

60



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

VALIDACION CONCURRENTE DEL PROCESO DE FABRICACION DE MELATONINA 5 mg. TABLETAS.

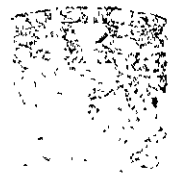
T E S I S

PARA OBTENER EL TITULO DE: QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA PRESENTA SILVIA LAURA GUZMAN GUTIERREZ

296165



MEXICO, D.F.



2001

SECRETARIA DE EDUCACION PUBLICA



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta 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.

Jurado asignado:

Presidente **ALFREDO GARZÓN SERRA**
Vocal **NORMA TRINIDAD GONZÁLEZ MONZÓN**
Secretario **MARÍA DEL SOCORRO ALPÍZAR RAMOS**
1er. Suplente **HONORIA FUENTES SIXTOS**
2º. Suplente **ERNESTINA HERNÁNDEZ GARCIA**

Sitio donde se desarrolló el tema:

Nysco de México, S.A. de C.V.
ICN Farmacéutica, S.A. de C.V.

ASESOR



Q.F.B. ALFREDO GARZÓN SERRA

SUPERVISORA TÉCNICA



Q.F.B. EVA LAURA SOLCHAGA MOORE

SUSTENTANTE



SILVIA LAURA GUZMÁN GUTIÉRREZ

A mi mami, Pina y Rosendo con cariño.

Gracias:

A mi familia y amigos por su apoyo, cariño y comprensión que me han dado en la vida.

A el Prof. Alfredo Garzón y Eva Laura por el tiempo dedicado a la realización del presente trabajo.

A la UNAM por brindarme una formación integral como persona y profesionista.

INDICE

	Pág
I. INTRODUCCIÓN	3
II. OBJETIVOS	5
1. Objetivo general	5
2. Objetivos específicos	5
III. GENERALIDADES	6
1. Monografía de la melatonina	6
1.1 Propiedades físicas	6
1.2 Identificación	7
2. Síntesis	9
3. Valoración	10
4. Farmacodinamia y Farmacocinética	12
4.1 Obtención de la melatonina de fuentes naturales	12
4.2 Contraindicaciones	13
4.3 Precauciones o restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia	14
4.4 Reacciones secundarias	14
4.5 Interacciones medicamentosas y de otro género	14
4.6 Relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre fertilidad	14
4.7 Dosis y vía de administración	15
4.8 Sobredosificación o ingesta accidental, manifestaciones y manejo	15
4.9 Recomendaciones de almacenamiento	15
5. Tabletas	15
5.1 Métodos de fabricación de tabletas	16
5.2 Caracterización de las tabletas	18
5.3 Evaluación reológica de granulados y polvos	18
6. Validación	21
6.1 Validación de procesos	21
6.2 Departamentos involucrados en el proceso de validación	23
6.3 Razones para validar un proceso	24
6.4 Beneficios de la validación	24

IV. PARTE EXPERIMENTAL	25
1. Etapa de calificación	25
2. Etapa de prevalidación	27
3. Esquema de mezclador de listón	31
4. Etapa de validación	32
V. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	36
1. Reporte de calificación	36
2. Reporte de prevalidación	42
3. Reporte de validación	52
VI. CONCLUSIONES	66
VII. APÉNDICE	67
VIII. BIBLIOGRAFÍA	68

I. INTRODUCCIÓN

Desde 1976 la FDA ha puesto énfasis en los procesos de validación, sin embargo, empezó relacionándolos casi exclusivamente con los procedimientos de fabricación de productos estériles; no fue hasta los 80's que este requisito regulatorio se enfocó también a los procesos no estériles. En México es una tendencia nueva pues apenas hace poco tiempo se comenzó a implementar la validación como otra herramienta para garantizar la calidad de un método, operación o proceso.

La validación es una herramienta que utiliza la Industria Farmacéutica para demostrarse así misma, a las autoridades gubernamentales y al público en general que durante la fabricación se toman todas las acciones necesarias para asegurar la calidad de sus productos. Es decir los medicamentos deben fabricarse consistentemente bajo condiciones que aseguren que durante su tiempo de vigencia y mientras el paciente los este usando, mantengan su identidad, pureza, potencia, integridad y seguridad.

Un producto de calidad es resultado de poner cuidadosa atención a numerosos factores entre los que se incluyen: selección de materias primas y proveedores, un adecuado diseño de producto y proceso, control sobre el proceso ya una vez establecido, controles de calidad a las materias primas y al producto terminado, y al entrenamiento y capacitación del personal.

Dada la complejidad para fabricar medicamentos en la actualidad, las pruebas de control de calidad rutinarias que se realizan a los productos finales no son suficientes para asegurar la uniformidad de cada una de las piezas ya que no es posible que reflejen todas las variaciones que pudieran tener durante el proceso de fabricación que pudieran afectar su seguridad y efectividad. La validación del proceso y los controles que se implementen durante los diferentes pasos de la fabricación aseguran con alto grado de confiabilidad que las unidades resultantes del proceso de fabricación se encuentran dentro de las especificaciones establecidas.

El presente trabajo muestra la validación de tipo concurrente para el proceso de fabricación de melatonina tabletas de 5 mg. Este estudio se llevo a cabo en tres etapas:

- Etapa de calificación, donde se evaluaron los elementos del proceso de fabricación (equipos, instalaciones, personal, documentos, servicios, etc).
- Etapa de prevalidación, en la cual se evaluaron las variables críticas del proceso en un lote de producción en condiciones normales de operación.

- Etapa de validación, en la que se determinó, con tres lotes de producción, si el proceso es confiable, controlado y reproducible de lote a lote, lo que de cómo resultado un producto que cumpla con las especificaciones de calidad establecidas.

II. OBJETIVOS

General

Validar el proceso de fabricación de melatonina 5 mg tabletas para contar con la evidencia documental que demuestre que se tiene un proceso confiable, controlado y reproducible de lote a lote, que da como resultado un producto que cumple con los requisitos de calidad establecidos.

Específicos

- Verificar que los equipos y las instalaciones se encuentren calificados.
- Verificar que se cuenta con los servicios adecuados y calificados.
- Comprobar que se cuenta con la documentación que garantice que el producto cumple con sus especificaciones.
- Verificar que el personal esta calificado y ha sido entrenado en su área de trabajo.
- Demostrar que se tiene un proceso consistente y controlado de lote a lote y que se siguen los procedimientos normalizados de operación, de tal forma que el producto resultante cumple con los requisitos del fabricante y los gubernamentales.

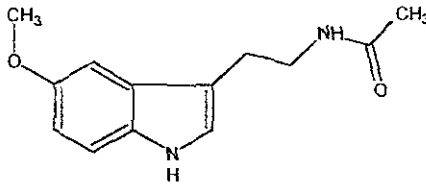
III. GENERALIDADES

1. Monografía de la melatonina⁽¹⁴⁾

Nombres químicos: N-[2-(5-Metoxi-1H-indol-3-il)etil] acetamida;
N-acetil-5metoxitriptamina.

Familia química: Amidas bicíclicas

Formula desarrollada:



Formula condensada: C₁₃H₁₆N₂O₂

Peso molecular: 232.28 mol/g

1.1 Propiedades físicas

Estado físico: sólido

Descripción: Polvo cristalino blanco a ligeramente crema, libre de partículas extrañas. Cuando es sintetizado a partir del benceno se obtienen hojuelas de color amarillo pálido.

Punto de fusión: 116-118° C.

Contenido: No menos del 99.0 %

Solubilidad: Es poco soluble en agua; soluble en acetonitrilo, etanol, metanol

Productos de descomposición por calor: Oxidos de carbono, nitrógeno

Contenido de agua: No más de 0.3 %

Cenizas sulfatadas: No más de 0.1 %

Impurezas totales por CLAR: No más 1.0 %

Metales pesados: No más de 20 ppm

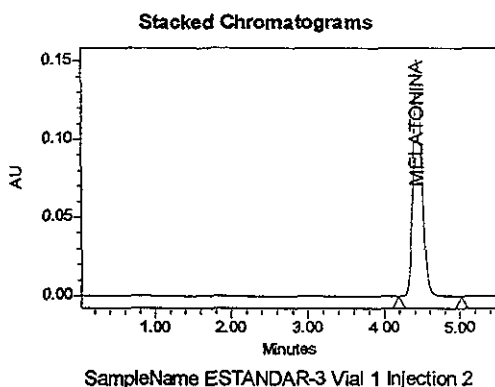
Incompatibilidades: Con materiales oxidantes

LD₅₀: En rata 3200 mg/kg por vía oral, 1131 mg/Kg por vía intraperitoneal, 1600 mg/Kg por vía subcutánea y 356 mg/kg por vía intravenosa. En ratón 1250 mg/Kg por vía oral, 1375 mg/Kg por vía intraperitoneal, 1600 mg/Kg por vía subcutánea y 180 mg/Kg por vía intravenosa.

1.2 Identificación

- ◆ Por cromatografía de líquidos de alta resolución

El tiempo de retención y el pico de la muestra es igual al de la sustancia de referencia de la melatonina tratadas de la misma manera y bajo las mismas condiciones cromatográficas (Ver método analítico).



- ◆ Calorimetría de barrido diferencial

Condiciones instrumentales:

Equipo: Calorímetro Diferencial Perkin Elmer DSC7

Rango de barrido: 100 – 130 °C

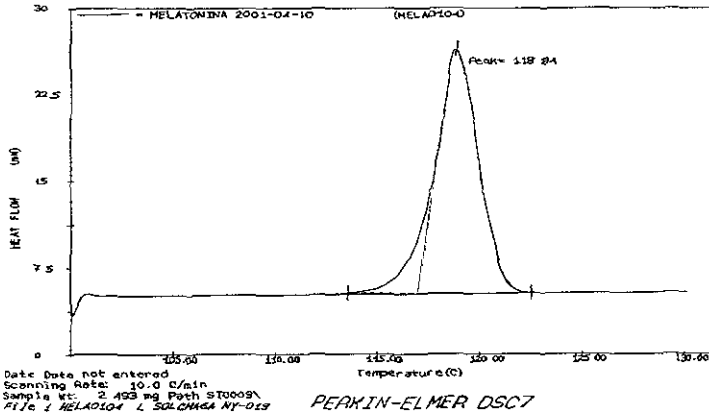
Velocidad de barrido: 10 °C/min

Tamaño de muestra de 2 – 3 mg

Gas: Nitrógeno

Flujo de gas: 20 mL/min

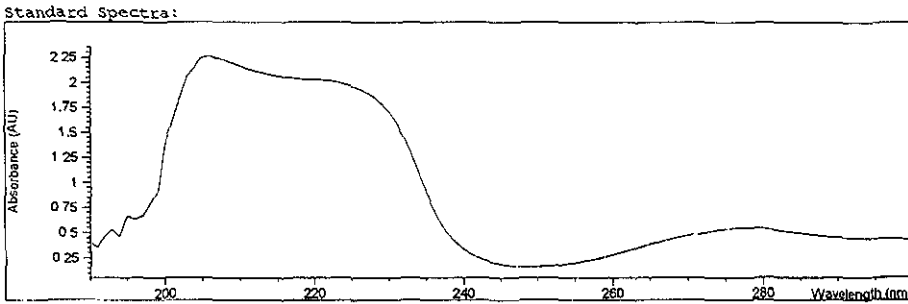
Crisol: Aluminio para muestras no volátiles



Peso de muestra: 2.493 mg
 Temperatura de fusión: 116.96 ° C
 Calor de fusión: 129.96 J/g

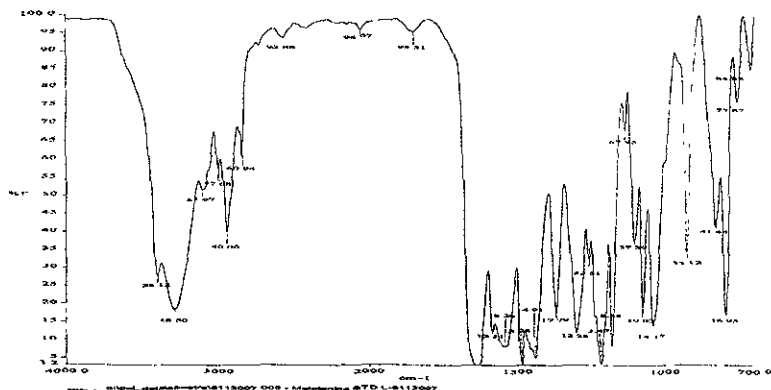
◆ Espectrofotometría ultravioleta

Disolvente: metanol.
 Celda: Cuarzo de 1 cm.
 Lámpara: Deuterio.
 Máximos de absorción: 206, 220 y 278.



◆ Espectrofotometría infrarroja

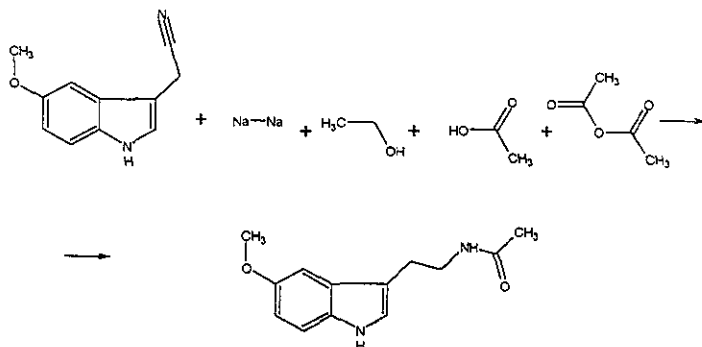
Técnica: ATR. Reflectancia Total Atenuada, con compartimento acanalado con cristal de selenuro de zinc.
 Fuente de energía: láser.
 Divisor de haz: Cristal de bromuro de potasio.
 Detector: Tungsteno
 Barrido: 700 a 4000 cm^{-1}



GRUPO FUNCIONAL	BANDA (cm ⁻¹)
Metilo terminal	2990-2855 1485-1415
Amida	1665-1635 1625-1570 1305-1180 835-695
Compuesto aromático, general	3100-3000 1625-1570 1530-1475 825-660
Aril éter	3080-2855 1270-1215 1630-1570 140-1030 1515-1445 800-710

2. Síntesis⁽¹⁶⁾

Se prepara por reducción del 5-metoxiindol-3-acetonitrilo con sodio en etanol, después se acetila con ácido acético glacial y anhídrido acético a 100 °C por 1 minuto.



3. Valoración por CLAR

Reactivos:

- Fosfato de potasio monobásico grado reactivo
- Agua grado Milli-Q
- Acetonitrilo grado CLAR
- Ácido fosfórico grado reactivo
- Melatonina, sustancia de referencia

Material y equipo:

- Material de vidrio limpio y seco
- Baño de ultrasonido
- Sistema de microfiltración: Membrana de Nylon, 47 mm de 0.45 μm
- Columna: Symmetry C₁₈, de 3.9 x 150 mm
- Cromatógrafo de líquidos equipado con:

Inyector automático
Bomba
Controlador
Detector
Monitor
Procesador

Preparación de soluciones:

Solución 1:3 de ácido fosfórico

Mezclar 5 ml de ácido fosfórico con 15 ml de agua grado Milli-Q.

Solución 0.02 M de fosfato monobásico de potasio (pH 3.0)

Pesar con exactitud aproximadamente 2.722 g de fosfato monobásico de potasio, transferir a un matraz volumétrico de 1000 mL, disolver y llevar a volumen con agua grado Milli-Q. Ajustar el pH a 3.0 con ácido fosfórico (1:3) y filtrar.

Solución al 20% (v/v) de acetonitrilo

Transferir 20 mL de acetonitrilo en una matraz volumétrico de 100 mL, llevar a volumen con agua grado Milli-Q.

Fase móvil

Mezclar 750 mL de solución 0.02 M de fosfato monobásico de potasio pH 3 con 250 mL de acetonitrilo, previamente filtrados, desgasificar con vacío y agitación suave durante no más de 10 minutos.

Solución estándar

Pesar aproximadamente 25 mg de melatonina sustancia de referencia, transferirlos a un matraz volumétrico de 100mL, adicionar 60 mL de solución al 20 % de acetonitrilo y sonicar 3 minutos, llevar a volumen con la misma solución. Tomar una alícuota de 4 mL, transferirla a un matraz volumétrico de 50 mL y llevar a volumen con la misma solución. Concentración aproximada de melatonina: 20 µg/mL

Solución problema

Pesar con exactitud el equivalente a 5 mg de melatonina (120 mg de polvo), transferirlos a un matraz volumétrico de 25 mL, adicionar 15 mL de solución al 20 % de acetonitrilo, sonicar durante 7 minutos y llevar a volumen con solución al 20 % de acetonitrilo. Filtrar a través de papel Whatman No 42. Transferir una alícuota de 5 mL a un matraz volumétrico de 50 mL y llevar a volumen con la misma solución. Concentración aproximada de melatonina 20µg/mL.

Procedimiento:

Condiciones cromatográficas

- Columna: Symmetry C₁₈ 3.9 x 150 mm
- Fase móvil: Solución al 0.02 M de fosfato de potasio monobásico pH 3.0:acetonitrilo (75:25)
- Flujo: 1 mL/min
- Longitud de onda: 225 nm
- Volumen de inyección: 10 µL
- Modo de integración: Áreas
- Tiempo de retención: Aproximadamente 4.25 minutos
- Tiempo total de la corrida: 6.0 minutos
- Factor de coleccion: Aproximadamente 1
- Números de platos teóricos: Aproximadamente 6700

Acondicionar la columna con fase móvil durante 30 minutos previo a su uso o hasta obtener una línea base estable, inyectar la solución estándar repetidas veces, el C.V. no debe ser mayor al 2 %. Inyectar la solución de la muestra por duplicado y determinar el contenido de melatonina. Para asegurar la estabilidad del sistema, inyectar el estándar después de 6 inyecciones de muestra.

Condiciones de lavado de la columna

Lavar la columna y el equipo haciendo pasar 60 ml de una mezcla agua:acetonitrilo (75:25) filtrada y desgasificada a flujo de 1 mL/min.

Cálculos:

$$\frac{A_{mta} \times P_{std} \times \%_{std} \times F.D_{mta}}{A_{std} \times P_{mta} \times FD_{std}} = \frac{mg}{g}$$

Donde: A_{mta} = Área de la melatonina en la solución de la muestra

A_{std} = Área de la melatonina en solución estándar

P_{std} = Peso del estándar (miligramos)

$\%_{std}$ = Pureza de la sustancia de referencia/100

$F.D_{mta}$ = Factor de dilución de la muestra

P_{mta} = Peso de la muestra (gramos)

FD_{std} = Factor de dilución del estándar

4. Farmacodinámia y farmacocinética en humanos^(7,8)

4.1 Obtención de la melatonina de fuentes naturales

Glándula pineal

La glándula pineal se localiza en el techo de la porción posterior del tercer ventrículo. La pineal en seres humanos y otros mamíferos no tiene conexiones neurales directas con el cerebro, excepto para inervación simpática a través del ganglio cervical superior.

Esta glándula secreta melatonina, un indol sintetizado a partir de la serotonina por medio de 5-metoxilación y N-acetilación. La glándula libera melatonina a la circulación general y al líquido cefalorraquídeo. La secreción de melatonina está regulada por el sistema nervioso simpático y se incrementa en respuesta a hipoglucemia y oscuridad. La pineal también secreta otros péptidos vasoactivos y aminas que incluyen TRH, somatotatina, GnRH y noradrenalina. La vía principal de metabolismo de la melatonina es la 6-hidroxilación pero una parte es convertida en ácido metoxiindolacético.

Un fondo luminoso activa mecanismos adrenérgicos que estimulan adrenerreceptores β en las células de la glándula pineal y se libera melatonina. La adenilciclasa y el AMP cíclico intervienen en la liberación de melatonina. Esta antagoniza la acción de las MSH, se acumulan los gránulos en los melanóforos, y la piel se aclara.

La melatonina tiene funciones muy diferentes según los mamíferos, incluyendo al hombre. Inhibe el desarrollo gonadal e interviene en el control de los ritmos estruales y del sueño. Se producen valores altos de secreción durante la noche, más elevados que durante el día. Los lugares importantes de acción de la melatonina en los mamíferos probablemente están en el propio encéfalo, ya que se ha comprobado que estimula la actividad de una enzima, la cinasa de piridoxal que interviene en la síntesis de GABA y serotonina en cerebro medio e hipotálamo.

La melatonina animal proviene de extractos de la glándula pineal. Este tipo de melatonina puede ir acompañada de virus o proteínas que podrían causar una respuesta del sistema inmunológico o incluso producir enfermedades como la conocida enfermedad de las vacas locas, por lo cual es recomendable no consumirla. La alternativa es la melatonina vegetal sintetizada a partir de principios activos de origen vegetal. Esta es molecularmente idéntica a la melatonina que se produce en el cuerpo.

La melatonina es una hormona que ejerce acción mediante receptores distribuidos a nivel cerebral llamados ML-1a, los cuales activan proteínas fijadoras y enzimas como el trifosfato de guanosina, adenilatociclasa y fosfodiesterasas a nivel intracelular. Administrada por la tarde o al anochecer logra una adecuada inducción del sueño, disminuyendo el periodo de latencia, incrementando la duración y la calidad del mismo, así como facilitando un despertar reconfortante.

Por vía oral se absorbe rápidamente, alcanzando su pico máximo entre los 30 minutos y 2 horas después de su administración. Posterior a su absorción sufre un metabolismo de primer paso. Se distribuye ampliamente a líquidos y tejidos corporales. Se metaboliza a nivel hepático a 6-hidroximelatonina y N-acetilserotonina, las cuales son secretados como conjugados de glucoronido y sulfato. La mayor parte de la melatonina se excreta por vía urinaria como 6-hidroximelatonina y sólo mínimas cantidades de la hormona se eliminan sin cambio. La vida media de eliminación es de 30 a 50 minutos. Los pacientes con hepatopatías tienen mayores concentraciones plasmáticas y vida media del fármaco, por lo cual se recomienda ajustar las dosis aunque no existe un patrón establecido para ello. Las concentraciones plasmáticas máximas, después de la administración de 2 mg de melatonina, logran elevarse hasta 3000 picogramos/ml para declinar, 3 a 4 horas después, a los niveles fisiológicos entre 80 y 100 picogramos/ml. La administración conjunta con alimentos incrementa la absorción de melatonina logrando niveles plasmáticos superiores, comparados con la administración en estado de ayuno.

4.2 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a los componentes de la fórmula.

4.3 Precauciones o restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia

Los estudios realizados no han mostrado efectos tóxicos.

4.4 Reacciones secundarias

En algunos casos se han reportado somnolencia, fatiga y cierto grado de sedación; sin embargo, ha existido variabilidad en el reporte de estos efectos en los diferentes estudios clínicos desarrollados. Otros datos reportados han sido dolor de cabeza, y un efecto paradójico de pérdida de sueño en pocos casos, cuya relación causa efecto es dudosa.

4.5 Interacciones medicamentosas y de otro género

No se han reportado interacciones con otros fármacos. Únicamente se ha descrito la interacción con los alimentos, ya que la administración conjunta con ellos genera concentraciones plasmáticas superiores, y por lo tanto el efecto puede ser mayor.

4.6 Relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad

Debe valorarse la dosificación en los pacientes que sufren alguna hepatopatía, cirrosis o insuficiencia hepática, ya que la vida media y las concentraciones plasmáticas se incrementan en estos pacientes. Los pacientes con antecedentes de enfermedad cerebrovascular u otros trastornos neurológicos podrían reportar confusión y sedación con la administración oral de melatonina.

Los pacientes que sufren de depresión pueden mostrar exacerbación con la administración de melatonina. El uso concomitante de β -bloqueadores reduce la producción de melatonina endógena; sin embargo, aparentemente no tiene repercusión sobre el tratamiento con melatonina exógena.

A pesar de que se ha observado en diferentes estudios que al aumentar la secreción de melatonina disminuye la actividad antigonal no se considera 100 % progonadotropico o 100 % antigonadoropico. Su ritmo de secreción circadiano aparentemente da una armonía entre varios pasos bioquímicos involucrados con la reproducción.

No se han reportado efectos carcinogénicos, mutagénicos, teratogénicos; sin embargo, estos efectos aún se están estudiando.

4.7 Dosis y vía de administración

La dosis promedio utilizada es de 1.5 a 5 mg diariamente, por la tarde o al anochecer; Sin embargo, se han utilizado dosis hasta de 20 a 30 mg diarios para corregir el sueño. Para restaurar el sueño en pacientes con cambio de horario, se recomienda la administración de 5 mg diariamente, de preferencia de 3 a 5 días previos al cambio de horario y hasta 3 días después de haberse recuperado.

En el insomnio crónico se han utilizado hasta 75 mg por vía oral diariamente, en pacientes geriátricos con insomnio la administración de 2 a 5 mg diarios logran restaurar el sueño y en pacientes ciegos con trastornos del sueño, se han utilizado también 5 mg al momento de acostarse.

4.8 Sobredosificación o ingesta accidental, manifestaciones y manejo

No se han reportado casos de sobredosis con este fármaco. La ingesta excesiva de este medicamento pudiera generar relativa somnolencia y una hipotermia clínicamente no significativa. Se recomienda observación y manejo de medidas generales.

4.9 Recomendaciones de almacenamiento

Consérvese a temperatura ambiente.

5. Tabletas^(1, 4, 5, 9, 10,12,15)

Las tabletas se pueden definir como formas farmacéuticas sólidas de dosificación unitaria, que contienen uno o varios principios activos mezclados con excipientes y se preparan mediante compresión o moldeo.

Las tabletas continúan siendo la forma farmacéutica más popular por las ventajas que ofrecen al fabricante y al paciente:

Ventajas para el fabricante:

- Sencillez y economía en la manufactura.
- Estabilidad y manejo de dosis.
- Facilidad para transportar y vender.
- Es posible elaborarlos con elegancia debido a la diversidad de formas que pueden obtenerse.

Ventajas para pacientes:

- Exactitud en la dosis.
- Facilidad de transporte.
- Facilidad de administración.

Desventajas:

- No pueden administrarse a pacientes: inconscientes, bebés, ancianos y aquellos que sufren trastornos del tracto gastrointestinal.
- Algunos activos pueden presentar problemas de biodisponibilidad.
- Fármacos que tienen una dosis alta o muy pequeña dificultan la uniformidad o la compresión.
- Fármacos higroscópicos presentan dificultad durante la preparación.

5.1 Métodos de fabricación de tabletas

Aunque la mayoría de las veces las tabletas son discoidales, también pueden ser redondas, ovales, oblongas, cilíndricas o triangulares. Difieren en tamaño y peso según la cantidad de principio activo que contienen y la forma de administración. Se dividen en dos clases generales, según se preparen mediante compresión o moldeo.

TABLETAS COMPRIMIDAS.- Estas tabletas se forman mediante compresión. Consisten en materiales en polvo, cristalinos o granulares, solos o en combinación con cohesivos (aglutinantes), desintegrantes, lubricantes, diluentes y en muchos casos, colorantes y saborizantes. Dentro de estas se encuentran:

- Tabletadas recubiertas con azúcar o polímeros
- Tabletadas para administración oral
- Tabletadas para disolverse
- Tabletadas efervescentes
- Tabletadas vaginales
- Tabletadas bucales y sublinguales
- Tabletadas para implantes

Las tabletas que se preparan por compresión se subdividen a su vez en:

Granulación vía húmeda

Es el proceso tradicional y el más usado por los laboratorios para la fabricación de tabletas; este método presenta el inconveniente de involucrar muchas etapas y materiales, pero permite la manipulación de sustancias que no son adecuadas para compresión directa.

La granulación húmeda es el método convencional para transformar polvos en gránulos, confiriéndole propiedades de flujo y cohesividad a los materiales a fin de comprimirlos.

Este método involucra las siguientes operaciones:

1- Surtido de los materiales, 2- Pesado de los fármacos y excipientes, 3- Tamizado en seco, 4- Mezclado, 5- Preparación de la solución aglutinante, 6- Adición de la solución aglutinante, 7- Tamizado de la masa húmeda, 8- Secado del granulado, 9- Tamizado del granulo seco (reducción del tamaño del granulo), 10- Lubricación y 11- Compresión.

Granulación vía seca

Se emplea cuando los fármacos poseen suficientes características de compresibilidad, así como cuando son sensibles al proceso de secado y al empleo de solventes.

Los gránulos se pueden obtener mediante precompresión de los polvos en la propia tableteadora utilizando matrices de gran tamaño y punzones planos a una presión superior a la que se van a fabricar las tabletas para evitar destruir el granulado obtenido, posteriormente los medallones son molidos, la reducción del tamaño de los gránulos es por tamizado.

Otro método de obtener gránulos es mediante la compactación de los polvos mediante el uso de compactadores que presan los polvos entre dos rodillos giratorios en sentido contrario, el polvo obligado a pasar entre los cilindros sale como una placa más o menos dura que es granulada en seco.

En resumen el proceso involucra: 1- Surtido de materiales, 2- Pesado de materias primas, 3- Tamizado, 4- Mezclado, 5- Precompresión, 6- Molienda, 7- Tamizado y 8- Compresión.

Compresión directa

Es el proceso por el cual las tabletas se obtienen al comprimir directamente, sin tratamiento previo, mezclas del fármaco y excipientes tales como diluentes, desintegrantes y lubricantes.

Los materiales para compresión directa deben reunir ciertas características como son: fluidez elevada que asegure el libre deslizamiento por la tolva a la matriz de la tableteadora; compresibilidad elevada, o sea, suficiente capacidad para sufrir deformación; altamente compactables, es decir, capacidad para consolidarse y formar una tableta de adecuada dureza; gran adhesividad para tener la capacidad de enlazar o ligar; el tamaño de partícula debe ser homogéneo entre toda la mezcla para evitar la segregación de polvos y debe tener muy buenas propiedades lubricantes para evitar que se pegue a la matriz o punzones.

En resumen el proceso involucra: 1- Surtido de materiales, 2- Pesado de materias primas, 3-Tamizado, 4- Mezclado y 5- Compresión.

TABLETAS MOLDEADAS.- Las tabletas moldeadas fueron originalmente introducidas por Fuller en 1878. Un año después Brunton describe las tabletas sublinguales de nitroglicerina, las cuales son empleadas en el tratamiento de angina de pecho.

Las tabletas moldeadas son comúnmente preparadas empleando ingredientes solubles de forma tal que la tableta se desintegre rápidamente. Dentro de los excipientes más empleados están la lactosa, dextrosa, manitol y mezclas de ellos.

El proceso de manufactura comprende las siguientes etapas:

1-Surtido de materiales. 2- Pesado de materias primas. 3- Mezclado del principio activo, diluentes y desintegrantes. 4- Humectación de la mezcla de polvos con una solución de etanol – agua. En ocasiones es necesario adicionar antioxidantes y/o amortiguadores a la mezcla para brindar una mayor estabilidad, o bien algún agente aglutinante como goma de acacia o PVP. 5- Moldeado de las tabletas.

5.2 Caracterización de las tabletas

Las tabletas pueden caracterizarse o describirse considerando las siguientes especificaciones: apariencia, dureza, tiempo de desintegración, dimensiones, uniformidad de peso, uniformidad de contenido, disolución y friabilidad.

5.3 Evaluación reológica de granulados y polvos

La evaluación de las características reológicas de un granulado o polvo, excipiente o principio activo, resulta de enorme importancia ya que son propiedades que deben tomarse en cuenta en los estudios de preformulación y validación. A partir de los resultados obtenidos el formulador puede predecir el comportamiento que presentará el material evaluado en el momento de su compresión, ya que para obtener tabletas de calidad es indispensable contar con un granel que cumpla con las siguientes características:

- Buena fluidez y lubricación
- Suficiente resistencia mecánica y adecuada compresibilidad
- Dispersión de tamaño de gránulo lo más estrecho posible y no contener más del 10 % de polvo libre.

Las pruebas que se le realizan a un granulado o polvo son las siguientes:

a) Tamaño de partícula

Es un análisis del tamaño de las partículas a través del método de tamizado con mallas, el cual consiste en la separación física de las partículas de diferente tamaño por medio de una columna de tamices de mayor a menor diámetro de abertura ordenados de arriba hacia abajo. Se coloca en lo alto de la columna una cantidad conocida del granel y se somete a movimiento por medio de fuerza mecánica con el fin de que fluya a través de las mallas .

La distribución del tamaño de partícula puede representarse por medio de un histograma de barras. El ancho de la barra representa el rango de tamaño y la altura es la frecuencia en la que ocurre cada rango. El punto medio del rango de tamaño señala el valor del tamaño de partícula.

El tipo de movimiento influye en el tamizado, el movimiento vibratorio seguido de golpeteo es más eficiente.

b) Densidad aparente y densidad compactada

En la primera se determina el volumen ocupado por una masa conocida, incluyendo los intersticios entre partículas, así como la porosidad entre las mismas.

$$Densidad\ aparente = \text{Peso de la muestra} / \text{volumen}_{\text{inicial}}$$

En la segunda se mide el volumen de la misma masa, pero después de que se le aplica una fuerza mecánica determinada para lograr eliminar los espacios entre las partículas.

$$Densidad\ compactada = \text{Peso de la muestra} / \text{volumen}_{\text{final}}$$

Con los resultados de estas dos determinaciones se puede calcular el índice de compresibilidad que indica el grado de acomodamiento entre las partículas.

$$\% \text{ de Compresibilidad} = (D_{\text{compacta}} - D_{\text{aparente}}) \times 100 / D_{\text{compactada}}$$

COMPRESIBILIDAD

TERMINO DESCRIPTIVO	INDICE DE CARR
1. Excelente	5 a 15
2. Bueno	12 a 16
3. Pasable	18 a 21
4. Pobre	23 a 25
5. Muy pobre	33 a 38
6. Mucho muy pobre	>40

c) Velocidad de flujo

Es la velocidad que presenta un polvo o granulado al deslizarse sobre una superficie. Éste parámetro se ve influenciado por la fricción entre las partículas, la tensión superficial, etc. Esta prueba se realiza en un flujómetro.

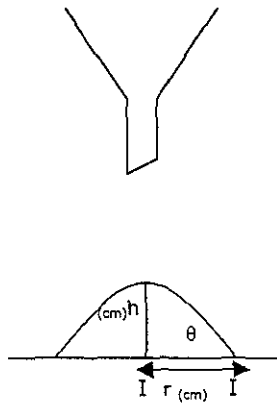
d) Ángulo de reposo

Es la medida de las fuerzas de rozamiento de un polvo o granulado, medido como el máximo ángulo de contacto que se obtiene al formar, sobre una superficie plana y horizontal de dimensiones conocidas, un cúmulo de partículas cuando un polvo o un granulado se deja fluir libremente desde una altura determinada.

Si una cantidad de producto se deja fluir a través de un embudo y cae sobre una superficie plana a una altura determinada, se formará un cúmulo de polvo; pero al agregar mayor cantidad del mismo, éste se deslizará descendiendo por los lados hasta que la fuerza de rozamiento de las partículas, que forman una superficie con un ángulo, se equilibren con la fuerza gravitatoria

La tangente del ángulo de reposo es igual al coeficiente de rozamiento existente entre partículas, por lo tanto, cuanto más tosca e irregular sea la superficie de las partículas mayor será el ángulo de reposo.

En la siguiente figura se esquematiza la determinación del ángulo de reposo por la técnica de embudo.



$$\text{Ángulo de reposo} = 1 / \text{Tang}(h/r)$$

Donde:

h = altura

r = radio

ANGULO DE REPOSO

FLUJO	ANGULO DE REPOSO
1. Excelente	< 25°
2. Bueno	25°-30°
3. Pasable	30°-40°
4. Muy pobre	> 40°

Para evitar variaciones en la técnica experimental hay que utilizar el mismo embudo y éste siempre debe estar a la misma altura.

6. VALIDACIÓN (2, 3, 6, 11, 13, 17, 18)

Es la evidencia documentada que demuestra la confiabilidad y constancia de los resultados obtenidos por cualquier método, operación o proceso manejados bajo parámetros previamente determinados.

6.1 Validación de procesos

Evidencia documental que establece con alto grado de confiabilidad, que un proceso específico es consistente y da como resultado un producto que cumple con especificaciones y características de calidad predeterminadas. Se realiza a través de un plan experimental denominado protocolo de validación en el cual se detallan las actividades a realizar durante la validación, los parámetros que deben medirse, su variabilidad permitida y la manera en que se debe evaluar el proceso.

Los puntos que debe cubrir un protocolo de validación son los siguientes:

- Objetivo
- Antecedentes
- No de lotes que se van a tomar en cuenta
- Operaciones a realizar y verificar (procedimiento de fabricación, control de operaciones críticas, descripción de pruebas selectivas, indicación de métodos de muestreo, criterios de aceptación)
- Firmas de responsables y aprobaciones
- Anexos

Existen cuatro tipos de validación: retrospectiva, prospectiva, concurrente y revalidación.

Validación retrospectiva.- Es la evidencia documentada, que demuestra que un sistema hace lo que tienen por objeto hacer, basado en la revisión y análisis de información histórica.

Validación prospectiva.- Es la evidencia documentada que demuestra que a través de un proceso se obtiene un producto de calidad de manera consistente. Para llevar a cabo este tipo de validación se requiere de documentación generada desde el desarrollo del producto hasta la producción industrial.

Validación concurrente.- Es la evidencia documentada de que un proceso hace lo que tiene como propósito hacer, basado en la información durante la actual implementación del proceso. Aplicable solo a procesos en que puede decirse que están bajo control, con el solo análisis de muestras representativas en diferentes etapas (productos que ya se encuentran en el mercado, esporádicos, maquilas). En el caso particular en donde los lotes son pocos o distantes, se realiza un muestreo extenso en cada lote hasta obtener suficientes datos para demostrar la confiabilidad del proceso.

Revalidación.- Este tipo de validación es aplicable a procesos validados en los que se han realizado cambios, como por ejemplo, en un componente crítico de la formulación (principio activo o excipiente), de equipo, cambios significativos en el tamaño de lote, etc.

Para poder realizar una validación se requiere de los siguientes puntos:

- Trabajo previo de Buenas Prácticas de Fabricación.
- Programa de calibración, calificación y mantenimiento continuo.
- Programa de capacitación.
- Datos previos del escalamiento del producto indicando los parámetros y condiciones del proceso (pasos críticos).
- Información suficiente y confiable de registros de producción y controles en proceso.
- Procedimientos de toma de muestra para su adecuada ejecución.
- Resultados analíticos del producto y uniformidad por lo menos de tres lotes.
- Uso del mismo proceso, equipo y materiales (mismo proveedor en los ingredientes críticos).
- Métodos analíticos validados.
- Protocolo de validación.

La validación de un proceso farmacéutico se lleva a cabo en tres etapas: calificación, prevalidación y validación.

1.- Calificación.- En esta etapa se evalúan las características de los elementos involucrados en el proceso de fabricación (áreas, equipos, sistemas, personal y documentación). Esta etapa se divide en las siguientes fases:

- Calificación de diseño
- Calificación de instalación

- Calificación de operación
- Calificación de funcionamiento

Calificación de diseño.- Etapa a través de la cual se definen las especificaciones que requiere cumplir una instalación, operación o equipo para obtener un producto final con las características establecidas por el usuario.

Calificación de instalación.- Proceso a través del cual se compara la situación real de la instalación o equipo contra lo definido como condición óptima en la calificación de diseño y lo indicado por el fabricante. Esta etapa de la calificación incluye:

- Identificación de los equipos de medición que requieren calibración

Calibración.- Conjunto de operaciones que establecen, bajo condiciones específicas, la relación entre los valores de una magnitud indicada por un instrumento, sistema de medición o los valores representados por una medida materializada y los valores correspondientes indicados por un patrón.

- Identificación de las partes que requieren mantenimiento
- Listado de las refacciones
- Revisión de los procedimientos de limpieza.

Calificación de operación.- Proceso a través del cual se evalúa si los elementos de operación de un equipo o sistema funcionan de manera satisfactoria. Es en esta fase donde se definen los límites de operación y las variaciones de calidad aceptables del producto.

Calificación de funcionamiento.- Se evalúa el funcionamiento del equipo para determinar su capacidad, estabilidad y reproducibilidad bajo condiciones ya controladas.

3.- Prevalidación.- Es en donde se localizan, evalúan y controlan las variables críticas del proceso para demostrar que está controlado y es consistente.

4.- Validación.- Se determina si el proceso es confiable, controlado y reproducible de lote a lote, que se realice de acuerdo con los procedimientos normalizados de operación y que garantice que el producto cumpla con los requisitos de calidad establecidos.

6.2 Departamentos involucrados en el proceso de validación

La organización de la validación depende de la formación técnica del personal y las áreas involucradas. Los departamentos responsables de definir la estrategia

más conveniente en cuanto a prioridades y secuencia de trabajo son los siguientes:

Recursos humanos
Documentación
Producción
Control físico
Control químico
Control microbiológico
Mantenimiento
Planeación
Validación
Metrología

6.3 Razones para validar un proceso

Existen objetivos principales por los que la industria farmacéutica debe validar sus procesos de fabricación

- Optimizar el proceso
- Proporcionar evidencia documental de que un proceso se comporta de manera consistente de acuerdo a parámetros establecidos.
- Realizar una revisión sistemática del proceso, instalaciones y sistemas.
- Cumplir con un requerimiento sanitario.
- Asegurar la calidad de los medicamentos.

6.4 Beneficios de la validación

Se obtienen resultados que favorecen a la industria farmacéutica cuando se tiene un adecuado plan de validación

- Reducción de costos
- Reducción de horas máquina y horas hombre
- Optimización de procesos
- Aumento de la productividad
- Reducción de rechazos
- Disminución de fallas
- Satisfacción de los requisitos establecidos oficialmente
- Mantenimiento preventivo adecuado
- Incremento de la competitividad
- Personal calificado

IV. PARTE EXPERIMENTAL

El trabajo experimental de la validación del proceso de fabricación de melatonina tabletas 5 mg, se llevo a cabo en las instalaciones de ICN Farmacéutica, dividiéndose en tres etapas: calificación, prevalidación y validación.

1. ETAPA DE CALIFICACIÓN

Se evaluaron cada uno de los factores que son importantes en el proceso de fabricación conforme a las actividades indicadas en el protocolo de calificación.

VALIDACIÓN CONCURRENTE

PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN

1. Producto

Melatonina tabletas 5 mg

2. Objetivo

2.1 Evaluar y determinar si las áreas, equipos, sistemas y personal se encuentran calificados; y si la documentación es la correcta para la fabricación del producto melatonina tabletas de 5 mg.

3. Definiciones

3.1 Calificación.- Evaluación de las características de los elementos del proceso (áreas, equipo, sistemas y personal).

3.2 Directiva Maestra de Fabricación.- Documento autorizado que contiene la información necesaria para controlar las operaciones, proceso y actividades relacionadas con la fabricación de un producto

4. Operaciones a realizar, verificar y documentar para llevar a cabo la prevalidación

4.1 Directiva maestra y diagrama de flujo

4.1.1 Revisar la directiva maestra de fabricación del producto.

4.1.2 Revisar y verificar que el diagrama de flujo del proceso de fabricación del producto corresponda a lo descrito en la directiva.

4.2 Materias primas y producto

4.2.1 Revisar que las especificaciones para materias primas (excipientes y activo), producto intermedio y producto terminado se encuentren vigentes.

4.3 Método Analítico

4.3.1 Verificar que el método analítico para la valoración del principio activo esté validado.

4.4 Materiales

4.4.1 Revisar que los procedimientos de recepción, manejo, surtido, muestreo y aprobación o rechazo de materias primas, producto intermedio y producto terminado se encuentren vigentes.

4.5 Controles de proceso

4.5.1 Revisar que los procedimientos necesarios para la determinación de pruebas físicas, inspección de surtido de materia prima, limpieza de áreas y limpieza y operación de equipos, se encuentren vigentes.

4.6 Áreas, equipos y sistemas

4.6.1 Verificar que se encuentren calificadas las áreas, equipos y sistemas específicos para el producto.

4.7 Personal

4.7.1 Revisar que el personal que interviene en el proceso de fabricación del producto, tenga capacitación en Buenas Prácticas de Fabricación y Procedimientos Normalizados de Operación.

4.7.2 Revisar la última capacitación recibida, en los Procedimientos Normalizados de Operación que apliquen al proceso de fabricación.

4.8 Elaborar el reporte de calificación.

2. ETAPA DE PREVALIDACIÓN

Concluida la etapa de calificación se sometió un lote de producción de 48.00 Kg (400,000 tabletas) a la etapa de prevalidación para establecer los límites en los pasos críticos y poder llegar a tener un proceso consistente y controlado.

VALIDACIÓN CONCURRENTE

PROTOCOLO DE PREVALIDACIÓN

1. Producto

Melatonina tabletas 5 mg

2. Objetivo

2.1 Determinar las condiciones adecuadas del proceso de fabricación de melatonina tabletas 5mg

3. Definiciones

3.1 Prevalidación.- Evaluación de la formulación, proceso de fabricación, áreas, equipos y sistemas que permita establecer las condiciones óptimas del proceso y fijar límites en los pasos críticos.

3.2 Orden de Fabricación.- Copia de la formula maestra de producción a la cual se le asigna un número de lote y se utiliza como guía y registro de las operaciones para la producción de un lote de medicamento.

4. Operaciones a realizar, verificar y documentar para llevar a cabo la prevalidación

4.1 Orden de Fabricación y Directiva de Fabricación

4.1.1 Solicitar copia de la orden de fabricación y la directiva de fabricación del lote seleccionado en esta etapa.

4.1.2 Anexar copia del Diagrama de flujo.

4.2 Materias Primas

4.2.1 Revisar que cumplan con las especificaciones de calidad.

4.2.2 Verificar que se realice el surtido e inspección de materias primas, de acuerdo a los procedimientos respectivos.

4.3 Áreas, Equipos y Personal

4.3.1 Verificar la realización e inspección de la limpieza de áreas y equipos.

4.3.2 Verificar que los operarios porten el uniforme y utilicen el equipo requerido para la fabricación del producto, que apliquen las Buenas Prácticas de Fabricación y los Procedimientos Normalizados de Operación.

4.4 Proceso de Fabricación

4.4.1 Verificar que la fabricación se realice como indica la Directiva de fabricación.

4.4.2 Recopilar la documentación necesaria del lote a fabricar

4.5 Eficiencia del Proceso de Mezclado

4.5.1 Tomar muestras de la mezcla de polvos en el mezclador de listón de 200 L después de 10, 15, y 20 minutos del primer mezclado, y de 5 minutos de lubricado, en los puntos que marca el esquema del mezclador de listón. El criterio de aceptación para contenido de melatonina corresponde a 41.67 mg/g (90.0 - 110.0 %).

4.5.2 Solicitar el análisis de muestras para determinar la uniformidad del mezclado.

4.6 Eficiencia del Proceso de Tableteado

4.6.1 Tomar muestras de las tabletas y registrar su peso para determinar si el proceso se encuentra bajo control estadístico a $\bar{x} \pm 3\sigma$.

4.6.2 Determinar la Capacidad y Habilidad del proceso. El criterio de aceptación es $C_p = C_{pk} \geq 1.00$, lo que indica que el proceso es hábil para $\pm 3\sigma$

4.7 Modificaciones y Acciones Correctivas

4.7.1 Determinar las modificaciones necesarias para optimizar la formulación y/o proceso de fabricación.

4.7.2 Determinar anomalías o desviaciones y dar seguimiento a las acciones correctivas para su cumplimiento.

4.7.3 Elaborar el reporte de prevalidación.

5. RESPONSABLES

Silvia Laura Guzmán Gutiérrez
Tesista de Validación de Procesos
Nysco de México, S. A. de C. V.

Q.F.B. Jorge López
Supervisor de Producción
ICN Farmacéutica, S. A. de C.V.

6. APROBACIÓN

Q.F.B. Alfredo Garzón Serra
Gerente General
Nysco de México, S. A. de C. V.

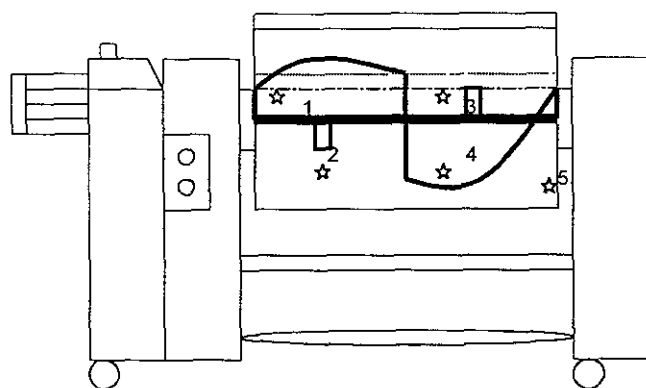
Q.F.B. Carlos Salzillo
Director de Planta
ICN Farmacéutica, S. A. de C. V.

3. ESQUEMA

MEZCLADOR DE LISTÓN (200 L)

Diagrama de puntos de muestreo

Vista lateral

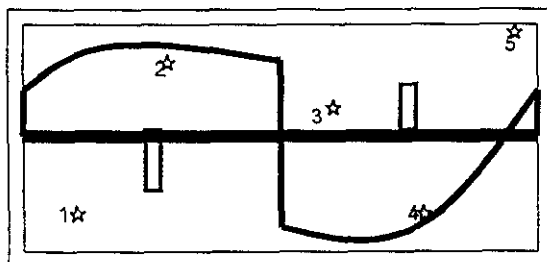


----- Volumen ocupado por el polvo antes del mezclado.

----- Volumen ocupado por el polvo después de 20 minutos de mezclado

☆ Puntos de muestreo

Vista superior



4. ETAPA DE VALIDACIÓN

Esta etapa se llevó a cabo con tres lotes fabricación de melatonina tabletas 5 mg (400, 000 tabletas, 48.00 Kg), para demostrar que el proceso de mezclado es consistente de lote a lote, y que se encuentra controlado.

VALIDACIÓN CONCURRENTE

PROCOLO DE VALIDACIÓN

1. Producto

Melatonina tabletas 5 mg

2. Objetivo

2.1 Validar el proceso de fabricación de melatonina tabletas 5 mg para determinar si es un proceso confiable, controlado y reproducible de lote a lote que este de acuerdo con los procedimientos adecuados de fabricación y qué garantice que el producto cumpla con los requisitos de calidad establecidos.

3. Definiciones

3.1 Validación.- Evidencia documentada que demuestra que a través de un proceso específico se obtiene un producto que cumple consistentemente con las especificaciones y los atributos de calidad establecidos.

4. Antecedentes

4.1 Anteriormente el tamaño de lote para melatonina tabletas 5 mg era de 24.000 Kg y en la directiva de fabricación se indicaba un tiempo de mezclado 15 y 5 minutos para el primer y segundo mezclado respectivamente.

4.2 En las instalaciones y con el equipo de producción de ICN Farmacéutica, S. A. de C. V. se estudió el lote 0L1697 de 48.000 kg (400, 000 tabletas) para la etapa de prevalidación. El lote se fabricó de acuerdo a lo indicado en la Directiva No. S 612350-3 y código 612350. Debido al aumento de tamaño de lote se considero aumentar 5 minutos más a el tiempo del primer mezclado. Se realizó el muestreo en 5 puntos del mezclador de

listón a los 10, 15 y 20 minutos del primer mezclado y a los 5 minutos del segundo mezclado. Los resultados mostraron que se obtiene un mezclado homogéneo a los 20 minutos del primer mezclado y a los 5 minutos del segundo mezclado.

5. Cambios propuestos

5.1 Actualizar la directiva (No. S 612350-3) con los siguientes puntos a incluir:

5.1.1 En el proceso de mezclado cambiar el tiempo de 15 a 20 minutos para el primer mezclado.

5.1.2 Considerar, si procede, las observaciones realizadas durante el proceso que se encuentran mencionadas en el reporte de prevalidación, las cuales no afectan la calidad del producto final.

5.2 Actualizar el diagrama de flujo considerando lo indicado en la actualización de la directiva.

5.3 Considerar en el diagrama de flujo el análisis fisico-químico para el producto a granel.

6. No. de lotes

3 lotes de 48.000 kg (400,000 tabletas) cada uno.

7. Procedimiento de fabricación

Verificar la Directiva de Fabricación revisada y aprobada por personal de ICN Farmacéutica, S. A. de C. V. de los lotes de validación, con las modificaciones y cambios al proceso, sugeridas en la etapa de prevalidación.

8. Operaciones a realizar y verificar

8.1 Documentación

8.1.1 Verificar que las Ordenes de Fabricación y las Directivas de Fabricación de los lotes de validación correspondan al producto y se encuentren completas en el expediente.

8.1.2 Anexar el diagrama de flujo actualizado.

8.2 Materias Primas

8.2.1 Verificar que el surtido se realice de acuerdo a las Buenas Prácticas de Fabricación y a los Procedimientos Normalizados de Operación.

8.3 Área, equipos y personal

8.3.1 Verificar que la limpieza del área y equipos esté aprobado por Control de Calidad y que los operarios utilicen la indumentaria adecuada. Revisar las firmas de Vo. Bo. en las ordenes y directivas de fabricación.

8.4 Proceso de fabricación

8.4.1 Verificar que la fabricación se realice como indica la Directiva, siguiendo los Procedimientos Normalizados de Operación.

8.4.2 Revisar las firmas de Vo. Bo. en la Directiva de Fabricación y registrar los tiempos y las observaciones en cada etapa.

8.5 Eficiencia del Proceso de Mezclado

8.5.1 Tomar muestras de la mezcla de polvos en el mezclador a los 20 minutos del primer mezclado, y a los 5 minutos del segundo mezclado, en los puntos que marca el esquema del mezclador de listón de 200 L.

8.5.2 Realizar el estudio de reología de polvos a el producto en granel.

8.5.3 Solicitar el análisis de muestras para determinar la uniformidad del mezclado, y demostrar la consistencia del mezclado entre lote y lote. El criterio de aceptación para contenido de melatonina corresponde a 41 mg/g (90.0 - 110.0 %), con una variación no mayor a 3 %.

8.6 Eficiencia del Proceso de Tableteado

8.6.1 Solicitar los datos del control estadístico del proceso de tableteado y determinar la Capacidad y Habilidad del proceso. El criterio de aceptación es $C_p = C_{pk} \geq 1.00$, lo que indica que el proceso es hábil para $\pm 3\sigma$.

10. Responsables

S. Laura Guzmán Gutiérrez
Tesisista en validación de procesos
Nysco de México, S. A. de C. V.

Q.F.B. Eva Laura Solchaga Moore
Químico en Validación de Procesos
Nysco de México, S. A. de C. V.

Q.F.B. Jorge López
Supervisor de Producción
ICN Farmacéutica, S. A. de C. V.

11. APROBACIÓN:

Q.F.B. Alfredo Garzón Serra
Gerente General
Nysco de México, S. A. de C. V.

Q.F.B. Carlos Salzillo M.
Director de Planta
ICN Farmacéutica, S. A. de C. V.

V. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

1. REPORTE DE CALIFICACIÓN

1. Directiva de fabricación y diagrama de flujo

1.1 La directiva maestra de fabricación corresponde con lo indicado en el diagrama de flujo para el proceso de fabricación del producto.

2. Materias Primas

2.1 Las especificaciones y método analítico para materias primas (excipientes y principios activos) se encuentran vigentes:

MATERIA PRIMA	ESPECIFICACIÓN	MÉTODO
Melatonina	EMP 075/00	AMP 075/00
Diluyente 1	EMP 026/00	AMP 026/00
Desintegrante	RMS 320/99	RMA 320/99
Lubricante	EMP 023/00	AMP 023/00
Diluyente 2	EMP 037/00	AMP 037/00

2.2 Las especificaciones y método analítico para producto terminado se encuentran vigentes.

DETERMINACIÓN	ESPECIFICACIÓN	MÉTODO
ASPECTO	Tabletas de color blanco, lisas, redondas, libres de partículas extrañas.	Método interno
DIMENSIONES	Diámetro: 7 mm Espesor: 2.5 mm \pm 0.2 mm	Método interno
IDENTIFICACIÓN POR CLAR	El tiempo de retención y forma del pico de la muestra corresponden con el de la sustancia de referencia.	Método interno
PESO PROMEDIO	120 mg/tableta	Método interno
VARIACIÓN DE PESO	\pm 5 (114.0 - 126.0)	Método interno
DISOLUCIÓN	No menos de 80 %	Método interno
FRIABILIDAD	No más de 1 %	Método interno
CONTENIDO DE MELATONINA	5 mg/tableta (90 % - 110 %)	Método interno
DESINTEGRACION	No más de 30 minutos en agua	Método interno
ESPESOR	1.5 mm \pm 0.2 mm	Método interno
DUREZA	No menos de 3.5 Kg	Método interno

3. Método analítico

3.1 El método analítico para cuantificar la melatonina por cromatografía de líquidos de alta resolución se encuentra validado.

A continuación se presenta un resumen de los datos obtenidos de cada uno de los parámetros de la validación del método por CLAR para melatonina en tabletas.

<i>PRUEBA</i>	<i>RESULTADO</i>
<i>Linealidad del sistema</i>	El sistema es lineal para melatonina en un intervalo de 10.08 a 30.24 µg/mL, con un C.V. en todo el intervalo de 0.32 y una r^2 de 0.9999.
<i>Precisión del sistema</i>	El sistema es preciso para el contenido de melatonina, para una cantidad de 20.16 µg/mL con un C.V de 0.10 %.
<i>Linealidad del método</i>	El método es lineal para melatonina tabletas en un intervalo aproximado de 2.52 a 7.55 mg con un C.V. total de 0.72 % y una r^2 de 0.9996. los C.V para cada nivel son menores al límite del criterio de aceptación.
<i>Exactitud del método al 100%</i>	El método es exacto para la melatonina con una cantidad aproximada de 5.03 mg, correspondiente al 100 % (concentración final 20.12 µg/mL), con una media del por ciento recuperado de 100.96% y un C.V de 0.34 %.
<i>Reproducibilidad del método</i>	El método resultó reproducible para la formulación cuando se determinó de una muestra homogénea de melatonina tabletas, lote 7KY189. El C.V. total de doce análisis de dos analistas en dos corridas diferentes fue de 0.86 % para melatonina.
<i>Estabilidad de la muestra</i>	La muestra lista para el análisis es estable cuando menos por un período de 24 h, a 5° C y a temperatura ambiente ya que cumple con los criterios establecidos.
<i>Tolerancia</i>	El sistema es tolerante a cambios de ± 5 % en la proporción de fase móvil.
<i>Especificidad del método</i>	El método es específico ya que los excipientes no interfieren en la determinación del analito de interés.
<i>Conclusión</i>	El método es aplicable para el control de calidad del producto y para monitorear la estabilidad del mismo.

4. Materiales

4.1 Los Procedimientos Normalizados de Operación que aplican en este punto se presentan en la tabla 1. Estos procedimientos son los necesarios para el adecuado manejo de los materiales empleados en el proceso de fabricación y se encuentran a cargo del Departamento de Control de calidad de ICN Farmacéutica.

5. Controles de proceso

5.1 Los Procedimientos Normalizados de Operación que aplican para la determinación de pruebas físicas, inspección de surtido de materia prima, limpieza de áreas y limpieza y operación de equipos se encuentran vigentes, se presentan en el listado de la tabla 1. Se encuentran a cargo del Departamento de Control de calidad de ICN Farmacéutica.

6. Áreas, equipos y sistemas

6.1 Las áreas y equipos se encuentran calificados, así como la evaluación de la calidad del aire en las áreas. Los protocolos y reportes completos y aprobados correspondientes a estas evaluaciones se pueden localizar en el Departamento de Documentación de Aseguramiento de la Calidad de ICN Farmacéutica, S. A. de C. V.

Los resultados fueron los siguientes:

ÁREAS CALIFICADAS

CONCLUSIÓN

Sólidos:

Tableteado I y II

Agua purificada

Área climatizada

Esclusa de área climatizada I y II
Pasillo

Mezclado I y II

Las áreas de sólidos cumplen con especificaciones de la Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-1993.

La clasificación de áreas cumple con las especificaciones de la Norma Federal Estándar 209E.

EQUIPOS CALIFICADOS

Mezclador de Listón de 200 L S-04

El equipo se encuentra instalado de acuerdo a sus especificaciones con todos sus componentes, y opera correctamente para el proceso que se desarrolla en él. **Sin embargo, no se encuentra identificada su calificación.**

Reproduce de manera confiable y efectiva las revoluciones por minuto y el tiempo programado.

CALIDAD DE AIRE (MONITOREO MICROBIOLÓGICO)

ÁREAS

Sólidos:

Área climatizada I y II

Tableteado I y II

Horno

Mezclado I y II

Area de ordenes surtidas

Agua purificada

Pasillo

La calidad microbiológica del aire en las áreas de sólidos orales se encontró dentro de especificaciones internas.

7. Personal

7.1 El personal involucrado en el proceso de fabricación del producto ha sido capacitado en los Procedimientos Normalizados de Operación y en Buenas Prácticas de Fabricación.

8. Resumen de los resultados

- Se cuenta con los servicios adecuados y calificados para llevar a cabo el proceso de fabricación de melatonina tabletas 5 mg al igual que con la documentación que garantiza que el producto cumple con especificaciones.
- Las especificaciones de producto terminado se encuentran vigentes. Se sugiere elaborar especificaciones para producto intermedio (granel) para tener un mayor control del proceso y de esta manera poder reducir las pérdidas.
- El método analítico empleado para cuantificar la melatonina por cromatografía de líquidos de alta resolución se encuentra validado.
- Los equipos se encuentran calificados, sin embargo no se hace evidencia de ello, colocando en ellos la etiqueta de equipo calificado, lo cual es importante pues es la manera en que todas las personas (pertenecientes y/o ajenas a la empresa) se den cuenta de manera rápida que el equipo está calificado.
- El personal está calificado para realizar las actividades correspondientes a la elaboración del producto, de acuerdo con los Procedimientos Normalizados de Operación y siguiendo las Buenas Prácticas de Fabricación.

Tabla 1. Lista de Procedimientos Normalizados de Operación

CLAVE	NOMBRE
ALM-002-2	Uso de uniformes y equipo de seguridad para áreas de almacenes
ALM-003-2	Recepción de materias primas, materiales de envase y empaque y semiterminados
ALM-004-2	Identificación y almacenaje de materiales de empaque y materias primas
ALM-005-2	Materias primas y materiales rechazados
ALM-007-2	Registro de temperaturas y humedades de almacenes de materia prima y materiales
AMP-001-2	Limpieza del área de surtido de materias primas
AMP-002-2	Limpieza de equipo, utensilios y recipientes de surtido de materias primas
AMP-003-2	Surtido de materias primas
CCF-012-1	Procedimiento para el manejo de materiales rechazados en línea
CCF-014-1	Determinación de friabilidad
CCF-021-1	Procedimiento general de muestreo
CCF-022-1	Procedimiento para la determinación de dureza y espesor en tabletas
CCF-023-1	Desintegración en cápsulas de gelatina dura, tabletas y grageas
CCF-024-1	Verificación de limpieza de las áreas asépticas y no asépticas
CCF-026-1	Procedimiento de inspección en sólidos orales
CCQ-003-1	Ajuste de materias primas
CCQ-004-1	Reanálisis de materia prima
CCQ-030-1	Criterios para realizar análisis totales o parciales de materias primas
CCQ-033-1	Muestras de retención de materias primas
DPG-005-1	Identificación de áreas, equipos productivos y equipos de servicio
DPM-004-3	Limpieza y mantenimiento de pisos y muros
DPM-007-3	Sistemas de inyección, extracción y filtros de las manejadoras de aire
DPM-015-2	Mantenimiento preventivo
DPM-019-2	Listado de verificación para el mantenimiento de las instalaciones de áreas asépticas y limpias
DPM-022-2	Mantenimiento preventivo a los equipos de la planta
DPM-032-2	Mantenimiento preventivo para las líneas de distribución de servicios
DPO-003-3	Verificación de materias primas
DPO-005-2	Despeje de líneas y control de procesos en las distintas áreas de producción
DPO-006-1	Manejo y limpieza de coladeras sanitarias
DPO-007-1	Reprocesos de productos sólidos
DPO-012-1	Limpieza y operación de balanzas granatarias Mettler pj600, Mettler pl200 y Sartorius basic ba310s
DPO-024-2	Recepción de ordenes surtidas de materias primas
DPO-025-4	Limpieza y sanitización de las áreas de sólidos
DPO-029-1	Limpieza, sanitización y uso del sistema de colección puntual de polvos
DPO-030-2	Uso correcto de indumentarias del personal del área de sólidos
DPO-032-2	Solicitud de análisis a control de calidad en productos en proceso en el área de producción de sólidos
DPO-037-1	Manejo de mermas en el departamento de sólidos
DPO-066-1	Limpieza y operación de máquina tableteadora Courtoy
DPO-067-1	Operación del equipo Elecsa para determinar tiempo de desintegración
DPO-068-1	Operación de balanza Ohaus modelo voyager e impresora tm 300
DPO-071-1	Operación del durómetro mecmesin modelo pfi 200 n
DPO-072-1	Operación del fragilizador Elecsa modelo fe 30 ^a
DPO-073-1	Limpieza y operación del mezclador de liston de 200 l
DPO-077-1	Registro de humedad, temperatura y presiones diferenciales del departamento de sólidos

2. REPORTE DE PREVALIDACIÓN

1. Orden de Fabricación y Directiva de Fabricación

1.1 El lote de prevalidación 0L1697 se fabricó de acuerdo a la Directiva de Fabricación (S 612350-3) aprobada por el personal de ICN Farmacéutica, S. A de C. V.

1.2 El Diagrama de flujo inicial que se muestra al término del reporte, corresponde con lo indicado en la directiva.

2. Materias Primas

2.1 En la Directiva de Fabricación se encuentran las verificaciones del surtido e inspección de materias primas, así como también los vales de surtido con su respectiva comprobación.

2.2 Las materias primas empleadas fueron previamente analizadas y aprobadas, y las cantidades para la fabricación del lote de prevalidación corresponden a las especificadas en la orden de fabricación y en la Directiva de Fabricación aprobada. No se ha registrado cambio de proveedor del principio activo.

Materias Primas

Materia Prima	No. de lote o N.R.	Especificación	Método Analítico	Proveedor	Resultado	Referencia
Melatonina	20001062	EMP 075 / 00	AMP 075/00	Retecma S.A. de C.V.	Aprobado	Certificado
Diluyente 1	20002225	EMP 026 / 00	AMP 026/00	Helm de México S.A.	Aprobado	Certificado
Desintegrante	20001919	RMS 320 / 99	RMA 320/99	Distribuidora Química Lefe, S.A.	Aprobado	Certificado
Lubricante	20001691	EMP 023 / 00	AMP 023/00	Nutrer S.A de C.V.	Aprobado	Certificado
Diluyente 2	20001090	EMP 037 / 00	AMP 037/00	Helm de México S.A.	Aprobado	Certificado

3 Áreas, equipos y personal

3.1 En la Directiva de Fabricación se encuentran las verificaciones de la limpieza de las áreas por parte del supervisor de producción y control de calidad para su liberación para la producción.

Las áreas de mezclado y compresión involucradas son:

- Tableteado 1
- Tableteado 2

3.2 Los equipos fueron calificados, funcionan adecuadamente y su operación se lleva a cabo de acuerdo con los Procedimientos Normalizados de Operación.

3.3 Se realiza la limpieza de los equipos de fabricación y para ello se registran en las hojas de identificación de equipo limpio, donde firma la persona que lo realiza, la que verifica y la que aprueba.

Los equipos y material empleados en la fabricación y tableteado del producto son los siguientes:

- Mezclador de listón 200 L
- Tableteadora Courtoy S-25
- Tamiz No. 40
- Tamiz No. 20
- Punzones planos con una ranura de 7 mm de diámetro biselado.

3.4 El personal involucrado se encuentra capacitado en los Procedimientos Normalizados de Operación correspondientes, cuentan con la experiencia necesaria para realizar la fabricación y siguen las Buenas Práctica de Fabricación.

4. Proceso de fabricación

4.1 El proceso de fabricación se realiza de acuerdo a lo indicado en directiva de fabricación vigente.

4.2 Los resultados de los tiempos empleados en el proceso de fabricación del lote de prevalidación se muestran a continuación. Se aumentaron 5 minutos más al tiempo del primer mezclado debido al aumento del tamaño de lote, de acuerdo a lo especificado en el protocolo de prevalidación.

Tiempos empleados en el proceso de fabricación

<u>ETAPA</u>	<u>Tiempo</u>	<u>Operador</u>
Primer tamizado malla #20 de la melatonina y el desintegrante.	4 minutos	J. Rufino
Mezclado manual de las materias primas tamizadas en el punto anterior.	10 minutos	J. Rufino
Segundo tamizado malla # 20 de los diluentes 1 y 2..	28 minutos	J. Rufino
Primer mezclado en mezclador de listón	20 minutos	J. Rufino
Tercer tamizado malla # 40 del lubricante	2 minutos	J. Rufino
Segundo mezclado en mezclador de listón	5 minutos	J. Rufino

5. Eficiencia del proceso de mezclado

5.1 El desempeño del mezclador de listón se llevó a cabo en un día normal de operación y se determinaron las pruebas reológicas del polvo después del primer y segundo mezclado. Los resultados indican que el polvo a granel tiene un flujo considerado muy pobre y una compresibilidad pasable (ver tablas de evaluación reológica de granulados y polvos en las generalidades), lo cual no mejora al agregarle el lubricante.

Caracterización del polvo mezclado antes y después de lubricar

No de lote 0L1697	Angulo de reposito	Densidad aparente	Densidad compactada	Compresibilidad
Primer mezclado (antes de agregar el lubricante)	49 14°	0.3674	0.4444	17.3267
Segundo mezclado (después de agregar el segundo mezclado)	49.04°	0.4043	0.5057	20.0514

5.2 Los resultados del análisis químico del contenido de melatonina para determinar la homogeneidad del mezclado en el polvo a granel se presentan a continuación. Los resultados presentan una menor variación a los 20 minutos que a los 10 y 15 minutos para el primer mezclado y cumplen con lo establecido en la especificación: 41.67 mg/g (90.0 - 110.0%).

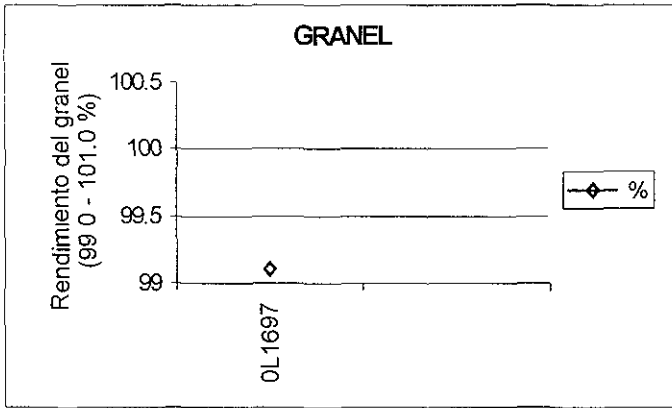
El análisis se realizó por cromatografía de líquidos de alta resolución, el método esta validado (ver reporte de calificación).

Resultado de análisis químico del contenido de melatonina en el polvo a granel.

FASE	Melatonina (mg/g)			
	1er MEZCLADO			2do MEZCLADO
Puntos de muestreo	10 min	15 min	20 min	5 min
1	44.89	40.27	42.46	41.19
2	42.75	43.38	40.57	42.04
3	46.66	44.86	42.07	42.82
4	49.57	40.00	40.04	40.99
5	44.30	41.82	40.02	42.52
C.V	5.71 %	4.91 %	2.82 %	1.92 %

5.3 El rendimiento del proceso de fabricación se encuentra dentro de especificaciones establecidas en la directiva (99.0- 101.0 %).

Rendimiento del proceso de fabricación



6. Eficiencia del proceso de tableteado

6.1 El desempeño de la tableteadora se evaluó en un día normal de operación por medio de la uniformidad de peso, determinando para ello los estudios de la capacidad y habilidad del proceso lo cuales se muestran en la tabla A y B respectivamente, también se muestran las gráficas de frecuencia acumulada y distribución de frecuencia de los pesos de las tabletas muestreadas.

Un proceso se considera adecuado si el $C_p = C_{pk} \geq 1$ para 3σ , y bajo control si además se encuentra dentro de especificaciones y de la variación $\bar{x} \pm 3\sigma$. El lote 0L1697 presenta un proceso de tableteado adecuado (C_p mayor a 1.00) y se encuentra bajo control, por lo que requieren una supervisión normal.

Tabla A. Estudio de Capacidad del proceso de tableteado

Producto: melatonina tabletas 5 mg Lote: 0L1697 Equipo: tableteadora Courtoy S-25 Fecha: 27/12/00												
Pesos (g)												
Subgrupo	X1	X2	X3	X4	X5	X6	X7	X8	X9	X10	\bar{x}	R
I	117	116	119	119	119	119	119	119	118	120	118.5	4
II	119	121	118	120	119	118	119	120	121	119	119.4	3
III	120	118	119	120	120	120	120	115	118	120	119.0	5
IV	119	119	120	120	120	120	119	119	119	120	119.5	1
V	120	118	121	122	119	120	120	119	119	119	119.7	4
VI	120	120	120	120	120	119	119	119	119	119	119.5	1
VII	118	120	120	118	120	120	119	120	120	118	119.3	2
VIII	122	119	119	118	119	118	118	119	119	119	119.0	4
$\bar{X} = 119.24$											$R = 3$	
Límites de control para promedio y rango												
Promedio:						Capacidad de Proceso						
$LSC = \bar{X} + A_2 \bar{R} = 119.24 + (0.308)(3.0) = 120.16$						$LSE (+ 5\% \text{ peso promedio}) = 126.00 \text{ mg}$						
$LIC = \bar{X} - A_2 \bar{R} = 119.24 - (0.308)(3.0) = 118.32$						$LIE (- 5\% \text{ peso promedio}) = 114.00 \text{ mg}$						
Rango:						$\sigma = \bar{R} / d_2 = 3.0 / 3.078 = 0.9747$						
$LSC = (D_4) (\bar{R}) = (1.777)(3.0) = 5.33$						$Cp = LSE - LIE / 6 \sigma$						
$LIC = (D_3) (\bar{R}) = (0.223)(3.0) = 0.67$						$Cp = 126.00 - 114.00 / 6 (0.9747) = 2.05$						
Evaluación: El proceso es adecuado y requiere de supervisión normal.												

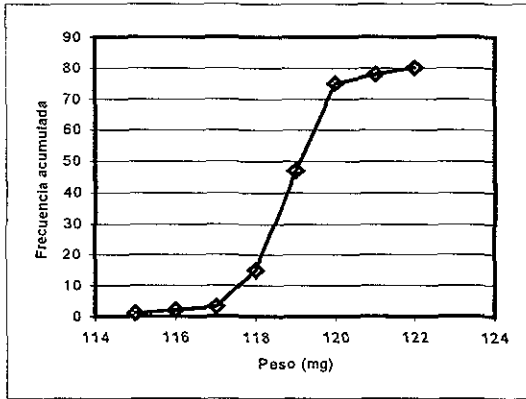
Nota.- La tabla de constantes utilizadas de acuerdo al tamaño de muestra se encuentra en el apéndice.

Tabla B. Estudio de la habilidad del proceso de tableteado

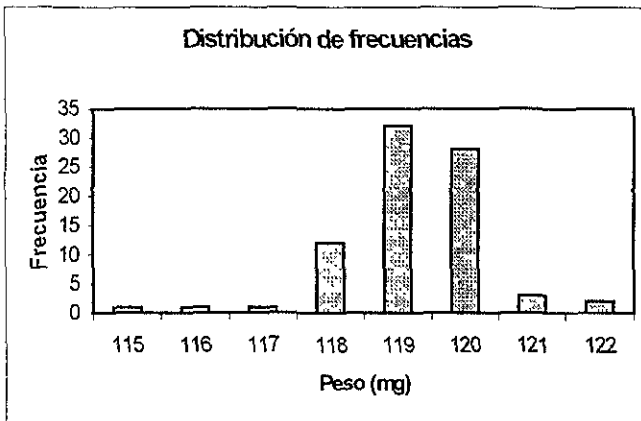
Producto: melatonina tabletas 5 mg Lote: 0L1697 $\bar{X} = 119.24$ $\sigma = 1.0936$ Razón de la capacidad del proceso $Cpk I = \frac{\bar{X} - LIE}{(3\sigma / n^{1/2})} = \frac{119.24 - 114.00}{(3 \times 1.0936 / 8^{1/2})} = 4.52$ $Cpk S = \frac{LSE - \bar{X}}{(3\sigma / n^{1/2})} = \frac{126.00 - 119.24}{(3 \times 1.0936 / 8^{1/2})} = 5.83$ $Cpk = 4.52$
--

Grafica de frecuencia acumulada

Pesos mg	R	R acumulada
115	1	1
116	1	2
117	1	3
118	12	15
119	32	47
120	28	75
121	3	78
122	2	80

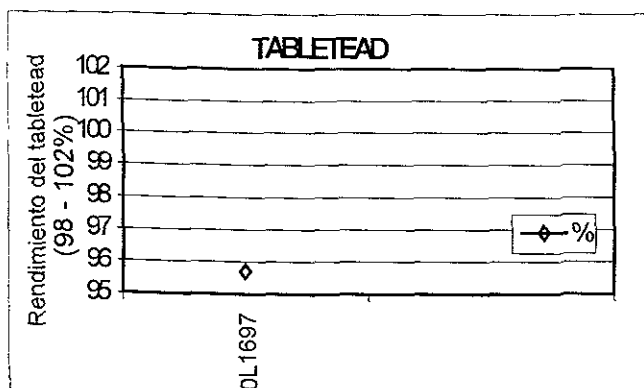


Distribución de frecuencia



6.2 En la siguiente gráfica se presentan los resultados del rendimiento de tableteado, el cual se encuentra por debajo del límite inferior de especificación. Este bajo rendimiento se debe a la pérdida de polvo debido al extractor y a la manipulación del granel durante el proceso.

Rendimiento del proceso de tableteado



6.3 A continuación se presentan los resultados de los análisis físico-químicos del lote de prevalidación, en los cuales se puede observar que las determinaciones cumplen con las especificaciones de calidad.

Resultados del análisis físico-químico

DETERMINACIÓN	ESPECIFICACIÓN	0L1697
Aspecto	Tabletas de color blanco, lisas, redondas, libres de partículas extrañas	Cumple
Dimensiones	Diámetro: 7.0 mm Espesor: 2.5 mm ± 0.2 mm	Cumple
Peso promedio	120 mg/tableta	119.17 mg/tab
Variación de peso	± 5.0 % (114.0 – 126.0 mg)	MIN = - 3.3% MAX = +2.5%
Dureza	No menos de 3.5 kg	5.92 Kg
Friabilidad	No más de 1.0 %	0.33 %
Desintegración	No más de 30 minutos en agua a 37°C	5 minutos
Identificación:	Por CLAR. El tiempo de retención y forma del pico de la muestra corresponden con el de la Sustancia de Referencia	Positiva
Contenido de melatonina	5 mg/tab (90 – 110 %)	4.67 mg/tab (93.4 %)
Disolución:	No menos de 80.0 %	98.0 %

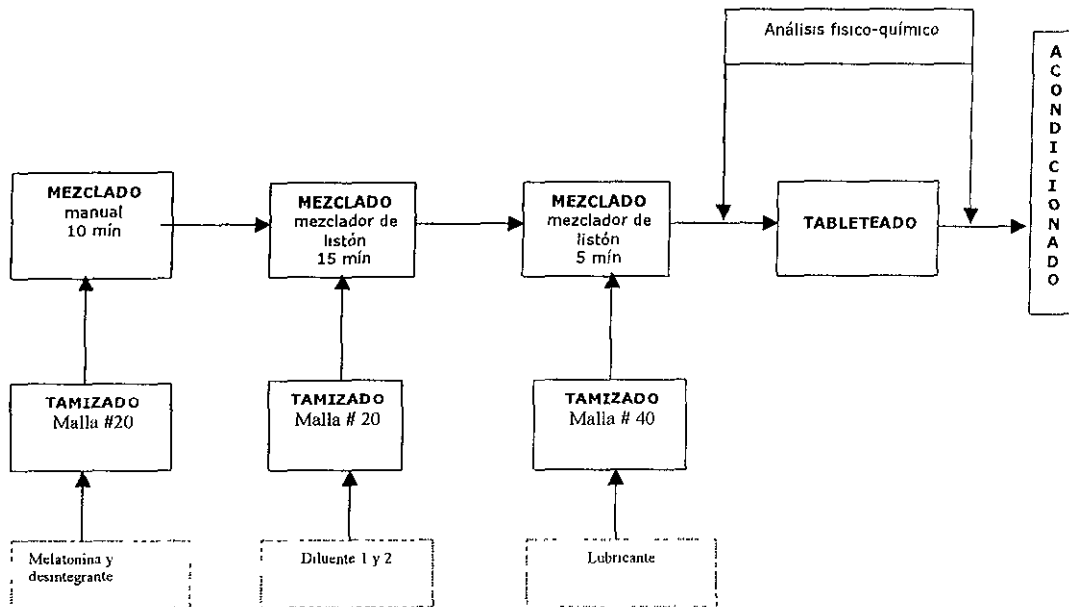
8. Modificaciones

8.1 Se sugiere aumentar 5 minutos más el tiempo para el primer mezclado, de 15 a 20 minutos, antes de agregarle el lubricante, ya que el análisis químico del lote 0L1697 a granel así lo indica.

8.2 Se debe actualizar la directiva maestra de fabricación tomando en cuenta el cambio mencionado en el punto anterior.

8.3 Se sugiere que si el equipo de fabricación esta calificado se haga evidencia de ello, poniendo en él la etiqueta correspondiente de equipo calificado o solicitar su colocación, también se sugiere que permanezca en la misma área de fabricación para los siguientes lotes de fabricación

DIAGRAMA DE FLUJO INICIAL DEL PROCESO DE FABRICACIÓN



9. Resumen de los Resultados

- Se cumple con el surtido e inspección de las materias primas previamente analizadas y aprobadas por el Departamento de Control de Calidad siguiendo los procedimientos normalizados de operación correspondientes y lo descrito en la directiva de fabricación. No se registró cambio de proveedores.
- Se cumple con la inspección de limpieza de áreas y equipos.
- Es importante que el personal siga los Procedimientos Normalizados de Operación y las instrucciones indicadas en las directivas para que las actividades que realiza y puedan ser evaluados en las mismas condiciones.
- El lote de prevalidación se fabricó de acuerdo a la directiva de fabricación aprobada por ICN Farmacéutica, S.A de C.V con No. S612350-3.
- Aumentar 5 minutos más el tiempo de mezclado fue suficiente para asegurar que el nuevo tamaño de lote (producto a granel) sea homogéneo ya que se cumple con el criterio de aceptación para el contenido de melatonina 41.67 mg/g (90.0 – 110.0 %).
- Se sugirió que el mezclador de listón no cambie de área, sin embargo esto no es posible debido a que es un equipo móvil que ocupa el área que este disponible.
- De acuerdo con los resultados presentados del lote de prevalidación DL1697 el proceso de tableteo de melatonina tabletas 5 mg es adecuado y esta controlado bajo supervisión normal, ya que así lo indican los datos de capacidad y habilidad del proceso, lo que da como resultado un producto que cumple con especificaciones.
- Se presento un bajo rendimiento en la etapa de tableteo por pérdidas debidas al extractor de polvos, por lo debe haber una mejoría en el sistema de extracción para que no vuelva a ocurrir lo mismo y se pueda cumplir con la especificación.

3. REPORTE DE VALIDACIÓN

1. Documentación

1.1 Directiva de Fabricación:

1.1.1 La Orden de fabricación y directiva de fabricación de los lotes de validación corresponden al producto melatonina tabletas 5 mg .

1.1.2 Los lotes de validación 1A1739, 1E1885 y 1E1907 se fabricaron de acuerdo a la Directiva No. S 612350-3, código:612350 de ICN Farmacéutica, S. A. de C. V., la cual no fue modificada, en cambio al final de las directivas de fabricación se incluyo el reporte de operaciones extraordinarias en las cuales se señala el tiempo de duración de 20 minutos para el primer mezclado (antes de agregar el lubricante).

1.2 Diagrama de flujo

1.2.1 El diagrama de flujo actual en el cual se incluye el aumento de 5 minutos para el primer mezclado se presenta al final del reporte.

1.3 Las especificaciones de materias primas y de producto terminado se encuentran vigentes.

1.4 El método analítico para la valoración de la melatonina esta validado.

2. Materias Primas

2.1 Las cantidades de las materias primas empleadas para la fabricación de los lotes de validación corresponden a las especificadas en la directiva de fabricación y no se registró cambio de proveedor para el principio activo y excipientes.

Materias Primas

Materia Prima	No. de lote o N.R.	Especificación	Método Analítico	Proveedor	Resultado	Referencia
Melatonina	20002837 20010698	EMP 075/00	AMP 075/00	Retecma S.A. de C.V.	Aprobado	Certificado
Diluyente 1	20002225 20010102	EMP 026/00	AMP 026/00	Helm de México, S. A.	Aprobado	Certificado
Desintegrante	20001919 20002891	RMS 320/99 EMP 120/00	RMA 320/99 AMP 120/00	Distribuidora Química Lefe, S. A.	Aprobado	Certificado
Lubricante	20001691 20010786	EMP 023/00	AMP 023/00	Nutrer	Aprobado	Certificado
Diluyente 2	20002455 20010380	EMP 037/00	AMP 037/00	Helm de México, S. A.	Aprobado	Certificado

2.2 Las materias primas empleadas para la fabricación de los lotes de validación fueron previamente analizadas y aprobadas por el Departamento de Control Químico ICN Farmacéutica, S.A. de C. V.

3. Áreas, Equipos y Personal:

3.1 En cada lote se realizó y verificó la limpieza de las áreas, en la Directiva de Fabricación se registran las firmas del supervisor de producción y la verificación de Control de Calidad para liberar el área de fabricación. También se presentan las hojas de identificación de área limpia.

Las áreas de mezclado y compresión involucradas son:

- Climatizada II
- Mezclado 1
- Mezclado 2
- Tableteado 2

3.2 Se realiza la limpieza de los equipos de fabricación y para ello se registran en las hojas de identificación de equipo limpio, donde firma la persona que realizó la limpieza, la que la verifica y la que aprueba.

Los equipos que se emplean en la fabricación del producto son los siguientes y corresponden a lo descrito en la directiva actualizada No. S 612350-3:

- Mezclador de Listón 200 L
- Tableteadora Courtoy S-25
- Tamiz No. 40
- Tamiz No.20
- Punzones planos con ranuradas de 7mm de diámetro

3.3 El personal involucrado en la fabricación se encuentra capacitado en los procedimientos normalizados de operación correspondientes, cuentan con la experiencia necesaria para realizar la fabricación y siguen las Buenas Prácticas de Fabricación.

4. Proceso de Fabricación

4.1 El proceso de fabricación se realiza de acuerdo a la Directiva de fabricación No. S 612350-3 y a las hojas de "reporte de operaciones extraordinarias" para cada lote de validación.

4.2 En la siguiente tabla se presentan los resultados de los tiempos empleados en el proceso de fabricación para los tres lotes de validación los cuales no muestran significativa variación de lote a lote.

Tiempos empleados en el proceso de fabricación

LOTE ETAPA	1A1739		1E1885		1E1907	
	Tiempo	Operador	Tiempo	Operador	Tiempo	Operador
Primer tamizado por malla No. 20 de la melatonina y el desintegrante.	5 min	E. Flores	10 min	D. Esquivel	11 min	L. Manjarrez
Primer mezclado manual de las materias primas del punto anterior	10 min	E. Flores	10 hr	D. Esquivel	10 min	L. Manjarrez
Segundo tamizado malla 20 del diluyente 1 y2.	45 min	E. Flores	29 min	D. Esquivel	46 min	L. Manjarrez
Primer mezclado en mezclador de listón	20 min	E. Flores	20 min	D. esquivel	20 min	L. Manjarrez
Tamizado manual malla No 40 del lubricante.	3 min	E. Flores	5 min	D. esquivel	3 min	L. Manjarrez
Segundo mezclado en el mezclador de listón.	5 min	E. Flores	5 min	D. esquivel	5 min	L. Manjarrez

5. Etapa de Mezclado

5.1 El desempeño del mezclador de listón 200 L se llevó a cabo en un día normal de operación, se determinaron las pruebas reológicas del polvo para el primer y segundo mezclado. Los lotes presentan un flujo muy pobre y una compresibilidad aceptable, teniendo una mejoría poco significativa en el ángulo de reposo al realizar la lubricación en dos de los lotes de validación.

Caracterización del polvo mezclado antes y después de lubricar

No de Lote		Angulo de reposo	Densidad aparente	Densidad compactada	Compresibilidad
1A1739	Antes de agregar lubricante	47.62°	0.3551	0.4353	18.4241
	Después de agregar lubricante	47.73°	0.4115	0.4988	17.5020
1E1885	Antes de agregar lubricante	47.31°	0.3506	0.4385	20.0456
	Después de agregar lubricante	46.23°	0.4061	0.5096	20.3100
1E1907	Antes de agregar lubricante	50.29°	0.3571	0.4493	20.5208
	Después de agregar lubricante	49.24°	0.4090	0.5247	22.0507

5.2 Los resultados del análisis químico del contenido de melatonina para cada punto de muestreo a los 20 minutos (primer mezclado, antes de agregar el lubricante) y a los 5 minutos (segundo mezclado, después de agregar el lubricante) se presentan a continuación. Los datos cumplen con lo establecido en la especificación, 41.67 mg/g (90.0 - 110.0 %).

Resultados del análisis del proceso de mezclado

FASE Puntos de muestreo	Melatonina (mg/g)	
	1er MEZCLADO	2do MEZCLADO
	20 min	5 min
Lote 1A1739		
1	42.19	44.56
2	42.05	41.52
3	42.20	41.84
4	42.59	42.70
5	41.34	43.32
C. V.	1.09 %	2.85 %
Lote 1E1885		
1	41.72	42.12
2	42.32	41.93
3	42.58	41.46
4	43.88	42.03
5	42.22	41.76
C.V.	1.90 %	0.62 %
Lote 1E1907		
1	44.93	42.41
2	44.16	41.24
3	41.49	41.20
4	43.66	41.48
5	42.19	43.01
C.V.	3.27 %	1.92 %

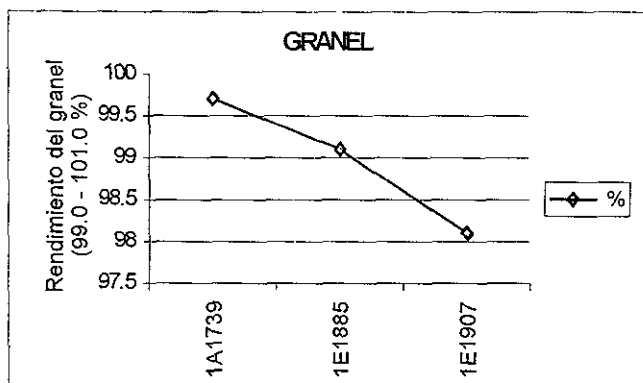
5.3 El análisis estadístico (análisis de varianza) demuestra que el primer y el segundo mezclado para los tres lotes se pueden considerar iguales, esto es que presentan un mezclado homogéneo y consistente de lote a lote.

Análisis de varianza para los lotes

HIPOTESIS											
Ho: $\mu_{1A1739} = \mu_{1E1885} = \mu_{1E1907}$						Ha: $\mu_{1A1739} \neq \mu_{1E1885} \neq \mu_{1E1907}$					
Cuando $F(\alpha=0.05 / 2, 12) = 3.89$											
1er. Mezclado / 20min						2º. Mezclado / 5min					
Método	SC	gl	CM	Fc	Análisis	Método	SC	gl	CM	Fc	Análisis
Error	11 4886	12	0.96	1.95	Fc < F	Error	8.7978	12	0.73	1.94	Fc < F
Total	15 2226	14				Total	11.6438	14			
Conclusión: Ho no se rechaza, por lo tanto al 95% de confianza los lotes se consideran iguales a los 20 minutos del primer mezclado						Conclusión: Ho no se rechaza, por lo tanto al 95% de confianza los lotes se consideran iguales a los 5 minutos del segundo mezclado (25 minutos de mezclado en total)					

5.4 El rendimiento del proceso de fabricación de los lotes de validación para el granel se muestra en la siguiente gráfica. Se puede observar que uno de los lotes se encuentra por debajo del límite inferior de especificación determinado en la directiva, esto se debe a la manipulación de las materias primas.

Rendimiento del proceso de fabricación



ESPECIFICACIONES	LIMITES ESTADISTICOS	RESULTADO (3 LOTES)
LIE = 99.0 %	$\bar{x} - 3\sigma = 97.83\%$	$\bar{x} = 99.2\%$
LSE = 101.0%	$\bar{x} + 3\sigma = 100.57\%$	$\sigma = 0.4583$
		CV = 0.46 %
		LI = 98.8%
		LS = 99.7%

6. Eficiencia del Proceso de Tableteado

6.2 El desempeño de la tableteadora se realizó en un día normal de operación por medio de la uniformidad de peso, determinando para ello el estudio de la capacidad y habilidad del proceso, también se muestran las gráficas de frecuencia acumulada y distribución de frecuencias de los pesos de las tabletas muestreadas .

Un proceso se considera adecuado si el $C_p = C_{pk} \geq 1$ para 3σ y bajo control si además se encuentra dentro de especificaciones y de la variación $\bar{x} \pm 3\sigma$. Los lotes de validación 1A1739, 1E1885 y 1E1907 presentan un proceso de tableteado adecuado y se encuentran bajo control, por lo que requieren una supervisión normal.

Estudio de Capacidad del proceso de compresión

Producto: melatonina tabletas 5 mg												
Lote: 1A1739												
Equipo: tableteadora Courtoy S-25												
Fecha: 16/02/01												
Pesos (g)												
Subgrupo	X1	X2	X3	X4	X5	X6	X7	X8	X9	X10	$\bar{x} =$	R =
I	117	119	119	121	120	118	119	122	119	119	119.3	5
II	119	121	119	120	118	119	117	119	119	119	119.0	4
III	119	120	120	120	118	119	121	120	117	119	119.3	4
IV	117	121	121	120	120	120	119	120	120	118	119.6	4
V	120	121	120	123	120	119	118	119	120	121	120.1	5
VI	121	119	119	119	122	121	120	119	121	119	120.0	3
VII	122	119	120	119	119	119	119	123	120	117	119.7	6
$\bar{X} = 119.57$											$R = 4.43$	
Límites de control para promedio y rango												
Promedio:						Capacidad de Proceso						
$LSC = \bar{X} + A_2 \bar{R} = 119.57 + (0.308)(4.43) = 120.93$						$LSE (+ 5\% \text{ peso promedio}) = 126.00 \text{ mg}$						
$LIC = \bar{X} - A_2 \bar{R} = 119.57 - (0.308)(4.43) = 118.21$						$LIE (- 5\% \text{ peso promedio}) = 114.00 \text{ mg}$						
Rango						$\sigma = 4.43 / 3.078 = 1.4392$						
$LSC = (D_4) (\bar{R}) = (1.777)(4.43) = 7.87$						$C_p = LSE - LIE / 6 \sigma =$						
$LIC = (D_3) (\bar{R}) = (0.223)(4.43) = 0.99$						$C_p = 126 - 114.00 / 6 (1.4392) = 1.39$						
Evaluación. El proceso es adecuado que requiere supervisión normal.												

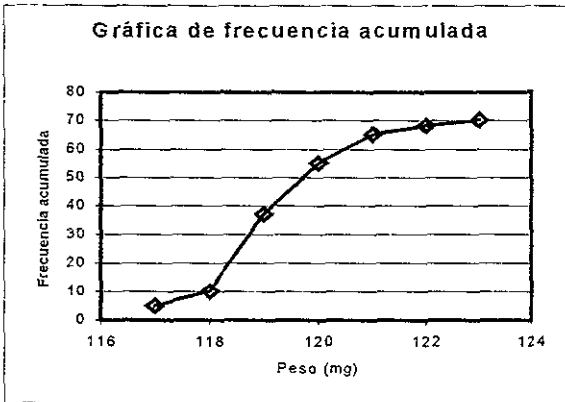
Nota.- La tabla de constantes utilizadas de acuerdo al tamaño de muestra se encuentra en el apéndice.

Estudio de la habilidad del proceso de compresión

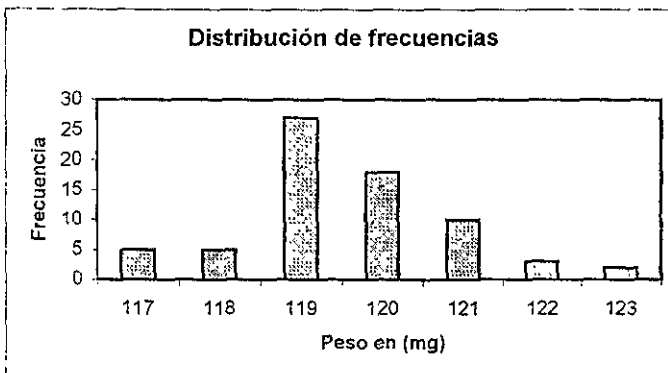
Producto: melatonina tabletas 5 mg
Lote 1A1739
$\bar{X} = 119.57$
$\sigma = 1.3140$
Razón de la capacidad del proceso
$Cpk I = \frac{\bar{X} - LIE}{(3\sigma / n^{1/2})} =$
$= \frac{119.57 - 114.00}{(3 \times 1.3140 / 7^{1/2})} = 3.74$
$Cpk S = \frac{LSE - \bar{X}}{(3\sigma / n)} =$
$= \frac{126.00 - 119.57}{(3 \times 1.3140 / 7^{1/2})} = 4.31$
$Cpk = 3.74$

Gráfica de frecuencia acumulada

Pesos mg	R	R acumulada
117	5	5
118	5	10
119	27	37
120	18	55
121	10	65
122	3	68
123	2	70



Distribución de frecuencias



Estudio de la capacidad del proceso de compresión

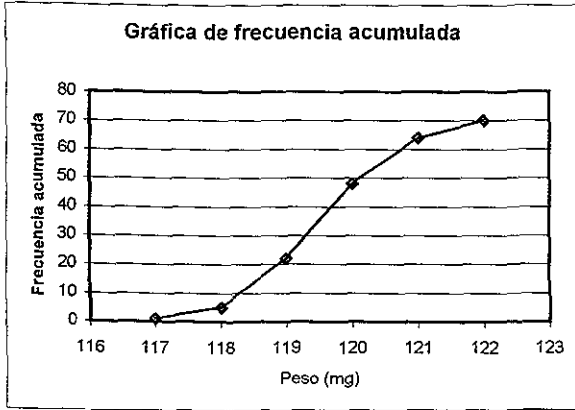
Producto: melatonina tabletas 5 mg Lote: 1E1885 Equipo: tableteadora Courtoy S-25 Fecha: 29/05/01												
Pesos (g)												
Subgrupo	X1	X2	X3	X4	X5	X6	X7	X8	X9	X10	$\bar{X} =$	R =
I	118	120	121	120	121	120	121	120	121	120	120.2	3
II	121	120	119	121	120	118	119	121	121	120	120.0	3
III	122	119	121	118	122	120	119	120	118	120	119.9	4
IV	119	117	121	120	120	120	120	122	120	119	119.8	5
V	119	119	120	120	119	120	119	119	120	119	119.4	1
VI	122	121	120	120	120	122	119	119	121	121	120.5	3
VII	122	120	121	121	120	119	121	120	119	119	120.2	3
$\bar{X} = 120.0$											$R = 3.14$	
Límites de control para promedio y rango												
Promedio:						Capacidad de Proceso						
$LSC = \bar{X} + A_2 \bar{R} = 120.0 + (0.308)(3.14)$ $= 120.97$						$LSE (+ 5\% \text{ peso promedio}) = 126.00 \text{ mg}$						
$LIC = \bar{X} - A_2 \bar{R} = 120.0 - (0.308)(3.14)$ $= 119.03$						$LIE (- 5\% \text{ peso promedio}) = 114.00 \text{ mg}$						
Rango						$\sigma = 3.14 / 3.078 = 1.0201$						
$LSC = (D_4) (\bar{R}) = (1.777)(3.14) = 5.58$						$Cp = LSE - LIE / 6 \sigma =$						
$LIC = (D_3) (\bar{R}) = (0.223)(3.14) = 0.70$						$Cp = 126 - 114.00 / 6 (1.0201) = 1.96$						
Evaluación: Proceso adecuado que requiere de supervisión normal												

Estudio de la habilidad del proceso de compresión

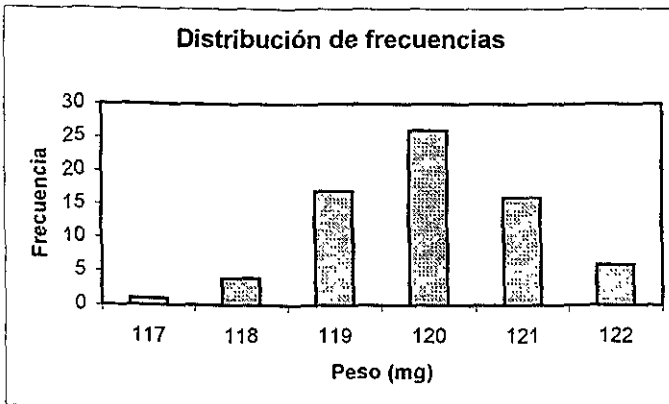
Producto: melatonina tabletas 5 mg Lote 1E1885 $\bar{X} = 120.0$ $\sigma = 1.0901$ <p style="text-align: center;">Razón de la capacidad del proceso</p> $Cpk I = \bar{X} - LIE / (3\sigma / n^{1/2}) =$ $= 120.0 - 114.00 / (3 \times 1.0901 / 7^{1/2}) = 4.85$ $Cpk S = LSE - \bar{X} / (3\sigma / n) =$ $= 126.00 - 120.0 / (3 \times 1.0901 / 7^{1/2}) = 4.85$ $Cpk = 4.85$
--

Gráfica de frecuencia acumulada

Pesos mg	R	R acumulada
117	1	1
118	4	5
119	17	22
120	26	48
121	16	64
122	6	70



Distribución de frecuencias



Estudio de capacidad del proceso de compresión

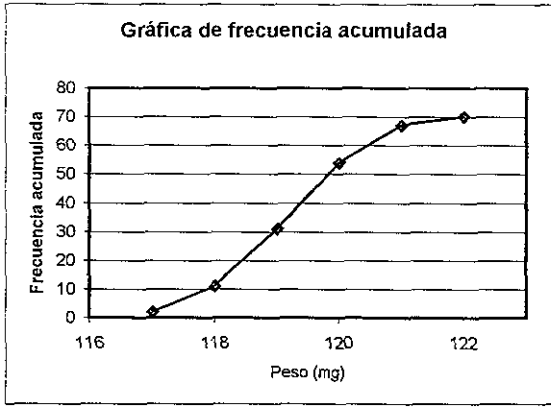
Producto: melatonina tabletas 5 mg Lote: 1E1907 Equipo: tableteadora Courtoy S-25 Fecha: 29/05/01												
Pesos (g)												
Subgrupo	X1	X2	X3	X4	X5	X6	X7	X8	X9	X10	$\bar{X} =$	R =
I	119	122	118	121	119	120	121	121	119	120	120.0	4
II	119	118	119	120	120	120	120	121	121	119	119.7	3
III	120	121	119	120	120	121	118	119	120	118	119.6	3
IV	118	117	119	120	121	120	120	120	120	120	119.5	4
V	121	119	122	118	119	119	122	120	118	119	119.7	4
VI	118	120	120	119	119	121	121	119	118	119	119.4	3
VII	120	120	120	119	121	119	117	121	120	119	119.6	4
$\bar{X} = 119.64$											$R = 3.57$	
Límites de control para promedio y rango												
Promedio:						Capacidad de Proceso						
$LSC = \bar{X} + A_2 \bar{R} = 119.64 + (0.308)(3.57) = 120.74$						$LSE (+ 5\% \text{ peso promedio}) = 126.00 \text{ mg}$						
$LIC = \bar{X} - A_2 \bar{R} = 119.64 - (0.308)(3.57) = 118.54$						$LIE (- 5\% \text{ peso promedio}) = 114.00 \text{ mg}$						
Rango						$\sigma = 3.57 / 3.078 = 1.1598$						
$LSC = (D_4) (\bar{R}) = (1.777)(3.57) = 6.35$						$C_p = LSE - LIE / 6 \sigma$						
$LIC = (D_3) (\bar{R}) = (0.223)(3.57) = 0.80$						$C_p = 126 - 114.00 / 6 (1.1598) = 1.72$						
Evaluación: proceso adecuado que requiere de supervisión normal												

Estudio de la habilidad del proceso de compresión

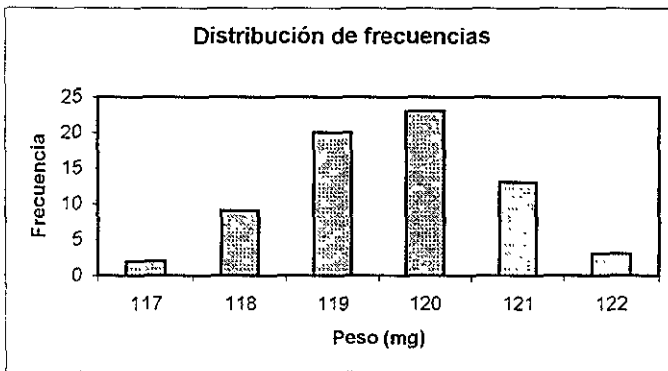
Producto: melatonina tabletas 5 mg Lote 1E1907 $\bar{X} = 119.64$ $\sigma = 1.1425$ <p style="text-align: center;">Razón de la capacidad del proceso</p> $C_{pk} I = \frac{\bar{X} - LIE}{(3\sigma / n^{1/2})} = \frac{119.64 - 114.0}{(3 \times 1.1425 / 7^{1/2})} = 4.35$ $C_{pk} S = \frac{LSE - \bar{X}}{(3\sigma / n^{1/2})} = \frac{126.00 - 119.64}{(3 \times 1.1425 / 7^{1/2})} = 4.91$ $C_{pk} = 4.35$

Gráfica de frecuencia acumulada

Pesos mg	R	R acumulada
117	2	2
118	9	11
119	20	31
120	23	54
121	13	67
122	3	70

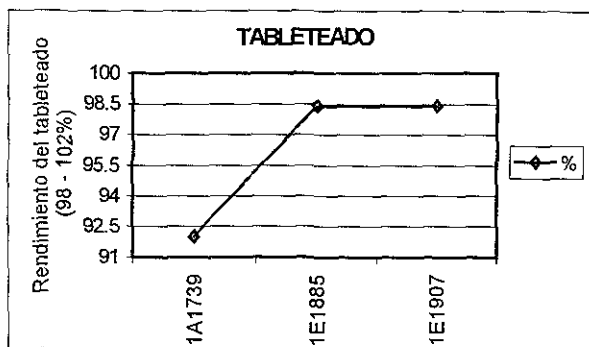


Distribución de frecuencias



6.2 En la siguiente gráfica se presentan los resultados del rendimiento de tableteado. Se obtuvo para un lote un rendimiento por debajo del límite de especificación inferior debido a la manipulación de las materias primas durante el proceso.

Rendimiento del proceso de tableteado



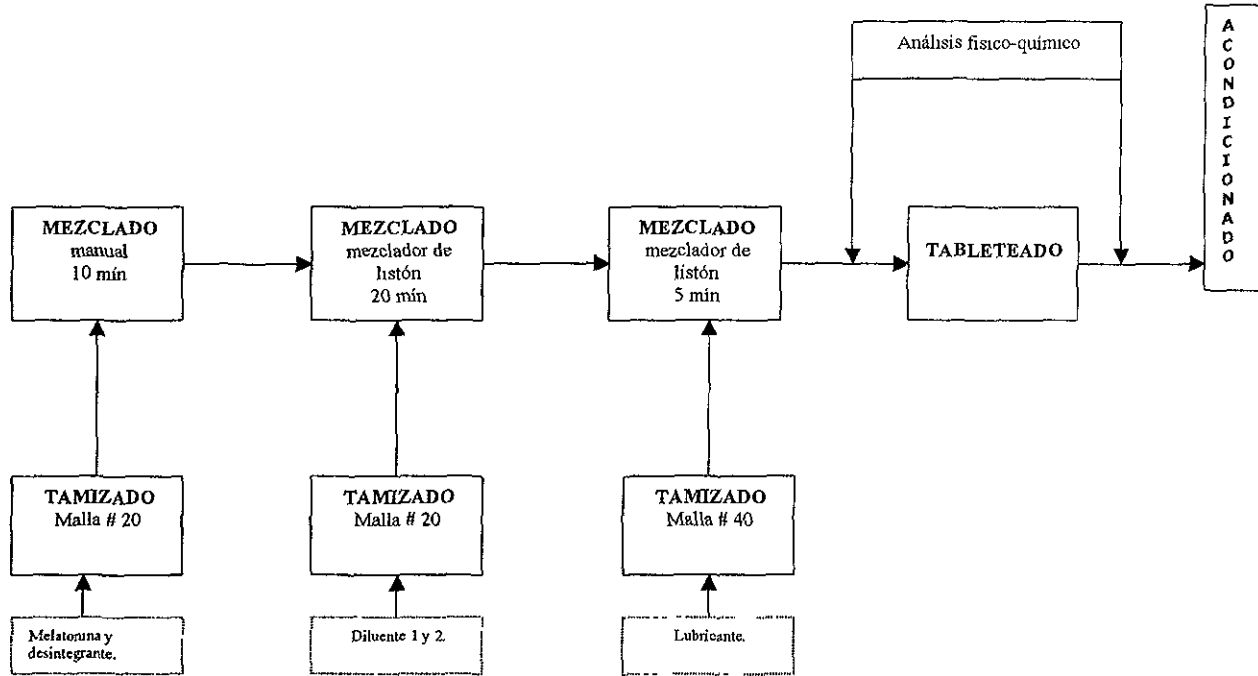
ESPECIFICACIONES	LIMITES ESTADÍSTICOS	RESULTADO (3 LOTES)
LIE = 98.0 % LSE = 102.0 %	$\bar{x} - 3\sigma = 85.19 \%$ $\bar{x} + 3\sigma = 107.36 \%$	$\bar{x} = 96.27 \%$
		$\sigma = 3.6950$
		CV = 3.84 %
		LI = 92.0 %
		LS = 98.4 %

6.3 Los resultados de los análisis físico-químicos de los lotes de validación se muestran a continuación en los cuales se puede observar que las determinaciones cumplen con la especificaciones de calidad.

Resultados del análisis físico-químico

DETERMINACIÓN	ESPECIFICACIÓN	1A1739	1E1885	1E1907
Aspecto	Tableta de color blanco, lisas, redondas, libres de partículas extrañas.	Cumple	Cumple	Cumple
Dimensiones:	Diámetro: 7 mm Espesor: 2.5 mm ± 0.2 mm	Cumple	Cumple	Cumple
Peso promedio	120 mg/tab	119.60 mg/tab	119.60 mg/tab	119.57 mg/tab
Variación de peso	± 5.0 % (114.0 - 126.0 mg)	-3.3 % +3.3 %	-2.5 % +0.8 %	-2.5 % +1.6 %
Dureza	No menos de 3.5 kg	8.37 kg	6.63 kg	6.32 kg
Friabilidad	No más de 1.0 %	0.13 %	0.03 %	0.13 %
Desintegración	No más de 30 minutos en agua a 37°C	2 min	1 min	1 min
Identificación:	Por CLAR. El tiempo de retención y forma del pico de la muestra corresponden con el de la Sustancia de Referencia.	Positiva	Positiva	Positiva
Contenido de melatonina	5 mg/tab (90 - 110 %)	4.9 mg/tab (98.0%)	4.81 mg/tab (96.2%)	4.71 mg/tab (94.2%)
Disolución:	No menos de 80.0 %	96.6 %	98.9 %	100.4 %

DIAGRAMA DE FLUJO ACTUALIZADO DEL PROCESO DE FABRICACIÓN



7. Resumen de los Resultados

- Se estudiaron tres lotes de producción de melatonina tabletas 5 mg para la etapa de validación, cada uno de 48.00 Kg (400,000 tabletas). Los lotes se fabricaron de acuerdo a la Directiva de Fabricación No S 612350-3 código 612350 y a las hojas de operaciones extraordinarias aprobadas por el personal de ICN Farmacéutica, S.A de C.V.
- Se requiere actualizar la Directiva de Fabricación para que no exista la necesidad de anexar hojas de operaciones extraordinarias y para mantener actual toda la documentación concerniente al proceso.
- Se cumple con el surtido e inspección de las materias primas siguiendo los procedimientos normalizados de operación correspondientes y lo descrito en la Directiva de Fabricación, además las materias primas son previamente analizadas y aprobadas por el Departamento de Control de Calidad.
- Los tiempos para el primer y segundo mezclado, antes de agregar el lubricante (20 minutos) y después de agregar el lubricante (5 minutos) respectivamente, son adecuados para obtener un producto homogéneo y consistente de lote a lote como se demostró con el análisis estadístico de varianza.
- Dado que en el análisis estadístico se obtuvo un C_p y un $C_{pk} > 1$, el proceso de tableteado es el adecuado y requiere supervisión normal.
- La infraestructura de la planta, tanto material como humana de ICN Farmacéutica S.A de C.V. es adecuada para la fabricación del producto.

VI. CONCLUSIONES

El proceso de fabricación de melatonina tabletas 5 mg se considera validado, ya que se cuenta con toda la documentación que demuestra que es un proceso confiable, controlado y reproducible de lote a lote, que se lleva acabo de acuerdo con los procedimientos normalizados de operación y en cada etapa se hace uso de las buenas prácticas de fabricación que garantizan que el producto cumple con los requisitos de calidad establecidos.

Una validación de procesos como la que se realizó en el presente trabajo, no puede tener éxito a menos de que todas las etapas previas hallan sido completadas con efectividad. Entre estas etapas se encuentra la calificación de todos los elementos que intervienen en el proceso, la calibración de los instrumentos, el control estadístico del proceso, la implementación de un sistema de control de cambios, trabajo previo de buenas practicas de fabricación, programas de calificación, etc.

Con el crecimiento de compañías transnacionales y del mercado de genéricos existe una mayor competencia que obliga a todas las industrias farmacéuticas a optimizar constantemente todos sus procesos. La validación, junto con otras herramientas como el desarrollo tecnológico y el manejo de una nueva filosofía de mejora continua no deben verse como una obligación, sino más bien como una oportunidad de contar con un sistema de trabajo organizado en el cual exista un interrelación efectiva entre los diferentes departamentos y entre el personal que en ellos labora.

Es necesario hacer hincapié que la validación de procesos significa algo más que tres lotes de producción bien fabricados; es la manera de hacer bien las cosas y el resultado correcto de esta acción solo se logra con la organización, cooperación y constancia de todos los implicados, ya que si las personas no toman parte activa y aceptan la responsabilidad de llevar acabo este proceso no se lograra el objetivo principal que es la mejora continua para beneficio y satisfacción de todos.

VII. APENDICE (13)

CONSTANTES UTILIZADAS DE ACUERDO AL TAMAÑO DE MUESTRA

Observaciones en la muestra n	Diagrama para Medias			Diagrama para Desviaciones Estándares						Diagrama para Amplitudes						
	Factores para Límites de Control			Factores para Línea Central		Factores para Límites de Control				Factores para Línea Central		Factores para Límites de Control				
	A	A ₀	A ₃	C ₄	1/C ₄	B ₃	B ₄	B ₅	B ₆	d ₂	1/d ₂	d ₃	D ₁	D ₂	D ₃	D ₄
2	2.121	1.880	2.659	0.7979	1.2533	0	3.267	0	2.606	1.128	0.8865	0.853	0	3.686	0	3.267
3	1.732	1.023	1.954	0.8862	1.1284	0	2.568	0	2.276	1.693	0.5907	0.886	0	4.358	0	2.574
4	1.500	0.729	1.628	0.9213	1.0854	0	2.266	0	2.068	2.059	0.4857	0.880	0	4.698	0	2.282
5	1.342	0.577	1.427	0.9400	1.0638	0	2.089	0	1.964	2.326	0.4299	0.864	0	4.918	0	2.114
6	1.225	0.483	1.287	0.9515	1.0510	0.030	1.970	0.029	1.874	2.534	0.3946	0.848	0	5.078	0	2.004
7	1.134	0.419	1.182	0.9594	1.0423	0.118	1.882	0.113	1.806	2.704	0.3698	0.833	0.204	5.204	0.076	1.924
8	1.061	0.373	1.099	0.9650	1.0363	0.185	1.815	0.179	1.751	2.847	0.3512	0.820	0.368	5.306	0.136	1.864
9	1.000	0.337	1.032	0.9693	1.0317	0.239	1.781	0.232	1.707	2.970	0.3367	0.806	0.547	5.383	0.184	1.816
10	0.949	0.306	0.975	0.9727	1.0281	0.284	1.716	0.276	1.669	3.078	0.3249	0.797	0.687	5.469	0.223	1.777
11	0.905	0.285	0.927	0.9754	1.0252	0.321	1.679	0.313	1.637	3.173	0.3152	0.787	0.811	5.535	0.256	1.744
12	0.866	0.266	0.886	0.9776	1.0229	0.354	1.646	0.346	1.610	3.258	0.3069	0.776	0.922	5.594	0.283	1.717
13	0.832	0.249	0.850	0.9794	1.0210	0.382	1.618	0.374	1.585	3.336	0.2998	0.770	1.025	5.647	0.307	1.693
14	0.802	0.235	0.817	0.9810	1.0194	0.406	1.594	0.399	1.563	3.407	0.2935	0.763	1.116	5.696	0.328	1.672
15	0.775	0.223	0.789	0.9823	1.0180	0.428	1.572	0.421	1.544	3.472	0.2880	0.756	1.203	5.741	0.347	1.653
16	0.750	0.212	0.763	0.9835	1.0169	0.448	1.552	0.440	1.526	3.532	0.2831	0.750	1.282	5.782	0.363	1.637
17	0.728	0.203	0.739	0.9845	1.0157	0.466	1.534	0.458	1.511	3.588	0.2787	0.744	1.356	5.820	0.378	1.622
18	0.707	0.194	0.718	0.9854	1.0148	0.482	1.518	0.475	1.498	3.640	0.2741	0.739	1.424	5.858	0.391	1.608
19	0.688	0.187	0.698	0.9862	1.0140	0.497	1.503	0.490	1.483	3.689	0.2711	0.734	1.487	5.891	0.403	1.597
20	0.671	0.180	0.680	0.9869	1.0133	0.510	1.490	0.504	1.470	3.735	0.2677	0.729	1.549	5.921	0.415	1.585
21	0.655	0.173	0.663	0.9876	1.0126	0.523	1.477	0.516	1.459	3.778	0.2647	0.724	1.605	5.951	0.425	1.575
22	0.640	0.167	0.647	0.9882	1.0119	0.534	1.466	0.528	1.448	3.819	0.2618	0.720	1.659	5.979	0.434	1.566
23	0.626	0.162	0.633	0.9887	1.0114	0.545	1.455	0.539	1.438	3.858	0.2592	0.716	1.710	6.006	0.443	1.557
24	0.612	0.157	0.619	0.9892	1.0109	0.555	1.445	0.549	1.429	3.895	0.2567	0.712	1.759	6.031	0.451	1.548
25	0.600	0.153	0.606	0.9896	1.0105	0.565	1.435	0.559	1.420	3.931	0.2544	0.708	1.806	6.056	0.459	1.541

Para n > 25

$$A = \frac{3}{\sqrt{n}}, \quad A_3 = \frac{3}{C_4 \sqrt{n}}, \quad C_4 = \frac{4(n-1)}{4n-3}$$

$$B_3 = 1 - \frac{3}{C_4 \sqrt{2(n-1)}}, \quad B_4 = 1 + \frac{3}{C_4 \sqrt{2(n-1)}}$$

$$B_5 = C_4 - \frac{3}{\sqrt{2(n-1)}}, \quad B_6 = C_4 + \frac{3}{\sqrt{2(n-1)}}$$

VIII. BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Alpizar Ramos S. y Pérez Ruelas J. Manual de Prácticas de Laboratorio: Tecnología Farmacéutica II. Departamento de Farmacia. Facultad de Química. 1998.
- 2.- Berry Ira R. Y Nash Robert A. Pharmaceutical Process Validation. Marcel Dekker, Inc. Segunda edición. New York. 1993
- 3.- Carleton frederick J. y Agalloco James P: Validation of Pharmaceutical Processes. Sterile Products. Marcel Dekker, Inc. Segunda edición. New York. 1999.
- 4.- Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Séptima edición. México.
- 5.- Fernando D. Roman. Innovación y Desarrollo Farmacéutico. Asociación Farmacéutica Mexicana. Primera edición. México 1990.
- 6.- Gibson William y Powell-Evans Kerth. Validation Fundamentals. Interpharm Press, Inc. Primera edición. Buffalo Grove, Illinois 1998.
- 7.- Goodman y Gilman. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. Vol 1 McGraw-Hill- Interamericana. Novena edición. México. 1996.
- 8.- Greenspan Francis S. y Baxter John D. Endocrinología Básica y Clínica, Manual Moderno. Tercera edición. México D.F. 1995.
- 9.- Lachman L. y Lieberman H.A. The Theory and Practice of Industrial Pharmacy. Lea&Febiger. Tercera edición. Philadelphia. 1986
- 10.- Lieberman H.A. y Lachman L. Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, vols 1 y 2. Marcel Dekker Inc. New York. 1980
- 11.- Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-1993, Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicada a la fabricación de medicamentos.
- 12.- Remington y et al. Farmacia, vol. 2. U.S.A. 1998
- 13.- Tabla Guillermo. Guia para implementar la Norma ISO9000. Mc Graw-Hill Interamericana, S.A. de C.V. México D.F. 1998.
- 14.- The Merck Index. Publicación de Merck Research Laboratories Division of. Merck & CO, Inc. Doceaba edición. U.S.A. 1996
- 15.- Wells J.I. Pharmaceutical Preformulation. Ellis Horwood,England.1988.

Hemerografía

16.- Lerner Aaron B. y Case James D. Structure of melatonin. Journal of American Chemical Society. Vol 81. No 5. 1959.

Memorias de seminarios

17.- Aplicación de la validación en procesos farmacéuticos. Fundación Roberto Medellín, S.C. Antigua Escuela de Ciencias Químicas. Abril 1999.

18.- Seminario de Validación. Comité de la Facultad de Química de la representación estudiantil de la A.F.M, A.C.

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**