



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLAN



FALLA DE ORIGEN

VALIDACION DE PROCESOS FARMACEUTICOS
DE COMPRIMIDOS A BASE DE METRONIDAZOL.

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA
P R E S E N T A ;
MARISOL ORTIZ CORDOVA

ASESORES:

Q. F. B. EFREN HERNANDEZ BALTAZAR
D. E. S. S. RODOLFO CRUZ RODRIGUEZ



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES

U. N. A. M.
FACULTAD DE ESTUDIOS
ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS CUAUTITLAN



Departamento de
Exámenes Profesionales

DR. JAIME KELLER TORRES
DIRECTOR DE LA FES-CUAUTITLAN
P R E S E N T E .

AT'N: Ing. Rafael Rodríguez Ceballos
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la F.E.S. - C.

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el trabajo de TESIS: Validación de Procesos Farmacéuticos de Comprimidos a Base de Metronidazol.

que presenta la pasante: Marisol Ortiz Córdova
con número de cuenta: 8530013-6 para obtener el TITULO de:
Química Farmacéutica Bióloga

Considerando que dicho trabajo cumple los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

A T E N T A M E N T E .
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"
Cuautitlan Izcalli, Edo. de Méx., a 22 de junio de 199 5

PRESIDENTE D.A.R. Juan José Díaz Esquivel

VOCAL D.E.S.S. Rodolfo Cruz Rodríguez

SECRETARIO Ing. Rafael Rodríguez Ceballos

1er. SUPLENTE L.A. Rosalía Meléndez Pérez

2do. SUPLENTE C.E.H. Rafael García Villalón

FALLA DE ORIGEN

DEDICATORIA.

A MIS QUERIDOS PADRES:

Por darme apoyo incondicional y este don tan preciado que es la VIDA.

A DIOS:

Por permitirme llegar hasta esta etapa de mi vida y por estar siempre dentro de mi.

AGRADECIMIENTOS.

A MIS PROFESORES : Por guiarme hacia el conocimiento.

A PEGY: Por que aunque no me entendias nada siempre me escuchaste.

A NORMIUX: Por tus consejos, ayuda, regaños ...

A JC: Por estar gran parte de tu tiempo conmigo.

A SMCE : Por que en el tiempo que hemos compartido me has ayudado y apoyado.

A todos ustedes GRACIAS de verdad por compartir momentos que son de una u otra forma únicos.

INDICE

	PAG.
I. Objetivos	...1
II. Introducción	...3
III. Generalidades	...6
III.1. Antecedentes (perspectiva historica)	...7
III.2. Definiciones	...10
III.3. Objetivos de la validación	...12
III.4. Beneficios de la validación de procesos	...13
III.5. Importancia de la validación de procesos	...13
III.6. Tipos de validación	...14
III.6.1. Validación Retrospectiva	...14
III.6.2. Validación Prospectiva	...15
III.6.3. Validación Concurrente	...16
III.6.4. Revalidación	...17
III.7. Prerequisitos para la validación	...20
III.8. Requisitos minimos para la validación de procesos...	20
III.9. Elementos de la validación	...21
III.10. Elementos de un protocolo de validación	...21
III.11. Calificación	...22
III.12. Organización	...29
III.13. Ventajas de la validación	...30
III.14. Limitaciones de la validación	...36
III.15. Validación de procesos de formas farmacéuticas sólidas no estériles.	...37

INDICE

	PAG
IV. Plan de Trabajo	...41
V. Verificación y calificación de instrumentos, instalaciones, materias primas y personal.	...43
V.1 Verificación de calibración de instrumentos	...44
V.2 Calificación de Instalaciones	...46
V.3 Calificación de Sistemas Críticos de Apoyo	...50
V.4 Calificación de Materias Primas	...52
V.5 Calificación del Personal	...57
VI. Parte experimental	...60
VI.1. Protocolo de calificación operacional y en instalación de equipos.	...62
VI.1.1 Calificación del Mezclador Diosna P250A	...64
VI.1.2 Calificación del Horno Glatt	...68
VI.1.3 Calificación del Mezclador Bicono	...72
VI.1.4 Calificación de la Tableteadora Killian	...74
VI.1.5 Calificación del Bombo Stokes	...76
VI.1.6 Resumen	...78
VII. Protocolo de Validación de Procesos	...79
VIII. Materiales y métodos	...87
VIII.1 Criterios de aceptación de Metronidazol 500mg	...91
VIII.2 Criterios de aceptación de Metronidazol 250mg	...92
IX. Resultados	...93
IX.1 Gráficas	...95
X. Análisis de resultados	...117
XI. Conclusiones	...123
XII. Anexos	...125
XII.1 Anexo I. Planos de las áreas de fabricación	...126
XII.2 Anexo II. Diagrama de obtención de agua desmineralizada.	...133
XII.3 Anexo III. Diagramas de los equipos	...135
XIII. Bibliografía	...141

FIGURAS

	PAG.
FIG.1 Validación Retrospectiva	.. 18
FIG.2 Validación Prospectiva	... 19
FIG.3 Calificación	... 28
FIG.4 Validación de Procesos	... 40

GRAFICAS

	PAG.
GRAF. 1. Carta de control para contenido de humedad (%) granulado de metronidazol 250mg.	... 95
GRAF. 2. Carta de control para contenido de humedad (%) granulado de metronidazol 500mg.	... 95
GRAF. 3. Carta de control para densidad compactada (g/ml) granulado de metronidazol 250mg.	... 96
GRAF. 4. Carta de control para densidad compactada (g/ml) granulado de metronidazol 500mg.	... 96
GRAF. 5. Carta de control para densidad aparente (g/ml) granulado de metronidazol 250mg.	... 97
GRAF. 6. Carta de control para densidad aparente (g/ml) granulado de metronidazol 500mg.	... 97
GRAF. 7. Carta de control para porosidad granulado de metronidazol 250mg.	... 98
GRAF. 8. Carta de control para porosidad granulado de metronidazol 500mg.	... 98
GRAF. 9. Carta de control para angulo de reposo granulado de metronidazol 250mg.	... 99
GRAF.10. Carta de control para angulo de reposo granulado de metronidazol 500mg.	... 99
GRAF.11. Carta de control para velocidad de flujo (g/seg) granulado de metronidazol 250mg.	..100
GRAF.12. Carta de control para velocidad de flujo (g/seg) granulado de metronidazol 500mg.	..100
GRAF.13. Carta de control para diámetro (mm) comprimidos de metronidazol sin recubrir 250mg.	..101
GRAF.14. Carta de control para diámetro (mm) comprimidos de metronidazol recubiertos 250mg.	..101
GRAF.15. Carta de control para diámetro (mm) comprimidos de metronidazol sin recubrir 500mg.	..102
GRAF.16. Carta de control para diámetro (mm) comprimidos de metronidazol recubierto 500mg.	..102
GRAF.17. Carta de control para espesor (mm) comprimidos de metronidazol sin recubrir 250mg.	..103
GRAF.18. Carta de control para espesor (mm) comprimidos de metronidazol recubiertos 250mg.	..103
GRAF.19. Carta de control para espesor (mm) comprimidos de metronidazol sin recubrir 500mg.	..104
GRAF.20. Carta de control para espesor (mm) comprimidos de metronidazol recubiertos 500mg.	..104

	PAG.
GRAF.21. Carta de control para dureza (Kp) comprimidos de metronidazol sin recubrir 250mg.	..105
GRAF.22. Carta de control para dureza (Kp) comprimidos de metronidazol recubiertos 250mg.	..105
GRAF.23. Carta de control para dureza (Kp) comprimidos de metronidazol sin recubrir 500mg.	..106
GRAF.24. Carta de control para dureza (Kp) comprimidos de metronidazol recubiertos 500mg.	..106
GRAF.25. Carta de control para friabilidad (%) comprimidos de metronidazol 250mg.	..107
GRAF.26. Carta de control para friabilidad (%) comprimidos de metronidazol 500mg.	..107
GRAF.27. Carta de control para peso promedio (mg) comprimidos de metronidazol sin recubrir 250 mg.	..108
GRAF.28. Carta de control para peso promedio (mg) comprimidos de metronidazol recubiertos 250 mg.	..108
GRAF.29. Carta de control para peso promedio (mg) comprimidos de metronidazol sin recubrir 500 mg.	..109
GRAF.30. Carta de control para peso promedio (mg) comprimidos de metronidazol recubiertos 500 mg.	..109
GRAF.31. Carta de control para tiempo de desintegracion (min) comprimidos de metronidazol sin recubrir 250 mg.	..110
GRAF.32. Carta de control para tiempo de desintegracion (min) comprimidos de metronidazol recubiertos 250 mg.	..110
GRAF.33. Carta de control para tiempo de desintegracion (min) comprimidos de metronidazol sin recubrir 500 mg.	..111
GRAF.34. Carta de control para tiempo de desintegracion (min) comprimidos de metronidazol recubiertos 500 mg.	..111
GRAF.35. Carta de control para disolución (%) comprimidos de metronidazol 250mg.	..112
GRAF.36. Carta de control para disolución (%) comprimidos de metronidazol 500mg.	..112
GRAF.37. Carta de control determinacion de principio activo comprimidos de metronidazol sin recubrir 250mg.	..113
GRAF.38. Carta de control determinacion de principio activo comprimidos de metronidazol recubiertos 250mg.	..113
GRAF.39. Carta de control determinacion de principio activo comprimidos de metronidazol sin recubrir 500mg.	..114
GRAF.40. Carta de control determinacion de principio activo comprimidos de metronidazol recubiertos 500mg.	..114
GRAF.41. Distribución de tamaño de partícula granulado de metronidazol 250mg.	..115
GRAF.42. Distribución de tamaño de partícula granulado de metronidazol 500mg.	..116

I.OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

- Llevar a cabo la validación del proceso de fabricación de comprimidos a base de metronidazol.

OBJETIVOS PARTICULARES

- Determinar las variables que afectan dicho proceso.
- Establecer la importancia que tiene el llevar a cabo la validación de este proceso farmacéutico.
- Determinar las ventajas que tiene el llevar a cabo la validación de este proceso farmacéutico.

II.INTRODUCCION

II. INTRODUCCION

El principal objetivo de un profesionista del área de las ciencias farmacéuticas relacionado con la manufactura de medicamentos, es el de entregar al consumidor productos de una calidad óptima.

Con el objeto de tener un producto de calidad, consistente lote a lote, se creo la validación de procesos, además de que la validación está implicada como un requisito que se deriva de la ley General de Salud y de las Buenas Prácticas de Manufactura (GMP's).

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

Las razones para validar los procesos son regulatorias y económicas; como lo menciona la FDA para la validación de procesos indica que "deben existir procedimientos escritos para producción y control de proceso diseñados para asegurar que los productos farmacéuticos poseen identidad, potencia, calidad y pureza indicado". Estos procedimientos escritos, incluyendo cualquier cambio, deben ser preparados por personal autorizado, revisados y aprobados por control de calidad. Cualquier desviación de los procedimientos escritos deberán registrarse y justificarse.

Un proceso validado es un proceso consistente. El proceso validado funciona dentro de ciertos límites, máximo y mínimo, los cuales fueron establecidos durante la validación.

Validación también es ahorrar tiempo, lo cual constituye un ahorro indirecto de costos. Con un proceso validado no hay necesidad de inventar la rueda de nuevo cada vez que haya cambio de personal o cambio de un producto a otro, o cambio de proceso. Esto es por que el proceso está bien documentado y se basa en principios científicos firmes, los cuales han sido muy bien pensados a través de la validación original la cual provee una fundamentación sólida sobre la cual se pueden pensar los cambios.

Un programa de validación no termina nunca, ya que es necesario seguir haciendo revalidaciones.

El tema central de este trabajo, es proporcionar los lineamientos a seguir para la validación del procesos de manufactura de un comprimido, y el objetivo principal es controlar la fabricación, obteniéndose un producto que sea confiable, reproducible y por lo tanto de calidad óptima.

III.GENERALIDADES

III. GENERALIDADES

III.1 ANTECEDENTES (PERSPECTIVA HISTORICA)

Los antecedentes históricos de un proceso de validación, se iniciaron en el año de 1906, cuando el gobierno de los Estados Unidos de America confirmó las denuncias de adulteración en el envasado de carnes, creando la Food and Drug Administration (FDA) con la finalidad de controlar los alimentos y medicamentos. (3)

Un libro llamado "The Jungle" de Upton Sinclair describía que las condiciones de empaque en la industria de alimentos en Chicago eran malas, esto trajo en consecuencia la reducción del consumo de alimentos al 50%.

El presidente TEODORO ROOSEVELT preocupado por estos eventos pidió al Congreso la creación de la primera acta de Alimentos y Medicamentos, la cual dio origen a la FDA. En esta primera acta se comunicó un claro mensaje: PREVENIR LA ADULTERACION.

Treina años más tarde, otro evento dramático consterno a la opinión pública y el Congreso respondió con la creación del acta de alimentos, Medicamentos y Cosméticos, en el año de 1938.

En ese tiempo, un farmacéutico en Tennesee cometió el error de usar Dietilenglicol altamente tóxico en un nuevo elixir de sulfanilamida, arrojando más de cien muertos. El nuevo mensaje fue JUSTIFICAR LA SEGURIDAD DEL PRODUCTO. (3)

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

El impacto ocasionado en la opinión pública acerca de los efectos secundarios de la Talidomida y las intoxicaciones originadas por contaminación cruzada durante el proceso de fabricación y acondicionamiento de Penicilina y Dietilestilbestrol originaron que en 1962, en el Congreso Americano aprobara las encomiendas Kefauver Harris al acta Drug and Cosmetic de la FDA y se promovieran las bases de las "Good Manufacturing Practices"(GMP's) que permiten conceptuar el rechazo de un medicamento si las condiciones de elaboración no son las mínimas aceptables. (3) (4)

En 1967 se solicitó a la Organización Mundial de la Salud (O.M.S.) el establecimiento de unas normas de fabricación y de control que garantizarán la seguridad del medicamento elaborado y se recomendó la aplicación de dichas normas a todos los países miembros de la Organización. (4)

A principios de 1970 la detección de contaminaciones bacterianas en algunas unidades de soluciones parenterales de gran volumen sometidas a un control de proceso de esterilización, y por otra parte, la falta de homogeneidad de contenido observando en cierto número de comprimidos de Digitoxina y Corticoesteroides, entre otros, evidenció que no bastaba con demostrar la seguridad del lote por el análisis representativo de la muestra final, sino que había que asegurar la calidad durante todo el proceso. (4)

En 1971 se estableció que las normas recomendadas de fabricación y control de calidad deberían desarrollarse para los nuevos productos, así como establecer Buenas Prácticas de Laboratorio. (4)

Finalmente, en 1976, la FDA propuso un nuevo conjunto de Reglas que fué llamado "Regulaciones de Buenas Prácticas de Manufactura" ó GMP's. Esto tomó tres años de audiencia pública como parte del proceso requerido para convertir las nuevas regulaciones en Leyes.

Cuando esto ocurrió finalmente en 1979, se declaró que el desacato a estas leyes podría representar un acto criminal perseguible. El antecedente de las GMP's en 1938 había sido tomado en cuenta y la FDA tuvo que probar en cada uno de los expedientes en el tribunal que los puntos señalados fueron analizados tratando de interpretar realmente lo que el congreso tenía en mente con el acta de la FD&C en 1938. Las nuevas GMP's dan a la FDA mucho más que una reforma de carácter regulatorio. (5)

Varios otros mensajes condujeron junto con esas nuevas regulaciones a un nuevo concepto: VALIDACION.

Así tenemos que de 1976 a 1979 se empiezan a validar los procesos de esterilización debido a la detección de contaminaciones microbianas en unidades de soluciones parenterales. (5)

Para el año de 1979 la FDA aclaró que también deberían de estar validados los procesos estériles, dos años más tarde se comienzan a validar los procedimientos de tratamientos de aguas. A partir de 1983 los procesos no asepticos empiezan a ser validados al igual a los sistemas relacionados a computadoras, como pueden apreciarse hoy en día la VALIDACION forma parte esencial de la industria farmacéutica.

III.2 DEFINICIONES

Existen varias definiciones de VALIDACION:

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

Según la SS (Secretaría de Salud): VALIDACION es el método científico que proporciona la evidencia documental, para demostrar la confiabilidad, reproducibilidad y efectividad de cualquier operación o proceso.

La palabra validación en la terminología farmacéutica ha sido definida universalmente. La definición dada por la FDA, además de ser ampliamente utilizada: La validación de procesos es un programa documentado que proporciona una gran seguridad de que un proceso específico, generará consistentemente un producto que cumpla con las especificaciones y atributos de calidad preestablecidos.
(9)(10)(11)

En 1980 se adoptó la definición publicada por la Federación Internationale Pharmaceutique (FIP). "La validación comprende la revisión sistemática de las instalaciones y de las etapas esenciales de trabajo en el desarrollo y producción, inclusive de los controles de los productos farmacéuticos, con el objetivo de asegurarse que pueden ser elaborados con seguridad y que son reproducidos con la calidad deseada si se observan los métodos establecidos de producción y control". La validación constituye un concepto general, que abarca todo el proceso de fabricación y control. (6)

A continuación se citan algunas otras definiciones importantes: (3) (5) (10)

CALIFICACION.

La validación de un proceso requiere la calificación de cada elemento importante del proceso, la importancia de cada elemento varía de proceso a proceso. En otras palabras la calificación consiste en la ejecución de pruebas que determinen si un componente de un proceso de manufactura posee los atributos requeridos para obtener un producto con la calidad especificada, evaluar las cualidades o características de todo aquello que pueda afectar la calidad de conformancia del producto. (por ejemplo: calificación de una tabletadora, de un secador, de un operario, de sistemas de aire, instalaciones, etc.)

RETO O DESAFIO.

Consiste en la ejecución de pruebas para determinar los límites de capacidad para un componente del proceso de manufactura.

CALIBRACION.

La calibración es el método científico que se usa para demostrar la precisión, reproducibilidad y exactitud de cualquier instrumento de medición de variables, comparando con un estándar de referencia.

PROTOCOLO DE VALIDACION.

Es un plan experimental concurrente o prospectivo, que cuando es efectuado, intenta producir una evidencia documentada de que el sistema ha sido validado.

PRACTICAS ADECUADAS DE MANUFACTURA.

Es un conjunto de normas y actividades relacionadas entre si destinadas a garantizar que los productos elaborados tengan y mantengan la identidad, puerza, concentración, potencia e inocuidad requeridas para su uso.

CERTIFICACION.

Es el método científico que empleando terminos de Ingeniería permite demostrar que un equipo o instalación física cumple satisfactoriamente los requerimientos mínimos establecidos por el fabricante, con el objeto de garantizar la reproducibilidad y efectividad de la operación del equipo o instalación física de referencia.

PRODUCCION O PROCESO DE MANUFACTURA.

Son todas las operaciones que intervienen en la elaboración de un medicamento. Se pueden agrupar de la siguiente manera:

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

- ACONDICIONAMIENTO. Todas las operaciones necesarias para envasar y empaçar el producto hasta llegar a la presentación final para su conservación, almacenamiento y distribución.

- NOM (Norma Oficial Mexicana)

- ISO 9000. Normas que fueron desarrolladas para el establecimiento y desarrollo de las relaciones de intercambio comerciales entre los países a nivel mundial; creadas por la International Standarization Organization.

III.3 OBJETIVOS DE LA VALIDACION

Los objetivos que persigue la validación de procesos farmacéuticos es demostrar que un procedimiento determinado, realizado bajo condiciones de producción o control apropiadas, conduce con seguridad a un producto que corresponde a las especificaciones establecidas. (6)

La validación representa una revisión sistemática del procedimiento de manufactura, las instalaciones mecánicas y de las condiciones de producción y control. (6)

III.4 BENEFICIOS DE LA VALIDACION DE PROCESOS

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

III.5 IMPORTANCIA DE LA VALIDACION DE PROCESOS

De un medicamento se espera que contenga los principios activos correctamente dosificados y los excipientes adecuados que faciliten su administración en la forma farmacéutica más conveniente. Esto se logra con la validación de procesos.

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

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

III.6 TIPOS DE VALIDACION

La validación puede clasificarse en:

- III.6.1. Validación Retrospectiva.
- III.6.2. Validación Prospectiva.
- III.6.3. Validación Concurrente.
- III.6.4. Revalidación.

III.6.1. VALIDACION RETROSPECTIVA. (ver figura 1)

Es la evidencia documentada basada en los datos acumulados de producción (datos históricos), análisis y control de que un producto que ya está siendo fabricado. (5)

La validación retrospectiva abarca las situaciones donde un producto se elabora sin proceso de documentación validado, depende de un registro adecuado de datos históricos de los procesos tales como: tiempo de mezclado, equipo utilizado, especificaciones, etc. (9)

Para que un producto sea considerado para la validación retrospectiva, se requiere que tenga un proceso estable, es decir, un proceso por el cual el método de manufactura permanece constante, es necesario haber trabajado durante un tiempo razonable bajo condiciones correctas de manufactura y tener completa la documentación correspondiente. (14)

Si tenemos la confianza de contar con información suficiente de por lo menos seis lotes del producto fabricado en las mismas condiciones, podemos proceder a efectuar la validación retrospectiva, de acuerdo con con la siguiente secuencia:

- 1) Diagrama de flujo.
- 2) Definición del tamaño de muestra.
- 3) Examen de registros.
- 4) Pruebas adicionales
- 5) Interpretación de resultados.

III.6.2. VALIDACION PROSPECTIVA. (Ver figura 2)

Es la evidencia documentada realizada antes de que el producto salga al mercado que demuestra que las operaciones se encuentran bajo control.

La validación prospectiva se refiere a comprobar que através de un proceso predeterminado se obtienen productos con la calidad diseñada.

La validación prospectiva es la parte integral de un programa cuidadosamente planeado y lógico del desarrollo de un producto o proceso. (7)

Para obtener el éxito completo, la validación prospectiva requiere de un programa planeado y organizado. La organización deberá tener definidas claramente las áreas de responsabilidad y de autoridad. (14)

Un programa efectivo de validación prospectiva deberá de estar apoyado por una documentación extensa generada desde el desarrollo del producto hasta la producción industrial, dándonos así la historia del producto lo más completa posible, dicha documentación lleva el nombre de documentación maestra la cual cuenta con reportes, procedimientos, protocolos, especificaciones, métodos analíticos y algunos otros documentos críticos pertenecientes a la formulación y el proceso, con lo cual se pueden fundamentar los aspectos del proceso del producto. (7) (14)

ELEMENTOS DE LA VALIDACION PROSPECTIVA

1. Características del producto.

Esto es las características medibles (especificaciones o atributos). (9)

- a. Físicas: Material extraño, peso, espesor, forma, color, etc.
- b. Químicas: Pureza del activo y productos de degradación, uniformidad de contenido.

c. Potencia: Tiempo de disolución el cual es usado como indicador de biodisponibilidad, desintegración.

d. Biológicos: Cuenta microbiana.

2. Aceptación del producto.

Basado en la uniformidad y consistencia de los atributos del proceso, sistema sobre bases estadísticas durante el desarrollo inicial y la fase de fabricación. (9)

3. Calibración del equipo.

Es un método que se usará para demostrar la precisión, reproducibilidad y exactitud de cualquier instrumento de medición de variables. (9)

4. Calificación de instalaciones.

Son las que nos permiten establecer que el equipo del proceso y de los sistemas auxiliares son capaces de operar consistentemente en los límites y tolerancias establecidas. (17)

5. Documentación.

Es necesario que los estudios de validación sean hechos de acuerdo a un protocolo escrito, puesto que un programa de validación debe ser documentado para su revisión. (9)

III.6.3 VALIDACION CONCURRENTE.

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

III.6.4. REVALIDACION

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

Según la Federación Internacional Farmaceutica (FIP), por lo general una revalidación es necesaria:

- En caso de modificación de la composición, del procedimiento o del tamaño del lote.
- En caso de cambiar de fabricante o de la calidad de las materias primas.
- En el caso de alteraciones en las instalaciones capaces de influir en el proceso.
- En caso de utilizar nuevas instalaciones.
- Cuando se modifican parámetros del proceso.
- Después de revisiones a fondo en máquinas y aparatos.
- Cuando se modifican los métodos de control.
- Y cuando así lo exijan los resultados de los controles en proceso y los controles finales. (16)

Se deben hacer revalidaciones periódicas aunque no cambien significativamente los procesos. Se hacen deliberadamente para buscar desviaciones imprevistas. (13)

CAMBIOS QUE AMERITAN REVALIDACION

1. Siempre que los resultados de control de calidad pongan en evidencia la necesidad de revalidar. (Resultados frecuentes en proceso con variación mayor a 2 desviaciones estándar).
2. Cambio de proveedor de materia prima.
3. Cambio de equipo o modificación significativa del equipo original.
4. Nuevo equipo y/o instalaciones.
5. Nuevas condiciones de operación.
6. Cambios en atributos o especificaciones del producto.
7. Cambios de formulación.

FIGURA 1
VALIDACION RETROSPECTIVA

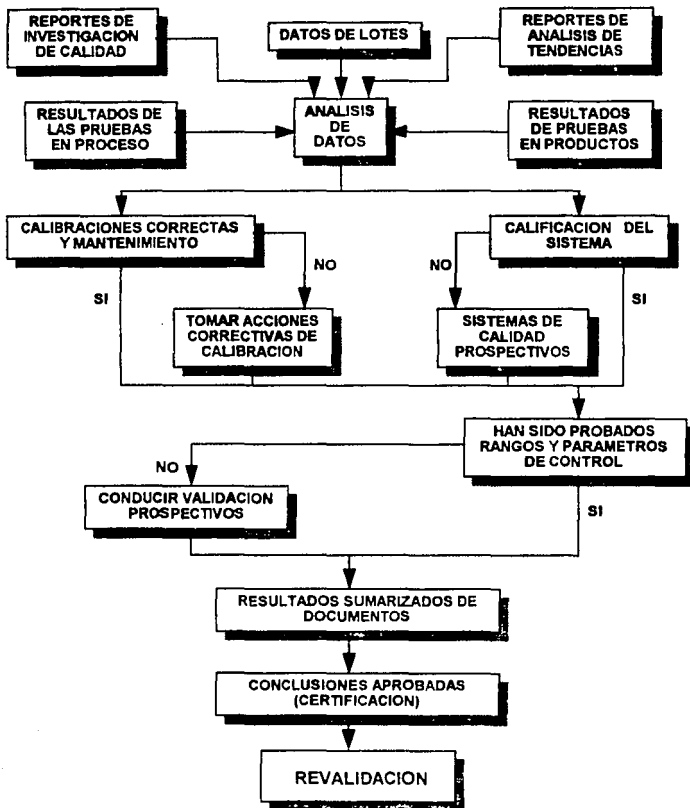
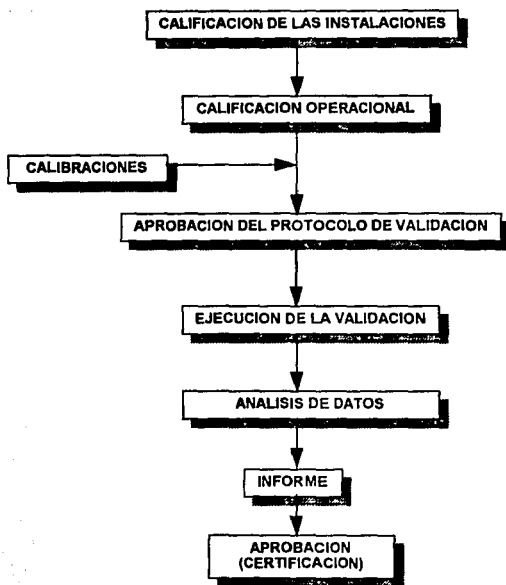


FIGURA 2
VALIDACION PROSPECTIVA



III.7 PREREQUISITOS PARA LA VALIDACION

Para iniciar efectivamente un programa de validación se requiere:

Contar con un comite de validaciones que se encargara de planear cual es el proyecto que se va a validar.

Además se deberá contar con personal calificado, para realizar pruebas a los equipos, procesos y sistemas involucrados en el proceso. Como es el caso de la CALIFICACION OPERACIONAL.

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

Se deberá establecer a si mismo cuales son los limites de aceptación en el proceso.

Se deberán simplificar los pasos a seguir en el proceso de manufactura que sean innecesarios.(12)

III.8 REQUISITOS MINIMOS PARA LA VALIDACION DE PROCESOS.

- Tener un sistema de GMP's en operación.
- Tener un conocimiento lo más amplio posible del fármaco considerado.
- Tener un equipo humano interdisciplinario preparado, capaz de determinar tanto las alternativas de validación como de preparar los procesos a seguir en cada caso particular.

III.9 ELEMENTOS DE LA VALIDACION

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

Este protocolo de validación, deberá ser elaborado por un equipo multidisciplinario de tal manera que represente las diferentes expectativas y perspectivas de cada uno, enfocados a lograr un objetivo final. (2) (8) (12)

Los protocolos pueden tener muchas formas diferentes, pero todos deben contener esencialmente la misma información

III.10 ELEMENTOS DE UN PROTOCOLO DE VALIDACION

1. Objetivos
2. Frecuencia y condiciones de revalidación
3. Antecedentes (referencias)
4. Prerequisitos (cumplimientos y anexos de calificación)
5. Descripción de la fórmula, técnica de manufactura y recomendaciones de seguridad.
6. Control de condiciones de operación críticas retardolas cuando sea posible.
7. Descripción de pruebas selectivas de productos en proceso y terminado y sus especificaciones.
8. Indicación de métodos de muestreo, inspección y análisis en cada etapa.
9. Responsables y aprobaciones.
10. Cartas de control para establecer límites. (13)

III.11 CALIFICACION

La validación de procesos requiere la calificación de cada uno de los elementos importantes en el proceso. La importancia relativa de un elemento puede variar de proceso a proceso. Algunos de los componentes considerados en un estudio de validación de procesos incluye: (16) (Ver figura 3)

- A. Procedimientos Analíticos de Prueba.
- B. Calibración de Instrumentos.
- C. Sistemas Críticos de Apoyo.
- D. Calificación de operadores.
- E. Calificación de Materias Primas y Material de Empaque.
- F. Equipo.
- G. Instalaciones.
- H. Procedimientos de Manufactura.
- I. Diseño del Producto.

A. PROCEDIMIENTOS ANALITICOS DE PRUEBA

Los procedimientos analíticos de prueba se emplean para determinar la potencia del ingrediente activo, niveles de impurezas o productos de degradación, etc. La calificación de un método analítico de prueba requiere demostración conveniente de su exactitud, precisión, especificidad, sensibilidad y linealidad del método. El criterio de aceptación depende del propósito del método. El ensayo de la potencia de un ingrediente activo deberá ser más preciso y exacto que la determinación de un producto de degradación. Los procedimientos analíticos de prueba se emplean en la calificación de otros componentes del proceso, por lo tanto su calificación será uno de los primeros trabajos realizados.

B. CALIBRACION DE INSTRUMENTOS

Un procedimiento farmacéutico emplea varias mediciones para controlar el proceso. La calibración de la medición es crítica para el proceso. Algunos equipos que necesitan calibración son termómetros, manómetros, medidores de humedad relativa, cronómetros, etc.

La calibración puede definirse como la comparación de una medida estándar o un instrumento que detecta, correlaciona, reporta y/o elimina por medio de ajustes automáticos cualquier variación en la exactitud del mismo.

Validación significa controlar variables. Una variable es la exactitud de la medición en equipos e instrumentos. Esta variable es controlada a través de la calibración. Algunos instrumentos de laboratorio que necesitan ser calibrados son las balanzas, espectrofotómetros, cromatógrafos, calculadoras, computadoras, pHmetros, etc.

C. SISTEMAS CRITICOS DE APOYO

Un sistema de apoyo es cualquier sistema general que la planta necesita para operar diariamente. Esto incluye sistemas de aire, electricidad, vacío para limpieza, abastecimiento de agua y otros. Para la validación nos preocupan los sistemas de apoyo críticos. Estos son sistemas que deben operar a un cierto nivel para mantener el nivel de calidad requerido del producto final. Es evidente, por ejemplo, que una inadecuada filtración de aire pueda originar una contaminación, especialmente en el caso de llenado estéril.

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

- a. Diseño
- b. Instalación y desafío
- c. Comprobación

a. Diseño.

Debe estar definido en la primera fase. Los datos técnicos de los componentes de un sistema por ejemplo: filtros deionizantes, compresores, válvulas, deben estar localizados, revisados e inventariados. Los planos de distribución de agua y sistemas de desagüe deben ser preparados. Cuando se está definiendo un sistema existente, es conveniente que las deficiencias que se van detectando sean corregidas (ejem. puntos muertos en las tuberías incorrectos, gradientes de presión, filtración inadecuada, etc.).

b. Instalación y Desafío.

La fase "b" implica asegurar que el sistema instalado funciona según se diseño y si es posible desafiar el sistema para asegurar que la respuesta de este es aceptable.

c. Comprobación.

Finalmente, el sistema debe ser comprobado a intervalos regulares para estar seguros de que sigue funcionando correctamente. por ejemplo, un filtro HEPA es generalmente desafiado usando la prueba de DOP (Prueba de integridad en filtros HEPA) y frecuentemente comprobado en busca de pérdidas con un contador de partículas.

D. CALIFICACION DEL OPERARIO O PERSONAL.

El operador es el componente más importante en un proceso, por ello, la calificación del operador mediante entrenamiento y experiencia es absolutamente esencial para el éxito del programa de validación en su totalidad.

Un operador que no esté entrenado puede invalidar el trabajo hecho y calificar otros componentes del proceso. El operador calificado debe estar entrenado en todos los aspectos: trabajo-técnica, supervisión, productividad, buenas prácticas de manufactura, etc.

Es importante en un programa de entrenamiento resaltar la necesidad de no hacer cambios en un proceso validado sin considerar las consecuencias del cambio; y por consiguiente, la necesidad de revalidar el proceso si el cambio es importante.

E. MATERIAS PRIMAS Y MATERIAL DE EMPAQUE

Materias Primas:

La calificación de materiales y materias primas implica el establecimiento de especificaciones para todos los parámetros críticos de estos materiales. Es importante hacer notar que las pruebas farmacopeicas rutinarias no constituyen un proceso de validación, pues no son suficientes para asegurar las materias primas de un producto, ya sea de la Farmacopea o las internas de la compañía.

Los proveedores deben ser calificados, la calificación del vendedor generalmente incluye el análisis de muestras y una visita de inspección a las instalaciones del proveedor.

Material de empaque:

Deberá ser adecuado para proteger el producto y que no se altere su estabilidad.

F. EQUIPO

La calificación del equipo comienza con el diseño o proceso de selección, seguido de la instalación y comprobación de que el equipo funciona como se desea. La calificación del equipo también requiere del desarrollo de procedimientos escritos que describan el correcto uso del equipo, la preparación de un programa de mantenimiento preventivo, la validación de los procedimientos de limpieza y el entrenamiento del personal que usa o supervisa el uso del equipo. Los procedimientos de limpieza deben demostrar que eliminan adecuadamente el producto anteriormente trabajado o los posibles residuos, dejando niveles aceptables.

Cada vez con mayor frecuencia, las computadoras se usan como equipo de control de proceso. Las computadoras se utilizan frecuentemente para controlar esterilizadores. La calificación de una computadora es en la mayoría de las veces similar a la de cualquier otro equipo del proceso.

G. INSTALACIONES

La calificación de una instalación incluye cuatro partes:

- a. Diseño
- b. Construcción
- c. Verificación
- d. Mantenimiento preventivo y comprobación

En el diseño o fase de planeación deberán considerarse el propósito del servicio, el producto o productos que van a fabricarse, los requerimientos de GMP's y eficiencia, así como el costo. Las superficies de las áreas especialmente en aquellas que son asépticas deberán diseñarse de manera que puedan sanitizarse fácilmente.

La fase de construcción requiere una supervisión cuidadosa para asegurar que todas las especificaciones se estén cumpliendo. El proceso de verificación de la construcción de los servicios deberá checar que se cumplan todos los requerimientos empezando con la construcción misma y terminando con la instalación y calificación del equipo y sus sistemas críticos

La fase de verificación deberá documentarse y de ser necesario se modificarán las especificaciones de diseño e ingeniería.

La última fase de calificación de una instalación consiste en el establecimiento de procedimientos de mantenimiento preventivo continuo, limpieza, saneamiento y monitoreo del medio ambiente.

H. PROCEDIMIENTOS DE MANUFACTURA

Existen varios procedimientos u operaciones de manufactura implicados para cada forma farmacéutica que necesitan ser calificados para validar el proceso completamente.

I DISEÑO DEL PRODUCTO

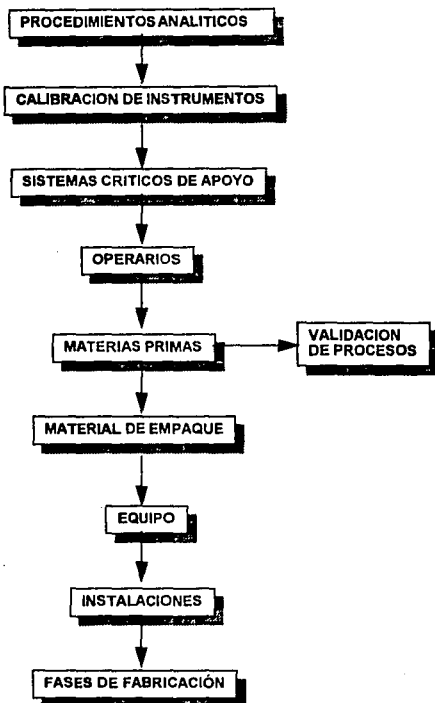
El diseño del producto consiste en la formulación, procedimiento básico de fabricación y especificaciones de control de calidad y metodología. Aunque el diseño del producto es responsabilidad de investigación y desarrollo, un producto mal diseñado puede hacer imposible la validación en el control del proceso.

Una vez que se han realizado todas las etapas anteriores, se deben diseñar los límites de operación y las especificaciones de producto en proceso, así como definir los procedimientos de manufactura tentativos a acompletar la documentación de producción.

Se debe proceder a la elaboración de lotes piloto estrictamente controlados y supervisados, lo que llevará una verificación de parámetros. Con tales características, así como los criterios de aceptación.

Una vez realizado lo anterior, se procedera a la prueba real del producto, a fin de poder asegurar que el proceso producirá en forma sistemática y reproducible productos de buena calidad; pero antes de las pruebas se deben elegir los métodos a emplear, los cuales deberán incluir métodos de operación del equipo, métodos de muestreo y métodos de cálculo según el criterio seleccionado para evaluar el funcionamiento; es decir que todo esto va a formar parte de lo que se llama PROTOCOLO DE VALIDACION.

FIGURA 3
CALIFICACIÓN



LA CALIFICACION DE CADA UNA DE LOS COMPONENTES DE UN PROCESO TIENE POR RESULTADO LA VALIDACION DEL PROCESO.

III.12 ORGANIZACION

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

La composición del grupo de validación dependerá de la variable del proceso a estudiar y la formación técnica del personal (está variará generalmente con el tamaño de la compañía). Normalmente están involucrados en el programa de validación de la planta las siguientes disciplinas:

- a. Control de calidad
 - análisis químico
 - análisis microbiológico
 - garantía de calidad
- b. Producción
- c. Ingeniería
- d. desarrollo de producto (investigación y desarrollo)

Otros departamentos que frecuentemente están involucrados son:

- a. Capacitación: para calificación del personal.
- b. Estadística: para diseño experimental y evaluación de datos .
- c. Seguridad.
- d. Compras: Calificación de proveedores de materiales (materias primas y material de acondicionamiento).
- e. Normas legales.

Ya que la validación de procesos es una operación de toda la planta, el programa es en última instancia responsabilidad del gerente de planta. Usualmente nombrará un coordinador de validación para dirigir el equipo y si la planta es pequeña el mismo se hará cargo de esta tarea.

El papel que desempeña investigación y desarrollo de productos es importante. Para un nuevo producto investigación y desarrollo suministrará a la planta lo siguiente:

- a. Un diseño de producto cuyos componentes (formulación, procedimientos de fabricación, metodología analítica y especificaciones de los materiales y del producto) hayan sido validados. El procedimiento de fabricación debe de ser validado por investigación y desarrollo al menos por un lote piloto.
- b. Identificación de las variables del producto y del proceso.
- c. Límites tentativos para estas variables. Los límites pueden ser modificados como resultado de los estudios del proceso de validación hecho en la planta, ya que muchos componentes del proceso serán diferentes de los utilizados en los estudios por investigación y desarrollo.
- d. Metodología para medir, comprobar y controlar las variables críticas.

El coordinador de la validación con la ayuda de su equipo establecerá el programa de calificación para cada componente del proceso a ser validado, se asegurará de que el programa sea ejecutado correctamente y en los tiempos previstos y coordinará la evaluación de los resultados obtenidos.

III.13 VENTAJAS DE LA VALIDACION

Las principales ventajas a obtener en un programa de validación: (16) (7) (8) (2)

- A. Reducción de costos.
- B. Optimización del proceso.
- C. Aseguramiento de calidad
- D. Cumplimiento de normas legales.

Con esto se obtiene una mayor utilidad desde el punto de vista económico y quizá se realiza un trabajo mejor si se miran los aspectos más positivos de la validación; es decir, aquellos aspectos que afectan a la línea base de la operación.

Ahora nos fijaremos en algunos beneficios potenciales que pueden ser esperados de una inversión en validación por parte de una compañía.

A. REDUCCION DE COSTOS.

La experiencia y conciencia han demostrado que un proceso validado es más eficiente y que produce menos reprocesos, rechazos, pérdidas o mermas, etc. pensando siempre como objetivo en la calidad del medicamento. (6)

Tradicionalmente los costos de calidad están divididos en:

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

1. Costos de Prevención.

Los costos controlados para prevenir y/o reducir costos son:

- Planificación de calidad.
- Sistema de aprobación de proveedores.
- Entrenamiento.
- Documentación (SOP's monografías)
- Mantenimiento preventivo.
- Calibración.
- Saneamiento.
- Validación del proceso.
- Auditoría del control de calidad y autoinspecciones.
- Revisión anual de los datos y análisis de tendencias.

2. Costos de Estimación.

Son los costos de inspección de los análisis y de la evaluación de la calidad, algunos ejemplos son:

- Inspección y ensayo de materias primas y material de acondicionamiento.
- Inspección y ensayo de material en proceso.
- Inspección y ensayo de productos terminados.
- Ensayos de estabildades.

3. Costos de Fallas Internas.

Son costos asociados con material no conforme, material que no cumple con los estándares de calidad y que aún está en posesión de la compañía, algunos ejemplos son:

- Rechazos.
- Reprocesos.
- Reinspecciones.
- Repetición de ensayos.
- Desechos, mermas
- Productos con problemas
- Selección y eliminación de materiales que no cumplen con el estándar.

4. Costos de Fallas Externas.

Son costos asociados con condiciones no conforme después de que el producto ha salido al mercado, algunos ejemplos de costos de fallas externas son:

- Retiro del producto del mercado "Recalls"
- Quejas
- Devoluciones debido a problemas relacionados con la calidad.

Mientras estos costos son altos, los costos de los ("recalls") pueden ser aún mayores. Consideremos el costo de los ("recalls"), reclamaciones y demandas legales.

Un "recall" puede arruinar un producto o una compañía ocasionándole un descenso en las ventas y por lo tanto en las utilidades.

Una validación de proceso es fundamentalmente una excelente práctica de negocios, aunque el cumplimiento de las disposiciones legales es importante, la principal razón para validar un proceso es garantizar la calidad a un costo reducido.

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

Es obvio que un procedimiento validado y controlado tal como lo hemos definido, ocasionará menos problemas internos, menos rechazos, reprocesos, re-análisis, re-inspecciones y mermas. La validación permite hacer el trabajo bien desde el principio y una sola vez; además un procedimiento controlado y científicamente

estudiados evita que los productos defectuosos sean enviados al cliente, por tanto, nada de "recalls" ni de reclamaciones.

B. OPTIMIZACION DE PROCESO

Quando un proceso es estudiado a fondo se encuentra inevitablemente alguna manera de optimizarlo. La optimización de un proceso para una máxima eficiencia dentro del estándar de calidad es una consecuencia de la validación. El diccionario define optimización como la mejor manera de ejecutar una actividad y añadiremos "al menor costo". La optimización de instalaciones, equipos, sistemas, materiales, etc. da como resultado un producto que cumple con las especificaciones de calidad al menor costo. Un personal entrenado y calificado es el elemento clave en cualquier proceso, teniendo así el mayor impacto en mejorar la eficiencia y la productividad. En este contexto el entrenamiento en GMP's (buenas prácticas de manufactura) no pueden separarse de un programa de entrenamiento total que incluya como hacer el trabajo correctamente, fácil y rápidamente.

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

- a. Tamaño de lote óptimo en relación a la responsabilidad de equipo, personal y tamaño de las instalaciones.
- b. Reducción de los tiempos de paro de maquinaria como consecuencia de un mantenimiento preventivo programado, basado a su vez en un profundo conocimiento del equipo y del proceso.
- c. Reducción de tiempos de esterilización como consecuencia de estudios de la carga biológica, validación y control de autoclave, etc.
- d. Reducción de tiempos de mezcla.
- e. Reducción de sobrellenado de líquidos conociendo los límites y posibilidades de equipo llenador.
- f. Procedimientos analíticos más exactos y más rápidos.
- g. Desarrollo de estándar para el proceso, mano de obra, equipo, rendimientos, etc. que conduzca a una mejor producción y distribución de los recursos.

- h. Mejores especificaciones para productos y componentes como resultado de cuestionar y desafiar las especificaciones mismas.
- i. Reducción de costos energéticos, por ejemplo termómetro y termostato debidamente calibrados, pueden evitar exceso de calentamiento de un tanque de almacenamiento de agua destilada, de una estufa, etc. que produciría un despilfarro de energía.

C. ASEGURAMIENTO DE CALIDAD

La validación es una extensión de los conceptos de garantía de calidad puesto que un estricto control del proceso es necesario para asegurar la calidad del producto y no es posible controlar adecuadamente un proceso sin conocer a fondo las posibilidades de ese proceso. (18)

En otras palabras, la validación y el control de proceso son el alma de las GMP's. Sin procesos validados y controlados es imposible producir productos de calidad de una manera consistente.

Los principios básicos del aseguramiento de la calidad que deben seguirse por un fabricante de medicamentos son:

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

(15)

Materias Primas y Material de Empaque:

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

Equipo e instalaciones:

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

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

Procedimientos:

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

Personal:

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

D. CUMPLIMIENTO DE NORMAS LEGALES

Para cumplir con las reglamentaciones de los organismos de regulación sanitaria, en los cuales se ve por los intereses de los clientes de la Industria Farmacéutica; además de que se cumple con la elaboración de manuales claramente escritos, actualizados sobre toda técnica, procedimiento o proceso efectuado en la industria farmacéutica, y de esta manera, tener toda operación bajo control y tener instrucciones escritas o de manufactura, mantenimiento y limpieza de equipo, de control de muestreo de materias primas, materiales de empaque, graneles, semiterminados y terminados. Estas regulaciones subrayan la necesidad de un programa que provea confianza y seguridad en el proceso. Esta confianza puede asegurarse y verificarse únicamente por la validación de procesos. El aseguramiento de calidad y las Buenas Prácticas de Manufactura deben manejarse conjuntamente y no de manera aislada, ya que forman parte de un solo contexto.

III.14 LIMITACIONES DE LA VALIDACION

No existen limitaciones inherentes al concepto de validación relativa a su capacidad para asegurar la calidad y reducir costos, pero observando el lado práctico la validación no es remedio total. Algunas de las limitaciones prácticas son: la gente, disponibilidad de servicios, equipos, costos y tecnología inadecuada

Un proceso validado, funcionalmente hablando requiere que la gente u operarios siga los procedimientos escritos y haga su trabajo concienzudamente y sin error, sin modificar el sistema. El factor humano que afecta la calidad del producto y productividad no se debe a los operarios, sino generalmente a deficiencias de supervisores o directivos, por no proveer, por ejemplo, al operario de las herramientas adecuadas para hacer su trabajo y controlar el proceso.

Todo esto nos lleva a considerar los costos involucrados en la validación de procesos.

Existe un elevado costo a nivel desarrollo para establecer atributos y especificaciones del producto, determinar el proceso y equipo y evaluar los procesos en condiciones críticas (reto o desafío), todo esto ajustandonos a la capacidad financiera de la empresa.

El entrenamiento y capacitación del personal involucra un costo moderado. La necesidad de contar con asesoría especializada de alto nivel no siempre es posible; ya que esto implica un costo elevado.

III.15 VALIDACION DE PROCESOS DE FORMAS FARMACEUTICAS SOLIDAS NO ESTERILES

Dentro de la industria farmacéutica, una de las etapas de mayor importancia en la fabricación de medicamentos, es el proceso de validación, ya que mediante el se determinan las variables por controlar, con el objeto de garantizar la fabricación consistente de un producto. (8) (Ver figura 4)

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

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

MEDICION Y ESPECIFICACION DE LAS VARIABLES DEL PROCESO

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

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

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

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

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

CONSIDERACIONES SOBRE LAS CARACTERISTICAS DE LOS PRODUCTOS SOLIDOS.

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

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

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

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

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

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

Se deben separar los nuevos productos de los ya existentes.

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

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

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

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

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

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

Se evaluarán los sistemas críticos.

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

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

VALIDACION DE PROCESOS

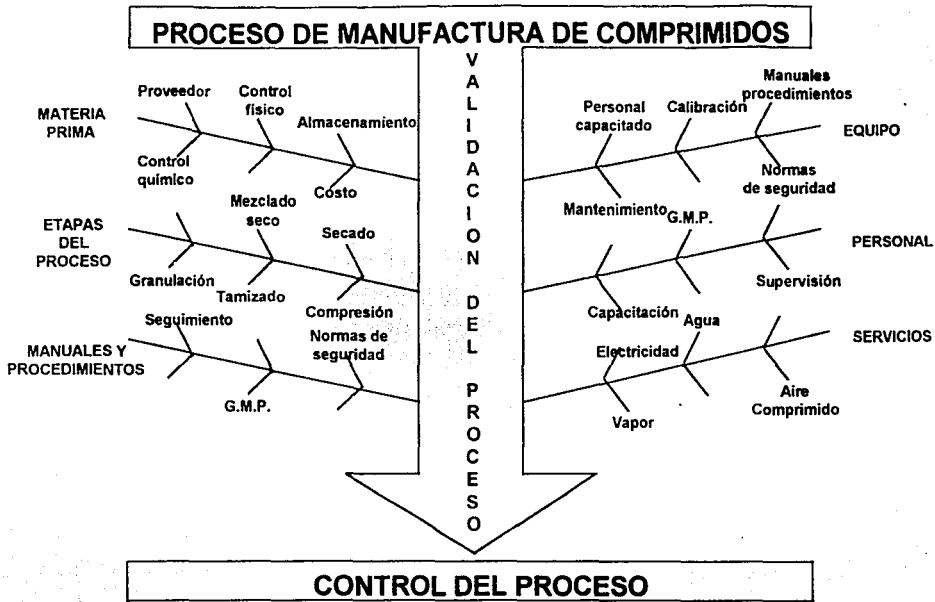


FIGURA 4

IV. PLAN DE TRABAJO

IV. PLAN DE TRABAJO

El plan de trabajo a realizar comprende los siguientes aspectos:

1. Realizar una revisión bibliografica del tema.
2. Recopilar toda la información concerniente al proceso y a los equipos de manufactura (manuales, procedimientos de operación estándar).
3. Realizar diagramas de flujo del proceso para establecer los parámetros críticos que se tomarán en cuenta en cada etapa del proceso.
4. Verificación de la calibración de instrumentos
5. Verificación de la calificación de instalaciones.
6. Verificación de la calificación de los sistemas críticos de apoyo.
7. Verificación de la calificación de materias primas.
8. Verificación de la calificación del personal.
9. Verificación de la calificación de equipos.
 - Revisión de los manuales de operación de los equipos.
 - Elaboración del protocolos para la calificación operacional y en instalación.
 - Formas para la calificación operacional de equipos.
10. Calificación de fases de fabricación.
 - Elaboración del protocolo de validación.
 - Realización de pruebas para las fases de fabricación.
 - Tratamiento estadístico de datos obtenidos.
11. Análisis de Resultados.
12. Conclusiones.

**V. VERIFICACION DE LA
CALIFICACION DE INSTRUMENTOS,
INSTALACIONES Y PERSONAL.**

V. VERIFICACION DE LA CALIFICACION DE INSTRUMENTOS, INSTALACIONES Y PERSONAL.

V.1 VERIFICACION DE LA CALIBRACION DE INSTRUMENTOS

Para realizar una validación se debe determinar si un componente de un proceso de manufactura posee los atributos requeridos para obtener la calidad deseada del producto, para esto debemos contar con instrumentos debidamente calibrados ya que basaremos nuestros resultados obtenidos en estos.

Los instrumentos a los que nos referimos son todos los de medición que se utilizan dentro de la validación de procesos.

A continuación se enlistan los instrumentos calibrados:

INSTRUMENTO	PERIODO DE REVISION	CALIBRACION
Balanzas analíticas	diario	Depto. de C.C.
	mensual	Servicio externo.
	anual	SECOFI.
Báscula	anual	Depto. de metrologia.
	semestral	Servicio externo.
	anual	SECOFI.
Psicrómetros	semestral	Servicio externo.
	anual	SECOFI.
	anual	Depto. de metrologia.
Friabilizador	Bimestral	Depto. de C.C.

INSTRUMENTO	PERIODO DE REVISION	CALIBRACION
Termómetros	Trimestral anual	Depto. de C.C. SECOFI.
Desintegrador de tabletas	Semestral anual	Depto. de C.C. SECOFI
Durómetro	Semestral anual	Depto. de producción SECOFI.
Disolutor	Semestral anual	Depto. C.C. SECOFI.
Espectrofotó- metro	Mensual semestral anual	Depto. de C.C. Servicio externo. SECOFI

Realizada la calibración de instrumentos se emite un reporte por validación de procesos y de ser necesario se realizan las correcciones oportunas para cada instrumento.

Los certificados oficiales y reportes de servicio externo se anexan al reporte de validación.

V.2 CALIFICACION DE INSTALACIONES.

Para realizar la calificación de instalaciones se tomo como base las guías de Buenas Prácticas de Manufactura, las cuales tienen algunas consideraciones tales como:

a) Los pisos, muros y techos de las áreas de fabricación, serán lisos y estarán contruidos de material que no desprenda polvo, que sea impermeable y sin grietas; en áreas estériles las uniones entre pisos, paredes y techos serán redondeadas.

b) Habrá áreas específicas para las diferentes etapas de fabricación, tomando en cuenta la compatibilidad de estas operaciones con otras que pueden llevarse acabo en el mismo local o entre otros locales adyacentes.

c) Habrá separación física entre áreas de almacenes, producción y laboratorio de análisis.

d) Las instalaciones destinadas para la residencia de animales de laboratorio o bioterios se aislarán de las áreas de producción.

En relación a la iluminación y ventilación, los locales estarán iluminados y ventilados en forma efectiva y tendrán, en caso de que los procesos lo requieran, control de aire, de polvos, de humedad y de temperatura.

En áreas de fabricación:

a) Deberán de ser del tamaño adecuado y contar con los servicios requeridos.

b) El conjunto de áreas de fabricación tendrán espacio suficiente para facilitar el flujo de materiales.

c) En caso de ser necesario se adoptará las medidas de seguridad requeridas.

En relación a las tuberías y cañerías:

- a) Deberán estar fijas y adecuadamente identificadas respecto al material que conducen.
- b) Los drenajes serán de tamaño adecuado y si están conectados a directamente a una coladera o alcantarilla habrá una salida de aire, una trampa o algún dispositivo mecánico que evite el sifoneo.
- c) Cualquier canal abierto será poco profundo para facilitar su limpieza.

También es importante considerar que la Secretaría de Salud nos menciona en el reglamento de laboratorios de Medicamentos con fecha del 5 de enero de 1982 lo siguiente:

"Artículo 5o. Las fábricas de materias primas y de Medicamentos, así como los laboratorios deberán reunir los siguientes requisitos:

- I. Los locales de dimensiones e instalaciones adecuadas.
- II. Pisos de material impermeable o impermeabilizado.
- III. Muros de superficie lisa, construidos, revestidos o pintados de piso a techo con materiales impermeables o impermeabilizados.
- IV. Techos con superficie lisa y unida...
- V. Agua potable...
- VI. Iluminación Natural...
- VII. Ventilación apropiada..."

Después de consultar las características que deben tener las instalaciones para su calificación, se elaboraron "CHECK LIST" (listas para verificar la buena estructura, funcionamiento y mantenimiento de algún parámetro de validación) por medio de los cuales se detectaron fallas y posteriormente se corrigieron.

En el ANEXO I se encuentran los planos de cada área involucrada en el proceso de fabricación de tabletas.

A continuación una breve descripción y comentarios de las instalaciones y áreas en general:

Los pisos son de loseta pulida color crema. Los muros son de tabicón y yeso, pintados con pintura epóxica color crema acabado liso. Algunos muros son de tablaroca y pintados con pintura epóxica color crema. Los techos son de falso plafón de tablaroca y pintados con pintura epóxica blanca.

Las uniones de pisos y muros cuentan con esquinas redondeadas y lisas para poder realizar una fácil limpieza y evitar contaminación microbiológica.

AREA DE PESADO. En esta área se cuenta con dos balanzas, una de 4Kg y otra de 120Kg de capacidad, integradas al sistema Epson, el cual es un sistema computarizado para mejor control en el pesaje; también se cuenta con un área para almacenar ordenes surtidas. Se cuentan con controles ambientales de temperatura y humedad relativa, mediante el uso de higrómetros, llevando sus respectivos registros en bitácoras. En general el sistema de extracción es suficiente en estas áreas. Se cuenta con procedimientos estandares de operación actualizados.

AREA DE GRANULADO Y MEZCLADO. Aquí se tiene un sistema de extracción suficiente, la distribución del área permite tener un orden y limpieza adecuados. Se realizan controles de temperatura y humedad relativa, llevando bitácora de registros. En estas áreas se cuenta con los procedimientos de fabricación correspondientes al producto que se fabrica. Los procedimientos estandares de operación se encuentran actualizados y en el área indicada. El área de granulados cuenta con presión negativa para retirar los excedentes de polvos.

AREA DE TABLETEADO. Cuenta con cuatro cubículos para realizar el tableteado, cada uno con su respectivo higrómetro para el control de la temperatura y humedad, relativa llevando bitácoras de registro de las lecturas realizadas tres veces al día. Cada cubículo cuenta con su propia balanza para la verificación de peso, lo cual evita la contaminación cruzada. Se llevan bitácoras de uso de equipo.

AREA DE RECUBRIMIENTO. Estas son áreas que se encuentran en limpias y en orden. Aquí no se llevan bitácoras de uso y carga de equipo.

La iluminación es adecuada para el trabajo, el sistema de extracción de polvos está conectado a las áreas de molienda, granulados, mezclado y tableteado para evitar la emisión de polvos a través de éstas.

La instalación eléctrica utiliza corriente trifásica de 220 volts para los equipos de fabricación y corriente de 127 volts para aparatos y contactos de uso en general.

Para la identificación de tuberías se cuenta con un código de colores ubicado en lugares donde se requiere dentro de la planta.

Para evitar contaminaciones cruzadas o microbiológicas se realizan monitoreos de las diferentes áreas de fabricación cada semana.

V.3 CALIFICACION DE LOS SISTEMAS CRITICOS DE APOYO

Estos son los servicios en general que requiere el proceso, ya sea para limpieza de áreas, equipo y materiales como para la fabricación del producto.

Los servicios requeridos son los siguientes:

- Agua desmineralizada
- Aire comprimido
- Procedimientos de limpieza de área y equipos

Para la obtención de agua desmineralizada se cuenta con un filtro de arena , en donde son eliminadas las partículas grandes y reducir la materia orgánica del agua. Una lámpara de luz ultravioleta para disminuir la cuenta bacteriana del agua potable. Un filtro de carbón activado donde se elimina el cloro y el resto de materia orgánica que contiene el agua potable. Una columna catiónica donde el agua recibe un pretratamiento, eliminando la mayoría de los iones positivos. Una columna de lecho mixto en donde el agua recibe su tratamiento final y es ahí, de donde se obtiene el agua desmineralizada. Se cuenta con otra lámpara de luz U.V. para disminuir la cuenta bacteriana del agua desmineralizada. Un filtro pulidor para eliminar partículas grandes (arriba de 10 micras).

Con el objeto de mantener el sistema trabajando ininterrumpidamente, se cuenta con dos filtros de carbón, dos columnas catiónicas y dos columnas de lecho mixto, para que mientras un equipo se emplee, el otro se regenere y/o sanitice.

El diagrama del sistema de obtención del agua desmineralizada se muestra en el ANEXO II.

A fin de que el sistema nos proporcione buena calidad de agua es necesario:

- CISTERNAS. Diariamente determinar las ppm (partes por millón) de cloro y el pH del agua potable, registrando sus valores en la bitácora del sistema de agua. Cada seis meses realizar limpieza de las cisternas según procedimiento.

- FILTRO DE ARENA. Cada tercer día retrolavarlo.

- LAMPARAS DE LUZ U.V. Llevar un registro diario de la lectura de la intensidad de las lámparas.

- FILTRO DE CARBON. Diariamente efectuarle un retrolavado y sanitización con vapor filtrado de la caldera.

- COLUMNAS DESMINERALIZADORAS. El sistema cuenta con un resistímetro que nos mide la resistividad del agua. Se debe realizar el cambio de columnas cada tercer día.

- FILTRO PULIDOR. Cada quince días o cada que haya una caída de presión cambiar los filtros pulidores.

- TANQUE DE ALMACENAMIENTO. Cada tres meses lavarlo y sanitizarlo.

Todas las operaciones realizadas se registran en bitácoras.

- LINEAS DE CONSUMO. Cada seis meses sanitizar las líneas del agua.

- CADA AÑO. Se deben revisar, evaluar y en su caso, cambiar si es necesario, el carbón activado, así como las resinas de las columnas catiónicas y el lecho mixto.

Para el aire comprimido con una presión de 4 Kg, se utiliza para secar y sopletear el equipo después de realizada la limpieza.

También se utiliza vapor con una presión de 2 Kg/cm² para el calentamiento de agua en la marmita.

Se cuenta con procedimientos de operación estándar actualizados y autorizados así como expedientes de fabricación actualizados.

V.4 CALIFICACION DE MATERIAS PRIMAS

Para la calificación de materias primas se sugiere verificar los procesos de ensayo del proveedor como una parte de la validación de procesos así como monitorear las especificaciones físicas del proveedor tales como: tamaño de partícula, volumen, estructura cristalina y propiedades granulométricas dependiendo de la materia prima que se trate.

Como no fue posible realizar la visita a los proveedores, este trabajo está basado en pruebas para determinar la adecuación de las materias primas con especificaciones establecidas.

A continuación se estableció la lista de materias primas utilizadas.

1. METRONIDAZOL
2. DESINTEGRANTE
3. AGLUTINANTE
4. LUBRICANTE
5. DILUYENTE 1
6. DILUYENTE 2

Las pruebas físicas a realizar para las materias primas son:

- Densidad aparente
- Densidad compacta
- Porosidad (%)
- Humedad (% H)

A continuación se presentan las tablas con resultados de las pruebas granulométricas y las pruebas químicas que se realizan frecuentemente a las materias primas.

PRUEBAS FISICAS								
	DENSIDAD	DESVIACION	DENSIDAD	DESVIACION	POROSIDAD	DESVIACION	HUMEDAD	DESVIACION
	APARENTE	ESTANDAR	COMPACTADA	ESTANDAR		ESTANDAR	%	ESTANDAR
METRONIDAZOL	0.7167		0.8361		0.14280		0.2000	
	0.7553		0.8362		0.03130		0.1900	
	0.7317	0.0195	0.8624	0.0296	0.17090	0.0738	0.2000	0.0258
DESINTEGRANTE	0.5379		0.6548		0.17850		10.9800	
	0.5208		0.6008		0.13780		10.6100	
	0.5202	0.0101	0.6559	0.0296	0.20960	0.0347	11.0800	0.2532
AGLUTINANTE	0.2895		0.3594		0.19720		5.5000	
	0.2879		0.3522		0.18260		5.2900	
	0.2941	0.0034	0.3790	0.0117	0.21570	0.0186	4.8000	0.3592
LUBRICANTE	0.3300		0.4054		0.18620		3.3000	
	0.3300		0.4000		0.17500		3.3000	
	0.3300	0.0000	0.4032	0.0027	0.18150	0.0256	3.3000	0.0000
DILUYENTE 1	0.6841		0.8663		0.22730		2.2000	
	0.5800		0.7540		0.23090		1.8600	
	0.6254	0.0522	0.8591	0.0595	0.27030	0.0242	2.5100	0.3100
DILUYENTE 2	0.7190		0.7550		0.04780		0.3000	
	0.7186		0.7363		0.02380		0.3000	
	0.7006	0.0106	0.7531	0.0103	0.06970	0.0230	0.3000	0.0000

PRUEBAS QUIMICAS

METRONIDAZOL

DETERMINACIONES	ESPECIFICACIONES	RESULTADO
1. Características generales	Polvo cristalino blanco, con reflejos amarillo-verde no higroscópico, olor nulo o ligero, sabor amargo intenso	CONFORME
2. Solubilidad	Poco soluble en agua, ligeramente soluble en metanol, etanol, cloroformo, soluble en ácidos diluidos	CONFORME
3. Identidad	a) Espectro I.R. b) Punto de fusión 159-163°C c) Espectro U.V.	CONFORME
4. pH de la sol.	5.5 a 7.5	CONFORME
5. Pérdida al secado	menor o igual a 0.5%	CONFORME
6. Cenizas sulfúricas	menor o igual a 0.1%	CONFORME
7. Metales pesados	menor o igual a 20 ppm	CONFORME
8. Título centesimal	99.0 - 101%	CONFORME
9. Impurezas aparentes (CCF)	pasa la prueba	CONFORME

DESINTEGRANTE

DETERMINACIONES	ESPECIFICACIONES	RESULTADO
1. Descripción	Masa o polvo fino blanco, irregular, inodoro y tiene un ligero sabor característico.	CONFORME
2. Identificación	a) Forma una gelatina translúcida blanquecina b) Se tiñe de rojo violeta a azul marino	CONFORME
3. pH	4.5 a 7.0	CONFORME
4. Pérdida al secado	menor o igual a 14%	CONFORME
5. Residuo de ignición	0.5%	CONFORME
6. Hierro	menor o igual a 0.001%	CONFORME
7. Sustancias oxidantes	No se observa color azul café o púrpura.	CONFORME

AGLUTINANTE

DETERMINACIONES	ESPECIFICACIONES	RESULTADO
1. Descripción	Polvo blanco o blanco cremoso	CONFORME
2. Identificación	a) Se produce un precipitado anaranjado amarillento. b) Se presenta un precipitado azul pálido	CONFORME
3. pH	3.0 - 7.0	CONFORME
4. Pérdida al secado	No más del 5%	CONFORME
5. Residuo de ignición	no más del 0.1%	CONFORME
6. Plomo	No más de 0.001% (10 ppm)	CONFORME
7. Nitrógeno (pureza)	pH de 3.0-7.0	CONFORME
8. Humedad	Agua no más del 5 %	CONFORME

LUBRICANTE

DETERMINACION	ESPECIFICACIONES	RESULTADO
1. Descripción	Polvo fino, voluminoso con un tenue olor característico.	CONFORME
2. Identificación	Temperatura de solidificación menor a 54°C.	CONFORME
3. Solubilidad	Insoluble en agua.	CONFORME
4. Pérdida al secado	No pierde más de 4% de su peso.	CONFORME
5. Plomo	Máximo 0.001%.	CONFORME

DILUENTE I

DETERMINACION	ESPECIFICACIONES	RESULTADO
1. Descripción	Polvo blanco sin olor y sin sabor, estable al aire.	CONFORME
2. Solubilidad	Prácticamente insoluble en agua, soluble en HCl y ác. nítrico 2N.	CONFORME
3. Identificación	a) Calcio positivo. b) Fosfato positivo.	CONFORME
4. Pérdida por ignición	24.5 a 26.5%	CONFORME
5. Cloruro	menor o igual a 0.25%	CONFORME
6. Sulfatos	menor o igual a 0.25%	CONFORME
7. Bario	menor o igual a 0.5%	CONFORME
8. Arsénico	menor o igual a 8 ppm	CONFORME
9. Ensayo (base seca).	0 - 31.7%	CONFORME

DILUENTE II

DETERMINACION	ESPECIFICACIONES	RESULTADO
1. Descripción	Polvo granuloso blanco, olor nulo, sabor azucarado.	CONFORME
2. Solubilidad	Fácilmente soluble en agua, alcohol caliente.	CONFORME
3. Pérdida al secado a 75°C	Menor o igual al 2%	CONFORME
4. Cenizas sulfúricas	Menor o igual a 0.1%	CONFORME
5. Cloruros	Menor o igual a 100 ppm.	CONFORME
6. Metales pesados	Menor o igual a 5 ppm.	CONFORME
7. Fierro	Menor o igual a 10 ppm.	CONFORME
8. Azúcar sulfúricas	Menor o igual a 50 mg.	CONFORME
9. Azúcar total	Menor o igual a 50 mg.	CONFORME

V.5 CALIFICACION DEL PERSONAL

Para la calificación del personal se tomo en cuenta lo siguiente:

- Antigüedad del personal.
- Cursos tomados o capacitación adquirida.
- Evaluación Teórica.
- Evaluación Práctica.
- Tipo de operación en la cual están involucrados.

La evaluación teórica se realizó mediante un examen de conocimientos, realizado a todos los operarios en el cual se realizaron preguntas de: seguridad, GMP'S y relacionadas con el área de trabajo.

La evaluación práctica se realizó observando a los operarios en el desempeño de su trabajo y así; poderse observar si cumplían con los procedimientos de operación estándar estipulados por la empresa para las áreas y equipos. Ambas evaluaciones se hicieron en la escala de 0 a 10.

NOMBRE	ANTIGUEDAD	PUESTO	OPERACION
1. G. AGUILAR R.	19 AÑOS	OPERADOR AA	PESAJE
2. A. HERNANDEZ.	3 AÑOS	OPERADOR A	GRANULACION
3. A. BUENROSTRO.	1 AÑO	OPERADOR B	MEZCLADO
4. G. NAZARIO.	3 AÑOS	OPERADOR B	TABLETEADO
5. A. NOGUEZ.	3 AÑOS	OPERADOR B	TABLETEADO
6. A. LOEZA.	8 AÑOS	OPERADOR A	RECUBRIMIENTO
7. E. TOVAR .	8 AÑOS	OPERADOR A	RECUBRIMIENTO

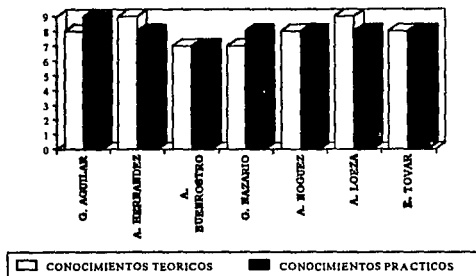
El puesto es dependiendo de la antigüedad y experiencia (laboral y académica) del personal.

Los cursos tomados por el personal son los siguientes:

1. **SEGURIDAD.** Cursos: Porque seguridad, Las uñas crecen las manos no.
OPERARIO (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7)
2. **CONOCIMIENTO GENERAL DEL AREA DE FABRICACION.**
OPERARIO (2, 4, 6, 7)
3. **EXPEDIENTES DE FABRICACION.**
OPERARIO (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7)
4. **PROCEDIMIENTOS DE OPERACION ESTANDAR.**
OPERARIO (1 AL 7)
5. **CIRCULOS DE MEJORAMIENTO.**
OPERARIO (1)
6. **BUENAS PRACTICAS DE MANUFACTURA.**
OPERARIO (1, 2, 4, 6)
7. **ESTRUCTURA DE LA EMPRESA Y DEPARTAMENTOS QUE LA INTEGRAN**
OPERARIO (5, 6, 7)
8. **PROYECCION DE PELICULA "NO HAY MARGEN DE ERROR"**
OPERARIO (1, 2, 3)
9. **PROYECCION DE PELICULA "PURA COINCIDENCIA"**
OPERARIO (4, 5, 6, 7)

Los apuntes y material didáctico utilizados en las pláticas impartidas se encuentran archivados en departamento de fabricación y capacitación.

NOMBRE	EVALUACION	EVALUACION
	TEORICA	PRACTICA
1. G. AGUILAR	8	9
2. A. HERNANDEZ	9	8
3. A. BUENROSTRO	7	8
4. G. NAZARIO	7	8
5. A. NOGUEZ	8	8
6. A. LOEZA	9	8
7. E. TOVAR	8	9



COMENTARIOS.

Por las evaluaciones de las pruebas prácticas y teóricas (las cuales se anexan al reporte), se determinó que el personal está capacitado para trabajar en las áreas respectivas.

Con esta calificación se garantiza un proceso de fabricación realizado correctamente y al mismo tiempo se obtiene personal motivado, ya que hay atención a la labor que realiza y se tiene mayor conocimiento del proceso por parte del personal.

Es importante retroalimentar al personal entrenado, dándole cursos y evaluaciones periódicas para que no caiga en el olvido lo que ha aprendido.

VI. PARTE EXPERIMENTAL

VI. PARTE EXPERIMENTAL

Lo primero que se debe de realizar antes de validar un proceso, es conocer toda la información al respecto.

Se analizan todos los factores posibles que pueden ocasionar cambios en los procesos de manufactura, por ésta razón, se elaboran diagramas para cada etapa, y de esta forma, saber cuales son los que se toman en cuenta.

En la figura 4 se especifican aspectos (algunos de los más importantes), que es indispensable controlar, para validar un proceso de comprimidos.

Se procede a verificar físicamente como se realiza el proceso y se inicia la calificación operacional de los equipos, calificando al mismo tiempo al personal involucrado.

Cuando se logra que los equipos, personal y métodos se encuentran calificados, se procede a realizar la validación de procesos.

Se realizó la calificación Operacional y en instalación de los siguientes equipos:

1. Mezclador Diosna P 250 A.
2. Secador de Lecho Fluidizado (Glatt).
3. Mezclador Bicono.
4. Tableteadora Kilian RTS 20
5. Bombo Stokes.

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

Una vez que se ha caracterizado el granulado, se comienza a validar las etapas del proceso, las cuales son:

- I. Mezclado.
- II. Granulación.
- III. Secado.
- IV. Mezclado.
- V. Tableteado.
- VI. Recubrimiento.

VI.1 PROTOCOLO DE CALIFICACION OPERACIONAL Y EN INSTALACION DE EQUIPOS

OBJETIVO:

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

Granulación.

Secado.

Mezclado.

Tableteado.

Recubrimiento.

METODOLOGIA:

La calificación se inicia con la inspección visual de los instrumentos y equipos involucrados.

Los equipos involucrados son:

1. Mezclador Diosna P 250 A.
2. Secador de Lecho Fluidizado (Glatt).
3. Mezclador Bicono.
4. Tableteadora Killian RTS 20
5. Bomo Stokes.

Con esto se pretende detectar posibles fallas, para así tomar las medidas pertinentes, tales como reemplazo de la pieza o del instrumento correspondiente o bien efectuar su calibración.

Se realizará el seguimiento del funcionamiento de los equipos, de manera que se pueda asegurar que el funcionamiento de los equipos es eficiente. Esto lo realiza el departamento de mantenimiento.

CRITERIOS DE ACEPTACION

1. Los instrumentos, sistemas y equipos deberán operar y cumplir con las especificaciones de funcionamiento dadas por los fabricantes.
2. La operación y el funcionamiento de los equipos deben ser acordes con los Procedimientos Estándar de Operación.
3. Los instrumentos de medición que intervengan de manera directa o indirecta en los procesos deberán estar avalados por un certificado de calibración vigente.

VI.1.1 CALIFICACION DEL MEZCLADOR DIOSNA P250 A

NOMBRE/TIPO EQUIPO: MEZCLADOR DIOSNA P 250 A.
FECHA DE ADQUISICION: Mayo del 1987.
PAIS DE ORIGEN: Francia.
DEPTO. EQUIPADO INICIALMENTE: Fabricación (Granulados).
MODIFICACIONES: No registradas.
SOP's (Proced. de operación estándar) RELACIONADOS: POD, PLD.
MANTENIMIENTO PREVENTIVO: 2 meses mantenimiento preventivo general, 6 meses mantenimiento a instalaciones eléctricas.
MANTENIMIENTO CORRECTIVO: Cada mes cambio de piezas dañadas. (si se requiere).

USO:

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

LISTA DE PARTES: (Ver ANEXO III)

1. Caja de engranaje.
2. Recipiente mezclador.
3. Tapadera de recipiente.
4. Salida.
5. Propela
6. Motor:

Tipo: BA132MA

Voltaje: 220V

Velocidad máxima: 3505 rpm.

Corriente de alimentación: Trifásica.

RECIPIENTE MEZCLADOR Y TAPADERA

Aspecto físico: Aceptable
 Material de construcción: Acero inoxidable
 Funcionamiento correcto (SI o NO): SI
 Capacidad máxima: 100 Kg

ELEMENTOS MEZCLADORES

PROPELA:

Aspecto físico: Aceptable
 Material de construcción: Acero inoxidable
 Velocidad I
 Velocidad II

INDICAR SI EL FUNCIONAMIENTO ES ADECUADO:

- 1) Focos indicadores Adecuado
- 2) Funcionamiento de la compuerta de salida Adecuado
- 3) Dispositivo de seguridad en el switch de la tapa Adecuado
- 4) Dispositivo de seguridad en el switch de la compuerta. Adecuado

INSTALACIONES ELECTRICAS

- 1) Polaridad correcta X incorrecta _____
- 2) Tierra correcta X incorrecta _____
- 3) Estado actual en que se encuentran los cables y contactos:
Aceptable
- 4) Voltaje que utiliza el equipo: 220 V

SERVICIOS:

AIRE COMPRIMIDO:

Características: Filtrado, con humedad controlada y calentado por resistencias.

- 1) Origen: Atmosférico
 2) Tubería identificada: SI X NO _____
 3) Aspecto general: Aceptable

Observación: Ninguna

SISTEMA DE EXTRACCION DE AIRE:

Características: Tubería de acero inoxidable con ventilador industrial.

FILTROS PARA AIRE

Están identificados: SI X NO _____

Observaciones: Ninguna

Son drenados: SI X NO _____

DIARIAMENTE _____ SEMESTRALMENTE _____
 MENSUALMENTE X ANUALMENTE _____

Tipo: HEPA

Marca: _____

Rango: _____

Fecha de calibración: _____

Próxima calibración: _____

LUBRICACION:Ajuste correcto: SI X NO _____Tipo de lubricante empleado: aceitePeríodo de lubricación: De lote a lote

Fecha de lubricación del equipo: _____

Próxima lubricación del equipo: _____

PINTURA: Acceptable

ELABORADO: _____

REVISADO: _____

VI.1.2 CALIFICACION DEL SECADOR GLATT

NOMBRE/TIPO EQUIPO: SECADOR GLATT LP 125

FECHA DE ADQUISICION: 1985

PAIS DE ORIGEN: Alemania

DEPTO. EQUIPADO INICIALMENTE: Fabricación (Granulados)

MODIFICACIONES: No registradas

SOP's RELACIONADOS: POG, PLG.

MANTENIMIENTO PREVENTIVO: 6 mantenimiento general, cada mes
limpieza de filtros, cada 6 meses cambio de filtros.

MANTENIMIENTO CORRECTIVO: Registrado en depto. de
mantenimiento.

USO:

El SECADOR GLATT es utilizado para secar polvos por medio de aire caliente.

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

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

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

SISTEMAS O PARTES DE EQUIPO:**(Ver ANEXO III)****SISTEMA DE AIRE:****DUCTO DE ASPIRACION PRINCIPAL**

El sistema de extracción de polvos:

correcto: X incorrecto:

Falla por:

Tipo de filtros: correcto X incorrecto Prefiltros limpios X sucios Observación: Ninguna **PROXIMA VERIFICACION**Características: Filtros con tubería de acero inoxidable
identificada. **DUCTO DE SALIDA**

Banco de salida de filtros.

Observaciones Ninguna

Compuerta de regulación de aire funciona:

correcta X incorrectamente Características. Ducto de acero inoxidable identificado. **SISTEMA DE CALENTAMIENTO Y CONDENSADOS:****ALIMENTACION DE VAPOR**Válvula reguladora correcto X incorrecto Calibración de la válvula correcto X incorrecto

SISTEMA CONTROLADOR DE TEMPERATURA:

Fijación de tubos y sensores:

correcta X incorrecta

Revisión y limpieza de relevadores de control del proceso:

correcta X incorrecta

Graficador Taylor:

Característica: Realiza gráficas de temperaturas que
sufré el granulado en función del tiempo. correcto: X incorrecto:

SISTEMA HIDRAULICO:

Funcionamiento: correcto: X incorrecto: Observaciones: Ninguna

TABLERO DE CONTROL:

INDICAR SI SU FUNCIONAMIENTO ES EL APROPIADO:

LUCES INDICADORAS Y "SWITCHES"

Sacudidor automático:	SI	<u> X </u>	NO	<u> </u>
Bajar:	SI	<u> X </u>	NO	<u> </u>
Listo para servicio	SI	<u> X </u>	NO	<u> </u>
"Switch" de Seguridad	SI	<u> X </u>	NO	<u> </u>
Intervalo	SI	<u> X </u>	NO	<u> </u>
Levantar	SI	<u> X </u>	NO	<u> </u>
Turbina conectado	SI	<u> X </u>	NO	<u> </u>
Turbina Desconectado	SI	<u> X </u>	NO	<u> </u>
Sacudidor Manual	SI	<u> X </u>	NO	<u> </u>

Sugerencia:

SISTEMA DE SACUDIDO.

Verificación: CorrectoFuncionamiento: Correcto

TUBERIAS:

AIRE identificadas SI X NO VAPOR identificados SI X NO

VERIFICACION INTERNA

Bobinas

Observación Ninguna

Manómetros

Tipo: Marca: Rango: PROXIMA VERIFICACION

FILTROS DE AIRE

Están identificados: SI X NO Son drenados SI X NO Mensualmente X Semestralmente Diariamente Anualmente ELABORADO POR: VERIFICACION:

VI.1.3 CALIFICACION DEL MEZCLADOR BICONO

NOMBRE/TIPO EQUIPO: MEZCLADOR DE DOBLE CONO

FECHA DE ADQUISICION: 1985

PAIS DE ORIGEN: México

DEPTO. EQUIPADO INICIALMENTE: Mezclado

MODIFICACIONES: No registradas

SOP's RELACIONADOS: POMB, PLMB

MANTENIMIENTO PREVENTIVO: CADA 6 MESES

MANTENIMIENTO CORRECTIVO: Registrado en el departamento de mantenimiento.

USO:

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

LISTA DE PARTES (Ver ANEXO III)

1. Bicono de acero inoxidable.
2. Compuerta inferior de descarga de acero inoxidable.
3. Compuerta superior de acero inoxidable.
4. Base del mezclador de fierro pintado con pintura epóxica.
5. Motor:

Tipo: D202552.

Voltaje: 220-300V.

Velocidad del motor: 1400 u/min.

Frecuencia: 50 ciclos.

Colocación:

Material de construcción: Acero inoxidable

Aspecto físico: Aceptable

Líneas de extracción de polvos se encuentran identificadas:
Si

Líneas de aire comprimido identificadas: Si

Velocidad de Mezclado: 14 rpm

Capacidad máxima: 500 Kg

Dispositivo de seguridad: Conectado

Cubierta protectora del motor de acero inoxidable: Si

Conexión a tierra: Si

Observaciones: Ninguna

Verificado por: _____

ELABORADO POR: _____

REVISADO POR: _____

VI.1.4 CALIFICACION DE LA TABLETEADORA KILIAN RTS20

NOMBRE/TIPO EQUIPO: Tableteadora Rotativa Kilian RTS 20
FECHA DE ADQUISICION: 1985
PAIS DE ORIGEN: Alemania
DEPTO. EQUIPADO INICIALMENTE: Tabletas.
MODIFICACIONES: No registradas.
SOP's RELACIONADOS: POTK, PLTK.
MANTENIMIENTO PREVENTIVO: Cada 6 meses mantenimiento general y
revisión de piezas eléctricas.
MANTENIMIENTO CORRECTIVO: Registrado en el departamento de
mantenimiento.

USO:

La tableteadora es utilizada únicamente para la compresión de granulado.

LISTA DE PARTES: (Ver ANEXO III)

1. Tolva de acero inoxidable de 27 cm de diámetro.
2. 20 punzones superiores de acero inoxidable de 12 y 13.7mm. de diámetro.
3. 20 punzones inferiores de acero inoxidable de 12 y 13.6mm de diámetro.
4. 20 matrices de acero.
5. Mecanismo alimentador.
6. Rizador de polvos bronce.
7. Mecanismo de extracción de polvos.
8. Cuerpo de la máquina de fierro.
9. Corona de acero inoxidable.
10. Motor:
 - Tipo: 100L4A
 - Voltaje: 220-240V
 - Velocidad: 1690 rpm.
 - Corriente de alimentación: Trifásica.

Colocación:

Material de construcción: Acero inoxidable

Aspecto físico: Aceptable

Líneas de extracción de polvos se encuentran identificadas: Si

Dispositivo de seguridad: Si

Capacidad del equipo: 45,000-55,000 Tabl/hr

LUBRICACION:

Ajuste correcto: SI X NO

Tipo de lubricante empleado: Aceite

Período de lubricación:

DIARIAMENTE SEMESTRALMENTE
 MENSUALMENTE X ANUALMENTE

Fecha de lubricación del equipo:

Próxima lubricación del equipo:

Verificado por:

ELABORADO POR:

REVISADO POR:

VI.1.5 CALIFICACION DEL BOMBO STOKES

NOMBRE/TIPO EQUIPO: BOMBO STOKES
FECHA DE ADQUISICION: 1985
PAIS DE ORIGEN: U.S.A.
DEPTO. EQUIPADO INICIALMENTE: Barizado
MODIFICACIONES: No registradas
SOP's RELACIONADOS: POS, PLS
MANTENIMIENTO PREVENTIVO: Cada año mantenimiento general.
MANTENIMIENTO CORRECTIVO: Registrado en departamento de mantenimiento.

USO:

El bombo es utilizado para llevar a cabo el recubrimiento de las tabletas para enmascarar el sabor amargo que tiene el ingrediente activo.

LISTA DE PARTES (Ver ANEXO III)

1. Bombo de acero inoxidable.
2. Base del bombo de fierro pintado con pintura epóxica.
5. Motor:

Tipo: 5K1COB84COB364.

Voltaje: 220-380V.

Velocidad del motor: 1435 rpm.

Frecuencia: 50 ciclos.

Colocación:

Material de construcción: Acero inoxidable

Aspecto físico: Aceptable

Líneas de extracción: Identificadas

Líneas de aire comprimido identificadas: Si

Velocidad Fija del Bombo: 16 rpm

Capacidad máxima: 100 Kg

Diámetro del bombo: 100 cm.

Cubierta protectora del motor: Acero inoxidable

Conexión a tierra: Si

Observaciones: Ninguna

Verificado por: _____

ELABORADO POR: _____

REVISADO POR: _____

VI.1.6 RESUMEN

CALIFICACION EN OPERACION E INSTALACION DEL EQUIPO

La calificación del equipo se inicio con la inspección visual del mismo.

Se procedió a ver cuales eran los documentos que se encontraban relacionados con los equipos, se revisaron y actualizaron los procedimientos de operacion y de limpieza de cada uno de los ellos y se elaboraron los que no se tenian, se realizó una revisión de los manuales, de este modo se conoció el funcionamiento de las máquinas e instrumentos de medición y control que se debian calibrar, con ayuda del departamento de mantenimiento.

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

Se elaboraron hojas de trabajo que permitieron detectar fallas y corregirlas, para conseguir que los equipos funcionaran de manera adecuada. Estas hojas de trabajo, se deben verificar continuamente, anotando cualquier cambio, para facilitar el mantenimiento preventivo de los equipos.

Se estableció un programa de mantenimiento para los mismos y la calificación operacional periodica.

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

VII. PROTOCOLO DE VALIDACION DE PROCESOS

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

VII. PROTOCOLO DE VALIDACION DE PROCESOS

1. DESCRIPCION

VALIDACION: Concurrente del proceso de Fabricación de unos comprimidos de metronidazol de 250 y 500 mg.

PRODUCTO: Comprimidos de metronidazol 250 y 500 mg

OBJETIVO: Validar el proceso de fabricación de metronidazol comprimidos de 250 y 500 mg.

Este documento contiene el protocolo de validación del proceso de fabricación de comprimidos de metronidazol de 250 y 500mg. El presente documento consta de varias secciones. La primera dirigida a proporcionar información general sobre el producto (nombre, fórmula unitaria, etc.). Una segunda sección, la cual contiene un diagrama de flujo de las etapas involucradas en el proceso de fabricación; desde surtido de materias primas hasta producto terminado, e incluye el equipo utilizado en las etapas de fabricación. Una tercera etapa, la cual incluye la parte de validación del proceso; que indica el programa y las estrategias de muestreo a lo largo de las etapas de fabricación consideradas como críticas, también contiene las determinaciones y los métodos de prueba para analizar el producto en proceso. Con al menos tres lotes se evaluará la reproducibilidad del proceso.

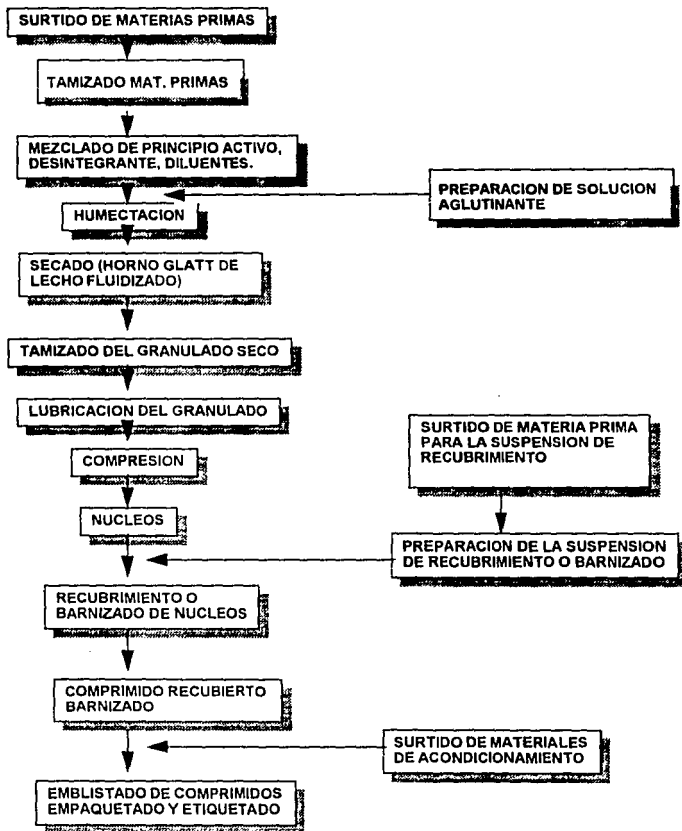
2. INFORMACION DEL PRODUCTO

- 2.1. NOMBRE DEL PRODUCTO: Metronidazol comprimidos.
 2.2. ACTIVO(S)/DOSIS: Metronidazol 250 y 500 mg.
 2.3. FORMA FARMACEUTICA/UNIDAD DE DOSIFICACION: Comprimidos recubiertos de 500 y 750 mg.
 2.4. TAMAÑO DEL LOTE: 250 Kg.

2.5. FORMULA UNITARIA:

No.	MATERIA PRIMA	METRONIDAZOL 500 mg.		METRONIDAZOL 250 mg.	
		CANTIDAD (mg)	(%)	CANTIDAD (mg)	(%)
1.	Metronidazol	500.00	65.96	250.00	48.08
2.	Desintegrante	96.15	12.68	120.167	23.11
3.	Aglutinante	40.60	5.36	33.333	6.41
4.	Diluyente I	75.00	9.89	96.00	18.46
5.	Diluyente II	37.50	4.95		
6.	Lubricante	0.75	0.1	0.50	0.09
7.	Agua desmin				
8.	Barniz	8.00	1.06	20.00	3.85

3. DIAGRAMA DE FLUJO DEL PROCESO DE FABRICACION



3.1. VALIDACION DE PROCESOS (26).

OPERACION UNITARIA	EQUIPO NECESARIO	PARAMETROS CRITICOS	DETERMINACION	FRECUENCIA Y CANTIDAD
M E Z C L A D O	MEZCLADOR DIOSNA	APERTURA DE MALLA	GRANULADO SECO -Densidad compactada -Densidad aparente -Tamaño de partícula	3 LOTES 2 A 3 MUESTRAS POR LOTE

OPERACION UNITARIA	EQUIPO NECESARIO	PARAMETROS CRITICOS	DETERMINACION	FRECUENCIA Y CANTIDAD
H U M E C T A C I O N	MEZCLADOR DIOSNA	TIEMPO DE MEZCLADO	GRANULADO SECO -Densidad compactada -Densidad aparente -Tamaño de partícula	3 LOTES 2 A 3 MUESTRAS POR LOTE

OPERACION UNITARIA	EQUIPO NECESARIO	PARAMETROS CRITICOS	DETERMINACION	FRECUENCIA Y CANTIDAD
G R A N U L A C I O N	MOLINO FITZ-MILL	APERTURA DE MALLA	GRANULADO SECO -Tamaño de partícula	3 LOTES 2 A 3 MUESTRAS POR LOTE

OPERACION UNITARIA	EQUIPO NECESARIO	PARAMETROS CRITICOS	DETERMINACION	FRECUENCIA Y CANTIDAD
S E C A D O	SECADOR DE LECHO FLUIDIZADO (GLATT)	TIEMPO DE SECADO	GRANULADO SECO -Apariencia -Humedad -Tamaño de partícula	2 A 3 MUESTRAS POR 3 LOTES
		TEMPERATURA DE SECADO		
		VELOCIDAD DEL AIRE		

OPERACION UNITARIA	EQUIPO NECESARIO	PARAMETROS CRITICOS	DETERMINACION	FRECUENCIA Y CANTIDAD
M O L I N O	MOLINO FITZ-MILL	VELOCIDAD DE MOLINO	GRANULADO SECO -Apariencia -Humedad -Tamaño de partícula	2 A 3 MUESTRAS POR 3 LOTES
		APAERTURA DE MALLA		

OPERACION UNITARIA	EQUIPO NECESARIO	PARAMETROS CRITICOS	DETERMINACION	FRECUENCIA Y CANTIDAD
M E Z C L A D O	MEZCLADOR BICONO	TIEMPO DE MEZCLADO	MEZCLA SECA (GRANEL) -Apariencia -Humedad -Valoración de metronidazol	3 LOTES Y 3 MUESTRAS POR LOTE A 3 NIVELES DE MEZCLADO
		VELOCIDAD DE MEZCLADO	-Densidad compactada -Densidad aparente	
		TIEMPO DE MEZCLADO	-Angulo de reposo -Velocidad de flujo -Distribución de tamaño	

OPERACION UNITARIA	EQUIPO NECESARIO	PARAMETROS CRITICOS	DETERMINACION	FRECUENCIA Y CANTIDAD
C O M P R E S I O N	TABLETEADORA KILLIAN	FUERZA DE COMPRESIÓN	NUCLEOS -Descripción -Dimensiones -Peso Promedio -Friabilidad -Dureza -Desintegración -Disolución	3 LOTES 2 A 3 MUESTRAS POR LOTE
		VELOCIDAD DE ROTACION	-Valoración De Metronidazol	3 LOTES 2 A 3 MUESTRAS POR LOTE

OPERACION UNITARIA	EQUIPO NECESARIO	PARAMETROS CRITICOS	DETERMINACION	FRECUENCIA Y CANTIDAD
R E C U B R I M I E N T O	BOMBO STOKES	PRESIÓN DE ASPERSIÓN	COMPRIMIDO RECUBIERTO -Descripción -Disolución -Dimensiones -Desintegración	3 LOTES 2 A 3 MUESTRAS POR LOTE
		TEMPERATURA DE SECADO		
		FLUJO DE ASPERSIÓN		
ELABORÓ		REVISÓ		APROBÓ

VIII. MATERIALES Y METODOS.

VIII. MATERIALES Y METODOS.

Materiales:

Principio activo: Metronidazol*

Excipientes.*

Desintegrante.*

Lubricante.*

Granulado

Tabletas

* Los resultados de las pruebas granulométricas se encontrarán en la calificación de materias primas.

Métodos utilizados para la determinación de pruebas en:

GRANULADO.

a) Tamaño de Partícula. Se determinó por el método de mallas (mod. RX-86, TIPO STEVE SHAKER). Se colocó una muestra de 50g durante 15 min., utilizando las mallas No. 40, 50, 80, 100 y 200.

b) Angulo de reposo. La determinación se realizó tomando una muestra de granulado, la cual se colocó en un tubo que se encontraba montado en una base de caucho; el tubo se retiraba de la base permitiendo el flujo del granulado. Posteriormente se calculó el ángulo que formaba el granulado al levantar el cilindro que lo contiene.

Se calculó mediante la sig. fórmula:

$$\text{Tan } \theta = h/r$$

Donde: h = altura

r = radio

c) Densidad aparente (ρ_{ap}). Se pesó una muestra de aproximadamente 15 g de polvo y se midió en una probeta de 50 ml.

d) Densidad compactada (ρ_{com}). A la muestra anterior colocada en una probeta se le dieron 100 golpes para que el polvo se compactará. Posteriormente se midió el volumen ocupado por el polvo después de haberse compactado.

e) Porosidad (ϵ). Son los espacios existentes entre partículas y se puede conocer por medio de la relación que existe entre la densidad aparente y compacta se calcula por medio de la siguiente fórmula.

$$\epsilon = 1 - (\rho_{ap}/\rho_{comp})$$

f) Velocidad de flujo. Se pesaron 30 g del granulado y se colocaron en el flujómetro EWREKA. Las unidades en las que se expresa son: (g/seg).

g) Porcentaje de humedad. Una muestra de los granulado se colocó en una termobalanza (Mettler PE360) a 100° C por 10 minutos; obteniéndose así el porcentaje de humedad.

TABLETAS.

a) Aspecto. Se observaron las tabletas durante la fabricación: Comprende; el color, forma de la superficie, y grabado.

b) Variación de peso. Se tomaron muestras a diferentes tiempos de la fabricación aproximadamente entre 30-60 min. y se pesaron en una balanza analítica (Mettler AJ150) 20 tabletas a cada tiempo, obteniéndose así; el peso promedio.

c) Dureza. Se determinó a los mismos tiempos anteriores en 10 tabletas en un durómetro digital (Schleuniger 4M).

d) Diámetro y Espesor. Fue evaluada con un vernier.

e) Friabilidad. Se determinó haciendo uso del friabilizador Elecsa, colocandose 4 min., a 25 rpm 10 tabletas, posteriormente se pesan y se calculá con la siguiente fórmula:

$$F = (1 - Pf/Pi)$$

Donde: Pf = peso final de las tabletas

Pi = peso inicial de las tabletas

f) Desintegración. Se usó un desintegrador (Elecsa DED30) de canastilla con 6 celdas con agua a 37°C.

g) Disolución. Se realizó la prueba en solución de HCl 0.01M en un disolutor (Elecsa modelo DIE 25-250), la determinación se hizo por espectrofotometría ultravioleta.

h) Determinación de principio activo. Se realizó por espectrofotometría ultravioleta. (Espectrofotómetro Perkin Elmer LAMBDA 3A).

VIII CRITERIOS DE ACEPTACION DE METRONIDAZOL 500 mg.**GRANULADO.****ANGULO DE REPOSO: (23)**

Angulo menor de 25° el polvo fluye libremente

Angulo de 25° a 55° el flujo es libre

Angulo de 56° a 60° el polvo es cohesivo

VELOCIDAD DE FLUJO: No sobrepasar las tres desviaciones estandard.**PORCIENTO DE HUMEDAD:** 2.5 - 3.5%**TABLETAS.****ASPECTO:** Comprimido por un lado bisectado y por otro el nombre comercial.**COLOR:** Blanco-crema.**VARIACION DE PESO:** $750 \pm 5\%$ mg/comp**DUREZA:** 5-13 Kp**DIAMETRO:** De 13.5-13.9mm Y **ESPESOR:** 5.12-5.52mm**FRIABILIDAD:** menor del 1%**DESINTEGRACION:** menor o igual a 60 min.**DISOLUCION:** De 85%-115% en 60 min.**DETERMINACION DE PRINCIPIO ACTIVO:** 450mg de metronidazol/comp. $\pm 5\%$.

VIII.2 CRITERIOS DE ACEPTACION DE METRONIDAZOL 250 mg.**GRANULADO.****ANGULO DE REPOSO: (23)**

Angulo menor de 25° el polvo fluye libremente

Angulo de 25° a 55° el flujo es libre

Angulo de 56° a 60° el polvo es cohesivo

VELOCIDAD DE FLUJO: No sobrepasar las tres desviaciones estandard.**PORCIENTO DE HUMEDAD: 4.5 - 5.5%****TABLETAS****ASPECTO: Comprimidos bisectados por un lado y por el otro nombre comercial.****COLOR: Blanco-Crema.****VARIACION DE PESO: 450 mg/comp. ± 5 %****DUREZA: 6-13 Kp****DIAMETRO: 11.8-12.2mm Y ESPESOR: 4.37-4.77mm****FRIABILIDAD: menor al 1%****DESINTEGRACION: Menor o igual a 30 min.****DISOLUCION: De 85% a 115% en 60 min.****DETERMINACION DE PRINCIPIO ACTIVO: 250mg de metronidazol/comp. ± 5 %.**

IX. RESULTADOS

IX. RESULTADOS

Los resultados que a continuación se presentan están representados en gráficas, para observar más claramente la desviación de los datos con respecto de sus límites (inferior y superior).

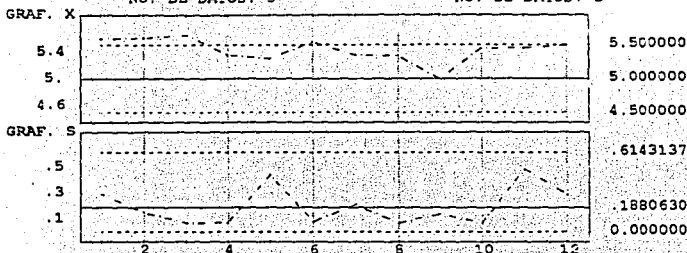
La representación de GRAF. X es la gráfica de los resultados con respecto a la media de los mismos.

La representación de GRAF. S es la gráfica de los resultados con respecto a la desviación estandar de los mismos.

GRAFICA 1. Carta de control para contenido de humedad (%) granulado de metronidazol 250 mg.

GRAF. X: MEDIA: 5.427083
ESTANDARD: 5.000000
SIGMA: .2455285
ESTANDARD CALC.: .2357020
NO. DE DATOS: 3

GRAF. S: MEDIA: .1962226
ESTANDARD: .1880630
SIGMA: .1482482
ESTANDARD CALC.: .1420835
NO. DE DATOS: 3

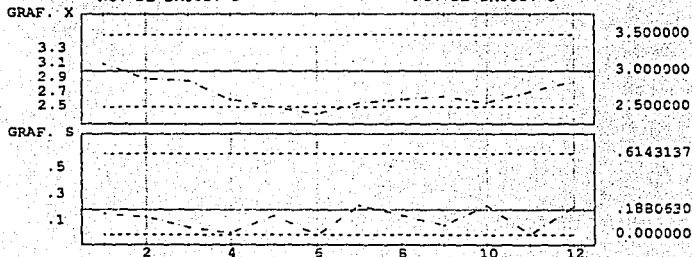


MUESTRA: 1-3 LOTE 1, 4-6 LOTE 2, 7-9 LOTE 3, 10-12 LOTE 4

GRAFICA 2. Carta de control para contenido de humedad (%) granulado de metronidazol 500 mg.

GRAF. X: MEDIA: 2.690833
ESTANDARD: 3.000000
SIGMA: .1432739
ESTANDARD CALC.: .2357020
NO. DE DATOS: 3

GRAF. S: MEDIA: .1143160
ESTANDARD: .1880630
SIGMA: .0963670
ESTANDARD CALC.: .1420835
NO. DE DATOS: 3

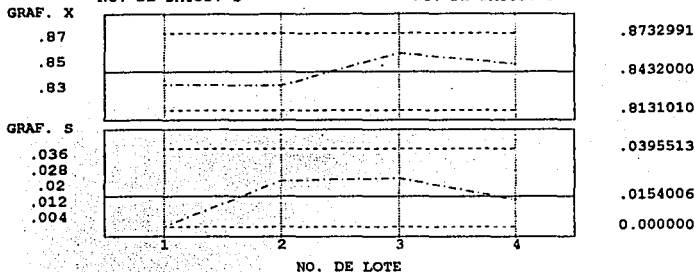


MUESTRA: 1-3 LOTE 1, 4-6 LOTE 2, 7-9 LOTE 3, 10-12 LOTE 4

GRAFICA 3. Carta de control para densidad compactada (g/ml) granulado de metronidazol 250 mg.

GRAF. X: MEDIA: .8432000
 ESTANDARD: .8432000
 SIGMA: .0173777
 ESTANDARD CALC.: .0173777
 NO. DE DATOS: 3

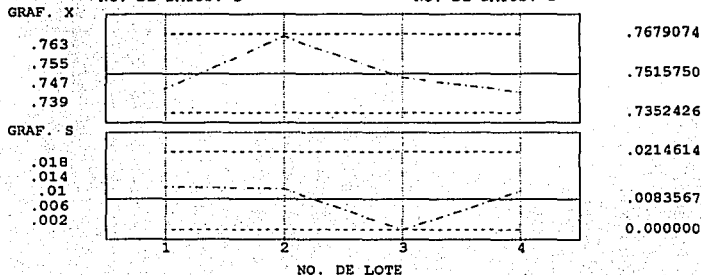
GRAF. S: MEDIA: .0154006
 ESTANDARD: .0154006
 SIGMA: .0080502
 ESTANDARD CALC.: .0080502
 NO. DE DATOS: 3



GRAFICA 4. Carta de control para densidad compactada (g/ml) granulado de metronidazol 500 mg.

GRAF. X: MEDIA: .7515750
 ESTANDARD: .7515750
 SIGMA: .0094295
 ESTANDARD CALC.: .0094295
 NO. DE DATOS: 3

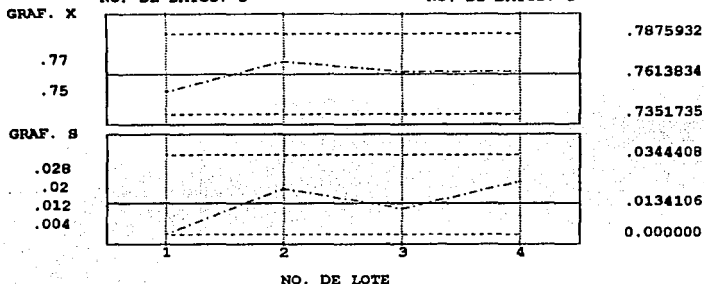
GRAF. S: MEDIA: .0083567
 ESTANDARD: .0083567
 SIGMA: .0043682
 ESTANDARD CALC.: .0043682
 NO. DE DATOS: 3



GRAFICA 5. Carta de control para densidad aparente (g/ml) granulado de metronidazol 250 mg.

GRAF. X: MEDIA: .7613834
ESTANDARD: .7613834
SIGMA: .0151323
ESTANDARD CALC.: .0151323
NO. DE DATOS: 3

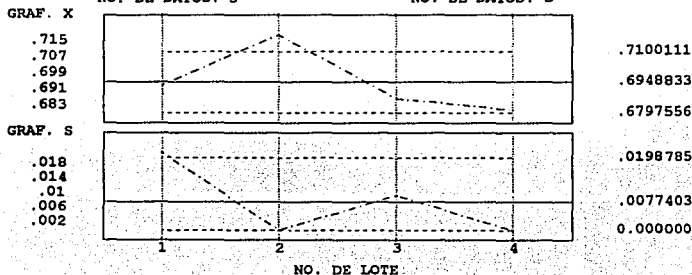
GRAF. S: MEDIA: .0134106
ESTANDARD: .0134106
SIGMA: .0070101
ESTANDARD CALC.: .0070101
NO. DE DATOS: 3



GRAFICA 6. Carta de control para densidad aparente (g/ml) granulado de metronidazol 500 mg.

GRAF. X: MEDIA: .6948833
ESTANDARD: .6948833
SIGMA: .0087340
ESTANDARD CALC.: .0087340
NO. DE DATOS: 3

GRAF. S: MEDIA: .0077403
ESTANDARD: .0077403
SIGMA: .0040461
ESTANDARD CALC.: .0040461
NO. DE DATOS: 3



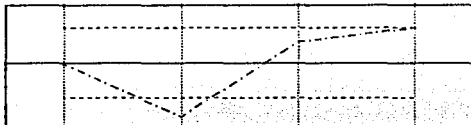
GRAFICA 7. Carta de control para porosidad granulado de metronidazol 250 mg.

GRAF. X: MEDIA: .1006092
ESTANDARD: .1006092
SIGMA: .0093062
ESTANDARD CALC.: .0093062
NO. DE DATOS: 3

GRAF. S: MEDIA: .0082474
ESTANDARD: .0082474
SIGMA: .0043111
ESTANDARD CALC.: .0043111
NO. DE DATOS: 3

GRAF. X

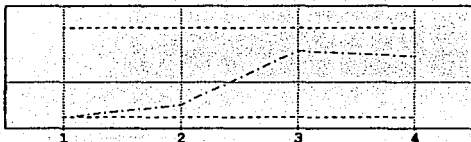
.11
.1
.09
.08



.1167280
.1006092
.0844904

GRAF. S

.018
.014
.01
.006
.002



.0211807
.0082474
0.000000

NO. DE LOTE

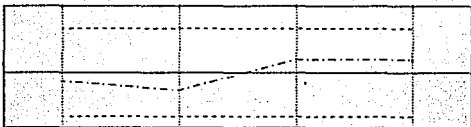
GRAFICA 8. Carta de control para porosidad granulado de metronidazol 500 mg.

GRAF. X: MEDIA: .0754142
ESTANDARD: .0754142
SIGMA: .0173630
ESTANDARD CALC.: .0173630
NO. DE DATOS: 3

GRAF. S: MEDIA: .0153876
ESTANDARD: .0153876
SIGMA: .0080434
ESTANDARD CALC.: .0080434
NO. DE DATOS: 3

GRAF. X

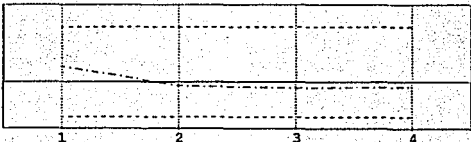
.09
.07
.05



.1054878
.0754142
.0453405

GRAF. S

.036
.028
.02
.012
.004



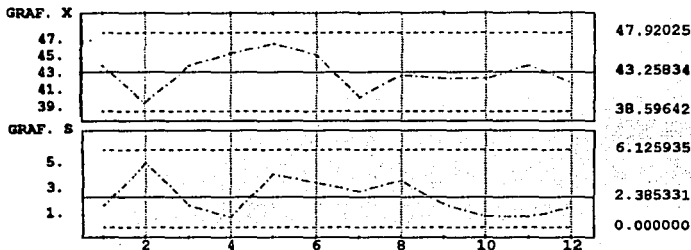
.0395179
.0153876
0.000000

NO. DE LOTE

GRAFICA 9. Carta de control para angulo de reposo granulado de metronidazol 250 mg.

GRAF. X: MEDIA: 43.25834
ESTANDARD: 43.25834
SIGMA: 2.691558
ESTANDARD CALC.: 2.691558
NO. DE DATOS: 3

GRAF. S: MEDIA: 2.385331
ESTANDARD: 2.385331
SIGMA: 1.246868
ESTANDARD CALC.: 1.246868
NO. DE DATOS: 3

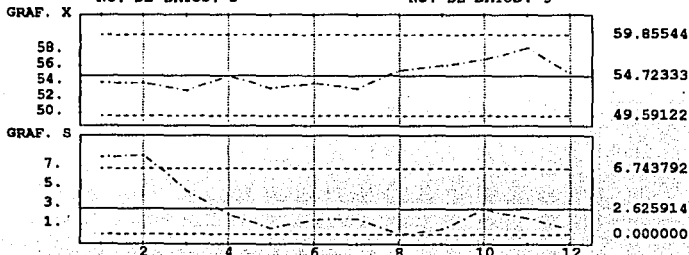


MUESTRA: 1-3 LOTE 1, 4-6 LOTE 2, 7-9 LOTE 3, 10-12 LOTE 4.

GRAFICA 10. Carta de control para angulo de reposo granulado de metronidazol 500 mg.

GRAF. X: MEDIA: 54.72333
ESTANDARD: 54.72333
SIGMA: 2.963026
ESTANDARD CALC.: 2.963026
NO. DE DATOS: 3

GRAF. S: MEDIA: 2.625914
ESTANDARD: 2.625914
SIGMA: 1.372626
ESTANDARD CALC.: 1.372626
NO. DE DATOS: 3

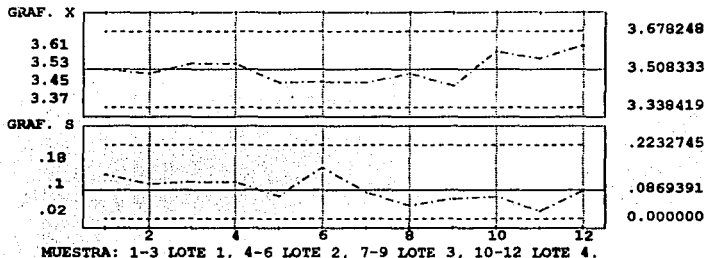


MUESTRA: 1-3 LOTE 1, 4-6 LOTE 2, 7-9 LOTE 3, 10-12 LOTE 4.

GRAFICA 11. Carta de control para velocidad de flujo (g/seg) granulado de metronidazol 250 mg.

GRAF. X: MEDIA: 3.508333
ESTANDARD: 3.508333
SIGMA: .0981003
ESTANDARD CALC.: .0981003
No. DE DATOS: 3

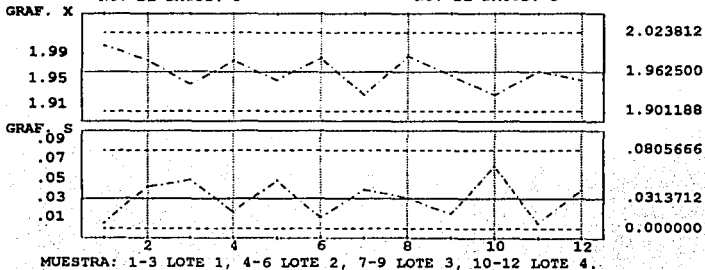
GRAF. S: MEDIA: .0869391
ESTANDARD: .0869391
SIGMA: .0454451
ESTANDARD CALC.: .0454451
No. DE DATOS: 3



GRAFICA 12. Carta de control para velocidad de flujo (g/seg) granulado de metronidazol 500 mg.

GRAF. X: MEDIA: 1.962500
ESTANDARD: 1.962500
SIGMA: .0353986
ESTANDARD CALC.: .0353986
No. DE DATOS: 3

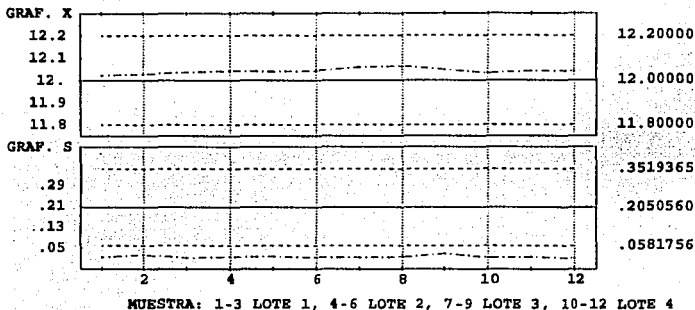
GRAF. S: MEDIA: .0313712
ESTANDARD: .0313712
SIGMA: .0163985
ESTANDARD CALC.: .0163985
No. DE DATOS: 3



GRAFICA 13. Carta de control para diametro (mm) comprimidos de metronidazol sin recubrir 250 mg

GRAF. X: MEDIA: 12.04125
ESTANDARD: 12.00000
SIGMA: .0162364
ESTANDARD CALC.: .2108200
NO. DE DATOS: 10

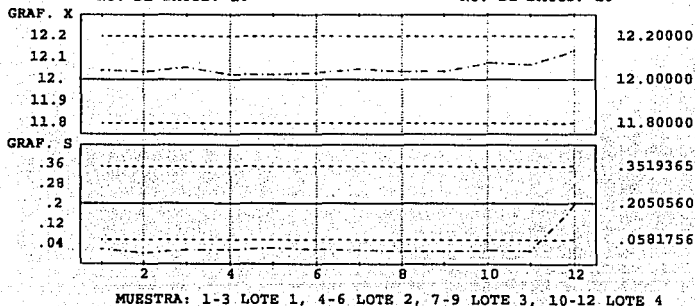
GRAF. S: MEDIA: .0157924
ESTANDARD: .2050560
SIGMA: .0037707
ESTANDARD CALC.: .0489602
NO. DE DATOS: 10



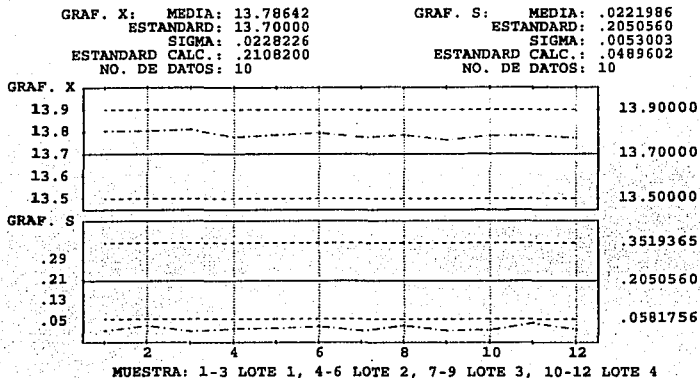
GRAFICA 14. Carta de control para diametro (mm) comprimidos de metronidazol recubiertos 250 mg

GRAF. X: MEDIA: 12.05150
ESTANDARD: 12.00000
SIGMA: .0325669
ESTANDARD CALC.: .2108200
NO. DE DATOS: 10

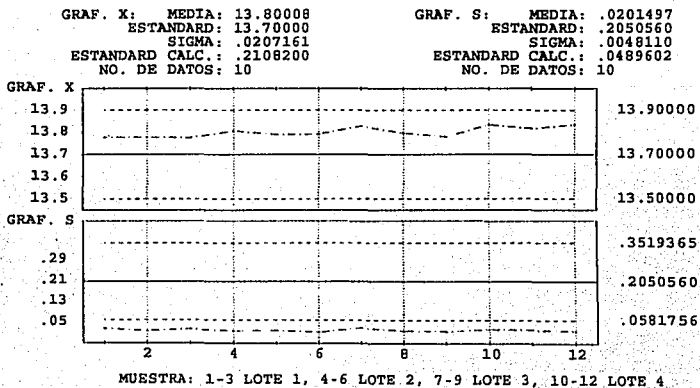
GRAF. S: MEDIA: .0316765
ESTANDARD: .2050560
SIGMA: .0075632
ESTANDARD CALC.: .0489602
NO. DE DATOS: 10



GRAFICA 15. Carta de control para diametro (mm) comprimidos de metronidazol sin recubrir 500 mg



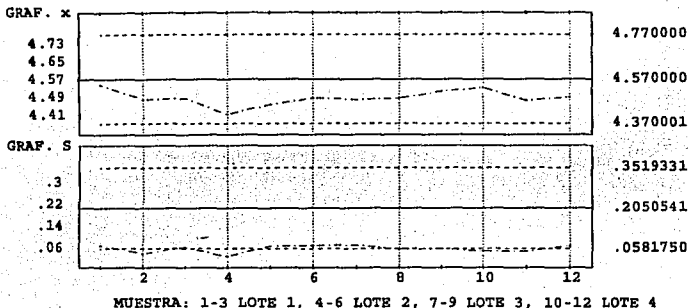
GRAFICA 16. Carta de control para diametro (mm) comprimidos de metronidazol recubiertos 500 mg



GRAFICA 17. Carta de control para espesor (mm.) comprimidos sin recubrir de metronidazol 250 mg

GRAF. X: MEDIA: 4.486500
ESTANDARD: 4.570000
SIGMA: .0589629
ESTANDARD CALC.: 2108180
NO. DE DATOS: 10

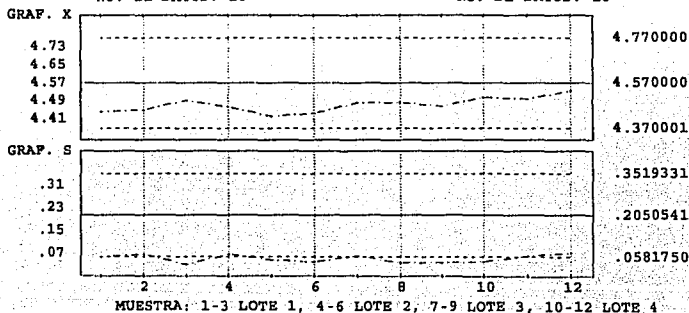
GRAF. S: MEDIA: .0573508
ESTANDARD: .2050541
SIGMA: .0136934
ESTANDARD CALC.: 0489597
NO. DE DATOS: 10



GRAFICA 18. Carta de control para espesor (mm.) comprimidos recubiertos de metronidazol 250 mg

GRAF. X: MEDIA: 4.473333
ESTANDARD: 4.570000
SIGMA: .0535509
ESTANDARD CALC.: 2108180
NO. DE DATOS: 10

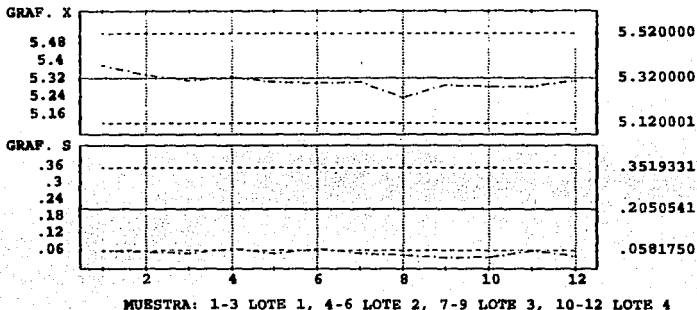
GRAF. S: Mean: .0520868
ESTANDARD: .2050541
SIGMA: .0124365
ESTANDARD CALC.: 0489597
NO. DE DATOS: 10



GRAFICA 19. Carta de control para espesor (mm.) comprimidos sin recubrir de metronidazol 500 mg

GRAF. X: MEDIA: 5.303583
 ESTANDAR: 5.320000
 SIGMA: .0495905
 ESTANDAR CALC.: .2108180
 NO. DE DATOS: 10

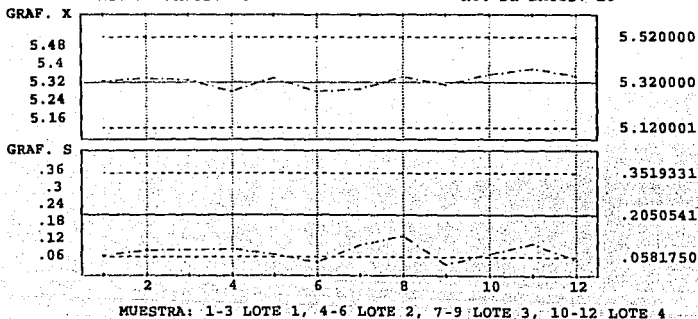
GRAF. S: MEDIA: .0482347
 ESTANDAR: .2050541
 SIGMA: .0115167
 ESTANDAR CALC.: .0489597
 NO. DE DATOS: 10



GRAFICA 20. Carta de control para espesor (mm.) comprimidos recubiertos de metronidazol 500 mg

GRAF. X: MEDIA: 5.326517
 ESTANDAR: 5.320000
 SIGMA: .0771072
 ESTANDAR CALC.: .2108180
 NO. DE DATOS: 10

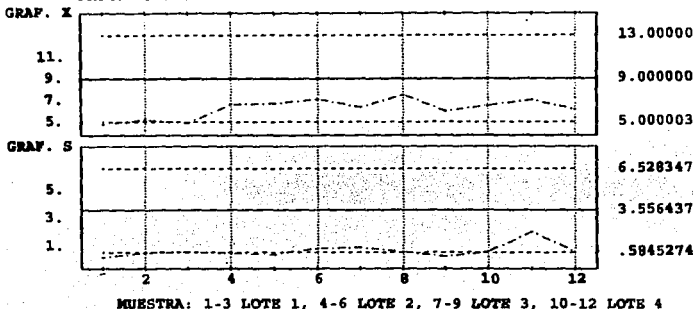
GRAF. S: MEDIA: .0749991
 ESTANDAR: .2050541
 SIGMA: .0179071
 ESTANDAR CALC.: .0489597
 NO. DE DATOS: 10



GRAFICA 21. Carta de control para dureza (kp) comprimidos sin recubrir de metronidazol 250 mg

GRAF. X: MEDIA: 6.105652
ESTANDARD: 9.000000
SIGMA: .7159901
ESTANDARD CALC.: 3.691830
PROM. DE DATOS: 7.6667

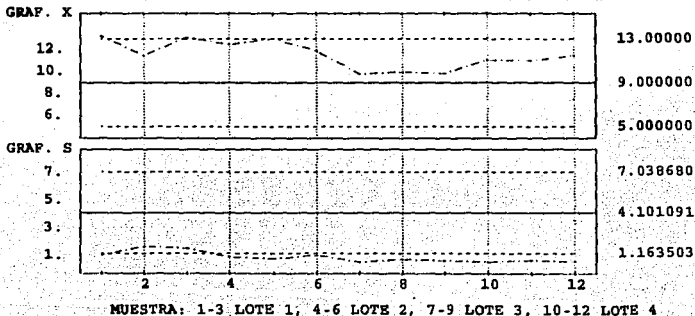
GRAF. S: MEDIA: .6897323
ESTANDARD: 3.556437
SIGMA: .1921232
ESTANDARD CALC.: .9906367
PROM. DE DATOS: 7.6667



GRAFICA 22. Carta de control para dureza (kp) comprimidos recubiertos de metronidazol 250 mg

GRAF. X: MEDIA: 11.53783
ESTANDARD: 9.000000
SIGMA: .9307900
ESTANDARD CALC.: 4.216370
NO. DE DATOS: 10

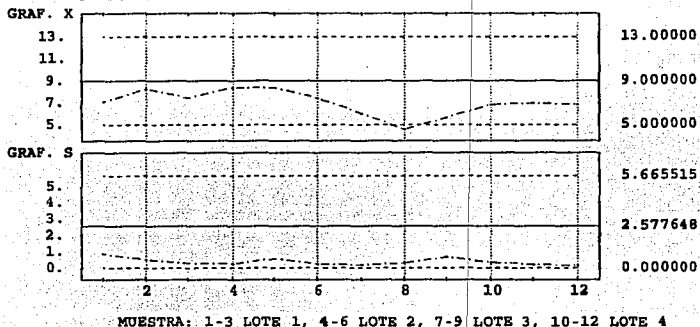
GRAF. S: MEDIA: .9053416
ESTANDARD: 4.101091
SIGMA: .2161637
ESTANDARD CALC.: .9791960
NO. DE DATOS: 10



GRAFICA 23. Carta de control para dureza (kp) comprimidos sin recubrir de metronidazol 500 mg

GRAF. X: MEDIA: 7.016346
ESTANDARD: 9.000000
SIGMA: .4182382
ESTANDARD CALC.: 2.775555
PROM. DE DATOS: 4.3333

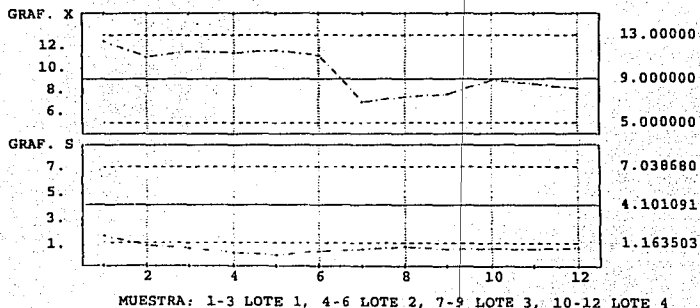
GRAF. S: MEDIA: .3884163
ESTANDARD: 2.577648
SIGMA: .1550998
ESTANDARD CALC.: 1.029289
PROM. DE DATOS: 4.3333



GRAFICA 24. Carta de control para dureza (kp) comprimidos recubiertos de metronidazol 500 mg

GRAF. X: MEDIA: 9.706667
ESTANDARD: 9.000000
SIGMA: .7901701
ESTANDARD CALC.: 4.216370
NO. DE DATOS: 10

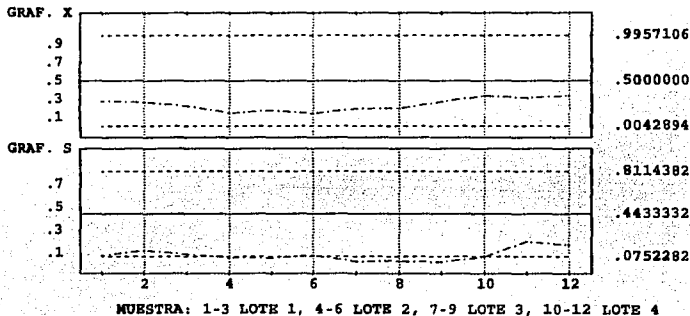
GRAF. S: Mean: .7685663
ESTANDARD: 4.101091
SIGMA: .1835065
ESTANDARD CALC.: .9791960
NO. DE DATOS: 10



GRAFICA 25. Carta de control para frabilidad (%) comprimidos de metronidazol 250 mg

GRAF. X: MEDIA: .2457996
ESTANDARD: .5000000
SIGMA: .0906972
ESTANDARD CALC.: .4600000
PROM. DE DATOS: 7.7500

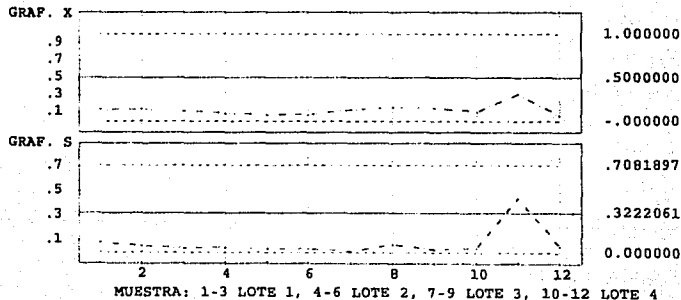
GRAF. S: MEDIA: .0874110
ESTANDARD: .4433332
SIGMA: .0241928
ESTANDARD CALC.: .1227017
PROM. DE DATOS: 7.7500



GRAFICA 26. Carta de control para frabilidad (%) comprimidos de metronidazol 500 mg

GRAF. X: MEDIA: .1310748
ESTANDARD: .5000000
SIGMA: .0793317
ESTANDARD CALC.: .3469445
PROM. DE DATOS: 4.3333

GRAF. S: MEDIA: .0736751
ESTANDARD: .3222061
SIGMA: .0294194
ESTANDARD CALC.: .1286612
PROM. DE DATOS: 4.3333

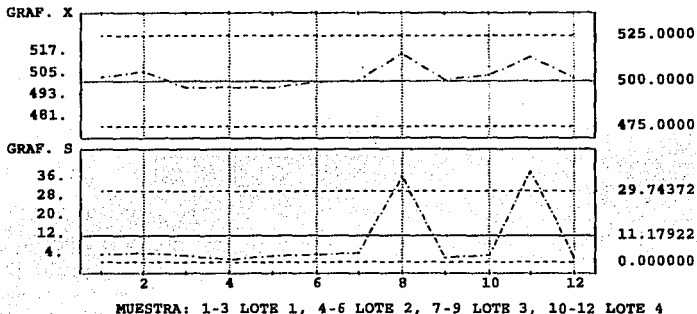


**GRAFICA 27. Carta de control para peso promedio (mg)
comprimidos sin recubrir de metronidazol 250 mg**

108

GRAF. X: MEDIA: 502.5161
ESTANDARD: 500.0000
SIGMA: 8.759505
ESTANDARD CALC.: 11.59950
PROM. DE DATOS: 7.7500

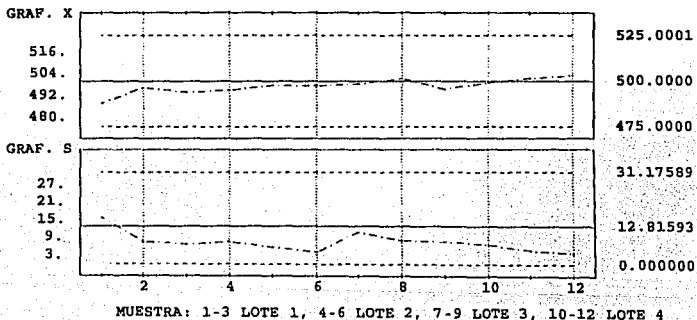
GRAF. S: MEDIA: 8.442129
ESTANDARD: 11.17922
SIGMA: 2.336535
ESTANDARD CALC.: 3.094082
PROM. DE DATOS: 7.7500



**GRAFICA 28. Carta de control para peso promedio (mg)
comprimidos recubiertos de metronidazol 250 mg**

GRAF. X: MEDIA: 497.3433
ESTANDARD: 500.0000
SIGMA: 7.632418
ESTANDARD CALC.: 13.17618
NO. DE DATOS: 10

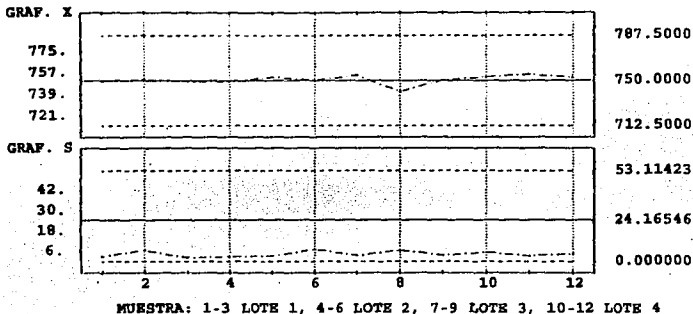
GRAF. S: MEDIA: 7.423742
ESTANDARD: 12.81593
SIGMA: 1.772528
ESTANDARD CALC.: 3.059993
NO. DE DATOS: 10



GRAFICA 29. Carta de control para peso promedio (mg) comprimidos sin recubrir de metronidazol 500 mg

GRAF. X: MEDIA: 750.5577
ESTANDARD: 750.0000
SIGMA: 4.693044
ESTANDARD CALC.: 26.02084
PROM. DE DATOS: 4.3333

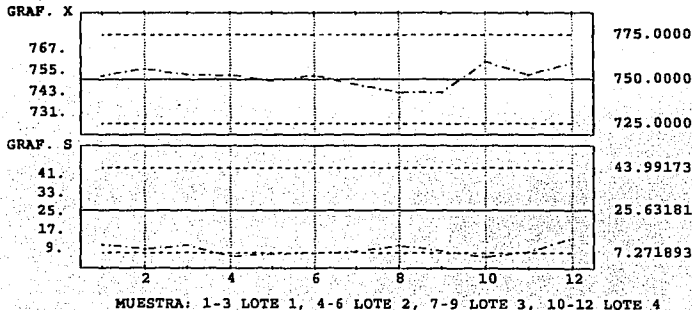
GRAF. S: MEDIA: 4.358413
ESTANDARD: 24.16546
SIGMA: 1.740372
ESTANDARD CALC.: 9.649589
PROM. DE DATOS: 4.3333



GRAFICA 30. Carta de control para peso promedio (mg) comprimidos recubiertos de metronidazol 500 mg

GRAF. X: MEDIA: 751.5167
ESTANDARD: 750.0000
SIGMA: 8.889135
ESTANDARD CALC.: 26.35230
NO. DE DATOS: 10

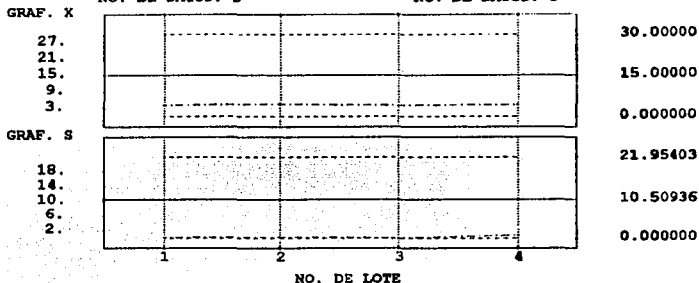
GRAF. S: MEDIA: 8.646100
ESTANDARD: 25.63181
SIGMA: 2.064384
ESTANDARD CALC.: 6.119972
NO. DE DATOS: 10



GRAFICA 31. Carta de control para tiempo de desintegración (min.) comprimidos de metronidazol sin recubrir 250 mg.

GRAF. X: MEDIA: 4.234030
 ESTANDARD: 15.000000
 SIGMA: 3.655296
 ESTANDARD CALC.: 11.18034
 NO. DE DATOS: 5

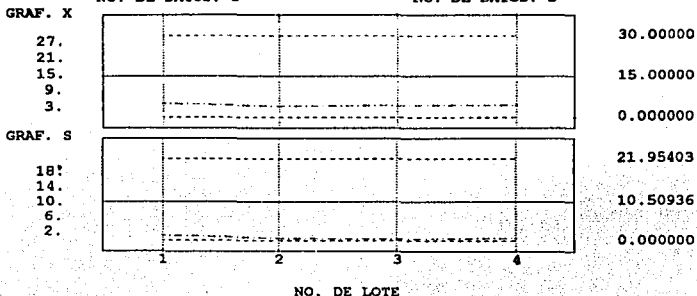
GRAF. S: MEDIA: 3.3435926
 ESTANDARD: 10.50936
 SIGMA: 3.1247239
 ESTANDARD CALC.: 3.814891
 NO. DE DATOS: 5



GRAFICA 32. Carta de control para tiempo de desintegración (min.) comprimidos de metronidazol recubiertos 250 mg.

GRAF. X: MEDIA: 4.479905
 ESTANDARD: 15.000000
 SIGMA: 3.8624409
 ESTANDARD CALC.: 11.18034
 NO. DE DATOS: 5

GRAF. S: MEDIA: 3.8106821
 ESTANDARD: 10.50936
 SIGMA: 3.2942771
 ESTANDARD CALC.: 3.814891
 NO. DE DATOS: 5



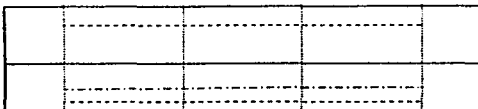
GRAFICA 33. Carta de control para tiempo de desintegración (min.) comprimidos de metronidazol sin recubrir 500 mg

GRAF. X: MEDIA: 10.81782
ESTANDARD: 30.00000
SIGMA: 1.056318
ESTANDARD CALC.: 22.36068
NO. DE DATOS: 5

GRAF. S: MEDIA: .9929237
ESTANDARD: 21.01872
SIGMA: .3604307
ESTANDARD CALC.: 7.629781
NO. DE DATOS: 5

GRAF. X

49.
35.
21.
7.



60.00000

30.00000

0.000000

GRAF. S

35.
25.
15.
5.



43.90806

21.01872

0.000000

No. DE LOTE

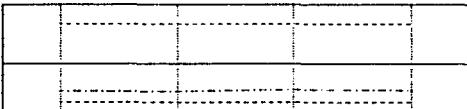
GRAFICA 34. Carta de control para tiempo de desintegración (min.) comprimidos de metronidazol recubiertos 500 mg

GRAF. X: MEDIA: 8.970880
ESTANDARD: 30.00000
SIGMA: .6043501
ESTANDARD CALC.: 22.36068
NO. DE DATOS: 5

GRAF. S: MEDIA: .5680804
ESTANDARD: 21.01872
SIGMA: .2062128
ESTANDARD CALC.: 7.629781
NO. DE DATOS: 5

GRAF. X

49.
35.
21.
7.



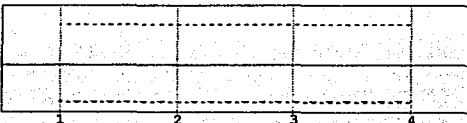
60.00000

30.00000

0.000000

GRAF. S

35.
25.
15.
5.



43.90806

21.01872

0.000000

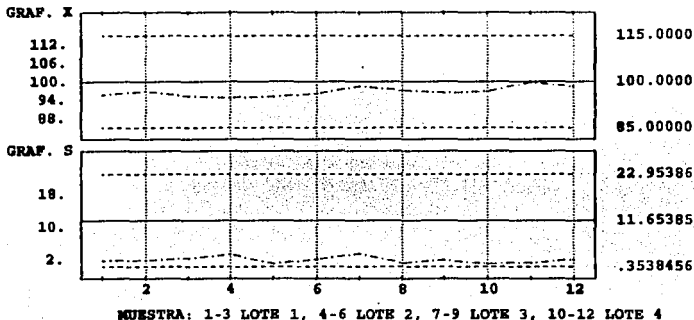
NO. DE LOTE

**GRAFICA 35. Carta de control para disolucion (%)
comprimidos de metronidazol 250 mg**

112

GRAF. X: MEDIA: 96.74680
ESTANDARD: 100.0000
SIGMA: 2.111773
ESTANDARD CALC.: 12.24745
NO. DE DATOS: 6

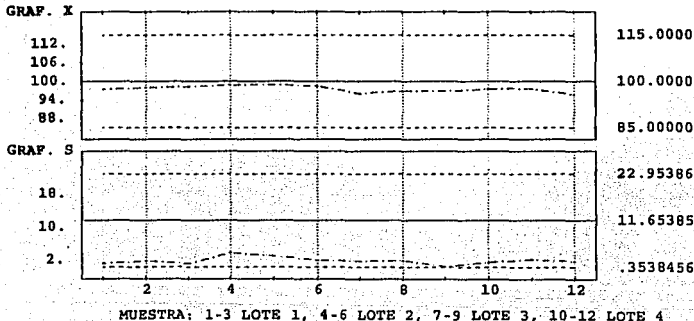
GRAF. S: MEDIA: 2.009421
ESTANDARD: 11.65385
SIGMA: .6494698
ESTANDARD CALC.: 3.766668
NO. DE DATOS: 6



**GRAFICA 36. Carta de control para disolucion (%)
comprimidos de metronidazol 500 mg**

GRAF. X: MEDIA: 97.56120
ESTANDARD: 100.0000
SIGMA: 2.030984
ESTANDARD CALC.: 12.24745
NO. DE DATOS: 6

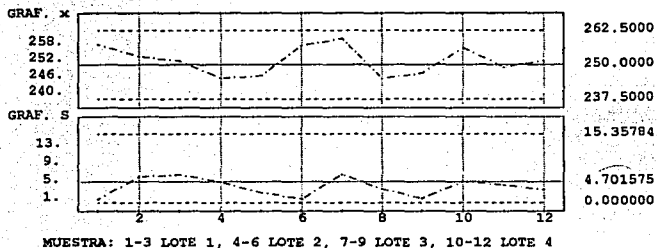
GRAF. S: MEDIA: 1.932548
ESTANDARD: 11.65385
SIGMA: .6246234
ESTANDARD CALC.: 3.766668
NO. DE DATOS: 6



GRAFICA 37. Carta de control para determinación de principio activo (mg) comprimidos de metronidazol sin recubrir 250 mg.

GRAF. X: MEDIA: 251.4767
 ESTANDARD: 250.0000
 SIGMA: 4.420935
 ESTANDARD CALC.: 5.892550
 NO. DE DATOS: 3

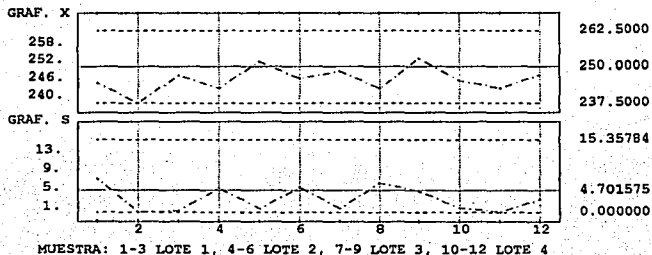
GRAF. S: MEDIA: 3.527399
 ESTANDARD: 4.701575
 SIGMA: 2.664988
 ESTANDARD CALC.: 3.552089
 NO. DE DATOS: 3



GRAFICA 38. Carta de control para determinación de principio activo (mg) comprimidos de metronidazol recubiertos 250 mg.

GRAF. X: MEDIA: 245.7586
 ESTANDARD: 250.0000
 SIGMA: 3.587688
 ESTANDARD CALC.: 5.892550
 NO. DE DATOS: 3

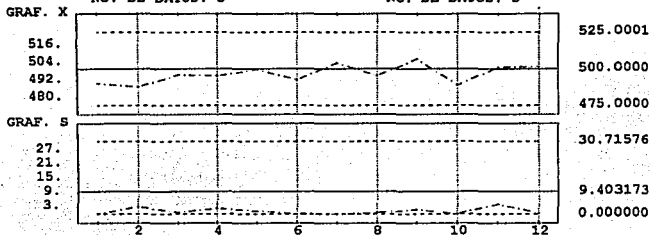
GRAF. S: MEDIA: 2.862561
 ESTANDARD: 4.701575
 SIGMA: 2.162695
 ESTANDARD CALC.: 3.552089
 NO. DE DATOS: 3



GRAFICA 39. Carta de control para determinación de principio activo (mg) comprimidos de metronidazol sin recubrir 500 mg.

GRAF. X: MEDIA: 496.5320
 ESTANDARD: 500.0000
 SIGMA: 1.446189
 ESTANDARD CALC.: 11.78513
 NO. DE DATOS: 3

GRAF. S: MEDIA: 1.153892
 ESTANDARD: 9.403173
 SIGMA: .8717775
 ESTANDARD CALC.: 7.104197
 NO. DE DATOS: 3

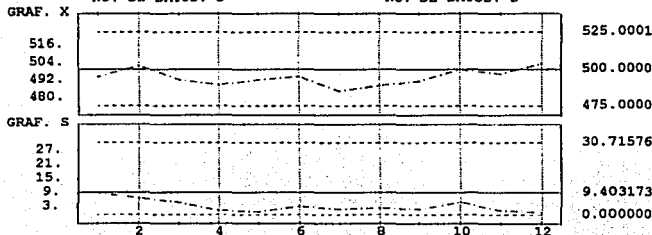


MUESTRA: 1-3 LOTE 1, 4-6 LOTE 2, 7-9 LOTE 3, 10-12 LOTE 4

GRAFICA 40. Carta de control para determinación de principio activo (mg) comprimidos de metronidazol recubiertos 500 mg.

GRAF. X: MEDIA: 494.5270
 ESTANDARD: 500.0000
 SIGMA: 4.551365
 ESTANDARD CALC.: 11.78513
 NO. DE DATOS: 3

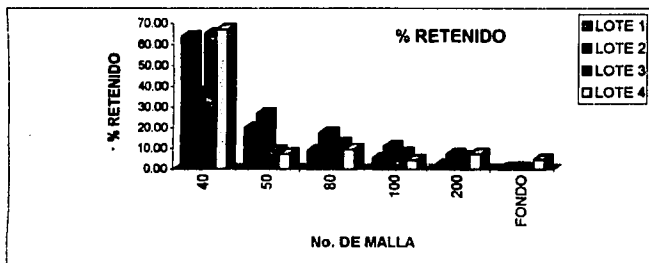
GRAF. S: MEDIA: 3.631464
 ESTANDARD: 9.403173
 SIGMA: 2.743810
 ESTANDARD CALC.: 7.104197
 NO. DE DATOS: 3



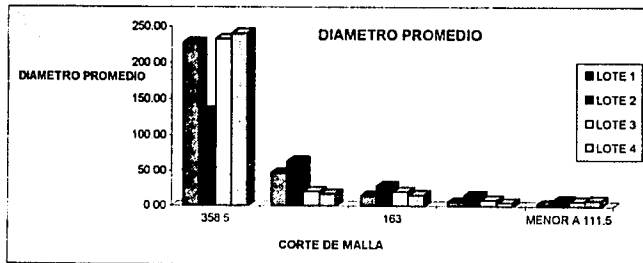
MUESTRA: 1-3 LOTE 1, 4-6 LOTE 2, 7-9 LOTE 3, 10-12 LOTE 4

GRAFICA 41. Distribución de tamaño de Partícula. Metronidazol 250 mg

TAM. PART.	No. DE MALLA	% RETENIDO			
		LOTE 1	LOTE 2	LOTE 3	LOTE 4
MAYOR DE 420	40	63.42	38.96	64.98	67.00
	297	50	19.90	26.78	8.67
	177	80	8.78	17.36	12.33
	149	100	5.31	10.94	7.63
	74	200	2.25	7.19	6.07
MENOR DE 74	FONDO	0.34	0.77	0.39	4.61

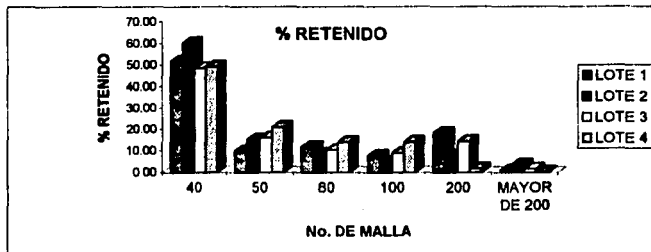


CORTE DE MALLA	DIAMETRO PROMEDIO			
	LOTE 1	LOTE 2	LOTE 3	LOTE 4
358.5	227.38	132.50	232.88	240.20
237	47.16	63.47	20.55	16.99
163	14.31	28.29	20.10	15.52
111.5	5.92	15.00	8.50	4.85
MENOR A 111.5	2.51	8.02	6.77	8.18

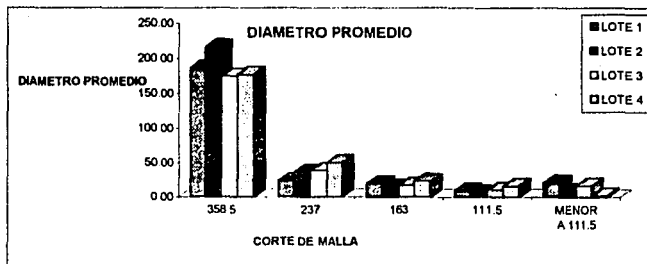


GRAFICA 42. Distribución de tamaño de Partícula. Metronidazol 500 mg

TAM. PART.	No. DE MALLA	% RETENIDO			
		LOTE 1	LOTE 2	LOTE 3	LOTE 4
MAYOR DE 420	40	51.73	60.12	48.59	49.21
297	50	9.79	15.21	16.16	21.00
177	80	11.74	8.61	10.33	14.01
149	100	7.64	4.81	8.95	14.07
74	200	18.32	7.72	14.45	1.60
MENOR DE 74	MAYOR DE 200	0.78	3.53	1.53	0.11



CORTE DE MALLA	DIAMETRO PROMEDIO			
	LOTE 1	LOTE 2	LOTE 3	LOTE 4
358.5	185.45	215.53	174.20	176.42
237	23.20	36.05	38.30	49.77
163	19.14	14.03	16.84	22.84
111.5	8.52	5.36	9.98	15.69
MENOR A 111.5	20.43	8.61	16.11	1.78



X. ANALISIS DE RESULTADOS

X. ANALISIS DE RESULTADOS

Como se puede observar en las gráficas (1 y 2) de contenido de humedad para metronidazol 500 y 250 mg; ésta dentro de los límites establecidos por el departamento de desarrollo de formulaciones del laboratorio, tanto en lo que respecta a la media como a la desviación estandard de los mismos. Esto quiere decir que el granulado tiene una humedad óptima para el posterior tableteado.

En cuanto a la densidad compactada (Graf. 3 y 4) , aparente (Graf. 5 y 6) y porosidad (Graf. 7 y 8), se observa en las respectivas gráficas que en general los datos no están dispersos ya que se encuentran en los límites de 3 sigma; tanto en el metronidazol 250mg como en el de 500mg. Esto nos da la pauta para saber el comportamiento del granulado durante su manipulación en la compresión; también es importante tener sus características para poder saber que grado de compactabilidad tiene el granulado y para no tener defectos en los comprimidos como puede ser la laminación. De esta manera tener un parámetro de comparación para futuros procesos.

El ángulo de reposo (Graf. 9 y 10) es muy parecido en todas las muestras tomadas, tanto para el metronidazol 250 como para el de 500 mg, esto es que no hay por lo general dispersión en los resultados obtenidos ya que no sobrepasan los 3 sigma, lo cual nos dice que el granulado estadísticamente es reproducible. El ángulo de reposo nos da una idea de la fluidez que tiene el granulado en la tolva y no tener como consecuencia una variación en el peso de los comprimidos.

El ángulo de reposo del granulado de metronidazol 250 mg se encuentra dentro del criterio de aceptación donde el flujo es libre y en cuanto al metronidazol 500mg aunque el ángulo

de reposo entra en el criterio donde el granulado es cohesivo, no se encuentran problemas de variación de peso.

El diámetro y espesor son dos parámetros importantes que influyen en el peso del comprimido, por lo que hay que tener en excelentes condiciones los punzones y matriz de la tableteadora. En lo que se refiere a los resultados obtenidos, puede observarse en las gráficas que los resultados entran dentro de los límites, tanto para metronidazol 500 (Graf. 15, 16, 19 y 20) y 250 (Graf. 13, 14, 17 y 18); por lo tanto podemos decir que se tiene una adecuada forma de trabajo. Además como se puede observar en las dos gráficas de diámetro de metronidazol 500 y 250mg. los resultados se encuentran por arriba de la media, lo que puede significar la posibilidad de cambiar los límites por ejemplo en metronidazol 500mg. cambiar de: 13.5-13.9mm a sólo 13.7-13.9mm y en metronidazol 250mg. que está de: 11.80-12.20mm cambiar a un límite de 12.00-12.20mm.

La dureza se observó (Graf. 21 a 24) un poco dispersa (tanto en metronidazol 250 y 500mg) aunque no salió de los límites establecidos, la pequeña variación pudo deberse a que algunas muestras de tabletas se les realizaba la medición de dureza al siguiente día de su fabricación por lo que éstas toman más dureza, mientras que a las que se les determina la dureza al terminarse de tabletear tienen una menor dureza. Esta característica de la tableta influye directamente en la desintegración, por lo que es importante poderla mantener en un intervalo adecuado.

La friabilidad (Graf. 25 y 26) es una propiedad importante por que mediante está observamos que tan resistentes son los comprimidos para su manipulación posterior como es recubrimiento y empaquetado. En cuanto a los resultados obtenidos, se observa que los datos no sobrepasan el 1% que es el límite e inclusive no pasan el

0.5%, por lo que los comprimidos de metronidazol 500 y 250 mg tienen buenas características para poder ser manejados en los siguientes procesos. Cabe señalar que sólo se realizó la prueba en comprimidos sin barnizar para poder observar la resistencia a su posterior manipulación.

La masa promedio (Graf. 27 a 30) es un factor de vital importancia por que influye directamente con la dosis administrada al paciente (asumiendo que el granulado a comprimir es una mezcla adecuada), por lo que se puede observar en las gráficas y datos de las muestras analizadas que el proceso de tableteado es llevado a cabo adecuadamente, ya que en metronidazol 250 y 500 mg ninguna de las muestras analizadas sale de sus límites correspondientes, por lo que se puede decir que el proceso de tableteado es reproducible.

La desintegración, como se puede observar en las gráficas (31 a 34) es un factor que es casi constante en los lotes muestreados, por lo que se puede proponer cerrar más el intervalo, ya que los datos son muy parecidos y además inferiores a los del límite superior. La desintegración es un parámetro importante pues apartir de ésta se comienza la disolución del fármaco y posteriormente su absorción.

La disolución se realizó a las tabletas recubiertas ya que es como se administra al paciente. En cuanto a los resultados obtenidos podemos observar en las gráficas (35 y 36) que la disolución fue adecuada (de acuerdo a especificaciones) ya que se obtuvo una disolución mayor del 90% en las dos dosis (500 y 250mg) lo cual nos indica que la tableta disuelta esta lista para ser absorbida y así poder ejercer su efecto. Además, esto nos indica que el proceso de elaboración de los comprimidos es reproducible.

La determinación de principio activo es un parámetro muy importante ya que depende de éste si se da una dosis adecuada al paciente. Observando las gráficas (37 a 40) nos podemos

dar cuenta de que el principio activo (metronidazol) es distribuido uniformemente en los comprimidos de acuerdo a su dosis respectiva, esto es que, las dosis no sobrepasan los límites establecidos (tanto 500mg como 250mg), además de que no hay una gran desviación en los datos.

En cuanto al tamaño de partícula, se pudo observar (Graf.41 y 42) que el mayor diámetro de partícula, se encuentra en la malla 40 (420 mcm), tanto en el granulado de 250mg como en el de 500mg por lo que la molienda es reproducible y puede ser comparada subsecuentemente en otros lotes.

En cuanto a los procesos de fabricación los analizare a continuación:

TAMIZADO.

Ya que los resultados obtenidos de las pruebas de pap, pcomp y tamaño de partícula son adecuadas, podemos decir que el proceso de tamizado es llevado a cabo adecuadamente y por lo tanto es reproducible.

MEZCLADO.

El el proceso de mezclado es el paso final para obtener un granulado, con todas las características adecuadas (densidad aparente, densidad compactada, velocidad de flujo, humedad) para un óptimo tableteado. Además de las características reológicas de el granulado, son importantes las determinaciones químicas (uniformidad de contenido) mediante la cual se observa la adecuada distribución del principio activo en el granulado.

En cuanto a los resultados de las pruebas fisicoquímicas involucradas en este proceso, se observa que estan dentro de las especificaciones para cada una de las dosis (250 y 500 mg).

SECADO.

El secado es un paso importante para poder obtener una humedad óptima del granulado para cuando este pase a un posterior mezclado. Al observar las gráficas (1 y 2) podemos decir que el proceso de secado es reproducible ya que en las gráficas no se presenta una desviación estandar considerable.

COMPRESION.

Para determinar la reproducibilidad del proceso de compresión se tomaron en cuenta las siguientes variables en los comprimidos como son: Descripción, dimensiones, masa, friabilidad, dureza, desintegración, disolución y determinación del principio activo, tomando en consideración que estas características están directamente relacionadas con la fuerza de compresión y velocidad de rotación de la tableteadora; por lo que mediante los resultados obtenidos el proceso de compresión es reproducible.

RECUBRIMIENTO.

El proceso de recubrimiento se realiza sólo para enmascarar el mal sabor del principio activo, pero no por esto deja de ser un paso importante en la fabricación del comprimido; aquí se determinó: las dimensiones, ya que influyen directamente por la capa que se le adiciona al comprimido; disolución y desintegración para poder verificar que el recubrimiento no influye en estos parámetros tan importantes. Teniendo en cuenta las gráficas obtenidas el proceso de recubrimiento es reproducible.

XI CONCLUSIONES

XI CONCLUSIONES

El realizar una validación de procesos en alguna forma farmacéutica es un paso muy importante dentro de la industria farmacéutica, ya que mediante este trabajo se obtiene un producto de óptima calidad y como consecuencia nos lleva a pensar en las ventajas que se obtienen.

Las ventajas obtenidas no son tangibles inmediatamente, pero se obtienen a largo plazo como son: *la reducción de costos (ya que en un producto validado no existen reprocesos ó rechazos y las pérdidas son mínimas), *obtener un producto de excelente calidad y *además el cumplir con las reglamentaciones de la FDA y de S.S.A.

El programa de validación para que pueda ser confiable debe seguir revalidaciones periódicas.

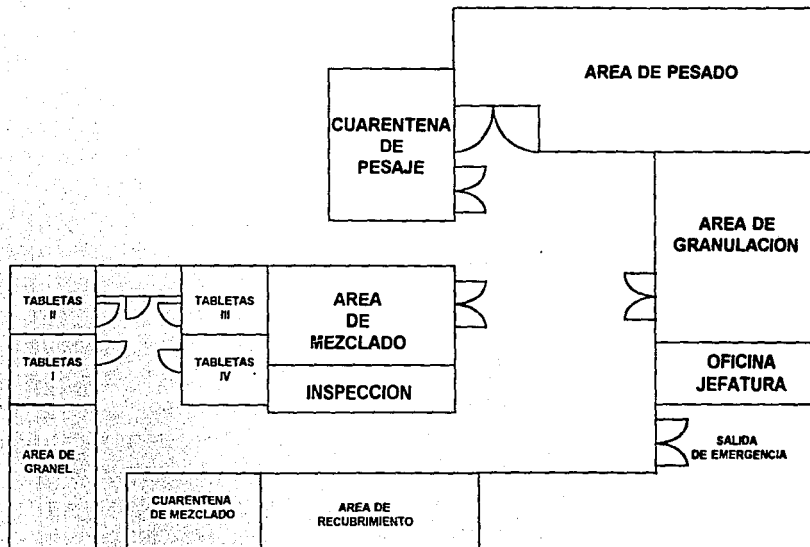
Para llevar a cabo la validación de procesos es necesario controlar las variables que afectan dicho proceso como son: la velocidad tiempo de mezclado y carga del mezclador; el tiempo de secado, temperatura y velocidad del aire y la fuerza de compresión; ya que dichas variables influyen directamente las propiedades del granulado y comprimido final.

Se llevó a cabo la validación de procesos de los comprimidos de metronidazol 250 y 500mg. por lo tanto se garantiza que son reproducibles lote tras lote; con lo cual se obtienen productos con eficacia terapéutica y óptima calidad, siempre y cuando se sigan las normas establecidas en el programa de validación.

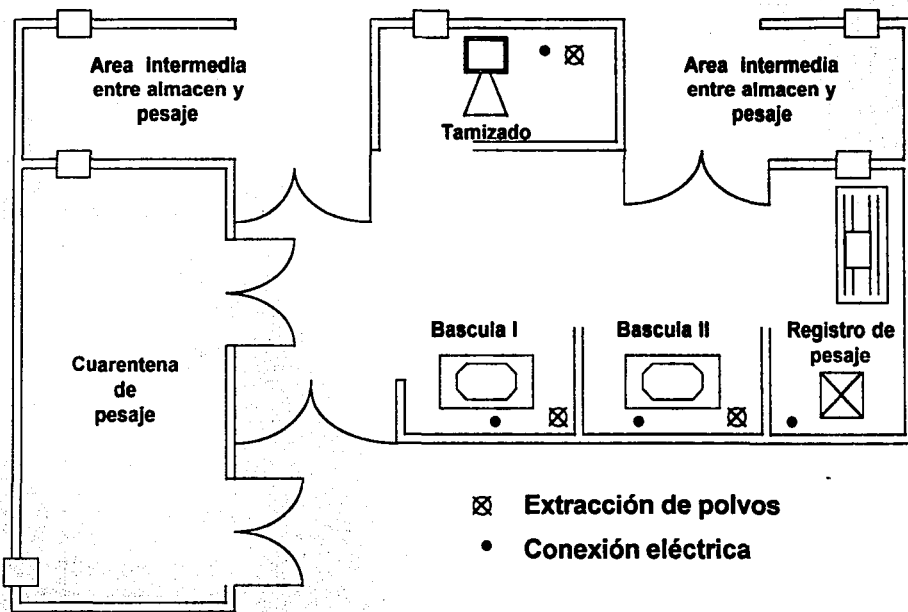
XII. ANEXOS

**XII.1. ANEXO I
PLANOS DE AREAS DE
FABRICACION**

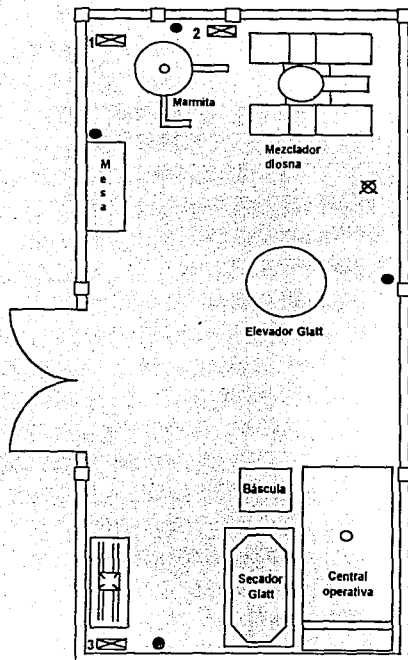
PLANO GENERAL DE AREAS DE FABRICACION



AREA DE PESADO

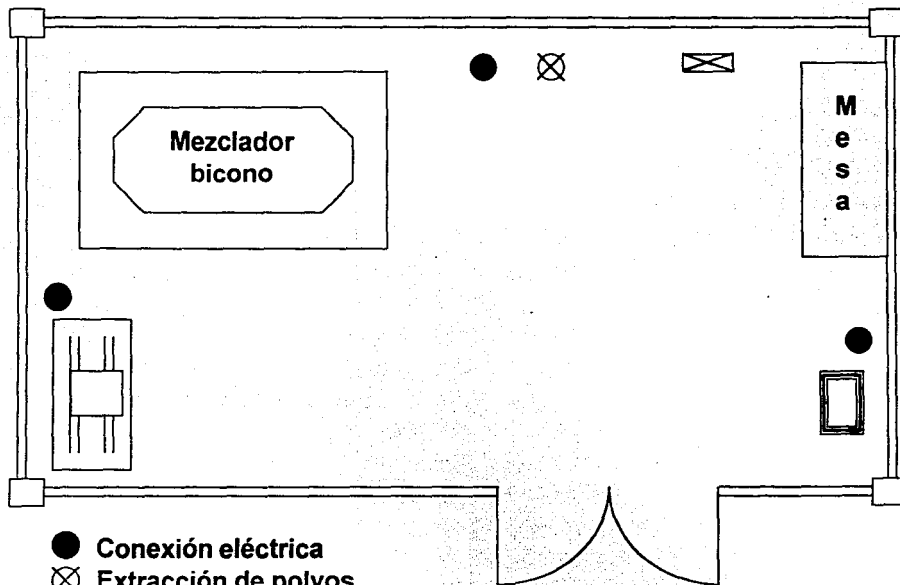


AREA DE GRANULACION



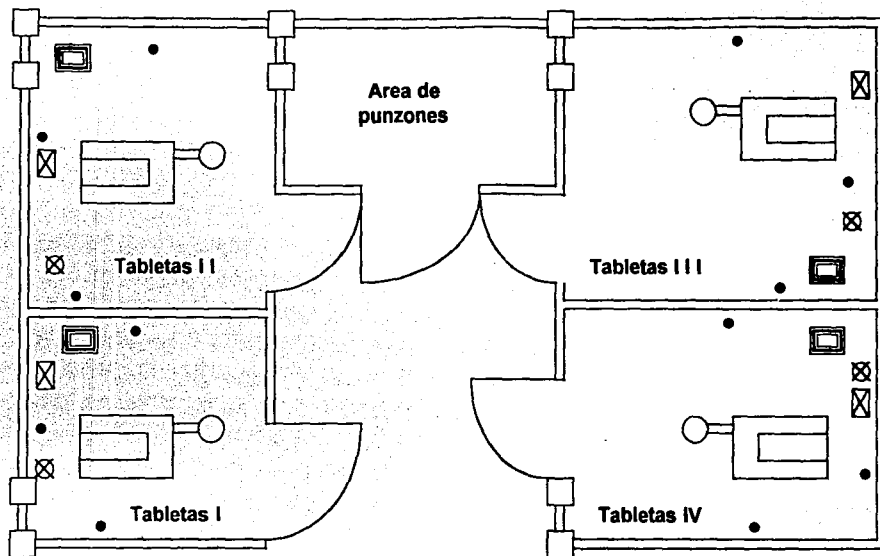
- Conexión eléctrica
- 1 [Symbol] Tubería
Agua desmineralizada
- 2 [Symbol] Vapor
Agua potable
Aire comprimido
- 3 [Symbol] Agua caliente
Agua desmineralizada
Agua potable
- [Symbol] Extracción de polvos

AREA DE MEZCLADO



- Conexión eléctrica
- ⊗ Extracción de polvos
- ⊠ Termohigrometro
- ▣ Báscula

AREA DE TABLETAS



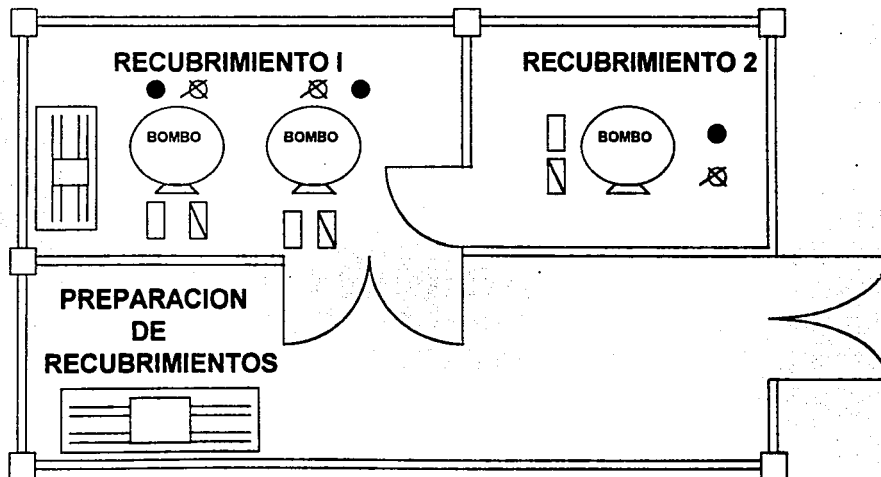
• Conexiones eléctricas

⊠ Extracción de polvos

⊞ Termohygrometro

▣ Balanzas

AREA DE RECUBRIMIENTO

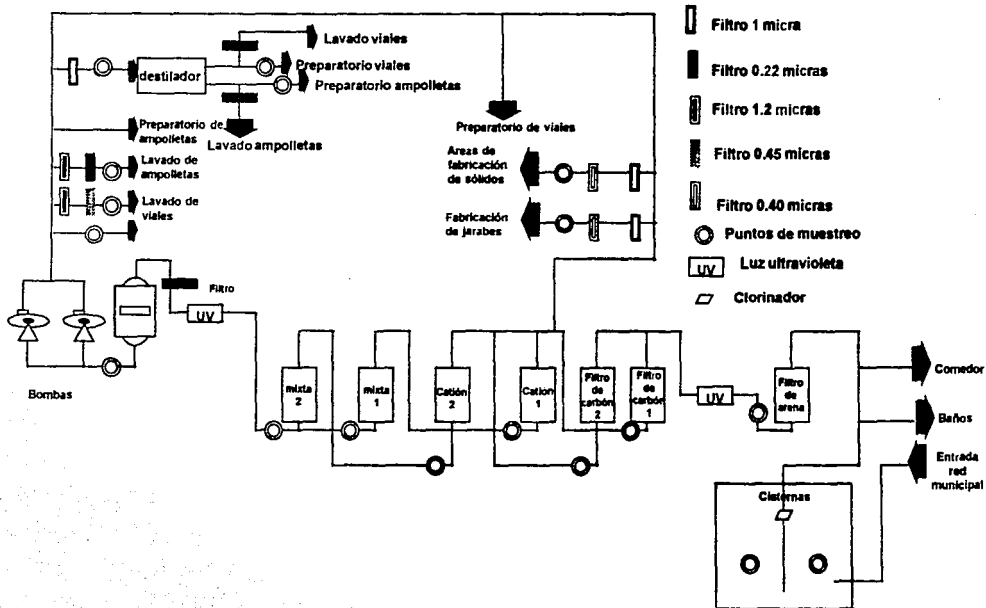


- Conexión eléctrica
- ☒ Extracción de polvos

- ☒ Aire caliente
- Aire frio

XII.2. ANEXO II OBTENCION DE AGUA

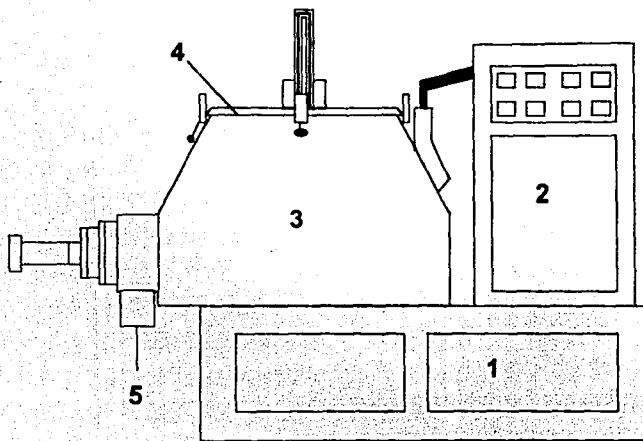
SISTEMA DE RECIRCULACION DE AGUA DESMINERALIZADA



XII.3. ANEXO III

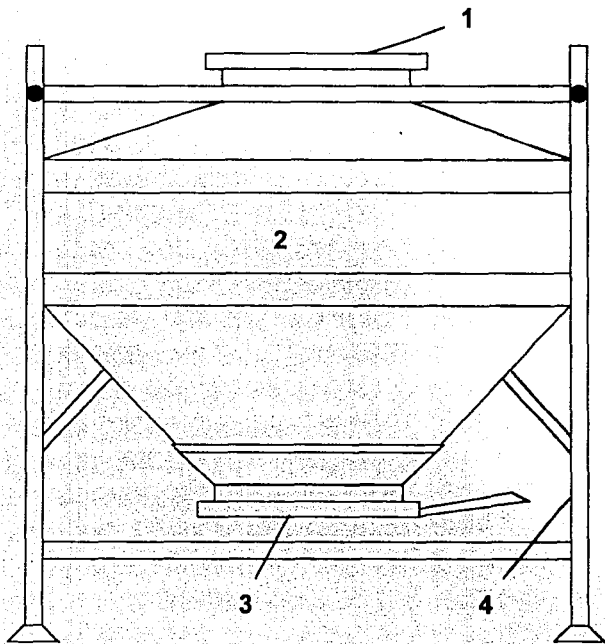
DIAGRAMA DE LOS EQUIPOS

MEZCLADOR DIOSNA



1. Caja de engranaje
2. Mando
3. Recipiente mezclador
4. Tapadera de recipiente
5. Salida o descarga

MEZCLADOR BICONO



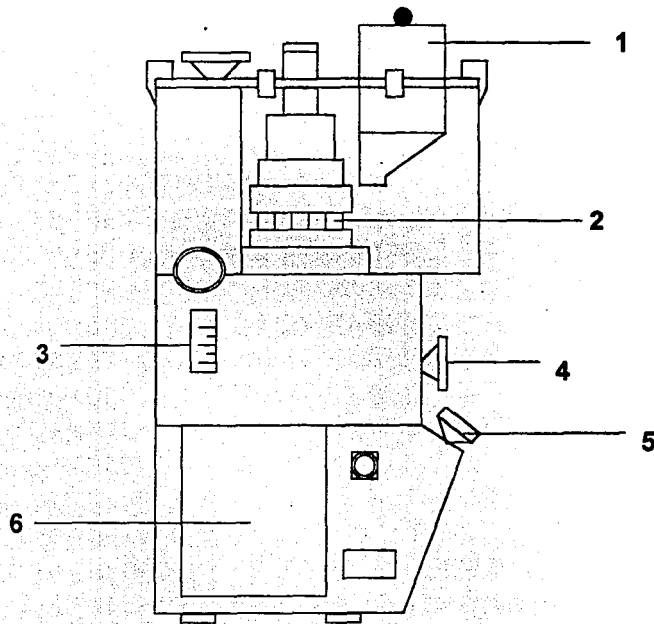
1. Entrada o carga del material

2. Cuerpo del mezclador

3. Canal de descarga

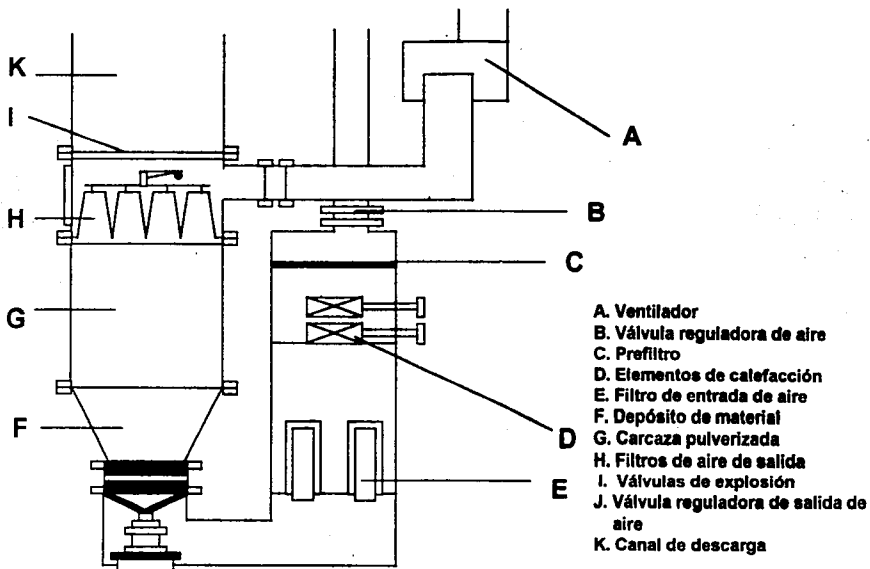
4. Base del mezclador

TABLETEADORA ROTATIVA KILIAN

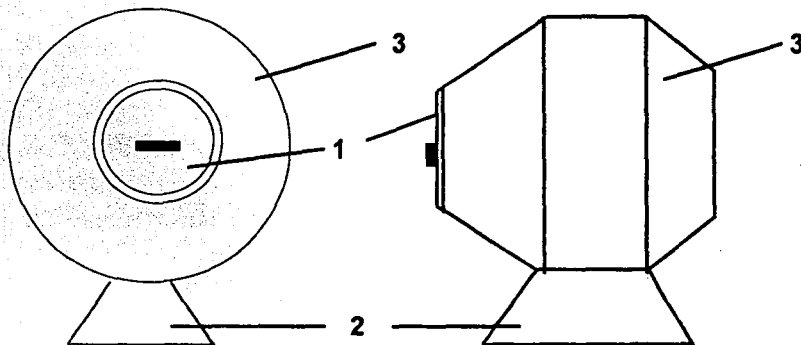


1. Tolva de alimentación.
2. Punzones.
3. Medidor de dureza.
4. Control de encendido y apagado.
5. Tacómetro.
6. Tapa del motor.

SECADOR GLATT DE LECHO FLUIDIZADO



BOMBO STOKES



VISTA FRONTAL

VISTA LATERAL

- 1. TAPA
- 2. BASE
- 3. CUERPO DEL BOMBO

XIII. BIBLIOGRAFIA

XIII. BIBLIOGRAFIA

1. Code of Federal Regulations; Good Manufacturing Practices, Food and Drug Administration. Part II Friday 29, (1978). Part 211 Subpart. F. Section 211.100.
2. Catalá, Y. M., Validación de Procesos en la Industria Farmacéutica. Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas, 21, (1), 17-23, (1990).
3. Chapman K.G.; The Part Approach to Process Validation; Pharm-Technol, 8 (12), 22-28, (1984).
4. Cemeli J.; La validación una Filosofía y un Sistema. Conferencia de la AEPI (Pamplona, España), 220-226, (1985).
5. Chapman K.G.; A suggested Validation Lexion; Pharm. Technol.; 7 (8), 51-57, (1983).
6. Manual de Validaciones Boehringer Ingelheim; En la Frmenverband Boehringer Ingelheim.
7. Loftus Bernard T., et.al; Pharmaceutical Process and validation; College of Pharmacy and Allied Health professions st Johns University, Jamaica, New York. 99-252.
8. Alvarado J.J., et al. Validación de Procesos Farmacéuticos; Asociación Farm. Mex. A.C. 23-49 (1982).
9. Fry E.M.; General Principles of Process Validation; Pharmaceutical Engineering May-Jun 33-34 (1984).

10. Berry I.R.; Practical Process Validation of Pharmaceutical Products; Drug Development; 139, (3); 39, (1986).
11. Guideline on General Principles of Principles Process Validation Working Draft Revised. Prepared by: Center for Drugs & Biologics and Center for Devices & Radiological Health; Food and Drug Administration. March (1984).
12. Bayer A.G., Optimazation and Validation of Manufacturing Processes, Drug Development and Ind. Pharmacy 15, 1029-1046 (1989).
13. Morris J.M., Development Pharmaceutics and Process Validation, Drug Development and Industrial Pharmacy, 16, 1749-1759 (1990).
14. Edwards M Charles, Validation of solid Dosage Forms the FDA view, Drug Dev. and Ind. Pharm., 15, 1119-1133.
15. Ira R. Berry, et.al, Process Validation: Practical Applications to Pharmaceutical Products, Drug Dev. and Ind. Pharm, 14, 377-389, (1988). pag 377-389.
16. Carleton, F.J., Agalloco J.P., Validation of aseptic Pharmaceutical Processes, Marcel DEKKER INC. U.S.A. CAP.1. (1986).
17. Broker C.G., Process Validation, Pharmaceutical Engineering, 1, (1980).
18. 4th European Seminar on Quality Control in the Pharmaceutical and Cosmetic Industries, September 25/26, University of Geneva, Switzerland. 16, (1980).
19. Colombo Paolo; Validation of Tablet Formulation; Drug Development and Ind. Pharm. 15 Jun-jul, 1047-1058, (1989).

20. Stanford Bolton; Pharmaceutical Statistics Practical and Clinical Applications. Marcel Dekker INC. N.Y., 335-353, (1984).

21. Román García Fernando D.; Validación de Procesos para Productos Farmacéuticos No Esériles (Revisión y Guía General); Revista Mexicana de Ciencias Farmacéutica; 18, (3), 2-12 Septiembre (1987).

22. Anderson, et.al. Remington's Pharmaceutical Sciences. pag. 1565.

23. Pacheco Jimenez José Juan; Optimización y Validación de Procesos Aplicados a una Fórmula en Tabletas y Solución; TESIS F.E.S.-C; U.N.A.M. 1991.

24. Rosario Morales, Alicia; Validación de Procesos Para Productos Farmacéuticos Sólidos; TESIS U.N.A.M. 1989

25. Leon Lachman, et.al.; The Theory and Practice of Industrial Pharmacy; Lea & Febiger; Philadelphia, 67-68, 183-184, 317, (1986).

26. Saudemon Ph, "Exipients et technologie", Labo-Pharma-Probl. Tech. 30, (326), 823-832, (1982).