

128
25.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

VALIDACION DEL PROCESO DE FABRICACION
DE METOPROLOL TABLETAS

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA
P R E S E N T A ;
ANA MARIA SANTA ROSA SIERRA



MEXICO, 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

	Pág.
I. INTRODUCCION	1
II. GENERALIDADES	3
2.1. Monografía de Tartrato de Metoprolol	3
2.2. Antihipertensivos	22
2.3. Validación	27
III. PARTE EXPERIMENTAL Y RESULTADOS	34
3.1. Etapa de calificación	34
3.2. Etapa de prevalidación	61
3.3. Etapa de validación	76
IV. CONCLUSIONES	111
V. BIBLIOGRAFIA	113

1. INTRODUCCION :

Hasta hace pocos años dentro de la Industria Farmacéutica la calidad de los productos era asegurada mediante los controles que se llevan a cabo durante el proceso y en el producto a granel y terminado. En la actualidad esto no es suficiente para asegurar que los productos fabricados tienen la calidad deseada de una manera reproducible, ahora se reconoce que es necesario realizar un estricto control durante todo el proceso de manufactura para determinar las variables críticas que lo pudieran afectar, controlarlas y poder optimizar el proceso, de esta forma tener un proceso reproducible y bajo control. Es por esto que se ha puesto mayor énfasis en el concepto de Validación de Procesos y es reconocido como una parte muy importante del control de calidad en la fabricación de medicamentos.

La validación de procesos es el estudio científico por medio del cual se pone a prueba un proceso, con el objeto de determinar sus parámetros óptimos de operación y su metodología de control, para así reproducir eficazmente lote a lote un producto de acuerdo a sus atributos de calidad y especificaciones predeterminadas.

Durante la validación se demuestra que el proceso está realizando lo que se supone debe realizar.

Las razones por las que la Industria Farmacéutica lleva a cabo la validación de procesos es :

- Asegurar la calidad.
- Optimización del proceso.
- Reducción de costos.
- Cumplir con los requisitos de las Autoridades Sanitarias.

Asegurar la calidad :

Las prácticas adecuadas de manufactura y la validación de procesos, son dos conceptos que no pueden ir separados dentro del control total de calidad, si esto se aplica adecuadamente se logra fabricar medicamentos que cumplan con las características diseñadas y proporcionar al consumidor productos de óptima calidad.

Optimización del proceso :

Por medio de la validación se lleva a cabo un control del proceso para determinar las variables críticas de éste y controlarlas de tal manera que sea posible optimizarlo para obtener una máxima eficiencia manteniendo los estándares de calidad.

Reducción de costos :

La principal razón de validar un proceso es asegurar la calidad de un producto al menor costo posible.

La experiencia y el sentido común indican que un proceso validado es más eficiente. Esto implica tener un proceso documentado, basado en principios científicos y un absoluto control de todas las variables, evitando trabajar de una forma incorrecta, lo cual previene fallas que pudieran afectar al producto dando como resultado rechazos y como consecuencia reprocesos, reinspecciones, atraso en la producción, reanálisis, etc. acciones que se ven reflejadas en el costo.

Cumplir con los requisitos de las Autoridades Sanitarias :

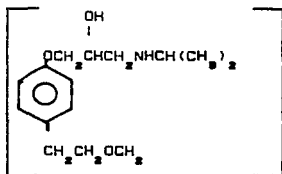
Estos son marcados por la Ley General de Salud para productos farmacéuticos y es una obligación cumplirlos.

Así el objetivo primordial de llevar a cabo la validación del proceso de manufactura de tabletas de tartrato de metoprolol es tener la seguridad de que se producirá el producto de la manera más eficaz, de acuerdo a sus especificaciones predeterminadas y atributos de calidad y sin variaciones de lote a lote.

II. GENERALIDADES :

2.1.- MONOGRAFIA DE TARTRATO DE METOPROLOL.

Fórmula Química :



Fórmula Condensada : $(C_{19}H_{25}NO_3)_x \cdot C_4H_4O_6$

Peso Molecular: 684.86

- Nombres Químicos: - Tartrato de (-) - 1 - isopropilamino - 3 - p (2 - metoxietil) fenoxipropanol - 2.
- Tartrato de 2 - propanol, 1 - [4 - (2 - metoxietil) fenoxi] - 3 - [(1 - metiletil) amino] - (-), [R - (R*, R*)] -2, 3 - dihidroxi - butanodioato.
- Tartrato de 1 - (isopropilamino) - 3 - [p - (8 - metoxietil) - fenoxi] - 2 - propanol.

Apariencia, Color y Olor: Polvo cristalino blanco, virtualmente inodoro.

PROPIEDADES FISICAS:

1.- Espectro de Absorción Ultravioleta:

Las longitudes de onda de máxima absorción y las absortividades molares de la absorción ultravioleta del tartrato de metoprolol en varios solventes se enlistan en la siguiente tabla, y en la figura No. 1 se presenta su espectro de absorción.

SOLVENTES	λ max (nm)	$\epsilon \times 10^3$
HCl 0.1N	221	19.50
	274	2.83
	281	2.31
Agua	223	23.40
	274	3.60
	280	2.94
NaOH 0.1N	223	24.00
	274	3.66
	280	3.00
Metanol	223	21.50
	276	3.11
	282	2.66
Cloroformo	277	3.36
	283	2.86

TABLA I

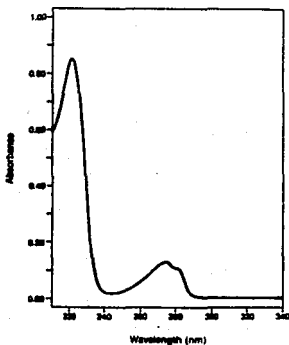


Figura No. 1 : Espectro de absorción ultravioleta de tartrato de metoprolol en HCl 0.1N.

2.- Espectro de Absorción Infrarroja.

El espectro de absorción infrarroja de tartrato de metoprolol se presenta en la figura 2. Las bandas de absorción consistentes con su estructura se indican en la siguiente tabla :

NUMERO DE ONDA (cm^{-1})	ASIGNACION
3600 - 2300	- NH_2 , -OH, CH alifático y aromático.
1580	Sal de ácido carboxílico.
1580, 1515	Anillo aromático.
1250, 1015	Eter aromático.
1180	Grupo isopropílico.
1100	Eter alifático, alcohol secundario.
820	Benceno 1, 4 disustituido.

TABLA II

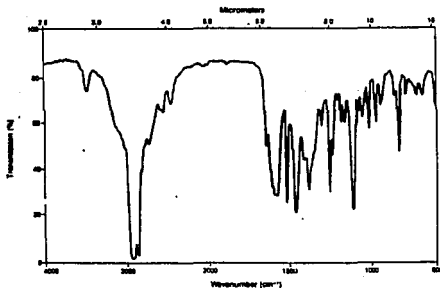


Figura No. 2 : Espectro de absorción infrarroja de tartrato de metoprolol.

3.- Espectro de Resonancia Magnética Nuclear Protónica.

Los cambios químicos, multiplicidades y asignaciones del espectro de RMN de tartrato de metoprolol están dados en la siguiente tabla y su espectro en la figura No. 3.

POSICION DEL PROTON	CAMBIO QUIMICO (ppm)	NUMERO DE PROTONES	MULTIPLICIDAD
1	1.53	12	Doblete
2	2.80	4	Triplete
3	3.13 - 3.31	6	Ancha
4	3.32	6	Singlete
5	3.53	4	Triplete
6	3.95	4	Ancha
7	4.40	4	Singlete y ancha
8	6.77	4	Aromático o-sustituido
9	7.07	4	Aromático o-sustituido
10	7.25	8	Ancha; inter- cambiables.

TABLA III

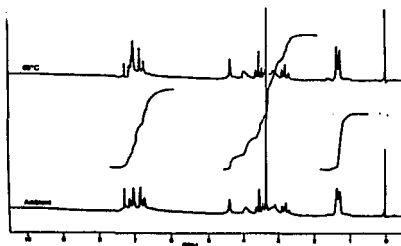


Figura No. 3: Espectro de resonancia magnética nuclear protónica de tartrato de metoprolol a temperatura ambiente (trazo inferior) y a 60°C (trazo superior).

4.- Espectrometría de Masas.

El espectro de masas de tartrato de metoprolol es el espectro de la base libre resultante de su disociación térmica cuando el compuesto es vaporizado. Los fragmentos prominentes y la relación masa / carga se enlistan en la siguiente tabla y el espectro se presenta en la figura No. 4.

m / e	FRAGMENTO
268, 267	$[M + H]^+$, M^+ (Base libre)
252	$[M - CH_2]^+$
152	$[HO-\text{C}_6\text{H}_3(\text{OH})-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2]^+$
116	$[CCH_2CHCH_2NHCH(CH_2)_2]^+$
107	$[HO-\text{C}_6\text{H}_3-\text{CH}_2]^+$
102	$[HOCHCH_2NHCH(CH_2)_2]^+$
77	$C_6H_5^+$
72	$CH_2 = NHCH(CH_2)_2$
45	$CH_2 = O = CH_2$
30	$CH_2 = NH_2$

TABLA IV

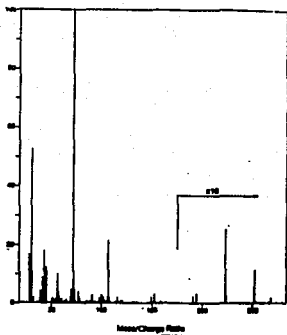


Figura No. 4 : Espectro de masas de tartrato de metoprolol.

5.- Espectro de Fluorescencia.

Una solución de tartrato de metoprolol en agua o metanol exhibe fluorescencia cuando es excitada con luz ultravioleta.

El espectro de emisión muestra un máximo de absorción a 298 nm y un campo cuántico de aproximadamente 0.3.

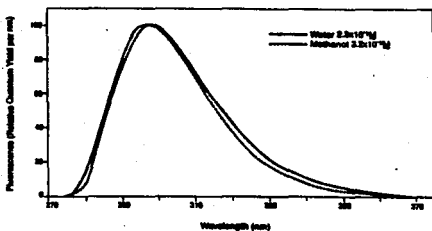


Figura No. 5 : Espectro de fluorescencia de tartrato de metoprolol.

6.- Rotación Óptica:

El tartrato de metoprolol contiene tres átomos de carbono asimétricos: uno en la posición 2-propanol de la base y otros dos en la porción de la molécula del ácido tartárico. El ácido tartárico natural ópticamente activo es utilizado para preparar tartrato de metoprolol y así las soluciones del compuesto exhiben rotación óptica aún cuando la porción básica de la molécula es racémica. La rotación específica determinada a 20°C en una solución acuosa al 2 % de tartrato de metoprolol utilizando una línea de Sodio $[\alpha]_D^{20}$, está entre +6.5° y +10.5°. Se ha reportado un valor de +8.5° para una muestra típica de tartrato de metoprolol.

7.- Punto de Fusión.

El tartrato de metoprolol funde en un intervalo de 1 - 2°C entre 120 - 123°C.

8.- Barrido Diferencial de Calorimetría.

La curva del barrido diferencial de calorimetría exhibe una endoterma de fusión puntiaguda en una temperatura de inicio de 115°C y el pico a 122.3°C. El valor obtenido del calor de fusión para una muestra de tartrato de metoprolol con una pureza del 98.9 % determinado por barrido diferencial de calorimetría es de 18.700 cal / mol.

La curva se presenta en la figura No. 6.

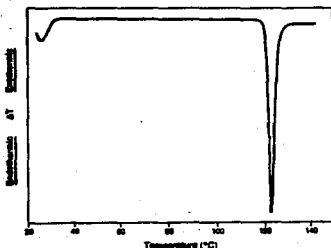


Figura No. 6 : Barrido diferencial de calorimetría de tartrato de metoprolol.

9.- Análisis Termogravimétrico.

El análisis termogravimétrico de tartrato de metoprolol presenta una pérdida de peso de menos de 0.5 % entre temperatura ambiente y 135°C.

10.- Difracción de Rayos X.

El poder de difracción de rayos X para el metoprolol se obtuvo en un difractómetro Diano modelo 8535 utilizando la línea CuK α (1.542 Å) como fuente de radiación; con filtro de Ni. El espectro se presenta en la figura No. 7.

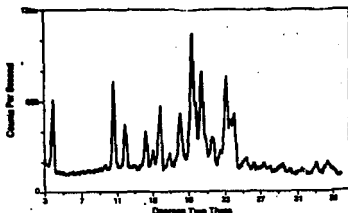


Figura No. 7 : Poder de difracción de Rayos X de tartrato de metoprolol.

11.- Constante de Disociación.

Los datos obtenidos para la constante de disociación para la amina secundaria de tartrato de metoprolol por titulación potenciométrica se dan a continuación :

pka	CONDICIONES
8.9	0.2
9.68	0.02
9.5	0.2

TABLA V

12.- Solubilidad.

La solubilidad aproximada de tartrato de metoprolol en diferentes solventes se presenta a continuación:

SOLVENTE	SOLUBILIDAD (mg / ml)
Agua	1000
Metanol	500
Cloroformo	496
Acetona	1.1
Acetonitrilo	0.89
Hexano	0.001

TABLA VI

13.- Isoterma de Absorción de Agua.

El tartrato de metoprolol es un compuesto higroscópico a humedades altas. La isoterma de absorción de agua a 25° C indica que el compuesto rápidamente absorbe agua a humedades más altas de 70 % e inversamente desorbe agua cuando la humedad relativa decrece. No se ha observado cambio en su forma cristalina.

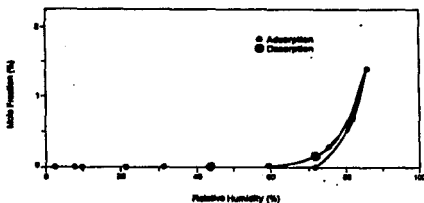


Figura No. 8 : Isoterma de absorción de agua de tartrato de metoprolol a 25°C.

14.- Coeficiente de Distribución.

Los datos del coeficiente de distribución, expresados como la concentración en la fase orgánica dividida entre la concentración en la fase acuosa, se indican en la siguiente tabla:

FASE ORGANICA	FASE ACUOSA	COEFICIENTE DE DISTRIBUCION
1 - Octanol	Solución amortiguadora de fosfatos 0.067 M, pH 7.4	0.587
1 - Octanol	Solución amortiguadora de fosfatos 0.067 M, pH 7.4 con NaCl 0.9 %.	0.665
Hexano	Solución amortiguadora de fosfatos 0.067 M, pH 7.4	0.0040
Hexano	Solución amortiguadora de fosfatos 0.067 M, pH 7.4 con NaCl 0.9 %	0.0047
Cloroformo	Solución 0.1 M de NaOH	542.0
Cloroformo	Solución 0.1 M de HCl	0.0040

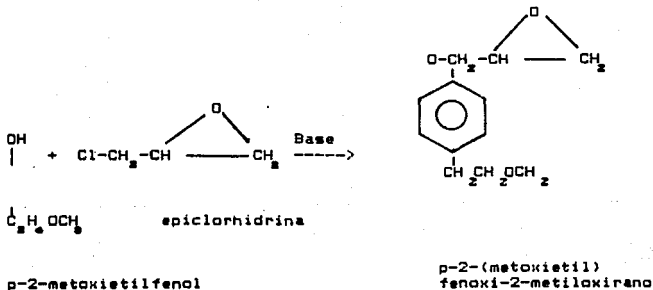
TABLA VII

SINTESIS :

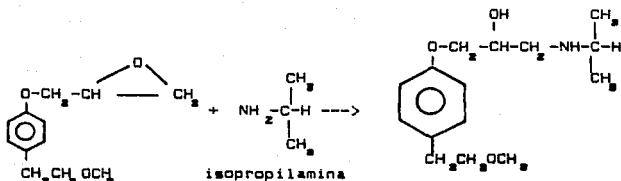
La obtención del tartrato de metoprolol se lleva a cabo de la siguiente forma:

- 1.- Se hace reaccionar el p-2-metoxietil-fenol con epiclorhidrina. La reacción se lleva a reflujo durante 5 horas, obteniéndose un éter epóxico p-2-(metoxietil)fenoxi-2-metiloxirano.
- 2.- El éter epóxico se hace reaccionar con isopropilamina, la mezcla se mantiene durante 8 horas a 120°C, obteniéndose : 1-(isopropilamino)-3-[p-(2-metoxietil-fenoxi)]-2-propanol. (metoprolol).
- 3.- Al metoprolol se adiciona ácido tartárico dando como resultado el tartrato de metoprolol.

1.



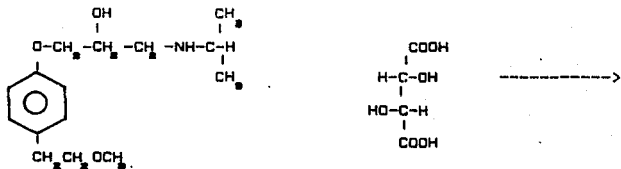
2.-



p-2-(metoxietil)
fenoxi-2-metiloxirano

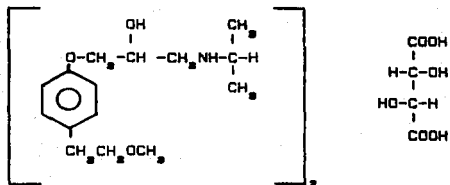
1-(isopropilamina)-3-
p-(2-metoxietil)-feno-
xi-2-propanol

3.-



metoprolol

ácido tartárico



tartrato de metoprolol

ESTABILIDAD :

1.- Estabilidad en estado sólido.

El tartrato de metoprolol almacenado a temperatura ambiente y a 35°C durante cinco años es física y químicamente estable.

Después de almacenamiento a 50°C por más de 30 meses, no presenta degradación, el único cambio observado es que el material llega a perder ligeramente el color blanco.

A bajas temperaturas y a intervalos de tiempos cortos con una temperatura de 50°C, cambia completamente su color. Bajo humedad alta es higroscópico y rápidamente absorbe agua a humedades relativas mayores de 70 %, sin embargo, al secarse y hacer un análisis, se encuentra que el compuesto retiene su integridad química y física.

2.- Estabilidad en solución.

No se observa cambio químico en soluciones de tartrato de metoprolol en soluciones amortiguadoras a valores de pH de 4, 7 y 9, almacenadas por 10 días a 60°C. Las soluciones de tartrato de metoprolol en HCl 0.1N, solución amortiguadora a pH 7 y NaOH 0.1N y puestas a reflujo durante 20 horas, no presentan evidencia de cambio químico. Ampolletas que contienen solución acuosa de tartrato de metoprolol, 1 mg / ml, y cloruro de sodio al 0.9 % almacenadas durante 77 meses a temperatura ambiente y a 50°C no muestran cambio químico.

3.- pH.

En solución acuosa 1 : 10 es entre 6 y 7.

METODOS ANALITICOS :

1.- Análisis elemental.

La composición elemental de una muestra típica de tartrato de metoprolol es la siguiente :

ELEMENTO	% TEORICO	% OBSERVADO
Carbono	59.63	59.90
Hidrógeno	8.24	8.23
Nitrógeno	4.09	4.06

2.- Titulación no acuosa.

El tartrato de metoprolol puede ser titulado en ácido acético glacial con solución 0.1N de ácido perclórico en ácido acético glacial o dioxano. El punto final se determina potenciométricamente utilizando electrodos de calomel y vidrio conteniendo ácido acético glacial saturado con cloruro de litio.

Cada ml de solución 0.1N de ácido perclórico es equivalente a 34.24 mg de tartrato de metoprolol.

Se ha utilizado para determinar tartrato de metoprolol una titulación potenciométrica con solución 1M de hidróxido de sodio en un sistema de dos fases acuosas y solución 0.1M de pentaclorofenol en cloruro de metileno.

3.- Cromatografía de capa fina.

Para la identificación y determinación de tartrato de metoprolol se han desarrollado diferentes sistemas.

Sistema 1.

Absorbente : Placa de vidrio con sílica gel de 250 μ m.

Solvente : Cloroformo (bajo atmósfera de NH_3).

Cámara : Forrar la cámara con papel filtro y saturarla durante 1.5 horas conteniendo el solvente y varios vasos de precipitado cada uno con 45 ml de hidróxido de amonio concentrado.

Sistemas de detección.

- Cloro gaseoso - almidón: Secar la placa hasta que el olor de amoníaco no sea perceptible y colocarla en una cámara de cloro gaseoso (adicionar 5 ml de HCl 5N a un vaso de precipitado conteniendo 0.5 g de permanganato de potasio) por un minuto.
- Aerear la placa durante varios minutos y rociar con el reactivo detector: Mezclar 3 ml de etanol con 10 ml de solución de yoduro de potasio, (1 g en 100 ml de agua) y 10 ml de solución de almidón, (3 g de almidón soluble triturado en 10 ml de agua fría y adicionar a 90 ml de agua hirviendo con agitación constante).
- Dicromato de potasio-Ácido sulfúrico: Secar la placa con aire caliente por 10 minutos y rociar con reactivo detector: (20 ml de ácido sulfúrico concentrado a 90 ml de agua conteniendo 0.5 g de dicromato de potasio).

Secar a 120°C durante 10 minutos y visualizar la placa fría bajo una longitud de onda de 366 nm de luz ultravioleta.

- Anisaldehído: Secar la placa con aire caliente durante 2 - 3 minutos y rociar con reactivo de anisaldehído recién preparado, (0.5 ml de anisaldehído en 10 ml de ácido acético glacial, 85 ml de metanol y 5 ml de ácido sulfúrico concentrado).

Secar a 100°C durante 20 minutos y visualizar a la luz ultravioleta a 366 nm o a la luz del día.

Determinación cuantitativa.

Sistema I.

Extraer el tartrato de metoprolol de su forma dosificada con cloroformo-metanol (1 : 1) y aplicar una porción de una solución equivalente a 2 mg de tartrato de metoprolol en una placa con sílica gel conteniendo un indicador fluorescente, junto con una banda de solución de estándar de tartrato de metoprolol. Correr el cromatograma, secar la placa y remover las zonas de sílica gel que contienen el metoprolol de la muestra y el estándar, después de visualizar en luz ultravioleta a 254 nm

Eluir la muestra de la sílica gel con solución 0.1N de amoníaco etanólico y cuantificarla por espectroscopia ultravioleta.

Sistema II.

Cloroformo : metanol (95 : 5); cámara saturada con el solvente y

atmósfera de amoníaco; sílica gel F₂₅₄; detección con anisaldehído o clorotolidina.

Sistema III.

Metanol - etilacetato (40 : 20); sílica gel F₂₅₄; detección con anisaldehído.

Sistema IV.

1 - butanol : ácido acético glacial : agua (71 : 7 : 22); sílica gel con indicador fluorescente; detección con vapores de yodo o luz ultravioleta a 254 nm.

Sistema V.

Metanol : etil : acetato : dietilamina (60 : 35 : 5); sílica gel con indicador fluorescente, detección con vapores de yodo o luz ultravioleta a 254 nm.

Sistema VI.

Benceno : metanol (1 : 1); sílica gel F₂₅₄; detección con anisaldehído.

Sistema VII.

Benceno : metanol : ácido acético glacial (30 : 30 : 5); sílica gel F₂₅₄; detección con anisaldehído.

4.- Cromatografía de gases.

Para la determinación de tartrato de metoprolol a partir de su forma dosificada por cromatografía de gases se utiliza el siguiente sistema:

Columna de vidrio de 210 cm de largo por 3 mm de diámetro interno, empacada con OV-101 al 3 % en Chromosorb WHP (Malla 100 - 120).

Temperaturas :

 Inyector : ± 250°C

 Columna : ± 210°C

 Detector : ± 310°C

Acarreador : Nitrógeno con una velocidad de 45 ml / minuto.

Detección : Ionización de flama del derivado trimetilsilil de metoprolol, preparado con bis (trimetilsilil)-trifluoroacetamida.

5.- Cromatografía de líquidos de alta resolución.

Para la determinación de tartrato de metoprolol y compuestos relacionados en diferentes muestras se utiliza el siguiente sistema.

Columna Bondapak C (30 cm por 3.9 mm de diámetro interno).

Fase móvil : Mezcla de metanol 550 ml y agua 470 ml, conteniendo 961 mg de sal sódica del ácido 1-pentanosulfónico (monohidratado), 82 mg de acetato de sodio anhidro y 0.57 ml de ácido acético glacial.

Velocidad de flujo : 1 ml / minuto.

Detección : Absorción ultravioleta a 254 nm.

Estándar interno : Hidroxicloruro de oxprenolol.

6.- Espectrofotometría ultravioleta.

- a) Extraer el tartrato de metoprolol de su forma dosificada con solución 0.1N de HCl, alcalinizar y extraer con cloroformo y cuantificar por espectrofotometría ultravioleta.
- b) Disolver la sustancia activa en agua y diluir con solución amortiguadora de fosfatos pH 6.5. Extraer el metoprolol con cloruro de metileno como un par iónico de picrato y medir espectrofotométricamente a una longitud de onda aproximadamente de 347 nm. [6].

FARMACOLOGIA :

El tartrato de metoprolol es un agente antihipertensivo del tipo antagonista Beta₁-adrenérgico selectivo, desprovisto de actividad simpaticomimética intrínseca. Su selectividad es la base de su ventaja terapéutica potencial sobre agentes menos selectivos, en virtud de tal selectividad reduce la presión arterial y el consumo de oxígeno del miocardio.

Disminuye e inhibe el efecto estimulante de las catecolaminas en el corazón, lo que da lugar a una reducción de la frecuencia cardíaca, de la contractilidad cardíaca y del gasto cardíaco; aumenta la resistencia de los vasos periféricos, que se normaliza o incluso desciende en el curso del tratamiento prolongado; disminuye el flujo sanguíneo a todos los tejidos excepto

el cerebro.

En la angina de pecho reduce el número y la gravedad de la crisis. Regula la frecuencia cardíaca en caso de taquicardias supraventriculares, fibrilación auricular y extrasístoles ventriculares. [9].

FARMACOCINETICA.

Absorción, distribución y excreción.

El tartrato de metoprolol se absorbe con rapidez y eficiencia en el tracto gastrointestinal, está sujeto a efecto de primer paso en el hígado y solo alrededor del 40 % del fármaco llega a la circulación sistémica.

La concentración plasmática máxima se alcanza entre hora y media y dos horas. Su tiempo de vida media en el plasma es de 3 a 4 horas. Se metaboliza ampliamente en el organismo por el sistema hepático de la monooxigenasa y sólo se recupera un 10 % sin modificaciones en la orina.

Toxicidad y efectos secundarios.

Causa cierta reducción del volumen respiratorio forzado en pacientes asmáticos. Se ha producido exacerbación de los síntomas respiratorios en pacientes asmáticos que recibieron dosis relativamente altas de este fármaco.

Estas personas no deben tratarse con metoprolol excepto si la broncoconstricción se controla simultáneamente con un agonista Beta₂ adrenérgico y otro fármaco antiasmático.

Reduce la actividad plasmática de renina en pacientes hipertensos y en sujetos normales, e inhibe el aumento de actividad plasmática de renina normalmente inducidos por el stress cardiovascular. Hay algunas pruebas de que el metoprolol puede deteriorar la tolerancia a la glucosa en los pacientes diabéticos y quizá en los individuos normales, implicando que la liberación de insulina medida por betarreceptores se inhibe hasta cierto punto con este fármaco.

Si hay hipoglucemia en un paciente diabético el metoprolol

puede enmascarar algunos de los signos a causa de la inhibición de la taquicardia refleja asociada.

Los efectos secundarios más comunes propios de la administración de metoprolol son fatiga, cefalea, mareo e insomnio. Estos efectos no son generalmente lo bastante graves para exigir la suspensión del tratamiento. [9].

DOSIS.

100 a 200 mg al día en 2 tomas diarias y puede aumentarse gradualmente hasta un máximo de 450 mg por día, lo que depende de la respuesta. [9].

2.2.- ANTIHIPERTENSIVOS.

Se entiende por hipertensión arterial a la elevación persistente de la presión sanguínea sistólica y/o diastólica.

La tensión arterial normal es el resultado de un sistema regulador sumamente complejo y de interrelaciones muy sutiles entre diversos factores y mecanismos fisiológicos compensatorios. El centro que regula la tensión arterial es el centro vasomotor, localizado en el cerebro y perteneciente al sistema nervioso vegetativo. La presión sanguínea existente en un momento dado es registrada por los barorreceptores que se encuentran en las arterias, el seno carotídeo, el arco de la aorta, la aurícula derecha y el ventrículo izquierdo del corazón. Según sean las informaciones que éstos transmitan, el centro vasomotor pone en marcha los cambios necesarios para modificar la presión arterial a través del volumen - minuto cardíaco y la resistencia periférica de las arteriolas.

Los órganos importantes, además del cerebro, para mantener la presión arterial normal son el corazón con su volumen de expulsión, los vasos que oponen cierta resistencia a la sangre circulante y los riñones, que regulan el volumen plasmático y el balance de electrolitos, en especial del sodio. Además los riñones también pueden formar renina, sustancia de efecto hipotensivo directo.

El sistema renina - angiotensina desempeña un papel muy importante en la regulación del equilibrio de líquido y electrolitos, la presión y el volumen sanguíneo a través de la hormona circulante angiotensina II.

Si se producen trastornos en los sistemas de regulación de la presión arterial, dá como resultado un aumento de ésta. Esto se lleva a cabo de dos maneras : al incrementarse la cantidad bombeada por el corazón, (aumento del volumen - minuto cardíaco), o al bombear el mismo volumen de sangre a través de las arteriolas estrechadas, (mayor resistencia periférica).

La hipertensión puede clasificarse atendiendo a la etiología en :

- 1.- Hipertensión primaria o esencial : La sufren el 80 % de los pacientes hipertensos, en la mayoría de los casos no es posible averiguar el factor desencadenante.

2.- Hipertensión secundaria o sintomática: Se ha comprobado que ciertas afecciones orgánicas son la causa desencadenante, como son afecciones renales, endócrinas, cardiovasculares, metabólicas o neurógenas, así como durante la gestación. [10].

Se han descubierto numerosos factores que participan en la aparición de la hipertensión arterial, entre los que se encuentran la herencia, constitución, alimentación y factores neurógenos.

Entre los distintos factores que provocan la hipertensión existe una hipótesis en la que se explica que en el paciente hipertenso se produce un trastorno del balance electrolítico, es decir, aumenta ligeramente la concentración intracelular de sodio en las paredes vasculares, lo cual modifica la excitabilidad de la musculatura vascular. Las arteriolas periféricas responderían a los estímulos vasoconstrictores normales que parten continuamente del centro vasomotor con estrechamiento de la resistencia periférica más pronunciada que en una persona sana.

Los agentes antihipertensivos son aquellos fármacos que tienen influencia sobre la presión arterial, cuando se presenta una elevación de la presión sanguínea. Los diversos agentes antihipertensivos disponibles ejercen sus efectos interfiriendo con la interacción de tres sistemas, los cuales son: los centros nerviosos más altos, el sistema nervioso simpático y el músculo liso vascular con el líquido extracelular que lo rodea, para así efectuar una reducción en la resistencia vascular periférica y/o gasto cardíaco.

En la primera mitad de este siglo no existían fármacos adecuados para el tratamiento de la hipertensión. Los médicos tenían que recurrir al uso de sangrías, purgantes salinos, yoduro de potasio, nitritos, xantinas y ocasionalmente los alcaloides del veratro.

Se dió nuevo enfoque en la búsqueda de agentes antihipertensivos cuando Louis Goodman demostró que la N,N-dibencilo cloro etilamina, (dibenamida), bloqueaba la acción constrictora de la adrenalina y la noradrenalina en el músculo arterial y Acheson y Moe descubrieron que el tetraetilamonio, actúa como un agente bloqueador ganglionar, dando por resultado una disminución en la

transmisión de los impulsos simpáticos al músculo arterial. De esta forma se dió la pauta para la búsqueda de más agentes antihipertensivos, logrando la introducción de la clorotiazida, la guanetidina y el bretilio que son agentes bloqueadores simpáticos selectivos y la α -metildopa que es inhibidor de la dopadescarboxilasa.

En la actualidad se recomienda un plan terapéutico escalonado, para lo que se requiere básicamente tres tipos de antihipertensivos con puntos de ataque distintos, estos son :

- Diuréticos.
- Vasodilatadores.
- Betabloqueadores.

Diuréticos.

Los diuréticos son agentes que no solo tienen efectos antihipertensivos cuando se utilizan solos sino que intensifican la eficacia de prácticamente todos los otros agentes antihipersentivos. El diurético disminuye primero el volumen extracelular y el gasto cardíaco; durante la terapia prolongada el efecto hipotensivo se mantiene, debido a la menor resistencia vascular y el volumen extracelular y el gasto cardíaco retorna a los valores previos al tratamiento.

Actúan principalmente en la porción proximal del túbulo distal del riñón al inhibir la reabsorción de Na^+ y Cl^- . En consecuencia aumenta la excreción y reduce la cantidad de sodio en el organismo, descienden el volumen del líquido intersticial, disminuye el volumen plasmático. La disminución de la presión sanguínea en este período se explica por la disminución en el gasto cardíaco, disminuye también la respuesta de la musculatura vascular a los estímulos presores. Después de 1 a 4 semanas de iniciado el tratamiento, el volumen plasmático y el gasto cardíaco regresan a sus valores previos y la disminución de la presión arterial se debe entonces a dilatación arteriolar, esto no solo se debe a pérdida de sodio o potasio, sino a algún desplazamiento iónico indefinido en el músculo liso de los vasos sanguíneos.

Vasodilatadores.

Los agentes vasodilatadores producen un aumento en la frecuencia cardíaca, aumento en el volumen minuto cardíaco, aumento del volumen plasmático y concentración de Na^+ y aumento en el sistema renina - angiotensina - aldosterona, (este sistema es un elemento importante de los mecanismos interrelacionados que regulan la hemodinámica y el equilibrio de agua y electrolitos); por mecanismo de contrarregulación. Los vasodilatadores del tipo de la hidralazina relajan directamente la musculatura y dan lugar a una dilatación de los vasos, sobre todo de las arteriolas, con lo que disminuye la resistencia periférica y se normaliza la presión arterial elevada.

Por esta razón los vasodilatadores del tipo de la hidralazina se emplean preferentemente asociados con betabloqueadores y diuréticos, método que permite obtener un mejor provecho del potencial antihipertensor de los vasodilatadores.

Betabloqueadores.

Los agentes betabloqueadores betaadrenérgicos se usan ampliamente para el tratamiento de la hipertensión. Los efectos más importantes de estos compuestos se ejercen sobre el sistema cardiovascular, debido principalmente a acciones sobre el corazón. En muchos casos proporcionan una buena compensación de la presión arterial prácticamente sin efectos secundarios.

Los betabloqueadores despliegan un efecto cardioprotector por lo que impiden que el corazón sufra las consecuencias de una hiperestimulación simpaticoadrenérgica. Los efectos cardíacos del bloqueo se reflejan a menudo en cambios de la excreción de sodio. El cuadro diurno normal se invierte, como en los pacientes con moderada insuficiencia del miocardio, y hay un lento ajuste a un nuevo estado basal o de equilibrio con aumento del sodio total del organismo y volumen del líquido extracelular. Estos efectos son más evidentes en los pacientes con alguna insuficiencia preexistente del miocardio. En algunos pacientes con severa enfermedad cardíaca, el bloqueo puede causar acumulación progresiva de sodio y agua, edema y franca insuficiencia cardíaca congestiva. Estos efectos sobre la excreción de sodio resultan probablemente de cambios hemodinámicos

intrarrenales que forman parte de la adaptación al menor gasto cardíaco. La magnitud del efecto parece ser paralela a la dependencia del corazón con respecto a la estimulación adrenérgica para mantener una función adecuada.

Los principales efectos de los betabloqueadores sobre el corazón son:

- Disminución de la frecuencia cardíaca.
- Disminución de la contractilidad.
- Disminución de la necesidad de energía u oxígeno por parte del corazón.
- Disminución del volumen - minuto cardíaco.

Los efectos extracardíacos de los betabloqueadores consisten en reducir la liberación de renina en los riñones, influye sobre la lipólisis y glucogenólisis, así como en producir broncoconstricción y vasoconstricción en lugar de dilatación.

2.3.- Validación.

Los orígenes de validar desde el punto de vista regulatorio se localizan en Estados Unidos y se remontan a la década de los 70's a través de los aspectos regulatorios asociados con las Prácticas Adecuadas de Manufactura. En esos años se deseó verificar en forma documentada, la confiabilidad de las técnicas analíticas. En la revisión de las normas para las Prácticas Adecuadas de Manufactura de 1974, la Administración de Fármacos y Alimentos (FDA), menciona por primera vez el concepto de validación de procesos.

El 20 de marzo de 1981 en una conferencia de la Asociación Farmacéutica Americana se mencionó que la validación no tenía una fecha precisa de su inicio, pero se afirmó que su evolución se había llevado a cabo durante los 5 años anteriores. Sin embargo se aseguró que la validación siempre había sido un requisito, cuando menos desde que las Prácticas Adecuadas de Manufactura de 1963 fueron adoptadas por los fabricantes de medicamentos.

El 11 de octubre de 1974 Ted Byers presentó un documento titulado "Diseño para la Calidad", en el cual se mencionaba que la FDA estaba dando una mayor atención a la exactitud de un proceso para la manufactura de un producto farmacéutico, la palabra validación no fue utilizada, sin embargo, se presentó el concepto.

El 16 de junio de 1978 se discutieron las bases para los requisitos legales de la validación de proceso. Dado el interés despertado por el tema, la FDA decidió establecer en un sentido general directrices de tipo informativo sobre la validación de procesos farmacéuticos.

Es entonces cuando se decidió incluir una definición del concepto de validación de proceso y explicarlo adecuadamente en los reglamentos oficiales. La última revisión de las Prácticas Adecuadas de Manufactura publicada en 1978 exigió específicamente la validación de procesos.

En marzo de 1983 la FDA por primera vez publicó un documento escrito titulado "Principios Generales de la Validación de Procesos".

La validación de procesos ha sido reconocida desde entonces

como una parte valiosa del Control de Calidad en la fabricación de medicamentos. [7].

La validación es el estudio científico por medio del cual se pone a prueba un proceso, con el objeto de determinar sus parámetros óptimos de operación y su metodología de control, para así reproducir eficazmente lote a lote un producto de acuerdo a sus especificaciones predeterminadas y atributos de calidad. Durante la validación se demuestra que el proceso está realizando lo que se supone debe de realizar.

Actualmente dentro de la industria farmacéutica una de las etapas de mayor importancia en la fabricación de medicamentos, es la validación del proceso ya que mediante esta se determinan las variables por controlar con el objeto de garantizar la fabricación consistente de un producto.

El objetivo de la validación es fabricar productos que cumplan los requisitos de calidad al costo más bajo posible.

Un programa de validación puede ser descrito convenientemente en tres fases secuenciales:

- Fase de Calificación.
- Fase de Prevalidación.
- Validación.

FASE DE CALIFICACION.

Antes de llevar a cabo la fase de prevalidación se efectúa la fase de calificación, que consiste en la evaluación de cada uno de los elementos importantes del proceso, como son :

- Procedimiento de operación: Deben ser específicos de cada operación y estar actualizados. Estos incluyen :
 - Manejo y limpieza de equipos.
 - Recepción, manejo, surtido, muestreo y aprobación o rechazo de materias primas.
 - Manejo, muestreo y aprobación o rechazo de producto intermedio y graneles.
- Controles en proceso : Determinación de pruebas físicas, inspección de surtido de materia prima, limpieza de áreas y equipos.

- Especificaciones : Verificar que las especificaciones (límite de aceptación, potencia, humedad), de materias primas, producto intermedio y producto terminado se encuentren actualizadas.

Los métodos analíticos utilizados deben estar validados y deben cumplir con las siguientes características:

- Sensible.
- Lineal.
- Exacto.
- Preciso.
- Reproducible.
- Específico.
- Equipos e instrumentos: Verificar que los equipos e instrumentos se encuentren calibrados. Determinar su capacidad y velocidad de trabajo.
- Personal : Se verifica que el personal involucrado en el proceso de fabricación haya recibido capacitación en Prácticas Adecuadas de Manufactura y procedimientos de operación.
- Caracterización de Materias Primas : Esta es una de las etapas iniciales en la validación de procesos e incluye principios activos y excipientes, los cuales son sometidos a las pruebas farmacopéicas indicadas para cada uno de ellos y una vez que son aprobados se lleva a cabo su caracterización. En la caracterización de materias primas se evalúan algunas características físicas, tales como morfología, tamaño de partícula, área de superficie, densidad, propiedades de flujo, color, solubilidad.

El tamaño de partícula está directamente relacionado a variables como el flujo, uniformidad de mezclado, solución granulante, compresibilidad y eficiencia del lubricante, por lo que es necesario que sea controlado para obtener una distribución de tamaño de partícula adecuada.

Para obtener un mezclado uniforme del principio activo con los demás excipientes de la formulación es necesario que exista compatibilidad entre ellos en términos de tamaño de partícula, densidad y forma.

Las irregularidades que se presenten durante el mezclado

tendrán consecuencias en la uniformidad de contenido del producto terminado. Otra característica importante que puede afectar negativamente es el no controlar la distribución del tamaño de partícula, es el volumen de la solución granulante necesaria para producir una masa debidamente aglomerada. Cuando los polvos se encuentran finamente divididos es necesaria mayor cantidad de solución granulante, cuando son más gruesos la cantidad de solución granulante es menor.

Los controles que se llevan a cabo en esta etapa se realizan tanto para el principio activo como para los excipientes de la formulación, por pequeña que sea la cantidad a utilizar.

Todas las pruebas que se llevan a cabo para la caracterización de los principios activos y excipientes deben ser documentadas. Hay que tomar en cuenta los siguientes puntos durante esta etapa :

- 1.- Cada materia prima debe ser caracterizada muestreando varios lotes diferentes, los lotes deben ser seleccionados de manera que sean representativos y que se encuentren dentro de especificaciones.
- 2.- Dependiendo de la materia prima, se debe de evaluar la estabilidad física, química ó microbiológica. Esto es especialmente importante para materiales líquidos ó semisólidos donde la interacción con el contenedor ó permeabilidad de este al aire y la humedad pudieran tener un efecto nocivo sobre la materia prima.
- 3.- Una vez que se tienen las muestras de las materias primas y que se encuentran dentro de especificación y se conoce su estabilidad pueden ser utilizadas para la manufactura del producto farmacéutico.
- 4.- La etapa final de la caracterización de materias primas debe involucrar una inspección al proveedor para revisar su proceso de manufactura y sus procedimientos de control. [7].

FASE DE PREVALIDACION.

En la etapa de prevalidación, se supervisa la fabricación de tres lotes diferentes en todas sus etapas, se verifica que cada uno

de los pasos se realizan como lo indica la orden de fabricación. Ésto se hace con el fin de optimizar el proceso y fijar límites de cada uno de los pasos críticos y así asegurar la credibilidad de los datos obtenidos y su evaluación.

En esta etapa se conoce el comportamiento a nivel de producción :

Los pasos a seguir en esta etapa son los siguientes :

- Verificar el surtido de materias primas.
- Verificar que se realice la limpieza de equipo, áreas y personal.
- Verificar que se sigan cada uno de los pasos del proceso como lo indica la orden de fabricación.
- Determinar los puntos de muestreo y en qué etapa se realizan.
- Llevar a cabo el muestreo y la cuantificación del fármaco en los diferentes pasos del proceso para conocer la homogeneidad del producto.
- Determinar los pasos críticos y llevar a cabo un control adecuado a éstos.
- Optimizar el proceso.

VALIDACION.

La validación debe iniciarse desde la fase de desarrollo de un nuevo medicamento en donde se definen las características de calidad del producto y se determinan los factores esenciales que lo afectan y controlan, se continúa durante el desarrollo del proceso y durante la manufactura del producto a escala de producción. Durante estas etapas es recolectada toda la información generada y evaluada para determinar cuáles son los parámetros críticos en el proceso y así demostrar que el proceso está bajo control.

La etapa de validación incluye lo siguiente :

- Verificar que se cumplan cada una de las etapas del proceso sin modificaciones.
- Tomar muestras en los pasos críticos.
- Analizar las muestras.
- Evaluar y verificar el tamizado, el mezclado, la granulación, secado, humedad, evaluación de la capacidad del proceso, rendimientos.

- Documentar la información generada.
- Elaborar un reporte de los resultados obtenidos.
- Determinar si el proceso se encuentra bajo control.

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

- Contenido de humedad como granulado seco.
- Desintegración o disolución.
- Friabilidad de las tabletas.
- Variación de peso.
- Distribución del tamaño de partícula del granulado.

Dependiendo de las circunstancias en las que se lleve a cabo la validación de proceso se puede clasificar en :

- Validación prospectiva.
- Validación concurrente.
- Revalidación.
- Validación retrospectiva.

La validación prospectiva se refiere a comprobar que a través de un proceso determinado, se obtienen productos con la calidad diseñada. Se efectúa en base a un documento denominado protocolo de validación, que es emitido por el departamento de desarrollo y/o validación.

En la actualidad es frecuente evaluar un producto o proceso nuevo por medio de un lote piloto fabricado con un procedimiento establecido, normalmente con técnicas utilizadas con productos similares, si los resultados son satisfactorios se procede a su producción rutinaria. El concepto de validación considera que esto no es suficiente, pues no es posible hacerlo sin comprobar que el proceso se realiza de manera reproducible en todas sus etapas, que es posible controlarlo y que el producto obtenido muestra las características deseadas.

Para afirmar que una validación prospectiva ha sido realizada con éxito se deben de producir un número adecuado de lotes en los que se haya tenido la oportunidad de verificar distintas posibilidades que tendrían todas las áreas que intervienen en el proceso.

La validación concurrente es un tipo de validación

prospectiva que se aplica exclusivamente en productos y procesos que se realizan esporádicamente, en los que puede decirse que están bajo control con el análisis de muestras representativas de distintas etapas del proceso cada vez que se fabrique un lote.

Se denomina revalidación a un tipo de validación prospectiva que se desarrolla en procesos ya validados en los que se ha efectuado una modificación, los controles se llevan a cabo en las áreas donde se haya realizado el cambio.

Validación retrospectiva: El hecho de tener productos que rutinariamente han cumplido con las especificaciones de calidad oficiales, no constituye haber validado el proceso. Si bien es posible validar un proceso con el análisis histórico de información, es necesario haber trabajado durante un tiempo razonable bajo condiciones correctas de manufactura y tener completa la documentación correspondiente.

Si se tiene la confianza de contar con información suficiente de por lo menos 7 lotes del producto fabricado en las mismas condiciones, se puede proceder a efectuar la validación retrospectiva. [5].

III. PARTE EXPERIMENTAL Y RESULTADOS

La parte experimental consistió en llevar a cabo la validación del proceso de manufactura de tartrato de metoprolol tabletas, la cual se realizó en tres etapas, etapa de calificación, etapa de prevalidación y etapa de validación.

ETAPA DE CALIFICACION

En la etapa de calificación se hizo una evaluación de cada uno de los elementos que son importantes en el proceso de fabricación, con el fin de determinar si las condiciones son las adecuadas para llevar a cabo el proceso y poder proceder a validarlo.

Los elementos calificados involucrados en el proceso fueron los siguientes:

- Procedimiento:
 - Se verificó que todos los procedimientos de operación estén vigentes y que sean específicos de cada operación, dentro de estos se incluyen los procedimientos de manejo y limpieza de equipos; recepción, manejo, surtido, muestreo y aprobación o rechazo de materias primas; manejo, muestreo y aprobación o rechazo de producto intermedio y graneles; controles en proceso.
- Especificaciones:
 - Se verificó que las especificaciones de materias primas, producto intermedio y producto terminado se encuentren actualizadas.
 - Se verificó que el método analítico se encuentre validado y actualizado.
- Equipos:
 - Se verificó que el equipo a utilizar se encuentre calibrado, se determinó su capacidad y velocidad de trabajo.
- Personal:
 - Se verificó que el personal involucrado en el proceso de fabricación haya recibido capacitación en PAM y procedimientos de operación.
 - Se llevo a cabo la caracterización de materias primas.

**REPORTE DE
CALIFICACION DE PROCESOS**

Los resultados de la calificación fueron los siguientes :

ELEMENTO	CARACTERISTICAS
Orden de fabricación	Igual a la del expediente maestro y actualizado, con fecha de vigencia a partir del 6 de mayo de 1991.
Método analítico	Se encuentra vigente y está validado
Procedimientos de Operación :	
Recepción de materia prima.	Se encuentra vigente.
Manejo y surtido de materia prima.	Se encuentra vigente.
Muestreo de materia prima.	Se encuentra vigente.
Aprobación o rechazo de materia prima.	Se encuentra vigente.
Manejo de producto intermedio.	Se encuentra vigente.
Muestreo de producto intermedio.	Se encuentra vigente.
Aprobación o rechazo de graneles.	Se encuentra vigente.
Manejo de graneles.	Se encuentra vigente.
Muestreo de graneles.	Se encuentra vigente.
Determinación de:	
Humedad.	Se encuentra vigente.
Peso.	Se encuentra vigente.
Dureza.	Se encuentra vigente.
Friabilidad	Se encuentra vigente.
Inspección :	
Limpieza de área y equipo.	Se está elaborando.
Surtido de materia prima.	Se encuentra vigente.
Tableteado.	Se encuentra vigente.

REPORTE DE ESPECIFICACIONES

PRODUCTO: TARTRATO DE METOPROLOL TABLETAS

No. OF. 008

CLAVE: 572

MATERIA PRIMA	GRADO	CLAVE	METODO	REFERENCIA	SUPLEMENTOS FEUM	CARACT. FISICAS
PRINCIPIO ACTIVO	FEUM	0145	MP-478	FEUM, S ^o ED. 1988 PAG. 774 y 778	FEUM, S ^o ED. 1988 PAG. 178B	VIGENTE
DILUENTE I	FEUM	0460	MP-848	FEUM, S ^o ED. 1988 PAG. 784.	FEUM, S ^o ED. 1988, PAG. 170B	VIGENTE
DILUENTE II	FEUM	0408	MP-014	FEUM, S ^o ED. 1988 PAG. 807.		VIGENTE
DESINTEGRANTE I	FEUM	0470	MP-418	FEUM, S ^o ED. 1988 PAG. 889 y 890.		VIGENTE
AGLUTINANTE	FEUM	0478	MP-412	FEUM, S ^o ED. 1988 PAG. 818-824.	FEUM, S ^o ED. 1988, PAG. 178C	VIGENTE
DILUENTE III	FEUM	0468	MP-844	FEUM, S ^o ED. 1988 PAG. 784.	S ^o ED. 1988. PAG. 170B.	VIGENTE
DESINTEGRANTE II	FEUM	0409	MP-015	FEUM, S ^o ED. 1988 PAG. 874.	S ^o ED. 1988. PAG. 171C.	VIGENTE
LUBRICANTE	FEUM	0444	MP-161	FEUM, S ^o ED. PAG. 740-747.	S ^o ED. 1988. PAG. 171A.	VIGENTE
AGUA FU- NIFICADA	FEUM		MP-024	FEUM, S ^o ED. PAG. 477-478.		VIGENTE

**REPORTE DE INSPECCION
ESPECIFICACIONES**

OBSERVACION : En la valoración de metoprolol, el método MP 473 indica que el punto final se determina con un indicador visual. En la referencia se indica que se determina potenciométricamente.

RECOMENDACION : Anexar la referencia que justifique el uso del indicador visual.

OBSERVACION : En la valoración del producto terminado de metoprolol por cromatografía de líquidos en el método PT-118 se tenía una longitud de onda de 254 nm se tachó y se puso una longitud de onda de 276 nm. En Farmacopea USP XXI y XXII se indica una longitud de 254 nm.

RECOMENDACION : Anexar la referencia que justifique el uso de una longitud de 276 nm así como corregir la hoja del procedimiento PT-188 donde se indica la longitud de onda, ya que está tachada.

OBSERVACION : Para diluentes I y III, en el método MP-343 indica para sustancias solubles en alcohol: peso del residuo no más de 10 mg. En la FEUM se indica no más de 10 mg. En USP XXII se indica no más de 20 mg, en el método indica no más de 12 mg.

RECOMENDACION : Anexar referencia donde se justifique : peso del residuo es no más de 12 mg.

OBSERVACION : No se encuentra actualizado el método de metoprolol de acuerdo al suplemento de FEUM 1990 con respecto a la prueba de solubilidad.

RECOMENDACION : Actualizar de acuerdo al suplemento FEUM 1990.

OBSERVACION : En la rotación específica, la prueba se hace según la

USP, los valores en la FEUM y USP son diferentes.

RECOMENDACION : Revisar especificaciones.

OBSERVACION : La valoración de producto terminado de metoprolol y la uniformidad de contenido se realizan como lo indica el método DA-56 ya validado, no se encuentra registrada la bibliografía.

RECOMENDACION : Anexar la bibliografía que justifique el método utilizado.

OBSERVACION : Para el diluyente II todas las normas del MP-14 coinciden con la FEUM, no hay ninguna norma adicional.

RECOMENDACION : Omitir norma interna.

OBSERVACION : Para el desintegrante I, la FEUM indica que la valoración se hace potenciométricamente y en el método MP-413 indica hacerla utilizando indicador visual.

RECOMENDACION : Unificar criterios, anexar bibliografía que justifique el uso del indicador visual.

El departamento responsable de hacer las correcciones a las observaciones encontradas es Control de Calidad.

**REPORTE DE INSPECCION
ORDEN DE FABRICACION**

OBSERVACION : En la hoja 5 donde se indica utilizar mezclador de acero inoxidable tipo V de 12 Kg, no se utiliza.

RECOMENDACION : Corregir y poner el mezclador que realmente se utiliza.

OBSERVACION : En la hoja 6 quitar paso 3 se indica utilizar malla No. 20, se utiliza malla No. 35.

RECOMENDACION : Corregir el número de malla.

OBSERVACION : En la hoja 9 paso 20 donde dice % de humedad, en su lugar poner operario y % de humedad subirlo un renglón.

RECOMENDACION : Corregir cambiando el orden del renglón.

OBSERVACION : En la hoja 7 paso 5, dice utiliza mezclador tipo V de 12 Kg de capacidad, no se utiliza.

RECOMENDACION : Corregir y poner el mezclador que realmente se utiliza.

Los departamentos responsables de hacer correcciones a las observaciones encontradas son Producción y Validación.

CALIFICACION DE AREAS Y EQUIPOS

Antes de iniciar la etapa de Prevalidación es necesario llevar a cabo la calificación de áreas y equipos.

La calificación de áreas se llevó a cabo para determinar si las condiciones en las que se encuentran cada una de éstas son las adecuadas para el proceso y verificar si se cuentan con todos los servicios necesarios; de no ser así corregir las desviaciones encontradas para evitar problemas posteriores durante el proceso.

La calificación de equipos se realizó para establecer las condiciones de operación de cada uno de ellos, determinar si lleva a cabo la función para la cual fue diseñado y verificar que sus sistemas de operación están en buenas condiciones.

Se probó el funcionamiento de cada uno de ellos con diferentes materiales para determinar si es reproducible, se determinó su capacidad y velocidad de trabajo.

Los resultados obtenidos de la calificación de áreas y equipos se encuentran a continuación :

REPORTE DE CALIFICACION DE AREAS

Granulados I, Tabletas I.

Para las áreas se encontró lo siguiente :

- La limpieza y sanitización de cada una de las áreas es adecuada.
- La iluminación es adecuada y las lámparas tienen protección.
- La distribución es adecuada, lo cual permite limpiar y trabajar correctamente.
- Existe higrómetro en las áreas, se llevan registros de humedad y temperatura.

Servicios :

- Se cuenta con corriente eléctrica y extracción de aire. Se encontró que el código de colores de los servicios no incluye el sistema de extracción de aire, el código de la línea de vapor es incorrecta ya que falta una franja roja, el código de color de la corriente eléctrica no corresponde al código especificado.

Instrumentos :

Tabletas I : Se cuenta con balanza calibrada, durómetro identificado, manómetro identificado, friabilizador y desintegrador.
Granulados I : Se cuenta con báscula calibrada, higrómetro sin identificar y sin calibrar. Manómetro marmita identificado y calibrado.

Seguridad :

Se cuenta con extinguidor con seguro y carga vigente en todas las áreas. En el área de granulados I existe puerta de seguridad identificada y espacio libre que permite abrirla.

EQUIPO : Mezclador Horizontal Montaflo. CAPACIDAD : 60 Kg.
No. DE CODIGO : 200 - 014.
UBICACION : Granulados I. Cubículo Mezclador Horizontal.

P.O. MANEJO : 200 - 031.
P.O. LIMPIEZA : 200 - 021.
P.O. MANTENIMIENTO : 600 - 033.

Localización y montaje :

Se encuentra en cubículo cerrado, cuenta con extracción de aire, existe suficiente espacio para su manejo y limpieza adecuada.

Apagador :

Caja de conexiones en buen estado con seguro de arranque, cable en buen estado, clavija sin cartón aislante.

Interior y exterior :

Interior liso al igual que el exterior; en el interior posee dos empaques de plástico en la flecha. La base se encuentra pintada, tiene número de código. Posee fuga de aceite del lado derecho de la flecha.

Tapas y compuerta :

El empaque de la tapa se encuentra en cinco piezas, se encuentra despegado una parte, existe exceso de resistol. Tornillo de la bisagra de la tapa se encuentran oxidados. La tapa cierra bien.

Dictamen :

El equipo se encuentra en buenas condiciones para su uso.

EQUIPO : Secador de lecho fluidizado Glatt.

No. DE CODIGO : 200 - 016

MODELO : TF - 30.

UBICACION : Granulados I.

P.O. LIMPIEZA : 200 - 018

P.O. MANEJO : 200 - 026,

P.O. MANTENIMIENTO : 600 - 047

Localización y montaje :

Existe suficiente espacio para su limpieza y manejo adecuado.

Sellado de puerta :

El empaque se encuentra íntegro, la puerta cierra bien.

Ductos auxiliares :

Existe ducto de salida de aire en buenas condiciones.

Conexiones eléctricas :

Caja de conexiones en buen estado. El timer se encuentra en reparación.

Filtros interiores :

Filtros limpios, bien colocados y en buen estado.

Carros transportador :

Hay dos carros transportadores de acero inoxidable, con malla de acero inoxidable, y tapa de acrílico. La malla de uno de los carros se encuentra rota.

Dictamen :

El equipo se encuentra en buenas condiciones para su uso.

EQUIPO : Mezclador de doble cono.
No. DE CODIGO : 200 - 019.
UBICACION : Tablet as I.

CAPACIDAD : 400 Kg.

P.O. MANEJO : 200 - 035
P.O. LIMPIEZA : 200 - 017
P.O. MANTENIMIENTO : 600 - 038

Localización y montaje :

Se encuentra en cubículo cerrado, con extracción de aire, existe suficiente espacio para su manejo y limpieza.

Apagador :

Se encuentra en buenas condiciones, posee seguro de arranque.

Interior y Exterior :

Interior y exterior de acero inoxidable, la base se encuentra pintada.

Tapas y compuertas :

Posee compuerta de acero inoxidable, se encuentra en buenas condiciones.

Dictamen :

El equipo es adecuado para su uso.

REPORTE DE CALIFICACION DE EQUIPO

Se verificaron las velocidades de cada uno de los equipos con las cargas indicadas en la orden de fabricación, se tomaron varias lecturas, se obtuvo el promedio y la variación que presentaron con respecto a éste.

Resultados :

EQUIPO	PROMEDIO	VARIACION	% VARIACION
Granulador	66.30 rpm	1.40 rpm	2.18
Mezclador Horizontal	44.00 rpm	1.00 rpm	2.40
Mezclador Doble Cono	21.50 rpm	0.99 rpm	0.0
Tableteadora 020			
Corona	32.24 rpm	0.90 rpm	2.84
Volante	611.90 rpm	4.89 rpm	0.80
Tableteadora 021			
Corona	24.80 rpm	0.50 rpm	2.17
Volante	480.39 rpm	5.57 rpm	1.10
Tableteadora 022			
Corona	25.84 rpm	0.70 rpm	2.74
Volante	527.13 rpm	2.79 rpm	0.50
Tableteadora 023			
Corona	32.81 rpm	0.40 rpm	1.30
Volante	615.00 rpm	4.70 rpm	1.10

Se verificó la temperatura de entrada de aire del secador de lecho fluidizado Blatt, se tomaron lecturas de la temperatura a diferentes tiempos y con diferentes secciones de granulado. Se encontró que la temperatura varía de 60 a 72° C, esta variación no afecta el secado del producto.

CARACTERIZACION DE MATERIAS PRIMAS

Se llevó a cabo la caracterización de materias primas una vez que fueron aprobadas; así mismo se caracterizó al granulado final listo para troquelar.

Para la caracterización se llevaron a cabo pruebas de funcionalidad que indican sus características de densidad, flujo, compactación y el tamaño de partícula.

Se consideró que la etapa de fabricación en la cual las características de funcionalidad de los materiales son críticas es la etapa de mezclado final por lo que se determinó caracterizar únicamente los materiales que conforman el granulado listo para troquelar: diluyente III, desintegrante I desintegrante II, y el lubricante, el granulado final y se incluyó al principio activo.

Esta consideración se hizo en base a que las características de funcionalidad de los polvos no son críticas en el mezclado en seco debido a que los polvos sufren una transformación en sus propiedades al ser humectados y posteriormente secados; la etapa crítica es el mezclado final, ya que es necesario que las características de funcionalidad sean adecuadas para evitar problemas durante el troquelado, velocidad de disolución, tiempo de desintegración, friabilidad, dureza y uniformidad de contenido.

Densidad aparente y densidad compactada.

- 1.- Pesar una probeta de vidrio de 50 ml perfectamente lavada y seca.
- 2.- Colocar la materia prima a caracterizar en la probeta hasta llegar a un volumen de 50 ml.
- 3.- Pesar la probeta con muestra.
- 4.- Tapar la probeta con papel aluminio.
- 5.- Colocar en un agitador para embudos y fijar perfectamente.
- 6.- Accionar el agitador durante 1 minuto.
- 7.- Registrar el volumen que ocupó el polvo compactado.

Determinar el volumen aparente del polvo utilizando la siguiente fórmula :

$$\text{Densidad aparente} = \frac{\text{Vol. ocupado por la mta. en la probeta}}{\text{Peso de la muestra}}$$

Determinar la densidad compactada con la siguiente fórmula :

$$\text{Densidad compactada} = \frac{\text{Vol. ocupado por la mta. compactada}}{\text{Peso de la muestra}}$$

La determinación se hizo por triplicado para cada uno de los materiales, se promediaron los tres resultados y se graficaron.

Angulo de reposo:

- 1.- Fijar un embudo a un soporte.
- 2.- Colocar una hoja blanca abajo del embudo en donde se fijó una tapa de diámetro y altura conocidos.
- 3.- Ajustar la altura del embudo a 6 cm de la tapa.
- 4.- Adicionar poco a poco el polvo por las paredes del embudo, dejar de adicionar polvo cuando la altura de la pila que se forma ya no aumente.
- 5.- Medir la altura de la pila de material.
- 6.- Determinar el ángulo de reposo del material con la siguiente fórmula :

$$\text{Angulo de reposo} = \text{Tan}^{-1} \frac{\text{Altura de la pila cm} - \text{altura de la tapa cm}}{\text{Radio de la tapa}}$$

Se hizo la determinación por triplicado para cada uno de los materiales, se promediaron las tres determinaciones y se graficaron los resultados.

Velocidad de flujo:

- 1.- Fijar un embudo a un soporte 5 cm por arriba de la base.
- 2.- Doblar una hoja blanca en forma de caja.
- 3.- Pesar la hoja.
- 4.- Colocarla en la base por debajo del embudo.
- 5.- Pesar aproximadamente 40 g de material.

- 6.- Obstruir la salida del embudo con una espátula.
- 7.- Depositar la muestra en el embudo.
- 8.- Retirar la espátula del embudo y accionar simultáneamente el cronómetro, detener el cronómetro cuando el polvo termine de salir.
- 9.- Pesar la hoja.

Calcular la masa en gramos que pasó por el embudo.

$$\text{Masa (g)} = \text{Peso caja + muestras} - \text{peso caja vacía.}$$

Para calcular la velocidad de flujo utilizar la siguiente fórmula :

$$\text{Velocidad de flujo} = \frac{\text{Cantidad de muestra (g)}}{\text{Tiempo que tarda en caer (seg)}}$$

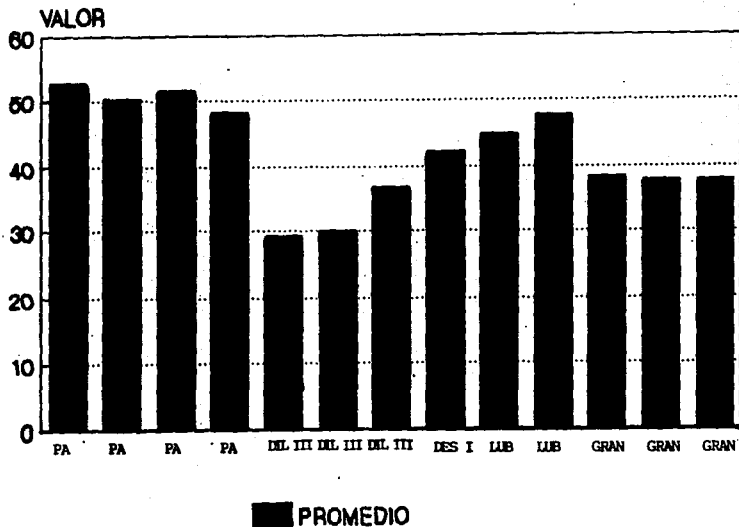
Se hizo la determinación por triplicado para cada uno de los materiales, se promediaron y se graficaron los resultados.

Los resultados se presentan a continuación:

CARACTERIZACION DE MATERIAS PRIMAS

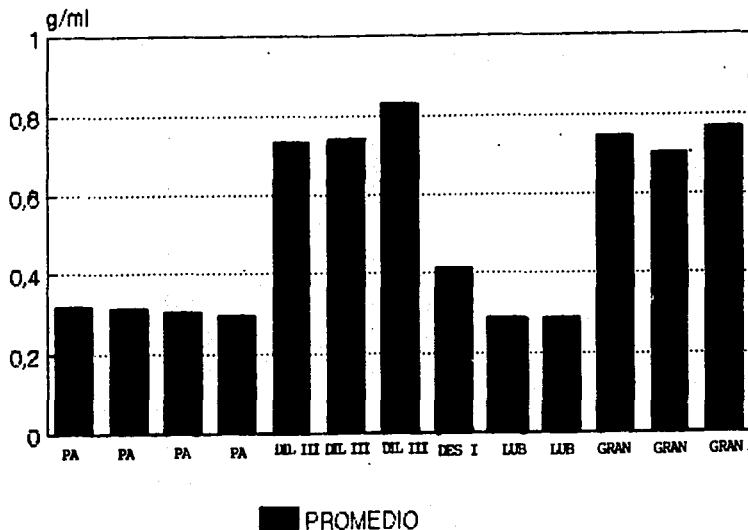
MATERIA PRIMA	Nº. DE ANALISIS	LOTE	DENSIDAD APARENTE g/ml	DENSIDAD COMPACTADA g/ml	ANGULO DE REPOSO	VELOCIDAD DE FLUJO g/s
PRINCIPIO ACTIVO ENOASE 10	524-91	9100	0.3113	0.3190	52.44	NO FLUYE
PRINCIPIO ACTIVO ENOASE 11	524-91	9100	0.3033	0.3160	50.25	NO FLUYE
PRINCIPIO ACTIVO	525-91	52591	0.2760	0.3060	51.50	NO FLUYE
PRINCIPIO ACTIVO	605-91	A519109	0.2690	0.2960	48.13	NO FLUYE
DILUENTE III	556-91	301111	0.6630	0.7370	29.17	4.74
DILUENTE III	577-91	301111	0.6640	0.7400	29.96	4.87
DESINTEGRANTE I	592-91	00690023R	0.8140	0.8310	26.39	NO FLUYE
DESINTEGRANTE II	404-91	10401	0.3080	0.4150	41.97	NO FLUYE
LUBRICANTE	522-91	64593	0.2480	0.2020	44.72	NO FLUYE
LUBRICANTE	536-91	632006	0.2590	0.2920	47.69	NO FLUYE
GRANULADO	- - -	911211	0.6740	0.7490	38.39	4.44
GRANULADO	- - -	920102	0.7440	0.7610	37.75	4.03
GRANULADO	- - -	920107	0.6990	0.7710	37.79	4.92

ANGULO DE REPOSO



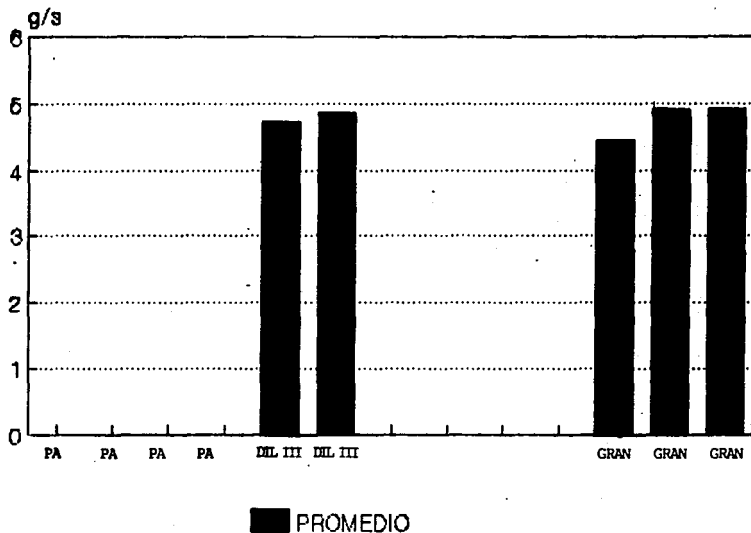
CARACTERIZACION DE MATERIALES

DENSIDAD COMPACTADA



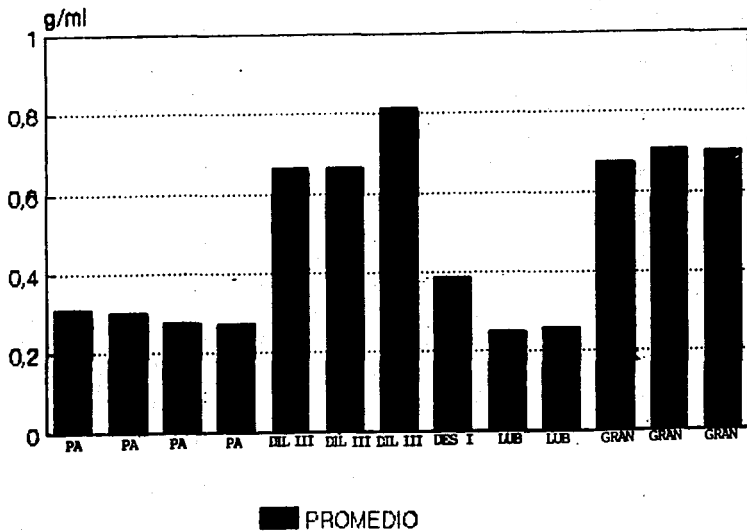
CARACTERIZACION DE MATERIALES

VELOCIDAD DE FLUJO



CARACTERIZACION DE MATERIALES

DENSIDAD APARENTE



CARACTERIZACION DE MATERIALES

De acuerdo a los resultados obtenidos de la calificación de áreas se determinó que las áreas involucradas en el proceso de fabricación de las tabletas presentan desviaciones menores que no interfieren en la fabricación del producto y cuentan con todos los servicios necesarios para su fabricación.

En la calificación de equipos al medir su capacidad de trabajo se encontró que todos cumplen con sus especificaciones de funcionamiento y todos sus sistemas de operación se encuentran en buenas condiciones para su uso.

En la caracterización de excipientes y principio activo se encontró que éstos por sí solos no presentan buenas propiedades de flujo, comparadas con el granulado final, el ángulo de reposo es menor, su densidad compactada y aparente es mayor, presenta una velocidad de flujo mayor. Por otro lado el granulado final tiene mayor capacidad para compactarse y la fluidez es buena, lo cual es importante para que no se presenten problemas durante el troquelado, ya que el polvo fluirá libremente en la tolva y la compactación será adecuada.

Se determinó la distribución del tamaño de partícula para el granulado final. Aunque es un parámetro para el cual no se tienen especificaciones establecidas, es importante puesto que está relacionado a diferentes variables como son el flujo, uniformidad de mezclado, compresibilidad y la uniformidad de contenido del producto final.

La distribución del tamaño de partícula se determinó de la siguiente forma :

- 1.- Pesar 25 g de la muestra.
- 2.- Colocar tamices de diferentes números de malla de tal manera que el número de malla mayor quede en la parte inferior y subsecuentemente se van colocando los demás tamices hasta que el menor número de malla quede en la parte de arriba.
- 3.- Adicionar la muestra en la malla de la parte superior y tapar.
- 4.- Colocar los tamices en el aparato tamizador.
- 5.- Accionar el aparato durante 20 minutos.
- 6.- Retirar los tamices del aparato.
- 7.- Pesar el material retenido en cada uno de los tamices.

B.- Registrar el peso y el número correspondiente de la malla.

Esta determinación se hizo por duplicado para cada uno de los granulados, se obtuvo el promedio y se graficaron los resultados.

Los resultados obtenidos fueron los siguientes:

LOTE	No. DE MALLA	% RETENIDO	TAMARO DE PARTICULA
911211	20	1.99	850 m
	40	31.93	425 m
	60	15.96	250 m
	100	18.20	150 m
	150	12.37	104 m
920102	20	1.64	850 m
	40	30.73	425m
	60	15.73	250 m
	100	16.38	150 m
	150	13.31	104 m
920107	20	2.67	850 m
	40	36.81	425 m
	60	21.61	250 m
	100	15.54	150 m
	150	6.95	104 m

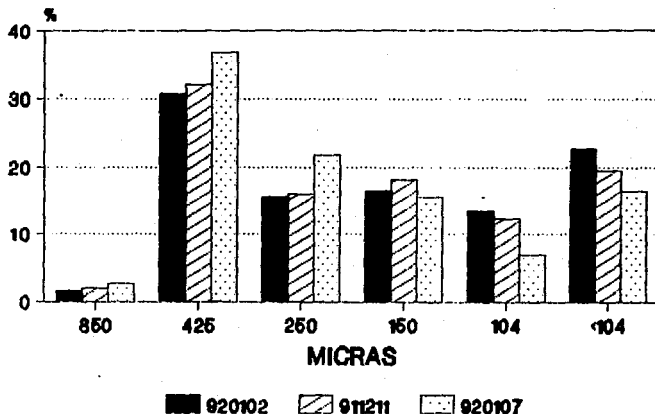
Con los resultados obtenidos de la determinación de la distribución del tamaño de partícula se establecieron los límites de este parámetro para el granulado final a utilizar en la fabricación de lotes subsiguientes de tartrato de metoprolol, puesto que el granulado no presentó problemas de flujo durante el troquelado, la uniformidad de mezclado fue satisfactoria, así como también la uniformidad de contenido del producto terminado.

Los límites establecidos fueron los siguientes:

No. DE MALLA	% RETENIDO		
	V _{min}	-	V _{máx}
20	1.21	-	4.13
40	30.16	-	37.19
60	15.40	-	27.53
100	14.98	-	19.20
150	6.88	-	13.41

GRANULADO DE METOPROLOL

DISTRIBUCION TAMAÑO PARTICULA



No. DE LOTE

CONCLUSIONES DE LA ETAPA DE CALIFICACION

Antes de pasar a la siguiente etapa, es necesario corregir las anomalías encontradas durante la calificación y tener en operación todos los procedimientos que intervienen en la fabricación de las tabletas de tartrato de metoprolol, para esto se llevaron a cabo las siguientes acciones :

Se emitieron los procedimientos de operación que no se encontraban elaborados.

Se actualizaron las especificaciones de los métodos analíticos para análisis de materias primas, producto a granel y producto terminado.

Se corrigieron las diferencias encontradas en la orden de fabricación.

En relación a las áreas involucradas en el proceso de fabricación, éstas cuentan con todos los servicios y son adecuadas para llevar a cabo la producción y las desviaciones que se encontraron no interfieren con el proceso.

Los equipos funcionan adecuadamente y cumplen con sus especificaciones y los sistemas de operación se encuentran en buenas condiciones para su uso.

En relación a la caracterización de materias primas no se encontró gran variación de lote a lote, sin embargo, no tienen buenas propiedades de flujo. Este problema se resuelve en el granulado final ya que este presenta buenas características de compactación y buenas propiedades de flujo lo cual es importante para no tener problemas durante el troquelado.

3.2.- ETAPA DE PREVALIDACION:

En esta etapa se determinaron las variables críticas del proceso y se definieron los parámetros óptimos de operación, logrando con esto controlar el proceso y reproducir eficazmente lote a lote el producto de acuerdo a sus especificaciones y atributos de calidad. Al llevar a cabo la optimización del proceso se asegura que se producirá un producto con la calidad deseada, que cumpla con las especificaciones de calidad al menor costo posible.

Se hizo un diagrama de flujo basado en la orden de fabricación F-008.

Se supervisó la fabricación de tres lotes diferentes del producto, (911121, 911205 y 911206), en todas sus etapas, se verificó que cada uno de los pasos involucrados en el proceso se llevará a cabo como lo indica la orden de fabricación.

Los pasos para esta etapa son los siguientes:

- Verificar que se surtan las cantidades de las materias primas indicadas en la orden de fabricación y que se comprueben las pesadas de cada una de estas.
- Verificar que la limpieza y sanitización de áreas y equipos antes de iniciar la fabricación, sean adecuadas.
- Verificar que los operarios se encuentren en condiciones adecuadas de limpieza.
- Verificar que se sigan las instrucciones de fabricación indicadas en la orden de fabricación.

Se llevaron a cabo muestreos para determinar la uniformidad del mezclado y cuantificar el principio activo en cada uno de estos pasos.

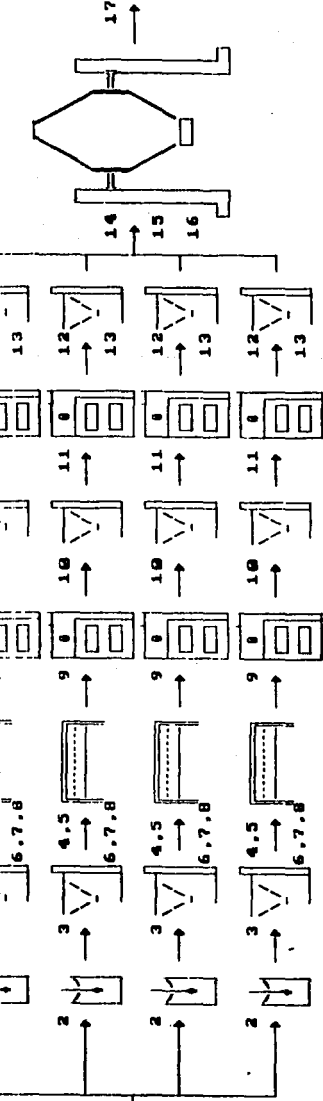
Se consideraron como pasos críticos al primer y segundo mezclado en seco, al mezclado húmedo y mezclado final, ya que es muy importante obtener un mezclado uniforme del principio activo con los excipientes de la formulación para obtener un producto con uniformidad de contenido adecuado.

En el primer mezclado en seco se consideraron tres puntos de muestreo. En el segundo mezclado en seco y el mezclado en húmedo se consideraron cinco puntos de muestreo.

El esquema del mezclador indicando los puntos de muestreo se encuentran en la figura 3.1.

En el mezclado final se consideraron siete puntos de muestreo, se determinó hacer el primer muestreo en la primera porción de granulado que sale del mezclador de doble cono al descargarlo, el granulado se deposita en 6 cufetes diferentes y en cada uno de ellos se considero un punto de muestreo. El esquema del mezclador indicando los puntos de muestreo se encuentran en la figura 3.2.

Los puntos de muestreo se escogieron en base el volumen que ocupan los polvos en cada uno de los mezcladores en cada paso.



ETAPA	MATERIA	EQUIPO	CONDICIONES DE OPERACION		MATERIA
			ALIMENTACION DE MATERIAS PRIMAS	CARGO	
1	NO DE MATERIAS PRIMAS	MEZCLA MOLINO	200-210	VERIFICACION DE TENDIMIENTO Y CANTIDAD	A PRINCIPIO
2	MEZCLADO A, B, C, D	OLLA DE ACERO INOXIDABLE AGITADOR DE LAMINAS	200-271	ORDEN DE ADICION, AGITACION HASTA DISOLUCION	DILUYENTE I
3	MEZCLADO A, B, C, D	COMBILADOR OSCILANTE STOKES	200-215	MOLLA 2 35	DILUYENTE I
4	MEZCLADO A, B, C, D	MEZCLADOR HORIZONTAL 60 Kg	200-214	MEZCLAR 5 MIN	DESINTEGRAR
5	MEZCLADO A, B, C, D	MEZCLADOR HORIZONTAL 60 Kg	200-214	MEZCLAR 5 MIN	AGLUTINANTE
6	MEZCLADO A, B, C, D	MEZCLADOR HORIZONTAL 60 Kg	200-214	MEZCLAR 5 MIN	COLORANTE
7	MEZCLADO A, B, C, D	MEZCLADOR HORIZONTAL 60 Kg	200-214	MEZCLAR 5 MIN	DILUYENTE I
8	MEZCLADO A, B, C, D	MEZCLADOR HORIZONTAL 60 Kg	200-214	MEZCLAR 5 MIN	DESINTEGRAR
9	MEZCLADO A, B, C, D	MOLINO DE LECHE TUBULIZADO GLATT	200-216	SECA 2 Hs a 70° C, REDUCIR EL COMBILADO PARA 30 MIN	LUBRICANTE
10	MEZCLADO A, B, C, D	COMBILADOR OSCILANTE STOKES	200-215	MOLLA 2 4	AGUA
11	MEZCLADO A, B, C, D	MOLINO DE LECHE TUBULIZADO GLATT	200-216	SECA 30 MIN a 70° C, SI LA HUMEDAD ES MAYOR a 4,5% SECA 45 MINUTOS a 5 MIN MAS	
12	MEZCLADO A, B, C, D	COMBILADOR OSCILANTE STOKES	200-215	MOLLA 2 14 Y 16	
13	MEZCLADO A, B, C, D	COMBILADOR OSCILANTE STOKES	200-215	MOLLA 2 35	

PUNTOS DE MUESTREO :

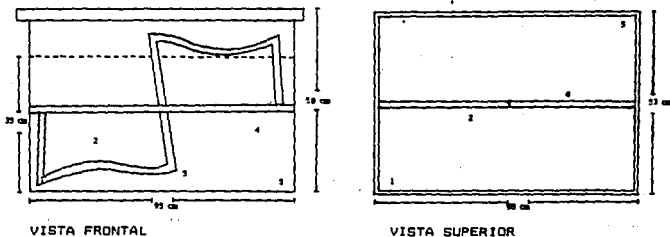
Tartrato de Metoprolol Tabletas

Mezclador Horizontal Montaña de 60 Kg de capacidad

Código : 200 - 014

Paso 4 : Mezclado en seco.

Paso 5 : Mezclado en húmedo.



Nivel de polvos secos : -----

MEZCLADO ANTES DE LA MODIFICACION

- Para el primer mezclado en seco se muestrearon los puntos 1,3 y 5
- Para el segundo mezclado en seco y el mezclado húmedo se muestrearon 1, 2, 3, 4 y 5.

MEZCLADO MODIFICADO

- Para el mezclado en seco y el mezclado en húmedo se muestrearon los puntos 1, 2, 3, 4 y 5.

Figura 3.1.

PUNTOS DE MUESTREO

Tartrato de Metoprolol Tablet

Mezclador de doble cono de 400 Kg de capacidad

Código : 200 - 019

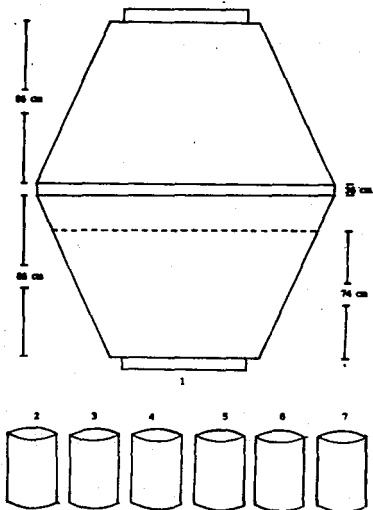


FIGURA 3.3

UNIFORMIDAD DE MEZCLADO

El procedimiento de fabricación tenía 4 pasos de mezclados: dos mezclados en seco, uno en húmedo y el mezclado final.

El primer mezclado en seco consistía en mezclar el desintegrante I con una porción del diluyente II durante 5 minutos en seguida se adicionaba la cantidad restante del diluyente II y se mezclaba durante 5 minutos, después se adicionaba el principio activo y se mezclaba durante 5 minutos.

El segundo mezclado en seco consistía en mezclar los polvos del primer mezclado con el diluyente I durante 5 minutos.

El mezclado en húmedo consistía en humectar los polvos con una solución aglutinante compuesta del agente aglutinante y el color disueltos en agua, se adicionaba a los polvos en tres porciones iguales cada una y se mezclaba durante 5 minutos, después de cada adición.

El mezclado final consistía en colocar las cuatro secciones de granulado seco en el mezclador de doble cono y se mezclaba durante 15 minutos. Después se adicionaba el diluyente III, desintegrante I y desintegrante II, se mezclaban durante 15 minutos, por último se adicionaba el lubricante y se mezclaba durante 3 minutos.

Se llevó a cabo el muestreo en cada uno de los pasos y los resultados obtenidos se encuentran en las siguientes tablas:

PRIMER MEZCLADO EN SECO :

Paso No. 6

Carga 28.2 Kg

Tiempo de mezclado : 5 minutos

EQUIPO : Mezclador Horizontal
Montaño de 60 Kg de
capacidad.

CODIGO : 200 - 014

LOTE - SECCION	UNIFORMIDAD DE MEZCLADO			
	% DE PRINCIPIO ACTIVO			
	\bar{x}	MIN	MAX	C.V.
911121 - 1	101.29	99.29	102.74	1.22
911205 - 1	100.95	96.11	105.72	3.99
911205 - 2	99.15	92.54	106.24	6.04
911206 - 1	99.18	96.54	100.87	1.76

TABLA 3.1

SEGUNDO MEZCLADO EN SECO

Paso No. 7.

Carga 52.2 Kg.

Tiempo de mezclado : 5 min.

EQUIPO : Mezclador Horizontal

Montaño 60 Kg de

capacidad

CODIGO : 200 - 014

LOTE - SECCION	UNIFORMIDAD DE MEZCLADO			
	% DE PRINCIPIO ACTIVO			
	\bar{x}	MIN	MAX	C.V.
911121 - 1	98.07	94.29	107.24	4.46
911121 - 4	99.99	95.97	105.24	3.30
911205 - 1	100.47	95.82	105.97	3.74
911205 - 2	104.36	89.90	121.92	12.80
911206 - 1	100.22	93.38	108.66	6.48
911206 - 2	99.14	93.78	106.00	5.03
911206 - 3	98.96	85.66	113.91	10.95

TABLA 3.2

MEZCLADO EN HUMEDO

Paso No. 8

Carga 58.05 Kg

Tiempo de mezclado : 15 min.

EQUIPO : Mezclador Horizontal
 Montaña 60 Kg de
 capacidad.

CODIGO : 200 - 014

LOTE - SECCION	UNIFORMIDAD DE MEZCLADO			
	% DE PRINCIPIO ACTIVO			
	\bar{X}	MIN	MAX	C.V.
911121 - 1	100.73	99.82	101.78	0.66
911121 - 4	99.65	99.05	100.02	0.31
911205 - 1	100.90	98.27	102.42	1.20
911205 - 2	102.29	101.18	103.18	0.55

TABLA 3.3

MEZCLADO FINAL

Paso No. 14, 15 y 16

EQUIPO : Mezclador doble cono de
400 Kg de capacidad.

CODIGO : 200 - 019

LOTE	ORDEN DE ADICION	CARGA Kg	TIEMPO MIN	UNIFORMIDAD DE MEZCLADO			
				X DE PRINCIPIO ACTIVO			
				\bar{X}	MIN	MAX	C.V.
911211	A	210.006	15				
	A,B,C	291.006	15				
	E	298.206	3	100.42	96.07	103.80	2.59
911205	A	210.006	15				
	A,B,C	291.006	15				
	E	298.206	3	100.39	95.57	111.2	4.8
911206	A	210.006	15				
	A,B,C	291.006	15				
	E	298.206	3	97.69	88.85	100.39	3.83

TABLA 3.4

- A : Secciones de granulado.
- B : Diluyente III.
- C : Desintegrante I.
- D : Desintegrante II.
- E : Lubricante

En el primer mezclado en seco se observa que en dos de las secciones la variación entre los puntos de muestreo es alta, sin embargo todos los valores se encuentran dentro de los límites de 90-110 %. En el segundo mezclado en seco se observa que la variación entre los puntos de muestreo es alta en todas las secciones, presentando dos de ellas valores fuera de los límites de 90-110 %. En el mezclado en húmedo se observa que hay poca variación entre los puntos de muestreo en todas las secciones, todos los valores se encuentran dentro de los límites de 90 - 110 %.

En el mezclado final se observa que hay variación alta entre los puntos de muestreo, en uno de los lotes el valor está ligeramente más alto del límite de 110 %, en el caso de los demás lotes se encuentran dentro de los límites de 90 - 110 %.

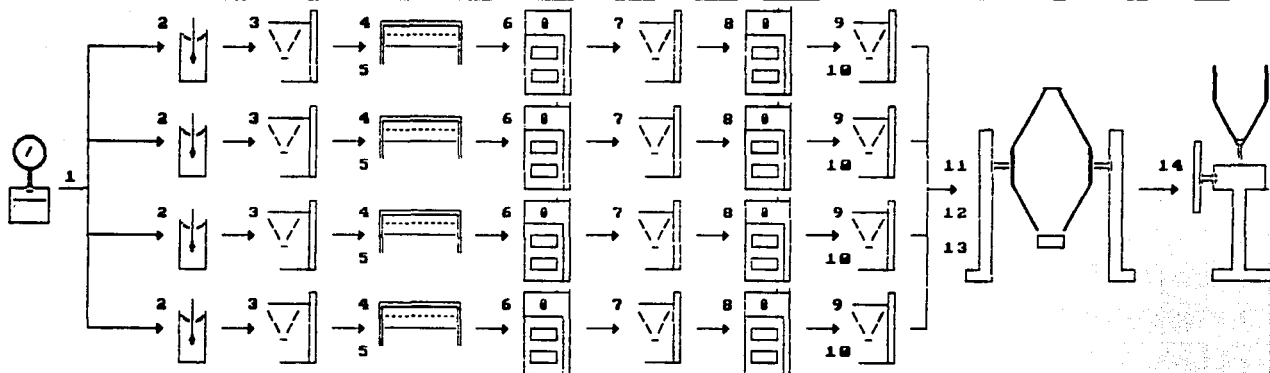
OPTIMIZACION DEL MEZCLADO

De acuerdo a los resultados obtenidos se recomendó hacer un solo mezclado en seco en vez de dos, adicionando los materiales que componen el granulado seco en el siguiente orden: primero el diluyente II, enseguida el desintegrante I, el principio activo y por último el diluyente I. Se dió un tiempo de mezclado de 20 minutos, se muestreó a diferentes tiempos; 5, 15 y 20 minutos.

En el mezclado final se recomendó modificar el tiempo de mezclado de las cuatro secciones juntas de 15 a 10 minutos, el mezclado de las cuatro secciones con el diluyente III, desintegrante II y desintegrante I de 15 a 20 minutos.

Estas modificaciones se llevaron a cabo en la sección 4 del lote 911206 y en el lote 911207.

El diagrama modificado y los resultados obtenidos se presentan a continuación:



No.	ETAPA	AREA	EQUIPO	CODIGO	CONDICIONES DE OPERACION	MATERIALES
1	SELECCION DE MATERIAS PRIMAS	ALMACEN DE MATERIAS PRIMAS	MESCLA MILANER	200-060 200-059	VERIFICACION DE IDENTIDAD Y CANTIDAD	A PRINCIPIO ACTIVO
2	PREPARACION DE AGLUTINANTE E, F, J.	GRANULADOS I	OLLA DE ACERO INOXIDABLE AGITADOR DE LIQUIDOS	----- 200-071	ORDEN DE ADICION, AGITACION HASTA DISOLUCION	B DILUENTE I
3	TAMIZADO A, B, C, D.	GRANULADOS I	GRANULADOR OSCILANTE STOKES	200-015	MALLA # 35	C DILUENTE II
4	MEZCLADO A, B, C, D.	GRANULADOS I	MEZCLADOR HORIZONTAL 60 Kg	200-014	MEZCLAR 20 MIN	D DESINTEGRANTE I
5	GRANULACION 2, 4.	GRANULADOS I	MEZCLADOR HORIZONTAL 60 Kg	200-014	ADICIONAR AGLUTINANTE EN 3 PARTES MEZCLAR 5 MIN DESPUES DE CADA ADICION	E AGLUTINANTE
6	SECCAO	GRANULADOS I	HORNO DE LECNO FLUIDIZADO GLATT	200-016	SECAR 2 Hs a 70° C, REMOVER EL GRANULADO CADA 30 MIN	F COLORANTE
7	TAMIZADO DEL GRANULADO	GRANULADOS I	GRANULADOR OSCILANTE STOKES	200-015	MALLA # 4	G DILUENTE III
8	SECCAO	GRANULADOS I	HORNO DE LECNO FLUIDIZADO GLATT	200-016	SECAR 30 MIN a 70° C. SI LA HUMEDAD ES MAYOR a 4.5% SECAR SUAVENTE 5 MIN MAS	H DESINTEGRANTE II
9	TAMIZADO DEL GRANULADO	GRANULADOS I	GRANULADOR OSCILANTE STOKES	200-015	MALLA # 14 Y 16	I LUBRICANTE
10	TAMIZADO D, G, H, I.	GRANULADOS I	GRANULADOR OSCILANTE STOKES	200-015	MALLA # 35	J AGUA
11	MEZCLADO DE LAS CUATRO SECCIONES DE GRANULADO	MEZCLADOR DE DOBLE CONO	MEZCLADOR DE DOBLE CONO	200-019	MEZCLAR 10 MIN	
12	MEZCLADO 11, B, G, H.	MEZCLADOR DE DOBLE CONO	MEZCLADOR DE DOBLE CONO	200-019	MEZCLAR 20 MIN	
13	MEZCLADO (LUBRICACION) 12, I.	MEZCLADOR DE DOBLE CONO	MEZCLADOR DE DOBLE CONO	200-019	MEZCLAR 3 MIN	
14	TABLETADO	TABLETAS I Y II	TABLETAPRONS	200-20, 21 22 Y 23	PUNCONES DE 5/16" REDONDOS, PESO 497 +/- 25 mg DUREZA NO MAS DE 15 Kg, FRIABILIDAD NO MAS DE 0.4%	

MEZCLADO EN SECO

Paso No. 4
Carga 52.2 Kg

EQUIPO : Mezclador Horizontal de 60
Kg de capacidad.

CODIGO : 200 - 0114

LOTE - SECCION	TIEMPO MIN	UNIFORMIDAD DE MEZCLADO			
		% DE PRINCIPIO ACTIVO			
		\bar{X}	MIN	MAX	C.V.
911206 - 4	5	100.89	85.76	115.22	11.45
911206 - 4	15	99.46	93.84	105.42	4.3
911206 - 4	20	99.56	97.54	102.44	1.77
911207 - 1	20	98.89	96.60	101.35	1.79
911207 - 2	20	99.02	95.72	101.87	2.31

TABLA 3.5

MEZCLADO EN HUMEDO

Paso No. 5
Carga : 58.0 Kg
Tiempo de mezclado : 15 min

EQUIPO : Mezclador Horizontal
Montaño de 60 Kg de
capacidad

CODIGO : 200 - 014

LOTE - SECCION	UNIFORMIDAD DE MEZCLADO			
	% DE PRINCIPIO ACTIVO			
	\bar{X}	MIN	MAX	C.V.
911206 - 4	101.26	99.90	103.12	1.21
911207 - 1	100.46	98.75	101.23	0.79
911207 - 2	101.04	100.12	102.06	0.67

TABLA 3.6

MEZCLADO FINAL

Paso No. 11, 12 y 13

EQUIPO : Mezclador doble cono de
400 Kg de capacidad.**CODIGO** : 200 - 019

LOTE	ORDEN DE ADICION	CARGA Kg	TIEMPO MIN	UNIFORMIDAD DE MEZCLADO			
				% DE PRINCIPIO ACTIVO			
911207	A	210.006	10	\bar{X}	MIN	MAX	C.V.
	A,B,C	291.006	20				
	E	298.206	3	99.82	96.01	105.83	2.91

TABLA 3.7

A : Secciones de granulado.

B : Diluyente III.

C : Desintegrante I,

D : Desintegrante II.

Con las modificaciones que se realizaron en el mezclado en seco y en el mezclado final se obtuvieron resultados satisfactorios, en el mezclado en seco se muestreo a los 5, 15 y 20 minutos encontrándose mejores resultados a los 20 minutos por lo que se estableció como tiempo de mezclado.

La variación entre los valores de los puntos de muestreo tanto en el mezclado en seco como en el final disminuyó encontrándose todos los resultados dentro de los límites de 90 - 110 %.

Con los resultados obtenidos se consideró que los tiempos de mezclado son los óptimos, ya que aseguran la distribución uniforme del principio activo.

CONCLUSIONES DE LA ETAPA DE PREVALIDACION

Todos los procedimientos se encuentran en operación, las áreas de producción y los equipos involucrados en la fabricación del producto, están en condiciones adecuadas.

Los resultados de contenido de principio activo en los muestreos de los diferentes pasos de mezclado indican que estas operaciones proporcionan un producto homogéneo.

Las desviaciones que se encontraron durante la fabricación de los cuatro lotes de prevalidación son menores y no afectan las características de calidad del producto.

3.3.- ETAPA DE VALIDACION :

La validación se llevó a cabo de acuerdo al siguiente protocolo de validación.

PROTOCOLO DE VALIDACION

PRODUCTO : Tartrato de metoprolol tabletas 100 mg.

OBJETIVO : Determinar si las condiciones de operación establecidas en la etapa de prevalidación del proceso de manufactura de tartrato de metoprolol tabletas, reproducen eficazmente las características de calidad del producto lote a lote.

ANTECEDENTES : Los antecedentes para llevar a cabo la validación del proceso son los cuatro lotes de la etapa de prevalidación los cuales son : 91121, 911205, 911206 y 911207.

ORDEN DE FABRICACION : O.F. 008 con fecha de vigencia del 6 de mayo de 1991, modificada.

LOTES A VALIDAR : 911211, 920102 Y 920107.

OPERACIONES A VERIFICAR : Las operaciones a verificar durante esta etapa son :

- Orden de Fabricación.
- Surtido de Materias Primas.
- Limpieza de áreas, equipo y operarios.
- Tamizado.
- Mezclado.
- Granulado.
- Secado.
- Tableteado.

RESPONSABLES : Q.F.B. Simón Rodríguez Cruz.
Q:F:B: Ana María Santa Rosa Sierra.

La etapa de validación consistió en generar y documentar las condiciones en las que se realizó cada operación del proceso y las características de los productos intermedios y finales resultantes.

Antes de iniciar la etapa de validación se corrigieron todas las desviaciones críticas encontradas durante las etapas de calificación y prevalidación para tener las condiciones óptimas necesarias para llevar a cabo el proceso.

En esta etapa se supervisó la fabricación de tres lotes diferentes del producto en todos sus pasos sin llevar a cabo ninguna modificación.

- Se verificó que la orden de fabricación sea igual a la del expediente maestro y que se sigan las instrucciones de fabricación indicadas en ésta.
- Se verificó que se surtieran los materiales indicados en la orden de fabricación para los tres lotes a fabricar.
- Se verificó que la limpieza y sanitización de equipos y áreas se llevara a cabo antes de iniciar la fabricación.
- Se verificó que los operarios se encontraran en condiciones adecuadas de limpieza.
- Durante la fabricación se controlaron las siguientes etapas :

Tamizado o molienda : Se documentaron las condiciones de operación como son: velocidad de tamizado, opm o rpm, apertura de malla (No. de malla).

Mezclado y lubricación : Se documentaron la velocidad de rotación, orden de adición de materiales y tiempo de mezclado. Durante esta operación se verificó la uniformidad de mezclado, se muestreó y cuantificó el principio activo.

Granulación húmeda : Se documentó la velocidad de rotación, cantidad de solución aglutinante, tiempo de mezclado. Se verificó la uniformidad de mezclado, se muestreó y cuantificó el principio activo.

Secado : Se documentó la temperatura de entrada y salida del aire,

tiempo de secado. Se verificó la humedad del granulado seco.

Tableteo o compresión : En esta etapa se determinó la capacidad del proceso en base a la variación de peso de las tabletas.

Simultáneamente, el Departamento de Control de Calidad llevó a cabo la verificación de los siguientes parámetros durante el proceso: dureza, friabilidad, desintegración, variación de peso. Así como las gráficas de control con respecto al peso.

Se siguieron todas las etapas anteriormente mencionadas y se estableció evidencia documentada que certifique que cada una de ellas se lleva a cabo de manera segura y reproducible, siempre y cuando se sigan los controles establecidos.

Los resultados obtenidos de estas etapas se encuentran a continuación :

OPERACION : Tamizado o molienda.
EQUIPO : Granulador Oscilante Stokes
CODIGO : 200 - 13

Se llevó a cabo el tamizado del principio activo y diluyente I indicado en el diagrama de flujo en el paso 3 utilizándose malla 35.

Posteriormente se tamizó el granulado húmedo indicado en el paso 7, utilizándose mallas 4 y 14.

Esto se realizó para cada una de las secciones de cada lote.

La carga para el principio activo fue de 15 Kg, para el diluyente I de 24 Kg para el granulado de cada una de las secciones fue de 105 Kg divididos en 4 partes de 26.25 Kg cada una.

Las oscilaciones por minuto del equipo presentaron un valor mínimo de 64 y valor máximo de 68, con C.V. de 0.77 %.

OPERACION : Mezclado en seco.

EQUIPO : Mezclador Horizontal Montaña de 60 Kg de capacidad.

CODIGO : 200 - 014.

LOTE - SECCION	RPM		UNIFORMIDAD DE MEZCLADO			
	X	C.V.	% DE PRINCIPIO ACTIVO			
			X	MIN	MAX	C.V.
911211-1	44.76	0.78	100.10	98.43	101.14	1.70
-2	43.9	0.82	99.17	98.65	100.33	0.55
-3	43.46	0.93	100.04	98.94	101.65	0.93
-4	44.3	1.19	100.74	99.46	101.64	0.73
920102-1	44.06	2.11	98.94	98.62	99.27	0.24
-2	44.56	0.78	99.40	99.14	99.86	0.24
-3	44.5	1.03	99.27	98.56	99.77	0.42
-4	44.3	2.35	99.12	98.28	99.73	0.50
920107-1	44.23	2.64	100.02	98.99	101.24	0.96
-2	43.76	0.57	99.29	98.86	99.73	0.34
-3	44.4	1.03	98.83	98.14	99.74	0.54
-4	44.33	1.16	99.96	98.03	102.09	1.27

En todos los lotes y secciones la carga de mezclado fue de 32.2 Kg, el orden de adición de los materiales fue el siguientes: diluyente II, desintegrante I, principio activo y diluyente I. El tiempo de mezclado fue de 20 minutos para cada una de las secciones.

Las RPM del equipo presentaron un valor mínimo de 43.1 y un valor máximo de 45.5 con C.V. = 1.4 %.

OPERACION : Mezclado en húmedo.

EQUIPO : Mezclador Horizontal Montaña de 60 Kg de capacidad.

CODIGO : 200 - 014.

LOTE - SECCION	UNIFORMIDAD DE MEZCLADO			
	% DE PRINCIPIO ACTIVO			
	X	MIN	MAX	C.V.
911211-1	98.78	98.28	99.50	0.44
-2	100.96	100.33	101.46	0.35
-3	100.13	99.00	100.34	0.87
-4	100.05	99.60	100.34	0.24
920102-1	100.38	98.94	101.41	0.89
-2	99.40	97.29	100.73	1.30
-3	100.97	100.36	101.88	0.52
-4	101.69	101.31	102.03	0.24
920107-1	99.48	98.65	100.40	0.52
-2	101.24	99.70	102.34	0.95
-3	100.60	99.85	101.55	0.49
-4	99.66	98.64	100.55	0.61

Se adicionó el aglutinante a cada sección en tres porciones iguales como se encuentra indicado en el paso 3 del diagrama de flujo.

Las RPM del equipo presentaron un valor mínimo de 40.90 rpa y un valor máximo de 45.80 rpm con C.V. de 2.23 %.

OPERACION : Secado.

EQUIPO : Secador de lecho fluidizado Glatt

CODIGO : 200 - 016

Se hizo el secado de cada una de las secciones de granulado de cada lote, encontrándose como temperatura mínima de secado 58°C y como temperatura máxima de secado 72°C con C.V. de 5.95 %.

Para cada uno de los carros de todas las secciones el tiempo de secado fue de 30 minutos.

Una vez que se llevó a cabo el proceso de secado del granulado de cada una de las secciones de cada lote se determinó la humedad, obteniéndose los siguientes resultados :

LOTE-SECCION	% HUMEDAD
911211-1	1.57
911211-2	1.68
911211-3	2.04
911211-4	1.92
920102-1	1.37
920102-2	1.32
920102-3	2.04
920102-4	1.93
920107-1	1.63
920107-2	1.67
920107-3	2.74
920107-4	3.33

OPERACION : Mezclado final.

EQUIPO : Mezclador de doble cono de 400 Kg de capacidad.

CODIGO : 200 - 019.

LOTE	ORDEN DE ADICION	CARGA Kg	TIEMPO MIN	RPM		UNIFORMIDAD DE MEZCLADO			
				X	CV	% DE PRINCIPIO ACTIVO			
						X	MIN	MAX	CV
911211	A	210.006	10	20.61	1.69	96.47	92.06	101.74	3.24
	B,C,D	291.006	20	20.50	2.44				
	E	298.206	3	20.38	0.48				
920102	A	210.006	10	20.66	1.39	96.27	94.35	98.32	1.30
	B,C,D	291.006	20	20.50	0.0				
	E	298.206	3	20.66	1.39				
920107	A	210.006	10	20.44	0.48	101.38	99.28	100.40	0.84
	B,C,D	291.006	20	20.38	0.48				
	E	298.206	3	20.38	1.39				

A : 4 secciones de granulado

B : Diluyente III.

C : Desintegrante I.

D : Desintegrante II.

E : Lubricante.

CAPACIDAD DEL PROCESO :

Durante la etapa de validación se midió la capacidad del proceso, este es un parámetro por medio del cual se puede determinar la confiabilidad del proceso de compresión en condiciones normales de operación y control con respecto a sus límites de especificación establecidos previamente.

La capacidad del proceso se determinó en base a la variación de peso de las tabletas. Se llevó a cabo de la siguiente forma:

- Se obtuvieron datos de 15 subgrupos de 5 muestras cada uno desde el inicio del tableteado hasta el final.
- Se pesaron individualmente las tabletas y se anotó su peso en mg.
- Se obtuvo el promedio de los pesos de cada subgrupo, al cual se le denotó \bar{X} .
- Se obtuvo el rango para cada uno de los subgrupos :

$$R = X_{\max} - X_{\min}$$

- Se obtuvo el promedio de los promedios de cada subgrupo $\bar{\bar{X}}$ y el promedio de los rangos de cada subgrupo \bar{R} .
- Se procedió a establecer los límites de control tanto para los promedios como para el rango, para graficar los datos obtenidos. Se utilizaron las siguientes fórmulas .

Promedios

$$LSC = \bar{\bar{X}} + A_2\bar{R}$$

$$LIC = \bar{\bar{X}} - A_2\bar{R}$$

LSC = Límite superior de control.

LIC = Límite inferior de control.

Rango

$$LSC = D_4\bar{R}$$

$$LIC = D_3\bar{R}$$

- Una vez obtenidos los límites se procedió a graficar los resultados
- A partir de estos resultados se determinó la capacidad del proceso con la siguiente fórmula :

$$C_p = \frac{LSE - LIE}{6\sigma}$$

$$\sigma = \frac{\bar{R}}{d_2}$$

Donde :

Cp : Capacidad del proceso.

σ : Desviación estándar.

LSE : Límite Superior de Especificación.

LIE : Límite Inferior de Especificación.

LSE : 521.8

LIE : 472.15

Estos límites fueron determinados por el Departamento de Control de Calidad para la variación de peso de las tabletas.

Los valores numéricos para las constantes A_2 , D_4 , D_3 y d_2 dependen del tamaño de la muestra y se obtienen en la siguiente tabla :

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

Los límites de la capacidad del proceso son los siguientes :

Si Cp es mayor de 1.2 el proceso es bueno y únicamente requiere de supervisión normal.

Si Cp está entre 1.0 y 1.2 el proceso es regular y requiere supervisión estrecha.

Si Cp es menor de 1.0 el proceso es malo y debe de modificarse.

Al mismo tiempo los Departamentos de Control de Calidad y Producción realizaron sus gráficas de control de variación de peso durante el troquelado.

Las gráficas de control son útiles para detectar las desviaciones que pudieran existir en el proceso, determinar el motivo de éstas y hacer los ajustes necesarios y poder tener el proceso bajo control.

Los resultados de la capacidad del proceso obtenidos para cada una de las tableteadoras que se encontraban trabajando se encuentran a continuación :

GRAFICA DE CONTROL - LIMITES
CAPACIDAD DE CALIDAD DEL PROCESO

LOTE : 911211

EQUIPO : Tableteadora Stokes

VARIABLE : Peso de tabletas (mg)

CODIGO : 200-020

No.	X ₁	X ₂	X ₃	X ₄	X ₅	\bar{X}	R
1	498	496	500	498	495	497.4	5
2	499	503	496	499	505	500.4	9
3	496	496	498	496	499	497.0	3
4	495	499	496	498	496	496.8	4
5	500	498	500	494	500	498.4	6
6	501	496	494	499	497	497.4	7
7	497	498	500	500	497	498.4	3
8	497	497	499	502	494	497.8	8
9	499	493	498	496	500	497.6	9
10	496	491	498	495	499	495.8	8
11	496	494	490	490	498	495.2	8
12	501	497	496	496	497	498.2	5
PROMEDIO :						497.53	6.2

Esta tabla se realizó para cada uno de los lotes fabricados y para cada tableteadora con la que se trabajó.

GRAFICA DE CONTROL - LIMITES
CAPACIDAD DE CALIDAD DEL PROCESO

LOTE : 911211

EQUIPO : Tableteadora Stokes

CODIGO : 200 - 020

GRAFICA - LIMITES

PROMEDIO

$$LSC = \bar{X} + A_2\bar{R} = 497.53 + (0.577) (6.25) = 501.14$$

$$LSC = \bar{X} - A_2\bar{R} = 497.53 - (0.577) (6.25) = 493.92$$

RANGO

$$LSC = D_4\bar{R} = (2.115) (6.26) = 13.22$$

$$LSC = D_3\bar{R} = (0.0) (6.25) = 0.0$$

CAPACIDAD DE PROCESO

$$LSC = 521.8$$

$$LIE = 472.15$$

$$C_p = \frac{\bar{R}}{d_2} = 2.69$$

$$C_p = \frac{LSC - LIE}{4\bar{R}} = 3.0$$

EVALUACION : El proceso es bueno y únicamente requiere de supervisión normal.

GRAFICAS DE CONTROL

DEPARTAMENTO DE VALIDACION

PRODUCTO
TRATADO DE METOPROLOL TABLETAS

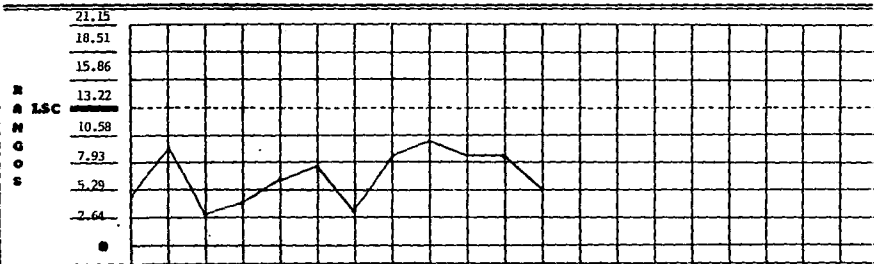
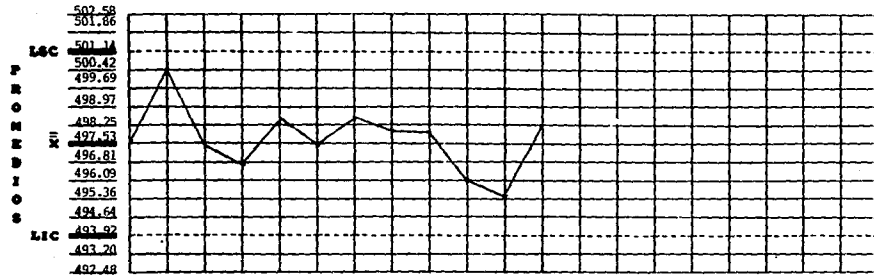
LOTE
911211

ORDEN
9109039

MAQUINA
TABLETEADORA 200-020

OPERARIO
ANTONIA MENDOZA

FECHA
20-XI-91



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

GRAFICA DE CONTROL - LIMITES
CAPACIDAD DE CALIDAD DEL PROCESO

LOTE : 911211

EQUIPO : Tableteadora Stokes

CODIGO : 200 - 021

GRAFICA - LIMITES

PROMEDIO

$$LSC = \bar{X} + A_2\bar{R} = 497.63 + (0.577) (4.4) = 500.17$$

$$LSC = \bar{X} - A_2\bar{R} = 497.63 - (0.577) (4.4) = 495.09$$

RANGO

$$LSC = D_4\bar{R} = (2.115) (4.4) = 9.30$$

$$LSC = D_3\bar{R} = (0.0) (4.4) = 0.0$$

CAPACIDAD DE PROCESO

$$LSC = 521.8$$

$$LIE = 472.15$$

$$C_p = \frac{\bar{R}}{d_2} = 1.89$$

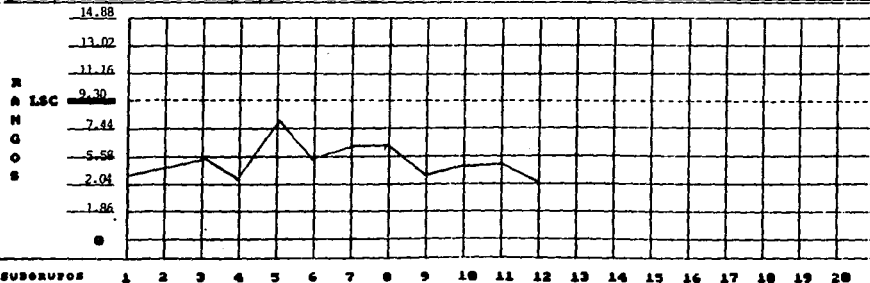
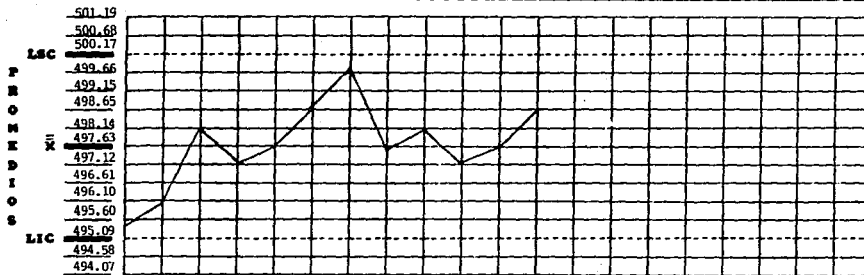
$$C_p = \frac{LSE - LIE}{6s} = 4.3$$

EVALUACION : El proceso es bueno y únicamente requiere de supervisión normal.

GRAFICAS DE CONTROL

DEPARTAMENTO DE VALIDACION

PRODUCTO TARTRATO DE METOPROLOL TABLETAS	LOTE 911211	GRUPO 9109039	MAQUINA TABLETEADORA 200-021	OPERARIO PATRICIA AGUILAR	FECHA 20-XII-91
---	----------------	------------------	---------------------------------	------------------------------	--------------------



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

GRAFICA DE CONTROL - LIMITES
CAPACIDAD DE CALIDAD DEL PROCESO

LOTE : 911211

EQUIPO : Tableteadora Stokes

CODIGO : 200 - 022

GRAFICA - LIMITES

PROMEDIO

$$LSC = \bar{X} + A_2\bar{R} = 498 + (0.577) (6) = 501.46$$

$$LSC = \bar{X} - A_2\bar{R} = 498 - (0.577) (6) = 494.54$$

RANGO

$$LSC = D_4\bar{R} = (2.221) (6) = 13.22$$

$$LSC = D_3\bar{R} = (0.0) (6) = 0.0$$

CAPACIDAD DE PROCESO

$$LSC = 521.8$$

$$LIE = 472.15$$

$$C_p = \frac{\bar{R}}{ds} = 2.58$$

$$C_p = \frac{LSE - LIE}{6s} = 3.21$$

EVALUACION : El proceso es bueno y Únicamente requiere de supervisión normal.

GRAFICA DE CONTROL - LIMITES
CAPACIDAD DE CALIDAD DEL PROCESO

LOTE : 911211

EQUIPO : Tableteadora Stokes

CODIGO : 200 - 023

GRAFICA - LIMITES

PROMEDIO

$$LSC = \bar{X} + A_2\bar{R} = 499.76 + (0.577) (7.6) = 504.14$$

$$LSC = \bar{X} - A_2\bar{R} = 499.76 - (0.577) (7.6) = 495.37$$

RANGO

$$LSC = D_4\bar{R} = (2.115) (7.6) = 16.07$$

$$LSC = D_3\bar{R} = (0.0) (7.6) = 0.0$$

CAPACIDAD DE PROCESO

$$LSC = 521.8$$

$$LIE = 472.15$$

$$C_p = \frac{LSC - LIE}{d_4\bar{R}} = 3.26$$

$$C_p = \frac{LSC - LIE}{6\sigma} = 2.53$$

EVALUACION : El proceso es bueno y únicamente requiere de supervisión normal.

GRAFICAS DE CONTROL

DEPARTAMENTO DE VALIDACION

PRODUCTO
TETRATO DE METOPROLOL TABLETAS

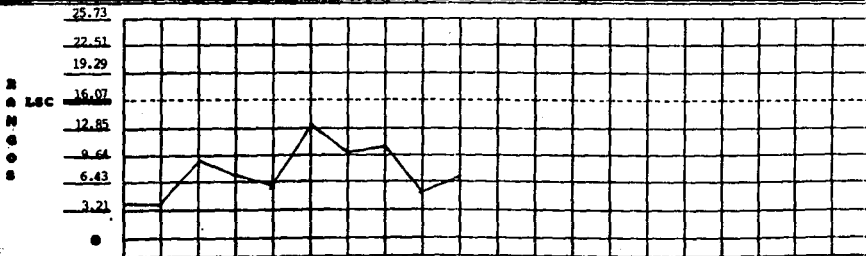
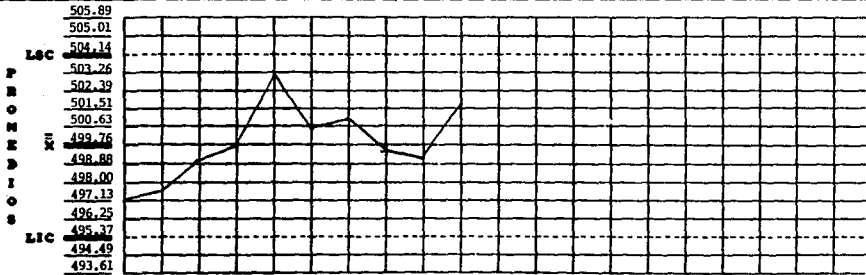
LOTE
911211

ORDEM
9109039

MAQUINA
TABLETEADORA 200-023

OPERARIO
MARTHA SILVA

FECHA
20-XII-91



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

GRAFICA DE CONTROL - LIMITES
CAPACIDAD DE CALIDAD DEL PROCESO

LOTE : 920102

EQUIPO : Tableteadora Stokes

CODIGO : 200 - 020

GRAFICA - LIMITES

PROMEDIO

$$LSC = \bar{X} + A_2\bar{R} = 497.8 + (0.577) (5.95) = 501.23$$

$$LSC = \bar{X} - A_2\bar{R} = 497.8 - (0.577) (5.95) = 494.37$$

RANGO

$$LSC = D_4\bar{R} = (2.115) (5.95) = 12.58$$

$$LSC = D_3\bar{R} = (0.0) (5.95) = 0.0$$

CAPACIDAD DE PROCESO

$$LSC = 521.8$$

$$LIE = 472.15$$

$$C_p = \frac{\bar{R}}{da} = 2.56$$

$$C_p = \frac{LSE - LIE}{6\sigma} = 3.24$$

EVALUACION : El proceso es bueno y únicamente requiere de supervisión normal.

GRAFICAS DE CONTROL

DEPARTAMENTO DE VALIDACION

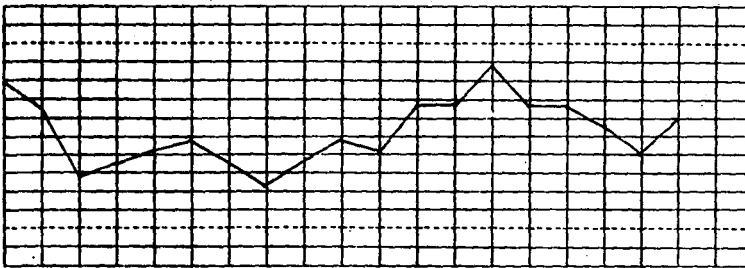
PRODUCTO: TAMBUTO DE METOPROLOL TABLETAS LOTE: 920102 ORDEN: 9201002 MAQUINA: TABLETEADORA 200-020 OPERARIO: ANTONIA MENDOZA FECHA: 8-I-92

P
R
O
M
E
D
I
O
S

LSC

LIC

502.60
501.91
501.23
500.54
499.86
499.17
498.48
497.80
497.11
496.43
495.74
495.05
494.37
493.68
492.99

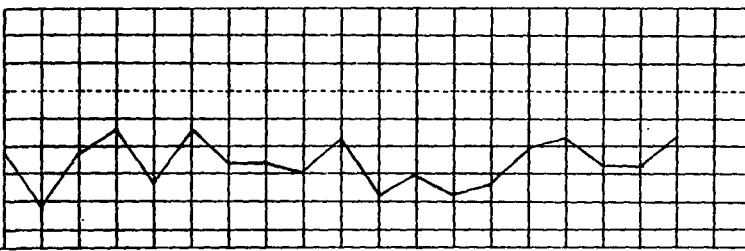


R
A
M
P
O
S

LSC

LIC

20.13
17.61
15.09
12.58
10.06
7.55
5.03
2.51



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

GRAFICA DE CONTROL - LIMITES
CAPACIDAD DE CALIDAD DEL PROCESO

LOTE : 920102

EQUIPO : Tableteadora Stokes

CODIGO : 200 - 021

GRAFICA - LIMITES

PROMEDIO

$$LSC = \bar{X} + A_2\bar{R} = 498.06 + (0.577) (4.11) = 500.4$$

$$LSC = \bar{X} - A_2\bar{R} = 498.06 - (0.577) (4.11) = 495.7$$

RANGO

$$LSC = D_4\bar{R} = (2.015) (4.11) = 8.7$$

$$LSC = D_3\bar{R} = (0.0) (4.11) = 0.0$$

CAPACIDAD DE PROCESO

$$LSC = 521.8$$

$$LIE = 472.15$$

$$z = \frac{\bar{R}}{d_2} = 1.77$$

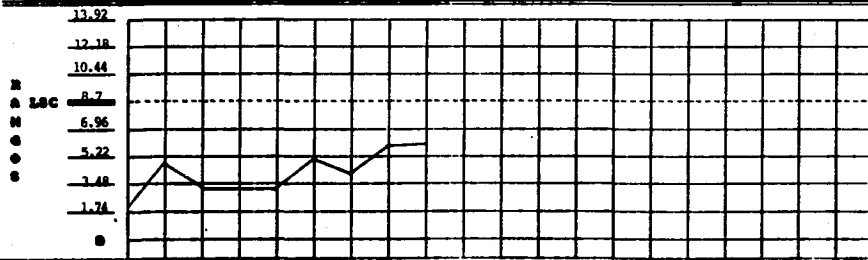
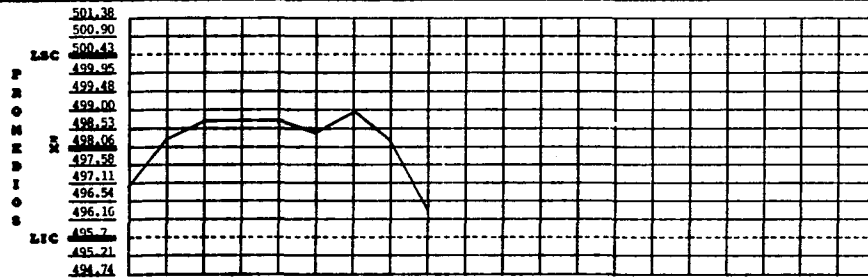
$$C_p = \frac{LSE - LIE}{6\bar{R}} = 4.68$$

EVALUACION : El proceso es bueno y únicamente requiere de supervisión normal.

GRAFICAS DE CONTROL

DEPARTAMENTO DE VALIDACION

PRODUCTO TARTRATO DE METOPROLOL TABLETAS	LOTE 920102	SERIAL 9201002	MAQUINA TABLETEADORA 200-021	OPERARIO PATRICIA AGUILAR	FECHA 8-1-92
--	-----------------------	--------------------------	--	-------------------------------------	------------------------



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

GRAFICA DE CONTROL - LIMITES
CAPACIDAD DE CALIDAD DEL PROCESO

LOTE : 920102

EQUIPO : Tableteadora Stokes

CODIGO : 200 - 022

GRAFICA - LIMITES

PROMEDIO

$$LSC = \bar{X} + A_2\bar{R} = 496.98 + (0.577) (4.33) = 499.48$$

$$LSC = \bar{X} - A_2\bar{R} = 496.98 - (0.577) (4.33) = 494.48$$

RANGO

$$LSC = D_4\bar{R} = (2.115) (4.33) = 9.16$$

$$LSC = D_3\bar{R} = (0.0) (4.33) = 0.0$$

CAPACIDAD DE PROCESO

$$LSC = 521.8$$

$$LIE = 472.15$$

$$z = \frac{\bar{R}}{dz} = 1.86$$

$$Cp = \frac{LSE - LIE}{6\sigma} = 4.45$$

EVALUACION : El proceso es bueno y Únicamente requiere de supervisión normal.

GRAFICAS DE CONTROL

DEPARTAMENTO DE VALIDACION

PRODUCTO TARTRATO DE METOPROLOL TABLETAS

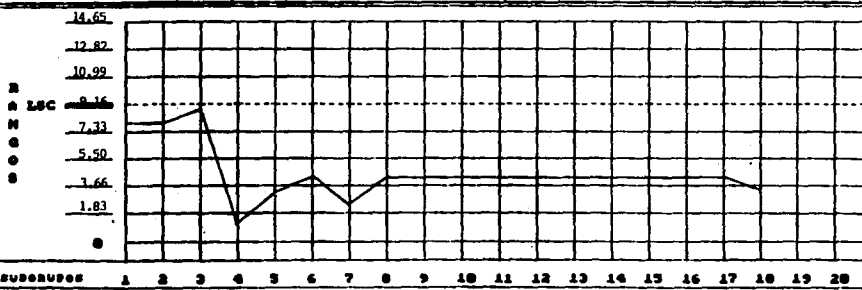
LOTE 920102

ORDEN 9201002

MAQUINA TABLETEADORA 200-020

OPERARIO MARTHA SILVA

FECHA 8-1-92



SUBGRUPOS

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

GRAFICA DE CONTROL - LIMITES
CAPACIDAD DE CALIDAD DEL PROCESO

LOTE : 920107

EQUIPO : Tableteadora Stokes

CODIGO : 200 - 020

GRAFICA - LIMITES

PROHEDIO

$$LSC = \bar{X} + A_2\bar{R} = 497.22 + (0.577) (6.05) = 500.71$$

$$LSC = \bar{X} - A_2\bar{R} = 497.22 - (0.577) (6.05) = 493.73$$

RANGO

$$LSC = D_4\bar{R} = (2.115) (6.05) = 12.8$$

$$LSC = D_3\bar{R} = (0.0) (6.05) = 0.0$$

CAPACIDAD DE PROCESO

$$LSC = 521.8$$

$$LIE = 472.15$$

$$C_p = \frac{\bar{R}}{ds} = 2.60$$

$$C_p = \frac{LSE - LIE}{6s} = 3.18$$

EVALUACION : El proceso es bueno y únicamente requiere de supervisión normal.

GRAFICAS DE CONTROL

DEPARTAMENTO DE VALIDACION

PRODUCTO
TARTRATO DE METOPROLOL TABLETAS

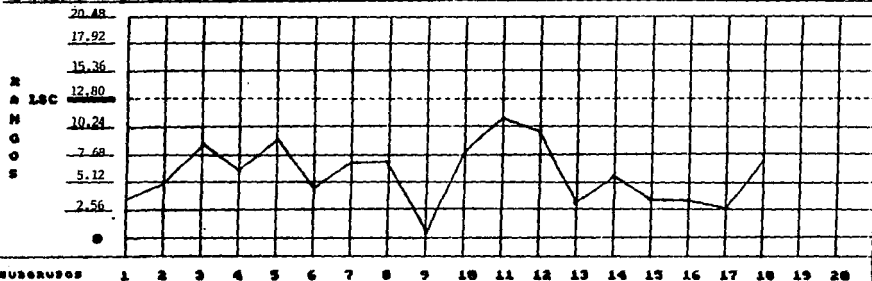
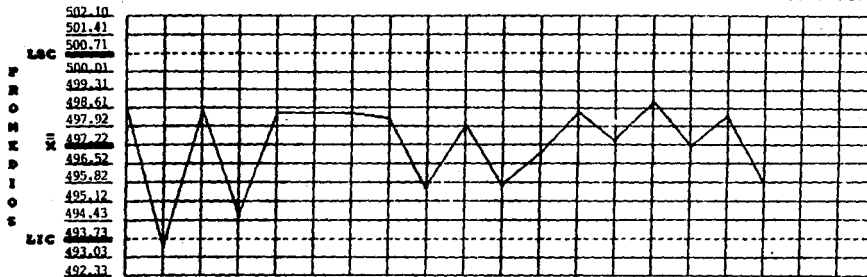
LABE
920107

ORDEN
9201003

MAQUINA
TABLETEADORA 200-020

OPERARIO
ANTONIA MENDOZA

FECHA
10-1-92



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

GRAFICA DE CONTROL - LIMITES
CAPACIDAD DE CALIDAD DEL PROCESO

LOTE : 920107

EQUIPO : Tableteadora Stokes

CODIGO : 200 - 021

GRAFICA - LIMITES

PROMEDIO

$$LSC = \bar{X} + A_2\bar{R} = 497.3 + (0.577) (4.3) = 499.78$$

$$LSC = \bar{X} - A_2\bar{R} = 497.3 - (0.577) (4.3) = 494.82$$

RANGO

$$LSC = D_4\bar{R} = (2.115) (4.3) = 9.09$$

$$LSC = D_3\bar{R} = (0.0) (4.3) = 0.0$$

CAPACIDAD DE PROCESO

$$LSC = 521.8$$

$$LIE = 472.15$$

$$z = \frac{\bar{R}}{dz} = 1.85$$

$$Cp = \frac{LSE - LIE}{6z} = 4.47$$

EVALUACION : El proceso es bueno y únicamente requiere de supervisión normal.

GRAFICAS DE CONTROL

DEPARTAMENTO DE VALIDACION

PRODUCTO
TARTRATO DE METOPROLOL TABLETAS

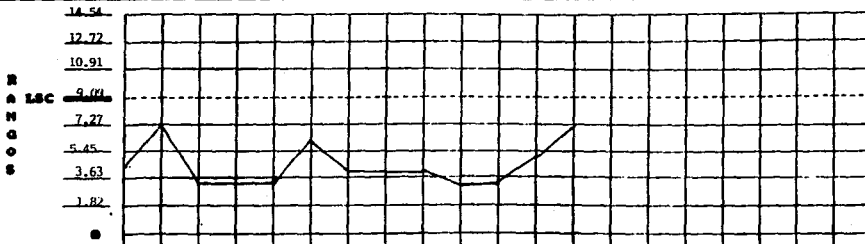
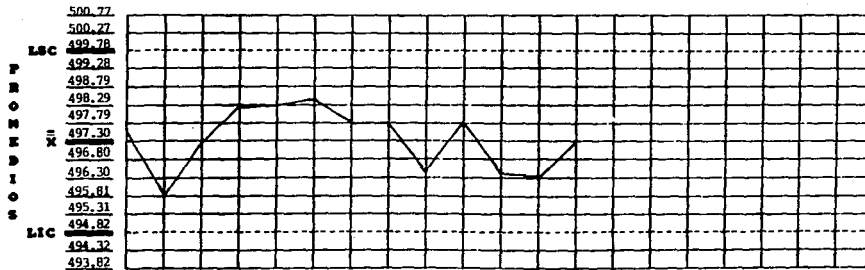
L.028
920107

0288
9201003

MARCA
TABLETADORA 200-021

CERRITOS
FARMACIA AGUILAR

FECHA
10-1-92



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

GRAFICA DE CONTROL - LIMITES
CAPACIDAD DE CALIDAD DEL PROCESO

LOTE : 920107

EQUIPO : Tableteadora Stokes

CODIGO : 200 - 022

GRAFICA - LIMITES

PROMEDIO

$$LSC = \bar{X} + A_2\bar{R} = 497.07 + (0.577) (7.18) = 501.21$$

$$LSC = \bar{X} - A_2\bar{R} = 497.07 - (0.577) (7.18) = 492.93$$

RANGO

$$LSC = D_4\bar{R} = (2.115) (7.18) = 15.18$$

$$LSC = D_3\bar{R} = (0.0) (7.18) = 0.0$$

CAPACIDAD DE PROCESO

$$LSC = 521.8$$

$$LIE = 472.15$$

$$z = \frac{\bar{R}}{d_2} = 3.09$$

$$C_p = \frac{LSE - LIE}{6s} = 2.68$$

EVALUACION : El proceso es bueno y únicamente requiere de supervisión normal.

GRAFICAS DE CONTROL

DEPARTAMENTO DE VALIDACION

PROCESO
FABRIL DE METOPROLOL TABLETAS

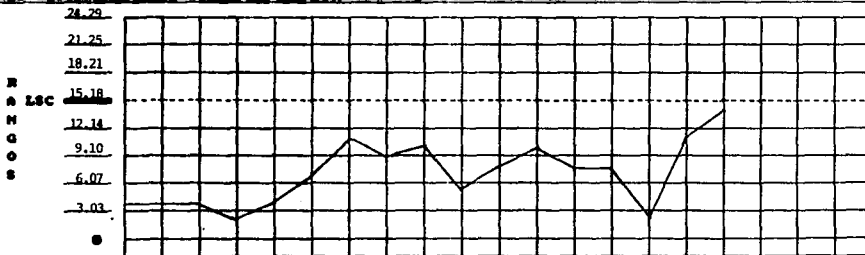
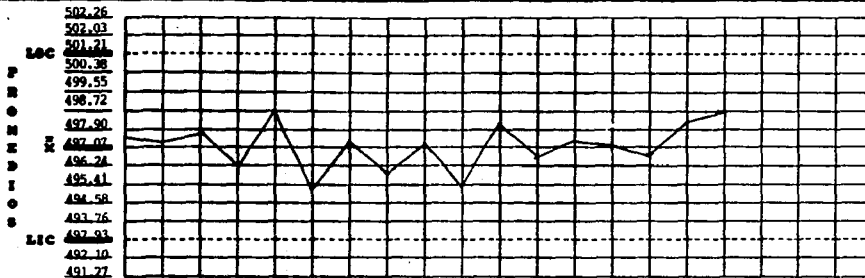
LOTES
920107

ORDEN
9201003

MAQUINA
TABLETEADORA 200-022

OPERARIO
MARTHA SILVA

FECHA
10-1-92



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

RESULTADOS DE LA VALIDACION.

Analizando los resultados de las etapas de tamizado, mezclado en seco, granulación húmeda, uniformidad de mezclado, secado, mezclado final y lubricación y compresión se determinó lo siguiente :

TAMIZADO.

Se probó la funcionalidad del granulador oscilante tamizando las diferentes materias primas a través de malla 35, así como el granulado seco a través de mallas 4, 14, 16. Presentó una variación de 1.3 opm, 2.1 % con respecto al promedio de 65.3 opm.

MEZCLADO EN SECO.

Se probó la funcionalidad del mezclador horizontal Montaña con carga de 52.2 Kg de la mezcla del diluyente II, desintegrante I, diluyente I y principio activo. Presentó una variación de 1 rpm, 2.6% con respecto al promedio de 44.2 rpm.

UNIFORMIDAD DE MEZCLADO.

Los valores promedio de los puntos de muestreo se encuentran en el intervalo de 98.83 - 100.74 % los cuales están dentro de los límites de 90 - 110 % con un CV máximo de 1.7 %, esto indica que existe uniformidad de mezclado entre los puntos de muestreo de los tres lotes.

MEZCLADO EN HUMEDO (GRANULACION).

Se probó la funcionalidad del mezclador horizontal Montaña con carga de 54, 55.75 y 58.05 Kg de la mezcla húmeda. Presentó una variación de 2 rpm, 4.6 % con respecto al promedio de 48.3 rpm.

UNIFORMIDAD DE MEZCLADO.

Los valores promedio de los puntos de muestreo se encuentran en el intervalo de 99.5 % a 102.54 %, los cuales se encuentran dentro de los límites de 90 - 110 % con un CV máximo de 1.3 %. Esto indica que existe uniformidad de mezclado entre los puntos de muestreo.

SECADO.

La temperatura de secado varió de 65 a 71°C, esta variación no afectó las características del granulado, ya que el porcentaje de humedad del granulado está dentro de los límites (no mayor de 4.5 %)

la humedad del granulado fue de 1.3 a 3.3 %.

MEZCLADO FINAL Y LUBRICACION.

Se probó la funcionalidad del mezclador de doble cono de 400 Kg de capacidad con carga de 210.0, 291.0 y 298.2 Kg de granulado, presentó una variación de 0.2 rpm, 2.44 % con respecto al promedio de 20.5 rpm.

UNIFORMIDAD DE MEZCLADO.

Existe uniformidad de mezclado entre los puntos de muestreo de los tres lotes, los valores promedio se encuentran dentro del intervalo de 96.27 - 101.38 %, los cuales se encuentran dentro de los límites de 90 - 110 %, con un CV máximo de 3:2 %.

Al hacer un análisis de resultados de la capacidad del proceso para cada una de las tableteadoras que se encontraban operando para los tres lotes se hizo una evaluación en base a los límites de especificación establecidos, concluyéndose que el proceso es bueno y únicamente requiere de supervisión normal.

Analizando las gráficas de control se observa que todos los puntos se encuentran dentro de los límites de control, por lo tanto no existen anomalías en ningún caso por lo que se establece que el proceso se encuentra bajo control. Así se asegura que se producirá un producto con calidad y reproducible lote a lote.

El Departamento de Control de Calidad llevó a cabo la evaluación de tabletas de tartrato de metoprolol de 100 mg como producto final, se evaluaron los siguientes parámetros :

- Valoración.
- Uniformidad de contenido.
- Disolución.
- Peso.
- Dureza.
- Friabilidad.
- Desintegración.

Los resultados de esta evaluación demuestran que el proceso es adecuado para la fabricación del producto.

EVALUACION DE PRODUCTO TERMINADO.

DETERMINACION		LOTE No. 911211	LOTE No. 920102	LOTE No. 920107
VALORACION	\bar{x}	101.37	101.64	103.49
	MIN-MAX	101.14-101.61	101.63-101.65	103.09-103.9
	CV	0.3 %	0.01 %	0.90 %
UNIFORMIDAD DE CONTENIDO	\bar{x}	103.13	102.15	103.56
	MIN-MAX	101.74-104.49	101.00-103.50	101.88-105.13
	CV	0.9 %	1.1 %	0.90 %
DISOLUCION	\bar{x}	105.88	105.39	104.32
	MIN-MAX	102.9-108.45	99.70-107.80	99.91-109.50
	CV	1.9 %	2.1 %	2.7 %
DUREZA	\bar{x}	5.20 Kg	5.40 Kg	5.40 Kg
	MIN-MAX	4.8-5.5 Kg	5.0-5.5 Kg	5.1-5.5 Kg
	CV	5.6 %	0.05 %	0.06 %
FRIABILIDAD	\bar{x}	0.17 %	0.12 %	0.16 %
	MIN-MAX	0.08-0.29	0.01-0.19	0.03-0.25
	CV	0.06 %	0.05 %	0.06 %
DESINTE- GRACION	\bar{x}	9'22"	9'32"	9'02"
	MIN-MAX	8'30"-9'47"	8'28"-10'30"	7'0"-9'32"
	CV	5 %	6.9 %	9.1 %

IV.- CONCLUSIONES.

Al llevar a cabo la validación del proceso de manufactura de tabletas de tartrato de metoprolol 100 mg, se siguieron tres etapas las cuales fueron la etapa de calificación, prevalidación y validación en donde se encontró lo siguiente :

En la etapa de calificación se llevó a cabo la calificación de todos los elementos que intervienen en el proceso de fabricación encontrándose que todos los equipos se encuentran en buenas condiciones para su uso, la documentación, áreas y personal cumplen con la función para la que están indicados.

En la etapa de prevalidación se comprobó que la fabricación del producto se lleva a cabo como lo indica la orden de fabricación y cumpliendo con las Buenas Prácticas de Manufactura. Se llevó a cabo la optimización del proceso determinando las variables críticas de éste, se modificó el mezclado en seco y los tiempos de mezclado en seco y final, de esta manera se logró optimizarlo.

En la etapa de validación se comprobó que el funcionamiento de los equipos, las condiciones de operación de cada etapa de la fabricación como son : surtido de materias primas, mezclados en seco, húmedo y final, secado, tableteado son confiables y reproducibles.

Los equipos presentan pequeñas variaciones que no interfieren en el proceso, obteniendo un producto dentro de especificaciones y reproducible eficazmente lote a lote.

Con esto se asegura que el proceso se encuentra bajo control y de que se producirá eficazmente lote a lote el producto de acuerdo a sus atributos de calidad y especificaciones predeterminadas.

La validación de procesos dentro de la Industria Farmacéutica es indispensable para lograr la fabricación de cualquier producto de una manera reproducible de lote a lote, así como garantizar la calidad uniforme de éstos. Aunado a esto con la validación de procesos se reducen costos ya que se puede evitar los rechazos, reprocesos, atraso en la producción y reclamaciones por parte del consumidor, así el proceso será más eficiente y aumentará la productividad, siendo esto redituable para la Compañía.

Por esta razón es recomendable que todos los procesos farmacéuticos estén validados, asimismo, es indispensable que se lleven a cabo las Buenas Prácticas de Manufactura durante la fabricación de cualquier producto.

Es necesario que continuamente se lleven a cabo reinspecciones del equipo, las áreas, de los métodos analíticos involucrados, así como capacitar continuamente a todo el personal para obtener mejores rendimientos.

Es importante realizar revalidaciones periódicamente para asegurar que los procesos siguen cumpliendo con su función adecuadamente.

V.- BIBLIOGRAFIA.

- 1.- Shwemer W. Validation : Foundation of GMP, Pharmaceutical Engineering, Vol. 10 No. 3.
- 2.- PMA'S Validation Advisory Comitee, Process Validation Concepts for Drug Products, Pharmaceutical Technology, September 1985.
- 3.- Kieffer R. Why Validation?, Sterling International Group, N.Y.
- 4.- Fry E. General Principles of Process Validation Pharmaceutical Engineering, Vol. I, March 1981.
- 5.- Román F. Validación de Procesos para Productos Farmacéuticos no Estériles (Revisión y Guía General), Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas, Vol. 18, Septiembre 1987.
- 6.- Florey K. Analytical Profiles of Drug Substances, Vol. 12, Academic Press 1983.
- 7.- Loftus B. T. Nash P.A., Pharmaceutical Process Validations, Marcel Dekker Inc. New York, 1984.
- 8.- Dipalma J., Farmacología Médica Drill, La Prensa Médica Mexicana, 2a. Edición, México 1978.
- 9.- Goodman L, Gilman S. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica Editorial Médica Panamericana, 8a. Edición.
- 10.- Lieberman H. and Lachman L. Lea and Febiger. Pharmaceutical Dosage Forms Tablets, Vol. I y II.
- 11.- The Merck Index. 11a. Edición.
por Merck and Co., Inc.
- 12.- Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 5a. Ed. México 1988.
- 13.- The United States Pharmacopeia
Twenty first Edition 1985.