

SP
reje.



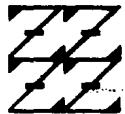
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
ZARAGOZA

VALIDACION Y OPTIMIZACION DEL PROCESO DE
FABRICACION PARA TABLETAS EFERVESCENTES
DE ACIDO ACETIL SALICILICO

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
P R E S E N T A :
CITLALLI SILVA FUENTES

U N A M
F E S
Z A R A G O Z A



10 ANIVERSARIO
DE NUESTRA SEPESION

MEXICO, D. F.

SEPTIEMBRE 1994

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

SINODALES

| | |
|-------------------|---|
| PRESIDENTE | Q.F.B. Enriqueta Castrejón Rodríguez |
| VOCAL | Q.F.B. Ramón Soto Vázquez |
| SECRETARIO | Q.F.B. Irma Alejandre Razo |
| SUPLENTE | Q.F.B. Mabel Fragoso Serrano |
| SUPLENTE | Q.F.B. Antonio Hernández Cardoso |

Lugar de desarrollo de la parte experimental de la tesis:

Sanofi Winthrop S.A. de C.V.

DEDICATORIAS

A Dios:

Por brindarme la dicha de la
vida, por cuanto tengo y soy,
por ser ejemplo de fé y amor

A mis hermanos por los momentos
gratos, por su bondad y cariño.

Gracias Hermanos

A mis compañeros por brindarme su
amistad, cariño, ayuda y confianza.

Lucina, Lucfa, Antonio, Manuel,
Raúl y Ricardo.

Al personal que labora en SanoFi
Winthrop por su ayuda y orientación.

A las personas que siempre me han
acompañado, proporcionándome
cariño, dedicación, ternura y apoyo.

Gracias Papás

En especial al ser que me ha cuidado,
y por su infinita ternura.

Gracias Abuelita

A mis asesores porque hicieron posible
la realización de este trabajo.

QFB Rosario Sordo

QFB Ramón Soto

IQ Felipe de la Sancha

A mis familiares por su ayuda, cariño
y entusiasmo.

Familia Silva Durán

Familia Jiménez Silva

Profr. Cuautli Bonilla Pedroza

INDICE

| | |
|---|----|
| I. Introducción | 1 |
| II. Fundamentación | 3 |
| A. Antecedentes históricos | 3 |
| B. Conceptos | 4 |
| C. Validación de procesos | |
| 1. Componentes de una validación | 6 |
| 2. Organización | 10 |
| 3. Ventajas de la validación | 11 |
| D. Tipos de validación | 14 |
| 1. Retrospectiva | 14 |
| 2. Prospectiva | 17 |
| a) Desarrollo del producto | 18 |
| b) Transferencia a producción | 24 |
| c) Calificación del proceso | 25 |
| E. Propiedades del ácido acetilsalicílico | 27 |
| F. Operaciones unitarias | |
| 1. Secado | 29 |
| 2. Tamizado | 31 |
| 3. Mezclado | 32 |
| 4. Tableteado | 34 |
| III. Planteamiento del problema | 37 |
| IV. Objetivos | 38 |
| V. Hipotesis | 39 |
| VI. Material y método | 40 |

| | |
|-----------------------------|-----|
| VII. Metodología | 42 |
| A. Secado | 43 |
| B. Tamizado | 43 |
| C. Mezclado | 44 |
| D. Tableteado | 47 |
| VIII. Resultados | |
| A. Fórmula | 49 |
| B. Especificaciones | 49 |
| C. Proceso de manufactura | 50 |
| D. Secado | 53 |
| E. Tamizado | 55 |
| F. Mezclado | 61 |
| G. Tableteado | 66 |
| IX. Discusión de resultados | 97 |
| X. Conclusiones | 102 |
| XI. Bibliografía | 105 |

I. INTRODUCCION

La validación de procesos se encuentra basada en las Buenas Prácticas de Manufactura, que considera la existencia de procedimientos escritos para producción y control de procesos diseñados para asegurar la identidad, potencia, calidad y pureza del medicamento.

Los procesos y procedimientos deben ser evaluados, cambios significativos en métodos, equipos y materiales deben ir acompañados de un proceso de validación para asegurar la continuidad eficaz de la producción.

Se debe demostrar el buen funcionamiento del equipo, que los procedimientos y controles de producción sean adecuados, que los procedimientos de limpieza sean efectivos; la existencia de un programa de mantenimiento y de entrenamiento para el equipo.

Un procedimiento validado asegura una producción consistente que opera bajo control y por lo tanto, sus resultados son reproducibles. Además brinda las ventajas de disminución de tiempos y reducción de costos por optimización de procesos; la eliminación de reprocesos y rechazos.

La validación de un proceso se puede efectuar de dos maneras: retrospectiva y prospectiva.

La validación retrospectiva es la evidencia documentada de los datos acumulados de producción (datos históricos), análisis y control de un producto ya en distribución se haya fabricado con efectividad. La validación debe ir acompañada por un protocolo que defina los datos recolectados y evaluados estadísticamente.

La validación prospectiva es la evidencia documentada realizada antes que el producto salga al mercado y así obtener productos con la calidad diseñada. Dentro de esta validación se encuentra la validación concurrente aplicada a productos fabricados esporádicamente y que están bajo control. La revalidación se desarrolla en procesos ya validados en los cuales se ha efectuado una modificación.

La tesis se realizó en la validación del proceso de fabricación para tabletas efervescentes de ácido acetilsalicílico. Antes de empezar la misma se efectuó una revisión histórica del producto, se tomaron en cuenta los errores y puntos críticos para su posterior corrección. Al mismo tiempo el Departamento de Ingeniería desarrolló la calificación de instalaciones, equipo y personal; aprobada la calificación se realizó la optimización del proceso de manufactura utilizando 3 lotes consecutivos de ambas presentaciones (300 mg y 500 mg), el estudio se dividió en operaciones unitarias como secado, tamizado, mezclado y tableteado.

II. FUNDAMENTACION

A. Antecedentes históricos

La importancia de validar procesos, se inicia en los Estados Unidos en la década de los 70. En 1976 en Food and Drug Administration (FDA) utiliza por primera vez el concepto de validación de procesos. A partir de 1985, considera que el proceso que no se encuentra validado está fuera de control.

Posteriormente, en 1987 la FDA publicó una guía para validación de procesos. Esta presentación enuncia los conceptos más importantes en este aspecto, incluye protocolo de validación, materias primas, equipo, calificación y criterios de aceptación.

Los aspectos para la validación de procesos están basados en las "Buenas Prácticas de Manufactura" y "Guías sobre Principios de Validación de Procesos" de la FDA.

Un aspecto importante a considerar es el punto 211.110 citado por la FDA, el cual dice:

"Deben existir procedimientos para producción y control de proceso diseñados para asegurar que los productos farmacéuticos poseen la identidad, potencia, calidad y pureza indicada o que representan poseer". (1,2)

B. Conceptos

La necesidad de validar un producto es el garantizar que cumpla con las características de calidad deseada.

"Validar es comprobar mediante un procedimiento formal y documentado, que en condiciones establecidas y con todas los parámetros significativos bajo control, se obtiene un producto con la calidad diseñada". (3)

La definición proporcionada por la FDA es: "El proceso de validación es un programa documentado que prevee un alto grado de seguridad de que un proceso específico podrá producir en forma homogénea y repetida un producto que cumpla con las especificaciones y atributos de calidad predeterminados". (4)

"Calibración es el método científico que se utiliza para demostrar la precisión, reproducibilidad y exactitud de cualquier instrumento de medición de variables". (5)

"Calificación es la demostración documentada de la capacidad de un equipo y/o sistema de operar consistentemente dentro de los límites preestablecidos para un proceso". (5)

Significa evaluar las cualidades o características de todo aquello que pueda afectar la calidad de conformancia del producto, es decir, los materiales, equipo, sistemas, instalaciones, personal y procedimientos de operación.

La calificación de instalación, es la prueba que nos permite establecer que el equipo de proceso y los sistemas auxiliares son capaces de funcionar consistentemente dentro de los límites y tolerancias establecidos.

La calificación de desempeño del proceso, son las evaluaciones que proporcionan la confianza que el mismo es efectivo y reproducible.

La calificación de desempeño del Producto son los resultados del producto terminado que ha sido fabricado mediante un proceso específico y cumple todos los atributos de calidad, funcionalidad y seguridad.

"La certificación es el método científico que empleando técnicas de Ingeniería permite demostrar que un equipo o instalación física cumple satisfactoriamente los requerimientos mínimos establecidos por el fabricante, con la finalidad de garantizar la reproducibilidad y efectividad de la operación del equipo o instalación física de referencia." (5)

C. Validación de procesos

1. COMPONENTES DE UNA VALIDACION.

En un estudio de validación deben considerarse los siguientes aspectos:

- a. Procedimientos analíticos.
- b. Calibración de instrumentos.
- c. Sistemas de apoyo crítico.
- d. Calificación del operario.
- e. Materias primas y material de empaque.
- f. Equipo.
- g. Instalaciones.
- h. Fases de fabricación.
- i. Diseño del producto.

a. Procedimientos analíticos. Son los procedimientos utilizados para determinar la concentración o cantidad de principio activo o productos de degradación. La validación de un método analítico demuestra su exactitud, precisión, sensibilidad y reproducibilidad.

La valoración de un principio activo deberá ser más precisa y exacta que la determinación de un producto de degradación no tóxico, ya que las técnicas analíticas se usan en la validación de otros componentes del proceso. (6)

b. Calibración de instrumentos. La calibración es fundamental como factor crítico para el proceso, para ello es indispensable calibrar instrumentos, manómetros, alarmas, balanzas, espectrofotómetros, etc.

Debe realizarse una comprobación, control y evaluación del equipo; establecer las especificaciones y frecuencia de calibración en función al uso del instrumento y/o equipo. La calibración se efectúa en una primera etapa del programa de validación. (6)

c. Sistemas de apoyo crítico. Son los sistemas generales que la planta necesita para operar diariamente, se consideran sistemas de aire, electricidad, sistemas de vacío, sistemas de filtración, abastecimiento de agua y otros. Deben operar dentro de un cierto rango para mantener el nivel de calidad del producto final.

La calificación de un sistema crítico se realiza en tres partes:

- Diseño: en la primera fase se revisan los datos técnicos de los componentes de un sistema, localización y revisión. Es conveniente corregir las deficiencias detectadas (puntos muertos en tuberías, incorrectos gradientes de presión, etc.)

- Instalación y desaffo: posteriormente se asegura que el sistema funciona según su diseño y si es posible, desafiándolo para confirmar si su respuesta es aceptable.

- Comprobación: finalmente el sistema debe ser monitoreado a intervalos regulares para confirmar su buen funcionamiento.

d. Calificación operacional. El operador es el componente más importante en un proceso, es necesaria su calificación mediante el entrenamiento y la experiencia, para el éxito del programa de validación.

El operador calificado debe estar entrenado en todos los aspectos: trabajo-técnica, supervisión, productividad, buenas prácticas de manufactura, etc. Un operador no entrenado puede invalidar el trabajo realizado.

e. Materias primas y material de empaque. La calificación de materiales y materias primas implica el establecimiento de especificaciones de sus parámetros críticos y deben estar en función al producto y el uso final de mismo.

Los proveedores deben ser calificados, la calificación del proveedor incluye el análisis de muestras, visitas de inspección a las instalaciones y revisión de su documentación.

f. Equipo. La calificación del equipo comienza con su diseño, su instalación y comprobación del buen funcionamiento. Todo el equipo debe poseer procedimientos escritos de operación, de mantenimiento preventivo, de limpieza y la validación de éste, programa de entrenamiento del personal que utiliza o supervisa el funcionamiento del equipo. Los procedimientos de limpieza deben demostrar la eliminación del producto, impurezas, residuos de material de limpieza, disolventes, etc.

Se deben identificar las partes críticas, establecer pruebas y criterios de aceptación, identificar las causas de falla, localizar partes de repuesto, asimismo documentar y evaluar.

g. Instalaciones. La calificación de una instalación incluye cuatro partes: diseño, construcción, verificación y mantenimiento preventivo.

El diseño proporcionará seguridad al producto y cumplirá con los requisitos de las buenas prácticas de manufactura.

Durante la fase de construcción se realiza una supervisión cuidadosa para asegurar que todas las especificaciones se llevaron a cabo.

En la fase de verificación se revisa si las instalaciones construidas cumplen los requisitos establecidos, se verifica la construcción, instalación y calificación de los sistemas críticos.

Por último se realizan procedimientos de mantenimiento preventivo, limpieza, saneamiento y control ambiental. (7,8)

h. Proceso de fabricación. Se determinan los pasos críticos a fin de controlar los parámetros usuales del producto. Deben verificarse las operaciones unitarias involucradas en el proceso de fabricación, con su respectivo estudio así como el cumplimiento de la fórmula maestra.

i. Diseño del producto. Durante el diseño del producto se estudia la formulación, los procedimientos básicos de fabricación, especificaciones de control de calidad y metodología.

Al término del estudio de las etapas anteriores, se deben fundamentar los límites de operación y las características del producto en proceso, así como describir las técnicas de manufactura tentativas para completar la documentación de producción.

Posteriormente se elaborarán tres lotes pilotos estrictamente controlados y supervisados. Se realiza una prueba real de la forma farmacéutica, a fin de asegurar que el proceso dará productos de buena calidad, en forma sistemática y reproducible.

Antes deben elegirse todos los parámetros que formarán parte del Protocolo de Validación.

2. ORGANIZACION.

La composición del equipo de validación dependerá de la variable del proceso a estudiar y de la formación técnica del personal. En un programa de validación se incluyen normalmente las siguientes disciplinas.

1. Control de calidad.
 - a. Análisis químico.
 - b. Análisis microbiológico.
 - c. Garantía de calidad.

2. Producción.
3. Ingeniería.
4. Desarrollo del producto.

Otras funciones involucradas son:

1. Entrenamiento para calificación operacional.
2. Estadística para diseño experimental y evaluación de datos.
3. Seguridad.
4. Compras, calificación de proveedores de materias primas y material de empaque.
5. Regulaciones.

El coordinador de validación, con ayuda de su equipo establece el programa de calificación para cada componente del proceso a validar, coordina que se ejecute correctamente en los tiempos previstos y la evaluación de los resultados obtenidos.

El programa de calificación consiste en lo siguiente:

1. Diagrama de flujo y descripción del sistema.
2. Protocolo de calificación, el cual incluye:
 - a. Parámetros a validar.
 - b. Método a utilizar.
 - c. Análisis de resultados.
3. Escritura de procedimientos de operación para el sistema, controles en proceso y procedimientos de monitoreo.
4. Documentación del programa calificado. (9)

3. VENTAJAS DE LA VALIDACION.

Las principales ventajas que se obtienen de una validación son:

- a) Reducción de costos.
- b) Optimización del proceso.
- c) Garantía de calidad.
- d) Cumplimiento de normas legales.

a) Reducción de costos. Tradicionalmente los costos de calidad están divididos en:

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

Estos costos se definen en la figura No. 1

Un proceso validado es un proceso más eficiente, con menos reprocesos, reanálisis, reinspecciones, rechazos, etc. La validación permite hacer el trabajo desde el principio y una sola vez; además un proceso controlado, evita que los productos salgan

al mercado defectuosos y, por lo tanto, las devoluciones.

Uno de los aspectos importantes es el entrenamiento, el costo es mínimo cuando se compara con las pérdidas que pueden producirse como resultado de un entrenamiento inadecuado.

| Costos de calidad | |
|--|---|
| a. Costos de prevención: son los costos utilizados para prevenir y/o reducir costos que incluye: | |
| 1) | Planificación de calidad. |
| 2) | Sistema de aprobación de proveedores. |
| 3) | Entrenamiento. |
| 4) | Documentación. |
| 5) | Mantenimiento preventivo. |
| 6) | Calibración. |
| 7) | Saneamiento. |
| 8) | Validación del proceso. |
| 9) | Auditorías de calidad y autoinspección. |
| 10) | Revisión anual de los datos y análisis de tendencias. |
| b. Costos de estimación: son los costos de inspección, análisis y evaluación de calidad, algunos ejemplos son: | |
| 1) | Inspección y ensayo de materias primas y material de empaque. |
| 2) | Inspección y análisis de material de proceso. |
| 3) | Inspección y ensayo de productos terminados. |
| 4) | Ensayo de estabildades. |
| c. Costos de fallas internas: son los costos asociados con material inconforme, que no cumple los estándares de calidad y se encuentran en la compañía, por ejemplo: | |
| 1) | Rechazos. |
| 2) | Reprocesos. |
| 3) | Reinspecciones. |
| 4) | Repetición de ensayos. |
| 5) | Desechos o mermas. |
| 6) | Productos con problemas. |
| 7) | Eliminación de materiales que no cumplen con el estándar. |
| d. Costos de fallas externas: son los costos asociados con material inconforme después que el producto ha salido de la compañía, ejemplo. | |
| 1) | Retiro del producto del mercado. |
| 2) | Quejas. |
| 3) | Devoluciones. |

Fig. 1. Costos de calidad (9).

b. Optimización del proceso. La optimización de instalaciones, equipo, sistemas, materiales, etc. da como resultado un producto que cumple con las especificaciones de calidad a menor costo. Un personal entrenado y calificado es fundamental en cualquier proceso, teniendo así el mayor impacto en mejorar la eficiencia y la productividad.

Algunos aspectos que se pueden optimizar como resultado de los estudios de validación, son los siguientes:(9)

- Tamaño de lote óptimo en relación a la disponibilidad de equipo, personal y tamaño de instalaciones.
- Reducción de los tiempos de paro de maquinaria.
- Reducción de tiempos de esterilización como resultado de estudios de carga biológica, control de autoclave, etc.
- Reducción de tiempos de mezclado.
- Reducción de sobrellenado de líquidos.
- Procedimientos analíticos más rápidos y exactos.
- Desarrollo estándar para el proceso, mano de obra, equipo, rendimientos, etc. que dé como resultado una mejor producción y distribución de los recursos.
- Mejores especificaciones para productos.
- Reducción de tiempos energéticos. (10)

c. Garantía de calidad. La validación incluye los conceptos de garantía de calidad como un estricto control del proceso, necesario para asegurar la calidad del producto.

Los análisis para asegurar la calidad de un lote son oficialmente reconocidos por la Farmacopea Nacional. Los resultados obtenidos de la validación del proceso de fabricación

y de los controles en proceso, pueden aportar una mayor garantía que el lote cumple con las especificaciones de una monografía.

d. Disposiciones legales. La validación es fundamental para las buenas prácticas de manufactura y para cualquier programa de garantía de calidad. No existe un programa efectivo de garantía de calidad sin validación, la inversión realizada en personal calificado produce excelentes resultados.

D. Tipos de validación

1. VALIDACION RETROSPECTIVA

La validación retrospectiva se efectúa en los datos históricos de producción, análisis y control de un producto ya distribuido.

Incluye los registros de datos históricos, así como la existencia de información suficiente cuando es estable en condiciones de manufactura correcta y la documentación es completa de por lo menos siete lotes fabricados en las mismas condiciones. Una validación retrospectiva se realiza conforme a la siguiente secuencia:

- a) Diagrama de flujo
- b) Definición del tamaño de muestra
- c) Examen de registros
- d) Pruebas adicionales
- e) Interpretación de resultados
- f) Recomendaciones (10)

a) Diagrama de flujo. Primero se establece un diagrama de flujo del proceso con la técnica de fabricación vigente, este diagrama permite identificar las etapas del proceso que se consideran fundamentales, definir las condiciones de operación ideales, señalar los controles en proceso y producto.

b) Definición del tamaño de muestra. Se definirá el tamaño de muestra con las siguientes consideraciones:

- Más de 100 lotes: 10% al azar
- Menos de 100 lotes: 10 al azar
- Menos de 15 lotes: todos

La validación retrospectiva cumplirá con los requisitos de Prácticas Adecuadas de Manufactura información confiable (métodos y registros). Mínimo 10 lotes deberán estar dentro de las especificaciones y fabricados con el mismo equipo, materiales y proceso. (3,10)

c) Examen de registros. Posteriormente se procede a examinar la información registrada para apreciar si los lotes se fabricaron normalmente y así seleccionar los datos que sean de mayor utilidad.

En la figura 2 se muestra la documentación que se revisa durante esta etapa.

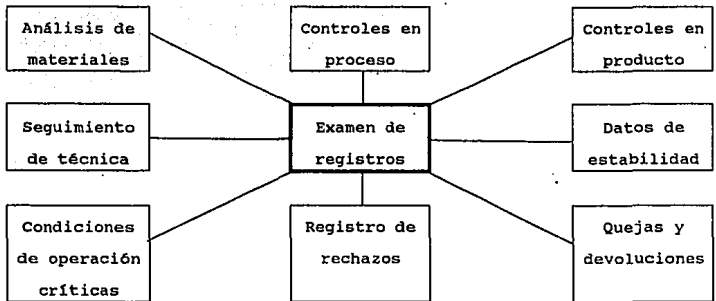


Fig 2. Examen de registros para una validación retrospectiva (3).

Además de la información del producto y las condiciones críticas de manufactura deberá integrarse la existente sobre calificación, reportes de mantenimiento, calibración y validación de métodos analíticos.

d) Pruebas adicionales. En varias ocasiones es necesario utilizar pruebas adicionales de muestras en retención del producto y de las materias primas o bien efectuar los análisis con un muestreo distinto cuando todavía se encuentre en existencia el producto. También se puede realizar una investigación complementaria como: estratificación-tendencias de operarios, turnos, equipo etc., pruebas adicionales al producto, verificación de métodos analíticos, rendimientos parciales y totales.

e) Interpretación de resultados. Posteriormente se utilizan los datos seleccionados, se clasifican, tabulan y grafican; se recomienda utilizar figuras o tablas con el correspondiente análisis estadístico, una para cada atributo de calidad, se pueden elaborar cartas de control, análisis de regresión, análisis de varianza o límites de tolerancia. Las cartas de control ayudan a detectar o corregir variaciones durante el proceso, así para establecer, monitorear y verificar la validación de un determinado proceso. El análisis de regresión tiene la finalidad de establecer una relación existente entre una variable dependiente y una o dos variables independientes. El análisis de varianza auxilia a efectuar comparaciones entre las características de calidad de diferentes lotes y, por último, los límites de tolerancia con el análisis de histogramas.

Las pruebas adicionales realizadas se emplearán como referencia para comparar aquellos resultados que sean diferentes.
(10,11)

f) Recomendaciones. Las recomendaciones se darán en base a la evaluación y puede incluirse nuevos límites de operación, especificaciones diferentes o adicionales en los productos y en los materiales.

2. VALIDACION PROSPECTIVA

La validación prospectiva es la evidencia documentada realizada antes que el producto salga al mercado y así obtener productos con la calidad diseñada.

Existen otros tipos de validación dentro de ésta y son:

- Validación concurrente. Se aplica a los productos y procesos fabricados esporádicamente, en los que puede decirse que están bajo control con el análisis de muestras representativas en distintas etapas.

- Revalidación. Es un tipo de validación prospectiva desarrollada en procesos ya validados en los cuales se ha efectuado una modificación; como atributos de calidad, formulación, equipo, proceso o cambio de proveedores de materia prima. (3,12)

Un programa efectivo de validación prospectiva deberá estar apoyado por una documentación extensa a partir del desarrollo del producto hasta la producción industrial denominada documentación maestra.

La secuencia para un proceso de validación se ilustra en la figura 3. Los pasos para realizar una validación prospectiva son los siguientes:

a) Desarrollo del producto. Generalmente la actividad del desarrollo del producto se ha subdividido en desarrollo de formulación y desarrollo de proceso.

1) Desarrollo de formulación. El desarrollo de la formulación incluye básicamente la siguiente información: actividad química, fórmula, interacciones de materias primas o excipientes dentro del producto.

Los datos generados durante esta actividad incluyen:

- Perfil de preformulación, considera la información básica de química y física del principio activo y excipientes.

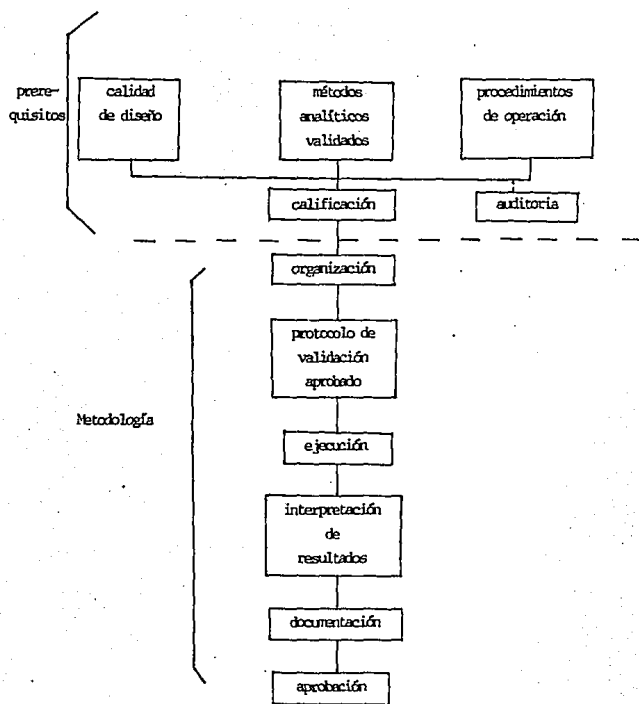


Fig 3. Secuencia para la validación prospectiva.(3)

- Perfil de formulación, consiste en las características físicas y químicas solicitadas para el producto, estudios de compatibilidad del principio activo-excipientes y efectos de formulación en disolución in vitro.

- Efectos de las variables de formulación en la biodisponibilidad del producto.
- Métodos de análisis.
- Atributos del producto y/o especificaciones.
- Formulación óptima. (10)

Los cambios menores en la formulación deben ser aceptables y demostrar no producir efectos adversos a las características del producto.

2) Desarrollo del proceso. Después del desarrollo de la formulación se realiza la actividad del desarrollo del proceso y tiene los siguientes objetivos.

- Procesos deseables que cumplan las especificaciones.
- Identificación de parámetros en el proceso que afectan a los atributos del producto.
- Especificaciones en proceso y métodos de análisis.
- Condiciones del equipo necesario.

El desarrollo del proceso puede ser dividido en varias partes: diseño, capacidad, caracterización, verificación y desarrollo.

- DISEÑO. Es el primer estado de planeación deben realizarse diagramas de flujo y diagramas de causa efecto.

El diagrama de flujo permite identificar las operaciones unitarias, equipo, adición de materias primas, planeación de

actividades, es conveniente enlistar detalladamente las variables y respuestas.

Mediante las tablas de control de variables se escriben las diferentes operaciones unitarias, las condiciones de operación, los controles durante el proceso y los productos obtenidos en cada etapa. (11,13)

Una tabla de control de variables se ejemplifica en la figura 4.

Los diagramas de causa-efecto son una representación de la relación existente entre las variables de formulación (causa) y la respuesta (efecto). Un ejemplo de este diagrama se ilustra en la figura 5.

- CAPACIDAD. Permite la identificación de parámetros críticos del producto y proceso, es un estado de transición entre el laboratorio y el proyecto final del proceso. Estos estudios determinan:

- Posibilidad del proceso.
- Parámetros críticos.
- Factores limitantes.
- Validación de métodos de análisis.

- CARACTERIZACION. Es un examen sistemático de las variables críticas que existen en la fabricación, los objetivos de este estudio son:

- Confirmar las variables de control del proceso y cuantificar sus efectos.
- Establecer las condiciones para cada operación unitaria y,
- Determinar los límites de operación garantizando un producto

aceptable.

- VERIFICACION. Es necesaria la verificación cuando el proceso se va a transferir a producción asegurando las condiciones de manufactura y determinando su reproducibilidad.

| OPERACION UNITARIA | CONDICIONES DE OPERACION | ANALISIS |
|--------------------|---|--|
| Premezclado | Tipo de mezclador Método y secuencia de carga Carga óptima Velocidad de mezclado Tiempo de mezclado | Aspecto Uniformidad de la mezcla |
| Granulación húmeda | Tipo de granulador Método de carga Carga óptima Velocidad y tiempo de mezclado. Velocidad y tiempo de granulado. | Densidad Contenido de humedad Rendimiento |
| Secado | Tipo de horno Carga óptima Temperatura Velocidad de flujo del aire Tiempo de secado | Aspecto Contenido de humedad Densidad Análisis del principio activo |
| Tamizado | Tipo de tamizador Número de tamiz | Tamaño de partícula Densidad aparente Densidad de compactación |
| Mezclado | Tipo de mezclador Carga óptima Velocidad de mezclado Tiempo óptimo de mezclado | Identificación del principio activo Uniformidad de la mezcla Densidad aparente y de compactación |
| Tableteado | Tipo de tableteadora Fuerza de compresión y precompresión Método de carga Ajuste de peso y espesor Tiempo de compresión Empaque y almacenamiento | Aspecto y color Variación de peso Friabilidad Dureza Espesor Tiempo de desintegración Disolución Uniformidad de contenido |

Fig 4. Tabla de control de variables.

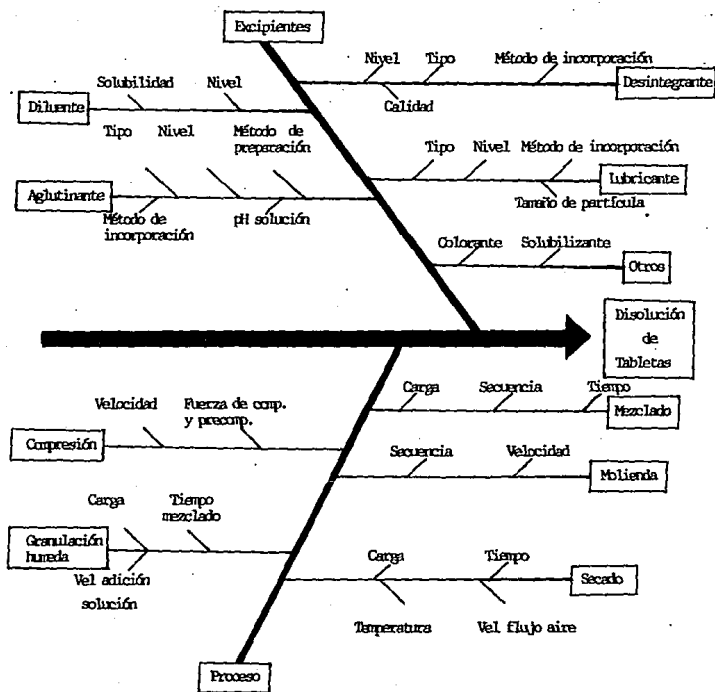


Fig. 5. Diagrama de Causa - Efecto para disolución de tabletas.

- DESARROLLO DE LA DOCUMENTACION. El desarrollo de la documentación es el soporte de la validación del proceso. La información que puede incluir es la siguiente:

- Desarrollo de lote.
- Especificaciones de materia prima.
- Lista de equipo.
- Diagrama de flujo del proceso.
- Tolerancia de variables.
- Instrucciones de operación para el equipo.
- Programa de control de calidad que incluye intervalos de muestreo.
- Métodos de análisis y operaciones unitarias críticas.
- Especificaciones del producto final.
- Condiciones de riesgo.
- Requisitos especiales de producción.
- Perfil de estabilidad del producto.
- Especificaciones del material de empaque primario. (10)

b) Transferencia a producción. El proceso de escala a nivel de producción sigue las fases siguientes:

- Estudio de transferencia.
- Proceso de calificación.
- Calificación de proceso.

1) Estudios de escalamiento. Para la transferencia a nivel producción se debe realizar una calificación del equipo, los estudios de laboratorio deben ser suficientes para producir con las especificaciones y definir los parámetros del proceso.

2) Proceso de calificación. Después de los estudios de transferencia se elabora un protocolo, donde se describen:

- Instrucciones.
- Restricciones.
- Equipo (descripción, operación y limpieza).
- Materias primas (características, límites de operación, métodos analíticos, material de empaque, precauciones y análisis).
- Formulación.
- Proceso de manufactura (secuencia, instrucciones, material utilizado, análisis en el proceso y procedimientos de muestreo).
- Muestreo y análisis (en proceso y producto terminado).
- Definición de criterios de calificación. (10)

c) Calificación del proceso. Durante cada fase de desarrollo y calificación del proceso de producción final, se genera una extensa cantidad de documentos, éstos están directamente relacionados con la manufactura del producto final e incluye:

- Proceso de manufactura.
- Fórmula maestra.
- Diagrama de flujo del proceso.
- Instrucciones de manufactura.
- Instrucciones del empaque.
- Especificaciones.
- Muestreo.
- Métodos de análisis.
- Proceso de calificación de los datos.

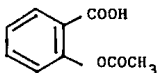
Cubiertos los prerrequisitos anteriores se definen las responsabilidades para llevar a cabo la validación prospectiva. El protocolo de validación se prepara y contiene los siguientes elementos.

- Objetivos.
- Números de lotes a validar para considerar la transferencia terminada.
- Condiciones para la revalidación.
- Antecedentes y referencias.
- Descripción de fórmula, técnica detallada de manufactura y recomendaciones.
- Condiciones de operación.
- Descripción de pruebas selectivas de producto intermedio y terminado.
- Indicaciones de métodos de muestreo, inspección y análisis en cada etapa.
- Nombres de operarios, supervisores y autorizaciones correspondientes.
- Cartas de control que permitan establecer los límites para el proceso.
- Anexo de calificación verificada y de análisis específicos de las materias primas que tengan mayor importancia en el producto. (10)

E. Propiedades del Acido Acetilsalicílico

Acido Acetilsalicílico. 2-(acetiloxi)-ácido benzoico.

PM: 180.16 g/mol



Polvo blanco cristalino, cristales incoloros o polvo blanco, inodoro o casi inodoro. Es estable en aire seco, en aire húmedo se hidroliza gradualmente a ácido salicílico y acético. Fácilmente soluble en alcohol, soluble en cloroformo y éter, ligeramente soluble en agua.

- Interpretación. Espectro de infra rojo

| <i>Longitud de onda (nm)</i> | <i>Asignación de grupo funcional:</i> |
|------------------------------|---|
| 2300-2500 | carboxi OH |
| 1760 | vinil éster C=O |
| 1690 | ácido aromático C=O |
| 1610 | aromaticidad C=C |
| 1580 | |
| 1490 | |
| 1220 | |
| 1190 | |
| 760 | ácido y éster sustitución orto, fenil CH |

- Fluorescencia. Presenta un máximo de excitación a 280 nm y una máxima emisión a 335 nm.

- Punto de fusión. Presenta un rango de 118-144°C. Las preparaciones comerciales presentan un punto de fusión alrededor de 135°C.

- Propiedades de los cristales. Difracción en rayos x (cristales). Los cristales monoclinicos presentan un espacio

grupal de P21/c. Las dimensiones para las celdas unitarias son: $a=11.446 \text{ \AA}$; $b=6.596 \text{ \AA}$; $c=11.388 \text{ \AA}$; $\beta = 95.033$; $n=4$.
(13,15)

- Solubilidad

| | |
|-------------------------|------------|
| Solventes | g/ml |
| Agua a 25 °C | 0.0033 |
| Agua a 37 °C | 0.01 |
| Agua a 100 °C | 0.03 |
| Etanol | 0.2-0.4 |
| Cloroformo | 0.025-0.06 |
| Tetracloruro de carbono | 0.0004 |
| Eter | 0.1-0.2 |
| Benceno | 0.0033 |
| Eter de petróleo | insoluble |

El ácido acetilsalicílico es antiinflamatorio, antipirético y analgésico. Los salicilatos son particularmente eficaces para aliviar el dolor de cabeza y las mialgias. Su principal efecto analgésico tal vez guarda relación con su actividad antiinflamatoria periférica o su efecto en los receptores de dolor.

Los salicilatos disminuyen la temperatura corporal en individuos febriles. El efecto antipirético de los salicilatos depende de la normalización de las neuronas termosensibles en el hipotálamo, cuya función es deprimida por los sujetos febriles.

Es un agente terapéutico más usado contra la artritis reumatoide y la fiebre reumática, aminoran notablemente la hinchazón y el dolor en las articulaciones.

Para aliviar el dolor de poca intensidad son eficaces las aspirinas y otras formas de salicilatos en dosis de 300 y 900 ml cada 3 a 4 horas. (16)

F. Operaciones unitarias

1. SECADO.

El secado es la eliminación de un líquido de un material mediante la aplicación de calor y se lleva a cabo por la transferencia de un líquido desde una superficie hacia una fase de vapor insaturada. El secado puede utilizarse para reducir el peso, disminuir costos de almacenaje, preservación de fármacos, minimizar el crecimiento bacteriano, proporcionar estabilidad a materiales que captan humedad o sales efervescentes.

Cuando un sólido húmedo se coloca en un horno de secado comienza a absorber calor e incrementa su temperatura, la humedad comienza a evaporarse y tiende a enfriar al sólido. Después de un período de ajuste inicial el grado de calentamiento y enfriamiento, se vuelven iguales y la temperatura del material se estabiliza.

Los parámetros involucrados en el secado son :

- Transferencia de calor. Transferencia de calor desde el medio calefactor a la superficie, transferencia de calor en la película de líquido adherida al sólido, transferencia de calor directa del sólido al líquido, conductividad térmica del líquido

y conductividad térmica del sólido húmedo.

- **Atmósfera del secado.** Presión de la atmósfera de secado, composición de la atmósfera de secado, velocidad relativa de la atmósfera de secado respecto de la superficie a secar y grado de saturación de la misma.

- **Propiedades físicas.** Tensión interfacial entre el sólido y el líquido, espesor de la película adherida al sólido, coeficiente de difusión del vapor en los poros y gradiente de concentración de líquido de los poros.

- **Propiedades del sólido.** Tamaño de partícula, porosidad, solubilidad del sólido en el líquido, resistencia a la aglomeración y resistencia del material a la fricción. (17)

La pérdida al secado es una expresión del contenido de humedad sobre la base de peso húmedo, la cual se calcula como:

$$\% \text{ pérdida al secado} = \frac{\text{peso de agua en la muestra}}{\text{peso total de muestra húmeda}} \times 100$$

Otra medición de la humedad en un sólido es la que se calcula sobre la base de un peso seco y se refiere al contenido de humedad.

$$\% \text{ contenido de humedad} = \frac{\text{peso de agua en la muestra}}{\text{peso de muestra seca}} \times 100 \quad (18)$$

Los equipos de secado se clasifican según la forma en que en ellos se maneja al sólido y son los siguientes:

- **De lecho estático.** Sistemas en los cuales no hay movimiento relativo entre las partículas del sólido que se seca, sólo una fracción está expuesta directamente a la fuente de calor, esta superficie se puede aumentar disminuyendo el espesor del lecho y dejando que el aire fluya a través de él.

- De lecho móvil. Sistemas en los cuales las partículas están parcialmente separadas de forma que unas fluyen sobre otras. El movimiento puede ser inducido por agitación mecánica o por gravedad.

- Equipos de lecho fluidizado. Sistemas en los cuales las partículas del sólido están parcialmente suspendidas en una corriente ascendente de gas.

- Secadores neumáticos. Sistemas en los cuales las partículas a secar se hacen entrar y se conducen através de una corriente de gas de alta velocidad, cada partícula está rodeada por una envoltura de gas secante, la transferencia de calor y masa es extremadamente rápida y los tiempos de secado son muy cortos. (18)

2. TAMIZADO.

Este método se utiliza para materiales con tamaño de partícula entre 8 y 10 cm y malla 400 (37 micrones). Consiste en pasar una muestra pesada a través de una serie de tamices apilados unos encima de otros ordenados a manera que sus orificios vayan disminuyendo hacia abajo, por último se pesan las fracciones acumuladas encima de cada tamiz. (19)

Las aberturas de los tamices están dadas por la relación de $2, \sqrt{2}$, ó $4\sqrt{2}$ según sea la serie. Entre los factores que pueden causar inexactitud se puede deber a una sobrecarga del material, tamaño muy pequeño de partículas, fuerzas electrostáticas, humedad, adherencia y alta proporción de partículas con tamaño casi idéntico al de abertura del tamiz.

Con los datos obtenidos se pueden adjudicar dimensiones medias, superficie específica o el área total de partículas.

Para visualizar la distribución de los tamaños en la muestra original, los valores obtenidos se grafican. En los diagramas diferenciales se indican fracciones del total retenidas por cada uno de los tamices en función a las aberturas promedio. En los diagramas acumulativos se representan en el eje de las abcisas las aberturas de las mallas y en ordenadas las fracciones de peso del total que pasan en cada tamiz.

Para mejorar la representación de los puntos en la zona de finos, se recurre a la utilización de escalas logarítmicas.
(19,20)

3. MEZCLADO.

El mezclado nos permite homogenizar determinados productos eliminando las variaciones con que se obtienen distintos lotes y permitiendo hacerlos uniformes. Para el mezclado de sólidos existen tres mecanismos donde pueden existir una combinación de uno o más.

- Mezclado por convección. El movimiento de las partículas se realiza por partes moviendo continuamente la superficie, dependiendo del tipo de mezclador empleado ocurre una inversión del polvo por cuchillas o paletas.

- Mezclado por difusión. El mezclado se origina por una redistribución de las partículas y movimientos individuales con respecto a otras.

- Mezclado por deslizamiento. Las partículas son transferidas de una zona a otra a lo largo de planos de corte. (19,21)

El mezclado ideal es aquel donde existe un arreglo de las partículas en forma individual y uniforme con respecto a las otras. Las principales causas que afectan el mezclado son el tiempo, la velocidad y la forma de mezclado. El tiempo y la velocidad de mezclado son parámetros regulables de acuerdo a las condiciones que el proceso requiere. (21)

Los factores que intervienen en este son la forma de las partículas, tamaño, densidad, fuerzas electrostáticas y proporción de la mezcla. Los cristales poseen una estructura molecular ordenada, el tiempo de mezclado puede alterar la forma cristalina por medio de una fragmentación, las características de los polvos influyen en las propiedades de flujo, así las formas esféricas tienen un flujo rápido, las partículas fracturadas o rugosas son menos móviles. La distribución del tamaño de partícula afecta el proceso de mezclado y se ve modificado por la aglomeración, rompimiento de partículas y segregación; las partículas pequeñas tienden a segregarse. Las diferentes densidades promueven la separación por estratos. Las fuerzas electrostáticas pueden provocar una repulsión de cargas entre el material o adherirse a las paredes del mezclador. (22,23)

Algunos problemas que se pueden originar en el mezclado son:

- Excesiva producción de finos por el tiempo de mezclado o velocidad, se debe realizar un patrón de tiempo y velocidad.

- Falta de uniformidad de contenido en la mezcla por falta de tiempo o velocidad de mezclado.

-Estratificación por densidades de las partículas por diferencias de densidades y se debe a exceso de tiempo o velocidad de mezclado.

El equipo de mezclado para sólidos se ha dividido en dos: unos donde se utiliza el movimiento de las partículas por gravedad y los otras emplean cuchillas o paletas.

4. TABLETEADO.

Las tabletas son formas farmacéuticas orales que se preparan mediante compresión o moldeado. Ofrece la ventaja al fabricante (sencilles y economía de la preparación, estabilidad, facilidad de transporte, envasado y expedición) y al paciente (exactitud de la dosis, compactación, facilidad de llevar en el bolsillo, sabor suave y administración fácil).

Las tabletas efervescentes contienen bicarbonato de sodio y ácido orgánico como tartárico o cítrico. En presencia de agua estos reaccionan, liberan dióxido de carbono el cual actúa como desintegrante y produce efervescencia. (20,24)

El material para la compresión debe ser cristalino o en polvo para fluir libremente, cohesivo y lubricante, para ello se auxilia de materiales que brindan estas características. La tableta se forma por la presión aplicada sobre los punzones y después es eyectada de la matriz.

Existen tres métodos para la manufactura de tabletas, método de granulación húmeda, granulación seca y compresión seca.

- El procedimiento de granulación húmeda se fabrica por medio de una pesada, mezclado, granulación, tamizado de la mezcla húmeda, secado, tamizado en seco, lubricación y compresión. Los gránulos son partículas unidas, la mezcla de polvos es humedecida con el líquido de granulación y a continuación mezclada; los líquidos que se emplean para la granulación son principalmente agua y alcohol o bien soluciones alcohólicas de aglutinantes.

- Granulación seca. Se utiliza cuando los componentes son sensibles a la humedad o no soportan altas temperaturas de secado y los constituyentes poseen propiedades cohesivas. La fabricación comprende pesada, mezclado, precompresión, tamizado en seco, lubricación y compresión. Durante la precompresión se expulsa el aire y forma una masa densa, se granulan, el lubricante se agrega, se mezcla y comprime.

- Compresión directa. Consiste en tabletear directamente el material utilizando excipientes para proporcionar características para la compresión. El primer grupo de los componentes son los que contribuyen a impartir propiedades para la compresión directa como desintegrantes, saborizantes y edulcorantes.

Las tabletas deben cumplir ciertas características o especificaciones como:

- Dureza. Proporciona resistencia a la abrasión o rotura en condiciones de almacenamiento, transporte y manipulación. Si la tableta es demasiado dura puede ser que no se desintegre en el lapso establecido o si es demasiado blanda no soportará la manipulación posterior.

- Friabilidad. Evalúa la capacidad de la tableta para soportar la abrasión durante el envasado, manipulación y transporte.

- Espesor. Es importante para reproducir tabletas de aspecto idéntico y para asegurar que cada lote de producción podrá usar determinados componentes de envasado.

-Peso. Es la cantidad de granulado que contiene la cantidad rotulada del componente terapéutico, durante la fabricación se pesan individualmente 20 tabletas y se calcula el peso promedio; no más de dos tabletas deben discrepar al porcentaje establecido.

-Uniformidad de contenido. Es importante para asegurar que cada tableta contiene la cantidad de principio activo especificada y con escasa variación.

-Desintegración: Mide el tiempo requerido para que un grupo de tabletas se desintegre en partículas. Se utiliza esta prueba para tabletas que se han de administrar por boca, excepto para las masticables. (19,20,21)

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La validación como todo un sistema de aseguramiento de calidad, debe ser una política aceptada como una filosofía de la empresa.

El elemento clave para la validación efectiva y exitosa de un proceso de manufactura, es primero decidir lo que el proceso está destinado a realizar, determinar las variables que afectan el proceso, diseñar análisis para evaluar el impacto de estas variables en el producto resultante del proceso, documentar el experimento, revisar y aprobar los resultados, desarrollar un sistema efectivo de control de cambios, revalidar el proceso cuando sea necesario para asegurarse que continúa funcionando de la manera esperada.

Dada la competencia en la venta de tabletas de ácido acetilsalicílico, la compañía debe garantizar la fabricación del producto con una calidad deseada y satisfacer las exigencias del cliente. Por lo tanto las tabletas cumplirán con los requisitos que marca el certificado de control de calidad, su elaboración se realizará acorde con las Buenas Prácticas de Manufactura. Además todos los factores que intervienen en la producción de las tabletas estarán calificados, certificados, cumpliendo las normas de calidad, permitiendo así la confiabilidad, reproducibilidad y capacidad del producto de competir en el mercado. Por esta razón es necesario realizar la validación del proceso para obtener las ventajas que brinda dicha validación.

IV. OBJETIVOS

Objetivo General: realizar la optimización y validación del proceso de fabricación de tabletas de ácido acetilsalicílico.

Objetivos específicos:

1. Realizar una revisión previa a la validación de 20 expedientes de cada presentación, análisis y elaboración de gráficas de control de calidad.
2. Revisar certificados de materia prima involucrada en el proceso.
3. Elaborar el Protocolo de Validación para el proceso de manufactura de tabletas efervescentes de ácido acetilsalicílico.
4. Después de la calificación de instalaciones y equipo realizada por el Departamento de Ingeniería, efectuar el estudio, análisis y conclusiones de las operaciones unitarias involucradas en el proceso de fabricación de tres lotes de cada presentación de las tabletas.
5. Elaborar las propuestas para optimizar el producto a su transferencia.

V. HIPOTESIS

Después de la revisión y análisis de los 40 expedientes se detectarán los principales problemas en la fabricación, para su corrección en lotes subsecuentes.

Es así como se estudiarán tres lotes de cada presentación en base a las operaciones unitarias involucradas en la elaboración de las tabletas.

Al concluir los estudios de tamizado, secado, mezclado, controles en proceso de comprensión (dureza, tiempo de dispersión, friabilidad y variación de peso) y controles de producto a granel, se concluirán y establecerán los límites y condiciones de fabricación más efectivos.

El estudio se realiza ya que hayan sido calificadas las instalaciones y equipo, la aprobación se realizará después de la emisión de dicha calificación por el Departamento de Ingeniería.

VI. MATERIAL Y METODO

A. Material

Serie de tamices Tyler de malla 40, 60, 100, 120 y 200.

Muestreador de polvos.

Columna ODS de 30 cm de longitud con un diámetro interno de 4 mm y tamaño de partícula de 10 micras.

Erlenmeyer Pyrex de 50 ml.

Pipetas Pyrex de 5 ml volumétricas.

Matraces Pyrex de 50 ml volumétricos.

Vasos de precipitados Pyrex de 250 ml.

Frascos ámbar de 50 ml con tapa.

Probeta Pyrex de 100 ml.

Membrana de nylon 66 de 0.2 micras.

Pipetas graduadas y volumétricas Pyrex de 10 ml.

Crisoles de porcelana.

Vasos de precipitados Pyrex de 500 ml.

Pipetas volumétricas Pyrex de 25 ml.

Embudo de porcelana.

B. Equipo

Horno Stokes.

Termopares.

Ro-tap testing Shaker Model 8 Serie 678.

Balanza digital Mettler AT 201.

Mezclador de pantalón Patterson de 200 Kg aprox.

Baño de ultrasonido Mettler.

Mufla.

Parrilla de calentamiento Termoline.

Friabilizador Erweka TA 3R.

Tableteadora Fette P 2100.

Tableteadora Manesty B3B.

Tableteadora Betapress serie 16.

Tamizador Russell.

Mechero Bunsen.

Campana de extracción.

C. Instrumentos

Cromatógrafo Beckman modelo AM100.

Titulador automático Mettler DL25.

Durómetro stokes.

VII. METODOLOGIA

Todo proceso de validación requiere la revisión y calificación de instalaciones-equipo, esta parte estuvo a cargo del Departamento de Ingeniería de la planta. La calificación de instalaciones comprendió entre algunos aspectos la existencia de cuartos limpios, acabados sanitarios (uniones piso-pared-pared, techo de media caña, terminados lisos) material de construcción adecuado, instalaciones eléctricas, correcto funcionamiento del aire (temperatura, presión, cambios de aire, gastos) identificación de tuberías y sistema de iluminación.

Para iniciar la calificación del equipo se revisó los datos generales del equipo, manuales de operación, especificaciones del equipo dadas por el fabricante, condiciones de operación, existencia de mantenimiento preventivo, revisión de libretas para comprobar el período de mantenimiento, comparación de las especificaciones dadas por el fabricante y hacer funcionar el equipo para verificar las condiciones de operación.

Se hicieron los cambios respectivos para que cumplieran las instalaciones y equipo su finalidad. También se anexaron todos los procedimientos de mantenimiento, operación y limpieza del equipo. Al mismo tiempo se entrenó al personal del área para que conociera dichos procedimientos y además valorará la importancia que tiene para el éxito de la validación.

Toda la información obtenida se guarda en el archivo correspondiente junto con la certificación de calificación, posteriormente se procedió a los estudios de validación.

A. Secado

Se efectuó el perfil de secado del horno Stokes bajo 2 condiciones, la primera con carga máxima y la segunda sin carga. Los termopares se distribuyeron en la parte media de cada nivel del horno.

Para estudiar la distribución de calor sin carga se realizó el estudio por un intervalo de 7 horas 30 minutos a 60°C. El estudio con carga se llevó a cabo durante 35 horas y a una temperatura de 60°C.

B. Tamizado

El tamizado se llevó a cabo en 7 lotes de principio activo y 6 lotes del polvo que se utilizó para tabletear, con la finalidad de obtener el tamaño de partícula promedio mediante la siguiente metodología.

Se ensambló una serie de tamices Tyler de malla número 40, 60, 100, 120 y 200. Pesando 100 g del polvo, transferirlo a la malla número 40 y se colocó la tapa. Se tamizó en un Ro-tap Testing Shaker Model 8, serie 678 durante 5 minutos.

Posteriormente se pesó cada malla, restando la tara de ésta se obtuvo y registró el peso obtenido, se determinó el % retenido del polvo. (25)

$$\% \text{ retenido} = \frac{100 \times \text{peso retenido (g)}}{\text{peso inicial (g)}}$$

C. Mezclado

Se analizaron muestras de distintas partes del mezclador a diferentes tiempos de mezclado, valorando el principio activo y uno de los excipientes (carbonato de calcio).

Con ayuda de una bayoneta se muestreó en la parte inferior, media y superficie del mezclador.

Se tomaron muestras a los 5, 10, 15, 20, 35, 45, 55 y 65 minutos posteriormente se analizó el principio activo y carbonato de calcio presente en la muestra, de acuerdo a la siguiente metodología.

1. VALORACION DEL PRINCIPIO ACTIVO.

- Fase móvil: se mezcló 87 ml de agua acidificada (pH 3.4) y 13 ml de acetonitrilo grado HPLC, filtrando por membrana de nylon 66 de 0.2 micras de poro y desgasificando durante 45 minutos en el baño de ultrasonido.

Solución diluyente: se mezcló 99 ml de acetonitrilo grado HPLC con 99 ml de cloroformo grado HPLC y 2 ml de ácido fórmico RA.

- Solución muestra: se pesó no menos de 20 tabletas, se calculó su peso promedio y trituró hasta polvo fino. Se pesó una cantidad de polvo equivalente a 200 mg de ácido acetilsalicílico, transfiriendo cuantitativamente a un frasco ámbar de 80 ml, se agregó 20 ml de la solución diluyente, se agitó durante 10 minutos en el baño de ultrasonido y posteriormente se filtró a través de papel filtro número 41.

Se transfirió 5 ml de ésta solución a un matraz volumétrico

de 50 ml, completando a volúmen con solución diluyente y se mezcló.

- Solución estándar (STD) de AAS: Se pesó exactamente 50 mg de AAS STD de referencia y se transfirió cuantitativamente a un matraz de 50 ml. Se agregó 20 ml de solución diluyente agitando hasta disolver y se aforó.

- Condiciones del equipo.

Detector de UV a 280 nm.

Columna de ODS de 30 cms de longitud.

Flujo 3 ml/min.

Volúmen de inyección 50 microlitros.

- Procedimiento.

Una vez calculado el coeficiente de variación (UV 1.5%) y un factor de coleo (AS 2) se inyectó al cromatógrafo por separado volúmenes iguales de 50 microlitros de la solución STD y la solución muestra. Obteniendo sus correspondientes cromatogramas y midiendo el área.

- Cálculos

$$\frac{Amtra}{ASTD} \times \frac{PSTD}{POT} \times PP = \text{mg de AAS / tableta}$$

ASTD Pmtra

Donde: Pmtra = peso muestra

Amtra = área de la muestra

ASTD = área del estándar

PSTD = peso del estándar

PP = peso promedio de la tableta en mg

POT = potencia del estándar en g/g (26)

2. VALORACION DE CARBONATO DE CALCIO.

Se pesó 20 tabletas y se determinó el peso promedio, reduciendo a polvo las tabletas y pesando exactamente 3 g. Se colocó la muestra en un crisol de porcelana, calentando suavemente primero y después con más intensidad sobre un mechero Bunsen, hasta que la materia orgánica fue descompuesta y el carbón se eliminó. Se dejó enfriar y se transfirió al crisol a un matraz de 500 ml de boca ancha, conteniendo 200 ml de agua. Se adicionó 25 ml de HCl 1.0 N se dejó reposar hasta que cesó la efervescencia.

Se hirvió la solución en el matraz durante 30 minutos y se dejó enfriar a 20 °C.

Se sacó el crisol del matraz con unas pinzas y se lavó con agua destilada, dicha agua se recibió dentro del matraz de 500 ml.

Se tituló el exceso del ácido con la solución de NaOH 0.5 N utilizando un blanco de titulación con 25 ml de HCl 1.0 N más 200 ml de agua, hirviendo y enfriando. Cálculos.

$$25(V_1 - V_2) W_2 F(N) = \text{mg de carbonato de calcio}$$

W1

Donde:

V1= volúmen de NaOH 0.5 N gastados en el blanco

V2= volúmen de NaOH 0.5 N gastados en la muestra

W1= peso de la muestra en g

W2= peso promedio de las tabletas en g

F(N)= factor de la normalidad de NaOH (26)

D. Tableteado

Se realizaron controles en proceso para cada uno de los tres lotes destinados en el estudio, evaluando aspecto, variación de peso, friabilidad, dureza y tiempo de dispersión.

Para el estudio se tomaron muestras cada hora indistintamente del control de rutina de producción y control de calidad.

1. APARIENCIA

Tabletas blancas, circulares, de olor característico con el emblema en ambas caras. (26)

2. TIEMPO DE DISPERSION

Se transfirió una tableta de la muestra a un vaso de precipitado de 250 ml que contenía 200 ml de agua a una temperatura entre 19°C y 21°C, se formaron numerosas burbujas. Cuando las burbujas que están alrededor de la tableta o de sus fragmentos cesaron, la tableta se desintegró, para entonces no quedaron partículas ni aglomerados remanentes. (26)

3. FRIABILIDAD

La friabilidad se calculó con 10 tabletas, las que se pesaron antes y después de ponerlas en el friabilizador por espacio de un minuto.

$$\% \text{ friabilidad} = \frac{P_i - P_f}{P_i} \times 100$$

Pf

Donde: Pi= peso inicial de las tabletas

Pf= peso final de las tabletas

4. DUREZA

Se determinó la dureza en 10 tabletas con ayuda de un durómetro Stokes en forma manual, registrando los resultados.

5. VARIACION DE PESO

Se pesaron individualmente 20 tabletas, registrando su peso. El peso de por lo menos 18 tabletas deben encontrarse entre +/- 5% del peso promedio y el peso de las 20 tabletas dentro del 10 % del peso promedio. (26)

VII. RESULTADOS**A. Fórmula**

| <u>Componente</u> | <u>g</u> |
|------------------------------------|-----------------|
| Principio activo | 64.10 |
| Acido cítrico anhidro en polvo USP | 6.41 |
| Carbonato de calcio USP | 19.23 |
| Excipiente 1 | 0.07 |
| Excipiente 2 | 0.32 |
| Excipiente 3 | 1.28 |
| Excipiente 4 | 7.69 |

B. Especificaciones

| <u>Características</u> | <u>Presentación 1</u> | <u>Presentación 2</u> |
|-------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| Color | blanco | blanco |
| Forma | circular | circular |
| Diámetro | 12.7 mm | 13.7 mm |
| Peso teórico | 468 mg | 780 mg |
| Superficie | ambas caras con logotipo | |
| Dureza | 4.0-8.5 kg | 4.0-8,5 kg |
| Dispersión | max 3 min | max 3 min |
| Friabilidad | max 4 g | max 4 g |

C. Proceso de manufactura

1. SECADO DE ALMIDON.

- El almidón tamizarlo por malla 20 en el tamizador Allen West.

- Colocarlo en las charolas para ser introducidas en el horno Stokes y proceder a secar a 60°C por espacio de 24 hrs.

- Después del tiempo de secado avisar a control de calidad para realizar el análisis de pérdida al secado; proseguir secando hasta que el resultado sea satisfactorio.

- Recibir el almidón en bolsas de polietileno dentro de cuñetes tarados colocando en cada cuñete la cantidad exacta de almidón utilizada en cada lote; depositar tres bolsitas de gel de sílice en el fondo del cuñete y otras tres en la parte superior de la bolsa antes de cerrar herméticamente, identificar cada uno.

- Proceder a almacenar la materia primas en condiciones adecuadas.

2. PREMEZCLA.

- Tamizar por malla 20 en el tamizador Allen West los excipientes 1, 2 y 3.

- Adicionar a un mezclador de pantalón las materias primas del paso anterior y mezclar por 20 minutos.

- Recibir la mezcla anterior en bolsas de polietileno dentro de cuñetes tarados colocando tres bolsitas de gel de sílice en el fondo del cuñete y otras tres en la parte superior de la bolsa antes de cerrar hermeticamente, identificar cada uno.

- Cada cuñete tendrá los kilogramos utilizados en la fabricación de premezcla. Terminado del mezclado avisar a control

de calidad para su respectiva valoración. Proceder a su almacenamiento.

3. TABLETEADO.

- Tamizar por malla 20 en el tamizador Allen West lo siguiente: ácido acetil salicílico, carbonato de calcio, ácido cítrico anhidro.

- Adicionar a un mezclador de pantalón las materias primas del paso anterior y mezclar por 15 minutos el excipiente.

- A la mezcla del paso anterior adicionar la premezcla (integrada por el excipiente 1, 2 y 3) y mezclar durante 50 minutos.

- Colocar la mezcla anterior, en bolsas de polietileno dentro de cuñetes tarados colocando tres bolsitas de gel de sílice en el fondo del cuñete y otras tres en la parte superior de la bolsa antes de cerrar herméticamente, identificar cada uno.

- Verificar que las condiciones de humedad y temperatura del área sean máximo 22 % respectivamente.

- Analizar el granulado y proceder a precomprimir con punzones de 18.5 mm de diámetro y 4 kg de dureza, por último granular a través de malla 12.

- Preparar la tableteadora según el manual de operación.

- Tomar una muestra de 20 tabletas de cada tableteadora y pesarlas individualmente registrando su peso (el peso de por lo menos 18 tabletas deben encontrarse entre +/- 5% del peso promedio y el peso de 20 tabletas dentro del 10 % del peso promedio). Esta operación se debe realizar a la mitad y al final del lote.

- El peso promedio y la dureza se determinan en 10 tabletas cada 15 minutos y se registra.

- La determinación de la dureza se realiza en 10 tabletas cada 30 minutos.

- Al iniciar el tableteo y una vez ajustadas las constantes anteriores, determinar el tiempo de dispersión cada 15 minutos de la siguiente manera: a un vaso de precipitado de 250 ml que contenga 200 ml de agua a una temperatura dentro 19 y 21°C se le deja caer una tableta (se deben formar numerosas burbujas). La tableta se ha dispersado cuando cesa el burbujeo, medir con un cronómetro el tiempo transcurrido entre el momento que se deja caer la tableta al agua y el momento que se ha dispersado.

- Recibir las tabletas en recipientes provistos de una bolsa de plástico interna debidamente identificados.

- Tamizar las tabletas en el vibrador cuidando que no se rompan y recibirlas en bolsas de polietileno dentro de cuñetes tarados colocando bolsas de gel de sílice.

- Terminado el tableteo solicitar muestreo a control de calidad.

D. Secado

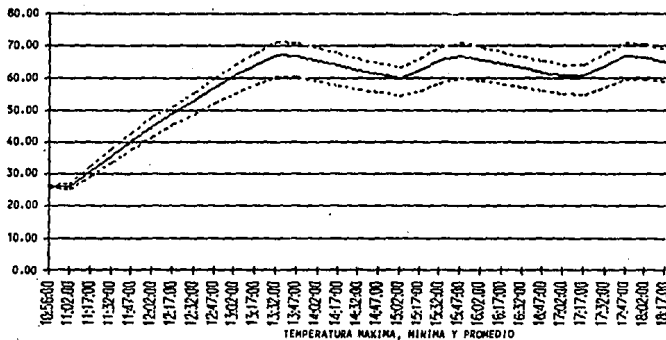
La tabla A presenta los resultados del perfil de secado con carga y sin carga (almidón).

La gráfica I muestra la representación del calor bajo las condiciones de estudio.

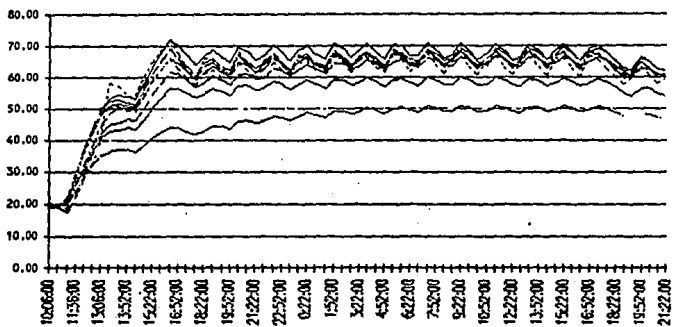
| PERFIL DE SECADO SIN CARGA | | | |
|-----------------------------------|-------|-------|-------|
| TEMPERATURA (°C) | | | |
| TIEMPO (hrs) | MAX | MIN | MEDIA |
| 0 | 26.40 | 25.30 | 25.85 |
| 1 | 32.20 | 28.90 | 30.46 |
| 2 | 51.10 | 45.30 | 49.00 |
| 3 | 67.50 | 57.80 | 63.96 |
| 4 | 67.30 | 57.50 | 63.77 |
| 5 | 65.70 | 55.70 | 62.16 |
| 6 | 67.80 | 58.00 | 63.71 |
| 7 | 63.90 | 54.80 | 60.70 |
| 8 | 68.60 | 58.50 | 64.80 |
| <u>PERFIL DE SECADO CON CARGA</u> | | | |
| 0 | 21.00 | 20.90 | 20.36 |
| 2 | 21.40 | 18.50 | 20.23 |
| 4 | 56.30 | 37.50 | 47.10 |
| 6 | 66.20 | 41.20 | 54.87 |
| 9 | 67.00 | 42.50 | 55.41 |
| 12 | 67.50 | 46.30 | 59.87 |
| 15 | 70.00 | 48.80 | 62.43 |
| 18 | 67.60 | 48.90 | 63.26 |
| 21 | 68.10 | 50.30 | 63.33 |
| 24 | 72.50 | 51.10 | 65.73 |
| 27 | 66.50 | 49.40 | 62.85 |

Tabla A. Resultados del perfil de secado.

DISTRIBUCION DE CALOR HORNO STOKES SIN CARGA



DISTRIBUCION DE CALOR HORNO STOKES CON CARGA MAXIMA



GRAFICA I

E. Tamizado

La tabla B presenta los resultados para el principio activo en % retenido y % retenido acumulado.

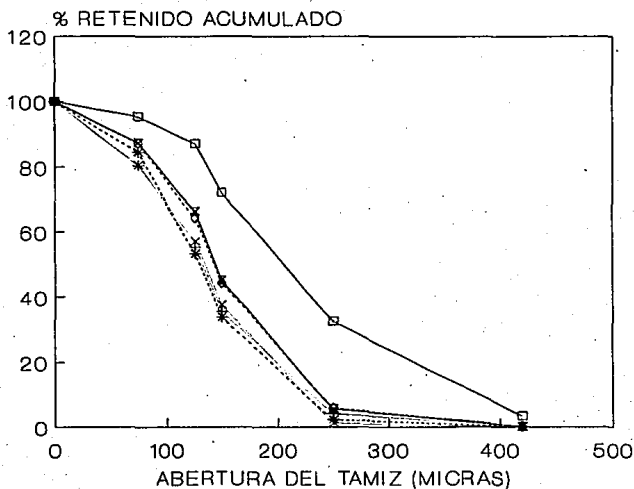
La gráfica II representa los valores para % retenido acumulado del principio activo.

| PRINCIPIO ACTIVO | | | | | | | |
|----------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| % RETENIDO | | | | | | | |
| Abertura (mm) | A | B | C | D | E | F | G |
| 420 | 0.47 | 0.22 | 0.20 | 3.46 | 0.05 | 0.15 | 0.17 |
| 250 | 32.95 | 3.89 | 2.04 | 29.00 | 1.10 | 5.76 | 5.37 |
| 149 | 37.47 | 39.00 | 31.46 | 39.69 | 36.38 | 38.39 | 39.47 |
| 125 | 10.39 | 19.75 | 19.54 | 14.90 | 19.46 | 19.96 | 21.18 |
| 74 | 9.72 | 25.17 | 31.12 | 8.25 | 23.52 | 22.79 | 21.04 |
| base | 9.00 | 19.58 | 15.64 | 4.70 | 19.49 | 12.95 | 12.77 |
| % RETENIDO ACUMULADO | | | | | | | |
| Abertura (mm) | A | B | C | D | E | F | G |
| 420 | 0.47 | 0.22 | 0.20 | 3.46 | 0.05 | 0.15 | 0.17 |
| 250 | 33.42 | 4.11 | 2.24 | 32.46 | 1.15 | 5.91 | 5.54 |
| 149 | 70.89 | 35.50 | 33.70 | 72.15 | 37.53 | 44.30 | 45.01 |
| 125 | 81.28 | 55.25 | 53.24 | 87.05 | 56.99 | 64.28 | 66.19 |
| 74 | 91.00 | 80.42 | 84.36 | 95.30 | 80.51 | 87.05 | 87.23 |
| base | 100.00 | 100.00 | 100.00 | 100.00 | 100.00 | 100.00 | 100.00 |

Tabla B. Resultados de tamizado para el principio activo.

ACIDO ACETILSALICILICO

TAMAÑO DE PARTICULA



No DE LOTE

—+— B

---*--- C

—□— D

—x— E

---◇--- F

—■— G

ABERTURA: 420 250 149 125 74 0
 MALLA : 40 60 100 120 200 BASE
GRAFICA II

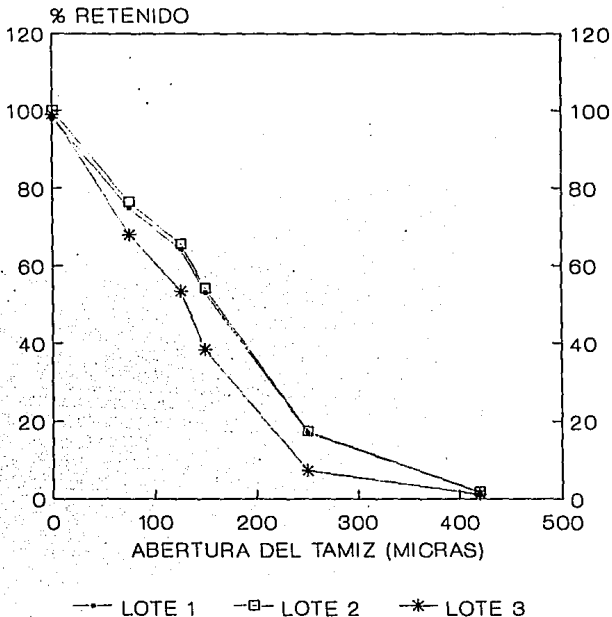
1) Presentación 1. La tabla C muestra los resultados del polvo utilizado en la fabricación y su gráfica es la número III.

| PRESENTACION 1 | | | |
|------------------|-------------------|--------|----------------|
| Abertura (mm) | % R E T E N I D O | | |
| | Número | de | lote |
| | 1 | 2 | 3 |
| 420 | 1.69 | 1.67 | 1.15 |
| 250 | 15.75 | 15.76 | 6.14 |
| 149 | 36.76 | 36.77 | 31.06 |
| 125 | 11.41 | 11.42 | 15.07 |
| 74 | 10.80 | 10.79 | 14.52 |
| base | 23.59 | 23.59 | 32.06 |
| | % R E T E N I D O | | ACUM U L A D O |
| 420 | 1.69 | 1.67 | 1.15 |
| 250 | 17.44 | 17.43 | 7.29 |
| 149 | 54.20 | 54.20 | 38.35 |
| 125 | 65.61 | 65.62 | 53.42 |
| 74 | 76.41 | 76.41 | 67.94 |
| base | 100.00 | 100.00 | 100.00 |

Tabla C. Resultados de tamizado para la presentación 1.

TAMAÑO DE PARTICULA

PRESENTACION 1



ABERTURA: 420 250 149 125 74 0
 MALLA : 40 60 100 120 200 BASE
GRAFICA III

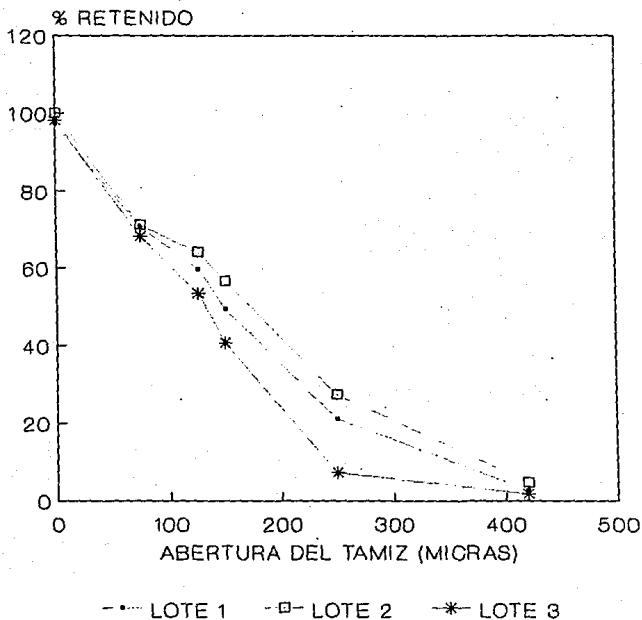
2) Presentación 2. La tabla D muestra los resultados para ésta presentación y su gráfica es la número IV.

| P R E S E N T A C I O N 2 | | | |
|---------------------------|-------------------|--------|------------|
| Abertura (mm) | % R E T E N I D O | | |
| | Número | de | lote |
| | 1 | 2 | 3 |
| 420 | 2.75 | 4.70 | 1.79 |
| 250 | 18.96 | 22.68 | 5.55 |
| 149 | 29.06 | 29.18 | 34.06 |
| 125 | 10.6 | 7.42 | 12.90 |
| 74 | 11.34 | 7.17 | 15.09 |
| base | 27.29 | 28.85 | 30.61 |
| | % R E T E N I D O | | ACUMULA DO |
| 420 | 2.75 | 4.70 | 1.79 |
| 250 | 21.71 | 27.38 | 7.34 |
| 149 | 50.77 | 56.56 | 41.40 |
| 125 | 61.37 | 63.98 | 54.30 |
| 74 | 72.71 | 71.15 | 69.39 |
| base | 100.00 | 100.00 | 100.00 |

Tabla D. Resultados de tamizado para la presentación 2.

TAMAÑO DE PARTICULA

PRESENTACION 2



ABERTURA: 420 250 149 125 74 0
 MALLA : 40 60 100 120 200 BASE
GRAFICA IV

E. Mezclado

Después del análisis de muestras del mezclado se expresan los resultados en porcentaje de principio activo y carbonato de calcio. 1. PRINCIPIO ACTIVO. La tabla E contiene los resultados obtenidos en la valoración del principio activo, al inicio y final del tiempo de mezclado, así mismo se especifica el lugar de muestreo. La gráfica no se incluye porque no existe bastante variabilidad en los resultados y se encuentran entre los límites, por lo tanto se decidió valorar al inicio y al final del tiempo.

| PORCENTAJE DE PRINCIPIO ACTIVO | | | |
|--------------------------------|----------------|--------|--------|
| Tiempo de mezclado (min) | Número de lote | | |
| | 1 | 2 | 3 |
| 5 superf. | 99.35 | 99.85 | 99.69 |
| 5 medio | 98.37 | 100.75 | 101.12 |
| 5 fondo | 100.23 | 99.35 | 102.42 |
| 65 superf. | 98.28 | 99.30 | 99.60 |
| 65 medio | 99.17 | 99.58 | 99.99 |
| 65 fondo | 99.75 | 99.33 | 98.06 |
| media | 99.19 | 99.69 | 100.14 |
| dev. std. | 0.76 | 0.56 | 1.48 |
| coef. var. | 0.77 | 0.56 | 1.48 |

Tabla E. Resultados de la valoración del principio activo.

2. CARBONATO DE CALCIO. Los resultados de la valoración del carbonato de calcio se encuentran en la tabla F, las gráficas para cada lote son las V, VI y VII.

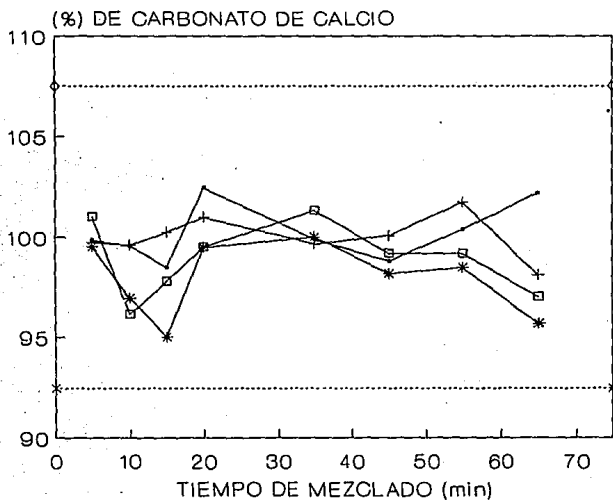
| PORCENTAJE DE CARBONATO DE CALCIO | | | | | | |
|--|--------|---------|--------|--------|--------|------|
| Tiempo de mezclado desv.std (min) | orilla | superf. | medio | fondo | media | |
| <u>LOTE 1</u> | | | | | | |
| 5 | 99.84 | 99.74 | 99.52 | 101.04 | 100.08 | 0.68 |
| 10 | 99.55 | 99.59 | 96.94 | 96.14 | 98.05 | 1.77 |
| 15 | 98.47 | 100.25 | 95.02 | 97.79 | 97.88 | 2.17 |
| 20 | 102.47 | 101.00 | 99.48 | 99.50 | 100.61 | 1.42 |
| 35 | 99.88 | 99.66 | 100.01 | 101.35 | 100.22 | 0.76 |
| 45 | 98.79 | 100.06 | 98.17 | 99.17 | 99.04 | 0.79 |
| 55 | 100.38 | 101.75 | 98.47 | 99.17 | 99.94 | 1.44 |
| 65 | 102.21 | 98.11 | 95.68 | 97.02 | 98.25 | 2.81 |
| <u>LOTE 2</u> | | | | | | |
| 5 | 105.40 | 97.82 | 96.22 | 100.96 | 100.10 | 4.04 |
| 10 | 103.12 | 98.63 | 98.88 | 98.98 | 99.90 | 2.15 |
| 15 | 101.91 | 101.27 | 100.14 | 101.62 | 101.23 | 0.77 |
| 20 | 96.86 | 98.04 | 97.66 | 98.06 | 97.65 | 0.56 |
| 35 | 99.18 | 97.88 | 97.01 | 99.18 | 98.31 | 1.06 |
| 45 | 100.44 | 97.58 | 97.04 | 97.78 | 98.21 | 1.51 |
| 55 | 99.94 | 99.27 | 97.21 | 98.93 | 98.83 | 1.16 |
| 65 | 97.36 | 97.38 | 99.16 | 99.56 | 98.36 | 1.16 |
| <u>LOTE 3</u> | | | | | | |
| 5 | 99.80 | 99.43 | 99.90 | 99.92 | 99.76 | 0.22 |
| 10 | 100.49 | 98.41 | 100.04 | 97.93 | 99.21 | 1.23 |
| 15 | 100.30 | 101.02 | 98.07 | 101.98 | 100.34 | 1.66 |
| 20 | 97.80 | 98.69 | 98.73 | 100.03 | 98.81 | 0.91 |
| 35 | 99.00 | 97.33 | 97.01 | 97.33 | 99.53 | 0.90 |
| 45 | 100.46 | 100.29 | 99.58 | 97.80 | 97.66 | 1.21 |
| 55 | 99.52 | 97.71 | 96.87 | 100.11 | 98.55 | 1.51 |
| 65 | 100.11 | 97.25 | 98.29 | 98.57 | 98.55 | 1.18 |

Tabla F. Resultados de la valoración del carbonato de calcio.

GRAFICA DE MEZCLADO

VALORACION DE CARBONATO DE CALCIO

LOTE 1



MUESTREOS

—△— ORILLA

—+— SUPERFICIE

—*— MEDIO

—□— FONDO

···×··· LIM INF ESP

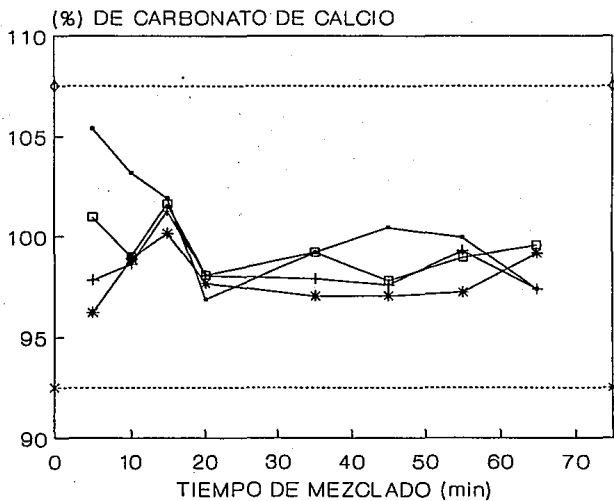
···◇··· LIM SUP ESP

GRAFICA V

GRAFICA DE MEZCLADO

VALORACION DE CARBONATO DE CALCIO

LOTE 2



MUESTREOS

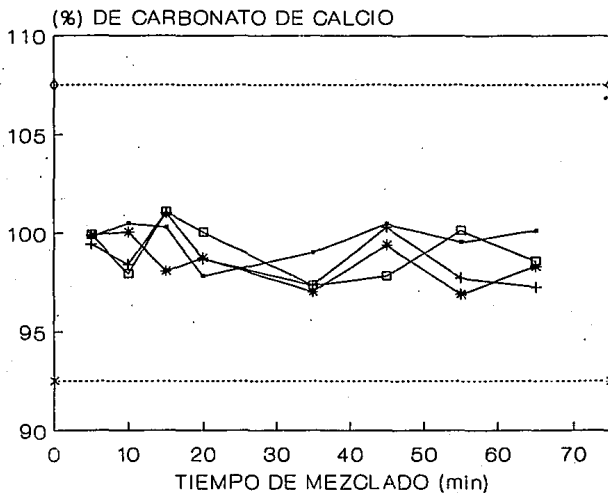
—●— ORILLA —+— SUPERFICIE —*— MEDIO
 —□— FONDO —*— LIM INF ESP —◇— LIM SUP ESP

GRAFICA VI

GRAFICA DE MEZCLADO

VALORACION DE CARBONATO DE CALCIO

LOTE 3



MUESTREOS

- | | | |
|------------|-----------------|-----------------|
| —●— ORILLA | —+— SUPERFICIE | —*— MEDIO |
| —□— FONDO | —x— LIM INF ESP | —◇— LIM SUP ESP |

GRAFICA VII

H. Tableteado

1) PRESENTACION 1. La tabla G presenta los valores promedio y de rangos que se obtuvieron en los tres lotes monitoreados.

Los límites especificados son los que la compañía trabaja en sus protocolos de fabricación, los límites de control se evaluaron mediante la consideración $x + 2$

| PRESENTACION 1 | | | | |
|--------------------------------|------------------------|-------------|----------------------------|-----------------|
| LIMITES PARA VALORES PROMEDIO | | | | |
| Límites | Variación de peso (mg) | Dureza (kg) | Tiempo de dispersión (seg) | Friabilidad (%) |
| Media | 467.76 | 6.87 | 47.18 | 1.38 |
| Lim Inf Esp | 444.00 | 4.00 | 0.00 | 0.00 |
| Lim Sup Esp | 491.00 | 8.50 | 180.00 | 4.00 |
| Lim Inf Control | 462.90 | 5.73 | 34.92 | 0.00 |
| Lim Sup Control | 472.62 | 8.01 | 59.44 | 3.01 |
| LIMITES PARA VALORES DE RANGOS | | | | |
| Media | 25.33 | 2.72 | 27.89 | -- |
| Lim Inf Control | 11.58 | 4.49 | 0.00 | -- |
| Lim Sup Control | 39.08 | 0.96 | 78.69 | -- |

Tabla G. Límites obtenidos para la presentación 1.

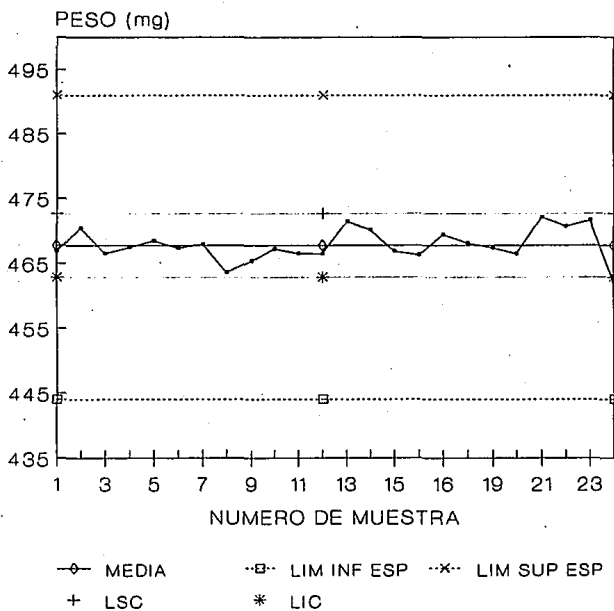
Las gráficas para variación de peso, dureza, tiempo de dispersión y friabilidad son la número VIII, IX, X y XI respectivamente.

Las gráficas de rangos son la XII, XIII y XIV.

VARIACION DE PESO

Carta de control de medias

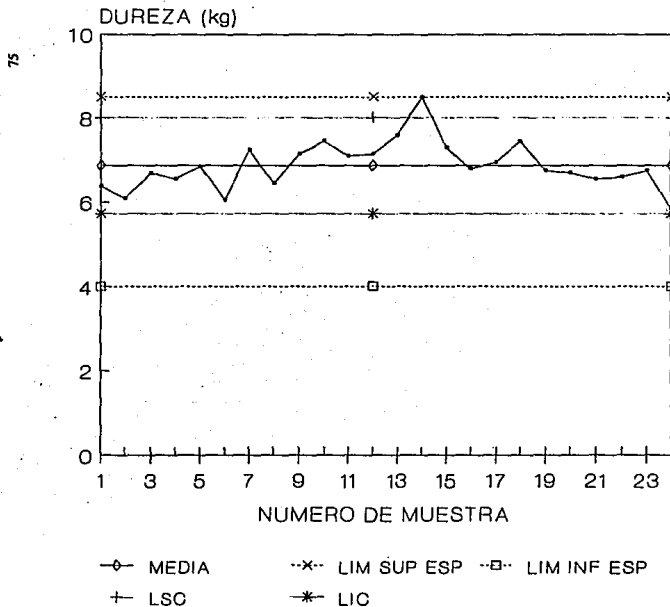
PRESENTACION 1



GRAFICA VIII

DUREZA

Carta de control de medias PRESENTACION 1

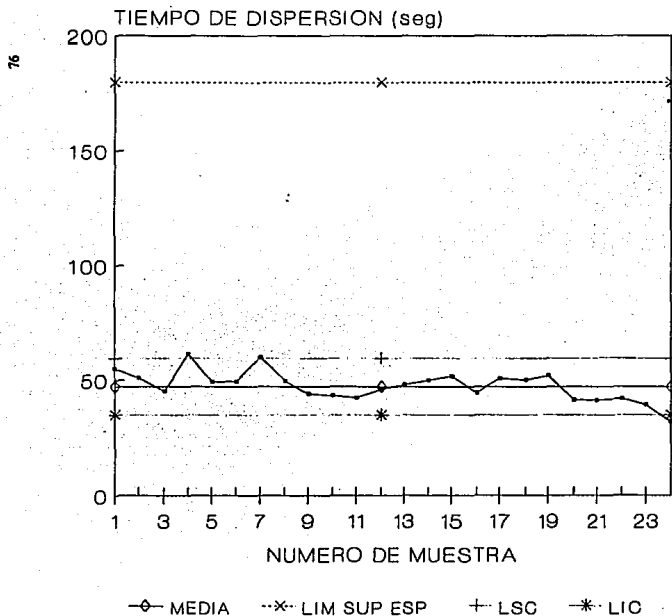


GRAFICA IX

TIEMPO DE DISPERSION

Carta de control de medias

PRESENTACION 1

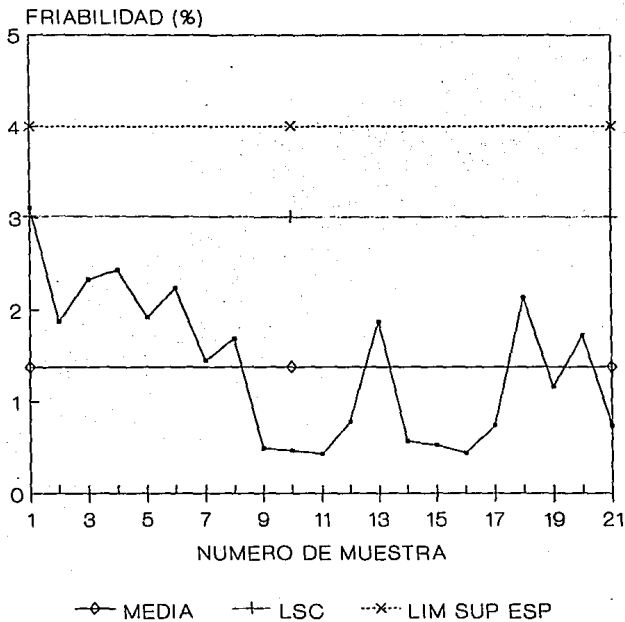


GRAFICA X

FRIABILIDAD

Carta de control de medias

PRESENTACION 1

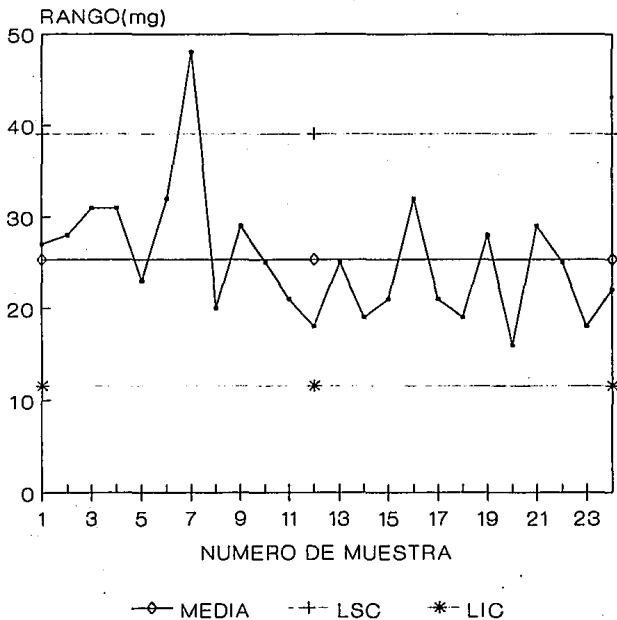


GRAFICA XI

VARIACION DE PESO

Carta de control de rangos

PRESENTACION 1

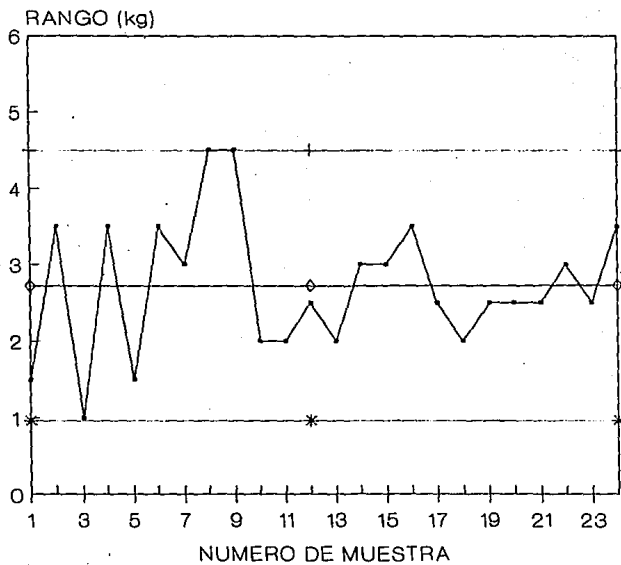


GRAFICA XII

DUREZA

Carta de control de rangos

PRESENTACION 1

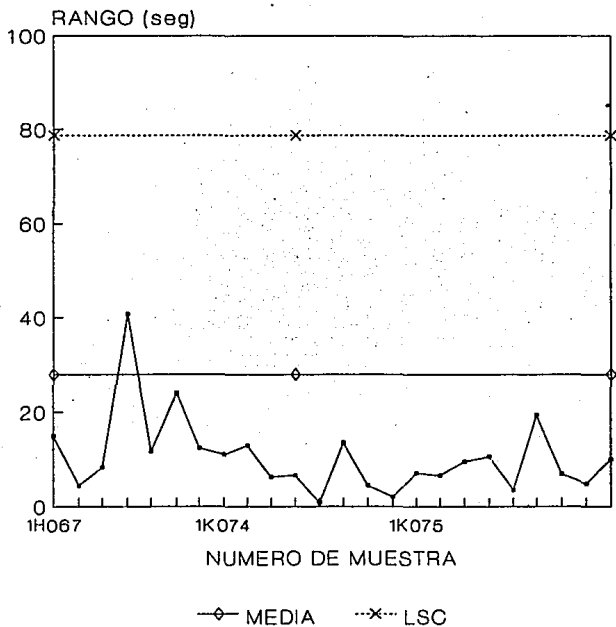


GRAFICA XIII

TIEMPO DE DISPERSION

Carta de control de rangos

PRESENTACION 1



GRAFICA XIV

2). PRESENTACION 2. Los resultados de la presentación 2 se encuentran divididos en dos, porque el tableteado se efectuó en 2 tableteadoras Manesty.

La tabla H presenta los resultados para valores promedio.

| PRESENTACION 2 | | | | |
|-------------------------------|------------------------|-------------|--|------|
| LIMITES PARA VALORES PROMEDIO | | | | |
| Límites | Variación de peso (mg) | Dureza (kg) | Tiempo de Friabilidad dispersión (seg) | (%) |
| MAQUINA 2 | | | | |
| Media | 776.30 | 8.98 | 47.23 | 3.18 |
| Lim Inf Esp | 741.00 | 4.00 | 0.00 | 0.00 |
| Lim Sup Esp | 819.00 | 8.50 | 180.00 | 4.00 |
| Lim Inf Control | 768.98 | 9.96 | 36.47 | 1.99 |
| Lim Sup Control | 783.63 | 8.00 | 58.00 | 4.40 |
| MAQUINA 3 | | | | |
| Media | 779.21 | 8.40 | 45.00 | 2.89 |
| Lim Inf Esp | 741.00 | 4.00 | 0.00 | 0.00 |
| Lim Sup Esp | 819.00 | 8.50 | 180.00 | 4.00 |
| Lim Inf Control | 769.29 | 6.37 | 27.14 | 1.88 |
| Lim Sup Control | 789.13 | 10.59 | 62.85 | 3.90 |

Tabla H. Límites obtenidos de valores promedio de la presentación 2.

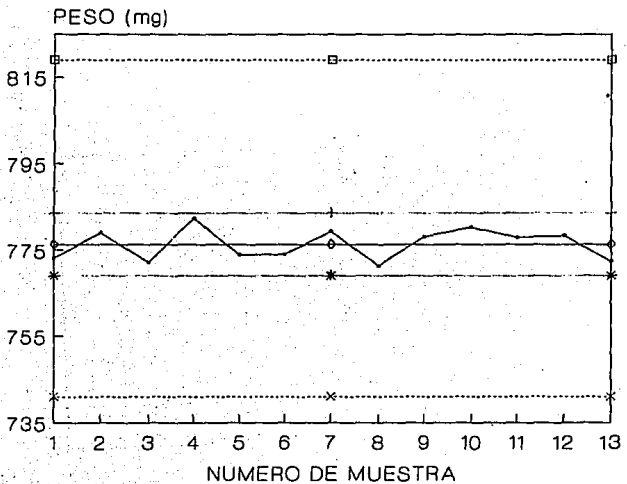
Las gráficas para variación de peso, dureza, tiempo de dispersión y friabilidad para valores promedio son la XV, XVI, XVII y XVIII respectivamente, éstas gráficas corresponden a los lotes 1 y 2, que fueron tableteados en la máquina 2.

Las gráficas XIX, XX, XXI y XXII representan a los tres lotes tableteados en la máquina 3.

VARIACION DE PESO

Carta de control de medias

PRESENTACION 2



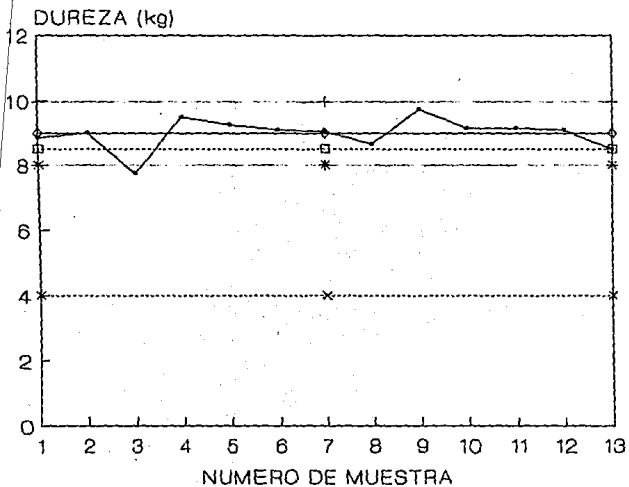
+ LSC * LIC ---□--- LIM SUP ESP
 ---x--- LIM INF ESP ○ MEDIA

LOTES 1 Y 2
 MAQUINA 2
 GRAFICA XV

DUREZA

Carta de control de medias

PRESENTACION 2

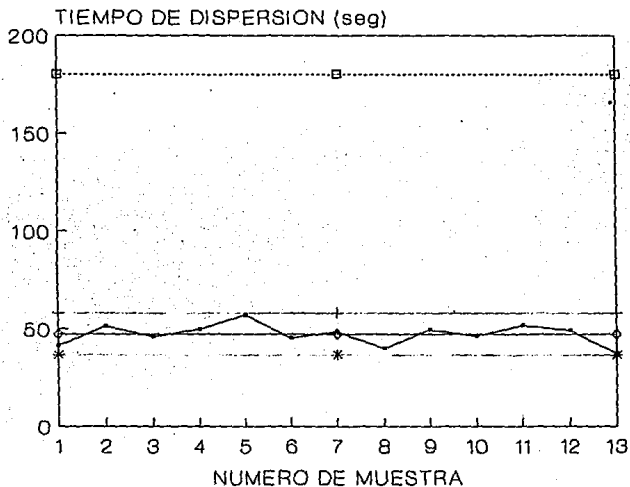


+ LSC * LIC -□- LIM SUP ESP
 -x- LIM INF ESP ◊ MEDIA

LOTES 1 Y 2
 MAQUINA 2
GRAFICA XVI

TIEMPO DE DISPERSION

Carta de control de medias
PRESENTACION 2



+ LSC

* LIC

---□--- LIM SUP ESP

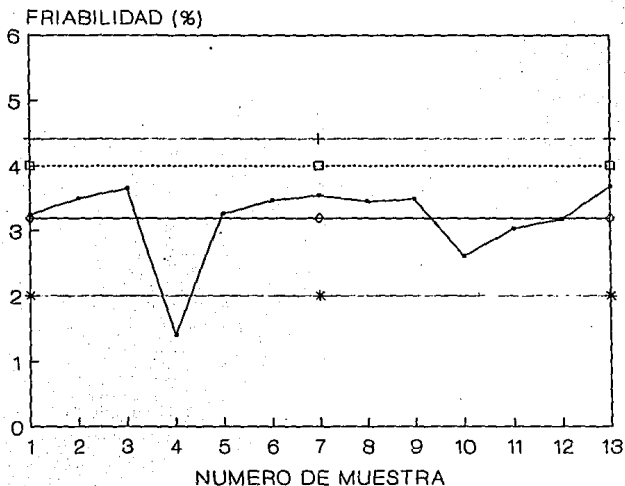
—◇— MEDIA

LOTES 1 Y 2
MAQUINA 2
GRAFICA XVII

FRIABILIDAD

Carta de control de medias

PRESENTACION 2



-+ LSC

* LIC

--□-- LIM SUP ESP

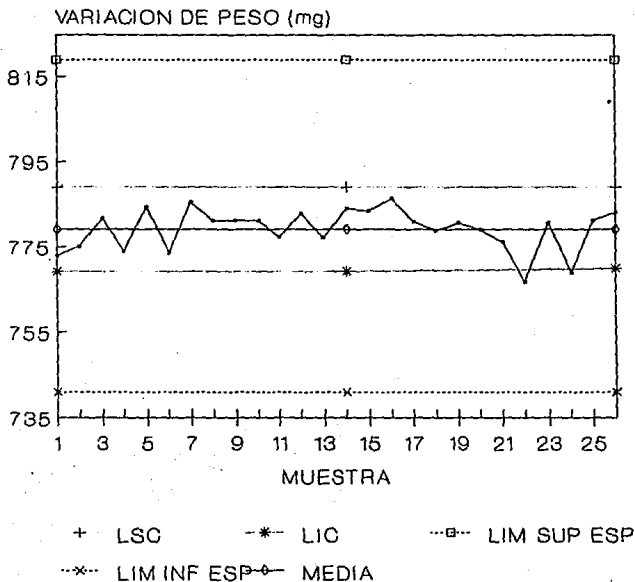
—◇— MEDIA

LOTES 1 Y 2
 MAQUINA 2
GRAFICA XVIII

VARIACION DE PESO

Carta de control de medias

PRESENTACION 2

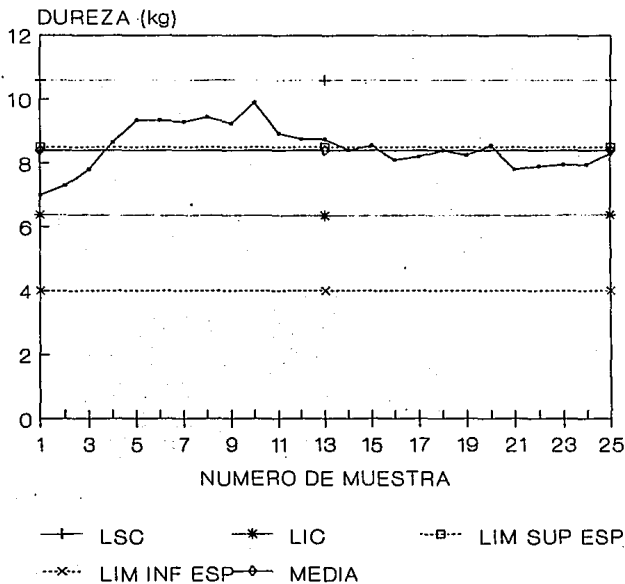


LOTES 1, 2 Y 3
MAQUINA 3
GRAFICA XIX

DUREZA

Carta de control de medias

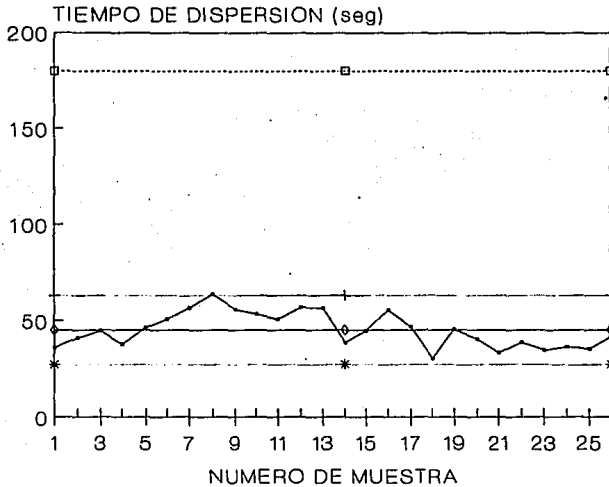
PRESENTACION 2



LOTES 1, 2 Y 3
 MAQUINA 3
GRAFICA XX

TIEMPO DE DISPERSION

Carta de control de medias
PRESENTACION 2



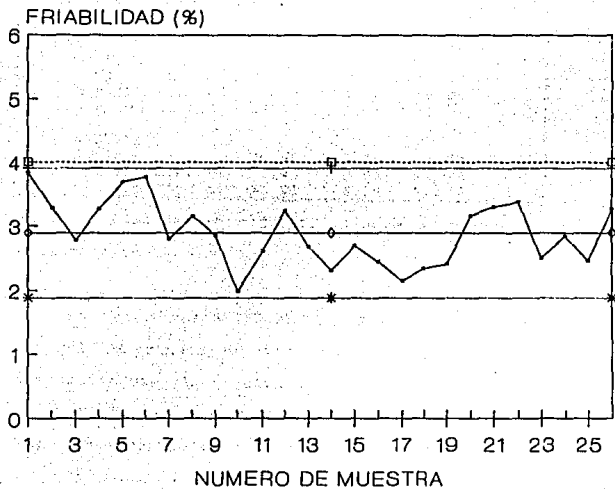
+ LSC * LIC
 ---□--- LIM SUP ESP -◇- MEDIA

LOTES 1, 2 Y 3
 MAQUINA 3
GRAFICA XXI

FRIABILIDAD

Carta de control de medias

PRESENTACION 2



—+— LSC

—*— LIC

---□--- LIM SUP ESP

—◇— MEDIA

LOTES 1, 2 Y 3
 MAQUINA 3
 GRAFICA XXII

La tabla I muestra los valores de rangos para la presentación 2, tableteados en la máquina 2 y 3.

| PRESENTACION 2 | | | |
|--------------------------------|------------------------|-------------|----------------------------|
| LIMITES PARA VALORES DE RANGOS | | | |
| Límites | Variación de peso (mg) | Dureza (kg) | Tiempo de dispersión (seg) |
| MAQUINA 2 | | | |
| Media | 34.61 | 3.38 | 10.26 |
| Lim Inf Control | 10.38 | 1.00 | 0.00 |
| Lim Sup Control | 58.84 | 5.76 | 31.97 |
| MAQUINA 3 | | | |
| Media | 30.42 | 3.14 | 9.08 |
| Lim Inf Control | 9.93 | 0.03 | 0.00 |
| Lim Sup Control | 50.91 | 6.24 | 26.24 |

Tabla I. Límites obtenidos de valores de rangos de la presentación 2.

Las gráficas XXIII, XXIV y XXV corresponden a la carta de control de rangos de variación de peso, dureza y tiempo de dispersión para la máquina 2.

Las gráficas XXVI, XXVII y XXVIII son de la máquina 3 para los mismos controles mencionados anteriormente.

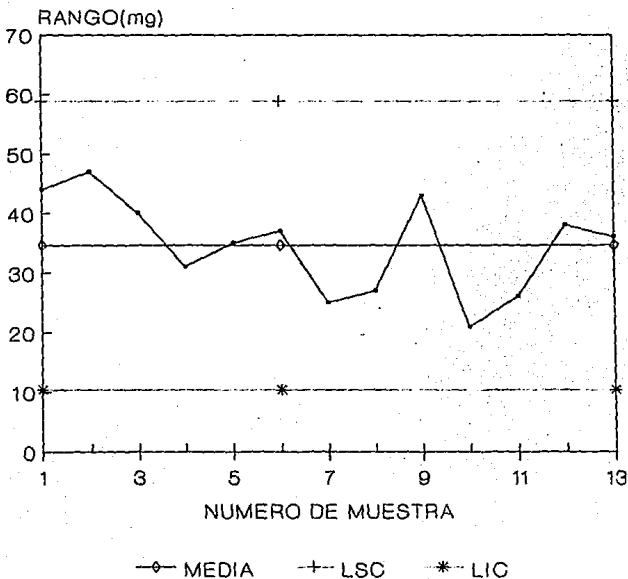
Se realizó la distribución de frecuencia de todos los valores obtenidos para variación de peso, dureza y tiempo de dispersión en ambas presentaciones.

Las gráficas para la presentación 1 son la XXIX, XXX y XXXI. En la presentación 2 se consideraron todos los datos de ambas máquinas, las gráficas correspondientes son la XXXII, XXXIII y XXXIV.

VARIACION DE PESO

Carta de control de rangos

PRESENTACION 2

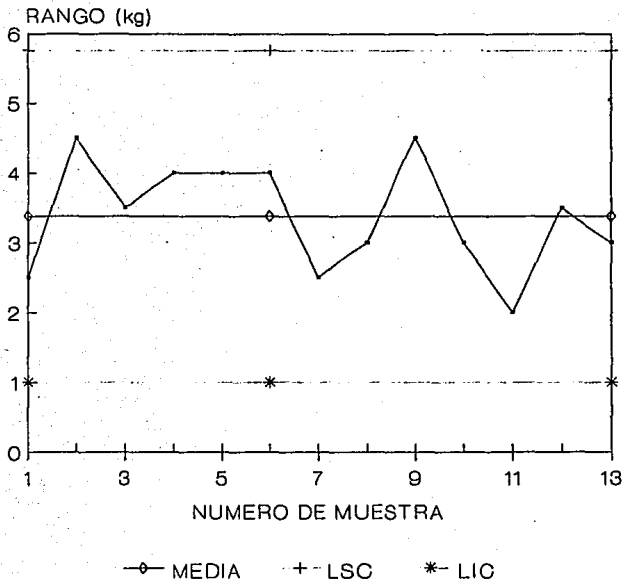


LOTES 1 Y 2
 MAQUINA 2
 GRAFICA XXIII

DUREZA

Carta de control de rangos

PRESENTACION 2

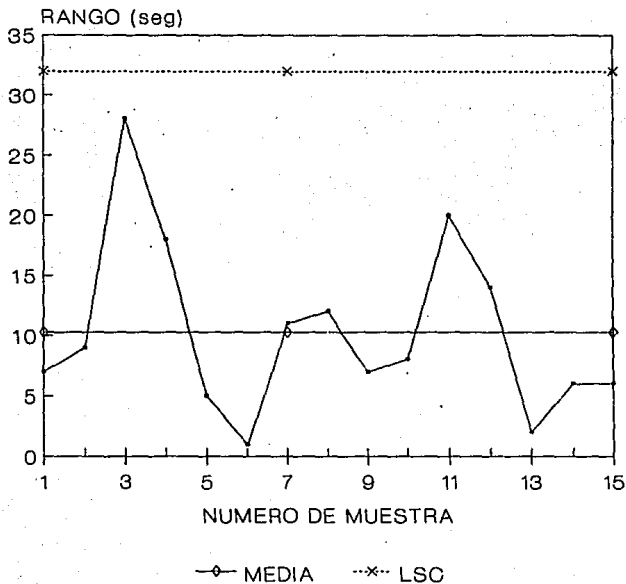


LOTES 1 Y 2
 MAQUINA 2
 GRAFICA XXIV

TIEMPO DE DISPERSION

Carta de control de rangos

PRESENTACION 2

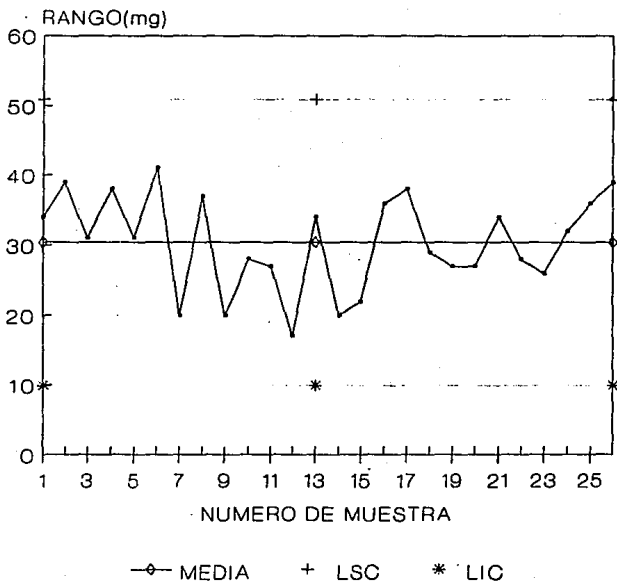


LOTES 1 Y 2
MAQUINA 2
GRAFICA XXV

VARIACION DE PESO

Carta de control de rangos

PRESENTACION 2

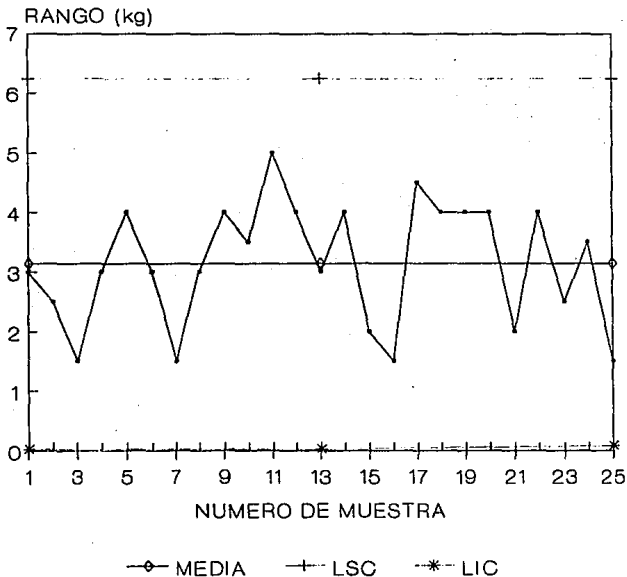


LOTES 1, 2 Y 3
 MAQUINA 3
 GRAFICA XXVI

DUREZA

Carta de control de rangos

PRESENTACION 2

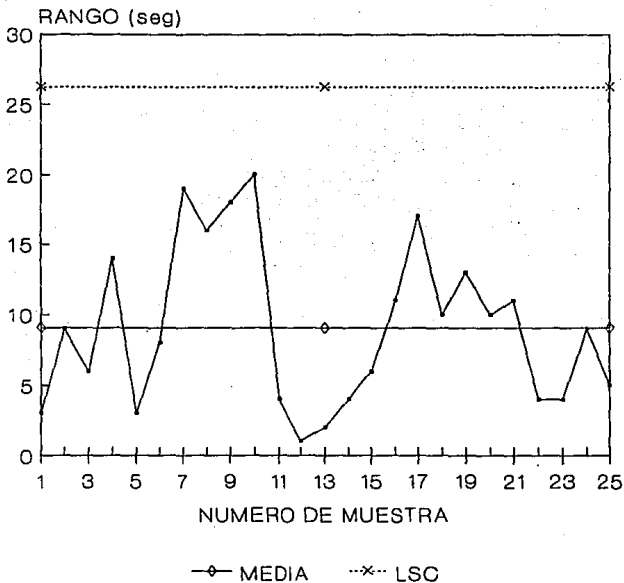


LOTES 1, 2 Y 3
 MAQUINA 3
GRAFICA XXVII

TIEMPO DE DISPERSION

Carta de control de rangos

PRESENTACION 2

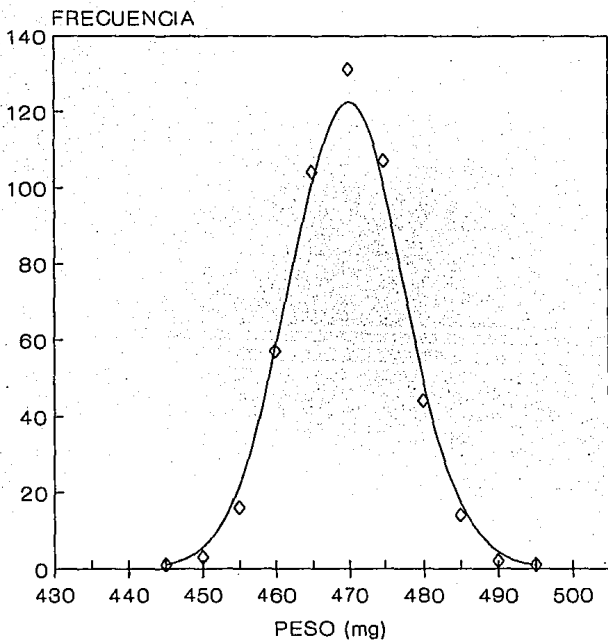


LOTES 1, 2 Y 3
 MAQUINA 3
 GRAFICA XXVIII

VARIACION DE PESO

DISTRIBUCION DE FRECUENCIAS

PRESENTACION 1

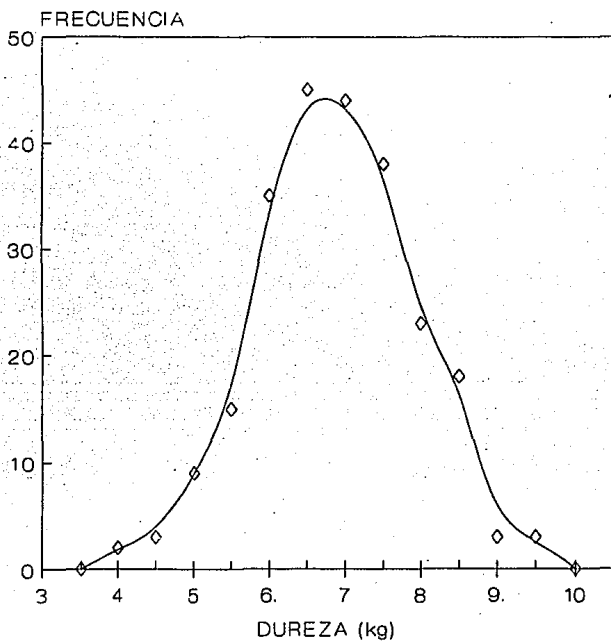


GRAFICA XXIX

DUREZA

DISTRIBUCION DE FRECUENCIAS

PRESENTACION 1

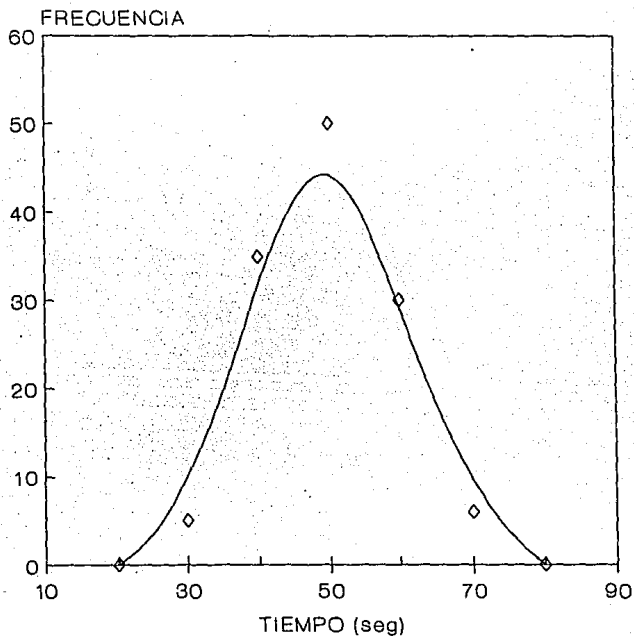


GRAFICA XXX

TIEMPO DE DISPERSION

DISTRIBUCION DE FRECUENCIAS

PRESENTACION 1

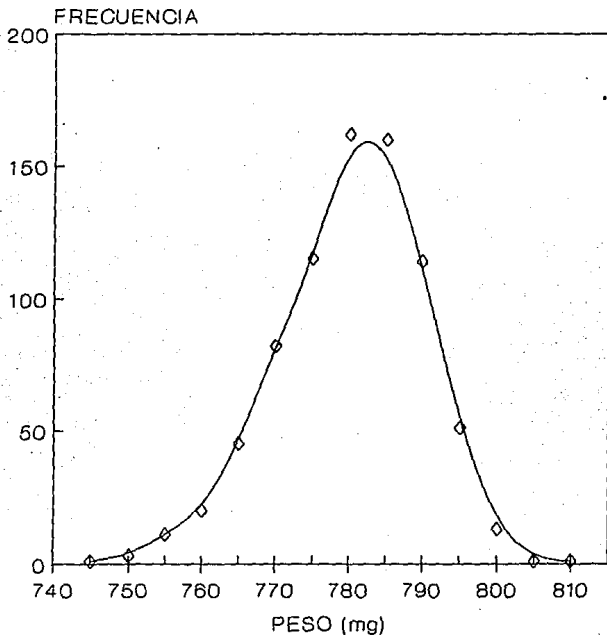


GRAFICA XXXI

VARIACION DE PESO

DISTRIBUCION DE FRECUENCIAS

PRESENTACION 2

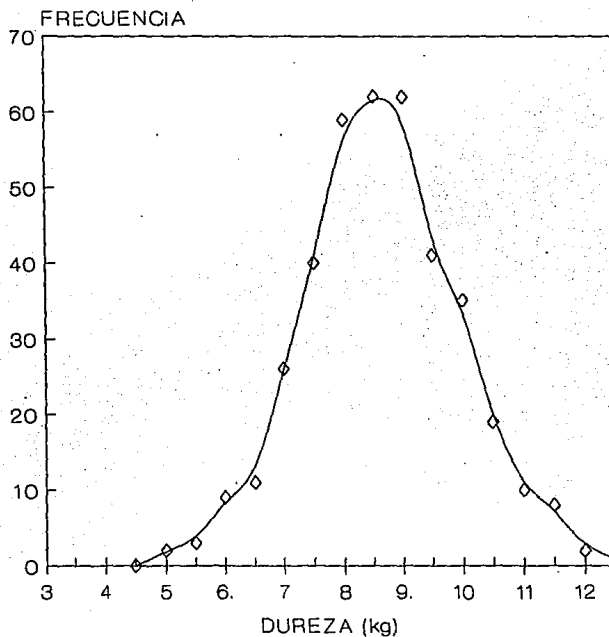


GRAFICA XXXII

DUREZA

DISTRIBUCION DE FRECUENCIAS

PRESENTACION 2

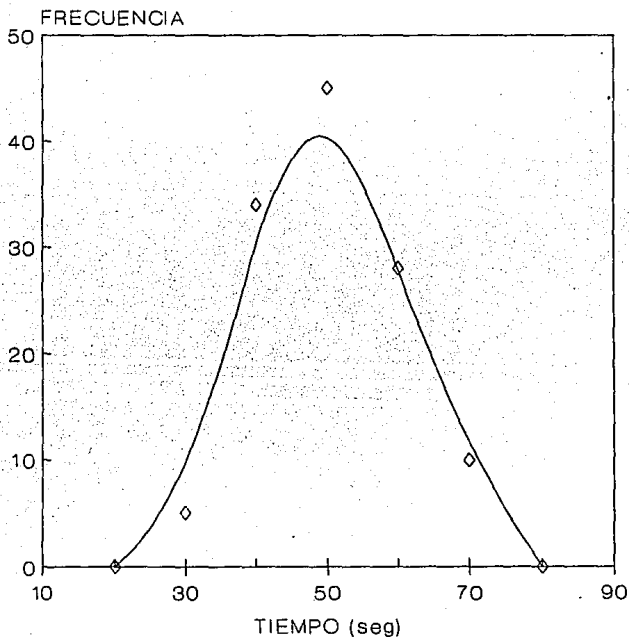


GRAFICA XXXIII

TIEMPO DE DISPERSION

DISTRIBUCION DE FRECUENCIAS

PRESENTACION 2



GRAFICA XXXIV

3. UNIFORMIDAD DE DOSIS. Los valores obtenidos de activo por unidad de dosis para los seis lotes monitoreados son los presentados en la tabla J.

| ACTIVO (%) / UNIDAD DE DOSIS | | | | | | |
|------------------------------|----------------|--------|--------|----------------|--------|--------|
| | PRESENTACION 1 | | | PRESENTACION 2 | | |
| | Lote 1 | Lote 2 | Lote 3 | Lote 1 | Lote 2 | Lote 3 |
| | 104.13 | 100.11 | 101.71 | 98.67 | 99.54 | 98.05 |
| | 101.48 | 100.28 | 101.13 | 98.60 | 97.23 | 98.29 |
| | 102.04 | 100.09 | 99.37 | 98.95 | 98.44 | 98.35 |
| | 103.41 | 100.30 | 100.47 | 96.05 | 96.98 | 99.17 |
| | 99.53 | 99.90 | 100.27 | 97.15 | 98.03 | 98.29 |
| | 100.57 | 99.17 | 101.86 | 95.98 | 98.16 | 98.94 |
| | 100.85 | 99.19 | 102.53 | 96.85 | 97.01 | 98.78 |
| | 103.71 | 101.48 | 97.61 | 98.40 | 97.91 | 98.55 |
| | 102.24 | 102.42 | 100.92 | 96.35 | 97.83 | 99.35 |
| | 100.68 | 102.21 | 99.87 | 97.90 | 96.82 | 99.38 |
| MEDIA | 101.86 | 100.51 | 100.57 | 97.49 | 97.79 | 98.71 |
| DESV STD | 1.52 | 1.14 | 1.41 | 1.15 | 0.83 | 0.47 |
| COEF. VAR. | 1.49 | 1.14 | 1.40 | 1.18 | 0.84 | 0.48 |

Tabla J. Uniformidad de dosis.

IX. DISCUSION DE RESULTADOS

Antes de iniciar el proceso de validación se efectuó un estudio previo de expedientes, de los cuales se revisaron 22 lotes escogidos al azar de cada presentación, así como los certificados de la materia prima empleada en su fabricación; de la revisión histórica se obtuvo:

- La dureza, el tiempo de dispersión, la friabilidad y la variación de peso los cuales estan dentro de control estadístico, pero muy cercanos los valores al límite superior.
- Para la friabilidad el límite superior de control es mayor que el valor de especificación, aún cuando los valores obtenidos en cada lote están dentro de control estadístico, existe la tendencia de aproximarse al límite de especificación.
- Las materias primas utilizadas en los lotes de fabricación cumplieron con las pruebas dándose por aprobadas, además los resultados eran semejantes al certificado del proveedor.
- Los equipos utilizados presentaban sus bitácoras de mantenimiento y se encontraban funcionando adecuadamente y las instalaciones eran adecuadas.

Después del estudio histórico se realizaron las pruebas en tres lotes de cada presentación.

Durante el tamizado se percibió que el tamaño de partícula para el principio activo, quedó retenido en un 50 % en el tamiz número 120 (abertura 125 mm), se recomienda que el tamaño de partícula se encuentre en mayor porcentaje en malla 100/120, para

evitar la formación de finos y perjudiquen éstos en el momento de tabletear.

En los resultados del tamizado de los lotes utilizados en la validación existe un tamaño de partícula menor al retenido en malla 100, la mayor proporción del tamaño del polvo está en malla 200. Por lo tanto, se debe realizar la granulación para provocar la aglomeración de los polvos, unificando el tamaño de partícula y no exista la laminación de la tableta.

En el estudio de secado se encontró que en la parte baja del horno existe una diferencia de temperatura considerable con respecto a los otros niveles, atribuyéndose a obstrucciones en las tuberías, posteriormente se limpiaron los conductos, lo que provocó que la temperatura fuera similar en los niveles. En los siguientes lotes se tomó la decisión de no colocar charolas para secar en el último nivel que presenta la temperatura menor.

Durante el estudio de mezclado se valoró el principio activo y el carbonato de calcio. En el análisis del principio activo se decidió que la cuantificación fuera al inicio y al final del tiempo de mezclado porque este se encuentra en mayor proporción en la mezcla; los resultados son aceptables, porque presentan un coeficiente de variación menor a 1.5 y están dentro de los límites.

El excipiente en menor proporción (ácido cítrico) no se valoró porque la técnica presentaba muchos problemas y no estaba validada. Por tal motivo se utilizó la valoración del carbonato de calcio como factor indicativo del mezclado. La técnica del carbonato de calcio se adaptó a un titulador automático para

disminuir el error de apreciación del vire de color por parte del analista. Se tomaron muestras de la orilla, superficie, parte media y fondo a diferentes tiempos; se obtuvo la desviación estándar y al coeficiente de variación como factor indicativo para establecer el tiempo de mezclado a 35 minutos.

Considerando que un proceso se encuentra en estado de control estadístico, cuando todos los puntos se localizan entre los límites de control y no toma ninguna forma particular, existe una anomalía en el proceso cuando algunos puntos se encuentran fuera de los límites además si 7 puntos están alineados consecutivamente en un lado de la línea central, suben o bajan.

Para buscar el límite superior e inferior de control se realizó mediante el valor promedio y \pm , dos desviaciones estándar para evitar mayor discrepancia en los valores y así pretender cerrar los límites especificados de la compañía garantizando un estricto control de producción.

Los resultados de tableado para la presentación 1 están dentro de control estadístico porque no rebasa los límites como también no existen tendencias, los límites de control de dureza están dentro de los límites de especificación porque existe la tendencia a dirigirse al nivel superior a consecuencia del tamaño de partícula y a la fuerza de compresión empleada; el tiempo de dispersión es aceptable y se encuentra dentro de control, la friabilidad es bastante aceptable debido a la fuerza de compresión que realiza la máquina fette, se distingue que estos valores disminuyen a medida que la máquina se ha ajustado.

Los resultados de la presentación 2 con respecto a la

variación de peso en la máquina 2 se encuentran dentro de control estadístico mientras que en la máquina 3, existen 2 valores que salen de los límites de control pero la desviación estándar es menor a 1.5, lo cual se atribuye al ajuste de la máquina 3 aún cuando estos valores están dentro de los límites de especificación. La dureza es mayor a los límites de especificación debido a la fuerza de compresión y a la cantidad de finos existentes en la mezcla claramente se nota una tendencia a desplazarse al límite superior. Referente al tiempo de dispersión y a la friabilidad, están dentro de los límites de especificación pero los valores son un poco altos y se atribuye a los valores de dureza. Relacionando los valores obtenidos con las gráficas la máquina 3 ocasiona mayor discrepancia y valores altos; por lo tanto se recomendó brindar mantenimiento a la máquina 3, porque provoca problemas en el ajuste.

Las gráficas de rangos no muestran tendencias ni anomalías cuando los valores son superiores e inferiores a los límites, pero se visualizan rangos amplios sobre todo en la dureza principalmente en la máquina 3 por el ajuste y la fuerza de compresión.

En la distribución de frecuencias de ambas presentaciones se puede considerar:

- La variación de peso muestra una distribución normal dentro de los límites de especificación y el mayor porcentaje está en 470 mg (presentación 1) y 780 mg (presentación 2).
- La amplitud de distribución para la dureza tiene valores desde 4 a 9.5 kg por lo que presenta una inclinación hacia los valores

superiores y existen valores fuera del límite superior, tal como se comprueba cuando la mayor cantidad de valores esta en 6.5 kg (presentación 1) y 8.5 (presentación 2).

- El tiempo de dispersión tiene una distribución normal pero los valores son altos, puede bajar este tiempo cuando los valores de dureza se disminuyan.

- La uniformidad de dosis en las tabletas es aceptable, los valores de coeficiente de variación son menores a 1.5.

Con los cambios realizados y sugeridos se volverán a monitorear tres lotes después de la transferencia del producto a otra planta; por lo tanto, este estudio ayudó a detectar los problemas existentes en el tableteado, identificar las partes críticas de cada operación unitaria, a determinar la capacidad del equipo, disminuir los tiempos de fabricación por medio de premezclas, disminuir el tiempo de mezclado y por lo tanto optimizar el proceso de fabricación para una posterior validación.

X. CONCLUSIONES

En el secado se encontró diferencias de temperatura en los distintos niveles del horno, por este motivo se dejó de poner charolas en el último nivel que presenta una temperatura menor a la del secado del material. La temperatura se mantiene constante después de las 10 horas, por lo tanto el tiempo para secar el excipiente es de 24 a 28 horas.

Después del tamizado de varios lotes de principio activo se concluyó que el tamaño de partícula fuera mayor y los lotes fluctuaran entre malla 100 y 120.

El mezclado se realiza en dos etapas, es decir, se utilizan las premezclas con la finalidad de disminuir los tiempos de fabricación y los componentes de menor proporción se encuentran distribuidos uniformemente en la mezcla. Se recomienda validar la técnica de ácido cítrico y realizar otro estudio de mezclado a la transferencia del producto. Los resultados de mezclado con el carbonato de calcio demuestran una diferencia menor en la desviación estándar a los 35 minutos de mezclado total, por lo tanto se considera como tiempo óptimo de mezclado 35 min.

Se debe realizar una precompresión para provocar la unión de las partículas, unificando el tamaño de partícula, evitando la formación de finos y fuerzas electrostáticas. Y de esta manera se evitarán problemas en el tableteado y se lograrán disminuir los valores de dureza.

La variación de peso muestra una distribución normal y los valores se encuentran dentro de los límites de control, por lo

tanto se pueden disminuir los límites de especificación que marca la compañía.

La presentación 1 tiene valores aceptables de dureza y los límites de control son menores a los de especificación.

La dureza en la presentación 2 tiene valores altos y algunos datos rebasan al límite superior de especificación, por lo tanto se deben considerar las sugerencias anteriores para disminuir estos valores en la tableta sin afectar la friabilidad, además de un mejor funcionamiento de la máquina 3 utilizada en la presentación 2.

El tiempo de dispersión para ambas presentaciones es mucho menor al de especificación.

La friabilidad en la presentación 1 es inferior a los límites de control, por lo tanto, la tableta no presenta problemas de laminación.

Las diferencias encontradas en la presentación 2 se debe a la utilización de la máquina 3 que tiene problemas en el ajuste y se muestra en las gráficas. Se recomienda dejar de utilizar la máquina hasta su completa reparación.

Con todos los valores obtenidos se realizó la distribución de frecuencias y presentan una distribución normal, los valores para la dureza reflejan que la curva se vea desplazada hacia el límite superior.

Al término del estudio se puede concluir que el proceso de fabricación se optimizó disminuyendo los tiempos de fabricación utilizando premezclas, estandarizando el tamaño de partícula del ácido acético salicílico, realizando una granulación seca,

localizando los puntos críticos y se proponen sugerencias para su posterior validación a la transferencia del producto a otra planta.

XI. BIBLIOGRAFIA

1. Code of Federal Regulations Good Manufacturing Practices, Food and Drug Administration, Part II, Friday 29, 1978, Part II, subpart F, Section 211.100.
2. Code of Federal Regulations, Title 21, Parts 200-299 Us. Government Printing Office, Washington, pag 75, April 1985.
3. Román, Fernando D. "Validación de procesos para productos farmacéuticos no estériles", Rev. Mex. Ciencias Farmacéuticas, 18 (3) 2-12 (1989).
4. Guideline on General Principles of Process Validation Working Draft Revised of Process Validation Working Draft Revised March 1984. Prepared by Center for Drugs & Biologics and Center for Devices & Radiological Health, Food and Drug Administration.
5. Guías generales de Validación. Dirección General de Control de Insumos para la Salud S.S.A.
6. Chapman C.G, "The Part Approach to Process Validation", Pharm. Technol., 8 (12) 22-26 (1984).
7. Chapman K.G, A Suggested Validation Lexicon Pharm. Technology, August, 1983.
8. Berry I, R. "Practical Process Validation of Pharmaceutical Products" Drug Cosmetic Ind., 139 (3) 36 (1986)
9. Berry I, R. "Process Validation" AUS View point-Mfg Chem. 54, (1) 34 (1983).
10. Loftus, B. Nash, P. "Pharmaceutical Process Validation" Vol 23, Ed. Marcel Dekker, Inc. USA. 1984, pp 1-15, 17-27.

11. Ishikawa, K. "Guide to Quality Control". 8a. ed. Asian Productivity Organization, 1983: p.p 76.
12. Ylla Catála, M. "Validación de procesos en la industria farmacéutica", Rev. Mex. de Ciencias Farmacéuticas. 21 (1) 17-23 (1990).
13. Grant E.L. "Statistical Quality Control". 3a ed. New York. Mc Graw Hill, 1964.
14. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 5a ed. México, 1988: p.p. 289, 290, 222-223.
15. Index Merck
16. Bevan John. "Fundamentos de Farmacología". 3a ed. México. Editorial Harla S.A, 1982: p.p.294-297.
17. Nonhebel G. "El secado de sólidos en la Industria Química". Barcelona. Editorial Reverte S.A, 1979: p.p. 9-42.
18. Lieberman, A., Lachman L. "The Theory and Practice of Industrial Pharmacy". Philadelphia. Lea &Febiger, 1986: p.p. 503-524.
19. Helman J. "Farmacotecnia Teoría y Práctica". Tomo IV. México. Cía Editorial Continental S.A. de C.V., 1982: p.p. 1147-1160.
20. Lieberman, A., Lachman L. "Pharmaceutical Dosage Forms Tablets". 2a ed. New York. Marcel Dekker Inc, 1990: p.p.285-287 (vol 1) 20-30, 51-55, 80-85 (vol 2).
21. Remington "Farmacia" 17a. ed. Editorial Médica Panamericana, 1987: p.p. 178-185.
22. Parrot, E. "Pharmaceutical Technology Fundamental Pharmaceutics". Minneapolis. Minn. Burgess Publishing

- Company, 1979: p.p.1-16.
23. Report "Solid-Solid Blending", Chemical Engineering A. Mc. Graw- Hill, Publication: p.p. 113-125.
 24. British Pharmacopea. Vol II. 1988: p.p. 893.
 25. Métodos Analíticos de Materias Primas, Planta Sanofi Coyoacán 1991.
 26. Métodos Analíticos de Producto Terminado, Planta Sanofi Coyoacán 1991.
 27. Protocolo de fabricación, Planta Sanofi Coyoacán, 1991.
 28. Devisé, B., "Mise au point d une technique d etude simplifiée d ecoulement des poudres destinées á la compression", Pharm. Acta Helv. 50 (12) 432-446 (1975).
 29. Edwards M, Charles. "Validation of Solid Dosage Forms the FDA View", Drug Development and Industrial Pharmacy. 15 (6&7) 1119-1133 (1989) .
 30. Ira, Berry R. "Process Validation: Practical Applications to Pharmaceutical Products", Drug Development and Industrial Pharmacy. 14 (2&3) 377-389 (1988).
 31. Lingnau, J. "Optimization and Validation of Manufacturing Processes", Drug Development and Industrial Pharmacy, 15 (6&7) 1029-1046 (1989).
 32. "Process Validation Concepts for Drug Products" PMA'S Validation Advisory Committe, Pharm Tech, 2 (9)78 (1985)
 33. Ylla Catalá M. "La validación, un reto actual normas para la práctica de una correcta validación" C.I.F, 2 (25) 1983.