CALIDAD DEL PROCESO**

PRODUCTO: PIRONICAM CAPSULAS 20 mg LOTE: 910822 ORDEN: _____
 MAQUINA: ENCAPSULA DORA ZAVALI CODIGO: 200-049 VARIABLE: PESO DEL CONTENIDO (mg)
 OPERARIO: PATRICIA VIALPAURO, JOSEFINA GARCIA FECHA: 29-Agosto-91 TURNO: 1^a

Nº.	HORA - MOM	X ₁	X ₂	X ₃	X ₄	X ₅	\bar{X}	R	OBSERVACIONES
1	8:15	247	244	250	252	250	249	8	
2	8:20	252	246	250	258	244	250	14	
3	8:25	255	247	250	250	247	250	8	
4	8:30	252	247	248	251	245	249	7	
5	8:35	256	252	244	248	251	250	12	
6	8:40	248	252	249	248	243	248	9	
7	8:45	245	248	246	252	247	248	7	
8	8:50	249	256	247	251	252	251	9	
9	8:55	247	250	247	246	242	246	8	
10	9:00	251	249	251	251	254	251	5	
11	9:05	253	250	253	248	248	250	5	
12	9:10	248	248	252	246	252	249	6	
13	9:15	250	253	251	254	252	252	4	
14	9:20	248	262	242	248	250	250	14	
15	9:25	248	255	250	245	254	250	10	
16									
17									
18									
19									
20									

GRAFICA - LIMITES

PROMEDIO

LSC = $\bar{X} + A_2 \bar{R} = 249.5 + (0.577 \times 8.4) = 254.4$

LIC = $\bar{X} - A_2 \bar{R} = 249.5 - (0.577 \times 8.4) = 244.6$

RANGO

LSC = $D_4 \bar{R} = 2.015 \times 8.4 = 17.7$

LIC = $D_3 \bar{R} = 0.0 \times 8.4 = 0.0$

ELABORO: José Albarrán Cortés FECHA: 21-Ago-1991

TOTAL		
PROMEDIO	249.5	8.4

n	A ₂	D ₄	D ₃	d ₂
2	1.888	3.267	0.0	1.16
3	1.023	2.575	0.0	1.69
4	0.729	2.282	0.0	2.08
5	0.577	2.115	0.0	2.33

CAPACIDAD DE PROCESO

LSK = 268.8

LIK = 231.3

$z = \frac{\bar{R}}{d_2} = 3.61$ $C_p = \frac{LSK - LIK}{6\bar{R}} = 1.7$

EVALUACION: EL PROCESO ES BUENO Y USUARIOS
 REQUIERE UNICAMENTE SUPERVISION NORMAL.

REVISOR: [Signature] FECHA: 21-10-91

ANÁLISIS INTERMEDIO

Nombre del Producto: <u>PIROXICAM</u>	
Lote: <u>9101222</u>	Orden: <u>9101224</u>
Fecha de Fabricación: <u>26 Agosto 91, Fábrica S. de Estudios S. de C. S. de C.</u>	
Núm. de Análisis: <u>240-14</u>	

LIMPIEZA DE EQUIPO: <u>REVISADO 26 agosto 91</u>	
Descripción: <u>Polvo granuloso de color amarillado</u>	
Humedad: <u>4%</u>	<u>cuando 140</u>
Viscosidad: <u>---</u>	
Punto de Gota: <u>---</u>	
Densidad: <u>---</u>	
pH: <u>---</u>	
Peso Teórico: <u>348 mg/1000</u>	
Identificación de: <u>PIROXICAM. Pólvora</u>	
Contenido teórico de: <u>20 mg/1000</u>	
Contenido real de: <u>19.2 mg/1000</u>	
Porcentaje: <u>96.2%</u>	
Identificación de: <u>---</u>	
Contenido teórico de: <u>---</u>	
Contenido real de: <u>---</u>	
Porcentaje: <u>---</u>	
Resultado: <u>PASADO</u>	
Análizó: <u>PAUL CARLOS SANCHEZ</u>	
Observaciones: <u>---</u>	

CERTIFICADO DE ANALISIS

NOMBRE COMERCIAL: ARBEST			
NOMBRE GENERICO: PIROXICAM			
FORMA FARMACEUTICA: CAPSULAS		CLAVE: 3415	
PRESENTACION FARMACEUTICA: FRASCO CON 20 CAPSULAS		LOTE: 910822	
TAMARO DEL LOTE: 44,929 FRASCOS	FECHA DE FABRICACION: AGOSTO 1991		
FECHA DE ANALISIS: 29 AGOSTO 1991	ANALISIS No.: 101-XLI		
PEDIDO:		TECNICA ANALITICA: PT-007	
DETERMINACIONES	RESULTADOS	ESPECIFICACIONES	REFERENCIA BIBLIOGRAFICA
Apariencia:	CAPSULAS OPACAS	CAPSULAS OPACAS	NORMA INTER-
Color y Tamaño de la Cápsula	DE GELATINA DURA	DE GELATINA DURA	NA
Olor:	AZUL CLARO No.3	AZUL CLARO No.3	" " "
Peso Promedio del Contenido	CARACTERISTICO	CARACTERISTICO	" " "
Variación de Peso:	246.8 mg/Cáps.	248 mg/Cáps.	NORMA INTERNA
Contenido de Agua o Material Volátil:	239.0-256.8 mg/Cáps	235.6-260.4 mg/Cáps	U.S.P. XX,
Tiempo de Desintegración	4.0 %	NO MAS DEL 8.0 %	F&G. 990
Uniformidad de Contenido:	98.5-104.0 %	DE 85 - 115 %	2 SUPLEMENTO
Velocidad de Disolución:	83.8-90.0 %	NO MENOS DEL 75%	USP. XXI,
Identificación de:			F&G. 1880
PIROXICAM	POSITIVA	POSITIVA	" " "
Determinación de:			
PIROXICAM	19.7 mg/Cáps.	18.5-21.5 mg/Cáps.	NORMA INTERNA
Presencia de Contaminantes:	NO REQUIERE	NO REQUIERE	
Cuenta Microbiana:	NO REQUIERE	NO REQUIERE	
Identificación de:			
1.- Salmonella:	NO REQUIERE	NO REQUIERE	
2.- E. Coli.	NO REQUIERE	NO REQUIERE	
Prueba de Sellado:	NO REQUIERE	NO REQUIERE	

Resultado: APROBADO

ANALISIS DE RESULTADOS DE LA VALIDACION.

Se verificó que todas las operaciones involucradas en la fabricación se llevan a cabo sin ninguna modificación respecto a los lotes de prevalidación, también se observó que los equipos utilizados se mantienen funcionando adecuada y reproduciblemente bajo diferentes condiciones durante la fabricación.

En lo que respecta a los mezclados se observó que la mezcla inicial en seco no es uniforme y que sin embargo al realizar la mezcla en húmedo hay una homogenización, obteniéndose valores cercanos al 100% y C.V. alrededor del 2%.

La mezcla final presenta uniformidad, los valores obtenidos se encuentran dentro de especificaciones, el promedio está alrededor del 100% y el C.V. alrededor del 3%.

Se determinó la capacidad del proceso de encapsulado en base a la variación de peso, los resultados muestran que el proceso es bueno y sólo requiere de supervisión normal. La variación de peso (promedio y rangos) está dentro de los límites de proceso y control durante el encapsulado.

Debido al cambio de mezclador fue necesario modificar el proceso en lo que respecta al mezclado inicial en seco y en húmedo, las demás operaciones se mantuvieron sin cambio. Se realizó una prevalidación con el lote 910929 para determinar si el cambio afecta las características del producto. El diagrama de flujo del proceso modificado se presenta en el esquema 12.

Los cambios efectuados y las etapas se resumen a continuación.

ETAPA 1. Surtido de materias primas.

-Proceso optimizado: Las materias primas para la fabricación se surten en dos secciones ya que se cuenta con un mezclador de 100 Kg de capacidad. Cada sección se fabrica conforme al esquema 7.

-Proceso modificado: Al cambiar a un mezclador de 50 Kg de capacidad se hace necesario surtir las materias primas para la fabricación de un lote en tres secciones como se hacía anteriormente (esquema 6). Cada sección se fabrica de acuerdo al esquema 12.

Etapa 4. Mezcla inicial en seco.

-Proceso optimizado: En un mezclador de 100 Kg de capacidad se coloca el desintegrante 2, el principio activo, el aglutinante 2, el desintegrante 1 y el tensoactivo 1. Se mezcla durante 10 min.

-Proceso modificado: En un mezclador de 50 Kg de capacidad se coloca el desintegrante 2, el principio activo, el aglutinante 2, el desintegrante 1 y el tensoactivo 1. Se mezcla durante 15 min y al finalizar esta mezcla se divide en dos partes y cada parte se granula por separado en el mezclador de 50 Kg.

ETAPA 5. Granulación.

-Proceso optimizado: A la mezcla de la etapa 4 contenida en el mezclador de 100 Kg se le agrega la solución aglutinante de la etapa 2 en tres partes y se mezcla durante 5 min después de cada adición.

-Proceso modificado. A la mezcla de la etapa 4 contenida en el mezclador de 50 Kg se le agrega la solución aglutinante de la etapa 2 en dos partes y se mezcla durante 5 min después de cada adición.

ETAPA 13.

-Proceso optimizado: Mezcla final. Al granulado de la etapa 12 contenido en el mezclador de 400 Kg se le agrega el lubricante 1, el diluyente 2 y el diluyente 1. Se mezcla durante 20 min.

-Proceso modificado: Al granulado de la etapa 12 contenido en el mezclador de 400 Kg se le agrega el lubricante 1 y el diluyente 2. Se mezcla durante 10 min.

ETAPA 14.

-Proceso optimizado: A la mezcla de la etapa 13 se le agrega el lubricante 2 y se mezcla durante 3 min.

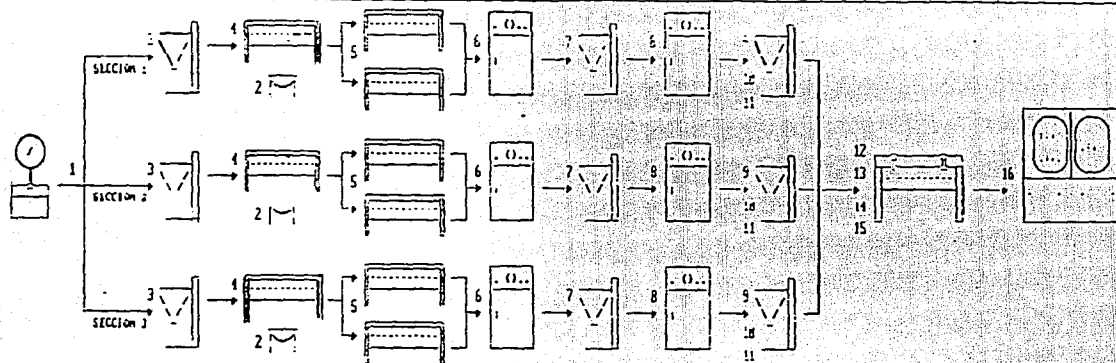
-Proceso modificado: A la mezcla de la etapa 13 se le agrega el diluyente 1 y se mezcla durante 10 min.

ETAPA 15.

-Proceso modificado: Mezcla final. A la mezcla de la etapa 14 se le agrega el lubricante 2 y se mezcla durante 3 min, en el proceso optimizado esta etapa se suprimió.

DIAGRAMA DE FABRICACION

PRODUCTO: PIRGEXICAM 20 mg CAPSULAS

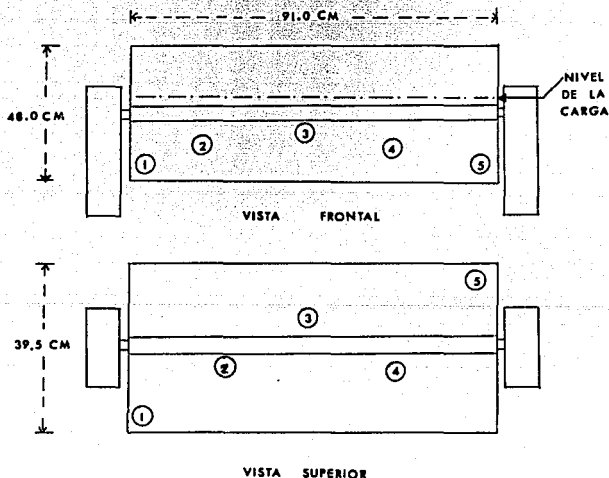


No.	ETAPA	AREA	EQUIPO	CODIGO	CONDICIONES DE OPERACION	MATERIALES	
1	SURTIDO DE MATERIAS PRIMAS	ALMACEN DE MATERIAS PRIMAS	BASCULA BALANZA	200-039 200-039	VERIFICACION DE IDENTIDAD Y CANTIDAD	A	PRINCIPIO ACTIVO
2	PREPARACION DE AGLUTINANTE C. B. L.	GRANULADOS II	OLLA DE ACERO INOXIDABLE AGITADOR DE LIQUIDOS	----- 200-071	ORDEN DE ADICION, AGITACION HASTA DISOLUCION	B	TENSOACTIVO 1
3	TARIZADO A. C. I. F. B.	GRANULADOS II	GRANULADOR OSCILANTE MONTAÑO	200-041	MALLA # 35	C	TENSOACTIVO 2
4	MEZCLA G. A. I. F. B.	GRANULADOS II	MEZCLADOR HORIZONTAL 50 Kg	200-043	AL FINALIZAR SEIZCA UN DOS PARTES PARA CUMPLIR	D	AGLUTINANTE 1
5	CASULACION A CON 2	GRANULADOS II	MEZCLADOR HORIZONTAL 50 Kg	200-043	ADICIONAR AGLUTINANTE EN 2 PARTES, MEZCLAR 5 MIN DESPUES DE CADA ADICION	E	AGLUTINANTE 2
6	SECAO	GRANULADOS II	GABINETE DE SECAO STOKES	200-042	SECAR 3 HS A 60° C. REMOVER EL GRANULADO CADA HORA	F	DESINTEGRANTE 1
7	TARIZADO DEL GRANULADO	GRANULADOS II	GRANULADOR OSCILANTE MONTAÑO	200-041	MALLA # 4	G	DESINTEGRANTE 2
8	SECAO	GRANULADOS II	GABINETE DE SECAO	200-042	SECAR 4 HS A 60° C. REMOVER EL GRANULADO CADA HORA	H	DILUENTE 1
9	TARIZADO DEL GRANULADO	GRANULADOS II	GRANULADOR OSCILANTE MONTAÑO	200-041	MALLA # 12	I	DILUENTE 2
10	TARIZADO DEL GRANULADO	GRANULADOS II	GRANULADOR OSCILANTE MONTAÑO	200-041	MALLA # 20	J	LUBRICANTE 1
11	TARIZADO J. I. M. R.	GRANULADOS II	GRANULADOR OSCILANTE MONTAÑO	200-041	MALLA # 35	K	LUBRICANTE 2
12	MEZCLA DE LAS TRES SECCIONES DE GRANULADO	MEZCLADO DE POLVOS	MEZCLADOR HORIZONTAL 400 Kg	200-039	MEZCLAR 15 MIN	L	VEHICULO
13	MEZCLA 12, J. I.	MEZCLADO DE POLVOS	MEZCLADOR HORIZONTAL 400 Kg	200-039	MEZCLAR 10 MIN		
14	MEZCLA 13, M.	MEZCLADO DE POLVOS	MEZCLADOR HORIZONTAL 400 Kg	200-039	MEZCLAR 10 MIN		
15	MEZCLA (LUBRICACION) 14, R.	MEZCLADO DE POLVOS	MEZCLADOR HORIZONTAL 400 Kg	200-039	MEZCLAR 3 MIN		
16	ENCAPSULADO	CAPSULAS	ENCAPSULADOR SARRIZI	200-049	FUNCIONES # 3 PESO 250 mg +/- 12.5 mg		

ESQUEMA 12. Proceso de fabricacion modificado.

PREVALIDACION

A continuación se presenta el esquema del mezclador horizontal de 50 Kg de capacidad mostrando los puntos de muestreo los cuales se tomaron en base a sus dimensiones y a las cavidades de la espada de muestreo así como al nivel de polvos secos.



Esquema 13. Puntos de muestreo. Mezclador horizontal de 50 Kg de capacidad.

RESULTADOS:

- Lote 910929. Prevalidación.

Se evaluó la velocidad de mezclado y la uniformidad de las mezclas en seco y en húmedo. Los resultados se presentan en las siguientes tablas:

CARGA (Kg)	R. P. M.	OBSERVACIONES
0.0	51.7	
37.5	51.5	Mezcla en
	51.6	seco
28.6	49.7	Mezcla en
	49.3	húmedo.
\bar{X}	50.8	
C.V.	2.3	
R	2.4 r.p.m.	

Tabla 27. Velocidad de mezclado bajo diferentes condiciones. Mezclador horizontal de 50 Kg de capacidad.

PUNTOS DE MUESTREO	% DE PIROXICAM					
	SECCION 1		SECCION 2		SECCION 3	
1	-	-	92.24	92.95	101.62	101.78
2	93.38	92.96	96.75	96.01	99.64	98.55
3	93.39	92.93	93.11	94.28	99.21	100.10
4	96.64	96.36	91.93	92.08	101.86	101.70
5	100.74	98.95	100.41	100.41	100.81	101.27
\bar{X}			97.22%			
C.V.			3.75%			
R			91.93%-101.86%			

Tabla 28. Uniformidad de mezcla en seco. Mezclador horizontal de 50 Kg de capacidad.

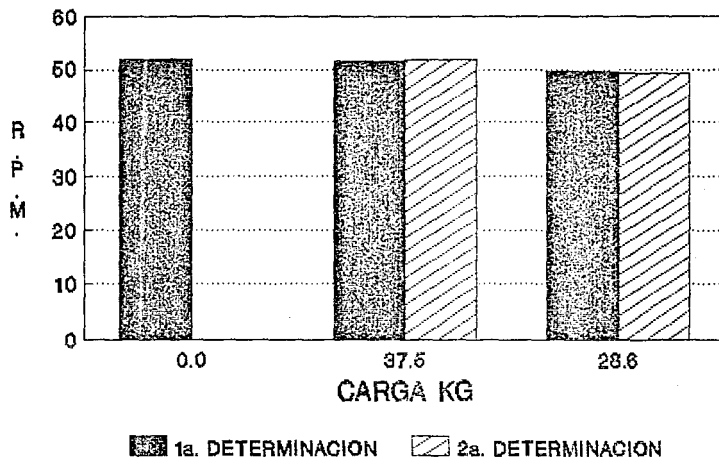
PUNTOS DE MUESTREO	N DE PIROXICAM					
	SECCION		SECCION		SECCION	
	1	1'	2	2'	3	3'
1	99.95	98.57	101.08	99.85	99.44	97.76
	99.47	99.86	101.26	99.74	101.05	97.45
2	99.95	100.13	101.39	98.00	101.05	97.45
	100.75	99.47	101.96	99.28	101.52	98.15
3	101.56	100.00	100.12	102.62	100.34	97.03
	101.22	99.31	99.39	101.34	101.20	98.19
4	101.38	99.58	101.52	101.18	101.20	98.62
	101.43	100.04	101.42	100.47	101.07	98.45
5	101.22	98.87	100.74	99.90	101.05	99.85
	101.40	98.74	100.56	99.21	100.79	101.83
X	100.12%					
C.V.	1.30%					
R	97.03%-102.62%					

Tabla 29. Uniformidad de mezcla en húmedo. Mezclador horizontal capacidad 50 Kg

PUNTOS DE MUESTREO	N DE PIROXICAM	
	1	2
1	104.44	105.66
2	107.09	107.06
3	104.49	104.41
4	102.98	101.60
5	102.98	104.29
6	102.82	103.59
7	99.97	98.67
X	103.58%	
C.V.	2.305	
R	98.67%-107.09%	

Tabla 30. Uniformidad de la mezcla final. Mezclador horizontal capacidad 400 Kg

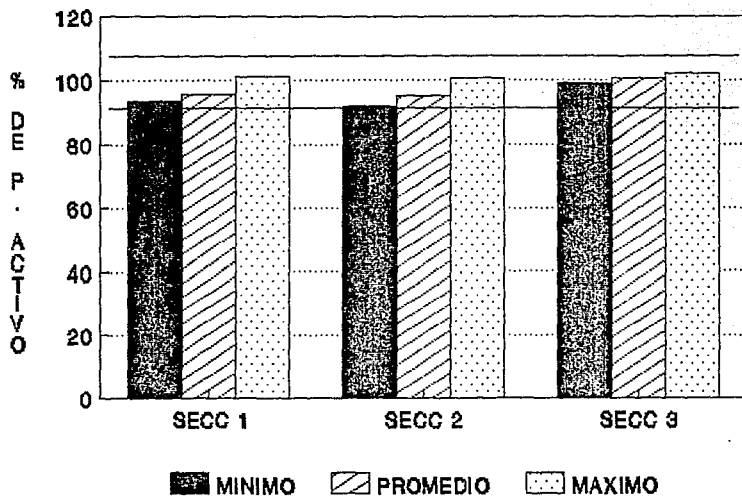
VELOCIDAD DE MEZCLADO MEZCLADOR DE 50KG DE CAPACIDAD



CALIFICACION DE EQUIPO

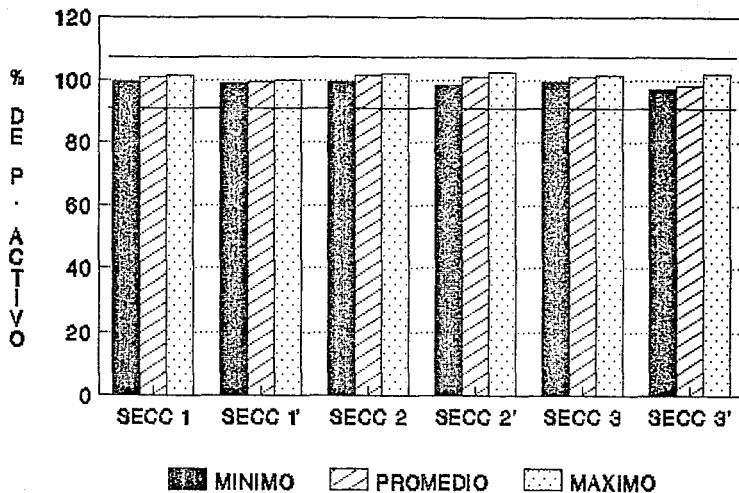
UNIFORMIDAD DE MEZCLADO EN SECO

LOTE 1 DE PREVALIDACION

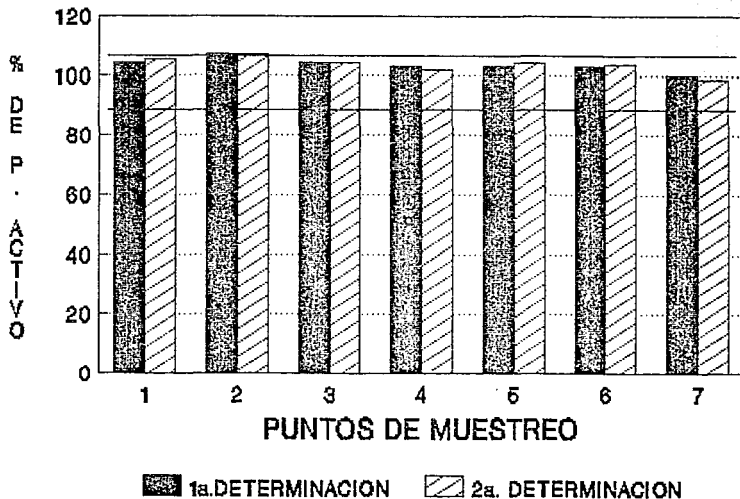


UNIFORMIDAD DE MEZGLADO EN HUMEDO

LOTE 1 DE PREVALIDACION



UNIFORMIDAD DE MEZCLADO FINAL LOTE 1 DE PREVALIDACION



ANALISIS DE RESULTADOS DE LA PREVALIDACION

Durante la fabricación del lote 910929 se verificó que todas las operaciones se realizan como indica el procedimiento correspondiente.

Se calificó el mezclador horizontal de 50 Kg de capacidad el cual se encuentra funcionando adecuada y reproduciblemente.

Uniformidad de mezclado. Se presenta heterogeneidad en la mezcla inicial en húmedo, sin embargo se observa que al realizar la mezcla en húmedo hay homogeneidad entre las distintas secciones de la mezcla. La mezcla final se encuentra dentro de los límites de 92.5% a 107.5%, el C.V. es de 2.30%

De acuerdo a los resultados obtenidos se concluye que el cambio de mezclador no afecta las características de uniformidad del producto final por lo que se decidió validar el proceso utilizando dos lotes de producto.

VALIDACION

Se utilizaron los lotes 911021 y 911022 para validar el proceso, las operaciones evaluadas y documentados son las mismas que se indicaron en la primera validación antes del cambio de mezclador.

RESULTADOS:

Lote 911021.

Los resultados para la mezcla en seco, húmedo y final se presentan en las siguientes tablas:

PUNTOS DE MUESTREO	% DE PIROXICAM					
	SECCION 1		SECCION 2		SECCION 3	
1	98.14	98.71	100.15	98.50	99.31	99.74
2	99.55	99.16	95.16	97.69	98.69	98.14
3	100.61	102.57	98.59	98.59	97.13	94.86
4	98.69	97.98	104.28	104.73	93.54	93.83
5	99.97	98.82	98.72	98.02	95.85	95.41
\bar{X}	98.51%					
C.V.	2.62%					
R	93.54%-104.73%					

Tabla 31. Uniformidad de la mezcla inicial en seco.

PUNTO DE MUESTREO	N DE PIROXICAM					
	SECCION		SECCION		SECCION	
	1	1'	2	2'	3	3'
1	98.59	101.13	99.31	101.67	100.53	97.76
	98.88	100.12	99.15	100.70	100.87	99.31
2	99.82	98.84	100.16	100.89	101.55	100.06
	100.00	99.26	100.48	100.11	101.80	99.33
3	98.28	99.41	100.30	99.82	99.54	99.77
	99.12	98.67	100.32	100.15	99.81	99.84
4	100.00	100.43	100.92	100.84	104.45	98.74
	100.31	100.27	101.02	100.99	103.71	99.06
5	100.57	99.96	100.19	98.27	101.83	99.48
	99.87	101.55	101.31	99.11	102.41	99.88
X	100.16%					
C.V.	1.22%					
R	98.27%-104.45%					

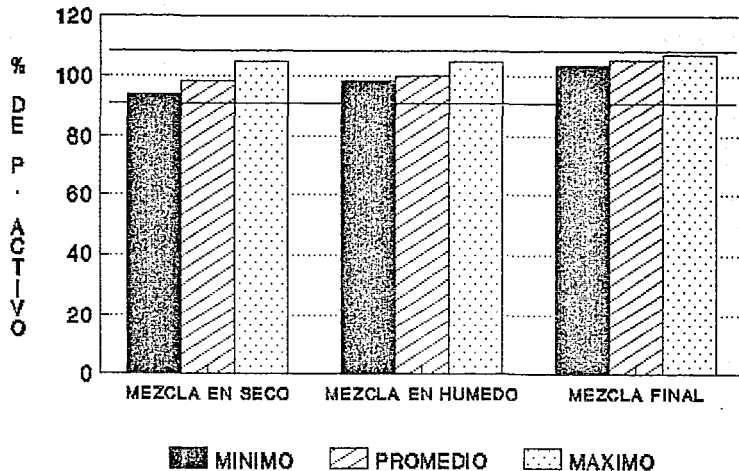
Tabla 32. Uniformidad de mezcla en húmedo.

PUNTOS DE MUESTREO	N DE PIROXICAM	
	1	2
1	104.88	105.82
2	103.65	104.51
3	104.27	105.74
4	106.88	105.53
5	106.28	105.99
6	104.30	105.62
7	104.96	104.47
X	105.21%	
C.V.	0.87%	
R	103.65%-106.88%	

Tabla 33. Uniformidad de la mezcla final.

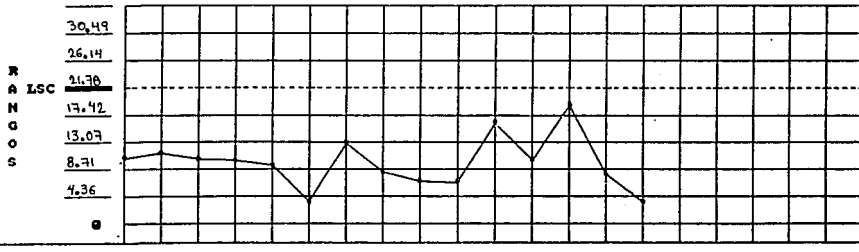
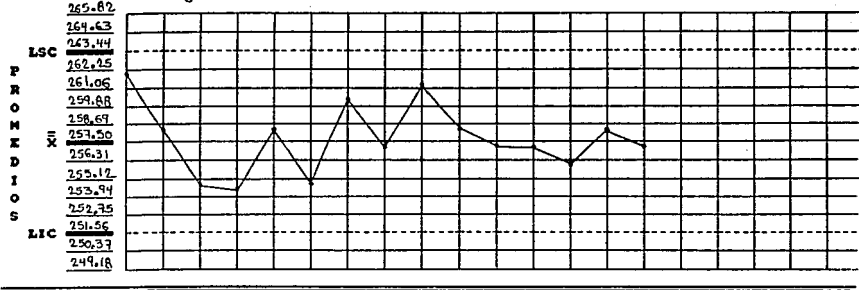
UNIFORMIDAD DE MEZCLADO

LOTE 1 DE VALIDACION



MEZCLADO BAJO DIFERENTES CONDICIONES

PRODUCTO PINDICAM CAPSULAS 20 mg	LOTE 911021	ORDEN	MAQUINA ELCAPSULADORA ZAWASI	OPERARIO PATRICIA V. JOSEFINA G.	FECHA 16-OCT-91
-------------------------------------	----------------	-------	---------------------------------	-------------------------------------	--------------------



SUBGRUPOS	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
-----------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----

EVALUACION

ELABORO Jose Albanián Cortés	FECHA 16-OCT-91	REVISO <i>[Signature]</i>	FECHA 16-OCT-91
---------------------------------	--------------------	------------------------------	--------------------

**GRAFICA DE CONTROL - LIMITES
CAPACIDAD DE CALIDAD DEL PROCESO**

PRODUCTO: PIROXICAM CAPSULAS 20mg LOTE: 911021 ORDEN: _____
 MAQUINA: ELCAISUCADORA ZANASI CODIGO: 200-049 VARIABLE: PESO DEL CONTENIDO (mg)
 OPERARIO: PATRICIA VILLALBA, JOSEFINA GARCIA FECHA: 16-OCTUBRE-91 TURNO: 1º

No.	DIA - HORA	X ₁	X ₂	X ₃	X ₄	X ₅	\bar{X}	R	OBSERVACIONES
1	8:30	267	264	263	259	257	262	10	
2	8:55	252	264	259	253	259	258	11	
3	9:00	249	255	254	258	259	255	10	
4	9:05	253	256	253	260	250	254	10	
5	9:10	256	264	259	255	255	258	9	
6	9:15	254	257	255	257	256	255	3	
7	9:20	264	255	258	267	254	260	13	
8	9:25	259	258	254	253	261	257	8	
9	9:30	263	258	265	259	260	261	7	
10	9:35	259	256	261	258	254	258	7	
11	9:40	250	260	259	252	266	257	16	
12	9:45	262	260	253	258	257	257	10	
13	9:50	253	263	246	265	255	256	19	
14	9:55	260	261	254	258	257	258	7	
15	10:00	257	254	258	257	257	257	4	
16									
17									
18									
19									
20									

GRAFICA - LIMITES

PROMEDIO

$$LSC = \bar{\bar{X}} + A_2 \bar{R} = 257.5 + (0.577 \times 10.3) = 263.44$$

$$LIC = \bar{\bar{X}} - A_2 \bar{R} = 257.5 - (0.577 \times 10.3) = 251.56$$

RANGO

$$LSC = D_4 \bar{R} = 2.115 \times 10.3 = 21.78$$

$$LIC = D_3 \bar{R} = 0.0 \times 10.3 = 0.0$$

TOTAL

PROMEDIO 257.5 10.3

CAPACIDAD DE PROCESO

$$LSK = \frac{LSC - \bar{\bar{X}}}{\sigma} = \frac{263.44 - 257.5}{4.43} = 1.33$$

$$LIK = \frac{\bar{\bar{X}} - LIC}{\sigma} = \frac{257.5 - 251.56}{4.43} = 1.34$$

$$C_p = \frac{LSC - LIC}{6\sigma} = \frac{263.44 - 251.56}{6 \times 4.43} = 1.41$$

EVALUACION: EL PROCESO ES BUENO Y REQUIERE
UNICAMENTE SUPERVISION NORMAL.

n	D ₄	D ₃	D ₂	D ₁
2	1.880	2.567	0.0	1.188
3	1.823	2.575	0.0	1.673
4	0.729	2.282	0.0	2.059
5	0.577	2.115	0.0	2.326

ELABORADO: José Albarián Cortés

FECHA: 16-OCT-91

REVISÓ: [Firma]

FECHA: 16-OCT-91

ANÁLISIS INTERMEDIO

Nombre del Producto: PIROXICAM
 Lote: 911021 Orden: 9107114
 Fecha de Fabricación: 14-8-91 Fecha Análisis: 14-8-91
 Núm. de Análisis: 303-14

LIMPIEZA DE EQUIPO: 10-CC7-91 Pan
 Descripción: Felva granulada de color amarillo
 Humedad: 3.2%
 Viscosidad: _____
 Punto de Gota: _____
 Densidad: _____
 pH: _____
 Peso Teórico: 230 mg/cóp
 Identificación de: Piroxicam, Positiva
 Contenido teórico de: 20 mg/cóp
 Contenido real de: 19.14 mg/cóp
 Porcentaje: 95.7%
 Identificación de: _____
 Contenido teórico de: _____
 Contenido real de: _____
 Porcentaje: _____
 Resultado: APROBADA
 Analizó: R.F.B. Ana A. Salazar L.
 Observaciones: Disolución: 88.03% ~ 95.30%

CERTIFICADO DE ANALISIS

NOMBRE COMERCIAL: ARBEST			
NOMBRE GENERICO: PIROXICAM			
FORMA FARMACEUTICA: CAPSULAS		CLAVE: 3415	
PRESENTACION FARMACEUTICA: FRASCO CON 20 CAPSULAS		LOTE: 911021	
TAMARO DEL LOTE: 44,824 FRASCOS	FECHA DE FABRICACION: OCTUBRE 1991		
FECHA DE ANALISIS: 17 OCTUBRE 1991	ANALISIS No.: 170-XLI		
PEDIDO:		DESTINO: TECNICA ANALITICA:	
DETERMINACIONES	RESULTADOS	ESPECIFICACIONES	REFERENCIA BIBLIOGRAFICA
Apariencia:	CAPSULAS OPACAS DE GELATINA DURA AZUL CLARO No.3	CAPSULAS OPACAS DE GELATINA DURA AZUL CLARO No.3	NORMA INTERNA
Color y Tamaño de la Cápsula	CHARACTERISTICO	CHARACTERISTICO	" " "
Olor:			" " "
Peso Promedio del Contenido	252.4 mg/Cáps.	250 mg/Cáps.	NORMA INTERNA
Variación de Peso:	233.1-266.8 mg/Cáps	231.2-268.7 mg/Cáps	USP. XX, Pág. 990
Contenido de Agua o Material Volátil:	3.6 %	NO MAS DEL 8.0 %	2 SUPLEMENTO USP. XXI, Pág. 1880
Tiempo de Desintegración			
Uniformidad de Contenido:	91.72-103.51 %	DE 85 - 115 %	
Velocidad de Disolución:	88.03-95.30 %	NO MENOS DEL 75 %	
Identificación de:			
PIROXICAM	POSITIVA	POSITIVA	" " "
Determinación de:			
PIROXICAM	20.06 mg/Cáps.	18.5-21.5 mg/Cáps.	NORMA INTERNA
Presencia de Contaminantes:	NO REQUIERE	NO REQUIERE	
Cuenta Microbiana:	NO REQUIERE	NO REQUIERE	
Identificación de:			
1- Salmonella:	NO REQUIERE	NO REQUIERE	
2- E. Coll.	NO REQUIERE	NO REQUIERE	
Prueba de Sellado:	NO REQUIERE	NO REQUIERE	

Resultado: APROBADO

Lote 911022.

Al igual que en el lote anterior, se evaluó la mezcla en seco, en húmedo y la mezcla final y se determinó la capacidad del proceso de encapsulado, los resultados se presentan en las siguientes tablas.

PUNTO DE MUESTREO	% DE PIRONICAM					
	SECCION 1		SECCION 2		SECCION 3	
1	98.09	97.49	99.42	98.59	96.84	97.70
2	96.95	97.31	99.29	99.45	98.56	97.98
3	97.65	99.36	101.43	100.57	96.53	97.28
4	97.36	97.21	98.24	98.98	98.11	97.83
5	97.52	97.96	99.42	99.58	93.81	93.10
X	97.99%					
C.V.	1.71%					
R	93.10%-101.43%					

Tabla 34. Uniformidad de la mezcla inicial en seco.

PUNTO DE MUESTREO	N DE PIROXICAM					
	SECCION		SECCION		SECCION	
	1	1'	2	2'	3	3'
1	98.70	96.82	98.69	95.64	99.70	96.40
	98.13	97.93	97.97	94.80	100.27	96.25
2	95.84	98.09	99.12	96.35	98.85	96.70
	96.70	97.67	100.29	96.35	98.87	96.40
3	98.70	97.25	98.85	95.93	98.28	97.40
	97.99	97.10	99.71	95.23	99.55	95.97
4	98.57	97.52	99.69	95.92	97.44	95.13
	98.01	96.95	99.71	96.92	97.56	94.56
5	97.86	96.38	99.41	95.92	97.16	94.28
	97.71	96.10	99.85	96.50	97.00	95.83
\bar{X}	97.44%					
C.V.	1.55%					
R	94.28%-100.29%					

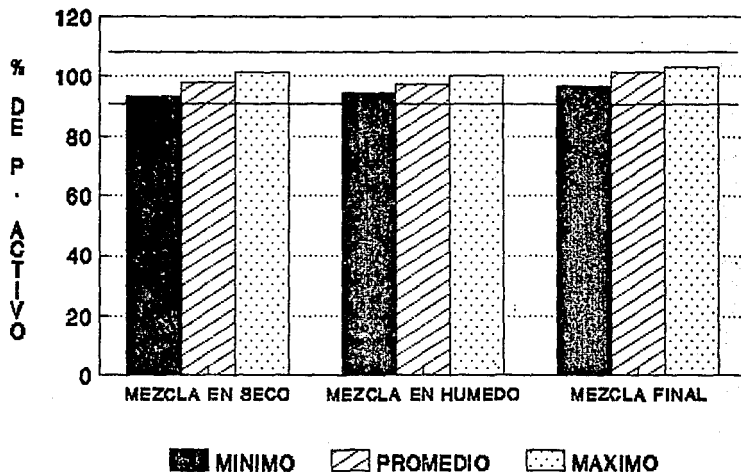
Tabla 35. Uniformidad de la mezcla en húmedo.

PUNTO DE MUESTREO	N DE PIROXICAM	
	1	2
1	100.14	101.87
2	96.69	98.15
3	101.62	100.30
4	101.46	100.88
5	102.08	103.06
6	103.06	102.49
7	103.06	102.49
\bar{X}	101.24%	
C.V.	1.87%	
R	96.69%-103.06%	

Tabla 36. Uniformidad de la mezcla final.

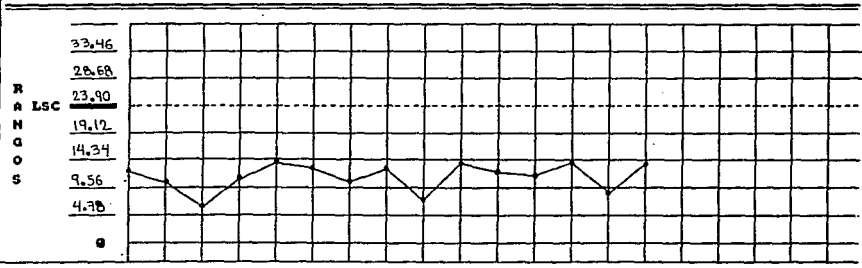
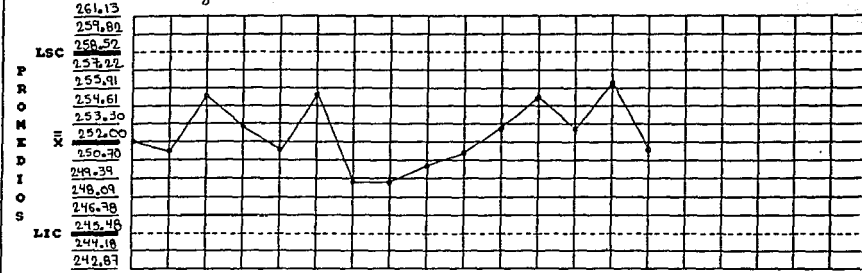
UNIFORMIDAD DE MEZCLADO

LOTE 2 DE VALIDACION



MEZCLADO BAJO DIFERENTES CONDICIONES

PRODUCTO PIROKICAM CAPSULAS 20mg	LOTE 911022	ORDEN	MAQUINA ENCAPSULADORA ZAMAS1	OPERARIO PATRICIA V. JOSEFINA G.	FECHA 30-OCT-91
-------------------------------------	----------------	-------	---------------------------------	-------------------------------------	--------------------



SUBGRUPOS	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	
EVALUACION																					

ELABORO Jose Albarrán Cortés	FECHA 30-OCT-91	REVISO <i>[Signature]</i> FINCAR	FECHA 30-OCT-91
---------------------------------	--------------------	--	--------------------

GRAFICA DE CONTROL - LIMITES
CAPACIDAD DE CALIDAD DEL PROCESO

PRODUCTO: PIROXICAM CAPSULAS 20 mg LOTE: 911022 ORDEN: _____
 MAQUINA: ENCAPSULADORA ZANASI CODIGO: 200-049 VARIABLE: PESO DEL CONTENIDO (mg)
 OPERARIO: PATRICIA VILLALBAUD, JOSEFINA GARCIA FECHA: 30-OCT-91 TURNO: 1º

No.	DIA - HORA	X ₁	X ₂	X ₃	X ₄	X ₅	\bar{X}	R	OBSERVACIONES
1	13:00	245	250	254	254	257	252	12	
2	13:05	255	250	254	245	252	251	10	
3	13:10	257	255	257	251	253	255	6	
4	13:15	254	257	254	246	254	253	11	
5	13:20	255	255	242	256	247	251	14	
6	13:25	254	258	262	252	249	255	13	
7	13:30	252	251	247	252	241	249	11	
8	13:35	242	255	251	253	244	249	13	
9	13:40	251	247	248	254	248	250	7	
10	13:45	252	257	250	243	253	251	14	
11	13:50	251	260	248	254	250	253	12	
12	13:55	254	250	254	261	257	255	11	
13	14:00	252	256	253	260	251	253	14	
14	14:05	261	253	258	255	255	256	8	
15	14:10	256	252	255	242	245	250	14	
16									
17									
18									
19									
20									

GRAFICA - LIMITES		TOTAL																															
<p align="center">PROMEDIO</p> $LSC = \bar{\bar{X}} + A_2 \bar{R} = 252 + (0.577 \times 11.3) = 258.52$ $LIC = \bar{\bar{X}} - A_2 \bar{R} = 252 - (0.577 \times 11.3) = 245.48$		<p>PROMEDIO</p> <p>252.0</p>	11.3																														
<p align="center">RANGO</p> $LSC = D_4 \bar{R} = 2.115 \times 11.3 = 23.90$ $LIC = D_3 \bar{R} = 0.0 \times 11.3 = 0.0$		<p>CAPACIDAD DE PROCESO</p> $LSE = 2.68.8$ $LIE = 2.31.3$		<table border="1"> <thead> <tr> <th>n</th> <th>A₂</th> <th>D₄</th> <th>D₃</th> <th>d₂</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>2</td><td>1.880</td><td>3.267</td><td>0.0</td><td>1.100</td></tr> <tr><td>3</td><td>1.023</td><td>2.575</td><td>0.0</td><td>1.693</td></tr> <tr><td>4</td><td>0.729</td><td>2.282</td><td>0.0</td><td>2.059</td></tr> <tr><td>5</td><td>0.577</td><td>2.115</td><td>0.0</td><td>2.326</td></tr> </tbody> </table>					n	A ₂	D ₄	D ₃	d ₂	2	1.880	3.267	0.0	1.100	3	1.023	2.575	0.0	1.693	4	0.729	2.282	0.0	2.059	5	0.577	2.115	0.0	2.326
n	A ₂	D ₄	D ₃	d ₂																													
2	1.880	3.267	0.0	1.100																													
3	1.023	2.575	0.0	1.693																													
4	0.729	2.282	0.0	2.059																													
5	0.577	2.115	0.0	2.326																													
		$n = \frac{\bar{R}}{d_2} = 4.86$		$C_p = \frac{LSE - LIE}{6\bar{R}} = 1.29$																													
		<p>EVALUACION: EL PROCESO ES BUENO Y REQUIERE UNICAMENTE SUPERVISION NORMAL.</p>																															
<p>ELABORO: <u>José Albarrán Cortés</u></p>		<p>FECHA: <u>30-OCT-91</u></p>		<p>REVISO: <u>[Signature]</u></p>		<p>FECHA: <u>30-OCT-91</u></p>																											

ANÁLISIS INTERMEDIO

Nombre del Producto: PIROXICAM
Lote: 911022 **Orden:** 9107115
Fecha de Fabricación: 14.05.91 Fabrica de Avellanosa 17.05.91
Núm. de Análisis: 309-14

LIMPIEZA DE EQUIPO: REVISADO
Descripción: Polvo granuloso de color amarillo
Humedad: 5.51% (Meda 82)
Viscosidad: —
Punto de Gota: —
Densidad: —
pH: —
Peso Teórico: 250mg/eq.
Identificación de: PIROXICAM. Purificado
Contenido teórico de: 20mg/eq.
Contenido real de: 19.9mg/eq.
Porcentaje: 99.8% (99.5 - 100.5)
Identificación de: —
Contenido teórico de: —
Contenido real de: —
Porcentaje: —
Resultado: APROBADO
Analizó: Rogel Cantillo Lasso
Observaciones: —

CERTIFICADO DE ANALISIS

NOMBRE COMERCIAL: ARBEST			
NOMBRE GENERICO: PIROXICAM			
FORMA FARMACEUTICA: CAPSULAS		CLAVE: 3415	
PRESENTACION FARMACEUTICA: FRASCO CON 20 CAPSULAS		LOTE: 911022	
TAMANO DEL LOTE: 44,609 FRASCOS	FECHA DE FABRICACION: OCTUBRE 1991		
FECHA DE ANALISIS: 31 OCTUBRE 1991	ANALISIS No.: 189-XLI		
PEDIDO:		TECNICA ANALITICA: PT-007	
DETERMINACIONES	RESULTADOS	ESPECIFICACIONES	REFERENCIA BIBLIOGRAFICA
Apariencia:	CAPSULAS OPACAS DE GELATINA DURA	CAPSULAS OPACAS DE GELATINA DURA	NORMA INTERNA
Color y Tamaño de la Cápsula	AZUL CLARO No. 3	AZUL CLARO No.3	" " "
Olor:	CARACTERISTICO	CARACTERISTICO	" " "
Peso Promedio del Contenido	250.9 mg/Cáps.	250.0 mg/Cáps.	NORMA INTERNA
Variación de Peso:	234.1-262.7 mg/Cáps	231.2-268.7 mg/Cáps	USP. XX, Pág. 990
Contenido de Agua o Material Volátil:	5.51 %	NO MAS DEL 8.0 %	2° SUPLEMENTO USP. XXI, Pág. 1880
Tiempo de Desintegración	_____	_____	
Uniformidad de Contenido:	94.2-104.3 %	DE 85 - 115 %	
Velocidad de Disolución:	84.0-92.0 %	NO MENOS DEL 75 %	
Identificación de:			
PIROXICAM	POSITIVA	POSITIVA	" " "
Determinación de:			
PIROXICAM	20.1 mg/Cáps.	18.5-21.5 mg/Cáps.	NORMA INTERNA
Presencia de Contaminantes:	NO REQUIERE	NO REQUIERE	
Cuenta Microbiana:	NO REQUIERE	NO REQUIERE	
Identificación de:			
1.- Salmonella:	NO REQUIERE	NO REQUIERE	
2.- E. Coll.	NO REQUIERE	NO REQUIERE	
Prueba de Sellado:	NO REQUIERE	NO REQUIERE	

Resultado: **APROBADO**

ANALISIS DE RESULTADOS DE LA VALIDACION

Las mezclas en seco, en húmedo y final presentan uniformidad obteniéndose resultados dentro de especificaciones para ambos lotes de validación.

Los equipos utilizados funcionan adecuada y reproduciblemente, se comprobó que el cambio de equipo (mezclador de 50 Kg de capacidad) no afecta la uniformidad del producto. El cambio de mezclador dá como resultado un proceso más largo y complicado respecto al proceso optimizado utilizando un mezclador de mayor capacidad, sin embargo, la información obtenida de estas modificaciones es útil para intercambiar equipos en el momento que se requiera de acuerdo a las necesidades del proceso sin que la calidad del producto se vea afectada, el proceso es flexible en cuanto a cambio de mezcladores.

Las operaciones involucradas en la fabricación se llevan a cabo normalmente de acuerdo al proceso indicado en el esquema 12 respetándose las modificaciones debidas al cambio de equipo.

Los resultados de la determinación de capacidad de proceso muestran que el proceso de encapsulado es bueno y requiere solamente supervisión normal. La variación de peso (promedio y rangos) se mantiene dentro de los límites de proceso y control durante el encapsulado.

El producto intermedio y final se encuentra dentro de especificaciones por lo que se concluye que el proceso está bajo control y es reproducible.

4. CONCLUSIONES

Se cumplieron los principales objetivos de este trabajo:

1. Se logró optimizar el procedimiento de manufactura haciéndolo más sencillo e involucrando menor número de operaciones con el consiguiente ahorro de recursos sin afectar la calidad del producto.
2. En cuanto a la reformulación para aumentar la estabilidad del producto con respecto a la disolución, los primeros resultados obtenidos muestran que aparentemente sí se logra un aumento de estabilidad al disminuir a la mitad la cantidad de tensoactivo 2 presente en la formulación, sin embargo no se puede formular una conclusión definitiva hasta obtener resultados de los posteriores estudios de estabilidad.
3. Se fijaron las condiciones óptimas del proceso, se generaron y documentaron las condiciones en que se lleva a cabo cada operación y etapa del proceso y se evaluaron las características del producto intermedio y final.
4. Se comprobó que el proceso se encuentra bajo control y que de este se obtienen productos de calidad consistente, lote a lote.

5. BIBLIOGRAFIA

- 1).-The theory and practice of industrial pharmacy. Lachman L., Lieberman H.A., Kanig J.L. Third Edition (1986). Lea and Febiger Philadelphia. Cap 25, p. 733.
- 2).-Guía de Prácticas Adecuadas de Manufactura Farmacéutica. Tercera Edición (1989). Comisión Interinstitucional de Prácticas Adecuadas de Manufactura Farmacéutica. México.
- 3).-Avances de los Trabajos del Comité de Elaboración de Guías Oficiales de Validación. Enero de 1990.
- 4).-Bases Terapéuticas de las Enfermedades Reumáticas Crónicas. Ediciones del Instituto Syntex (1977).
- 5).-Antiinflamatorios No Hormonales. Ediciones del Instituto Syntex (1985).
- 6).-Antiinflammatory Agents, Chemistry and Pharmacology. Vol. I. Edited by Scherer R.A., Whitehouse M.W. Academic Press (1974).
- 7).-Inflamación y Antiinflamatorios. Ediciones del Instituto Syntex (1981).
- 8).-Analytical Profiles of Drug Substances. Vol. 15. Edited by Klaus Florey. Academic Press (1986). p. 509-531.
- 9).-Compendio de Farmacología. Litter, Manuel. Cuarta Edición (1988). Librería "El Ateneo" Editorial. p. 634, 635.
- 10).-Validación de Procesos para Productos Farmacéuticos No Estériles. Román García F.D. Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas. Vol 18 No. 3, (1987).
- 11).-Process Validation Concepts for Drug Products. Berry, Ira N. Pharmaceutical Technology. September (1985), p. 78-82.

- 12).-Pharmaceutical Technology. Parrott, Eugene L. Third Printing (1971). Burgess Publishing Company. Minneapolis Minn.
- 13).-Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems. Ansell, Howard C., Popovich, Nicholas G. Fifth Edition. Lea and Febiger (1990).
- 14).-Pharmaceutical Process Validation. Drugs and the Pharmaceutical Sciences. Vol. 23 (1984). Edited by Loftus, Bernard T., Nash. Robert A. Marcel Dekker Inc.
- 15).-U.S. Pharmacopeia XXII, N.F. XVII. p. 1091-1092.
- 16).-Validation of Solid Oral and Topical Dosage Forms. Avallone, Henry L. Pharmaceutical Engineering, January-February (1985), p. 14-18.
- 17).-Seminarios de Validación de Metodos y Procesos. Vitrium S.A. (Mayo de 1983).
- 18).-Control Total de la Calidad. Feigenbaum, A.V. Décimoprimer Impresión, (Julio 1981). Compañía Editorial Continental S.A.
- 19).-Calidad El Secreto de la Productividad. Arrona Hdez. Felipe. 5a. Edición (1988). Editora Técnica S.A.