



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

"VALIDACION DEL PROCESO DE MANUFACTURA DE LA FORMA FARMACEUTICA NO ESTERIL: TABLETAS"

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE: QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA PRESENTA I TEODULA RUTH RAMIREZ PONCE



MEXICO, D. F.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

1994



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.



EXAMENES PROFESIONALES
FAC. DE QUÍMICA

JURADO ASIGNADO

| | |
|---|----------------------------------|
| PRESIDENTE | José Luis Ibarnea Avila |
| VOCAL | Antonio Torres Tello de Meneses |
| SECRETARIO | Sergio Romero Martínez |
| 1er. SUPLENTE | Pedro Alfredo Gorgonio Hernández |
| 2do. SUPLENTE | Luis Guillermo Alcalá Villarreal |
| Sitio donde se desarrolló el Tema: Laboratorios Upjohn S.A. de C.V. | |
| Asesor del Tema : | Sergio Romero Martínez |
| Supervisor técnico : | Socorro Medina Martínez |
| Sustentante : | Teódula Ruth Ramírez Ponce |

Ruth Rmez. P.

CON AMOR A DIOS:

Gracias por haberme dado la vida y permitirme concluir una de las metas más preciadas de mi vida, que me permite realizarme como profesionista.

A MIS PADRES (NACHITA Y ELIAS):

Gracias por el inmenso amor que me dan; por su ejemplo, dedicación, comprensión y motivación que he tenido a lo largo de mi vida y que me ha permitido llegar a lograr uno de mis más grandes anhelos

A MIS HERMANOS:

Raúl, Carmen, Gracia, Tomy, Anita, José y Alex; por los conocimientos, apoyo y consejos que me brindaron. Por el cariño que nos mantiene unidos. A Rocio y Rosa.

A MIS SOBRINITOS:

Lupita, Mary y Manolito, por las sonrisas y ratos de juego que compartimos

A MI ESCUELA Y MAESTROS:

Por la herencia de conocimientos que me dejaron.
Gracias al Doc Atonatiu por su amistad.

AL Q.F.B. SERGIO ROMERO MARTINEZ:

Por la oportunidad brindada, por sus conocimientos,
apoyo e interés en este trabajo.

A SOCORRO MEDINA MARTINEZ:

Por su valiosa e incondicional amistad.
Por sus conocimientos, su profesionalismo
y apoyo teórico - práctico brindados.

A LABORATORIOS UPJOHN S.A. DE C.V.

Por la oportunidad brindada.
Agradezco a todas y cada una de
las personas que me brindaron un
poco de su tiempo y conocimiento
para la realización de este
trabajo. Gracias a Herminio,
Pedro, Rafa, Nachito, Javier (+),
Camerino, Ernesto y Marce.

AL Q.F.B. JOSE LUIS IBARMEA AVILA:
AL Q.F.B. ANTONIO TORRES TELLO DE M.:

Por los conocimientos adquiridos y su
interés al revisar este trabajo.

A MIS AMIGAS:

Rosio, Blanca, Gaby, Tere, ady,
Marina, Silvia; por todo lo que
convivimos y compartimos.

A TODOS MIS AMIGOS DE
" JUVENTUD DEL SEÑOR "
A Claus, Teté, Bety,
Angy (+), Mary C.

A Héctor, por su amistad
e interés en la conclusión
de este trabajo.

A TODAS LAS PERSONAS QUE
DE ALGUNA MANERA
PARTICIPARON EN ESTE
TRABAJO.

TABLETAS

INDICE

INTRODUCCION

| | |
|---------------------------------|---|
| CAPITULO I.- GENERALIDADES..... | 6 |
|---------------------------------|---|

A) TABLETAS

| | |
|--|----|
| 1.- Definición | 6 |
| 2.- Papel terapéutico | 6 |
| 3.- Ventajas de las tabletas | 7 |
| 4.- Desventajas de las tabletas..... | 8 |
| 5.- Propiedades de las tabletas | 9 |
| 6.- Evaluación | 10 |
| 7.- Compresión de tabletas | 23 |
| 7.1 Máquinas de compresión de tabletas | 23 |
| 8.- Componentes de las tabletas | 25 |
| 8.1 Diluyentes | 25 |
| 8.2 Cohesivos | 26 |
| 8.3 Lubricantes | 28 |
| 8.4 Deslizantes | 26 |
| 8.5 Desintegrantes | 28 |
| 9.- Métodos de preparación | 27 |
| 9.1 Granulación húmeda | 27 |
| 9.2 Granulación seca | 29 |
| 9.3 Compresión directa | 30 |

B) VALIDACION DE PROCESOS

| | |
|--|----|
| Definición | 32 |
| 1.- Componentes de la validación | 34 |
| 1.1 Procedimientos analíticos | 34 |

| | | |
|-----|--|----|
| 1.2 | Calibración de instrumentos..... | 34 |
| 1.3 | Sistemas de apoyo críticos | 35 |
| 1.4 | Calificación del operador | 36 |
| 1.5 | Materias primas y materiales de empaque | 37 |
| 1.6 | Equipo | 37 |
| 1.7 | Instalaciones | 38 |
| 1.8 | Calificación de las fases de fabricación | 38 |
| 2.- | Organización | 39 |
| 3.- | Validación y control del proceso | 40 |
| 4.- | Valor de la validación | 41 |
| 4.1 | Reducción de costos de calidad | 41 |
| | a) Costos de prevención | 42 |
| | b) Costos de evaluación | 42 |
| | c) Costos de fallas internas | 42 |
| | d) costos de fallas externas | 43 |
| 4.2 | Mejoramiento del proceso | 44 |
| 4.3 | Garantía de calidad | 45 |
| 5.- | Limitaciones | 46 |
| 6.- | Tipos de validación | 47 |
| 6.1 | Validación prospectiva | 47 |
| 6.2 | Validación concurrente | 58 |
| 6.3 | Revalidación | 59 |
| 6.4 | Validación retrospectiva | 60 |
| 7.- | Beneficios potenciales de la validación | 64 |

C) PRACTICAS ADECUADAS DE MANUFACTURA

| | | |
|-----|---|----|
| 1.- | Características de un área limpia | 67 |
|-----|---|----|

| | |
|---|-----|
| 2.- Procedimientos para la operación, limpieza, calibración y mantenimiento preventivo del equipo | 70 |
| 3.- Distribución de responsabilidades | 71 |
| 4.- Capacitación y entrenamiento | 71 |
| 5.- Higiene y seguridad | 72 |
| 6.- Salud | 72 |
| 7.- Auditoría técnica | 73 |
| 8.- Instalaciones | 74 |
| 8.1 Características | 74 |
| 8.2 Diseño y construcción | 74 |
| 8.3 Iluminación y ventilación | 76 |
| 9.- Control de la contaminación | 78 |
| | |
| CAPITULO II .- PARTE EXPERIMENTAL | 78 |
| | |
| a) PROTOCOLO DE VALIDACION | 78 |
| b) METODOLOGIA | 89 |
| c) RESULTADOS y GRAFICAS | 90 |
| | |
| CAPITULO III .- ANALISIS DE RESULTADOS | 123 |
| CAPITULO IV .- CONCLUSIONES | 127 |
| BIBLIOGRAFIA | 131 |

INTRODUCCION

INTRODUCCION

La finalidad de obtener medicamentos cada vez mejores ha sido reforzada por la adopción y práctica de métodos de manufactura reconocidos como correctos y efectivos. Un aspecto de importancia central en el empleo de técnicas y procedimientos de fabricación es la utilización de procesos y sistemas validados.

Por ello resulta relevante el tratar el tema de validación de procesos a nivel conceptual, normativo y aplicativo. Es importante colocar a la "validación" en el contexto general de la práctica farmacéutica industrial.

La comprobación y verificación de la efectividad y reproducibilidad de una técnica, una operación o un proceso se ha llamado VALIDACION. (1)

Los orígenes de validar desde el punto de vista regulatorios se localizan en los Estados Unidos, y se remontan a la década de los 1970s, (11, 12, 13) en esos años se desea verificar en forma documentada, la confiabilidad de las técnicas analíticas. En la revisión de las normas para las Prácticas Adecuadas de Manufactura de 1976, la Administración de Fármacos y Alimentos (FDA) menciona por primera vez el concepto de validación de procesos aplicados específicamente a la esterilización. A partir de 1985, dicha administración considera que todo proceso que no esté validado está

fuera de control. (14, 15, 16, 17, 18)

A la fecha, los conceptos de Control Total de Calidad, de Validación y la normativa internacional sobre Prácticas Adecuadas de Manufactura son, sin lugar a dudas, herramientas que nos permiten conocer mejor nuestros productos y los factores que afectan su calidad, de tal manera que cuando se aplican adecuadamente, nos llevan a lograr lo que ha sido el objetivo primordial de todo fabricante de medicamentos, y que es asegurar que cada unidad de dosificación elaborada cumpla con las características de calidad diseñadas. Estos conceptos nos permiten "construir la calidad" en lugar de "tratar de controlarla".

Validar un proceso significa comprobar, a través de un procedimiento formal y documentado que, en condiciones preestablecidas y con todos los parámetros significativos bajo control, se obtiene un producto con la calidad diseñada. (2)

Es imperativo que un producto pueda ser reproducido lo más exactamente posible, lote tras lote, por lo que será imprescindible operar y controlar a cada equipo de tal forma que efectúe de manera óptima y predecible el trabajo para el cual fue destinado. (1)

Se hace hincapié invariablemente, en la necesidad de calibrar todo equipo y de mantener documentos escritos actualizados sobre el modus operandi de cada técnica involucrada directa o indirectamente

en la producción y control de los medicamentos. (1)

Las principales ventajas a obtener de un proceso de validación son: reducción de costos, optimización del proceso y garantía de calidad, y por añadidura el cumplimiento de las normas legales y reglamentaciones oficiales.(3)

El simple interés en establecer un Programa de Validación en cualquier empresa no es suficiente, es necesario contar con un plan que asegure la permanencia y la continuidad del sistema. La Validación, como todo sistema de aseguramiento de la calidad debe ser establecido como política y aceptado como filosofía de la empresa. A partir de este hecho, en primer lugar deberán definirse responsabilidades y establecerse una organización específica para este propósito, que deberá asumir el compromiso del proyecto. Se recomienda que además de una organización paralela de grupos de trabajo y de círculos de calidad, se tenga una estructura lineal de personas exclusivamente responsables de validar. Se considera que con no más de 4 personas dedicadas, es posible tener un programa de validación de procesos no estériles eficiente, aún en compañías con gran diversidad de productos.

Las actividades necesarias para conseguir los requisitos deberán realizarse dentro de las Buenas Prácticas de Manufactura de la empresa con la participación de todas las áreas operativas. Por otro lado, todas las acciones relativas a la Validación de Procesos tendrán un orden y una prioridad. La prioridad dentro de la

Validación de Procesos para productos no estériles estará relacionada con la importancia y el rango terapéutico del producto, su volumen de venta y su frecuencia de fabricación, y considerará el grado de novedad y/o de complejidad del proceso. Con respecto a la forma farmacéutica, es recomendable la validación en sólidos orales, después en líquidos y por último en preparaciones para uso externo, siempre que se hagan las consideraciones indicadas. De esta manera iniciaremos validando aquellos procesos donde más se requiera.

Establecer la Validación Total de Procesos se vuelve más difícil a medida que tengamos que cubrir mayores requisitos previos, requiere de una inversión inicial, de gastos adicionales y de un esfuerzo multidisciplinario; sin embargo, los beneficios a mediano y largo plazo pueden ser substanciales y sobre todo no debemos olvidar que, cuando hablamos de medicamentos, cualquier trabajo que se realice con objeto de conseguir mayor calidad, vale mucho más de lo que pueda costar. (2)

En este trabajo se comentará el porque de la importancia de validar el proceso de manufactura de la forma farmacéutica tabletas; así como de los parámetros que debemos de considerar para llevar a cabo dicha validación; así como también la importancia de aplicar las Buenas Prácticas de Manufactura en el Area no Estéril.

Se planteará un Protocolo de Validación, el cual será planeado

por el Departamento de Validación, se le dará seguimiento; así como se realizará su ejecución, para de esta manera lograr su aprobación.

Encontraremos una parte experimental, la cual nos va a indicar la manera en las que se realizó la validación. Se recopilarán las gráficas y las tablas con los resultados obtenidos, los cuales se analizarán, para de esta manera verificar que el objetivo perseguido fue cumplido.

CAPITULO I

GENERALIDADES

CAPITULO I GENERALIDADES

A) TABLETAS

1.- DEFINICION

Forma farmacéutica sólida obtenida por compresión o moldeo, que incluye al o los principios activos y aditivos. (9)

2.- PAPEL TERAPEUTICO

La ruta de administración oral de medicamentos es el método más importante de administrar drogas para efectos sistémicos. Excepto en los casos de terapia con insulina, la ruta parenteral no es una forma rutinaria usada para la administración personal de medicamentos (autoadministración).

La ruta parenteral de administración de medicamentos es importante en el tratamiento de emergencias médicas, en las cuales el sujeto se encuentra en estado de coma o que no puede deglutir, así como en varios tipos de terapia de mantenimiento para pacientes hospitalizados. Sin embargo, es probable que al menos el 90 % de todas las drogas usadas para producir efectos sistemáticos son administrados por la ruta oral. Cuando una nueva droga es descubierta, una de las primeras interrogantes de las compañías farmacéuticas es si la droga puede ó no, ser administrada efectivamente por ruta oral para obtener el efecto deseado. De las drogas que son administradas oralmente, las formas dosificadas sólidas, representan la clase preferida de productos. Una de las

razones para esta preferencia, es la siguiente:

Las tabletas y las cápsulas representan formas dosificadas unitarias, en las cuales, una dosis usual de droga ha sido exactamente colocada.

3. - VENTAJAS DE LAS TABLETAS

De las dos formas orales comunmente empleadas (tabletas y cápsulas), las tabletas tienen las siguientes ventajas:

- 1.- Las tabletas son formas dosificadas unitarias y tienen la mayor precisión en cuanto a dosis y presentan poca variabilidad.
- 2.- El costo es el más bajo de todas las formas farmacéuticas orales.
- 3.- Son las más ligeras y compactas de todas las formas orales.
- 4.- Son en general más fáciles de empacar y presentan el costo más bajo tanto en el empaque como en el transporte de todas las formas orales.
- 5.- La identificación del producto es potencialmente más simple y más económico, puesto que no requiere pasos adicionales de proceso cuando se emplea un realizado o monograma en la cara del punzón.
- 6.- Pueden proporcionar mayor facilidad de deglución con la mínima tendencia de que la desintegración de la tableta se lleve a cabo en la boca del estómago, especialmente cuando la tableta tiene un recubrimiento.

- 7.- Son mejores para producir en serie, que otras formas orales.
- 8.- Tienen la mejor combinación de propiedades químicas, mecánicas y microbiológicas que las demás formas orales.
- 9.- Son mucho más estables tanto física como químicamente que las formas líquidas.
- 10.- Son fáciles de transportar por el propio paciente.

4.- DESVENTAJAS DE LAS TABLETAS

- 1.- Algunas drogas que resisten la compresión para formar masas compactas, debido a su naturaleza amorfa o floculenta presentan un carácter de baja densidad.
- 2.- Las drogas con poca humedad, bajas propiedades de disolución, dosificaciones medias o grandes, absorción óptima alta en el tracto gastrointestinal, o cualquier combinación de los factores mencionados, pueden dificultar o imposibilitar la formulación y manufactura de la droga en forma de tableta.
- 3.- Las drogas de sabor amargo, drogas con un olor desagradable o muy fuerte o drogas que son sensibles al oxígeno o a la humedad atmosférica, pueden requerir encapsulación o precompresión (si esta es posible o práctica), o las tabletas pueden requerir recubrimiento. En tales casos, la cápsula puede ofrecer mejores resultados y más bajos costos. (10)
- 4.- No se pueden administrar a pacientes inconscientes o niños menores de edad.
- 5.- Algunos procesos de manufactura de tabletas son muy largos y

por consiguiente muy costosos.

- 6.- Son difíciles de deglutir por algunos pacientes.
- 7.- Algunas tabletas en ocasiones sufren efecto de ionización debido al pH del estómago, produciendo disminución en la absorción del principio activo total; por lo que algunas tabletas tienen que llevar una concentración mayor de principio activo, para poder tener el efecto terapéutico deseado.
- 8.- Debido a las propiedades natas del principio activo, en algunas ocasiones las tabletas tienen que recurrir a procesos de recubrimiento (grageo convencional o film coating), para proteger al principio activo de los efectos de pH en el estómago.
- 9.- Debe de considerarse que algunas materias primas, pueden presentar polimorfismo y como consecuencia afectar al proceso de manufactura de la tableta. Algunas formas cristalinas afectan el efecto terapéutico del principio activo.

5.- PROPIEDADES DE LAS TABLETAS

El objetivo del diseño y manufactura de las tabletas comprimidas es proveer oralmente la cantidad correcta de droga en la forma conveniente, en el tiempo justo y en el lugar deseado, además de tener su integridad química protegida, hasta llegar al sitio de acción.

Una tableta (1) puede ser un producto elegante teniendo su

propia identidad mientras estén libres de defectos, tales como decoloraciones, contaminantes, astilladuras y roturas. (2) Pueden ser resistentes a los choques mecánicos que pudieran presentarse durante la producción, empaque, transporte y distribución de las mismas. (3) Pueden tener la estabilidad química y física para mantener sus atributos a través del tiempo.

Por otro lado, una tableta debe ser capaz de liberar el agente o agentes medicinales en el cuerpo de una manera predecible y reproducible y debe tener una estabilidad química adecuada a través del tiempo, es decir, no presentar ninguna alteración del agente o agentes medicinales.

El diseño de una tableta que destaca sólo los efectos medicinales deseados puede producir tabletas con propiedades físicas inadecuadas; pero también el diseño de una tableta que solo destaca los aspectos físicos puede producir tabletas de limitados efectos terapéuticos. Por lo que es aconsejable tomar en cuenta ambos factores para obtener un producto funcional, desde todos sus aspectos. (10)

6.- EVALUACION

En el diseño de tabletas y su posterior monitoreo de calidad durante su producción; evaluaciones cuantitativas y cualitativas; así como parámetros de las propiedades físicas, químicas y la biodisponibilidad deben tomarse en cuenta.

PRUEBAS DE CALIDAD

PARAMETROS DE COMPROBACION DE LA CALIDAD

1.- CARACTERES ORGANOLEPTICOS

- a) Apariencia visual
- b) Olor
- c) Sabor

2.- CARACTERES GEOMETRICOS

- a) Forma, tamaño y marcas
- b) Dimensiones (diámetro, corona, borde, espesor)

3.- CARACTERES MECANICOS

- a) Dureza
- b) Resistencia mecánica (friabilidad)

4.- CARACTERES POSOLOGICOS

- a) Variación de peso
- b) Uniformidad de contenido

5.- CARACTERES DE ESTABILIDAD

- a) Estabilidad del color

6.- CARACTERES DE BIODISPONIBILIDAD

- a) Tiempo de desintegración
- b) Velocidad de disolución

INTERPRETACION DE LAS PRUEBAS DE CALIDAD

1.- CARACTERES ORGANOLEPTICOS

- a) Apariencia visual: La apariencia general de una tableta, su

identidad visual y sobre todo la elegancia, es esencial para la aceptación del consumidor, para el control de la uniformidad de cada uno de los lotes y en general de la uniformidad de cada una de las tabletas. El control de la apariencia general de una tableta involucra la evaluación de algunos atributos tales como: tamaño, color, forma, presencia o ausencia de olor, sabor, textura, consistencia y legibilidad de cualquier marca que la tableta contenga. Las tabletas no deben presentar grietas, roturas, no deben estar moteadas, deben ser uniformes en la repartición de color, sin presencia de estrias verticales y polvo suelto.

- b) Olor : Cuando las tabletas no han sido aromatizadas no deberán presentar olor, y si éste se detecta se debe a la fermentación de lactosa, gelatina o almidón.

La presencia de olor en un lote de tabletas podría indicar un problema de estabilidad tal como se presenta el olor del ácido acético en la degradación de la aspirina; sin embargo, la presencia de un olor puede ser una característica de la droga. Las vitaminas tienen un olor característico. Los ingredientes adicionales como los saborizantes tienen un olor característico por sí solos, o algunas formas dosificadas como por ejemplo, las tabletas que llevan un film coating generalmente tienen un olor característico.

- c) Sabor : El sabor es importante para la aceptación del

consumidor de tabletas masticables. Muchas compañías utilizan paneles (pruebas sensoriales) de sabor para juzgar la preferencia de los diferentes sabores y concentraciones de sabor durante el desarrollo de un producto. El control de sabor en la producción de tabletas masticables se reduce frecuentemente a verificar la presencia o ausencia del sabor específico.

El rango de defectos de una tableta, tales como laminaciones, roturas, contaminación de sustancias sólidas extrañas (por ejemplo: cabellos, gotas de aceite y basuras), textura de la superficie ("lisa" contra "rugosa") y apariencia ("brillante" contra "opaca"), puede tener una especificación de cero defectos, pero las técnicas de inspección visual usadas para detectar o evaluar estas características son de naturaleza subjetiva.

2.- CARACTERES GEOMETRICOS

- a) **Forma, tamaño y marcas:** El tamaño y la forma pueden ser dimensionalmente descritos, monitoreados y controlados. Las dimensiones físicas de la tableta, junto con la densidad de los materiales en la formulación de la tableta y sus proporciones determinan el peso de la tableta. El tamaño y forma de la tableta pueden también tener influencia en la selección o preferencia de la máquina a usar, del tamaño de partícula adecuado para la granulación, del mejor tipo de

proceso de compresión, de las operaciones de empaque y del costo para producir la tableta.

Las compañías farmacéuticas manufacturan tabletas, frecuentemente usando algún tipo de marca sobre la tableta, en adición del color para ayudar a la identificación rápida de sus productos. Estos marcajes utilizan algunas formas de impresión, relieves o grabados. El tipo de marcas colocadas sobre una tableta, generalmente incluyen el nombre de la compañía o su símbolo, el nombre del producto o la fecha de caducidad del producto.

El diámetro y la forma dependen de la matriz y los punzones elegidos para comprimir la tableta.

- b) Dimensiones (diámetro, corona, borde, espesor) : El espesor de una tableta es solo una variable dimensional relacionada al proceso.

En una compresión a presión constante, el espesor de la tableta varía con los cambios en el llenado, con la distribución del tamaño de la partícula y empaquetamiento de la mezcla de partículas comprimidas y con el peso de la tableta, mientras que con un llenado constante, el espesor varía con las variaciones en la presión de compresión. El espesor de la tableta es consistente de un lote a otro lote o dentro de un lote; la granulación o el mezclado es adecuadamente consistente en el tamaño de partícula y

distribución de tamaño.

El espesor individual de la tableta puede medirse con un micrómetro, lo cual permite tomar medidas exactas y proporciona información sobre la variación de espesor entre las tabletas. Otra técnica empleada en el control de la producción es: colocar 5 ó 10 tabletas en un pequeño contenedor donde su espesor total puede ser medido con un calibrador de escala deslizante. Este método es mucho más rápido que las mediciones hechas con un micrómetro; pero no indica realmente variabilidad de espesor entre las tabletas.

El espesor de las tabletas debe ser controlado entre $\pm 5\%$ de variación del valor estandar. El espesor de las tabletas de uno a otro lote debe ser consistente, es decir, no pasar de la variación antes mencionada, ya que es un parámetro de calidad; además debe ser controlado para facilitar el empaque, puesto que el material de empaque y las máquinas están estandarizadas para el tipo de tableta que se esté produciendo. Entonces, si hay una variación considerable, pueden presentarse problemas en el empaque.

El espesor puede modificarse sin alteración del peso a causa de una diferencia en la densidad de la granulación y en la presión aplicada sobre las tabletas, así como en la velocidad de compresión. El espesor de las tabletas se determina con un calibre o medidor del espesor que indica el espesor en milímetros.

3.- CARACTERES MECANICOS

a) Dureza

b) Resistencia mecánica (Friabilidad)

DUREZA: Es la resistencia a la ruptura por carga radial mínima. Las unidades son Dina = kg/cm²

Estos factores son importantes para que la tableta resista el trato mecánico (como choques, golpes) en la manufactura, empaque y transporte de las mismas. La dureza de una tableta, tal como su espesor, es una función del llenado y de la fuerza de compresión. A un llenado constante, los valores de la dureza, se incrementan y el espesor decrece cuando una fuerza de compresión adicional es aplicada.

La relación de dureza y espesor tiene un límite o valor máximo para dureza y un mínimo para espesor, fuera del cual un incremento en la presión, causa laminación en la tableta, destruyéndose así la integridad de la tableta.

A una fuerza de compresión constante, la dureza se incrementa cuando el llenado se incremente y decrece cuando el llenado decrece también.

La resistencia de la tableta a la picadura, abrasión o rotura en condiciones de almacenamiento, transporte y manipulación antes

de su uso, depende de su dureza.

Los lubricantes pueden afectar la dureza de una tableta cuando son usados en altas concentraciones o mezclados también por largos períodos.

FRIABILIDAD: Una propiedad relacionada con la dureza es la friabilidad de la tableta, que se mide con un aparato de Roche. En vez de medir la fuerza requerida para aplastar una tableta, se evalúa la capacidad de la tableta para soportar la abrasión durante el envasado, manipulación y transporte. Se pesan varias tabletas y se las coloca en el aparato volteador, donde están expuestas a rodadas y a choques reiterados por caídas libres dentro del aparato. Luego de una cantidad dada de rotaciones se pesan las tabletas y la pérdida de peso indica su capacidad para soportar este tipo de desgastes.

PROCEDIMIENTO

Pesar 6 grs. de comprimidos (20 comprimidos de 300 mg), se espolvorean en su superficie con un cepillo suave y se pesan. Se colocan en el friabilizador y se someten a golpeteo y caída libre (15 cm en cada vuelta) a 20-25 revoluciones durante 4 minutos. Pasado este tiempo se espolvorean y se pesan. La pérdida de sustancia se expresa en porcentaje considerándose satisfactorio si el valor obtenido es inferior o igual al 0.8 % .

$$\% \text{ Friabilidad} = \frac{\text{peso inicial} - \text{peso final}}{\text{peso inicial}} * 100$$

4.- CARACTERES POSOLOGICOS

- a) **Variación de peso:** Como una tableta ha sido diseñada para contener una cantidad específica de droga en una formulación específica, el peso de la tableta, ha sido una medición rutinaria para ayudar a asegurar que la tableta contiene la cantidad apropiada de droga.

En la práctica, se toma una muestra de 10 tabletas y se pesan después del proceso de compresión, el peso se divide entre 10, pero como se obtiene el promedio del peso de cada tableta, pueden no detectarse problemas de pesos más altos o más bajos del que cada tableta debe tener. Para solucionar este problema, la USP/NF proporciona límites para las variaciones permisibles en los pesos individuales de las tabletas, expresando estos límites como un porcentaje del peso promedio de la muestra tomada (10 tabletas).

La variación de peso de la USP se hace con 20 tabletas pesadas individualmente, calculando el peso promedio y comparando el peso individual de cada tableta con el peso promedio. Las tabletas se encuentran dentro de los límites de la USP si no más de 2 tabletas se encuentran fuera del porcentaje límite y si las tabletas no difieren más de 2 veces del porcentaje límite.

PESO DE LA TABLETA: El llenado volumétrico de la cavidad de la matriz determina el peso de la tableta comprimida. Al calibrar la máquina tableteadora se ajusta el llenado para obtener tabletas del peso que se desea. El peso de la tableta es la cantidad de granulación que contiene la cantidad rotulada del componente terapéutico. Una vez que la máquina tableteadora entra en funcionamiento, el peso de las tabletas se verifica como rutina, a mano o electrónicamente, para tener la seguridad de que se producen tabletas de pesos correctos. La USP establece tolerancia para el peso medio de las tabletas comprimidas no revestidas. Estas tolerancias rigen cuando la tableta contiene 50 mg o más de la droga o cuando esta representa el 50 % o más, en peso, de la forma farmacéutica. Se pesan individualmente 20 tabletas y se calcula el peso medio. La variación respecto del valor medio en el peso de no más de dos de las tabletas no debe discrepar en un porcentaje mayor que el que se consigna a continuación y ninguna tableta debe diferir en más del doble de ese porcentaje. Las tabletas revestidas están exentas de estos requisitos pero deben satisfacer la prueba para la uniformidad de contenido, si es aplicable.

PESO MEDIO

DIFERENCIA PORCENTUAL

| | |
|-----------------------------|-----|
| 130 mg o menos | 10 |
| Más de 130 mg, hasta 324 mg | 7.5 |
| Más de 324 mg | 5.0 |

- b) **Uniformidad del contenido:** Para cerciorarse de que cada tableta contiene la cantidad de droga especificada y con escasa variación entre las tabletas de un lote, la USP establece la prueba de uniformidad del contenido para ciertas tabletas. La prueba debe hacerse para todos los tamaños (50 mg, más grandes y más pequeños) de esa tableta o cápsula.

PROCEDIMIENTO

Muestra de 30 comprimidos: Se analizan 10 individualmente por el método USP (depende del principio activo que tenga la tableta).

El lote es aceptado si 9 de las 10 (90 %) tiene una concentración de fármaco de 85 - 115 % del promedio de las tolerancias especificadas en la definición de potencia (en general ese promedio es del 100 %). Ninguno saldrá de los límites 75 - 125%

ALTERNATIVA: Si no más de dos comprimidos salen del límite 85 - 115 % , pero se mantienen dentro del 75 - 125 % , los 20 restantes quedaran dentro del 85 - 115 % del promedio de tolerancia de la definición de potencia.

5.- CARACTERES DE ESTABILIDAD

- a) **Estabilidad del color:** Muchas tabletas farmacéuticas usan el color como un significado vital de rápida identificación y aceptación del consumidor. El color de una tableta debe ser uniforme en toda la tableta, debe ser consistente de tableta

a tableta y de lote a lote. Una no uniformidad de color en la tableta no solo daña la apariencia estética de la tableta, sino que el consumidor puede asociarla con una no uniformidad de contenido y con una pobre calidad general del producto.

El color de una tableta es evaluada cuantitativamente por diferentes métodos, como la reflectancia espectrofotométrica, mediciones de estímulos colorimétricos y la microreflectancia fotométrica.

6.- CARACTERES DE BIODISPONIBILIDAD

- a) **Tiempo de desintegración:** El tiempo de desintegración no implica la solubilización completa de las tabletas o aún de sus principios activos, sino que se define como el tiempo necesario para que las tabletas muestra se desintegren y quede sobre la malla del aparato de prueba un residuo en forma de masa suave, sin núcleo palpablemente duro.

Para absorberse, la droga debe estar en solución y la prueba de la desintegración sólo mide el tiempo requerido, en un juego dado de condiciones.

Para que una droga esté completamente disponible para el cuerpo ésta debe estar en solución. Para la mayoría de las tabletas el primer paso importante hacia una solución es la ruptura de la tableta en pequeñas partículas o gránulos, este proceso es conocido

como desintegración. El tiempo que le toma a una tableta desintegrarse se mide con una técnica descrita en la USP/NF.

- b) **Velocidad de disolución:** Como la absorción y la disponibilidad fisiológica de la droga dependen de que la sustancia esté disuelta, las características de disolución apropiadas, son una propiedad importante de una tableta satisfactoria.

DISOLUCION: Determina el tiempo y la cantidad de disolución de tabletas y cápsulas. Proporciona un medio objetivo de la disolución característica de un sólido en su forma de dosificación. Es una propiedad importante para que un medicamento ingerido sea satisfactorio, ya que la disolución apropiada facilita su absorción en el organismo.

PROCEDIMIENTO:

El aparato está formado de 4 partes: un baño de agua apropiado, un recipiente de 1000 ml de vidrio o de otro material inerte, transparente y provisto de una cubierta; un motor de velocidad variable y una canastilla cilíndrica de acero inoxidable.

El baño de agua debe ser de tamaño conveniente, para que durante la prueba, el agua se mantenga en constante movimiento a temperatura de $37.0\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0.5$.

BANO: $37.0\text{ }^{\circ}\text{C}$ el medio de disolución

6 comprimidos

canastilla de 2 cm de fondo del recipiente

termómetro de mercurio

Se realiza la prueba con 6 comprimidos, se toman muestras a diferentes intervalos de tiempo según farmacopea (p.a.), se valora cada muestra. Las 6 unidades de dosificación (tabletas o cápsulas) deben satisfacer las especificaciones indicadas en la monografía respectiva. Si 1 o 2 unidades de dosificación están fuera de estas, la prueba se repite utilizando 6 unidades más de dosificación. Por lo menos 10 de las 12 unidades deben satisfacer las especificaciones de la prueba.

7.- COMPRESION DE TABLETAS

7.1) MAQUINAS DE COMPRESION DE TABLETAS

Las tabletas se hacen por compresión de una formulación que contiene la droga o drogas junto con excipientes, en una máquina llamada prensa. Las máquinas de compresión de tabletas o prensas para tabletas son diseñadas con 5 componentes básicos:

- 1.- Tolva o tolvas para contener y alimentar la granulación que será comprimida.
- 2.- Matrices que definen el tamaño y la forma de la tableta.
- 3.- Punzones para comprimir la granulación, los cuales actúan junto con las matrices.
- 4.- Estaciones rotatorias (carriles giratorios). Sirven para guiar el movimiento de los punzones.

- 5.- Un mecanismo de alimentación para la granulación de la tolva hacia las matrices.

Las prensas tableteadoras están clasificadas ya sea como punzones simples o como prensas de multiestaciones rotatorias.

TABLETAS COMPRIMIDAS: Estas tabletas se forman mediante compresión y no contienen revestimientos especiales. Consisten en materiales en polvo, cristalinos o granulares, solos o en combinación con cohesivos, desintegrantes, lubricantes, diluyentes y, en muchos casos, colorantes.

Existen tres métodos generales para preparar tabletas:

- 1) Método de la granulación húmeda,
- 2) Método de la granulación seca y,
- 3) Compresión directa.

El método de preparación y los constituyentes añadidos se eligen para conferir a la formulación de la tableta las características físicas deseables que permitan hacer la compresión rápida de las tabletas. Después de la compresión, las tabletas deben poseer una cantidad de atributos adicionales como aspecto, dureza, capacidad para desintegrarse, características de disolución apropiadas y uniformidad, que también son influenciadas por el método de preparación y por los materiales adicionales que hay en la formulación. (10)

B.- COMPONENTES DE LAS TABLETAS

Además del componente activo o terapéutico, las tabletas contienen una cantidad de materiales inertes. Estos últimos se conocen como aditivos o excipientes y se les puede clasificar de acuerdo con la función que cumplen en la tableta terminada. El primer grupo contiene los materiales que contribuyen a impartir características de procesamiento y compresión satisfactorias a la formulación. Estos materiales son: 1) diluyentes, 2) cohesivos y 3) deslizantes y lubricantes. El segundo grupo de sustancias añadidas contribuye a impartir características físicas deseables a la tableta terminada y comprende: 1) desintegrantes, 2) colores y, en el caso de las tabletas masticables, 3) sabores y 4) agentes edulcorantes.

Aunque a estos materiales añadidos se les calificaba de inertes, cada vez es más evidente que existe una relación importante entre las propiedades de los excipientes y las formas farmacéuticas que los contienen. Los estudios de preformulación revelan que influyen sobre la estabilidad, biodisponibilidad y los procesos con los cuales se preparan las formas de dosificación.

B.1) DILUYENTES: Muchas veces la dosis única del constituyente activo es pequeña y se agrega una sustancia inerte para aumentar el bulto a los efectos de que la tableta tenga un tamaño práctico para comprimirla. Ej.: fosfato dicálcico, sulfato de calcio, lactosa, celulosa, caolín, manitol.

8.2) **COHESIVOS:** Imparten a la formulación de la tableta una cohesividad que asegura que la tableta se mantenga intacta después de comprimirla y mejora las cualidades de fluidez mediante la formulación de gránulos, de la dureza y tamaño que se desean. Ej.: almidón, gelatina, azúcares, goma de acacia, metilcelulosa, veegum.

8.3) **LUBRICANTES:** Impiden que el material de las tabletas se adhiera a la superficie de las matrices y punzones, reducen la fricción entre las partículas, facilitan la eyección de las tabletas de la cavidad de la matriz y pueden mejorar la fluidez de la granulación de las tabletas. ej.: talco, estearato de magnesio, ácido esteárico y aceites vegetales hidrogenados.

8.4) **DESLIZANTES:** Deslizante es toda sustancia que mejora las características de fluidez de una mezcla de polvos. Estos materiales siempre se agregan en estado seco justo antes de la compresión (es decir, en el paso de la lubricación). Ej.: dióxido de silicio coloidal, talco (libre de amianto), que puede servir tanto de lubricante como de deslizante al mismo tiempo.

8.5) **DESINTEGRANTES:** Es toda sustancia o mezclas de sustancias que se añade a una tableta para facilitar su disgregación o desintegración después de administrarla. Ej.: almidones, arcillas, celulosa, gomas. (9)

9. - METODOS DE PREPARACION

9.1) GRANULACION HUMEDA:

El método más usado y más general para preparar tabletas es el de la granulación húmeda. Los pasos son: 1)pesado, 2)mezclado, 3)granulación, 4)tamizado de la masa húmeda, 5)secado, 6)tamizado en seco, 7)lubricación y 8)compresión. Se mezcla bien el componente activo, el diluyente y el desintegrante. La mezcla de polvos puede tamizarse a través de un tamiz de finura apropiada para eliminar los grumos o deshacerlos. Las soluciones del agente cohesivo se agregan a los polvos mezclados bajo agitación. La masa de polvos se humedece con la solución cohesiva hasta que adquiere la consistencia de nieve húmeda. Si la granulación se humedece demasiado los gránulos serán duros, se requerirá gran presión para formar las tabletas y éstas tendrán un aspecto moteado. Si la mezcla de polvos no se humedece lo suficiente, los gránulos resultantes serán demasiado blandos, se disgregarán durante la lubricación y causarán dificultades durante la compresión.

La granulación húmeda se hace pasar con fuerza a través de una malla de 6 a 8.

El material húmedo que sale de la tamización húmeda se coloca sobre grandes láminas de papel en unas bandejas de alambre poco profundas y se pone a secar en gabinetes secadores con corriente de aire y control termostático del calor. Al secar granulaciones conviene mantener una cantidad residual de humedad en la

granulación. Esto es necesario para mantener hidratados los diversos constituyentes de la granulación, como las gomas. Además, la humedad residual contribuye a reducir las cargas eléctricas, estáticas de las partículas. En la elección de cualquier proceso de secado se procura obtener un contenido de humedad uniforme. Además de la importancia del contenido de humedad de la granulación en su manipulación durante los pasos de elaboración, la estabilidad de los productos que contienen componentes activos sensibles a la humedad puede relacionarse con el contenido de humedad de los yproductos.

Después de secar, se reduce el tamaño de las partículas de la granulación pasándola por un tamiz de malla más pequeña. Después del tamizado en seco, el tamaño de los gránulos tiende a ser más uniforme. Para las granulaciones secas el tamaño del tamiz que se ha de elegir depende del diámetro del punzón. Se sugieren los siguientes tamaños:

Tabletas de hasta 0.47 cm de diámetro, malla 20

Tabletas de 0.55 a 0.8 cm de diámetro, malla 16

Tabletas de 0.87 a 1.03 cm de diámetro, malla 14

Tabletas de 1.11 cm de diámetro y más, malla 12

Cuanto más pequeña es la tableta más fina debe ser la granulación seca para permitir un llenado más uniforme de la cavidad de la matriz, los gránulos grandes producen un llenado

irregular para la cavidad de una matriz comparativamente pequeña.

Después de la granulación seca, el lubricante se agrega como polvo fino. Por lo general se lo tamiza dentro de la granulación a través de una tela de nylon malla 80 o 100 para eliminar pequeños grumos y también para aumentar el poder de cobertura del lubricante. No conviene que haya demasiado polvo fino porque podría no entrar en la matriz en forma pareja y esto acarrearía variaciones de peso y densidad. El formulador de tabletas procura que haya un nivel de finos del 10 al 20 %.

9.2) METODO DE LA GRANULACION SECA:

Cuando los componentes de las tabletas son sensibles a la humedad o no soportan temperaturas altas durante el secado y cuando los constituyentes de las tabletas poseen suficientes propiedades cohesivas intrínsecas, puede usarse el baleado para formar gránulos. Este método se conoce como granulación seca, precompresión o doble compresión. Comprende los siguientes pasos: 1)pesado, 2)mezclado, 3)baleado, 4)tamizado en seco, 5)lubricación y 6)compresión. Se mezclan el componente activo, el diluyente (si se lo requiere) y parte del lubricante. Uno de los constituyentes, que puede ser el componente activo o el diluyente, debe tener propiedades cohesivas. El material en polvo contiene una cantidad considerable de aire y al comprimirlo, este aire se expulsa y se forma una masa bastante densa. Cuanto más tiempo se deja que este aire escape, mejor será la tableta.

9.3) COMPRESION DIRECTA:

La compresión directa consiste en comprimir las tabletas directamente a partir del material en polvo sin modificar la índole física de éste.

Entre los enfoques que se adoptan para que este método halle una aplicación más universal figuran la introducción de aditivos capaces de impartir a la formulación las características requeridas para la compresión y el empleo de dispositivos de alimentación forzada para mejorar el flujo de las mezclas de polvos.

Los vehículos para compresión directa tienen que poseer buenas características de escurrimiento y compresibilidad. Estas propiedades se les imparten con un paso previo como la granulación en seco, baleado, secado al rocío, esferonización o cristalización.

Muchos factores hacen que una tableta se casquettee o rompa:

- 1.- Exceso de "finos" o polvo que atrapa dentro de la tableta.
- 2.- Marcas profundas en los punzones tableteadores. Muchos diseños o "ranuras" de los punzones son demasiado anchos o profundos. Las marcas tenues son tan útiles como las profundas y gruesas.
- 3.- Punzones desgastados e imperfectos. Los punzones deben ser lisos y bruñidos. A menudo los punzones de níquel producen casqueteado. Los bordes finamente desflecados en las tabletas significan que los punzones se han gastado.
- 4.- Matrices desgastadas. Las matrices se deben cambiar o

invertir. Las cromadas o reforzadas con carburo de tungsteno duran más y dan mejores resultados que las de acero comunes.

- 5.- Presión excesiva. Reduciendo la presión en las máquinas se puede corregir el problema.
- 6.- Fórmula inapropiada. Puede ser que haya que modificarla.
- 7.- Granulación húmeda y blanda. Este tipo de granulación no escurre libremente dentro de las matrices, de modo que produce pesos disperejos y tabletas blandas o coronadas.
- 8.- Punzones mal torneados. Los punzones disperejos son perjudiciales para la máquina misma y no producen tabletas de peso exacto. Un punzón desalineado puede hacer que una tableta se fracture o se casquee con cada revolución.

**VALIDACION
DE
PROCESOS**

B) VALIDACION DE PROCESOS

DEFINICION

Establecer la evidencia documentada que nos proporcione un alto grado de seguridad de que un proceso específico será capaz de producir consistentemente un producto con sus especificaciones y atributos de calidad predeterminados.

Existen diferentes conceptos que es necesario manejar para desarrollar un programa de Validación y estos son:

- a) **Certificación:** Es el método científico que empleando términos de Ingeniería permite demostrar que un equipo o instalación física cumple satisfactoriamente los requerimientos mínimos establecidos por el fabricante, con el objeto de garantizar la reproducibilidad y efectividad de las operaciones del equipo o instalación física de referencia. (23)
- b) **Precisión:** Es el término que permite conocer la confiabilidad y efectividad de una medición realizada de acuerdo al instrumento y sus características inherentes.
- c) **Exactitud:** Es el término que permite conocer la confiabilidad y efectividad de una medición realizada de acuerdo a una metodología específica (la exactitud se corrige con la calibración).
- d) **Calificación de instalaciones:** Son aquellas pruebas que nos permiten establecer que el equipo de proceso, las

instalaciones (edificios) y los sistemas auxiliares son capaces de operar consistentemente dentro de los límites y tolerancias establecidas.

- e) Calificación de desempeño de proceso: Son aquellas pruebas que nos proporcionan la confianza de que el proceso es efectivo y reproducible.
- f) Calificación de desempeño de producto: Aquella que establece la confianza a través de pruebas apropiadas de que el producto terminado ha sido producido mediante un proceso específico y cumple con todos los atributos de calidad, funcionalidad y seguridad.
- g) Situación más desfavorable: Un conjunto de condiciones y circunstancias cercanas a los límites de proceso inferior y superior, incluyendo aquellas dentro de los procedimientos estándar de operación, que poseen una gran oportunidad de falla de producto cuando se comparan las situaciones ideales. Tales condiciones no inducen necesariamente una falla de proceso o de producto.
- h) Auditoría: Es una revisión periódica y documentada, efectuada por personal externo al área examinada, destinada a verificar si el personal conoce y sigue las Prácticas Adecuadas de Manufactura. (7)

A fin de asegurar la calidad de un producto se deberá tener atención cuidadosa a un número de factores que incluyen la selección de partes y materiales de calidad.

I.- COMPONENTES DE LA VALIDACION

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

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

1.1.- PROCEDIMIENTOS ANALITICOS

Son los procedimientos utilizados para determinar el principio activo, los niveles de impurezas o productos de degradación, etc. La calificación de un procedimiento analítico requiere demostrar que la exactitud, precisión, selectividad, sensibilidad y reproducibilidad del método son satisfactorias.

1.2.- CALIBRACION DE INSTRUMENTOS

La adecuada calibración del instrumento de medición es crítica

para el proceso. Algunos ejemplos de instrumentos que necesitan calibración son: termómetros, manómetros, higrómetros, conductímetros, relojes, alarmas, etc.

CALIBRACION: Es la comparación de una medida estandar o de un instrumento de exactitud conocida, con otro estandar o instrumento para detectar, correlacionar, informar, y/o eliminar por ajuste cualquier variación en la exactitud del aparato que está siendo comparado.

Validar significa controlar las variables. Una variable es la exactitud del equipo, del instrumento y/o del aparato de medida. Esta variable se controla con la calibración. Algunos aparatos de laboratorio que necesitan ser calibrados son: balanzas, espectrofotómetros, cromatógrafos, medidores de PH, reómetros, etc.

La calificación de cada uno de los componentes de un proceso tiene por resultado la validación del proceso.

1.3.- SISTEMAS DE APOYO CRITICOS.

Para la validación nos preocupan los sistemas de apoyo criticos. Estos son sistemas que deben operar a un cierto nivel para mantener el nivel de calidad requerido del producto final.

Ejemplos:

- 1) Aire: Calefacción, ventilación y aire acondicionados.
- 2) Agua: Agua para inyectables, agua purificada, agua potable.

- 3) Vapor.
- 4) Aire comprimido.
- 5) Sistema de desague.

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

- a) Diseño
- b) Instalación y desafío
- c) Comprobación o revisión periódica

La primera fase es diseñar un sistema, o definirlo para un sistema existente.

La fase "b" implica asegurar que el sistema instalado funciona según su diseño, y si es posible, desafiar el sistema para asegurar que para requerimientos normales y razonables la respuesta del sistema es aceptable. Finalmente, el sistema debe ser comprobado a intervalos regulares para estar seguros de que sigue funcionando correctamente.

1.4.-CALIFICACION DEL OPERADOR.

El operador es el componente más importante en un proceso. Por ello, la calificación del operador mediante entrenamiento y experiencia es absolutamente esencial para el éxito del programa de validación en su totalidad. Un operador no entrenado puede invalidar el trabajo hecho en calificar los otros componentes del

proceso. El operador calificado está entrenado en todos los aspectos de su trabajo, técnica, supervisión, productividad, GMP, etc. Es importante en un programa de entrenamiento resaltar la necesidad de no hacer cambios en un proceso validado sin considerar las consecuencias del cambio y por consiguiente, la necesidad de revalidar el proceso si el cambio es importante.

1.5.- MATERIAS PRIMAS Y MATERIALES DE EMPAQUE.

La calificación de materiales implica el establecimiento de especificaciones para todos los parámetros críticos de estos materiales. Estas especificaciones deben establecerse a la luz de su función en el producto y del uso final del mismo. En segundo lugar, deben ser calificados los proveedores. La calificación del vendedor generalmente incluye el análisis de muestras y una visita de inspección a las instalaciones del mismo.

1.6.- EQUIPO.

La calificación del equipo comienza con el diseño o proceso de selección, seguido de la instalación y comprobación de que el equipo funciona como se desea. La calificación del equipo requiere también el desarrollo de procedimientos escritos que describan el correcto uso del equipo, la validación de los procedimientos de limpieza, desinfección y esterilización del mismo y el entrenamiento del personal que usa o supervisa el uso del equipo.

1.7.- INSTALACIONES.

La calificación de una instalación incluye cuatro fases: diseño, construcción, verificación y mantenimiento. En la fase de diseño debe considerarse la finalidad de la instalación, los productos a fabricar, las normas GMP y los requerimientos de productividad, así como el costo.

La fase de construcción requiere una supervisión cuidadosa para asegurar que todas las especificaciones están siendo cumplidas. El proceso de verificar que las instalaciones construidas cumplen con todos los requerimientos establecidos, comienza con la construcción y termina con la instalación y calificación del equipo y sistemas críticos. La fase de verificación debe estar documentada y las especificaciones de diseño y los planos de ingeniería modificados si es necesario. La última fase de calificación de una instalación consiste en el establecimiento de procedimientos de mantenimiento continuo, limpieza, desinfección y control ambiental.

1.8.- CALIFICACION DE LAS FASES DE FABRICACION.

Para cada tipo de especialidad farmacéutica hay varias fases en el proceso de fabricación que necesitan ser calificadas para validar el proceso completo.

DISEÑO DEL PRODUCTO.

El diseño del producto consiste en la formulación, sistema contenedor y cierre, procedimiento básico de fabricación y

especificaciones de control de calidad y metodología.

Un producto mal diseñado puede hacer imposible la validación y/o el control de un proceso. Consideremos las consecuencias de una fórmula que es intrínsecamente inestable, o inadecuadamente preservada.

2.- ORGANIZACION.

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

La composición del equipo de validación dependerá de la variable del proceso a estudiar, y de la formación técnica del personal. Normalmente serán involucrados en el programa de validación de la planta las siguientes áreas:

- 1) Control de calidad
 - a) Análisis químicos
 - b) Análisis microbiológicos
 - c) Garantía de calidad
- 2) Producción
- 3) Ingeniería
- 4) Desarrollo de productos
- 9) Mantenimiento

Otras funciones que frecuentemente están involucradas son:

- 1) Capacitación
- 2) Estadística para diseño experimental y evaluación de datos
- 3) Seguridad
- 4) Compras para calificación de proveedores
- 5) Normas legales

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

El programa de calificación consistirá en lo siguiente:

- 1) Diagrama de flujo y descripción del sistema.
- 2) Protocolo de calificación, el cual incluye:
 - a) Parámetros a validar
 - b) Métodos a usar
 - c) Cómo serán analizados los resultados
- 3) Redacción de los procedimientos operativos standard (POS) para el sistema, incluyendo controles en proceso y procedimientos de comprobación
- 4) Documentación del programa de calificación.

3.- VALIDACION Y CONTROL DEL PROCESO.

El propósito de la validación es identificar los parámetros

críticos del proceso, establecer un rango aceptable para estos parámetros y proporcionar un medio para controlarlos. De los estudios de validación emanan los controles diarios de lote, de proceso.

Sin control del proceso, el trabajo de validación no tiene significado, es un estudio académico.

Consideremos por ejemplo, un autoclave que está siendo usado sin comprobación de la temperatura, o un destilador sin comprobar la conductividad. Además un adecuado control del proceso, puede eliminar frecuentemente la necesidad de costosas revalidaciones periódicas del mismo. (3)

4.- VALOR DE LA VALIDACION.

Las principales ventajas a obtener de un proceso de validación son: reducción de costos, optimización del proceso y garantía de calidad, y por añadidura el cumplimiento de las normas legales.

Algunos de los beneficios potenciales que pueden ser esperados de una inversión en validación por parte de una compañía:

4.1.- REDUCCION DE COSTOS DE CALIDAD.

Los costos de calidad están divididos en costos de prevención, evaluación, fallas internas y fallas externas.

COSTOS DE CALIDAD:

a) **COSTOS DE PREVENCIÓN:** Son los gastos efectuados para prevenir fallas y/o reducir costos de estimación.

- a) Planificación de la calidad
- b) Sistema de aprobación de proveedores
- c) Entrenamiento
- d) Documentación POS monografías
- e) Mantenimiento preventivo
- f) Calibración
- g) Sanitización
- h) Validación del proceso
- i) Auditoría de Garantía de Calidad y autoinspecciones
- j) Revisión anual de los datos y análisis de tendencias

b) **COSTOS DE EVALUACION:** Son costos de inspección de análisis y de evaluación de la calidad. Ejemplos:

- a) Inspección/Ensayo de materias primas y material de acondicionamiento
- b) Inspección/Ensayo de materiales en proceso
- c) Inspección/Ensayo de productos terminados
- d) Ensayos de estabilidad

c) **COSTOS DE FALLAS INTERNAS:** Son costos asociados con material que no cumple los estándares de calidad, y que aún está en posesión de la compañía. Ejemplos:

- a) Rechazos

- b) Reprocesos
- c) Reinscripciones
- d) Repetición de ensayos
- e) Desechos/Mermas
- f) Productos con problemas
- g) Selección y eliminación de material que no cumple con el estándar.
- d) COSTOS DE FALLAS EXTERNAS: Son costos asociados con una condición no conforme después que el producto ha salido al mercado. Ejemplos:
 - a) Retiro de productos del mercado
 - b) Quejas
 - c) Devoluciones debido a problemas relacionados con la calidad

Una estimación conservadora de los costos de calidad en la industria farmacéutica los sitúa alrededor del 10-15 % de los costos totales de fabricación.

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

Es obvio que un procedimiento validado y controlado, tal como lo hemos definido, ocasionará menos problemas internos, menos rechazos, reprocesos de lotes, reanálisis, reinspecciones y mermas. La validación permite hacer el trabajo bien desde el principio y

una sola vez. Además, un procedimiento controlado y científicamente estudiado evita que productos defectuosos sean enviados al cliente, por lo tanto no hay retiros ni reclamos.

Invirtiendo en la prevención (validación), el fabricante de productos farmacéuticos reduce sus costos de control (análisis e inspección).

4.2.- MEJORAMIENTO DEL PROCESO.

Cuando un proceso es estudiado a fondo se encuentra inevitablemente alguna manera de optimizarlo. Podemos definir la optimización del proceso, cómo hacer al proceso tan efectivo, perfecto o útil como sea posible, al mínimo costo. La optimización de instalaciones, equipos, sistemas, materiales, etc., da como resultado un producto que cumple con las especificaciones de calidad al menor costo.

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

- 1) Reducción de tiempos de esterilización como consecuencia de estudios de la carga biológica, validación y control del horno y autoclave.
- 2) Reducción de tiempos de mezcla.
- 3) Reducción de sobrellenado de líquidos, conociendo los límites

y posibilidades del equipo de llenado.

- 4) Procedimientos analíticos más rápidos y más exactos.
- 5) Mejores especificaciones para producto y componentes como resultado de cuestionar y desafiar las especificaciones mismas.

4.3.- GARANTIA DE CALIDAD.

"La validación es una extensión de los conceptos de Garantía de Calidad, puesto que es un estricto control del proceso es necesario para asegurar la calidad del producto y no es posible controlar adecuadamente un proceso sin conocer a fondo las posibilidades del mismo". (19)

Sin procesos validados y controlados es imposible producir productos de calidad de una manera consistente.

Las limitaciones del análisis final y el valor de la validación para garantizar la calidad de un lote son oficialmente reconocidos por la USP, que dice:

"Los datos obtenidos de los estudios sobre la validación del proceso de fabricación y de los controles de proceso, pueden aportar una mayor garantía que el lote cumpla con las especificaciones de una determinada monografía, que los datos analíticos obtenidos sobre unidades terminadas muestreadas de aquel lote". (20)

El análisis del producto final a falta de validación, da poca garantía de calidad por un número de razones entre las cuales están:

- 1) Tamaño muy limitado de la muestra
- 2) Número limitado de análisis realizados sobre la muestra
- 3) La sensibilidad limitada del análisis. (3)

5.- LIMITACIONES.

No hay limitaciones inherentes en el concepto de validación, en relación a su capacidad de garantizar la calidad y reducir costos. Algunas de las limitaciones prácticas son: el personal, la disponibilidad de las instalaciones y equipo, costos, tecnología inadecuada, etc.

El personal mientras es el activo más grande de una compañía, es la causa de muchos problemas con el proceso. Un proceso validado, para funcionar adecuadamente, requiere que el personal siga los procedimientos, haga su trabajo concientemente y sin errores, no modifique el sistema, etc. Las deficiencias del personal no se limitan a los operarios, sino que las deficiencias de los supervisores y jefes son aún más significativas.

Un operario poco puede hacer si sus jefes no lo proveen de las herramientas adecuadas para hacer su trabajo y controlar su proceso, que incluye equipo, instalaciones, sistemas y

procedimientos adecuados.

Esto nos lleva a la consideración de los costos del proceso de validación. La dirección debe asignar recursos a un programa de validación, y puesto que los recursos son siempre limitados, esto lleva necesariamente a algún tipo de compromiso en el programa de validación. Siempre se puede gastar más dinero en instalaciones, equipo, desarrollo de sistemas, controles de proceso y estudios de validación. (3)

6.- TIPOS DE VALIDACION.

Dependiendo de las circunstancias en que se lleve a cabo la validación, podemos clasificarla en:

- 6.1) VALIDACION PROSPECTIVA
- 6.2) CONCURRENTE
- 6.3) REVALIDACION
- 6.4) VALIDACION RETROSPECTIVA

6.1) VALIDACION PROSPECTIVA.

La Validación Prospectiva se refiere a comprobar, que a través de un proceso predeterminado, se obtienen productos con la calidad diseñada. Se efectúa con un documento denominado protocolo de validación, que es emitido por el departamento de desarrollo y autorizado por los departamentos de producción y control de calidad. (4)

La Validación Prospectiva es establecer evidencia documentada de que un sistema realiza lo que se pretende que realice, basado en un Protocolo planeado con anterioridad. (4)

La figura No.1 muestra la secuencia de eventos que se realizan durante la Validación Prospectiva. Cubiertos los prerequisites, lo primero que debe tenerse es una organización adecuada donde se definan responsabilidades. Con dicha organización normalmente corresponde al departamento de desarrollo preparar el " Protocolo de Validación", el cual contiene de manera general los siguientes elementos:

- 1.- Objetivos
- 2.- Número de lotes a validar
- 3.- Condiciones en que se requeriría Revalidación
- 4.- Antecedentes y referencias
- 5.- Prerequisites (Cumplimientos y anexos de calificación)
- 6.- Descripción de la fórmula, técnica de manufactura y recomendaciones de seguridad
- 7.- Control de condición de operación crítica, retardola cuando sea posible o necesario. Puede incluir extremos de las condiciones de operación
- 8.- Descripción de pruebas selectivas de producto en proceso y terminado con las respectivas especificaciones
- 9.- Indicación de métodos de muestreo, inspección y análisis en cada etapa

- 10.- Nombres de operarios, supervisores y autorizaciones correspondientes
- 11.- Cartas de control que permitan establecer límites para el proceso
- 12.- Anexos de calificación certificada y de análisis específicos de los ingredientes que tengan mayor importancia en el producto
- 13.- Certificados de calibración

La validación usualmente requiere de un acercamiento prospectivo. (Figura No. 2) Los pasos más comunes son:

- 1.- Calificación de los sistemas y subsistemas que incluye calificación de la instalación, calificación operacional y calibraciones.
- 2.- Aprobación del Protocolo de Validación.
- 3.- Ejecución del Protocolo de Validación.
- 4.- Análisis de los resultados en un reporte
- 5.- Aprobación de las conclusiones del reporte

Muchas compañías comienzan hoy por calificar cada uno de los sistemas. Calificar significa que hay que probar que un sistema realiza lo que supuestamente debe de realizar, lo cual es sinónimo de validación. Sin embargo, algunos términos más explícitos como calificación de la instalación y calificación de la operación han sido adoptados de varias maneras útiles. La calificación de la

Diagrama de Calificación y Validación de Procesos

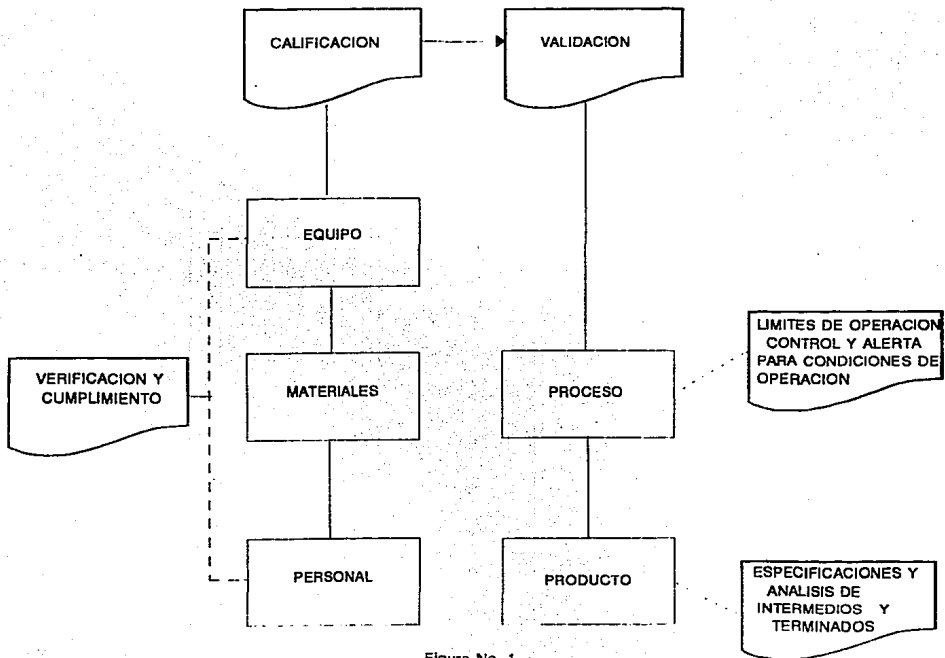


Figura No. 1

Secuencia típica para la Validación Prospectiva de Métodos

51

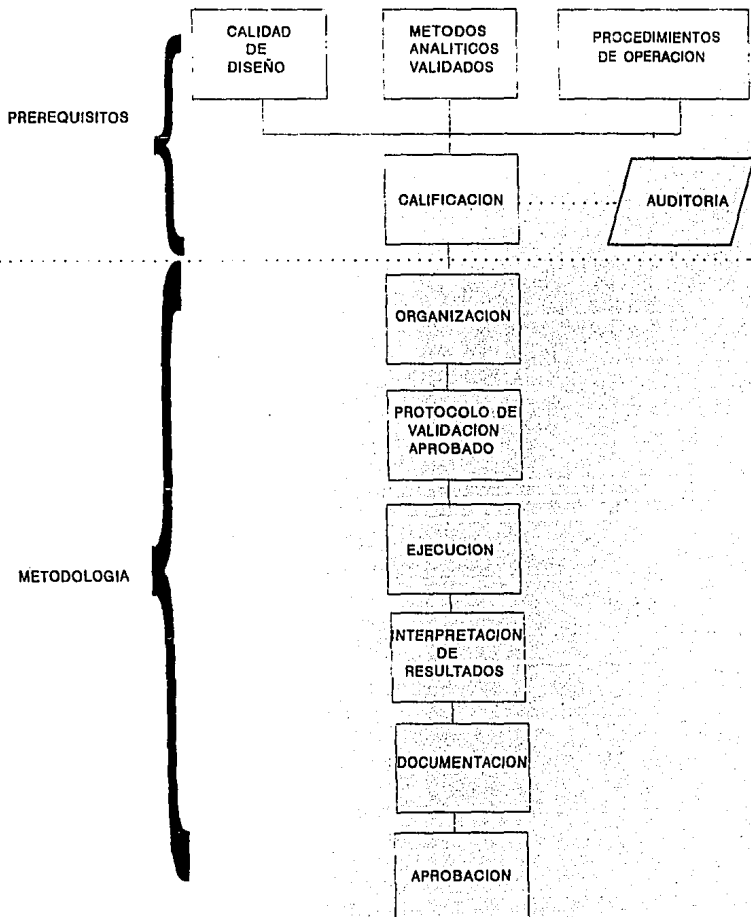


Figura No. 2

instalación (CI) puede ser definida como la verificación documentada de que todos los aspectos principales de la instalación se adhieren a las recomendaciones de los proveedores, los códigos son apropiados y los diseños son aprobados. La calificación operacional (CO) es la verificación documentada de que el sistema o subsistema realiza lo que se pretende que realice a través de todos los rangos de operación especificados. Algunas compañías utilizan también el término de calificación del desempeño frecuentemente como sinónimo de calificación operacional.

En el caso de subsistemas no estériles, por ejemplo equipo, la calificación operacional y la validación son realmente sinónimos.

El término (CO), es particularmente útil para la validación de la esterilización. Establece que un sistema o subsistema realiza todo lo que debe de hacer, a excepción de la esterilización por si misma. La validación se encarga de ello.

La calibración de los instrumentos de medición es importante para toda clase de validación de procesos. Es conveniente tratar las calibraciones como una forma de calificación, separadas de la (CI) y de la (CO), ya que generalmente son temas separados.

La calibración puede ser definida como la demostración de que un instrumento de medición produce los resultados entre los límites especificados de aquellos obtenidos por un instrumento estandar de

referencia sobre un rango apropiado de mediciones. Este proceso resulta en correcciones que pueden ser aplicados, si la máxima precisión es requerida.

Los instrumentos de medición utilizados para la validación son frecuentemente calibrados antes y después de que el trabajo experimental es realizado. Tanto los instrumentos como sus métodos de medición son frecuentemente más sofisticados que aquellos necesitados para subsecuentes procesos de control. Esto último, por supuesto, es también completamente calificado antes de su uso y también son provistos de sistemas de mantenimiento (calendarios y procedimientos), los cuales aseguran su continuo estado de control.

Una vez que todas las calificaciones, incluyendo las calibraciones, han sido realizadas, un protocolo de validación es generalmente preparado y aprobado. Esto es un plan prospectivo experimental, el cual cuando es ejecutado se pretende que realice toda la evidencia documentada de que el sistema ha sido validado. El protocolo de validación generalmente incluye una definición del sistema a ser validado, frecuentemente haciendo referencia a sus procedimientos escritos de operación e identifica las variables operativas y los probables parámetros de control. También indica el grado de respuesta que se considerará apropiado para proveer el significado estadístico adecuado.

Los protocolos de calificación (CI) y (CO), son frecuentemente

utilizados formalmente por varias compañías, por parte de sus programas de validación generales. En el caso de ejecutar cualquier plan experimental, no importa que sea o no descrito por un protocolo, los resultados algunas veces diferirán de aquellos esperados. Cuando esto ocurre al ejecutar o calificar la validación de un protocolo, puede ser útil el preparar y aprobar un protocolo suplementario, en vez de reescribir todo el protocolo. Esta práctica provee una historia clara cronológica y evita crear la impresión de que el experimento fue diseñado después de su ejecución. Un protocolo suplementario es un documento, el cual explica los cambios al protocolo original, incluyendo las razones que orillaron a estos cambios.

Una vez que la ejecución de la validación ha sido terminada, los datos son analizados y un reporte es escrito. Las peores condiciones realmente validadas pueden tener valores distintos de aquellos predichos. Tales observaciones no significan que el trabajo debe ser repetido, simplemente que los rangos aceptables aprobados deben ser ajustados.

Algunas compañías encuentran que un reporte de conclusión debe formar parte útil de una aprobación. Esto anticipa la necesidad para formalmente aprobar el reporte entero de validación. Un reporte de validación es un reporte científico de los resultados derivados de la ejecución de la validación de un protocolo. Las conclusiones de un reporte de validación son un resumen breve de

las conclusiones de un reporte específico, usualmente indicando el éxito de la validación y designando los rangos medios aceptables que han resultado. Las conclusiones son formalmente aprobadas. Los formatos de los reportes de calificación y/o de los reportes de conclusión son muy similares a aquellos utilizados para la validación. (4)

(GUIA DE
DOCUMENTACION)

CALIFICACION DE SISTEMAS

EQUIPO: DEFINICION: Tipo, marca, modelo, serie, historial, localización, capacidad motor, material de fabricación.

DIMENSIONES: Capacidad máxima y mínima en volumen.

ACCESORIOS: Definición, historial, material de fabricación.

CARACTERISTICAS GENERALES DE FUNCIONAMIENTO: (Ej.: dirección de rotación. Verificación de funcionamiento de acuerdo a diseño y a recomendación del fabricante (velocidad, presión, temperatura). Criterio de aceptación. (condiciones de reto).

CALIBRACION DE SISTEMAS DE MEDICION: Balanzas analíticas, básculas, equipo de laboratorio (HPLC, cromatografos de gases,

espectrofotometro, disolutor, etc). Criterios de aceptación. Procedimiento por equipo.

(Frecuencia)

PROCEDIMIENTO DE LIMPIEZA DE AREA Y EQUIPO.

Criterio de aceptación. (Condiciones de reto).

PROCEDIMIENTOS DE OPERACION Y DE MANTENIMIENTO PREVENTIVO.

INSTALACIONES:

Ubicación, historial.

Condiciones de temperatura y humedad ambiental (registros), criterio de aceptación.

SERVICIOS: Agua, aire comprimido

extracción. (Procedimientos de uso y verificación). Controles de calidad. Criterio de aceptación.

Dimensión de áreas. Areas específicas a cada proceso. Flujo y dirección de aire, flujo de materiales, flujo de personal.

Control microbiológico ambiental.

Métodos de colección de datos.

MATERIAS

Métodos de muestreo validados

PRIMAS:

Especificaciones de control. Criterio de aceptación. Calidad del agua. Características físicas. Control microbiológico.

Procedimientos de manejo, almacenamiento y surtido
Diferentes lotes, mismo proveedor.
Proveedor, historial, grado.
Potencia de ingredientes.

MATERIALES: Métodos de muestreo. Especificaciones de control.
Validación del proveedor.
Procedimientos de manejo, almacenamiento y surtido
(recipientes, integridad, sellado, etc.)
Funcionalidad. Potencia de ingredientes activos

PERSONAL: Entrenamiento. Capacitación de personal en BPM.
(GMP'S)
Evaluación. Responsabilidad. Procedimientos de
comportamiento. Historial.

PRODUCTO: Atributos y especificaciones. Criterio de
aceptación. Métodos de muestreo validados.
Método de fabricación escala producción
Sistema de almacenamiento a granel (método y
tiempo)
Procedimiento de llenado.

METODOS ANALITICOS Deben ser: exactos, reproducibles, específicos
sensibles, lineales.

VALIDADOS:

ESTA CERTIFICACION DEBE ESTAR DOCUMENTADA.

FRECUENCIA: Cuantos lotes sea necesario validar para asegurar la reproducibilidad del proceso y que se encuentra bajo control. Productos de alto volumen: de 2 a 6 lotes en las mismas condiciones de operación (normalmente 3). Productos de pequeño volumen: 1 o 2 lotes por año (todos y cada uno de los lotes).
(21)

METODOLOGIA:

- 1.- Demostrar que el proceso adoptado es el mejor para el producto específico.
- 2.- Seleccionar pruebas selectivas, en especial en las etapas de operación críticas para la calidad del producto.
- 3.- Establecer límites de operación, límites de control y límites de alerta para las condiciones de operación (rango numérico)
- 4.- Indicar los problemas que pueden ocurrir si se trabaja bajo condiciones de operación fuera de los límites de alerta.
- 5.- Determinar las pruebas selectivas que se harán en lotes subsiguientes, para controlar el proceso y estar en condiciones de revalidar periódicamente.

6.2) VALIDACION CONCURRENTE.

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. (5)

El Proceso de Validación Concurrente es establecer evidencia documentada de que un proceso realiza lo que se pretende que hace, basado en información generada durante la implementación real del proceso. (4)

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

6.3) REVALIDACION.

Se denomina Revalidación a un tipo de Validación Prospectiva que se desarrolla en procesos ya validados en los que se ha efectuado una modificación que pueda afectar al producto, tales como en los atributos del producto, formulación, equipo o procesos y cuando se cambien los proveedores de materia prima. El procedimiento es el mismo que para una Validación Prospectiva, pero los controles se efectúan principalmente en las áreas donde se haya realizado el cambio. (5)

El número de lotes requeridos para considerar un proceso validado depende del mismo proceso. La FDA exige que cuando menos sean tres lotes y requiere que el proceso de documentación incluya los procesos en los que se presentan los casos más críticos.

6.4) VALIDACION RETROSPECTIVA.

Es posible validar un proceso a través del examen crítico de información sobre condiciones de operación y controles analíticos acumulados a lo largo de la fabricación del producto, en este caso se trata de Validación Retrospectiva.

La Validación Retrospectiva es establecer evidencia documentada de que un sistema realice lo que se pretende que hace, basado en la revisión y análisis de información histórica. (4)

Si tenemos la confianza de contar con información suficiente de por lo menos 7 lotes del producto fabricados en las mismas condiciones, podemos proceder a efectuar la Validación Retrospectiva de acuerdo a la siguiente secuencia:

- a) Diagrama de flujo.
- b) Definición del tamaño de la muestra.
- c) Examen de registros.
- d) Pruebas adicionales.
- e) Interpretación de resultados.
- f) Recomendaciones.

a) DIAGRAMA DE FLUJO.

El primer paso que se recomienda para realizar una Validación Retrospectiva es dibujar un diagrama de flujo del proceso de acuerdo con la técnica de fabricación vigente, este diagrama nos permite identificar aquellas etapas del proceso que se consideren

fundamentales, definir las condiciones de operación ideales y señalar aquellos controles en proceso y producto que deben efectuarse.

b) DEFINICION DE TAMAÑO DE MUESTRA.

El procedimiento general para seleccionar el número de lotes que se deben evaluar (4), recomienda lo siguiente:

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

c) EXAMEN DE REGISTROS.

Examinar la información registrada para apreciar si los lotes se fabricaron normalmente y para seleccionar los datos que sean de mayor utilidad.

La figura No.3 presenta el tipo de documentación que se revisa durante esta etapa. Es aquí donde interviene principalmente la experiencia y el conocimiento que se tenga sobre el producto y el proceso, pues será necesario elegir solamente la información útil para su análisis posterior, basándonos de manera general en la revisión de las características de calidad del producto y de los factores que pueden afectarlas.

**Examen de Registros para Realizar
Validación Retrospectiva**

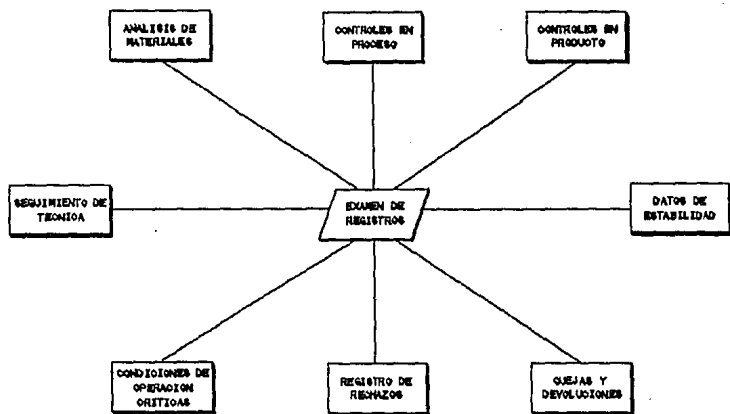


Figura No. 3

Además de la información inherente al producto y a las condiciones críticas de manufactura, deberá integrarse a la que existirá sobre: Cualificación, reportes de mantenimiento y calibración, y la comprobación de la validez de los métodos analíticos utilizados, pues todo ello será requisito indispensable para juzgar si se puede o no validar ese proceso.

d) PRUEBAS ADICIONALES.

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

e) INTERPRETACION DE RESULTADOS.

Una vez, seleccionados los datos, se procederá a clasificar, tabular y graficar la información. Es recomendable realizar figuras o tablas con el correspondiente análisis estadístico, una para cada atributo de calidad. Podemos analizar los resultados entre lotes o dentro de un mismo lote empleando métodos estadísticos sencillos tales como: Cartas de Control, Análisis de Regresión, Análisis de Varianza o Límites de Tolerancia (4, 6). Las Cartas de Control son las herramientas más útiles para detectar causas y corregir variaciones durante el proceso, así como para establecer, monitorear y verificar la validación de un determinado proceso. El Análisis de Regresión tiene la utilidad cuando queremos ver la

relación existente entre una variable dependiente y una o dos variables independientes. El Análisis de Varianza lo podemos usar para efectuar comparaciones entre las características de calidad de diferentes lotes, y por último, los Límites de Tolerancia con el análisis de histogramas para evaluar y si es necesario modificar las especificaciones del producto.

Las pruebas adicionales realizadas se emplearán además como referencia para comparar aquellos casos en que el resultado se aparte de lo esperado.

f) RECOMENDACIONES.

No podemos decir que la validación ha terminado si no se han obtenido conclusiones y se han hecho recomendaciones a partir del análisis de los resultados. Estas recomendaciones serán hechas para cada característica analizada y pueden incluir nuevos límites de operación, o especificaciones diferentes o adicionales en los productos o en los materiales.

Una revisión profesional de la información, puede ser de excepcional utilidad para evaluar si el proceso cumple el propósito para el que se destina y para determinar las condiciones de trabajo en el futuro.

7.- BENEFICIOS POTENCIALES DE LA VALIDACION

La figura No.4 muestra lo que se ha denominado " Diagrama de

Calidad", en él observamos el ciclo del aseguramiento de calidad, teniendo como base a la Validación. El diagrama comienza con el diseño, donde se define la calidad del producto. La Validación Prospectiva nos permitirá evaluar la capacidad real que tiene el proceso para obtener calidad, y la fabricación continua deberá realizarse con Calidad de Conformancia (grado de consecución de la calidad diseñada, durante la fabricación rutinaria del producto).

En caso de proporcionar al consumidor satisfacción, continuaremos utilizando los mismos estándares de calidad establecidos, y efectuaremos Validación Retrospectiva periódicamente, Si el usuario queda insatisfecho, será necesario revisar el diseño e iniciar de nuevo el ciclo. Si por circunstancias ajenas, se tiene que realizar algún cambio, el proceso estará sujeto a una Revalidación.

La calidad de un medicamento debe investigarse con el usuario, diseñar durante el desarrollo y asegurar con la validación. La calidad nos dá beneficios tangibles al tener mayor confiabilidad en nuestro trabajo, mejor utilización de nuestros recursos, reputación y respeto; por lo tanto, una potencial extensión de la participación en el mercado, así como una mayor productividad por el orgullo laboral que se puede conseguir.

En lo que a beneficios cuantificables se refiere tendremos un ahorro efectivo substancial en nuestros costos de calidad, mejores rendimientos y mayor productividad. (2)

Diagrama de Calidad

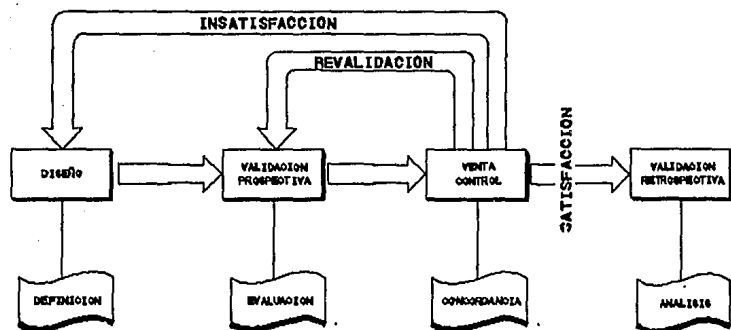


Figura No. 4

PRACTICAS
ADECUADAS DE
MANUFACTURA

G.- PRACTICAS ADECUADAS DE MANUFACTURA

Prácticas Adecuadas de Manufactura: Conjunto de normas y actividades relacionadas entre sí, destinadas a garantizar que los productos elaborados tengan y mantengan la identidad, pureza, concentración, potencia e inocuidad requeridas para su uso. (7)

Podemos hablar de áreas limpias cuando nos encontramos en espacios con acabados integrales, sin juntas e impermeables. Es decir, un área sanitaria debe estar compuesta por un plafón monolítico integral, muros lisos con curva sanitaria y un piso integral monolítico sin juntas, con resistencia química y mecánica y con zoclo sanitario. Hoy contamos con polímeros de alta resistencia, con una gran diversidad de aplicaciones y colores.

Esta moderna tecnología si puede garantizar la conservación de un área sanitaria integral, pulcra y estética. El logro de esta área limpia involucra tanto la construcción como el acabado o recubrimiento en pisos, paredes y plafón.

1.- CARACTERISTICAS DE UN AREA LIMPIA

De acuerdo al Reglamento en materia de Control Sanitario de la S.S.A. y a las Buenas Prácticas de Manufactura de la F.D.A., en la subparte de Construcción e Instalaciones son las siguientes:

- 1.- Construcciones con acabados lisos, sin juntas y con curvas sanitarias. El piso, paredes y plafón deben ser impermeables,

de tal manera que sean lavables y resistentes a los agentes germicidas o sanitizantes, utilizados en la sanitización diaria.

- 2.- Las instalaciones eléctricas, líneas de servicio y ventilación, así como inyección y extracción de aire, deberán retirarse de las paredes y techos para permanecer ocultas y eliminar bordes, juntas y otras locaciones evitando la acumulación de microorganismos, polvo y suciedad.

Todo esto para garantizar que el área limpia prevea la máxima seguridad.

El primer objetivo de cualquier profesionalista que trabaje en la industria farmacéutica ya sea en Producción o en Control de Calidad, es el de producir medicamentos que integran calidad y a un costo lo más bajo posible.

Para lograr este objetivo es esencial la validación. (8)

Aunque las Prácticas Adecuadas de Manufactura de los Estados Unidos, no hablen específicamente de las validaciones de proceso, el concepto de validación está claramente implícito a lo largo de esta norma. (22)

Por otra parte, el concepto de Prácticas Adecuadas de Manufactura no tiene sentido sin las validaciones de proceso.

La validación es fundamental para las Prácticas Adecuadas de Manufactura y para cualquier programa de Garantía de Calidad. No existe un programa efectivo de Garantía de Calidad sin validación.

Cuando se diseñe un estudio de validación de proceso, el fabricante deberá evaluar todos los factores que afecten la calidad del producto. Los factores pueden variar considerablemente entre productos y tecnologías de manufactura diferentes y pudiesen incluir, por ejemplo, especificaciones de componentes, sistemas de manejo de agua y aire, control ambiental, funciones de los equipos y operaciones de control de proceso.

Es fundamental que el programa de validación esté documentado y que los registros se archiven adecuadamente. La aprobación del proceso para emplearse de una manera rutinaria deberá estar basado en una revisión de toda la documentación de validación, incluyendo los datos de la calificación del equipo, proceso; calificación de desempeño de proceso y las pruebas de empaque del producto para asegurar la compatibilidad con el proceso.

Para producción de rutina es importante registrar adecuadamente los detalles de proceso (por ej. tiempo, temperatura, equipo usado) e indicar cualquier modificación que se haya llevado a cabo. Una bitácora puede ser muy útil al llevar a cabo investigaciones de fallas de producción de un lote específico. Los datos de validación (así como los datos específicos de prueba)

pueden también determinar la varianza esperada en el producto o las características del equipo.

2.- PROCEDIMIENTOS PARA LA OPERACION, LIMPIEZA, CALIBRACION Y MANTENIMIENTO PREVENTIVO DEL EQUIPO

A.- Se contará con procedimientos escritos para efectuar la limpieza, calibración, mantenimiento preventivo y operación del equipo e instrumentos utilizados en la fabricación, empaque y control de los productos. Dichos procedimientos incluirán los siguientes datos como mínimo:

- 1.- Nombre del equipo o instrumento
- 2.- Planos esquemáticos actualizados del equipo o instrumento
- 3.- Descripción detallada de los métodos, utensilios y/o materiales utilizados en las operaciones de limpieza, así como los métodos de desarmado y armado del equipo
- 4.- Designación de los responsables de la limpieza, calibración o mantenimiento preventivo del equipo o instrumento
- 5.- Instrucciones precisas sobre el manejo del equipo o instrumento
- 6.- Frecuencia de la limpieza y mantenimiento preventivo
- 7.- Programa de verificación y calibración

B.- Se contará con un registro individual por escrito correspondiente a la limpieza, calibración y mantenimiento preventivo del equipo.

3.- DISTRIBUCION DE RESPONSABILIDADES

RESPONSABILIDADES DEL DEPARTAMENTO DE PRODUCCION

- a) Fabricar productos dentro de especificaciones
- b) Cumplir con las Prácticas Adecuadas de Manufactura
- c) Participar en la elaboración y validación de los procedimientos de manufactura de cada producto
- d) Participar en la elaboración de las especificaciones para los materiales de acuerdo a sus necesidades
- e) Operar en forma correcta el equipo
- f) Mantener la limpieza de las áreas de trabajo y la higiene del personal.

4.- CAPACITACION Y ENTRENAMIENTO

- a) Deberá existir un programa documentado para la capacitación y el entrenamiento del personal en las funciones que le sean asignadas y en lo referente a las Prácticas Adecuadas de Manufactura. Se dará especial atención al entrenamiento del personal que trabaje en áreas estériles o con materiales peligrosos. Este programa deberá indicar al menos: a) contenido, b) participantes, c) frecuencia y d) constancia de realización.

- b) El desarrollo, implementación y seguimiento de los programas para la capacitación y el entrenamiento del personal serán responsabilidad del departamento en el que labore dicho

personal.

5.- HIGIENE Y SEGURIDAD

- a) El personal tendrá ropa limpia y confortable, diseñada para evitar la contaminación de los productos y de las áreas de trabajo, así como riesgos de salud ocupacional de acuerdo al área o producto de que se trate. Los requerimientos de indumentaria para cada tipo de área se definirán por escrito.
- b) Toda persona que entre a las áreas productivas de la planta farmacéutica llevará la indumentaria reglamentaria para ingresar a ellas, incluyendo las prendas diseñadas para evitar la contaminación de los productos.
- c) El personal tendrá el equipo de protección necesario de acuerdo a las labores que desempeñe.
- d) La ropa de trabajo deberá ser usada exclusivamente en las áreas para las que fué diseñada, de acuerdo a los procedimientos escritos que la definan.
- e) El personal que labora en las diversas áreas productivas, no usará joyería, ni aquellos cosméticos que puedan causar contaminación del producto.

6.- SALUD

- a) El personal nuevo pasará a examen médico antes de poder

ingresar a laborar en la planta. Dicho examen tendrá por objetivo el diagnóstico de la presencia o ausencia de problemas de salud, tales como infecciones o enfermedades contagiosas que pudieran afectar adversamente a los productos o al resto del personal.

- b) Periódicamente se hará un examen médico a todo el personal de las áreas operativas. Dicho examen tendrá el mismo objetivo establecido en el inciso anterior.
- c) Al personal que padezca alguna infección o enfermedad contagiosa o bien lesiones abiertas, deberá evitársele la entrada a las áreas de trabajo.

7.- AUDITORIA TECNICA

- a) A fin de asegurar que se cumplen todas las normas correspondientes a las Prácticas Adecuadas de Manufactura se establecerá un Programa permanente y documentado de auditorías internas para todas las áreas de la planta farmacéutica. De cada auditoría efectuada se elabora un informe escrito que deberá comunicarse a los responsables. Dicho informe incluirá los resultados y las decisiones o medidas correctivas necesarias y el programa de seguimiento al respecto.
- b) A fin de asegurar que los proveedores y maquiladores cumplen con los requisitos fijados por las Prácticas Adecuadas de Manufactura, se establecerán procedimientos escritos de

auditoría a dichos establecimientos, en donde se describa en forma detallada las actividades a realizar.

De cada auditoría efectuada se levantará un informe en donde se incluyan los resultados obtenidos y las decisiones o medidas correctivas necesarias.

8.- INSTALACIONES

8.1) CARACTERISTICAS

TAMANO: De acuerdo a la capacidad de producción que se tenga y a la diversidad de productos que se fabriquen, el establecimiento deberá contar con los espacios necesarios para:

- 1) Evitar el riesgo de que las materias primas, los materiales de acondicionamiento y los materiales en proceso se confundan, se mezclen o se contaminen entre sí.
- 2) Permitir la colocación del equipo y accesorios usados en la fabricación.
- 3) Permitir las operaciones en general y tener un flujo eficiente de materiales, comunicación, trabajo y supervisión.

8.2) DISEÑO Y CONSTRUCCION: Los locales deberán estar diseñados y contruidos de acuerdo al tipo de operaciones a que se destinen, de la forma que se facilite su limpieza mantenimiento y se evite la entrada de roedores, basura e

insectos. Estos locales deberán cumplir con los siguientes requisitos:

- 1) Los pisos deberán ser lisos, sin grietas y estar contruidos o recubiertos con material impermeable.
- 2) Los muros deberán ser de superficie lisa que no desprenda polvo, sin grietas y revestidos o pintados de piso a techo con material impermeable o impermeabilizado.
- 3) Los techos serán de superficie lisa y unida, sin grietas y deberán haber sido recubiertos en material que no desprenda polvo.
- 4) Las uniones entre pisos, muros y techos en áreas estériles y de fabricación deberán ser del tipo sanitario.
- 5) Se deberá contar con áreas específicas para las diferentes etapas de fabricación tomando en cuenta la compatibilidad con otras operaciones que puedan llevarse a cabo en el mismo local o en otros adyacentes.
- 6) Deberá existir una separación física definida entre las áreas de almacenamiento, producción y el laboratorio de análisis. Estas áreas no deberán ser vías de paso para el personal.
- 7) Las instalaciones destinadas para la residencia de animales de laboratorio, o bioterio, deberán encontrarse aisladas de las áreas de producción.
- 8) El manejo, procesamiento y empaque de productos tales como: lactámicos, hormonales, veterinarios y todos aquellos que marquen la regulación sanitaria vigente deberán estar separados completamente de las áreas empleadas para otro tipo

de productos.

8.3) ILUMINACION Y VENTILACION

- 1) Los locales estarán iluminados y ventilados en forma efectiva y deberán contar, en caso de que las áreas así lo requieran, con control de aire, de polvos, de humedad, de temperatura y de luz.
- 2) Los sistemas de ventilación y de extracción de aire no deberán introducir contaminación a las áreas de producción.
- 3) Es conveniente que las instalaciones de conductos, líneas de luz, ductos de ventilación y otros servicios para las áreas de producción se encuentren fuera de éstas.

LIMPIEZA Y ORDEN: Los locales de las diferentes áreas se mantendrán ordenados y limpios de acuerdo con procedimientos escritos y programas de limpieza específicos.

9.- CONTROL DE LA CONTAMINACION

CONTROL DE LA CONTAMINACION MICROBIANA

- 1) Existirán procedimientos escritos para llevar a cabo los programas de control ambiental, que permitan prevenir la contaminación microbiana, en productos estériles y no estériles.

CONTROL DE CONTAMINACION CRUZADA

- 1) Deberán existir procedimientos que regulen las actividades de

fabricación, de manera que se evite la simultaneidad de operaciones en etapas que impliquen posibilidad de confusión o riesgo de contaminación cruzada.

- 2) Deberá evitarse el acceso de personal ajeno o no autorizado a áreas de fabricación restringidas.
- 3) En la fabricación de los productos B-lactámicos, hormonales, veterinarios y todos los que marque la regulación vigente, además de cumplir con los requisitos mencionados, el personal que realice dichos procesos no deberá tener acceso a las demás áreas de producción portando la indumentaria que empleo en aquellas.
- 4) Deben establecerse procedimientos escritos para verificar y prevenir la posible contaminación de productos con agentes sensibilizantes y/o potentes a bajas concentraciones, provenientes de otros productos. (7)

CAPITULO II

PARTE EXPERIMENTAL

**PROTOCOLO
DE
VALIDACION**

CAPITULO II
PARTE EXPERIMENTAL

PROTOCOLO DE VALIDACION

- 1.- OBJETIVO
- 2.- NUMERO DE LOTES A VALIDAR
- 3.- FRECUENCIA Y CONDICIONES DE REVALIDACION
- 4.- PREREQUISITOS (PROCEDIMIENTOS APROBADOS)
- 5.- ESPECIFICACIONES DE LA TABLETA, DIAGRAMA DE PROCESO,
PROCESO DE MANUFACTURA Y FORMULACION
- 6.- EQUIPO UTILIZADO CON ESPECIFICACIONES
- 7.- DESCRIPCION DE PRUEBAS SELECTIVAS DE PRODUCTO EN
PROCESO Y PRODUCTO TERMINADO CON SUS ESPECIFICACIONES
- 8.- INDICACIONES DEL METODO DE MUESTREO Y ANALISIS EN
CADA ETAPA
- 9.- RESPONSABLES Y APROBACIONES

A1. PROTOCOLO DE VALIDACION

1.- OBJETIVO: Validar el proceso de manufactura de la forma farmacéutica tabletas fabricado por el método de compresión directa.

2.- NUMERO DE LOTES A VALIDAR: 3 lotes

TAMANO DE LOTE: 525,000 TABLETAS

3.- FRECUENCIA Y CONDICIONES DE REVALIDACION: La revisión de la validación se hará anualmente. o antes si hay algún cambio significativo en el proceso. En caso de requerirse la revalidación, ésta se hará en las mismas condiciones en las que se hizo la validación inicial; cambiando únicamente la parte del proceso que lo requiera. Así también, se hará por triplicado.

4.- PRERREQUISITOS (PROCEDIMIENTOS APROBADOS)

- Evaluación de limpieza y sanitización de áreas limpias
- Evaluación de limpieza de equipos
- Evaluación microbiológica de aire por exposición de placas
Areas No Estériles
- Evaluación de principio activo residual
- Evaluación de Humedad relativa y temperatura

5.- ESPECIFICACIONES DE LA TABLETA:

Aspecto: Tableta ovalada de color azul, en una cara presenta el logotipo respectivo de la compañía.

Peso: 93.4 - 96.3 - 99.2 mg/tableta

Dureza: 4.0 - 6.0 - 8.0 scu

Desintegración: No mayor de 5 minutos en agua a 37 °C

Friabilidad: No mayor de 0.8 %

Disolución: No menor del 80.0 % en 20 minutos.

DIAGRAMA DE PROCESO

FORMA FARMACEUTICA TABLETAS



PROCESO DE MANUFACTURA

- 1.- Verificar el surtido de las materias primas a usar en el proceso, según indicaciones, corroborando el peso de las mismas.
- 2.- Verificar la limpieza del Area y Equipo a utilizar
- 3.- Verificar el funcionamiento del equipo a utilizar (tomar tres lecturas de la velocidad de rotación de la mezcladora pantalon); así como realizar la calibración de los instrumentos de medición (balanzas, desintegrador, friabilizador, durómetro)
- 4.- Preparación de la mezcla:
 - 4.1 Tamizar a través de malla los siguientes excipientes: colorante y desintegrante (cantidad indicada en mezcla)
 - 4.2 Tamizar a través de malla el principio activo (cantidad indicada en mezcla) y la mezcla obtenida en el paso 4.1
 - 4.3 Tamizar a traves de malla la mezcla obtenida en el paso 4.2 con una porción de aglutinante (aproximadamente la tercera parte del total a suministrar), para obtener un óptimo nivel de mezclado.
 - 4.4 Mezclar durante 5 minutos e identificar como parte A.
 - 4.5 Tamizar a traves de malla la siguiente mezcla : deslizante (cantidad indicada en mezcla), diluyente (la mitad de la cantidad indicada en mezcla) y aglutinante (aproximadamente la mitad de la cantidad remanente)

- 4.6 Adicionar al mezclador los ingredientes de 4.5 y la mezcla de parte A
- 4.7 Tamizar a través de malla la cantidad de diluyente y aglutinante (cantidad remanente) y adicionar a la mezcladora.
- 4.8 Mezclar durante 8 minutos
Tomar 3 muestras del mezclado a los 6 y 8 minutos según diagrama anexo
- 4.9 Separar una porción de la mezcla del paso 4.7 y mezclar con la cantidad de lubricante indicada en la mezcla) y tamizar a través de malla.
- 4.10 Agregar la mezcla del paso 4.9 a la mezcladora. Mezclar por 2 minutos. Tomar 3 muestras de la mezcla (tiempo real = 10 minutos), según diagrama anexo.
- 4.11 Descargar la mezcladora, colocar la mezcla en bolsas de polietileno.
5. Comprimir a un peso teórico de 97 mg, usando punzones con el logo de la Compañía.
- 5.1 Pesar y anotar el peso de las tabletas comprimidas

FORMULACION

| INGREDIENTES | % |
|------------------------------|----------|
| Principio activo | 0.26 |
| Excipiente A (desintegrante) | 4.93 |
| Excipiente B (colorante) | 0.058 |
| Excipiente C (diluyente) | 74.72 |
| Excipiente D (aglutinante) | 18.68 |
| Excipiente E (deslizante) | 0.31 |
| Excipiente F (lubricante) | 1.04 |
| | <hr/> |
| | 100.0 % |

6.- EQUIPO UTILIZADO CON ESPECIFICACIONES

Báscula Toledo

Modelo 2181

No. Serie TS-1783

Capacidad 300 Kg

Báscula Toledo

Modelo 2181 FD

No. Serie 18351

Capacidad 150 Kg

Balanza Analítica Marca Sartorius Handy (47)

Modelo M110. Capacidad 110 g.

Vernier Digital Marca Mitutoyo. Serie No. 7225140

Modelo CD - 6 pulgadas . Código No. 500 - 321

Mallas manuales #80, #40 y #30 de acero inoxidable

Bayoneta de acero inoxidable de 110 cm

Mezcladora de pantalón de acero inoxidable

Capacidad 140 l. Velocidad 21 RPM

Tableteadora Stokes de 16 punzones

No. Serie E93080. Velocidad 29 RPM

Desintegrador Kinet. No. Serie : 53874

Termómetro de mercurio 40 °C. Marca Taylor. Rango 0 - 100 °C

Friabilizador JEL. Modelo J. ENGELMAN.

No. Serie: 324791

Durómetro Schleuniger - 2 E

Modelo: 2E - 205

7.- DESCRIPCIÓN DE PRUEBAS SELECTIVAS DE PRODUCTO EN PROCESO Y PRODUCTO TERMINADO CON SUS ESPECIFICACIONES

PROCESO

Durante la compresión se monitorea:

- Apariencia
- Variación de peso
- Dureza
- Desintegración
- Friabilidad

NOTA: Se anexan tablas y gráficas en proceso

RESULTADOS DE LA TABLETA COMO PRODUCTO TERMINADO

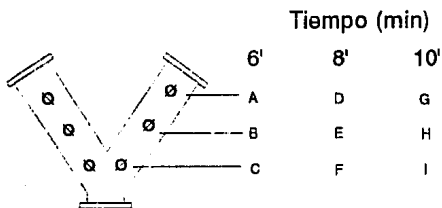
| | | | | |
|---------------------------------|-----------------------|-------------------|-------------------|---------------|
| Principio activo | 0.237 – 0.263 mg/tab. | 0.243 mg/tab. | 0.242 mg/tab. | 0.243 mg/tab. |
| Variación de peso | No mayor de + - 8.0% | + 1.4% - 1.9% | + 1.8% - 2.5% | + 1.3% - 2.1% |
| Dureza | No mayor de 8.0 SCU | 7.5 SCU | 7.0 SCU | 6.9 SCU |
| Desintegración | No mayor de 5 minutos | Menos de 1 minuto | Menos de 1 minuto | 4 minutos |
| Friabilidad | No mayor a 0.8 % | 0.3 % | 0.4 % | 0.4 % |
| Apariencia | Satisface | Satisface | Satisface | Satisface |
| Agua K.F. | No mayor de 8.0 % | 5.0 % | 5.0 % | 5.0 % |
| UNIFORMIDAD DE CONTENIDO | | | | |
| Alta | No mayor a 110 % | 98.0 % | 100.0 % | 98.0 % |
| Media | 90.0 a 110.0 % | 97.0 % | 96.0 % | 97.0 % |
| Baja | No menor a 90.0 % | 98.0 % | 95.0 % | 98.0 % |
| Disolución a 20 min. | No menor del 80.0 % | 98.0 % | 91.0 % | 98.0 % |

8. - INDICACION DEL METODO DE MUESTREO Y ANALISIS EN CADA ETAPA

Se retó la etapa de mezclado, tomándose muestras a diferentes tiempos según esquema anexo, con el fin de verificar la homogeneización adecuada de la mezcla expresada en mg de principio activo / tableta. Se tomaron 2.5 g de mezcla

ESQUEMA DE MUESTREO

| | | | |
|----|---|---|---|
| 6 | A | B | C |
| 8 | D | E | F |
| 10 | G | H | I |



9.- RESPONSABLES Y APROBACIONES

De acuerdo con lo establecido en la junta de Validación, misma en donde se informaron los lineamientos a seguir para su realización quedarán como responsables de dicho proyecto:

RESPONSABLES:

Jefe del Departamento de sólidos

Jefe de Garantía de Calidad

Jefe de Control Ambiental

Jefe de Laboratorio Químico

Jefe Divisional de Garantía de Calidad

Coordinadora de Validación - Area No Estéril

APROBACIONES:

Gerente de Producción

Gerente de Control de Calidad

Gerente de Planta

METODOLOGIA

B) METODOLOGIA

| | | | |
|--------------------------|---|---|--------------------------|
| Paso 5.8 Mezclado | Uniformidad de contenido | Análisis de principio activo a los 6 y 8 minutos de mezclado, siguiendo el método USP. | 90 – 110 % |
| Paso 5.10 Lubricación | Uniformidad de contenido (mezcla) | Análisis de principio activo a los 10 minutos de mezclado, siguiendo el método USP. | 90 – 110 % |
| Paso 6.1 Compresión | Variación de peso | Anotar el peso individual de 20 tabletas. Calcular el peso promedio de las 20 tabletas y graficarlo en la gráfica correspondiente. Se realiza cada 15 minutos. | 93.4 – 99.2 % |
| Paso 6.1 Compresión | Dureza | Anotar la dureza individual de 6 tabletas. Calcular el peso promedio de las 6 tabletas y graficarlo en la gráfica correspondiente. Se realiza cada hora. | 4.0 – 8.0 SCU |
| Paso 6.1 Compresión | Desintegración | Se colocan 6 tabletas en la canastilla del desintegrador, utilizando como medio de desintegración agua a 37 °C. Se realiza cada hora. | N.M.D. 5 min en agua. |
| Paso 6.1 Compresión | Friabilidad | Pesar 20 tabletas, se espolvorean en su superficie. Se colocan en el friabilizador y se someten a golpeteo y caída libre a 25 revoluciones durante 4 minutos. Pasado este tiempo se espolvorean y se pesan. Se determina el % de friabilidad. Se realiza cada hora. % de friabilidad = $\frac{\text{Peso inicial} - \text{Peso final}}{\text{Peso inicial}}$ | N.M.D. 0.8 % |
| Producto terminado | Disolución | Realizar la disolución de las tabletas de acuerdo al método USP. | No menor del 80.0 % |
| Producto terminado | Uniformidad de contenido | Análisis de principio activo al producto terminado siguiendo el método USP. | 90 – 110 % |

RESULTADOS

Y

GRAFICAS

C) RESULTADOS Y GRAFICAS

**RESULTADOS DE LA EVALUACION DE LIMPIEZA Y SANITIZACION DE
AREAS LIMPIAS DE ACUERDO A LOS PROCEDIMIENTOS APROBADOS**

TABLA No. 1

| | | | | |
|----------------------------------|-------------------------------|-------------|-----|-----|
| SURTIDO DE MAT. PRIMA | 1. Pared SMP | SSS | SSS | SSS |
| | 2. Mesa SPM | SSS | SSS | SSS |
| | 3. Campana de extracción SMP | SSS | SSS | SSS |
| | 4. Lavabo SPM | SSS | SSS | SSS |
| | 5. Pared SMP | SSS | SSS | SSS |
| | 6. Ventana SMP | SSS | SSS | SSS |
| | 7. Piso SMP | SSS | SSS | SSS |
| | 8. Mesa SMP | SSS | SSS | SSS |
| | 9. Pared SMP | SSS | SSS | SSS |
| | 10. Pared SMP | SSS | SSS | SSS |
| | 11. Puerta SMP | SSS | SSS | SSS |
| | 12. Pared SMP | SSS | SSS | SSS |
| | 13. Piso SMP | SSS | SSS | SSS |
| | 14. Mesa SMP | SSS | SSS | SSS |
| | 15. Pared SMP | SSS | SSS | SSS |
| | 16. Pared SMP | SSS | SSS | SSS |
| | 17. Ventana SMP | SSS | SSS | SSS |
| | 18. Piso SMP | SSS | SSS | SSS |
| | CUARTO DE MEZCLADO | 1. Pared CM | SSS | SSS |
| 2. Mesa CM | | SSS | SSS | SSS |
| 3. Pared CM | | SSS | SSS | SSS |
| 4. Pared CM | | SSS | SSS | SSS |
| 5. Puerta CM | | SSS | SSS | SSS |
| 6. Piso CM | | SSS | SSS | SSS |
| 7. Locker CM | | SSS | SSS | SSS |
| 8. Pared CM | | SSS | SSS | SSS |
| 9. Mesa CM | | SSS | SSS | SSS |
| 10. Pared CM | | SSS | SSS | SSS |
| 11. Filtro CM | | SSS | SSS | SSS |
| 12. Filtro CM | | SSS | SSS | SSS |
| 13. Pared CM | | SSS | SSS | SSS |
| 14. Ventana CM | | SSS | SSS | SSS |
| 15. Mesa CM | | SSS | SSS | SSS |
| 16. Pared CM | | SSS | SSS | SSS |
| 17. Piso CM | | SSS | SSS | SSS |
| 18. Piso CM | | SSS | SSS | SSS |
| CUARTO DE TABLETEO | 1. Pared CT | SSS | SSS | SSS |
| | 2. Pared CT | SSS | SSS | SSS |
| | 3. Pared CT | SSS | SSS | SSS |
| | 4. Pared CT | SSS | SSS | SSS |
| | 5. Piso CT | SSS | SSS | SSS |

LIMITES: 55 UFC EN AREA NO ESTERIL

UFC: UNIDADES FORMADORAS DE COLONIAS

B: BACTERIAS

H: HONGOS

L: LEVADURAS

S: SATISFACE

N: NO SATISFACE

RESULTADOS DE LIMPIEZA DE EQUIPO DE ACUERDO

91

AL PROCEDIMIENTO APROBADO

TABLA No. 2

| | | | | |
|------------------------|-------------------|-----|-----|-----|
| TABLETEADORA B.2. | 1. Base máquina | SSS | SSS | SSS |
| | 2. Caída tabletas | SSS | SSS | SSS |
| | 3. Caída tabletas | SSS | SSS | SSS |
| | 4. Punzón | SSS | SSS | SSS |
| | 5. Punzón | SSS | SSS | SSS |
| | 6. Punzón | SSS | SSS | SSS |
| | 7. Tolva | SSS | SSS | SSS |
| | 8. Tolva | SSS | SSS | SSS |
| MEZCLADORA PANTALON | 1. Tapa | SSS | SSS | SSS |
| | 2. Pared | SSS | SSS | SSS |
| | 3. Tapa | SSS | SSS | SSS |
| | 4. Pared | SSS | SSS | SSS |
| | 5. Salida | SSS | SSS | SSS |
| BAYONETA P/MUESTREO | 1. Pared | SSS | SSS | SSS |
| | 2. Pared | SSS | SSS | SSS |
| | 3. Pared | SSS | SSS | SSS |

LIMITES: 55 UFC EN AREA NO ESTERIL

B: BACTERIAS

H: HONGOS

L: LEVADURAS

S: SATISFACE

N: NO SATISFACE

RESULTADOS DE LA EVALUACION MICROBIOLÓGICA

92

DE AIRE POR EXPOSICION DE PLACAS - AREAS NO**ESTERILES, DE ACUERDO AL PROCEDIMIENTO****APROBADO****TABLA No. 3**

| | | | | |
|--------------------------|---|-----|-----|-----|
| BURTIDO DE MAT. PRIMA | 1 | 888 | 888 | 888 |
| | 2 | 888 | 888 | 888 |
| | 3 | 888 | 888 | 888 |
| | 4 | 888 | 888 | 888 |
| | 5 | 888 | 888 | 888 |
| | 6 | 888 | 888 | 888 |
| CUARTO DE MEZCLADO | 1 | 888 | 888 | 888 |
| | 2 | 888 | 888 | 888 |
| | 3 | 888 | 888 | 888 |
| | 4 | 888 | 888 | 888 |
| CUARTO DE TABLETEO | 1 | 888 | 888 | 888 |
| | 2 | 888 | 888 | 888 |
| | 3 | 888 | 888 | 888 |
| | 4 | 888 | 888 | 888 |

LIMITES: 55 UFC EN AREA NO ESTERIL**B: BACTERIAS H: HONGOS L: LEVADURAS****S: SATISFACE N: NO SATISFACE**

RESULTADOS DE LA EVALUACION DE PRINCIPIO ACTIVO

93

RESIDUAL DE ACUERDO AL PROCEDIMIENTO APROBADO

TABLA No. 4

| | | | | |
|------------------------|------------|---|---|---|
| CUARTO DE MEZCLADO | 1. Filtro | S | S | S |
| | 2. Filtro | S | S | S |
| | 3. Mesa | S | S | S |
| | 4. Pared | S | S | S |
| | 5. Pared | S | S | S |
| | 6. Ventana | S | S | S |
| | 7. Ventana | S | S | S |
| | 8. Piso | S | S | S |
| | 9. Piso | S | S | S |
| | 10. Puerta | S | S | S |
| MEZCLADORA PANTALON | 11. Tapa | S | S | S |
| | 12. Pared | S | S | S |
| | 13. Tapa | S | S | S |
| | 14. Pared | S | S | S |
| | 15. Salida | S | S | S |
| BAYONETA P/MUESTREO | 1. Pared | S | S | S |
| | 2. Pared | S | S | S |
| | 3. Pared | S | S | S |

LIMITES DE ALERTA DE PRINCIPIO ACTIVO: 21.6 MCG/100 CM2
EN SUPERFICIES SIN CONTACTO CON EL PRODUCTO Y EN SU-
PERFICIES EN CONTACTO CON EL PRODUCTO 0.0 MCG/100 CM2

S: SATISFACE

**RESULTADOS DE LA EVALUACION DE HUMEDAD RELATIVA Y
TEMPERATURA DE ACUERDO AL PROCEDIMIENTO ADECUADO**

94

TABLA No. 5

| | | | | | | | |
|----------|----|------|------|------|------|------|------|
| MEZCLADO | X= | 47.0 | 22.0 | 47.0 | 22.0 | 47.5 | 21.7 |
| TABLETEO | X= | 30.3 | 27.6 | 30.3 | 27.6 | 30.0 | 26.6 |

DONDE:

% HR= PORCENTAJE DE HUMEDAD RELATIVA

X= PROMEDIO DE HUMEDAD RELATIVA DURANTE EL TIEMPO DEL PROCESO

NOTA: EL WT NO NOS EXIGE UN PORCIENTO DE HUMEDAD RELATIVA, NI

UNA TEMPERATURA A LA CUAL SE DEBA TRABAJAR, POR LO QUE

ESTOS RESULTADOS SON INFORMATIVOS. ADEMAS SE OBSERVO

QUE CON ESTOS RESULTADOS DE HUMEDAD RELATIVA Y TEMPE-

RATURA, EL PRODUCTO NO PRESENTO PROBLEMA ALGUNO.

RESULTADOS DE CONCENTRACION DE PRINCIPIO ACTIVO

95

A DIFERENTES TIEMPOS DE MEZCLADO

FORMA FARMACEUTICA: TABLETAS

CANTIDAD POR LOTE: 525,000 TABLETAS

RESULTADOS (MG/ TABLETA)

| | | | |
|--------|---------|---------|---------|
| A | 0.235 * | 0.231 * | 0.227 * |
| B | 0.227 * | 0.233 * | 0.234 * |
| C | 0.229 * | 0.228 * | 0.244 |
| D | 0.232 * | 0.234 * | 0.255 |
| E | 0.234 * | 0.231 * | 0.231 * |
| F | 0.244 | 0.234 * | 0.239 |
| G | 0.244 | 0.243 | 0.248 |
| H | 0.245 | 0.241 | 0.244 |
| I | 0.240 | 0.248 | 0.244 |
| X = | 0.210 | 0.238 | 0.240 |
| D.S. = | 0.0745 | 0.0082 | 0.0081 |
| C.V. = | 2.700 | 2.627 | 3.375 |
| VMAX = | 0.245 | 0.248 | 0.255 |
| VMIN = | 0.227 | 0.228 | 0.227 |

* DATOS FUERA DE LIMITES, AUN NO SE ALCANZA EL

TIEMPO OPTIMO DE MEZCLADO.

LIMITES DEL PRINCIPIO ACTIVO: 0.237 - 0.263 MG/TABLETA

FORMA FARMACEUTICA: TABLETAS

CANTIDAD POR LOTE: 525,000 TABLETAS

TABLA No. 6

| | | | |
|--------------|--------|--------|--------|
| X= | 95.743 | 96.084 | 96.088 |
| D.S.= | 1.255 | 1.218 | 0.862 |
| C.V.= | 1.311 | 1.266 | 0.897 |
| VMAX= | 98 | 99 | 99 |
| VMIN= | 93 | 93 | 94 |
| No. DE DATOS | 895 | 920 | 1087 |

DONDE:

X= MEDIA

D.S= DESVIACION ESTANDAR

C.V.= COEFICIENTE DE VARIACION

VMAX= VALOR MAXIMO

VMIN= VALOR MINIMO

LIMITES ESTABLECIDOS:

LIMITE SUPERIOR: 99.2 mg

LIMITE CENTRAL: 96.3 mg

LIMITE INFERIOR: 93.4 mg

LIMITES DEL PROCESO:

| | | | |
|-----------------|-------|------|-------|
| PARAMETRO | LOTES | | |
| LIMITE SUPERIOR | 96.6 | 96.9 | 96.68 |
| LIMITE INFERIOR | 94.86 | 95.2 | 95.48 |

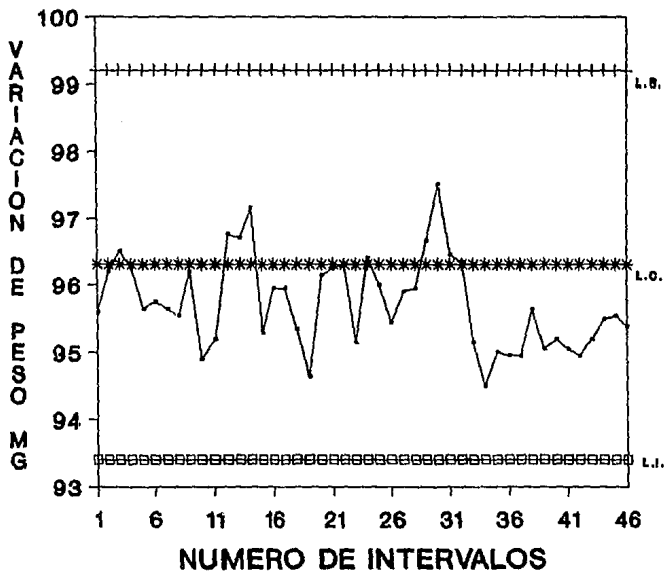
CONTROL ESTADISTICO DE LA VARIACION DE PESO

| PRODUCTO: TABLETAS | | LIMITE DE PESO: 3% | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--------------------|----------------------------|--------------------|----|----|----|----|----|----|---------------------|----|----|----|--------------------|----|----|----|---------------------|----|----|----|-----------|------|
| LOTE: A | CANTIDAD: 525.000 TABLETAS | | | | | | | | L SUPERIOR: 99.1 MG | | | | L CENTRAL: 98.9 MG | | | | L INFERIOR: 98.4 MG | | | | | |
| HORA | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | X = MEDIA | |
| 11:30 | 96 | 95 | 97 | 65 | 94 | 95 | 95 | 95 | 95 | 98 | 96 | 98 | 98 | 98 | 98 | 98 | 96 | 95 | 97 | 94 | 95.6 | |
| 11:45 | 94 | 96 | 95 | 97 | 95 | 94 | 96 | 96 | 96 | 96 | 95 | 96 | 96 | 96 | 94 | 95 | 95 | 94 | 94 | 97 | 97 | 96.2 |
| 12:00 | 94 | 94 | 94 | 97 | 96 | 96 | 96 | 96 | 97 | 97 | 96 | 96 | 97 | 97 | 98 | 98 | 98 | 98 | 98 | 98 | 98 | 96.5 |
| 12:15 | 95 | 97 | 96 | 96 | 98 | 98 | 98 | 97 | 98 | 97 | 96 | 97 | 96 | 95 | 97 | 96 | 95 | 94 | 97 | 95 | 97 | 96.2 |
| 12:30 | 94 | 95 | 96 | 94 | 97 | 96 | 96 | 96 | 98 | 98 | 97 | 97 | 96 | 95 | 95 | 96 | 95 | 95 | 94 | 94 | 95 | 95.8 |
| 12:45 | 94 | 94 | 94 | 94 | 94 | 96 | 97 | 96 | 98 | 96 | 95 | 95 | 95 | 98 | 98 | 98 | 96 | 96 | 97 | 96 | 98 | 96.7 |
| 13:00 | 94 | 94 | 94 | 95 | 95 | 94 | 95 | 95 | 94 | 96 | 94 | 96 | 95 | 94 | 95 | 98 | 94 | 94 | 94 | 94 | 96 | 95.6 |
| 13:15 | 96 | 94 | 94 | 94 | 98 | 98 | 98 | 98 | 98 | 98 | 97 | 98 | 97 | 98 | 98 | 98 | 98 | 97 | 97 | 97 | 97 | 95.5 |
| 13:30 | 95 | 94 | 94 | 94 | 94 | 94 | 94 | 94 | 94 | 95 | 94 | 94 | 94 | 94 | 96 | 94 | 94 | 98 | 98 | 96 | 95 | 96.2 |
| 13:45 | 94 | 96 | 94 | 96 | 96 | 94 | 97 | 96 | 97 | 96 | 95 | 95 | 96 | 95 | 94 | 95 | 95 | 95 | 95 | 96 | 94.9 | |
| 14:00 | 97 | 95 | 97 | 98 | 97 | 98 | 97 | 97 | 98 | 98 | 97 | 97 | 95 | 96 | 94 | 94 | 95 | 94 | 96 | 95 | 95.2 | |
| 14:15 | 95 | 95 | 97 | 96 | 98 | 95 | 97 | 96 | 97 | 97 | 96 | 98 | 96 | 98 | 98 | 97 | 97 | 96 | 96 | 96 | 96.7 | |
| 14:30 | 97 | 96 | 98 | 96 | 98 | 98 | 98 | 98 | 97 | 98 | 97 | 96 | 98 | 98 | 97 | 98 | 98 | 97 | 98 | 96 | 94 | 96.7 |
| 14:45 | 98 | 97 | 96 | 97 | 98 | 96 | 97 | 97 | 98 | 97 | 97 | 97 | 96 | 97 | 95 | 96 | 94 | 95 | 94 | 98 | 97.1 | |
| 15:00 | 96 | 96 | 97 | 96 | 95 | 96 | 94 | 95 | 96 | 97 | 95 | 97 | 96 | 94 | 94 | 94 | 95 | 94 | 95 | 94 | 95.3 | |
| 15:15 | 96 | 96 | 66 | 98 | 93 | 95 | 95 | 97 | 96 | 98 | 97 | 97 | 97 | 95 | 98 | 94 | 95 | 95 | 94 | 96 | 95.9 | |
| 15:30 | 96 | 96 | 96 | 95 | 95 | 98 | 96 | 98 | 94 | 95 | 96 | 96 | 97 | 95 | 96 | 97 | 95 | 95 | 98 | 96 | 95.9 | |
| 15:45 | 95 | 95 | 94 | 95 | 95 | 94 | 96 | 94 | 95 | 95 | 94 | 94 | 94 | 95 | 94 | 95 | 94 | 95 | 94 | 95 | 95.3 | |
| 16:00 | 95 | 95 | 96 | 98 | 97 | 95 | 98 | 98 | 96 | 94 | 96 | 94 | 94 | 95 | 95 | 95 | 95 | 94 | 95 | 96 | 94.6 | |
| 16:15 | 96 | 97 | 95 | 94 | 97 | 95 | 97 | 98 | 97 | 97 | 96 | 96 | 97 | 96 | 97 | 97 | 98 | 95 | 96 | 96 | 96.1 | |
| 16:30 | 97 | 97 | 94 | 96 | 98 | 96 | 96 | 95 | 97 | 98 | 98 | 96 | 97 | 98 | 96 | 97 | 96 | 95 | 94 | 96 | 96.2 | |
| 16:45 | 97 | 97 | 96 | 98 | 98 | 96 | 95 | 97 | 96 | 94 | 96 | 95 | 96 | 95 | 95 | 95 | 95 | 96 | 94 | 96 | 96.3 | |
| 17:00 | 96 | 97 | 95 | 97 | 98 | 98 | 96 | 95 | 96 | 94 | 94 | 96 | 95 | 96 | 98 | 95 | 94 | 95 | 94 | 96 | 95.1 | |
| 17:15 | 95 | 97 | 97 | 97 | 98 | 97 | 98 | 96 | 97 | 96 | 95 | 95 | 95 | 96 | 98 | 98 | 96 | 98 | 94 | 95 | 96.4 | |
| 17:30 | 95 | 97 | 94 | 95 | 96 | 94 | 97 | 95 | 95 | 95 | 97 | 95 | 97 | 96 | 94 | 97 | 98 | 97 | 96 | 97 | 96.0 | |
| 17:45 | 95 | 97 | 98 | 94 | 95 | 95 | 97 | 95 | 96 | 96 | 97 | 95 | 94 | 96 | 95 | 97 | 96 | 97 | 97 | 96 | 95.4 | |
| 18:00 | 96 | 96 | 96 | 94 | 97 | 97 | 96 | 96 | 97 | 96 | 96 | 96 | 95 | 98 | 98 | 97 | 94 | 96 | 94 | 98 | 95.9 | |
| 18:15 | 97 | 97 | 98 | 96 | 95 | 94 | 96 | 96 | 96 | 96 | 97 | 97 | 97 | 97 | 98 | 97 | 96 | 97 | 96 | 96 | 95.9 | |

CONTROL ESTADISTICO DE LA VARIACION DE PESO

| PRODUCTO: TABLETAS | | LIMITE DE PESO: 9% | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--------------------|----------------------------|--------------------|----|----|----|---------------------|----|----|----|----|----|----|----|--------------------|----|----|----|----|---------------------|----|-----------|
| LOTE: A | CANTIDAD: 525.000 TABLETAS | | | | | L SUPERIOR: 80.1 MG | | | | | | | | L CENTRAL: 86.3 MG | | | | | L INFERIOR: 80.4 MG | | |
| HORA | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | X - MEDIA |
| 18:30 | 98 | 98 | 98 | 97 | 97 | 98 | 98 | 98 | 95 | 97 | 97 | 97 | 97 | 97 | 98 | 97 | 97 | 95 | 96 | 96 | 96.6 |
| 18:45 | 97 | 98 | 97 | 98 | 98 | 97 | 98 | 98 | 97 | 98 | 97 | 98 | 97 | 97 | 97 | 95 | 97 | 97 | 98 | 96 | 97.5 |
| 19:00 | 98 | 98 | 96 | 95 | 97 | 95 | 96 | 98 | 96 | 96 | 95 | 96 | 96 | 95 | 95 | 96 | 97 | 97 | 96 | 97 | 96.4 |
| 13:30 | 96 | 96 | 94 | 98 | 96 | 95 | 98 | 96 | 97 | 98 | 94 | 96 | 94 | 96 | 98 | 97 | 97 | 95 | 95 | 94 | 96.3 |
| 13:45 | 95 | 94 | 94 | 94 | 94 | 94 | 94 | 96 | 94 | 95 | 94 | 95 | 94 | 95 | 95 | 95 | 95 | 95 | 95 | 96 | 95.1 |
| 14:00 | 95 | 95 | 94 | 94 | 94 | 94 | 95 | 94 | 96 | 95 | 95 | 94 | 94 | 94 | 94 | 95 | 95 | 95 | 96 | 94 | 94.5 |
| 14:15 | 95 | 98 | 95 | 95 | 94 | 96 | 94 | 96 | 96 | 94 | 97 | 95 | 98 | 95 | 98 | 96 | 96 | 95 | 96 | 94 | 95.0 |
| 14:30 | 95 | 94 | 96 | 94 | 96 | 95 | 94 | 94 | 95 | 95 | 94 | 95 | 95 | 95 | 95 | 95 | 96 | 94 | 96 | 95 | 94.9 |
| 14:45 | 95 | 96 | 94 | 97 | 95 | 96 | 97 | 97 | 96 | 95 | 94 | 95 | 97 | 95 | 96 | 97 | 94 | 96 | 94 | 96 | 94.9 |
| 15:00 | 98 | 94 | 97 | 94 | 94 | 94 | 95 | 95 | 98 | 98 | 97 | 96 | 97 | 97 | 98 | 98 | 94 | 95 | 95 | 93 | 95.6 |
| 15:15 | 95 | 98 | 96 | 98 | 95 | 93 | 96 | 94 | 95 | 94 | 95 | 95 | 95 | 94 | 93 | 94 | 93 | 94 | 95 | 95 | 95.0 |
| 15:30 | 96 | 98 | 94 | 95 | 98 | 95 | 95 | 95 | 96 | 96 | 96 | 96 | 93 | 94 | 95 | 95 | 94 | 95 | 95 | 95 | 95.2 |
| 15:45 | 94 | 94 | 98 | 94 | 98 | 96 | 95 | 95 | 95 | 95 | 95 | 96 | 96 | 98 | 96 | 94 | 95 | 96 | 95 | 95 | 95.0 |
| 16:00 | 95 | 95 | 93 | 94 | 94 | 96 | 95 | 95 | 95 | 95 | 95 | 94 | 95 | 93 | 95 | 95 | 98 | 95 | 94 | 95 | 94.9 |
| 16:15 | 95 | 95 | 96 | 95 | 95 | 96 | 95 | 96 | 96 | 96 | 96 | 97 | 94 | 96 | 95 | 98 | 96 | 96 | 96 | 95 | 95.2 |
| 16:30 | 95 | 95 | 95 | 98 | 95 | 95 | 96 | 96 | 96 | 96 | 95 | 95 | 97 | 94 | 96 | 95 | 97 | 96 | 97 | 96 | 95.5 |
| 16:45 | 95 | 95 | 98 | 95 | 96 | 98 | 95 | 96 | 97 | 95 | 98 | 94 | 95 | 98 | 98 | 95 | 96 | 95 | 96 | 95 | 95.5 |

**GRAFICA DE VARIACION DE PESO
FORMA FARMACEUTICA TABLETAS
CANTIDAD 525.000 TABLETAS LOTE A**



+ LIM. SUPERIOR 99.2 * LIM. CENTRAL 96.3
 -□- LIM. INFERIOR 93.4

**TOMA DE MUESTRA CADA 15 MINUTOS
 EL INTERVALO ES EL PROMEDIO DE 20 DATOS
 NUMERO DE DETERMINACIONES = 895 DATOS**

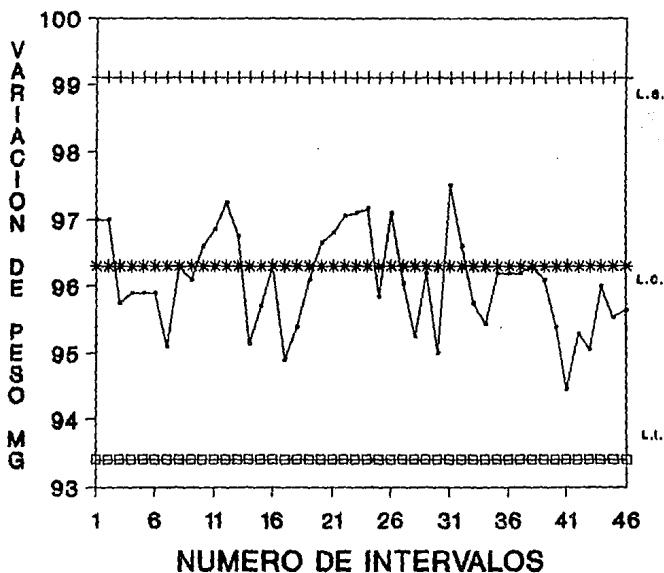
CONTROL ESTADISTICO DE LA VARIACION DE PESO

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|------|------|
| 11:30 | 96 | 96 | 98 | 96 | 97 | 95 | 97 | 97 | 96 | 98 | 97 | 98 | 97 | 97 | 98 | 97 | 97 | 98 | 98 | 97.0 | |
| 11:45 | 97 | 98 | 96 | 98 | 96 | 97 | 97 | 96 | 98 | 98 | 98 | 95 | 96 | 96 | 99 | 97 | 97 | 97 | 98 | 97.0 | |
| 12:00 | 98 | 96 | 98 | 98 | 97 | 95 | 98 | 98 | 95 | 95 | 94 | 94 | 95 | 94 | 85 | 94 | 96 | 98 | 96 | 95.7 | |
| 12:15 | 94 | 96 | 95 | 85 | 96 | 95 | 96 | 96 | 97 | 95 | 96 | 98 | 96 | 96 | 98 | 98 | 97 | 98 | 96 | 95.9 | |
| 12:30 | 95 | 98 | 95 | 85 | 94 | 97 | 95 | 95 | 95 | 95 | 95 | 96 | 96 | 97 | 98 | 98 | 97 | 96 | 95 | 95.9 | |
| 12:45 | 95 | 95 | 94 | 85 | 88 | 95 | 96 | 96 | 95 | 85 | 96 | 96 | 97 | 96 | 87 | 98 | 97 | 96 | 95 | 95.9 | |
| 13:00 | 95 | 94 | 95 | 94 | 95 | 94 | 96 | 96 | 94 | 95 | 94 | 94 | 95 | 96 | 96 | 95 | 94 | 96 | 96 | 95.1 | |
| 13:15 | 98 | 98 | 98 | 98 | 98 | 98 | 98 | 98 | 98 | 98 | 96 | 95 | 96 | 94 | 94 | 85 | 94 | 95 | 94 | 95 | 96.3 |
| 13:30 | 95 | 98 | 98 | 97 | 98 | 85 | 95 | 95 | 95 | 96 | 94 | 95 | 97 | 95 | 97 | 98 | 97 | 97 | 95 | 98 | 96.1 |
| 13:45 | 96 | 97 | 96 | 96 | 98 | 98 | 95 | 97 | 98 | 97 | 96 | 97 | 97 | 97 | 97 | 98 | 98 | 87 | 97 | 96 | 96.8 |
| 14:00 | 97 | 96 | 95 | 95 | 97 | 98 | 97 | 98 | 98 | 98 | 98 | 87 | 98 | 96 | 98 | 97 | 97 | 97 | 95 | 97 | 96.8 |
| 14:15 | 96 | 98 | 98 | 87 | 87 | 98 | 97 | 98 | 97 | 97 | 97 | 97 | 98 | 98 | 93 | 97 | 98 | 97 | 98 | 98 | 97.2 |
| 14:30 | 97 | 97 | 97 | 98 | 97 | 96 | 95 | 97 | 95 | 98 | 98 | 97 | 96 | 96 | 98 | 98 | 97 | 97 | 96 | 97 | 96.7 |
| 14:45 | 97 | 98 | 86 | 98 | 94 | 94 | 96 | 95 | 95 | 95 | 95 | 95 | 96 | 95 | 95 | 94 | 94 | 88 | 94 | 95 | 95.1 |
| 15:00 | 97 | 96 | 98 | 96 | 96 | 95 | 95 | 96 | 95 | 95 | 95 | 96 | 95 | 95 | 96 | 96 | 98 | 96 | 94 | 95.7 | |
| 15:15 | 95 | 98 | 95 | 98 | 98 | 98 | 95 | 98 | 95 | 96 | 96 | 97 | 89 | 97 | 97 | 88 | 97 | 97 | 97 | 96.3 | |
| 15:30 | 95 | 95 | 95 | 95 | 94 | 94 | 95 | 96 | 95 | 84 | 94 | 94 | 96 | 95 | 95 | 95 | 95 | 95 | 96 | 95 | 94.9 |
| 15:45 | 94 | 94 | 98 | 96 | 97 | 95 | 96 | 96 | 94 | 85 | 95 | 98 | 95 | 98 | 95 | 98 | 95 | 98 | 95 | 95 | 95.4 |
| 16:00 | 97 | 98 | 87 | 97 | 96 | 98 | 85 | 96 | 97 | 87 | 97 | 96 | 95 | 96 | 95 | 85 | 96 | 85 | 96 | 96 | 96.1 |
| 16:15 | 97 | 98 | 97 | 98 | 97 | 96 | 97 | 97 | 98 | 98 | 96 | 96 | 96 | 97 | 96 | 97 | 96 | 95 | 97 | 96 | 96.6 |
| 16:30 | 98 | 85 | 98 | 96 | 95 | 97 | 86 | 96 | 98 | 97 | 96 | 98 | 98 | 96 | 97 | 98 | 98 | 97 | 97 | 96.8 | |
| 16:45 | 96 | 98 | 98 | 98 | 97 | 96 | 98 | 98 | 96 | 97 | 98 | 96 | 99 | 98 | 98 | 98 | 95 | 98 | 97 | 96 | 97.0 |
| 17:00 | 97 | 99 | 87 | 99 | 87 | 98 | 95 | 97 | 98 | 96 | 96 | 85 | 87 | 97 | 98 | 86 | 98 | 98 | 98 | 96 | 97.1 |
| 17:15 | 98 | 98 | 98 | 96 | 99 | 97 | 98 | 98 | 97 | 96 | 97 | 98 | 98 | 99 | 98 | 96 | 95 | 96 | 97 | 96 | 97.1 |
| 17:30 | 96 | 88 | 97 | 87 | 98 | 95 | 96 | 96 | 95 | 97 | 95 | 96 | 95 | 85 | 88 | 95 | 96 | 96 | 96 | 95.8 | |
| 17:45 | 97 | 98 | 98 | 98 | 95 | 98 | 98 | 97 | 97 | 98 | 97 | 98 | 98 | 97 | 98 | 96 | 96 | 96 | 97 | 97.1 | |
| 18:00 | 96 | 97 | 97 | 98 | 94 | 88 | 96 | 97 | 96 | 96 | 97 | 96 | 96 | 96 | 97 | 87 | 96 | 96 | 94 | 95 | 96.0 |
| 18:15 | 94 | 98 | 96 | 94 | 98 | 96 | 95 | 96 | 95 | 84 | 87 | 94 | 95 | 97 | 94 | 95 | 94 | 86 | 94 | 94 | 95.2 |

CONTROL ESTADISTICO DE LA VARIACION DE PESO

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|------|------|
| 18:30 | 96 | 96 | 97 | 97 | 97 | 96 | 97 | 98 | 97 | 97 | 95 | 96 | 95 | 97 | 95 | 96 | 97 | 98 | 96 | 95 | 96.2 | |
| 18:45 | 94 | 94 | 95 | 96 | 95 | 96 | 94 | 95 | 95 | 98 | 94 | 95 | 95 | 94 | 96 | 96 | 95 | 96 | 95 | 96 | 95 | 95.0 |
| 19:00 | 98 | 98 | 98 | 98 | 97 | 97 | 97 | 98 | 98 | 98 | 98 | 96 | 98 | 98 | 97 | 97 | 98 | 96 | 95 | 98 | 98 | 97.5 |
| 19:15 | 98 | 95 | 97 | 96 | 96 | 96 | 96 | 98 | 98 | 98 | 98 | 96 | 98 | 97 | 96 | 98 | 97 | 95 | 94 | 95 | 96.6 | |
| 19:30 | 95 | 94 | 95 | 98 | 96 | 96 | 96 | 94 | 96 | 95 | 96 | 96 | 95 | 96 | 96 | 97 | 96 | 95 | 96 | 97 | 95.7 | |
| 19:45 | 95 | 94 | 94 | 95 | 97 | 96 | 95 | 96 | 95 | 96 | 97 | 94 | 96 | 95 | 97 | 96 | 96 | 95 | 95 | 95 | 96.4 | |
| 20:00 | 94 | 96 | 93 | 98 | 94 | 94 | 94 | 94 | 98 | 97 | 98 | 98 | 97 | 98 | 97 | 94 | 96 | 96 | 96 | 96 | 96.2 | |
| 20:15 | 99 | 97 | 96 | 96 | 94 | 95 | 94 | 94 | 98 | 98 | 97 | 97 | 98 | 94 | 97 | 97 | 98 | 95 | 95 | 95 | 96.2 | |
| 20:30 | 96 | 96 | 94 | 96 | 97 | 97 | 95 | 96 | 97 | 97 | 95 | 96 | 96 | 97 | 97 | 96 | 97 | 95 | 96 | 98 | 96.2 | |
| 20:45 | 94 | 95 | 97 | 95 | 97 | 98 | 94 | 96 | 97 | 97 | 97 | 97 | 97 | 98 | 97 | 98 | 95 | 98 | 96 | 95 | 96.3 | |
| 21:00 | 96 | 97 | 96 | 96 | 97 | 97 | 96 | 95 | 97 | 98 | 97 | 96 | 96 | 96 | 95 | 96 | 96 | 96 | 95 | 95 | 96.1 | |
| 12:00 | 95 | 95 | 95 | 96 | 97 | 95 | 95 | 95 | 95 | 96 | 96 | 94 | 94 | 96 | 96 | 96 | 96 | 96 | 96 | 95 | 95.4 | |
| 12:15 | 94 | 94 | 94 | 94 | 94 | 95 | 96 | 94 | 94 | 94 | 95 | 94 | 94 | 94 | 94 | 95 | 96 | 95 | 95 | 95 | 94.4 | |
| 12:30 | 95 | 95 | 96 | 95 | 96 | 95 | 95 | 95 | 95 | 95 | 96 | 94 | 95 | 95 | 96 | 96 | 96 | 95 | 95 | 96 | 95.3 | |
| 12:45 | 94 | 95 | 95 | 96 | 96 | 95 | 95 | 95 | 95 | 95 | 94 | 95 | 95 | 95 | 95 | 94 | 96 | 98 | 95 | 95 | 95.0 | |
| 13:00 | 96 | 95 | 97 | 96 | 97 | 96 | 95 | 95 | 96 | 97 | 96 | 96 | 96 | 94 | 96 | 97 | 96 | 96 | 97 | 96 | 96.0 | |
| 13:15 | 95 | 96 | 94 | 96 | 94 | 97 | 95 | 97 | 95 | 94 | 96 | 93 | 96 | 95 | 95 | 99 | 96 | 96 | 96 | 98 | 95.5 | |
| 13:30 | 97 | 95 | 96 | 97 | 96 | 95 | 95 | 95 | 96 | 97 | 96 | 96 | 97 | 94 | 96 | 95 | 94 | 94 | 96 | 96 | 95.6 | |

GRAFICA DE VARIACION DE PESO
FORMA FARMACEUTICA TABLETAS
CANTIDAD 525,000 TABLETAS LOTE B



—+— LIM. SUPERIOR 99.1 *— LIM. CENTRAL 96.3
—□— LIM. INFERIOR 93.4

TOMA DE MUESTRA CADA 16 MINUTOS
EL INTERVALO ES EL PROMEDIO DE 20 DATOS
NUMERO DE DETERMINACIONES = 920 DATOS

GRAFICA 8

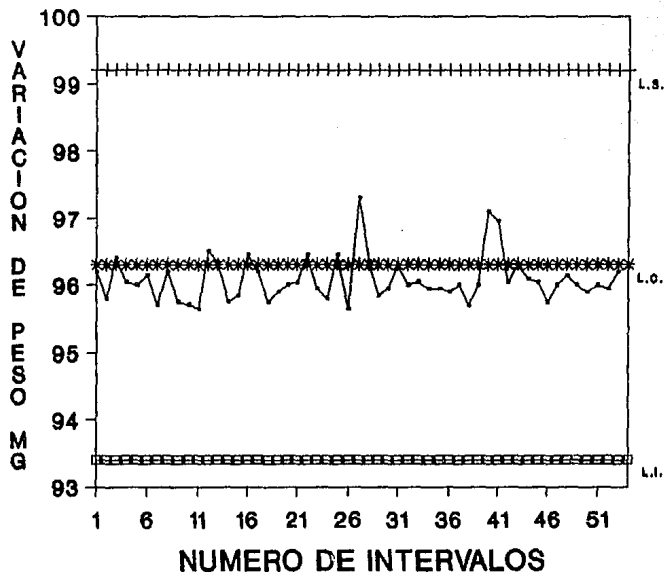
CONTROL ESTADISTICO DE LA VARIACION DE PESO

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|------|------|
| 11:30 | 97 | 96 | 96 | 98 | 97 | 96 | 97 | 96 | 97 | 95 | 96 | 97 | 96 | 96 | 97 | 96 | 98 | 97 | 96 | 96 | 96.2 |
| 11:45 | 95 | 97 | 96 | 97 | 96 | 96 | 97 | 96 | 96 | 97 | 96 | 96 | 97 | 95 | 97 | 96 | 96 | 97 | 97 | 97 | 95.8 |
| 12:00 | 97 | 96 | 96 | 96 | 95 | 95 | 95 | 94 | 96 | 95 | 96 | 96 | 96 | 96 | 97 | 95 | 98 | 98 | 95 | 97 | 96.4 |
| 12:15 | 96 | 96 | 95 | 98 | 97 | 95 | 96 | 95 | 96 | 95 | 97 | 97 | 97 | 94 | 95 | 98 | 97 | 96 | 96 | 95 | 96.0 |
| 12:30 | 96 | 97 | 96 | 97 | 98 | 96 | 97 | 96 | 96 | 96 | 97 | 96 | 97 | 97 | 96 | 97 | 96 | 96 | 96 | 96 | 96.0 |
| 12:45 | 96 | 95 | 96 | 95 | 96 | 96 | 95 | 96 | 96 | 96 | 97 | 96 | 97 | 96 | 97 | 98 | 98 | 97 | 96 | 97 | 96.1 |
| 13:00 | 96 | 95 | 96 | 96 | 97 | 96 | 95 | 96 | 94 | 96 | 95 | 96 | 96 | 97 | 96 | 98 | 96 | 94 | 96 | 96 | 95.7 |
| 13:15 | 96 | 95 | 96 | 98 | 98 | 96 | 96 | 95 | 96 | 96 | 95 | 97 | 98 | 97 | 95 | 98 | 97 | 98 | 96 | 95 | 96.2 |
| 13:30 | 95 | 96 | 96 | 98 | 96 | 96 | 97 | 97 | 95 | 96 | 96 | 96 | 94 | 95 | 95 | 97 | 97 | 96 | 96 | 96 | 95.7 |
| 13:45 | 96 | 96 | 95 | 95 | 96 | 97 | 96 | 96 | 96 | 96 | 96 | 97 | 96 | 96 | 96 | 94 | 97 | 97 | 96 | 97 | 95.7 |
| 14:00 | 96 | 96 | 97 | 98 | 98 | 97 | 96 | 97 | 95 | 96 | 97 | 95 | 96 | 98 | 97 | 97 | 96 | 97 | 96 | 97 | 95.6 |
| 14:15 | 96 | 98 | 95 | 98 | 95 | 95 | 94 | 96 | 96 | 97 | 96 | 96 | 97 | 96 | 97 | 98 | 96 | 97 | 96 | 96 | 96.5 |
| 14:30 | 94 | 98 | 95 | 96 | 96 | 94 | 97 | 96 | 96 | 97 | 97 | 98 | 97 | 96 | 98 | 98 | 95 | 94 | 95 | 96 | 96.3 |
| 14:45 | 95 | 96 | 96 | 98 | 98 | 97 | 96 | 97 | 97 | 97 | 96 | 98 | 96 | 97 | 97 | 98 | 96 | 98 | 96 | 96 | 95.7 |
| 15:00 | 96 | 95 | 96 | 95 | 95 | 96 | 96 | 96 | 96 | 96 | 95 | 96 | 95 | 96 | 98 | 98 | 98 | 95 | 96 | 95 | 95.8 |
| 15:15 | 96 | 99 | 98 | 97 | 99 | 97 | 98 | 99 | 99 | 97 | 97 | 97 | 98 | 98 | 96 | 97 | 96 | 97 | 95 | 96 | 96.4 |
| 15:30 | 97 | 98 | 98 | 97 | 96 | 98 | 96 | 97 | 96 | 96 | 96 | 96 | 96 | 98 | 98 | 96 | 96 | 97 | 95 | 96 | 96.2 |
| 15:45 | 97 | 96 | 95 | 96 | 96 | 97 | 96 | 97 | 95 | 96 | 96 | 95 | 96 | 95 | 95 | 96 | 97 | 95 | 95 | 96 | 95.7 |
| 16:00 | 95 | 94 | 96 | 96 | 94 | 96 | 96 | 96 | 96 | 96 | 96 | 96 | 96 | 96 | 97 | 98 | 96 | 96 | 96 | 97 | 95.9 |
| 16:15 | 96 | 96 | 96 | 96 | 97 | 95 | 96 | 96 | 99 | 97 | 96 | 96 | 96 | 97 | 96 | 95 | 96 | 96 | 98 | 97 | 96.0 |
| 16:30 | 95 | 96 | 97 | 98 | 96 | 96 | 96 | 98 | 94 | 95 | 95 | 98 | 96 | 96 | 98 | 98 | 96 | 97 | 96 | 96.0 | |
| 16:45 | 96 | 95 | 97 | 96 | 97 | 97 | 96 | 95 | 96 | 95 | 97 | 95 | 96 | 96 | 98 | 97 | 96 | 98 | 97 | 95 | 96.4 |
| 17:00 | 97 | 97 | 98 | 96 | 94 | 96 | 95 | 97 | 96 | 96 | 96 | 95 | 96 | 94 | 95 | 96 | 96 | 96 | 96 | 97 | 95.9 |
| 17:15 | 96 | 95 | 98 | 97 | 96 | 96 | 95 | 97 | 95 | 97 | 96 | 96 | 96 | 96 | 97 | 98 | 96 | 94 | 95 | 97 | 95.8 |
| 17:30 | 97 | 95 | 96 | 98 | 96 | 96 | 97 | 96 | 95 | 98 | 96 | 98 | 96 | 95 | 98 | 97 | 96 | 95 | 95 | 96 | 96.4 |
| 17:45 | 96 | 95 | 97 | 96 | 96 | 95 | 96 | 96 | 96 | 97 | 95 | 96 | 97 | 96 | 97 | 96 | 97 | 96 | 94 | 96 | 95.6 |
| 18:00 | 97 | 95 | 96 | 97 | 95 | 95 | 95 | 96 | 96 | 97 | 95 | 96 | 96 | 94 | 96 | 96 | 96 | 96 | 94 | 96 | 97.3 |
| 18:15 | 98 | 97 | 98 | 95 | 96 | 97 | 97 | 96 | 95 | 96 | 95 | 96 | 95 | 96 | 95 | 95 | 96 | 95 | 94 | 95 | 96.3 |

CONTROL ESTADISTICO DE LA VARIACION DE PESO

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|------|------|
| 18:30 | 97 | 97 | 98 | 98 | 96 | 97 | 97 | 98 | 98 | 98 | 97 | 97 | 95 | 97 | 98 | 98 | 97 | 97 | 96 | 95.8 | |
| 18:45 | 97 | 97 | 96 | 98 | 99 | 98 | 97 | 97 | 96 | 97 | 96 | 96 | 97 | 96 | 98 | 98 | 98 | 97 | 98 | 96 | 95.9 |
| 19:00 | 95 | 96 | 96 | 97 | 96 | 96 | 96 | 98 | 97 | 98 | 97 | 96 | 96 | 96 | 97 | 97 | 96 | 97 | 96 | 97 | 96.3 |
| 19:15 | 96 | 96 | 97 | 97 | 98 | 95 | 98 | 97 | 96 | 98 | 98 | 96 | 95 | 98 | 98 | 97 | 97 | 98 | 97 | 98 | 96.0 |
| 19:30 | 95 | 97 | 96 | 96 | 96 | 98 | 98 | 98 | 98 | 97 | 98 | 97 | 96 | 98 | 95 | 96 | 96 | 96 | 96 | 96 | 96.0 |
| 19:45 | 97 | 96 | 97 | 96 | 95 | 96 | 96 | 97 | 97 | 98 | 98 | 98 | 96 | 95 | 96 | 98 | 95 | 98 | 97 | 98 | 95.9 |
| 20:00 | 97 | 96 | 96 | 95 | 95 | 96 | 95 | 98 | 98 | 95 | 96 | 94 | 96 | 96 | 95 | 96 | 98 | 97 | 96 | 96 | 95.9 |
| 11:00 | 96 | 96 | 97 | 97 | 95 | 98 | 96 | 97 | 98 | 98 | 96 | 97 | 95 | 96 | 98 | 95 | 98 | 94 | 97 | 98 | 95.9 |
| 11:15 | 98 | 94 | 96 | 96 | 96 | 97 | 98 | 97 | 97 | 98 | 96 | 96 | 97 | 96 | 98 | 97 | 96 | 98 | 97 | 98 | 96.0 |
| 11:30 | 95 | 98 | 98 | 98 | 98 | 98 | 98 | 94 | 95 | 97 | 97 | 94 | 98 | 96 | 94 | 95 | 97 | 98 | 98 | 97 | 95.7 |
| 11:45 | 96 | 98 | 96 | 94 | 95 | 96 | 95 | 96 | 98 | 98 | 97 | 96 | 98 | 98 | 98 | 98 | 97 | 98 | 98 | 95 | 96.0 |
| 12:00 | 96 | 96 | 98 | 96 | 98 | 95 | 95 | 98 | 98 | 96 | 97 | 98 | 98 | 97 | 95 | 98 | 96 | 95 | 97 | 96 | 97.1 |
| 12:15 | 96 | 96 | 97 | 98 | 96 | 98 | 98 | 97 | 98 | 97 | 96 | 95 | 96 | 98 | 98 | 97 | 98 | 94 | 95 | 95 | 96.9 |
| 12:30 | 96 | 98 | 95 | 94 | 97 | 96 | 95 | 95 | 97 | 98 | 98 | 98 | 97 | 98 | 96 | 97 | 97 | 98 | 95 | 98 | 96.0 |
| 12:45 | 97 | 95 | 96 | 98 | 98 | 97 | 96 | 98 | 97 | 97 | 98 | 97 | 97 | 98 | 98 | 95 | 97 | 97 | 95 | 95 | 96.3 |
| 13:00 | 95 | 96 | 97 | 94 | 96 | 97 | 98 | 95 | 95 | 97 | 97 | 97 | 95 | 95 | 97 | 95 | 97 | 98 | 97 | 97 | 96.1 |
| 13:15 | 96 | 96 | 95 | 95 | 94 | 96 | 98 | 98 | 98 | 97 | 97 | 98 | 97 | 98 | 98 | 97 | 98 | 97 | 98 | 96 | 96.0 |
| 13:30 | 95 | 97 | 96 | 95 | 97 | 97 | 95 | 98 | 95 | 98 | 96 | 96 | 96 | 97 | 98 | 97 | 96 | 95 | 98 | 96 | 95.7 |
| 13:45 | 95 | 98 | 96 | 98 | 96 | 97 | 95 | 97 | 98 | 98 | 95 | 97 | 97 | 95 | 97 | 98 | 97 | 98 | 98 | 96 | 96.0 |
| 14:00 | 96 | 98 | 95 | 96 | 95 | 95 | 97 | 95 | 98 | 98 | 96 | 97 | 98 | 97 | 98 | 97 | 98 | 96 | 95 | 98 | 96.1 |
| 14:15 | 96 | 95 | 96 | 95 | 95 | 95 | 96 | 97 | 98 | 98 | 95 | 96 | 95 | 96 | 97 | 98 | 98 | 97 | 97 | 97 | 96.0 |
| 14:30 | 98 | 95 | 95 | 97 | 95 | 96 | 94 | 97 | 97 | 97 | 97 | 96 | 98 | 95 | 96 | 97 | 98 | 97 | 98 | 98 | 95.9 |
| 14:45 | 95 | 98 | 94 | 95 | 98 | 95 | 98 | 97 | 96 | 98 | 98 | 98 | 95 | 95 | 95 | 95 | 95 | 98 | 96 | 96 | 95.9 |
| 15:00 | 98 | 95 | 95 | 96 | 96 | 94 | 97 | 95 | 94 | 98 | 98 | 96 | 97 | 95 | 98 | 98 | 95 | 95 | 98 | 96 | 96.2 |
| 15:15 | 96 | 96 | 96 | 96 | 96 | 95 | 98 | 98 | 98 | 97 | 98 | 98 | 97 | 95 | 95 | 96 | 98 | 98 | 97 | 98 | 96.3 |

GRAFICA DE VARIACION DE PESO
 FORMA FARMACEUTICA TABLETAS
 CANTIDAD 525,000 TABLETAS LOTE C



—+— LIM. SUPERIOR 99.2 * LIM. CENTRAL 96.3
 —□— LIM. INFERIOR 93.4

TOMA DE MUESTRA CADA 15 MINUTOS
 EL INTERVALO ES EL PROMEDIO DE 20 DATOS
 NUMERO DE DETERMINACIONES = 1067 DATOS

GRAFICA 9

ESTUDIO ESTADISTICO DE DUREZA

FORMA FARMACEUTICA: TABLETAS

106

CANTIDAD POR LOTE: 525,000 TABLETAS

TABLA No. 7

| | | | |
|-------------|-------|-------|-------|
| X= | 6.878 | 6.797 | 7.073 |
| D.S.= | 0.575 | 0.621 | 0.656 |
| C.V.= | 8.36 | 9.136 | 9.275 |
| VMAX= | 9.0 | 9.2 | 9.4 |
| VMIN= | 5.5 | 5.3 | 4.8 |
| No.DE DATOS | 168 | 175 | 150 |

DONDE:

X= MEDIA

D.S= DESVIACION ESTANDAR

C.V.= COEFICIENTE DE VARIACION

VMAX= VALOR MAXIMO

VMIN= VALOR MINIMO

LIMITES:

LIMITE SUPERIOR: 8.0 SCU

LIMITE CENTRAL: 6.0 SCU

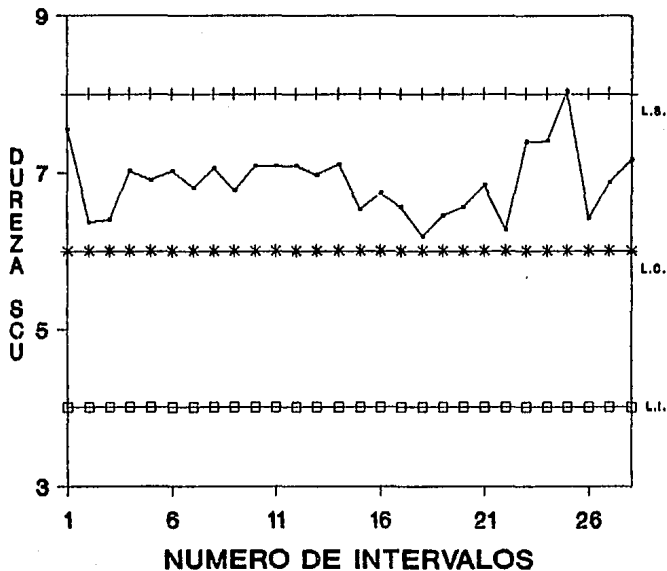
LIMITE INFERIOR: 4.0 SCU

NOTA: ESTA TABLA NOS INDICA EL COMPORTAMIENTO QUE TUVIERON ENTRE SI LOS TRES LOTES, DE LO CUAL PODEMOS DECIR QUE EL PRODUCTO SE COMPORTO DENTRO DE LOS LIMITES PREESTABLECIDOS POR LA COMPAÑIA.

CONTROL ESTADISTICO DE DUREZA

| | | | | | | | | MEDIA |
|-------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-------|
| 11:00 | 7.6 | 7.5 | 7.3 | 7.8 | 7.5 | 7.6 | 7.6 | |
| 12:00 | 6.4 | 6.0 | 6.1 | 6.5 | 7.0 | 6.2 | 6.4 | |
| 13:00 | 6.8 | 6.7 | 6.2 | 6.0 | 6.0 | 6.9 | 6.4 | |
| 14:00 | 6.4 | 7.0 | 6.7 | 7.3 | 8.0 | 6.7 | 7.0 | |
| 15:00 | 7.6 | 6.5 | 7.0 | 7.4 | 6.5 | 6.4 | 6.9 | |
| 16:00 | 6.8 | 7.0 | 7.2 | 7.3 | 7.8 | 6.2 | 7.0 | |
| 17:00 | 6.5 | 6.7 | 6.5 | 7.0 | 6.6 | 7.5 | 6.8 | |
| 18:00 | 7.2 | 7.2 | 6.7 | 7.0 | 7.7 | 6.5 | 7.1 | |
| 19:00 | 6.5 | 6.8 | 6.6 | 7.1 | 6.6 | 7.0 | 6.8 | |
| 20:00 | 6.2 | 7.2 | 7.3 | 7.5 | 6.9 | 7.4 | 7.1 | |
| 08:00 | 7.3 | 7.4 | 6.8 | 7.5 | 6.8 | 6.7 | 7.1 | |
| 09:00 | 6.5 | 7.5 | 8.0 | 7.5 | 6.5 | 6.5 | 7.1 | |
| 10:00 | 7.6 | 7.2 | 7.0 | 7.1 | 6.1 | 6.8 | 7.0 | |
| 11:00 | 7.5 | 7.5 | 6.9 | 6.8 | 6.9 | 7.2 | 7.1 | |
| 12:00 | 6.6 | 6.2 | 6.0 | 7.4 | 6.3 | 6.7 | 6.5 | |
| 13:00 | 7.3 | 6.5 | 6.0 | 7.0 | 6.6 | 7.0 | 6.7 | |
| 14:00 | 6.6 | 6.9 | 6.6 | 6.5 | 6.4 | 6.4 | 6.6 | |
| 15:00 | 6.4 | 5.7 | 6.2 | 6.4 | 6.4 | 6.0 | 6.2 | |
| 16:00 | 6.6 | 6.5 | 6.6 | 6.1 | 6.5 | 6.4 | 6.5 | |
| 17:00 | 6.5 | 6.7 | 6.2 | 6.2 | 7.0 | 6.8 | 6.6 | |
| 18:00 | 7.3 | 7.4 | 7.0 | 6.0 | 6.3 | 7.0 | 6.8 | |
| 19:00 | 6.6 | 6.0 | 6.2 | 6.0 | 6.4 | 6.4 | 6.3 | |
| 10:00 | 7.2 | 7.8 | 6.2 | 6.7 | 6.9 | 7.5 | 7.4 | |
| 11:00 | 7.0 | 7.6 | 7.2 | 7.3 | 7.3 | 8.0 | 7.4 | |
| 12:00 | 9.0 | 7.6 | 8.1 | 8.2 | 7.5 | 7.8 | 8.0 | |
| 13:00 | 6.2 | 6.9 | 5.5 | 7.5 | 5.5 | 6.9 | 6.4 | |
| 14:00 | 6.4 | 6.9 | 6.5 | 7.6 | 7.0 | 6.8 | 6.9 | |
| 15:00 | 7.2 | 7.5 | 7.2 | 7.8 | 7.2 | 6.9 | 7.2 | |

**GRAFICA DE DUREZA FORMA FARMACEUTICA
TABLETAS CANTIDAD 525,000 TABLETAS
LOTE A**



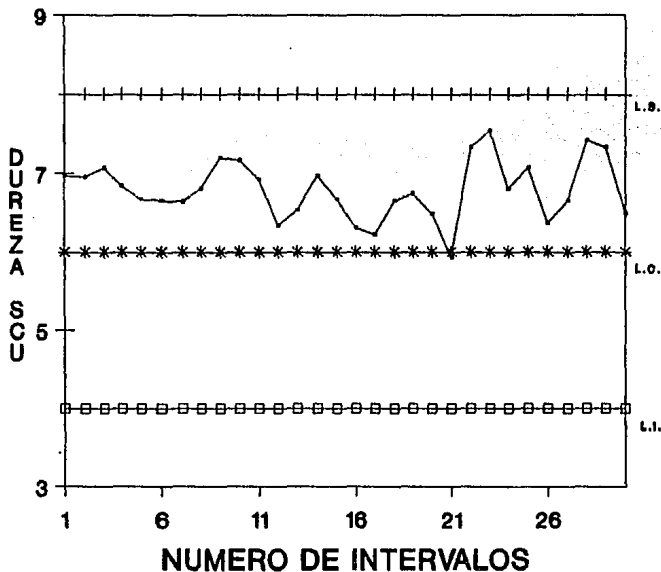
**TOMA DE MUESTRA CADA HORA
EL INTERVALO ES EL PROMEDIO DE 6 DATOS
NUMERO DE DETERMINACIONES = 168 DATOS**

GRAFICA 2

CONTROL ESTADISTICO DE DUREZA

| | | | | | | | |
|-------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 11:00 | 6.4 | 7.3 | 6.9 | 6.9 | 7.6 | 6.5 | 7.0 |
| 12:00 | 7.0 | 6.9 | 6.5 | 7.5 | 7.0 | 6.8 | 7.0 |
| 13:00 | 5.9 | 7.7 | 7.2 | 7.5 | 6.7 | 7.4 | 7.1 |
| 14:00 | 7.3 | 6.9 | 7.3 | 5.6 | 6.5 | 7.4 | 6.8 |
| 15:00 | 6.5 | 6.5 | 7.1 | 6.8 | 6.3 | 6.8 | 6.7 |
| 16:00 | 7.1 | 6.5 | 7.0 | 7.3 | 6.7 | 5.3 | 6.7 |
| 17:00 | 6.2 | 6.0 | 7.0 | 7.2 | 6.8 | 6.6 | 6.6 |
| 18:00 | 7.3 | 7.5 | 6.8 | 6.7 | 6.0 | 6.5 | 6.8 |
| 19:00 | 7.5 | 7.2 | 7.5 | 6.5 | 6.6 | 7.9 | 7.2 |
| 20:00 | 7.0 | 6.5 | 7.5 | 7.5 | 7.5 | 7.0 | 7.2 |
| 08:00 | 6.5 | 7.5 | 6.6 | 6.6 | 7.6 | 6.7 | 6.9 |
| 09:00 | 6.7 | 5.9 | 7.1 | 6.5 | 6.0 | 5.8 | 6.3 |
| 10:00 | 6.1 | 6.6 | 6.3 | 6.5 | 6.7 | 7.0 | 6.5 |
| 11:00 | 6.7 | 7.3 | 7.2 | 6.2 | 7.0 | 7.4 | 7.0 |
| 12:00 | 7.2 | 6.5 | 6.9 | 7.0 | 6.0 | 6.4 | 6.7 |
| 13:00 | 6.4 | 6.1 | 6.0 | 6.5 | 6.8 | 6.0 | 6.3 |
| 14:00 | 5.6 | 6.4 | 5.6 | 6.8 | 6.3 | 6.6 | 6.2 |
| 15:00 | 7.0 | 7.1 | 6.9 | 6.3 | 6.6 | 6.0 | 6.7 |
| 16:00 | 6.1 | 7.1 | 7.1 | 6.5 | 6.6 | 7.0 | 6.7 |
| 17:00 | 6.8 | 7.1 | 6.0 | 6.6 | 6.4 | 6.0 | 6.5 |
| 18:00 | 6.0 | 5.9 | 5.6 | 6.0 | 6.0 | 6.1 | 5.9 |
| 19:00 | 6.8 | 6.2 | 7.0 | 7.9 | 9.2 | 7.1 | 7.3 |
| 10:00 | 7.6 | 7.6 | 5.8 | 9.0 | 8.8 | 7.4 | 7.5 |
| 11:00 | 7.5 | 6.1 | 6.9 | 6.4 | 6.9 | 7.1 | 6.8 |
| 12:00 | 7.2 | 6.8 | 7.5 | 6.9 | 6.5 | 6.5 | 7.1 |
| 13:00 | 7.2 | 5.5 | 6.8 | 6.4 | 6.5 | 6.5 | 6.4 |
| 14:00 | 6.4 | 6.9 | 7.2 | 6.5 | 5.7 | 7.8 | 6.7 |
| 15:00 | 6.2 | 7.5 | 7.2 | 7.5 | 7.3 | 7.2 | 7.4 |
| 16:00 | 7.6 | 7.2 | 7.1 | 6.9 | 7.0 | 6.5 | 7.3 |

GRAFICA DE DUREZA FORMA FARMACEUTICA
 TABLETAS CANTIDAD 525,000 TABLETAS
 LOTE B



—+— LIMITE SUPERIOR 8.0 *— LIMITE CENTRAL 6.0
 —□— LIMITE INFERIOR 4.0

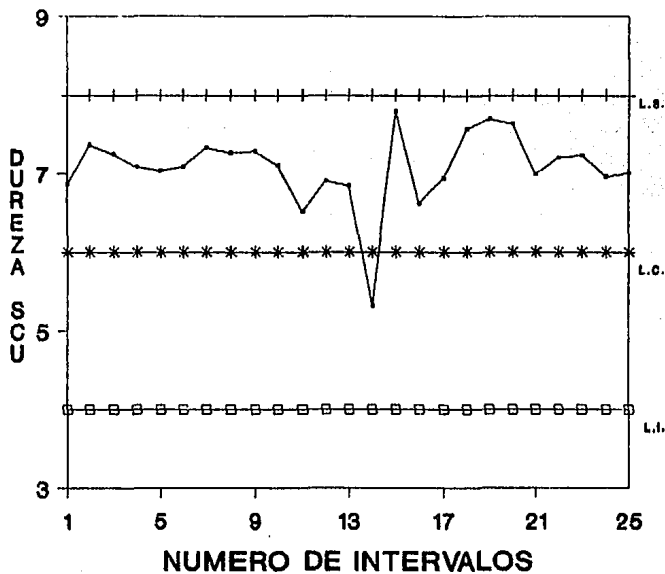
TOMA DE MUESTRA CADA HORA
 EL INTERVALO ES EL PROMEDIO DE 6 DATOS
 NUMERO DE DETERMINACIONES = 176 DATOS

GRAFICA 6

CONTROL ESTADISTICO DE DUREZA

| | ESTADÍSTICA | | | | | | |
|-------|-------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 = MEDIA |
| 11:00 | 6.4 | 7.3 | 7.0 | 6.7 | 6.7 | 7.0 | 6.9 |
| 12:00 | 6.3 | 7.3 | 7.0 | 7.7 | 7.9 | 8.0 | 7.4 |
| 13:00 | 7.0 | 7.5 | 7.3 | 7.0 | 7.5 | 7.2 | 7.3 |
| 14:00 | 6.8 | 7.2 | 7.3 | 7.0 | 7.2 | 7.0 | 7.1 |
| 15:00 | 6.8 | 7.0 | 7.6 | 7.2 | 6.3 | 7.3 | 7.0 |
| 16:00 | 6.7 | 7.0 | 6.9 | 7.5 | 7.4 | 7.0 | 7.1 |
| 17:00 | 7.2 | 7.1 | 7.9 | 6.9 | 8.0 | 6.9 | 7.3 |
| 18:00 | 7.0 | 7.3 | 7.0 | 7.8 | 6.8 | 7.7 | 7.3 |
| 19:00 | 7.3 | 6.8 | 7.4 | 7.6 | 7.0 | 7.6 | 7.3 |
| 20:00 | 7.6 | 6.0 | 6.8 | 8.0 | 7.2 | 7.0 | 7.1 |
| 08:00 | 6.6 | 6.4 | 6.8 | 6.3 | 7.0 | 6.0 | 6.5 |
| 09:00 | 6.3 | 7.5 | 7.3 | 6.8 | 7.0 | 6.5 | 6.9 |
| 10:00 | 6.1 | 6.9 | 6.8 | 7.1 | 7.5 | 6.6 | 6.8 |
| 11:00 | 5.3 | 6.0 | 5.6 | 5.2 | 4.8 | 5.0 | 5.3 |
| 12:00 | 7.9 | 8.5 | 8.5 | 7.1 | 7.2 | 7.6 | 7.8 |
| 13:00 | 5.9 | 7.0 | 6.8 | 6.2 | 6.6 | 7.2 | 6.6 |
| 14:00 | 6.5 | 6.9 | 6.2 | 7.1 | 7.8 | 7.3 | 6.9 |
| 15:00 | 7.6 | 7.8 | 7.5 | 7.5 | 7.2 | 7.8 | 7.6 |
| 16:00 | 6.8 | 7.2 | 8.5 | 9.4 | 7.8 | 6.5 | 7.7 |
| 17:00 | 7.6 | 7.8 | 8.2 | 7.7 | 6.9 | 7.6 | 7.8 |
| 18:00 | 7.8 | 6.4 | 7.2 | 6.9 | 6.8 | 6.8 | 7.0 |
| 19:00 | 7.1 | 6.8 | 7.8 | 6.9 | 7.8 | 6.8 | 7.2 |
| 10:00 | 7.0 | 8.2 | 7.1 | 6.8 | 7.5 | 6.8 | 7.2 |
| 11:00 | 6.8 | 6.5 | 7.5 | 7.2 | 6.8 | 6.9 | 7.0 |
| 12:00 | 7.6 | 7.1 | 7.5 | 6.4 | 7.3 | 6.1 | 7.0 |

GRAFICA DE DUREZA FORMA FARMACEUTICA
 TABLETAS CANTIDAD 525,00 TABLETAS
 LOTE C



TOMA DE MUESTRA CADA HORA
 EL INTERVALO ES EL PROMEDIO DE 6 DATOS
 NUMERO DE DETERMINACIONES = 150 DATOS

GRAFICA 10

FORMA FARMACEUTICA: TABLETAS

CANTIDAD POR LOTE: 525,000 TABLETAS

TABLA No. 8

| PARAMETRO | A | B | C |
|--------------|--------|--------|-------|
| X= | 23.500 | 21.724 | 259.2 |
| D.S.= | 6.863 | 5.687 | 22.14 |
| C.V.= | 29.204 | 26.178 | 8.54 |
| VMAX= | 45 | 35 | 306.6 |
| VMIN= | 14 | 14 | 198.6 |
| No. DE DATOS | 28 | 29 | 26 |

DONDE:

X= MEDIA

D.S.= DESVIACION ESTANDAR

C.V.= COEFICIENTE DE VARIACION

VMAX= VALOR MAXIMO

VMIN= VALOR MINIMO

LIMITES:

DESINTEGRACION: NO MAYOR DE 5 MINUTOS

NOTA: LAS UNIDADES DE X, VMAX. Y VMIN.; ESTAN EXPRESADAS EN SEGUNDOS.

NOTA: ESTA TABLA NOS INDICA EL COMPORTAMIENTO QUE TUVIERON ENTRE SI LOS TRES LOTES, DE LO CUAL PODEMOS DECIR QUE EL PRODUCTO SE COMPORTO DENTRO DE LOS LIMITES PREES TABLECIDOS POR LA COMPAÑIA.

CONTROL ESTADISTICO DE DESINTEGRACION

| | | LÍMITES DE DESINTEGRACION | | | | | |
|----------------|----|---------------------------|----|----|----|----|--|
| | | 1 | | 2 | | 3 | |
| DESINTEGRACION | 36 | 27 | 32 | 23 | 25 | 23 | |
| No. DE MUESTRA | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | |
| DESINTEGRACION | 25 | 27 | 18 | 26 | 33 | 16 | |
| No. DE MUESTRA | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | |
| DESINTEGRACION | 21 | 18 | 28 | 20 | 17 | 25 | |
| No. DE MUESTRA | 19 | 20 | 21 | 22 | 23 | 24 | |
| DESINTEGRACION | 20 | 18 | 15 | 26 | 22 | 20 | |
| No. DE MUESTRA | 25 | 26 | 27 | 28 | | | |
| DESINTEGRACION | 24 | 45 | 14 | 15 | | | |

NOTA: LOS DATOS ESTAN REPORTADOS EN SEGUNDOS

CONTROL ESTADISTICO DE DESINTEGRACION

| PRODUCTO: TABLETAS | | LÍMITES DE DESINTEGRACION | | | | | |
|--------------------|----|---------------------------|----|----|----|----|--|
| | | 1 | | 2 | | 3 | |
| DESINTEGRACION | 29 | 35 | 30 | 33 | 28 | 22 | |
| No. DE MUESTRA | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | |
| DESINTEGRACION | 27 | 24 | 30 | 22 | 17 | 24 | |
| No. DE MUESTRA | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | |
| DESINTEGRACION | 19 | 18 | 19 | 21 | 20 | 21 | |
| No. DE MUESTRA | 19 | 20 | 21 | 22 | 23 | 24 | |
| DESINTEGRACION | 24 | 17 | 18 | 17 | 14 | 17 | |
| No. DE MUESTRA | 25 | 26 | 27 | 28 | 29 | | |
| DESINTEGRACION | 19 | 16 | 14 | 17 | 23 | | |

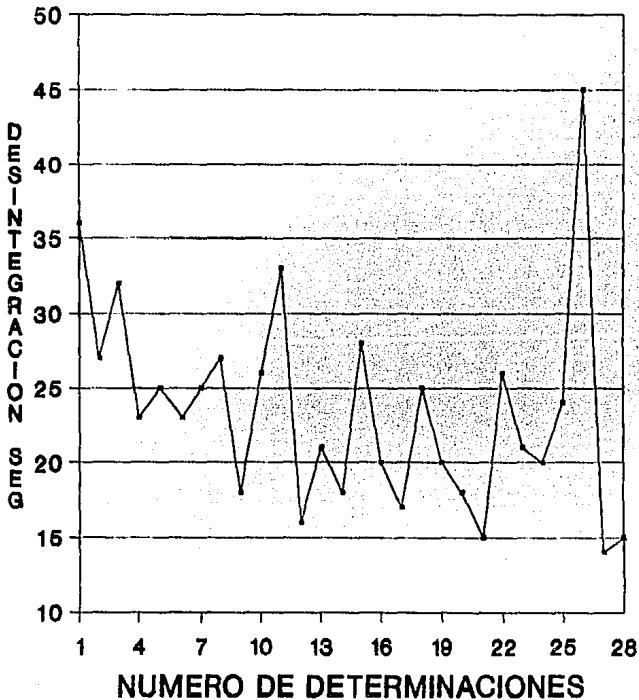
NOTA: LOS DATOS ESTAN REPORTADOS EN SEGUNDOS

CONTROL ESTADISTICO DE DESINTEGRACION

| PRODUCTO: TABLETAS | | LÍMITES DE DESINTEGRACION | | | | | |
|--------------------|------|---------------------------|------|------|------|------|--|
| | | 1 | | 2 | | 3 | |
| DESINTEGRACION | 4.18 | 4.1 | 4.2 | 4.1 | 4.1 | 4.27 | |
| No. DE MUESTRA | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | |
| DESINTEGRACION | 4.44 | 4.32 | 4.19 | 3.53 | 4.19 | 4.1 | |
| No. DE MUESTRA | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | |
| DESINTEGRACION | 4.18 | 4.45 | 3.58 | 3.46 | 4.3 | 5.1 | |
| No. DE MUESTRA | 19 | 20 | 21 | 22 | 23 | 24 | |
| DESINTEGRACION | 4.21 | 4.25 | 4.28 | 4.37 | 3.19 | 4.34 | |
| No. DE MUESTRA | 25 | 26 | | | | | |
| DESINTEGRACION | 4.1 | 4.57 | | | | | |

NOTA: LOS DATOS ESTAN REPORTADOS EN MINUTOS

**GRAFICA DE DESINTEGRACION
FORMA FARMACEUTICA TABLETAS
CANTIDAD 525,000 TABLETAS LOTE A**



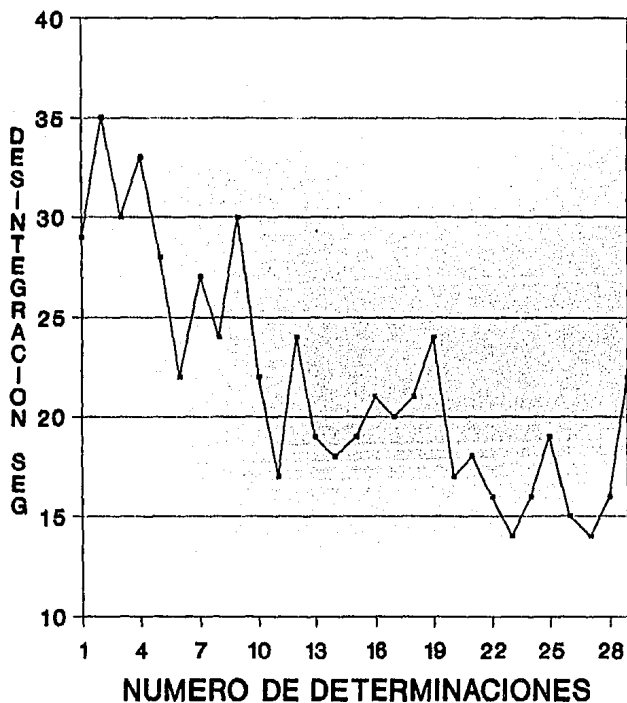
DESINTEGRACION N.M.D. 5 MIN.

TOMA DE MUESTRA CADA HORA

NUMERO DE DETERMINACIONES = 28 DATOS

GRAFICA 3

**GRAFICA DE DESINTEGRACION
FORMA FARMACEUTICA TABLETAS
CANTIDAD 625,000 TABLETAS LOTE B**



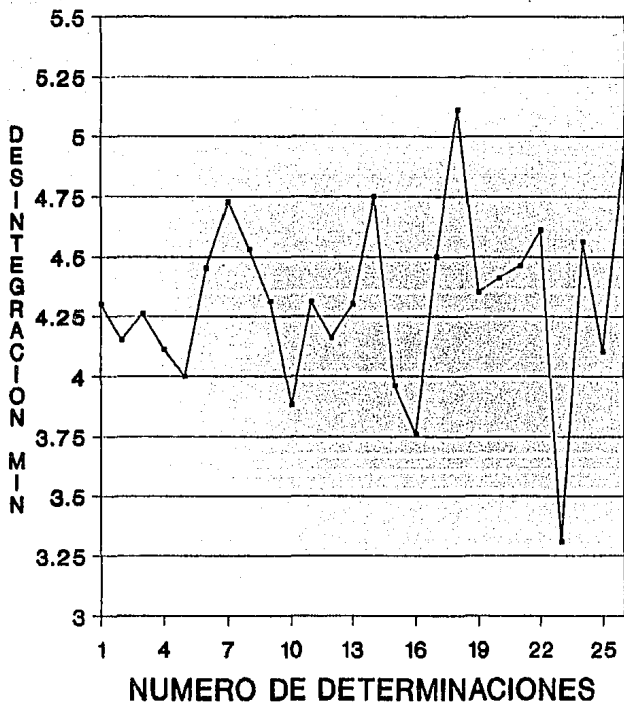
DESINTEGRACION N.M.D. 5 MIN.

TOMA DE MUESTRA CADA HORA

NUMERO DE DETERMINACIONES = 29 DATOS

GRAFICA 7

**GRAFICA DE DESINTEGRACION
FORMA FARMACEUTICA TABLETAS
CANTIDAD 525,000 TABLETAS LOTE C**



DESINTEGRACION N.M.D. 5 MIN.

TOMA DE MUESTRA CADA HORA

NUMERO DE DETERMINACIONES = 26 DATOS

GRAFICA 11

FORMA FARMACEUTICA: TABLETAS

CANTIDAD POR LOTE: 525,000 TABLETAS

TABLA No. 9

| | | | |
|--------------|--------|--------|--------|
| X= | 0.706 | 0.616 | 0.762 |
| D.S. = | 0.091 | 0.178 | 0.125 |
| C.V. = | 12.890 | 28.896 | 16.404 |
| VMAX= | 0.83 | 0.83 | 1.03 |
| VMIN= | 0.57 | 0.33 | 0.49 |
| No. DE DATOS | 7 | 8 | 12 |

DONDE:

X= MEDIA

D.S= DESVIACION ESTANDAR

C.V.= COEFICIENTE DE VARIACION

VMAX= VALOR MAXIMO

VMIN= VALOR MINIMO

LIMITES:

FRIABILIDAD: NO MAYOR DE 0.8 %

NOTA: ESTA TABLA NOS INDICA EL COMPORTAMIENTO QUE TUVIERON ENTRE SI LOS TRES LOTES, DE LO CUAL PODEMOS DECIR QUE EL PRODUCTO - SE COMPORTO DENTRO DE LOS LIMITES PREEES TABLECIDOS POR LA COMPAÑIA.

CONTROL ESTADISTICO DE FRIABILIDAD

| PRODUCTO: TABLETAS | | | | LÍMITE DE FRIABILIDAD | | | |
|----------------------------|------|------|------|-----------------------|------|------|------|
| CANTIDAD: 200.000 TABLETAS | | | | NO MAYOR DE 0,1% | | | |
| % DE FRIABILIDAD | 0,2 | 0,3 | 0,4 | 0,5 | 0,6 | 0,7 | 0,8 |
| % DE FRIABILIDAD | 0,74 | 0,83 | 0,87 | 0,59 | 0,57 | 0,76 | 0,78 |

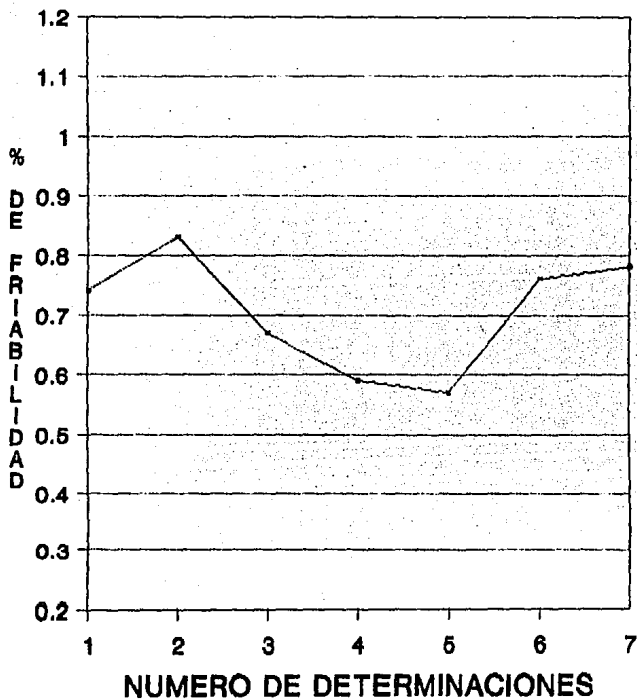
CONTROL ESTADISTICO DE FRIABILIDAD

| PRODUCTO: TABLETAS | | | | LÍMITE DE FRIABILIDAD | | | |
|----------------------------|------|------|------|-----------------------|------|------|------|
| CANTIDAD: 200.000 TABLETAS | | | | NO MAYOR DE 0,1% | | | |
| % DE FRIABILIDAD | 0,1 | 0,2 | 0,3 | 0,4 | 0,5 | 0,6 | 0,7 |
| % DE FRIABILIDAD | 0,69 | 0,55 | 0,74 | 0,75 | 0,70 | 0,83 | 0,33 |
| | | | | | | | 0,34 |

CONTROL ESTADISTICO DE FRIABILIDAD

| PRODUCTO: TABLETAS | | | | LÍMITE DE FRIABILIDAD | | | |
|----------------------------|------|------|------|-----------------------|------|------|------|
| CANTIDAD: 225.000 TABLETAS | | | | NO MAYOR DE 0,3% | | | |
| % DE FRIABILIDAD | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| % DE FRIABILIDAD | 1,03 | 0,80 | 0,79 | 0,83 | 0,86 | 0,49 | 0,73 |
| No. DE MUESTRA | | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | |
| % DE FRIABILIDAD | 0,79 | 0,64 | 0,69 | 0,78 | 0,71 | | |

**GRAFICA DE FRIABILIDAD
FORMA FARMACEUTICA TABLETAS
CANTIDAD 525,000 TABLETAS LOTE A**

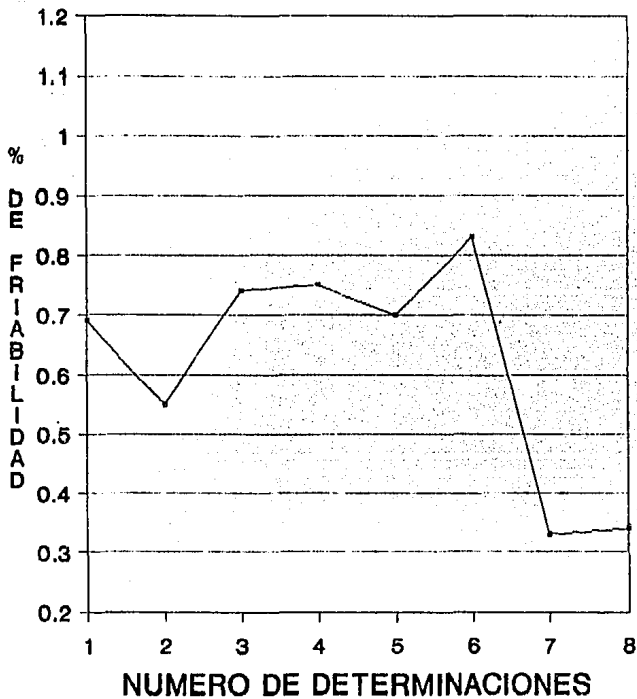


FRIABILIDAD N.M.D. 0.8 %

**TOMA DE MUESTRA CADA HORA
NUMERO DE DETERMINACIONES = 7 DATOS**

GRAFICA 4

**GRAFICA DE FRIABILIDAD
FORMA FARMACEUTICA TABLETAS
CANTIDAD 625,000 TABLETAS LOTE B**



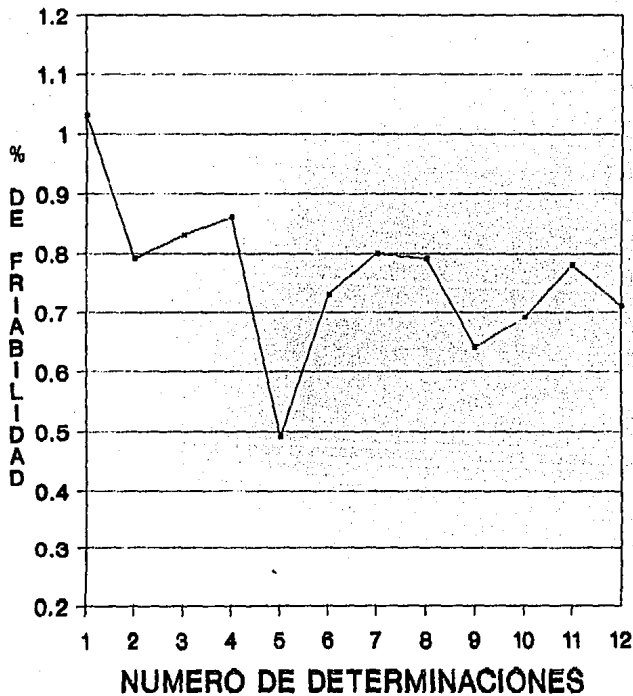
FRIABILIDAD N.M.D. 0.8 %

TOMA DE MUESTRA CADA HORA

NUMERO DE DETERMINACIONES = 8 DATOS

GRAFICA B

**GRAFICA DE FRIABILIDAD
FORMA FARMACEUTICA TABLETAS
CANTIDAD 526,000 TABLETAS LOTE C**



FRIABILIDAD N.M.D. 0.8 %

TOMA DE MUESTRA CADA HORA

NUMERO DE DETERMINACIONES = 12 DATOS

GRAFICA 12

CAPITULO III

ANALISIS DE RESULTADOS

CAPITULO III

ANALISIS DE RESULTADOS

Se observan resultados satisfactorios en cuanto a limpieza de áreas y equipos: placas de exposición en áreas no estériles, evaluación de principio activo residual en áreas y equipos, debido a que partimos de procedimientos validados, ya que de esta manera aseguramos la calidad de nuestros equipos y/o instalaciones, así como de nuestro producto a validar.

VARIACION DE PESO

De acuerdo a los resultados obtenidos, podemos decir que el producto se comporto dentro de los límites preestablecidos por la compañía; además de que siempre se encontro bajo control.

Se cuidó que no hubiera demasiado polvo fino, ya que éste podría no haber entrado en forma pareja en la matriz y hubiera causado variaciones de peso. El formulador procura y recomienda que exista un nivel de finos del 10 al 20 %.

El proceso se controló mediante una gráfica en proceso y tomando muestra cada 15 minutos para un mejor control. Además, se revisaron meticulosamente los punzones, ya que punzones disperejos son perjudiciales para la máquina y no producen tabletas de peso exacto.

Se encontrarón los límites del proceso mediante un análisis

estadístico, observándose que estos son menores a los límites establecidos, de esta manera se podrían cerrar los límites y como consecuencia la merma sería menor.

DUREZA

Se observa que el producto se comportó dentro de los límites preestablecidos por la compañía en cuanto a la dureza. ya que ésta junto con la friabilidad son factores importantes para que la tableta resista el trato mecánico (como choques, golpes) en la manufactura, empaque y transporte de las mismas.

Se cuidó muy bien de que no existiera una presión excesiva en las máquinas, ya que de ser así hubiese habido laminación en la tableta, destruyéndose así la integridad de la tableta.

DESINTEGRACION

Cabe mencionar que de los tres lotes validados, uno de ellos tuvo problemas (el lote C), en cuanto a la desintegración, ya que se encuentra un poco excedido en límites debido a que para los lotes A y B se utilizo lactosa Lote 1082D y para el Lote C lactosa Lote 2457E, a esto podríamos atribuir la alta desintegración, pero revisando las pruebas que se le realizan a la lactosa notamos una diferencia en cuanto a análisis de mallas en los dos lotes utilizados, pero ésta no es muy significativa, ya que entra dentro de especificaciones, al igual que todas las pruebas realizadas a la lactosa.

Pero a pesar de esto se logró mantener bajo control durante todo el proceso.

FRIABILIDAD

Al igual que la desintegración el Lote C presentó problemas al principio del proceso, lograndose mantener durante el resto del mismo, tomándose mayor número de muestras.

Es muy importante controlar la friabilidad, ya que ésta evalúa la capacidad de la tableta para soportar la abrasión durante el envasado, manipulación y transporte.

Además, la friabilidad nos indica la pérdida de peso de una tableta, así como la capacidad para soportar todo tipo de desgastes.

DISOLUCION

Se cumple con los límites establecidos. Esta es una propiedad importante para que un medicamento ingerido sea satisfactorio, ya que la disolución apropiada facilita su absorción en el organismo, por lo cual se observa que se trabajo con el desintegrante adecuado.

UNIFORMIDAD DE CONTENIDO

Referente a la concentración de principio activo se observa que a los 6 y 8 minutos de mezclado, el fármaco no se ha incorporado completamente a la mezcla, pero a los 10 minutos ya se

encuentra homogéneamente distribuido en ella, por lo cual comprobamos que el tiempo óptimo de mezclado es de 10 minutos, ya que a éste tiempo encontramos la concentración de principio activo especificada.

Esta prueba se realiza para cerciorarse de que cada tableta contiene la cantidad de principio activo especificado.

CAPITULO IV

CONCLUSIONES

CAPITULO IV

CONCLUSIONES

- 1.- Antes de empezar a validar un proceso, es necesario tener una base teórica acerca de los temas de validación de procesos y conocer las Buenas Prácticas de Manufactura; para de esta manera comprender y saber exactamente lo que se planea realizar.
- 2.- Hay que considerar que el operador es el componente más importante en un proceso y por ello, la calificación de él mediante capacitación, Buenas Prácticas de Manufactura, entrenamiento y motivación, es la clave esencial para el éxito del programa de validación en su totalidad.
- 3.- El personal deberá portar el equipo de seguridad necesario de acuerdo a la labor que desempeñe, para así evitar accidentes que puedan invalidar el trabajo y a la vez causar daños a la persona.
- 4.- Debemos contar con procedimientos escritos que nos indiquen la limpieza, calibración, mantenimiento y operación de los equipos e instrumentos a utilizar en la manufactura y control del producto.

- 5.- Se verificaron controles en proceso, los cuales nos ayudaron a establecer posibles fallas en la producción total de la forma farmacéutica tableta y de esta manera validamos el funcionamiento del proceso de manufactura, ya que este puede ser el responsable de algunas variaciones en el procedimiento de dicha forma farmacéutica.

Observando las gráficas obtenidas, podemos decir que el proceso se encontró bajo control, ya que la variabilidad obtenida fue menor a la variabilidad preestablecida.

- 6.- Se observa que gracias a la correcta cohesividad se debió la poca variación de dureza, ya que no existió un alto porcentaje de finos, lo que nos indica que las partículas se encontraban aglomeradas adecuadamente.

Referente a la friabilidad, esta cumple con las especificaciones establecidas, no presentándose tabletas rotas durante el proceso. De acuerdo a su valor obtenido, podemos predecir que las tabletas obtenidas podrán resistir las manipulaciones del emblistado y transporte.

Por lo cual se puede concluir que el producto se encuentra bajo control, ya que cumple con las especificaciones de los parámetros con los cuales fue diseñado y desarrollado.

- 7.- Durante el proceso de manufactura se lograron detectar los puntos críticos y de esta manera se obtuvo un producto farmacéutico con la identidad, calidad, potencia y pureza indicada. Concluyendo que el objetivo planteado fue cumplido, ya que además se comprobó la reproducibilidad y repetibilidad del proceso de manufactura de la forma farmacéutica tableta.
- 8.- Además el Protocolo de Validación planteado fue el adecuado para nuestro propósito de validar la forma farmacéutica tableta, ya que se cumplió según nuestras necesidades establecidas.
- 9.- La ventaja de haber validado el proceso de manufactura de la forma farmacéutica tableta, es que se consiguió optimizar el proceso y con ello evitamos reprocesos, existe una reducción de costos y hay mejores rendimientos.

Cabe mencionar que antes de validar el proceso, debemos asegurar que todo aquello que va a intervenir para su realización este debidamente calificado, como son los materiales, los equipos, los sistemas e instalaciones, el personal y los procedimientos de operación en base a límites preestablecidos, ya que de no ser así podemos afectar la calidad del producto y generar retrabajos y/o fallas en el proceso.

- 10.- En caso de que existiera un cambio significativo en el proceso validado, se revalidara únicamente la parte afectada y se hará en las mismas condiciones en las que se hizo la validación; así igual se hará por triplicado.

BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Validación de procesos farmacéuticos
Asociación Farmacéutica Mexicana A.C.
Benito David Couriel

- 2.- Validación de procesos para productos farmacéuticos no
estériles (Revisión y guía general)
Fernando D. Román García

- 3.- Por qué validar?
R. G. Kieftor

- 4.- Pharmaceutical Process Validation
Bernard T. Loftus and Robert A. Nash
Volume 23. 1984. Pág. 267 - 277

- 5.- K.G. Chapman A suggested Validation Lexicon Pharm, Technology
August 1983

- 6.- Grant E. L. Statistical Quality Control. Mc Graw - Hill N.Y.
3a. edición. 1964

- 7.- Manual de Buenas Prácticas de Manufactura

- 8.- Revista Pharma News. El concepto actual en acabados sanitarios. Ing. Carlos A. Sánchez Mendoza y Q.F.B. Patricia Mendivil Valdespin. Pág. 25
- 9.- Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos
5a. edición. México, 1988. Pág. 46
- 10.- The Theory and Practice of industrial Pharmacy
Leon Lachman, Herbert A. Lieberman, Joseph L. Kanig. 3a. edición. Pág. 293 - 344. Lea & Febiger 1988 Philadelphia.
- 11.- Cemeli J.P. La validación, una filosofía y un sistema. C.I.F.
Vol. 4 No. 8, 220. Agosto 1985
- 12.- Nally J.D. Validation Guidelines - Industry Perspective.
Pharm. Eng. 21, may - Jun 1984
- 13.- Chapman K.G. The PAR approach to process validation. Pharm.
Tech. 22, dic. 1984
- 14.- Code of Federal Regulations. Title 21, Parts 200 - 299. Us
Government Printing Office, Washington. Pág. 75, abril 1985
- 15.- Guidelines of General Principles of Process Validation. FDA.
Rockville Md. (marzo 29, 1983 y marzo 7, 1984)

- 16.- Chapman K.G. (chairmen). Validation 84. Pharm. Tech. Conference, 91, 1984
- 17.- Byers T.E. FDA past, present and future. st. John's University 23rd annual Pharmacy Congress, Jam. N.Y. abril 22, 1982
- 18.- Talei M. (chairmen) The validation of non - sterile dosage forms. Pharm. Tech. Conference 303, 1983
- 19.- 4th. European Seminar on Quality Control in the Pharmaceutical and Cosmetic Industries, september 25/26 1980, University of Geneva, Switzerland, page 16
- 20.- The United States Pharmacopeia, Twentieth. Revisión (1980)
- 21.- Memorias 1o. abril 91 VPANE
- 22.- Federal Register, vol. 43 No. 190. September 29, 1978
- 23.- Guías Generales de Validación S.S.A., 1989