

144

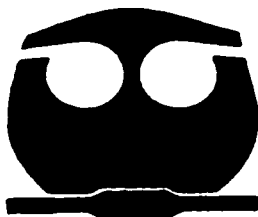


UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

**VALIDACION DEL PROCESO DE FABRICACION DE
TABLETAS DE CLONIXINATO DE LISINA Y
CLORHIDRATO DE PARGEVERINA**

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
P R E S E N T A :
FEDERICO ROSALES MARTINEZ



SECRETARÍA PROFESIONAL DE
FACULTAD DE QUIMICA

MEXICO, D. F.

ANO 2002

**TESIS CON
FALLA DE 100%**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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	Prof. Alfredo Garzón Serra
Vocal	Prof. Norma Trinidad González Monzón
Secretario	Prof. María del Socorro Alpizar Ramos
1er. Suplente	Prof. Samuel Enoch Estrada Soto
2o. Suplente	Prof. Raul Lugo Villegas

Sitio donde se desarrolló el tema

Nysco de México S. A. de C. V.

Nombre completo y firma del asesor del tema

Q. F. B. Alfredo Garzón Serra

Handwritten signature of Alfredo Garzón Serra in black ink.

Nombre completo y firma del supervisor técnico

Q. F. B. Eva Laura Solchaga Moore

Handwritten signature of Eva Laura Solchaga Moore in black ink.

Nombre completo del sustentante

Federico Rosales Martínez

Handwritten signature of Federico Rosales Martínez in black ink.

Gracias a Dios:
Por la oportunidad de disfrutar de
sus maravillas y de su amor.

Gracias a mi esposa Luz María:
Por ser la imagen viva del amor
que me santifica.

Gracias a mi mamá Lupita:
Por su educación en el amor y la
esperanza

Gracias a mi familia:
Por compartiros a cada uno, tanto la amargura
como la alegría.
Papá, Lupita, Isabel, Juan, Pepe, Paty y Gaby.

Gracias a mis amigos:
A todas las personas que Dios a
puesto en mi camino y que hoy los
considero como mis formadores

CONTENIDO

INTRODUCCIÓN	1
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	3
OBJETIVO	4
GENERALIDADES	5
CONCEPTOS DE VALIDACIÓN	5
Definición de Validación.....	5
Objetivos de la Validación.....	6
Elementos en la Validación.....	6
Clasificación.....	7
Etapas de la Validación.....	9
Estructura de un Protocolo de Validación.....	10
Necesidades de la Validación de Procesos.....	11
Integrantes de la Validación.....	12
GENERALIDADES DE LAS TABLETAS	13
Composición General.....	13
Ventajas.....	13
Desventajas.....	14
Características de las Tabletas.....	14
Aspectos que se deben Considerar al Formular una Tableta.....	14
Métodos de Fabricación de Tabletas.....	15
Grageas.....	16
Caracterización Reológica.....	17
CLONIXINATO DE LISINA	19
Generalidades.....	19
Especificaciones Analfíticas.....	20
Información para Prescripción.....	21
CLORHIDRATO DE PARGEVERINA	24
Generalidades.....	24
Especificaciones Analfíticas.....	25
Información para Prescripción.....	26
PARTE EXPERIMENTAL	29
ETAPA DE CALIFICACIÓN	29
ETAPA DE PREVALIDACIÓN	31
ETAPA DE VALIDACIÓN	35
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	39
REPORTE DE CALIFICACIÓN	39
CONCLUSIONES DE LA ETAPA DE CALIFICACIÓN	45
REPORTE DE PREVALIDACIÓN	46
CONCLUSIONES DE LA ETAPA DE PREVALIDACIÓN	67
REPORTE DE VALIDACIÓN	68
CONCLUSIONES DE LA ETAPA DE VALIDACIÓN	92
CONCLUSIONES	93
BIBLIOGRAFÍA	94

INTRODUCCIÓN

Con los cambios que se viven en este nuevo siglo, en materia de competencia mundial, se exigen estándares de calidad cada vez más estrictos, significando una mejora continua en la administración de las empresas farmacéuticas. Esta nueva tendencia sugiere la necesidad de demostrar que se cuenta con procesos de fabricación controlados y medicamentos que puedan satisfacer las necesidades de los consumidores.

Para garantizar la calidad de los productos farmacéuticos es necesario controlar los factores que intervienen en su fabricación, de tal manera, que se tenga la confianza de que cada unidad de dosis cumple con las especificaciones de calidad, eficacia y seguridad.

La validación de un proceso se realiza a través de la comprobación de un procedimiento formal y documentado que en condiciones preestablecidas y con los parámetros críticos controlados, asegura que se obtiene un producto de calidad que cumple con las normas oficiales y las del fabricante.

Entre las razones de la industria farmacéutica por las cuales sus procesos deben ser validados, figuran las siguientes:

- Asegurar la calidad de lote a lote del producto ofreciendo al consumidor un medicamento que cumple con las especificaciones de diseño.
- Reducción de costos mediante la disminución de reprocesos, rechazos, pérdidas e incremento de la productividad.
- Cumplir con los requisitos establecidos en las normas y reglamentaciones oficiales para la fabricación de productos farmacéuticos.
- Obtención de beneficios adicionales como: Optimización del proceso sin arriesgar la calidad del producto. Un sistema de trabajo organizado encaminado a la mejora continua de la producción. Integración departamental y personal por el trabajo orientado hacia objetivos claros, desarrollo de la compañía, desarrollo de personal y manejo de proyectos.

En términos generales, la validación puede describirse como el análisis científico mediante el cual se determina que el proceso en estudio, cumple eficazmente con los propósitos para el cual fue diseñado.

El presente trabajo de tesis experimental muestra una validación de tipo concurrente para un proceso de fabricación aplicado a la presentación farmacéutica de tabletas de clonixinato de lisina y clorhidrato de pargeverina. Este estudio se realizó en las instalaciones de ICN Farmacéutica, S.A. de C.V.

La validación concurrente del proceso de fabricación se llevó a cabo en tres etapas:

- Etapa de calificación. Donde se evaluaron cada uno de los elementos del proceso necesarios para la fabricación (equipos, instalaciones, personal, documentos, servicios, etc.).
- Etapa de prevalidación. Donde se establecieron y evaluaron las variables críticas del proceso, y se fijaron límites para controlarlas. Al mismo tiempo se obtuvieron los elementos para optimizar el proceso y reducir el tiempo de fabricación.
- Etapa de validación. Donde se evaluaron las variables críticas del proceso de tres lotes en condiciones normales de operación para determinar si se tiene un proceso consistente y controlado de lote a lote.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El proceso de fabricación de las tabletas de clonixinato de lisina y clorhidrato de pargoverina se realizaba por la vía húmeda, lo que implicaba un costo elevado por la cantidad de materiales utilizados y por el tiempo empleado en su elaboración. Además, las tabletas presentaban los siguientes problemas:

- En el momento de la compresión, las tabletas presentaban poros,
- Durante el recubrimiento en el bombo, la fricción por el movimiento de rotación provocaba el desgaste de las tabletas.
- Reprocesamiento de lotes fuera de especificaciones.
- Rendimiento por debajo del esperado.

Para resolver los problemas anteriores, se llevó a cabo una reformulación que propone un procedimiento por compresión directa. La nueva fórmula disminuye considerablemente el tiempo de fabricación ya que elimina la etapa de granulación y secado, además de que optimiza la formulación empleando materiales que mejoran las propiedades fisicoquímicas del granel.

Puesto que se realizaron cambios en la fórmula y en el proceso de fabricación es necesario demostrar que el proceso de fabricación es consistente de lote a lote y que el producto final cumple con las especificaciones establecidas por el fabricante.

Toda validación debe basarse en un protocolo de validación que indique los pasos a seguir durante el trabajo práctico y permita tomar decisiones sobre los resultados obtenidos.

El protocolo debe contener información específica sobre los procedimientos de operación, etapas críticas, documentación y las especificaciones o parámetros de operación, vinculados a los límites de operación normales. Las especificaciones deben incluir los requerimientos de calidad del producto.

Todo los pasos relacionados con la validación deben estar documentados, el protocolo de validación debe incluir las hojas de reporte para los resultados obtenidos durante la validación, los resultados reportados por control de calidad, y finalmente una sección de firmas, por cada uno de los departamentos y/o individuos responsables.

OBJETIVO

1. -OBJETIVO GENERAL

Demostrar, a través de un procedimiento formal y documentado que en condiciones preestablecidas y con los parámetros significativos bajo control, se obtiene un producto de calidad consistente, a bajo costo y que cumple con normas oficiales y del fabricante.

2. - OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Calificación de los elementos necesarios, equipos, instalaciones, personal, documentos, servicios, etc.; y así garantizar que el producto puede cumplir con los requerimientos de calidad.
2. Prevalidar el proceso, localizar, evaluar y controlar las variables críticas necesarias para un proceso consistente y controlado que describa la reproducibilidad de los atributos del producto especificados por el fabricante.
3. Validar el proceso para determinar si se tiene un proceso consistente y controlado de lote a lote que cumpla con los procedimientos adecuados de manufactura y que garantice que el producto cumple con los requerimientos de calidad establecidos.

GENERALIDADES

CONCEPTOS DE VALIDACIÓN ^(10, 22)

La validación es una parte indispensable del programa de aseguramiento de calidad y es fundamental para una operación eficiente

DEFINICIÓN DE VALIDACIÓN

La calidad de los productos en la industria farmacéutica se verificaba hasta hace poco mediante controles durante el proceso de fabricación, en el producto a granel y producto terminado. Ahora se observa la necesidad de realizar controles de calidad más estrictos para garantizar procesos reproducibles. Es por ello que se pone mayor énfasis en el concepto de validación de procesos y en el papel importante dentro del aseguramiento de la calidad en la fabricación de medicamentos.

La validación es definida por la FDA como sigue:

"Validación: Establecimiento de evidencia documentada, la cual provee un alto grado de garantía de que un proceso específico producirá consistentemente un producto que cumple con sus especificaciones y atributos de calidad predeterminados". ⁽¹⁴⁾

Por su parte CIPAM la define como:

"La validación es el método científico que proporciona la evidencia documental para demostrar la confiabilidad, reproducibilidad y efectividad de cualquier operación o proceso que se encuentre bajo control".

En la Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-1993 la validación se define como:

"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". ⁽¹⁷⁾

De acuerdo a lo anterior, podríamos decir que validación es: La evidencia documentada que demuestra que a través de un proceso específico se obtiene un producto que cumple consistentemente con las especificaciones y atributos de calidad establecidos. Es identificar los parámetros y proporcionar un medio para controlarlos, demostrando que el proceso se encuentra bajo control.

Es un programa documentado que da una alta seguridad, de que un proceso determinado, producirá en forma consistente un producto que cumple con las especificaciones y atributos de calidad previamente establecidos.

El valor de la validación, es el beneficio que se obtiene en costos de calidad, en prevención de fallas, y en conocimiento de cada uno de los pasos del proceso. ^(2, 13, 19)

OBJETIVOS DE LA VALIDACIÓN

Existen objetivos principales por lo que la industria farmacéutica debe validar sus procesos de fabricación: ⁽¹⁹⁾

- Asegurar la calidad del producto ofreciendo al consumidor medicamentos que cumplan consistentemente con las especificaciones establecidas por el fabricante.
- Reducir al mínimo los reprocesos, rechazos y pérdidas.
- Determinar las variables, marcar límites para estas variables y establecer los controles de proceso adecuados.
- Cumplir con los requisitos mínimos necesarios establecidos en las normas y reglamentaciones oficiales para la fabricación de productos farmacéuticos.
- Establecer en las especificaciones más adecuadas para producto y componentes como resultado de cuestionarlas y desafiarlas.
- Optimizar el proceso hacia una máxima eficacia sin arriesgar la calidad del producto.
- Reducción de costos.
- Posibilitar el desarrollo de procedimientos analíticos más rápidos y más exactos
- Organizar el trabajo de la planta de producción enfocándose a una mejora continua.
- Integrar a los diferentes grupos de trabajo.
- Desarrollar el personal.
- Disminuir los controles durante el proceso y pruebas de producto final.

ELEMENTOS EN LA VALIDACIÓN:

La validación debe incluir: ⁽²²⁾

- mano de obra
- maquinaria
- materiales
- métodos

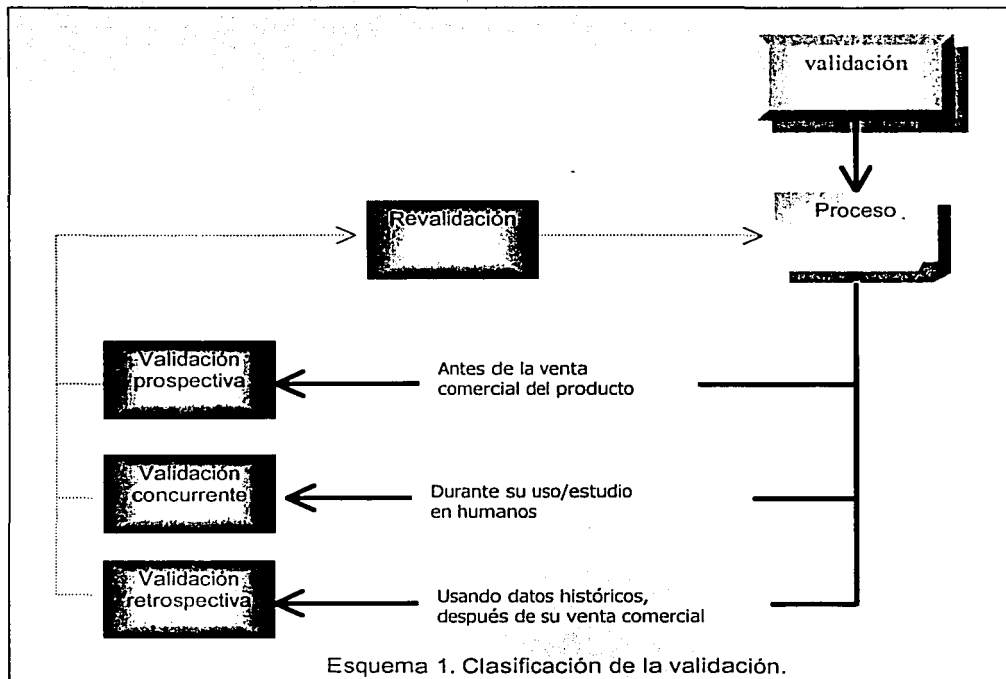
Y debe ser precedida por la calificación de:

- personal
- instalaciones
- sistemas

CLASIFICACIÓN

Dependiendo de las circunstancias en que se lleve a cabo la validación, éstas se clasifican según el esquema 1, en: ⁽¹⁹⁾

- a) Validación prospectiva
- b) Validación retrospectiva
- c) Validación concurrente
- d) Revalidación



VALIDACIÓN PROSPECTIVA

Consiste en establecer la evidencia documentada de que, a través de un proceso determinado, se obtienen productos con calidad establecida por el fabricante.

Se realiza basándose en un protocolo de validación planeado. Son necesarios varios lotes a escala de producción para demostrar la consistencia y confiabilidad en los resultados. Se lleva a cabo durante la etapa de desarrollo y provee de un análisis de riesgos del proceso de producción. ⁽¹⁴⁾

VALIDACIÓN RETROSPECTIVA

Es la evidencia documentada, basada en los datos históricos de producción y análisis de control de que un producto ya en distribución esta siendo fabricado con calidad.

Para aplicar la validación retrospectiva se requiere de un proceso muy estable. El objetivo es demostrar que el proceso de fabricación se ha realizado satisfactoria y consistentemente durante el transcurso del tiempo y por lo tanto, si no ha tenido cambios en el proceso, mantendrá el producto la misma calidad en el futuro. ⁽¹⁴⁾

VALIDACIÓN CONCURRENTE

Evidencia documentada de que determinado proceso cumple consistentemente con sus especificaciones basado en la información durante la producción. La validación concurrente es muy similar a la validación prospectiva, sin embargo, es documentado al mismo tiempo que el producto está disponible para estudios/uso en humanos.

Para que este método sea efectivo, se presume que los fundamentos han sido entendidos durante la etapa de desarrollo. En este caso se realiza un muestreo extenso en cada lote hasta obtener suficientes datos para demostrar la confiabilidad del proceso.

REVALIDACIÓN

Se desarrolla en procesos ya validados donde se ha efectuado una modificación, es decir, es la repetición del protocolo de validación original o cualquier parte de este que demuestre que el impacto del cambio no altera la calidad del producto.

La revalidación se realiza utilizando un protocolo similar al de la validación inicial, cambiando la parte del proceso que lo requiera. Los cambios que llevan a revalidar un proceso pueden ser:

- Cambio en el proveedor de materia prima crítica (principio activo)
- Cambio de equipo o modificación significativa del equipo original
- Cambios en el proceso
- Cambio de instalación y/o sistemas
- Cambios en atributos o especificaciones del producto
- Cambios en la formulación

También se deben realizar revalidaciones periódicas de la fabricación, ya que puede sufrir cambios graduales en los elementos del proceso. La decisión de la periodicidad de la revalidación debe basarse primero en la revisión de los datos históricos con el objeto de verificar que el proceso sigue bajo control.

REQUISITOS MÍNIMOS NECESARIOS:

- Capacitación previa en Buenas Prácticas de Fabricación.
- Programa de calificación, calibración y mantenimiento continuo.
- Datos previos del escalamiento del producto indicando los parámetros y condiciones del proceso. (pasos críticos, tiempo de mezclado, secado, etc.).
- Documentación y registros suficientes y confiables de producción y controles en proceso.
- Protocolo de validación.
- Plan de muestreo describiendo su adecuada ejecución.
- Resultados analíticos del producto y uniformidad de dosis por lo menos de tres lotes.
- Uso del mismo proceso, equipo y materiales empleados para la fabricación.
- Conservar muestras de retención y resultados de estabilidad en el mercado.
- Métodos analíticos validados.
- Planear un programa de revalidación periódica.

ETAPAS DE LA VALIDACIÓN

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

- a) Etapa de calificación
- b) Etapa de prevalidación
- c) Etapa de validación

ETAPA DE CALIFICACIÓN

En esta fase se realiza una evaluación de los elementos involucrados en el proceso de fabricación, para determinar si se cuenta con todo lo necesario (equipos, instalaciones, personal, documentos, servicios, etc.) para garantizar que el producto puede cumplir con los requerimientos de calidad.

La calificación posee los siguientes niveles de aplicación:

- *Calificación de diseño:* Proceso a través del 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.
- *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 intervalos óptimos para el desarrollo de cualquier operación.

- *Calificación de funcionamiento:* Proceso a través del cual se evalúa el funcionamiento global del proceso con la finalidad de determinar su capacidad, estabilidad y reproducibilidad bajo condiciones ya controladas.

ETAPA DE PREVALIDACIÓN

Es la etapa donde se localizan, evalúan y controlan las variables críticas del proceso, necesarias para que sea un proceso consistente y controlado, que describa la reproducibilidad de los atributos del producto especificados por el fabricante.

Durante esta etapa se llevan a cabo los siguientes pasos:

- Definir totalmente el sistema a validar.
- Identificar los parámetros críticos del proceso o módulo y definir sus intervalos de operación.
- Evaluar mediante pruebas apropiadas los parámetros críticos, para llevar un control de ellos y asegurar la credibilidad de los datos obtenidos en la siguiente etapa.

En esta fase de la validación se pueden hacer los cambios necesarios al proceso para optimizarlo, de tal forma que ya no sea necesario realizar ninguna modificación durante la etapa de validación, pero al mismo tiempo para tener antecedentes sobre el comportamiento del proceso modificado.

ETAPA DE VALIDACIÓN

En esta etapa se determina si se tiene un proceso consistente y controlado de lote a lote que cumpla con los procedimientos adecuados de fabricación y que garantice que el producto cumple con los requerimientos de calidad establecidos.

ESTRUCTURA DE UN PROTOCOLO DE VALIDACIÓN:

Los procesos deben ser validados sobre la base de protocolos que tomen en cuenta los aspectos de personal, áreas, materias primas, equipos y sistemas generales ⁽²⁾

Protocolo de validación: Documento de un plan experimental, que cuando se lleva a cabo, esta orientado a producir evidencia documentada de que un proceso o sistema ha sido validado.⁽¹⁾

El protocolo para la validación de un proceso farmacéutico debe cubrir cuando menos los siguiente puntos

- a) Objetivo
- b) Antecedentes
- c) Prerrequisitos (etapa de calificación y prevalidación)
- d) Procedimientos de validación
- e) Responsables
- f) Procedimiento detallado de fabricación (diagrama de flujo)
- g) Control de condiciones de operaciones críticas, retándolas cuando sea posible bajo un diseño experimental adecuado
- h) Descripción de pruebas selectivas para los insumos, producto en proceso y terminado, y de sus especificaciones o valores esperados
- i) Indicación de métodos de muestreo, inspección y análisis en cada etapa
- j) Criterios de aceptación
- k) Gráficas de control para el proceso
- l) Frecuencia y condiciones de revalidación
- m) Formato de reporte
- n) Aprobaciones
- o) Bibliografía
- p) Anexos

NECESIDADES DE LA VALIDACION DE PROCESOS

Existen condiciones que favorecen una validación, algunas de estas son las más significativas:

- Entrenamiento y capacitación del personal para ejecutar los procedimientos de forma correcta.
- Tecnología e infraestructura adecuada al proceso de fabricación.
- Estudio adecuado de la evaluación de costos de la calidad
- Supervisión y compromiso integral desde la alta gerencia hasta los subordinados de la empresa.

INTEGRANTES DE LA VALIDACIÓN

La validación necesita de una adecuada organización donde se definan responsabilidades. La organización de la validación dependerá de la formación técnica del personal y áreas involucradas. Los departamentos tendrán su responsabilidad definirán la estrategia más conveniente en cuanto a prioridades y secuencia de trabajo: ⁽¹⁹⁾

- a) Dirección General
- b) Departamento de Producción
- c) Departamento de Control de Calidad
- d) Departamento de Validación
- e) Ingeniería y Mantenimiento
- f) Departamento de Desarrollo
- g) Departamento de Documentación
- h) Departamento de Compras
- i) Departamento de Planeación

GENERALIDADES DE LAS TABLETAS (13, 24)

Son formas farmacéuticas sólidas de dosificación unitaria, preparadas mediante moldeo o compresión. Las tabletas se fabrican en diferentes formas: redondas (planas o cóncavas), en forma de triángulo, ovaladas, en forma de capleta, etc. En general, la tableta es la forma farmacéutica de mayor diversificación.

COMPOSICIÓN GENERAL

Las tabletas son fabricadas por compresión o moldeo de principios activos combinados con materiales inertes o excipientes (diluyente, aglutinante, desintegrante, lubricante, antiadherente, deslizante, colorante, saborizante). La elección de estos depende de los procedimientos de preparación, de las características físicoquímicas del fármaco y los excipientes, y de las características de liberación que se requieran para el principio activo.

VENTAJAS

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

Ventajas al fabricante:

- Sencillez en su fabricación
- Estabilidad y fácil manejo
- Fácil para transportar y vender
- Susceptibles de fabricación a gran escala con rapidez
- Costo de fabricación relativamente bajo.

Ventajas al paciente:

- Exactitud de dosis
- Facilidad de administración
- Facilidad de transporte

DESVENTAJAS

- a) No pueden administrarse a pacientes: inconscientes, bebés, ancianos y aquellos que sufren trastornos gástricos.
- b) Algunos principios activos pueden presentar problemas de biodisponibilidad.
- c) Fármacos líquidos con dificultad pueden ser presentados en forma de tabletas.
- d) Fármacos que tienen una dosis alta se dificulta la compresión.
- e) Fármacos que tienen una dosis muy pequeña se dificulta la uniformidad.
- f) Fármacos higroscópicos presentan dificultad en la preparación como tabletas.

CARACTERÍSTICAS DE LAS TABLETAS

- Las tabletas deben ser fuertes para resistir golpes y la abrasión que sufren durante la fabricación, empaque, envío y uso. Esta característica es medida por dos pruebas, dureza y friabilidad.
- El contenido del fármaco y del peso de la tableta debe ser uniforme. Esto es medido por la determinación de variación de peso y contenido.
- El fármaco debe estar disponible. Para verificar esto se realiza la determinación del % disolución y el tiempo de desintegración.
- Las tabletas deben ser elegantes. Para evaluar esto se consideran aspectos como su color, dimensiones, la presencia de logos y variedad de formas.
- Las tabletas deben ser estables.

ASPECTOS QUE SE DEBEN CONSIDERAR AL FORMULAR UNA TABLETA

1. Dosis o cantidad del principio activo.
2. Estabilidad del principio activo.
3. Solubilidad del principio activo.
4. Densidad real del principio activo.
5. Compresibilidad del principio activo.
6. Selección de excipientes.
7. Método de fabricación.
8. Caracterización de la granulación.
9. Capacidad, dimensiones y tipo de tableteadora por emplear.
10. Condiciones ambientales (humedad relativa y temperatura).
11. Estabilidad final del producto.

12. Material de empaque.
13. Biodisponibilidad del principio activo.

MÉTODOS DE FABRICACIÓN DE TABLETAS

Para obtener tabletas de calidad es indispensable contar con un granel que cumpla con las siguientes características:

- Buena fluidez y lubricación.
- Presentar suficiente resistencia mecánica y adecuada compresibilidad.
- Debe desintegrarse de acuerdo a la especificación.
- Presentar un grado de dispersión de tamaño de gránulo lo más estrecho posible y no contener más del 10% de polvo libre.

Considerando estas características se cuenta con tres métodos para fabricación de tabletas comprimidas.

- a) Granulación vía húmeda: Es el proceso más tradicional y más usado por la industria farmacéutica para la fabricación de tabletas; éste método presenta el inconveniente de involucrar muchas etapas y materiales pero permite la manipulación de sustancias que no son adecuadas para compresión directa. Es el método convencional para transformar polvos en gránulos confiriendo propiedades de flujo y cohesividad a los materiales con el fin de comprimirlos.
- b) 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 diluyentes, desintegrantes y lubricantes.
- c) 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 van a fabricar las tabletas para evitar destruir el granulado obtenido, posteriormente las tabletas son molidos en seco utilizando molinos de martillo o granuladoras oscilantes con malla del tamaño que se requiera.

Otro método de obtener gránulos es mediante la compactación de los polvos mediante el uso de compactadores que prensan los polvos entre dos rodillos giratorios en sentido inverso, el polvo obligado a pasar entre los cilindros sale como placas más o menos duras que son granuladas en seco.

Ventajas de la granulación vía seca

- No se requiere de soluciones aglutinantes.
- Pocas etapas, personal, equipo y espacio.
- Los fármacos no son expuestos a la presencia de solventes y al secado posterior.
- Menores costos al menor empleo de excipientes, de horas hombre y equipo.
- Ayuda a mejorar la desintegración.

Desventajas de la granulación vía seca

- El usar una presión de granulación demasiado alta puede prolongar el tiempo de desintegración de los gránulos.
- Se pueden formar escamas de gránulos en la superficie de la tableta final, estas escamas son de lenta disolución.
- El proceso tiende a obtener tabletas con mayor posibilidad de laminación, alta friabilidad y baja dureza.

GRAGEAS

Las grageas son formas farmacéuticas sólidas recubiertas que se administran por vía oral. El recubrimiento de núcleos se realiza por dos métodos: Convencional (gragea con azúcar) y el de Película fina (film coating). Este último con grandes ventajas en tiempo, presentación, facilidad de proceso y en la actualidad con bases solubles en agua lo que elimina el principal inconveniente que se tenía de él (por seguridad industrial y manejo de desechos).

VENTAJAS DE LAS GRAGEAS

- Enmascaran malos sabores y olores. Lo que implica una mayor aceptación por parte del usuario.
- Protege al (los) principio (s) activo (s)
- Previene al paciente del contacto con algún fármaco irritante que puede ser agresivo para el estómago.
- Evita incompatibilidades entre sus componentes activos.
- Permite el controlar la liberación del principio activo.
- Da al núcleo una apariencia agradable.

CARACTERIZACIÓN REOLÓGICA

- a) Ángulo de reposo: Es la medida de las fuerzas de rozamiento de un polvo o granulado, medido como, el mayor ángulo posible que puede formar la superficie de una cantidad de producto con el plano horizontal con el cual se apoya.

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 del 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 las partículas, por lo tanto, cuanto más toscas y más irregulares sea la superficie de las partículas, mayor será el ángulo de reposo.

$$\text{Ángulo de reposo} = \text{inv. Tan } (h / r)$$

Donde: $h = \text{altura}$

$r = \text{radio}$

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

- b) Velocidad de flujo: Es la cantidad de polvo que fluye a través de un orificio con determinado diámetro por unidad de tiempo, generalmente se expresa como g/min.
- c) Distribución de tamaño de partícula: Es un análisis del tamaño de las partículas por medio de tamices con diferentes dimensiones de abertura.

Es un procedimiento que consiste en ordenar, de arriba hacia abajo, una columna de tamices de mayor a menor diámetro de abertura. Se coloca en lo alto de la columna una cantidad conocida de granel y se somete a movimientos mecánicos 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 ocurren 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.

- d) Densidad compactada del polvo: Es la relación que existe entre el peso del polvo y el volumen que ocupa el mismo, después de haber eliminado el aire.

$$\text{Densidad compactada } (\rho_c) = \frac{\text{Peso neto de la muestra}}{\text{Volumen final}}$$

- e) Densidad aparente del polvo: Es la relación que existe entre el peso del polvo y el peso que ocupa el mismo, sin haber eliminado el aire.

$$\text{Densidad aparente } (\rho_a) = \frac{\text{Peso neto de la muestra}}{\text{Volumen inicial}}$$

- f) Índice de compresibilidad: Es la relación matemática entre la densidad aparente (ρ_a) y la densidad compactada (ρ_c), que indica el grado de acomodamiento entre las partículas.

$$\% \text{ Compresibilidad} = \frac{(\rho_c - \rho_a)}{\rho_c} \cdot 100$$

TERMINO DESCRIPTIVO	INDICE 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

CLONIXINATO DE LISINA (20, 23)

GENERALIDADES

NOMBRE QUÍMICO

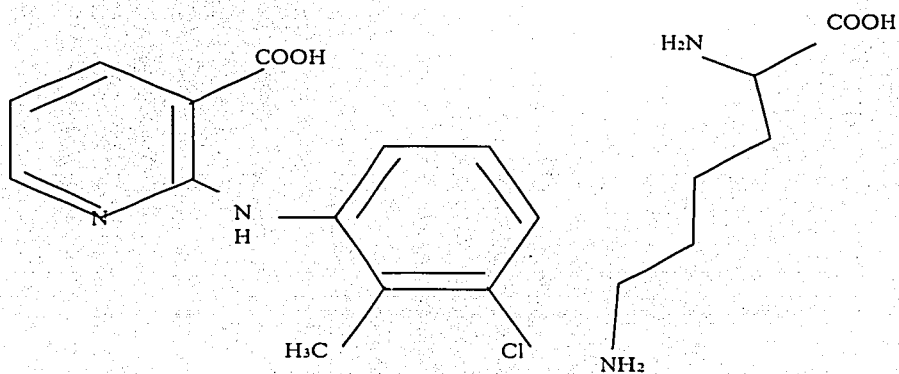
- a) Sal de L-lisina del ácido 2-[(3-cloro-2-metilfenil)-amino]-3-piridinocarboxílico (1:1).
- b) Sal de L-lisina del ácido 2-(3-cloro-o-toluidin) nicotínico (1:1).

FÓRMULA MOLECULAR



P.M.: 408.88

FÓRMULA ESTRUCTURAL



CONSERVACIÓN

En recipientes herméticamente cerrados, con doble bolsa interior de polietileno. Rotulados con nombre del principio activo, número de partida, nombre del fabricante y/o del proveedor, y origen.

ESPECIFICACIONES ANALÍTICAS

DESCRIPCIÓN Y SOLUBILIDAD

Polvo blanco, o tostado pálido o crema. Suave olor característico. Muy irritante. Libre de material extraño. Soluble en agua y en soluciones alcalinas diluidas. Moderadamente soluble en metanol. Poco soluble en etanol. Prácticamente insoluble en tolueno, en cloroformo y en acetona.

IDENTIFICACIÓN

- a) **ESPECTRO INFRARROJO:** El espectro infrarrojo de la muestra, realizado en una dispersión al 0.5% p/p en bromuro de potasio, debe corresponder al espectro de clonixinato de lisina patrón de referencia efectuado en las mismas condiciones.
- b) **ESPECTRO ULTRAVIOLETA:** El espectro de absorción ultravioleta de la solución muestra debe corresponder al espectro de la solución patrón de referencia efectuado en las mismas condiciones, y sus absorptividades calculadas sobre materia seca a 292 ± 2 nm, no debe diferir en más de 3.0%.
- c) **CROMATOGRAFÍA EN CAPA DELGADA:**

Placa: Sílica gel 60 F 254, 0.2 mm de espesor (Cromatofolios de aluminio Merck artículo 5554 o equivalente).

Solvente de desarrollo: n-butanol : ácido acético glacial: agua destilada (50:25:25).

El cromatograma de la solución muestra deberá presentar dos manchas principales de igual R_f, intensidad y color que las manchas principales obtenidas en el cromatograma de la solución patrón de referencia.

PERDIDA POR DESECACIÓN

Sobre un gramo de muestra en pesafiltro de 5 cm de diámetro, a 105 °C y con vacío durante 3 horas. No más de 0.5%.

CLARIDAD Y COLOR DE LA SOLUCIÓN

Solución al 3% p/v en agua destilada

- a) **CLARIDAD:** La solución debe estar libre de partículas extrañas y su opalescencia no debe ser mayor que la presentada en la muestra de referencia
- b) **COLOR:** La absorbancia de la solución a 460 nm, no debe ser mayor de 0.20 UA.

pH

Solución 1.0% p/v, 7.3 a 7.7

RESIDUOS DE IGNICIÓN

No más de 0.1%.

METALES PESADOS

No más de 0.001%.

PUREZA CROMATOGRÁFICA:

CROMATOGRAFÍA LÍQUIDA DE ALTA RESOLUCIÓN:

- Cloramida: No más de 0.3% p/p.
- Hidroxiamida: No más de 0.3% p/p.
- 5-Cloro clonixina: No más de 0.3% p/p
- Impureza, Trr al pico de clonixina 0.3: No más de 0.3%.
- Porcentaje individual de impurezas no identificadas: No más de 0.2%.
- Porcentaje total de impurezas no identificadas: No más de 0.5%.

SOLVENTES RESIDUALES:

CROMATOGRAFÍA DE GASES: No más de 0.10% p/p de alcohol isopropílico.

INFORMACIÓN PARA PRESCRIPCIÓN

INDICACIONES TERAPEUTICAS:

Clonixinato de lisina se indica como analgésico en pacientes que presentan dolor, agudo o crónico. Particularmente en dolor postquirúrgico, es útil por su efecto analgésico y porque no modifica el sistema de coagulación.

- Cirugía: Dolor en intervenciones ginecológicas, ortopédicas, urológicas y de cirugía general.
- Oncología: Dolor asociado a neoplasias.
- Traumatología, ortopedia, y reumatología: Dolor por traumatismos en general, luxaciones, esguinces, y fracturas, mialgias, lumbalgias, miositis, exacerbaciones en la artritis reumatoide y osteoartritis, poliartritis y periartritis.
- Ginecología y urología: Dismenorrea primaria y secundaria, mastalgia, anexitis, dolor de postparto y postepisiotomía, uretritis, cistitis, prostatitis y urolitiasis.
- Odontología: Odontalgias y periodontitis.
- Proctología: Dolor por hemorroides, fisuras, fistulas y en cirugía proctológica.
- Medicina general: Afecciones de tejidos blandos, cefalea, otalgias, sinusitis y herpes zoster.

FARMACODINAMIA Y FARMACOCINÉTICA EN HUMANOS:

Es un analgésico no narcótico, derivado del ácido antranílico. Inhibe específicamente a la enzima prostaglandina sintetasa, responsable de la síntesis de prostaglandina PGE y PGF₂ alfa, estimulantes directos de los neuroreceptores del dolor. Al bloquear su producción, evita la capacitación de la sensibilidad dolorosa, independientemente de la causa, intensidad y localización. También se ha demostrado que el clonixinato de lisina inhibe a la bradicinina y PGF₂ alfa ya producidas, por lo que se considera como un antagonista directo de los mediadores del dolor. El clonixinato de lisina cuenta con un potente efecto analgésico, sin alterar las constantes vitales ni el estado de conciencia de los pacientes, ya que es un analgésico no narcótico. Dosis de 300 mg de clonixinato de lisina son equipotentes a 6 mg de sulfato de morfina. Asimismo la potencia farmacológica es 23.6 veces mayor que el ácido acetilsalicílico y 10 veces mayor comparado con el metamizol. No deprime la médula ósea ni interfiere con los factores de coagulación, por lo que no altera el tiempo de sangrado.

El clonixinato de lisina se absorbe rápida y totalmente por vía oral; la presencia de lisina incrementa la solubilidad del compuesto y la absorción. Inicia su actividad analgésica dentro de los primeros 15 a 30 minutos después de ingerido, alcanza concentraciones séricas máximas de 5.2 a 6.2 µg/mL entre 34 y 46 minutos después de su administración oral. Los estudios farmacocinéticos indican que no existen diferencias significativas en estas concentraciones, entre personas jóvenes y ancianos, así como con la administración en ayunas o con alimentos. No se deposita en la mucosa gástrica, por ello tiene un mínimo índice ulcerogénico. Se distribuye ampliamente en todos los tejidos. Es metabolizado parcialmente a nivel hepático y se elimina por vía urinaria (74%) y biliar-fecal (25%).

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula, úlcera péptica activa, hemorragia gastrointestinal.

PRECAUCIONES O RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:

A pesar de no haberse comprobado experimentalmente efectos sobre la gestación, no existen experiencias clínicas sobre la seguridad del producto en mujeres embarazadas, por lo que se aconseja no administrarlo durante el embarazo y la lactancia, a menos que el médico considere que el potencial benéfico supera los posibles riesgos.

REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:

Ocasionalmente náusea, mareo y somnolencia, de carácter leve y transitorio.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GENERO:

Ya que no altera la coagulación, no existe interacción con medicamentos anticoagulantes y no se requieren ajustes de las dosis.

ALTERACIONES DE PRUEBAS DE LABORATORIO:

No se han detectado.

PRECAUCIONES Y RELACION CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:

En pacientes con antecedentes de úlcera péptica, debe administrarse con precaución. Los estudios de seguridad a nivel del tracto gastrointestinal muestran que el clonixinato de lisina carece de efectos lesivos sobre la mucosa y que no induce sangrado. Posee una DL₅₀ por vía oral de 739 mg /Kg en ratas y un alto índice de seguridad (DL₅₀ /DE₅₀) de 25.95. No ha demostrado ser teratogénico, mutagénico ni carcinogénico, tampoco ha demostrado efectos nocivos sobre la fertilidad.

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN:

Una tableta de 125 mg o 250 mg por vía oral, cada 6 o 8 horas. Una ampollita de 100 mg o 200 mg por vía intramuscular o intravenosa cada 6 o 8 horas.

El bajo poder acumulativo del clonixinato de lisina permite una amplia flexibilidad posológica, pudiendo elevar esas dosis dependiendo de la intensidad del dolor y del criterio médico.

SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL:

No se ha informado respecto a la presencia de casos de sobredosis.

RECOMENDACIONES PARA EL ALMECENAMIENTO:

Consérvese a temperatura ambiente.

LEYENDAS DE PROTECCIÓN:

Su venta requiere receta médica.

No se deje al alcance de los niños.

No se administre durante el embarazo y lactancia.

CLORHIDRATO DE PARGEVERINA ^(20, 23)

GENERALIDADES

NOMBRE QUÍMICO

2-(Dimetil-amina)-etil-difenil-(2-propiniloxi)-acetato

SINÓNIMO

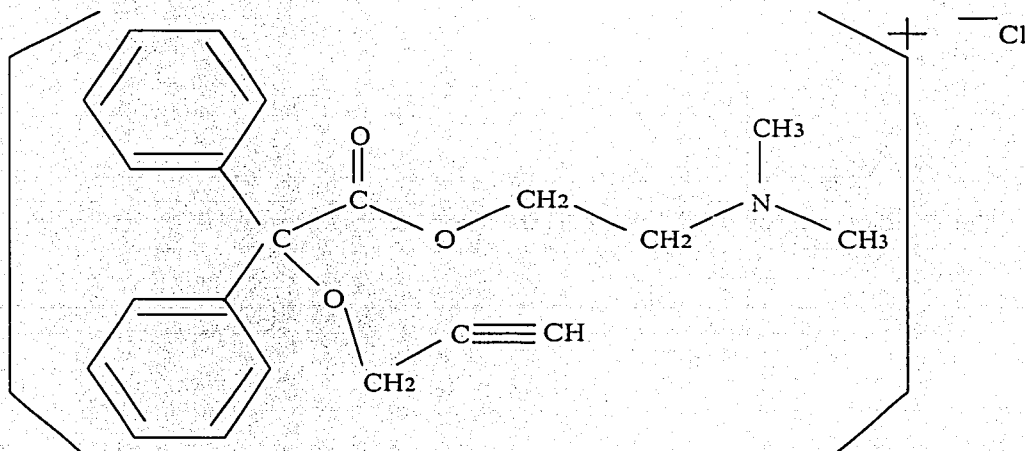
Propinoxifenil mandelato de dimetilmino etano clorhidrato

FÓRMULA MOLECULAR

$C_{21}H_{23}NO_3HCl$

P.M.: 373.883

FÓRMULA ESTRUCTURAL



CONSERVACIÓN

En recipientes herméticamente cerrados, con doble bolsa interior de polietileno.

ESPECIFICACIONES ANALÍTICAS

DESCRIPCIÓN

Polvo cristalino o microcristalino blanco, seco, con ligero olor característico.

SOLUBILIDAD

Soluble en agua, etanol, metanol, cloroformo, ácido acético y ácidos diluidos; poco soluble en acetona; insoluble en benceno, éter, acetato de etilo, hexano y álcalis diluidos.

TEMPERATURA DE FUSIÓN

Entre 164°C y 170°C.

ENSAYOS DE IDENTIDAD

- a) **ESPECTRO INFRARROJO:** El espectro infrarrojo de la muestra, realizado en una dispersión en bromuro de potasio, debe corresponder al espectro de la muestra patrón de referencia efectuado en las mismas condiciones.
- b) **ESPECTRO ULTRAVIOLETA:** El espectro de absorción ultravioleta de la solución muestra debe corresponder al espectro de la solución patrón de referencia efectuado en las mismas condiciones. Deben observarse dos máximos, a 257 nm y 262 nm \pm 2 nm, y dos mínimos a 254 nm y 260 nm \pm 2 nm.

c) CROMATOGRAFÍA EN CAPA DELGADA:

Placa: Sílica gel 60 F 254, 0.2 mm de espesor (Cromatofolios de aluminio Merck o equivalente).

Solvente de desarrollo: Ciclohexano: acetona: dietilamina (7:2:1).

El cromatograma de la solución muestra deberá presentar una mancha principal de igual R_f, intensidad y color que la mancha principal obtenida en el cromatograma de la solución patrón de referencia, y no deberá observarse manchas adicionales con la solución muestra en mayor número e intensidad que las detectadas en el cromatograma de la solución de referencia revelado bajo una luz UV 254 nm, así como aspersionada con mezcla de agua: ácido sulfúrico (1:1).

CLARIDAD Y COLOR DE LA SOLUCIÓN

Solución al 10% p/v en agua destilada

- a) **CLARIDAD:** La solución muestra debe estar libre de partículas extrañas y su opalescencia no debe ser mayor que la presentada en la suspensión de referencia
- b) **COLOR:** La absorbancia de la solución muestra a 430 nm, no debe ser mayor de 0.05 UA.

pH

Solución al 10% p/v, 3.3 a 4.0

RESIDUOS DE IGNICIÓN

No más de 0.1%.

METALES PESADOS

No más de 20 ppm.

SULFATOS

No más de 100 ppm.

AGUA

No más de 1.0%.

INFORMACIÓN PARA PRESCRIPCIÓN

INDICACIONES TERAPÉUTICAS:

Está indicado en el manejo del espasmo del músculo liso, localizados en cualquier porción del tracto digestivo, genitourinario y a nivel hepatovesicular. Sus principales indicaciones son:

- Aparato digestivo: Síndrome espástico doloroso esofágico, pilórico intestinal o colónico, así como colon irritable.
- Aparato urinario: Cólicos nefrítico, espasmos ureterales y vesiculares, cistitis y cistopielitis, litiasis renal o ureteral.
- Aparato genital femenino: Dismenorrea funcional, tensión premestrua, epasmos de las trompas, procesos anexiales dolorosos, así como dolores espásticos en el puerperio.
- Vías biliares: Disquinesias biliares, espasmo del esfínter de Oddi, colecistitis, síndrome postcolecistectomía y colecistopatías en general.

FARMACODINAMIA Y FARMACOCINÉTICA EN HUMANOS:

Es un antispasmódico/espasmolítico considerada como amina terciaria sintética, 7.94 veces más potente como musculotrópico que el N-butilbromuro de hioscina (amina cuaternaria). Este efecto antiespasmódico/espasmolítico es directo sobre el músculo liso del tracto gastrointestinal, vías biliares y urogenitales; relaja las fibras musculares, previene el espasmo visceral y revierte la hipoxia originada por el espasmo. En comparación con las aminas cuaternarias, su efecto antimuscarínico/anticolinérgico es menor, por lo que a dosis efectivas ejerce menos efectos

secundarios asociados a ésta acción. La pargerverina posee mayor solubilidad que las aminas cuaternarias por lo que se absorbe rápida y casi completamente por vía oral. Se distribuye especialmente al hígado y riñón; sufre metabolismo hepático y se elimina por vía urinaria y biliar-fecal.

CONTRAINDICACIONES:

Úlcera péptica activa, hemorragia gastrointestinal, estenosis pilórica orgánica, hipertrofia o glaucoma.

PRECAUCIONES O RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:

A pesar de no haberse comprobado experimentalmente efectos sobre la gestación, no existen experiencias clínicas sobre la seguridad del producto en mujeres embarazadas, por lo que se aconseja no administrarlo durante el embarazo y la lactancia, a menos que el médico considere que el potencial benéfico supera los posibles riesgos.

REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:

Ocasionalmente náusea, mareo, de carácter leve y transitorio. En raras ocasiones y administrando dosis altas, es posible la aparición de sequedad de boca o constipación.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO:

El uso concomitante con fármacos anticolinérgicos debe evitarse por la posibilidad de que éstos incrementen sus efectos atropínicos.

ALTERACIONES DE PRUEBAS DE LABORATORIO:

No se han detectado.

PRECAUCIONES Y RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:

El clorhidrato de pargerverina tiene una DL₅₀ por vía oral de 640 mg/kg en ratas. No ha demostrado ser teratogénico, mutagénico ni carcinogénico, tampoco ha demostrado efectos nocivos sobre la fertilidad.

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN:

10 mg por vía oral, cada 6 o 8 horas. El bajo poder acumulativo del clorhidrato de pargerverina permite una amplia flexibilidad posológica, pudiendo elevar esas dosis dependiendo de la intensidad del dolor y del criterio médico.

SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL:

No se ha informado respecto a la presencia de casos de sobredosis.

RECOMENDACIONES PARA EL ALMECENAMIENTO:

Consérvase a temperatura ambiente.

LEYENDAS DE PROTECCIÓN:

Su venta requiere receta médica.

No se deje al alcance de los niños.

No se administre durante el embarazo y lactancia.

PARTE EXPERIMENTAL

El trabajo experimental consistió en la validación del proceso de fabricación de tabletas conteniendo 125 mg de clonixinato de lisina y 10 mg de clorhidrato de pargeverina, el cual se lleva a cabo en las instalaciones de ICN Farmacéutica, dividiéndose en tres etapas principales: Calificación, prevalidación y validación.

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 correspondiente a la calificación

VALIDACIÓN CONCURRENTE PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN

PARA LA VALIDACIÓN CONCURRENTE DEL PROCESO DE FABRICACIÓN DE TABLETAS DE CLONIXINATO DE LISINA Y 10 mg DE CLORHIDRATO DE PARGEVERINA

1. PRODUCTO

Tabletas con 125 mg de clonixinato de lisina y 10 mg de clorhidrato de pargeverina

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 de las tabletas con 125 mg de clonixinato de lisina y 10 mg de clorhidrato de pargeverina.

3. DEFINICIONES

3.1 Calificación: evaluación de las características de los elementos del proceso (áreas, equipo, sistemas, personal, etc.).

4. OPERACIONES A REALIZAR, VERIFICAR Y DOCUMENTAR PARA LLEVAR A CABO LA CALIFICACIÓN

4.1 Directiva maestra y diagrama de flujo

4.2.1 Revisar la directiva maestra de fabricación del producto.

4.2.2 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.
 - 4.2.2 Solicitar copia de especificaciones para producto intermedio (si aplica) y producto terminado.
- 4.3 Método Analítico
 - 4.3.1 Verificar que el método analítico para la valoración del principio activo esté validado.
 - 4.3.2 Solicitar copia de la validación del método analítico.
- 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 graneles 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 Solicitar copia de la última capacitación recibida, en los Procedimientos Normalizados de Operación que apliquen al proceso de fabricación.
- 4.8 Elaborar el reporte de calificación.

ETAPA DE PREVALIDACIÓN

Concluida la calificación, se sometieron dos lotes de producción 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

PARA LA VALIDACIÓN CONCURRENTE DEL PROCESO DE FABRICACIÓN DE TABLETAS DE CLONIXINATO DE LISINA Y 10 mg DE CLORHIDRATO DE PARGEVERINA

1. PRODUCTO

Tabletas con 125 mg de clonixinato de lisina y 10 mg de clorhidrato de pargeverina

2. OBJETIVO

1.1 Determinar las condiciones óptimas del proceso de fabricación de las tabletas con 125 mg de clonixinato de lisina y 10 mg de clorhidrato de pargeverina.

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.

4. OPERACIONES A REALIZAR, VERIFICAR Y DOCUMENTAR PARA LLEVAR A CABO LA PREVALIDACIÓN

4.1 Orden de fabricación y directiva maestra

4.1.1 Solicitar copia de la orden de fabricación y la directiva maestra de fabricación de los lotes seleccionados en esta etapa.

4.1.2 Anexar copia del Diagrama de flujo.

4.2 Materias Primas

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

4.2.2 Revisar que cumpla con las especificaciones de calidad.

4.3 Áreas, equipos y personal

4.3.1 Verificar que se realice e inspecione la limpieza de áreas y equipos.

- 4.3.2 Verificar la calificación de instalación y operación realizada a los equipos, y la calificación de áreas.
- 4.3.3 Verificar que los operarios porten el uniforme y equipo requerido para la fabricación del producto y que apliquen las Buenas Prácticas de Fabricación y los Procedimientos Normalizados de-Operación.
- 4.4 Proceso de Fabricación
 - 4.4.1 Revisar que la fabricación se realice como indica la Directiva Maestra.
 - 4.4.2 Recopilar la documentación necesaria para los lotes a fabricar
- 4.5 Eficiencia del Proceso de Mezclado
 - 4.5.1 Tomar muestras de la mezcla de polvos en el mezclador de pantalón después de 15 minutos del primer mezclado, 15 minutos del segundo mezclado, y de 5 minutos de lubricado, en los puntos que marca el esquema del mezclador de pantalón.
 - 4.5.2 Analizar las muestras y determinar la uniformidad del mezclado.
- 4.6 Eficiencia del Proceso de Tableteado
 - 4.6.1 Tomar muestras y registrar datos del peso de las tabletas.
 - 4.6.2 Determinar la Capacidad y Habilidad del proceso.
- 4.7 Eficiencia del Proceso de Recubrimiento
 - 4.7.1 Tomar muestras durante el proceso y realizar las pruebas de apariencia y desintegración.
 - 4.7.2 Determinar las condiciones óptimas del proceso.
- 4.8 Modificaciones y Acciones correctivas
 - 4.8.1 Determinar las modificaciones necesarias para optimizar la formulación y/o proceso de fabricación.
 - 4.8.2 Determinar anomalías o desviaciones y dar seguimiento a las acciones correctivas para su cumplimiento.
 - 4.8.3 Elaborar el reporte de prevalidación.

5. RESPONSABLE

Q.F.B. Federico Rosales Martínez
Desarrollo de Formulaciones
Nysco de México, S. A. de C. V.

6. APROBACIÓN

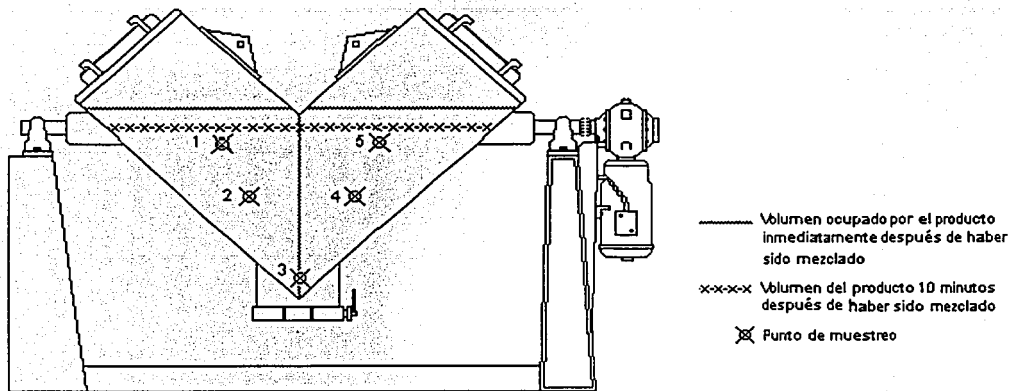
Q.F.B. Alfredo Garzón Serra
Gerente General
Nysco de México, S. A. de C. V.

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

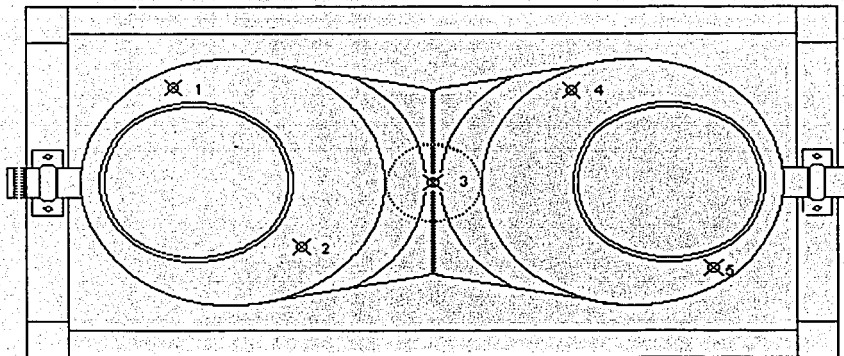
MEZCLADOR DE PANTALÓN

Diagrama de puntos de muestreo

Vista lateral



Vista aérea



ETAPA DE VALIDACIÓN

Se sometieron tres lotes de producción de 400,000 tabletas a la etapa de validación para determinar si se tiene un proceso consistente y controlado.

VALIDACIÓN CONCURRENTE PROTOCOLO DE VALIDACIÓN

PARA LA VALIDACIÓN CONCURRENTE DEL PROCESO DE FABRICACIÓN DE TABLETAS DE CLONIXINATO DE LISINA Y 10 mg DE CLORHIDRATO DE PARGEVERINA

1. Producto:

Tabletas con 125 mg de clonixinato de lisina y 10 mg de clorhidrato de pargeverina

2. Objetivo:

Validar el proceso de fabricación de las tabletas de clonixinato de lisina y 10 mg de clorhidrato de pargeverina para determinar que se tiene un proceso confiable, controlado y reproducible de lote a lote, que esta de acuerdo con los procedimientos adecuados de fabricación y que garantiza que el producto cumple con los requisitos de calidad establecidos.

3. Definición:

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:

En las Instalaciones y con el equipo del área de producción de ICN Farmacéutica, S. A. de C. V. se estudiaron dos lotes de producción que se consideraron para la etapa de prevalidación: 9L1367 y 9L1368 cada uno de 400,000 tabletas. Los dos lotes se fabricaron de acuerdo al procedimiento de la Directiva No. S141050-1 y código 141050. Se propuso la omisión del brillado en el proceso de recubrimiento de las tabletas por no presentar cambios significativos en la apariencia de las tabletas, dicha propuesta se llevará a cabo en los siguientes tres lotes de producción seleccionados para la etapa de validación; el cual no afecta el proceso de fabricación ni los resultados analíticos del producto terminado.

5. No. de lotes:

3 lotes de 400,000 tabletas cada uno.

6. Formulación y Procedimiento de fabricación:

Verificar la Directiva Maestra 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.

7. Operaciones a realizar y verificar:

7.1 Documentación: Verificar que la orden de fabricación y la directiva de fabricación del lote sea igual a la del expediente maestro y /o tenga las modificaciones aprobadas en base a los resultados de prevalidación.

7.2 Surtido de Materias Primas: Verificar que se realice de acuerdo a las prácticas adecuadas de fabricación y a los procedimientos normalizados de operación.

7.3 Área, equipos y personal: 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 la Orden de Fabricación o Directiva.

7.4 Procedimiento de operación: Verificar que la fabricación se realice siguiendo los procedimientos adecuados de fabricación. Revisar las firmas de Vo. Bo. en la Directiva y registrar las observaciones en cada etapa.

7.4.1 Tamizado:

*Condiciones de operación: Velocidad de tamizado (oscilaciones o rpm), apertura y tipo de malla.

*Calificación de la operación: Tiempo de tamizado.

7.4.2 Mezclado:

*Condiciones de operación: Velocidad del mezclador (rpm), orden de adición de las materias primas, carga y tiempo de carga, tiempo parcial de mezclado.

*Calificación de la operación: Uniformidad de la mezcla (hacer un muestreo en 5 puntos del mezclador de pantalón de acuerdo al diagrama adjunto y cuantificar el principio activo), ángulo de reposo, densidad aparente y densidad compactada, registrar los resultados obtenidos.

7.4.3 Mezclado final:

*Condiciones de operación: Velocidad del mezclador (rpm), orden de adición de las materias primas, carga y tiempo de carga, tiempo de mezclado, tiempo y forma de descarga.

*Calificación de la operación: Uniformidad de la mezcla (hacer un muestreo en 5 puntos diferentes del mezclador de pantalón de acuerdo al diagrama del equipo y cuantificar el principio activo), ángulo de reposo, densidad aparente, densidad compactada y rendimiento, registrar los resultados obtenidos.

7.4.4 Tableteado o compresión:

*Condiciones de operación: Velocidad de compresión, nivel de granulado o polvo en la tolva, tiempo de compresión, dosificación, ajuste de espesor y ajuste de dureza.

*Calificación de la operación: Aspecto (inicio, medio y final), variación de peso (capacidad de proceso), dureza, tiempo de desintegración, friabilidad, diámetro, espesor, rendimiento, porcentaje de disolución, valoración de los principios activos y uniformidad de contenido de clonixinato de lisina y clorhidrato de pargeverina.

8. Responsables:

Q.F.B. Federico Rosales Martínez
Desarrollo de Formulaciones
Nysco de México, S. A. de C. V.

Q.F.B. Eva Laura Solchaga Moore.
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.

9. 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.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

REPORTE DE CALIFICACIÓN

1 Directiva maestra y diagrama de flujo

1.1 La directiva maestra de fabricación corresponde con 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 (tabla 1).

2.2 Las especificaciones y método analítico para producto intermedio (tabletas sin recubrir) y para producto terminado (tabletas recubiertas) se encuentran vigentes.

- Se sugiere homogeneizar la forma de redactar tanto las especificaciones y el método analítico con respecto a los certificados analíticos, ya que algunas de las determinaciones no coinciden con el formato de reporte.

3. Método analítico

3.1 El método analítico empleado para cuantificar tanto el clonixinato de lisina como el clorhidrato de pargeverina se realiza por cromatografía líquida de alta resolución y se encuentra validado. Se describen los resultados obtenidos en la Tabla 2.

4. Materiales

4.1 Se cuenta con los Procedimientos Normalizados de Operación necesarios para el adecuado manejo de los materiales empleados para el proceso de fabricación. Dichos procedimientos que aplican en este punto se presentan en el listado de la Tabla 3 y se encuentran a cargo del Departamento de Control de Calidad de ICN Farmacéutica.

5. Controles de proceso

5.1 Existen 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 3 y están bajo la responsabilidad del Departamento de Control de Calidad de ICN Farmacéutica.

REPORTE DE CALIFICACIÓN

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 reportes completos correspondientes a estas evaluaciones se pueden localizar en el Departamento de Control Químico de ICN Farmacéutica, S.A. de C.V.

Los resultados fueron los siguientes:

ÁREAS CALIFICADAS

Sólidos:

Granulación I y II
Tableteado I y II
Agua purificada
Área climatizada
Esclusa de área climatizada I y II
Pasillo
Mezclado I y II
Encapsulado I
Brillado y recubrimiento

CONCLUSIÓN

El área de sólidos cumple con especificaciones de la Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSAI-1993. La clasificación de áreas cumple con las especificaciones de la Norma Federal Estándar 209E.

EQUIPOS CALIFICADOS

Molino Stokes S-012
Molino Manesty Rotorgan S-070,
S-071, S-073

El equipo se encuentra instalado correctamente con todos sus componentes, y opera correctamente para el proceso que se desarrolla en él.

Mezclador de Pantalón 2

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

CALIDAD DE AIRE (MONITOREO MICROBIOLÓGICO)

ÁREAS

Grageas:

Pelligrini 1
Pelligrini 2
Pasillo

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

Sólidos:

Área climatizada I y II
Tableteado I y II
Horno
Granulación I y II
Mezclado I y II
Area de ordenes surtidas
Agua purificada
Encapsulado I y II
Brillado y recubrimiento
Pasillo

REPORTE DE CALIFICACIÓN

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. Tablas

Tabla 1. Referencia de Especificaciones y método analítico de las materias primas.

MATERIA PRIMA	ESPECIFICACIÓN	MÉTODO
Clorhidrato de pargeverina	EMP 1034/98	AMP 897/98
Clonixinato de lisina	EMP 852/98	AMP 752/98
Diluyente	EMP 921/98	AMP 790/98
Desintegrante	EMP 921/98	AMP 790/98
Deslizante	EMP 029/98	AMP 029/98
Aglutinante	EMP 021/98	AMP 020/98
Lubricante	EMP 085/98	AMP 085A/98
Recubrimiento 1	EMP 1025/98	AMP 926/98
Recubrimiento 2	EMP 1026/98	AMP 933/98
Colorante	EMP 872/98	AMP 764/98

REPORTE DE CALIFICACIÓN

Tabla 2. Resultados de la Validación del método analítico por CLAR para las tabletas con 125 mg de clonixinato de lisina y 10 mg de pargoverina clorhidrato.

Parámetro	Pargoverina Clorhidrato	Clonixinato de Lisina	Criterio de Aceptación
Linealidad de Sistema Coeficiente de Determinación (r^2) Coeficiente de Variación (C.V.) Intervalo ($\mu\text{g/mL}$)	0.9998 1.26% 12.47 a 37.40	0.9999 0.41% 157.49 a 472.46	≥ 0.98 $\leq 1.5\%$
Precisión de Sistema Concentración Coeficiente de Variación (C.V.)	24.94 $\mu\text{g/mL}$ 0.41%	314.97 $\mu\text{g/mL}$ 1.06%	$\leq 1.5\%$
Linealidad de Método Pendiente (m) Intercepto (b) Coeficiente de Determinación (r^2) Media del Porcentaje Recuperado Coeficiente de Variación (C.V.) Intervalo ($\mu\text{g/mL}$)	1.0275 -0.2820 0.9998 100.06% 1.13% 11.98 a 35.94	1.0111 -0.7182 0.9999 100.57% 0.41% 151.02 a 453.24	≈ 1 ≈ 0 ≥ 0.98 98 a 102% $\leq 1.5\%$
Exactitud del Método Concentración Media del Porcentaje Recuperado Coeficiente de Variación (C.V.)	23.96 $\mu\text{g/mL}$ 100.58% 0.36%	302.02 $\mu\text{g/mL}$ 100.33% 0.21%	98 a 102% $\leq 2.0\%$
Reproducibilidad del Método Lote Media Coeficiente de Variación (C.V.)	9L1397 99.28% 0.79%	9L1397 104.22% 0.86%	$\leq 2.0\%$
Estabilidad (valor I promedio, TA/24h) Muestra Solución de Referencia	100.20% 99.94%	100.65% 101.11%	98 a 102% 98 a 102%
Tolerancia	Cumple	Cumple	Tolerante a cambios de $\pm 3\%$
Especificidad	Cumple	Cumple	Placebo y productos de degradación no deben interferir con la determinación del analito de interés.
Conclusión	El método es aplicable en el control del producto y para monitorear la estabilidad del mismo		

REPORTE DE CALIFICACIÓN

Tabla 3. 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
ALM-008-2	Transferencia de ordenes surtidas intercompañía
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-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-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

Tabla 3. Lista de Procedimientos Normalizados de Operación
(continuación)

CLAVE	NOMBRE
DPO-003-3	Verificación de materias primas
DPO-004-2	Entrega de graneles al almacén
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-021-3	Limpieza y operación de molinos oscilantes stokes, manesty y montaño
DPO-024-2	Recepción de ordenes surtidas de materias primas
DPO-025-4	Limpieza y sanitización de las áreas de sólidos
DPO-028-2	Operación del departamento de sólidos orales
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-056-2	Limpieza del mezclador de pantalón no.2
DPO-058-1	Procedimiento de operación del mezclador de pantalón no.2
DPO-061-1	Limpieza de equipo de recubrimiento pelligrini 1 y 2
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-069-1	Operación de recubrimiento bombo pelligrini 1 y 2
DPO-071-1	Operación del durómetro mecmesin modelo pfi 200 n
DPO-072-1	Operación del fragilizador elecsa modelo fe 30 ^a

REPORTE DE CALIFICACIÓN

CONCLUSIONES DE LA ETAPA DE CALIFICACIÓN

Se evaluaron las áreas, equipos, sistemas y personal; así como la documentación necesaria para la fabricación de tabletas con 125 mg de clonixinato de lisina y 10 mg de clorhidrato de pargoverina. Se encontró que se cuentan con los elementos suficientes para cumplir con los requerimientos de calidad.

Las especificaciones de producto terminado y producto intermedio no se encuentran vigentes, se sugiere homogeneizar la forma de redactar tanto las especificaciones y el método analítico con respecto a los certificados analíticos, ya que algunas de las determinaciones no coinciden con el formato de reporte.

El método analítico empleado para cuantificar tanto el clonixinato de lisina como el clorhidrato de pargoverina, que se realiza por cromatografía líquida de alta resolución, se encuentra validado.

Los Procedimientos Normalizados de Operación involucrados en el proceso de fabricación del producto terminado se encuentran vigentes.

Los operadores están capacitados y cuentan con la experiencia requerida para la ejecución de los procedimientos.

Los equipos (con excepción del bombo Pelligrini y la tableteadora Courtoy que no cuentan con un reporte de calificación), las áreas involucradas y el sistema de aire se consideran en condiciones adecuadas para la fabricación del producto.

REPORTE DE PREVALIDACIÓN

1. Orden de Fabricación y Directiva Maestra

1.1 El Diagrama de flujo corresponde con la Directiva Maestra.

1.2 Los lotes de prevalidación 9L1367 y 9L1368 se fabricaron de acuerdo a la Directiva Maestra de Fabricación aprobada por el personal de los Laboratorios Grossman, S.A. e ICN Farmacéutica, S.A de C.V.

2. Materias Primas

2.1 Se cumple con el surtido e inspección de las materias primas, ya que se observa en las directivas las verificaciones de estas actividades, 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 de los 2 lotes de prevalidación corresponden a las especificadas en la Orden de Fabricación y en la Directiva Maestra de Fabricación aprobada, y no se ha registrado cambio de proveedor. (Ver tabla 4)

3. Áreas, equipos y personal

3.1 Las áreas de fabricación se encuentran calificadas (los protocolos y reportes de calificación se revisaron y se aprobaron, estos se localizan en el Departamento de Control Químico).

Las áreas de fabricación involucradas son:

Mezclado No.2

Tableteado No.2

3.2 Los equipos fueron calificados (los protocolos y reportes de calificación se revisaron y se pueden localizar en el Departamento de Control Químico), y funcionan adecuadamente con carga y sin carga, y su operación se lleva a cabo de acuerdo con los procedimientos normalizados de operación vigentes. La limpieza de los equipos se realiza y para ello se registran en las hojas de identificación de área limpia, donde firma la persona que lo realiza, la que verifica y la que aprueba.

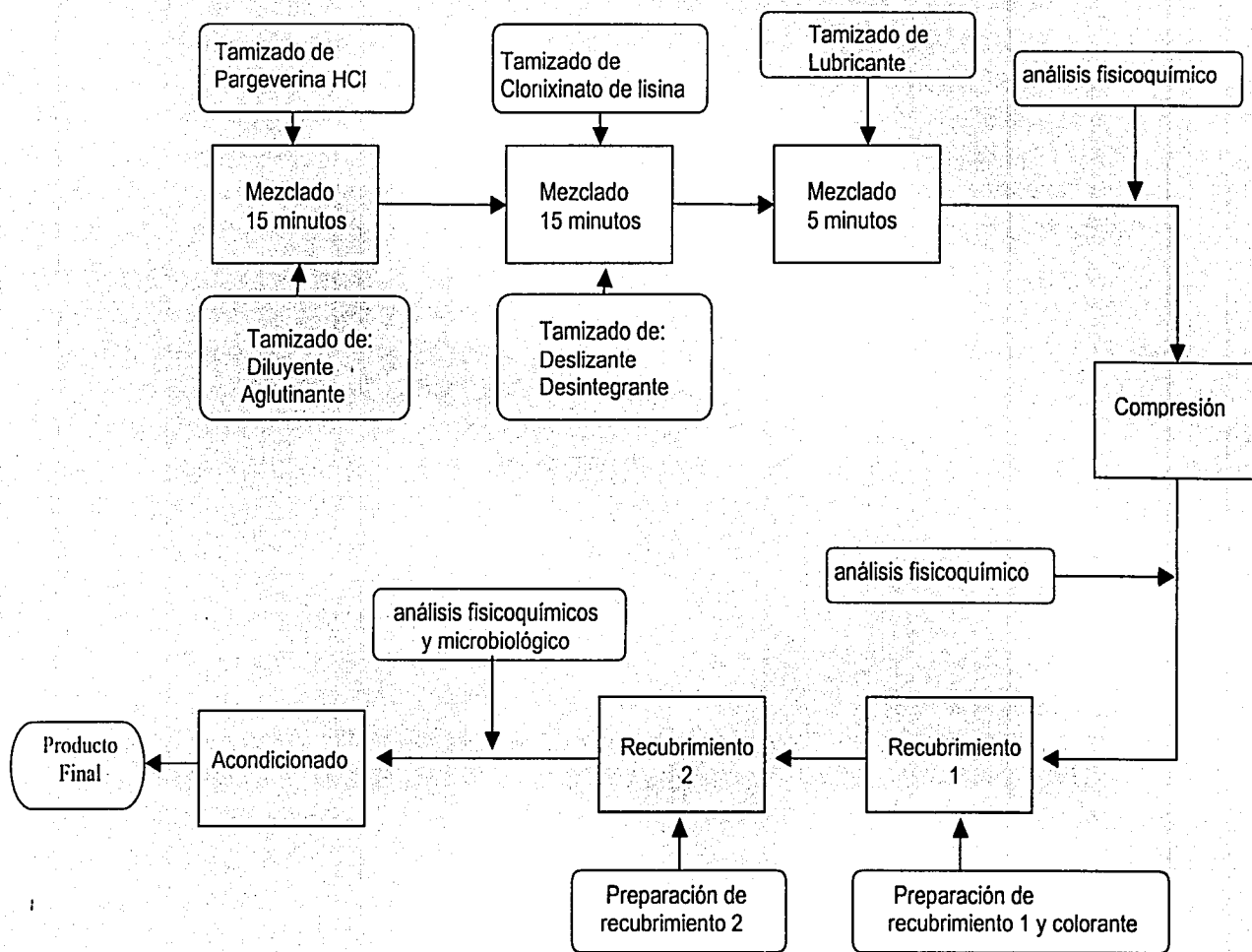


Diagrama 1. Proceso de fabricación de las tabletas con 125 mg de clonixinato de lisina y 10 mg de clorhidrato de pargeverina

REPORTE DE PREVALIDACIÓN

Los equipos que se emplean en la fabricación del producto son:

Molino oscilante Manesty S-072

Mezclador de Pantalón no.2

Tableteadora Courtoy

Desempolvador

Se observa también en la directiva que se pueden emplear los siguientes equipos:

EQUIPO	No. DE EQUIPO
Molino oscilante	S-11
Molino oscilante	S-12
Molino oscilante	S-13
Molino oscilante	S-14
Molino oscilante	S-70
Molino oscilante	S-71
Molino oscilante	S-72
Molino oscilante	S-73
Mezclador de pantalón	S-02
Tableteadora Courtoy	S-25
Bombo Pellegrini	S-26
Bombo Pelligrini	S-27

3.3 Se revisó el registro de monitoreo microbiológico del sistema de aire en las áreas de producción (los protocolos y reportes de calificación se revisaron y se pueden localizar en el Departamento de Control Químico), el cual cumple con especificaciones internas

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 Prácticas de Fabricación.

REPORTE DE PREVALIDACIÓN

4. Proceso de fabricación

4.1 El proceso de fabricación se realiza de acuerdo a lo descrito en la directiva Maestra de Fabricación vigente.

4.2 En las tablas 5 y 6 se presentan los resultados de los tiempos empleados en el proceso de fabricación de los lotes de prevalidación con las siguientes observaciones:

Lote 9L1367

En la etapa de compresión se formó una película en la tableteadora desde la tercera hora una vez iniciada la compresión.

Lote 9L1368

En la etapa de tamizado con molino oscilante malla #40, se retrasó el proceso por una falla mecánica del molino.

En la etapa de compresión se formó una película en la tableteadora desde la primera hora una vez iniciada la compresión

5. Eficiencia del proceso de mezclado

5.1 El desempeño del mezclador de pantalón se llevó a cabo en un día normal de operación y se determinaron las pruebas reológicas del polvo mezclado antes y después de lubricar (Tabla 7).

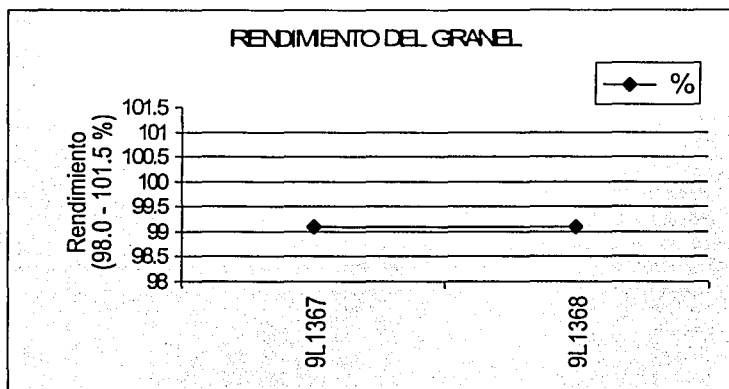
Ambos lotes presentan un flujo pobre y una compresibilidad considerada como buena, mejorando el ángulo de reposo al realizar la lubricación.

5.2 Las pruebas químicas del polvo para determinar la homogeneidad del mezclado se presentan en las tablas 8 y 9

Los resultados obtenidos están dentro del contenido teórico esperado por gramo de producto para clorhidrato de pargeverina y para clonixinato de lisina.

REPORTE DE PREVALIDACIÓN

5.3 Rendimiento del proceso de fabricación: La cantidad de granel (ver gráfica 1) se encuentra dentro de especificaciones establecidas en la directiva (98.0 - 101.5 %).



Gráfica 1. Rendimiento del proceso de fabricación

6. Eficiencia del proceso de tableado

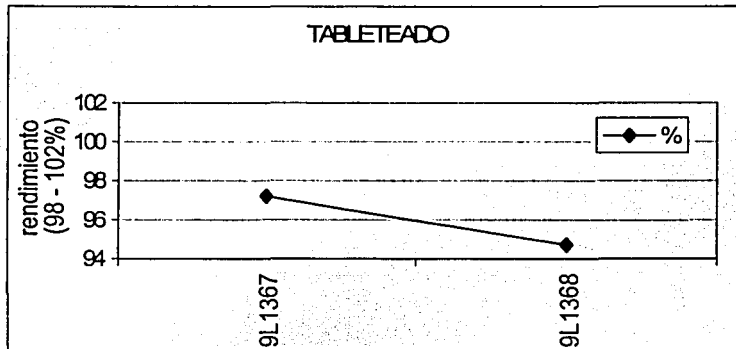
6.1 El desempeño de la tableadora se realizó en un día normal de operación por medio de la uniformidad de peso, determinando para ello el estudio de la capacidad y habilidad del proceso ^(5, 7), en la Tabla 10 se presentan los resultados:

Un proceso se considera adecuado si el $C_p = C_{pk} \geq 1.33$, y bajo control si además se encuentra dentro de especificaciones y de la variación $\bar{x} \pm 3\sigma$. ^(12, 17)

En las tablas 11, 12, 13 y 14, se observan que el C_p y C_{pk} para el primer lote, es adecuado y se encuentra bajo control. El lote 9L1368 presenta un proceso de dosificado no adecuado (C_p menor a 1.33) y requiere de una supervisión estrecha, esto se vió reflejado porque se presentaron problemas durante la etapa de tableado como se indicó anteriormente y los valores tienden al límite superior lo cual también se refleja en la desviación estándar.

REPORTE DE PREVALIDACIÓN

6.2 En la gráfica 2, se presentan los resultados del rendimiento del tableteado, el cual se encuentra por debajo de los límites de especificación, esto se debe a la pérdida de polvo en el mismo proceso (formación de una película en las matrices).



Gráfica 2. Rendimiento del proceso de dosificado

6.3 En la Tabla 15, se presentan los resultados de los análisis físico-químicos de los lotes de prevalidación, en los cuales se puede observar que las determinaciones cumplen con las especificaciones de calidad.

7. Eficiencia del proceso de recubrimiento:

No se llevó a cabo esta prueba. La validación abarca sólo la fabricación de las tabletas. Sin embargo en la Tabla 16 se presentan los resultados del análisis de las tabletas recubiertas, se puede observar que aumenta el tiempo de desintegración y disminuyen los valores del porcentaje de disolución, y el contenido de los activos no cambian, además de que se encuentran dentro de especificaciones.

REPORTE DE PREVALIDACIÓN

8. Modificaciones

Actualmente, el proceso de recubrimiento se realiza en dos pasos: en el primer paso requiere de aproximadamente 6 horas para su aplicación; en el segundo paso requiere de 1 hora para su aplicación.

Se propone la omisión del brillo en el proceso de recubrimiento de las tabletas por no presentar cambios significativos en la apariencia de las tabletas, dicha propuesta se sugiere llevarse a cabo en los siguientes tres lotes de producción seleccionados para la etapa de validación; el ya que no afecta el proceso de fabricación ni los resultados analíticos del producto terminado.

Otras sugerencias para el proceso de fabricación son:

1. Aumentar la velocidad del recubrimiento:

Inicial: Bombo de 6 rpm

Bomba peristáltica 25 rpm

Recubrimiento: Bombo 6-10 rpm

Bomba peristáltica 25-35 rpm

Esta opción de cambio es la que el operador encontró como una mejora para el proceso de recubrimiento basado y la cual aún no se encuentra documentado.

2. Actualizar la Directiva Maestra de Fabricación de acuerdo con las nuevas actividades que empleará el proceso de manufactura para el producto terminado, esto una vez que sean analizados y autorizados por el personal responsable.

REPORTE DE PREVALIDACIÓN

9. Tablas y gráficas

Tabla 4. Materias Primas

Materia Prima	No. de lote No. Recep.	Especificación	Método Analítico	Resultado
Clorhidrato de pargeverina	19991363 19992592	EMP 1034/98	AMP 897/98	100.82 % 100.3 %
Clonixinato de lisina	19992136 19992593	EMP 852/98	AMP 752/98	99.6 % 99.6 %
Diluyente	19991356	EMP 921/98	AMP 790/98	Aprobado
Desintegrante	19992237	EMP 921/98	AMP 790/98	Aprobado
Deslizante	19991451	EMP 029/98	AMP 029/98	Aprobado
Aglutinante	19990457	EMP 021/98	AMP 020/98	Aprobado
Lubricante	19990968	EMP 085/98	AMP 085A/98	Aprobado
Recubrimiento 1	19990708	EMP 1025/98	AMP 926/98	Aprobado
Recubrimiento 2	19990460 19992171	EMP 1026/98	AMP 933/98	Aprobado Aprobado
Colorante	19980392	EMP 872/98	AMP 764/98	Aprobado

REPORTE DE PREVALIDACIÓN

Tabla 5. Reporte de tiempos del proceso de fabricación
Lote: 9L1367

ETAPA	TIEMPO	OPERADOR	OBSERVACIONES
Primer tamizado con molino oscilante malla # 20	20 minutos	A. Aguirre	
Primer tamizado con molino oscilante malla # 40	20 minutos	A. Aguirre	
Primer mezclado	15 minutos	A. Aguirre	
Segundo tamizado con molino oscilante malla # 20	20 minutos	A. Aguirre	
Segundo tamizado con molino oscilante malla # 40	2 horas	A. Aguirre	
Segundo mezclado	15 minutos	A. Aguirre	
Tamizado manual malla # 60	20 minutos	A. Aguirre	
Lubricado	5 minutos	A. Aguirre	
Compresión	5 horas	M. Zamora	Formación de película en tableteadora desde la tercera hora de compresión
Calentamiento de núcleos	3 horas	G. Cárdenas	
Preparación de la dispersión para primer recubrimiento	75 minutos	G. Cárdenas	
Recubrimiento Pelligrini	6 horas	G. Cárdenas	
reparación de la dispersión para segundo recubrimiento	1 hora	G. Cárdenas	
Segundo recubrimiento Pelligrini	45 minutos	G. Cárdenas	
Enfriamiento Pelligrini	15 minutos	G. Cárdenas	

REPORTE DE PREVALIDACIÓN

Tabla 6. Reporte de tiempos del proceso de fabricación
Lote: 9L1368

ETAPA	TIEMPO	OPERADOR	OBSERVACIONES
Primer tamizado con molino oscilante malla # 20	20 minutos	A. Aguirre	
Primer tamizado con molino oscilante malla # 40	20 minutos	A. Aguirre	
Primer mezclado	15 minutos	A. Aguirre	
Segundo tamizado con molino oscilante malla # 20	20 minutos	A. Aguirre	
Segundo tamizado con molino oscilante malla # 40	3.5 horas	A. Aguirre	Retrasó del proceso por falla mecánica.
Segundo mezclado	15 minutos	A. Aguirre	
Tamizado manual malla # 60	20 minutos	A. Aguirre	
Lubricado	5 minutos	A. Aguirre	
Compresión	8.5 horas	M. Zamora	Formación de película en tableteadora desde la primera hora de compresión
Calentamiento de núcleos	3 horas	G. Cárdenas	
Preparación de la dispersión para primer recubrimiento	75 minutos	G. Cárdenas	
Recubrimiento Pelligrini	6 horas	G. Cárdenas	
Preparación de la dispersión para segundo recubrimiento	1 hora	G. Cárdenas	
Segundo recubrimiento Pelligrini	45 minutos	G. Cárdenas	
Enfriamiento Pelligrini	15 minutos	G. Cárdenas	

REPORTE DE PREVALIDACIÓN

Tabla 7. Caracterización del polvo mezclado antes y después de lubricar

LOTE	SIN LUBRICANTE		CON LUBRICANTE	
	Ángulo de reposo	Compresibilidad	Ángulo de reposo	Compresibilidad
9L1367	46.45	16.1461	42.98	14.7907
9L1368	46.88	16.8301	43.47	16.4033

Tabla 8. Resultado del análisis del proceso de mezclado (9L1367)

Fase	CLONIXINATO DE LISINA (450 a 550 mg/g, contenido teórico)		CLORHIDRATO DE PARGEVERINA (36 a 44 mg/g contenido teórico)		
	1er. Mezclado	Lubricado	1er. Mezclado	2º. Mezclado	Lubricado
punto de muestreo	RESULTADO (mg / g)				
1	507.30	505.91	139.39	39.91	38.91
2	498.29	507.78	139.92	40.50	43.70
3	516.18	500.73	140.92	39.71	40.16
4	514.09	503.84	140.24	38.92	40.03
5	517.21	500.72	142.27	38.72	42.91
	X= 510.61	X= 503.80	X= 140.55	X= 39.55	X=41.14
	C.V.= 1.55%	C.V.= 0.62%	C.V.= 0.79%	C.V.= 1.85%	C.V.=4.99%

Tabla 9. Resultado del análisis del proceso de mezclado (9L1368)

Fase	CLONIXINATO DE LISINA (450 a 550 mg/g, contenido teórico)		CLORHIDRATO DE PARGEVERINA (36 a 44 mg/g contenido teórico)		
	1er. Mezclado	Lubricado	1er. Mezclado	2º. Mezclado	Lubricado
punto de muestreo	RESULTADO (mg / g)				
1	503.27	495.15	143.99	41.28	39.59
2	502.78	499.20	144.90	40.15	39.61
3	507.41	503.77	144.01	41.76	38.75
4	503.42	506.99	143.49	39.49	38.17
5	506.19	501.86	141.18	42.80	41.90
	X= 504.61	X= 501.39	X= 143.51	X= 41.10	X= 39.60
	C.V.= 0.41%	C.V.= 0.90%	C.V.= 0.98%	C.V.= 3.18%	C.V.= 3.58%

REPORTE DE PREVALIDACIÓN

Tabla 10. Estudio de Capacidad del proceso de dosificado

LOTE	Cp	Cpk	Desv.Est	Observaciones
9L1367	1.54	1.85	2.337	El Proceso es bueno y requiere supervisión normal
9L1368	0.96	1.46	3.472	Proceso requiere supervisión estrecha

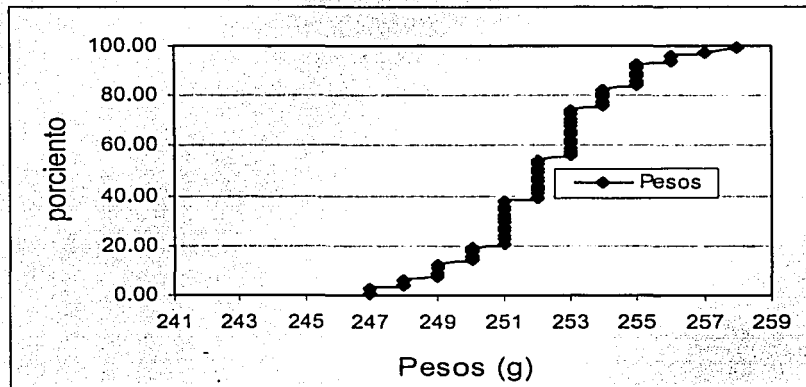
Tabla 11. Estudio de la capacidad del proceso (9L1367)

Producto: Tabletas con 125 mg de clonixinato de lisina y 10 mg de clorhidrato de pargoverina												
Lote: 9L1367												
Equipo: Tableteadora Courtoy												
Pesos (mg)												
Subgrupo	X1	X2	X3	X4	X5	X6	X7	X8	X9	X10	x̄=	R=
I	252	251	253	251	253	253	251	251	251	252	251.8	2
II	253	251	253	250	250	249	251	252	252	255	251.6	6
III	252	253	254	253	255	252	252	253	254	253	253.1	3
IV	252	255	255	253	253	256	255	251	254	254	253.8	5
V	248	247	249	252	252	251	250	247	248	249	249.3	5
VI	254	251	251	250	253	256	258	249	255	257	253.4	9
											X̄ = 252.2	R = 5.0
Límites de Control para Promedio y Rango												
Promedio:						Capacidad de Proceso:						
LSC = $\bar{X} + A_2 \bar{R} = 252.2 + (0.308 * 5.0) = 253.7$						LSE (+ 3% peso promedio) = 257.5 LIE (- 3% peso promedio) = 242.5						
LIC = $\bar{X} - A_2 \bar{R} = 252.2 - (0.308 * 5.0) = 250.7$												
Rango:						$\sigma = \bar{R} / d_2 = 1.6244$ Cp = LSE - LIE / 6 $\sigma = 1.54$						
LSC = (D4) (\bar{R}) = (1.777) (5.0) = 8.89												
LIC = (D3) (\bar{R}) = (0.223) (5.0) = 1.12												
Evaluación: <u>El proceso es bueno y requiere supervisión normal</u>												

REPORTE DE PREVALIDACIÓN

Tabla 12. Estudio de la habilidad del proceso (9L1367)

$\bar{x} =$	252.2 mg
$\sigma =$	2.3374 mg
Razón de la capacidad del proceso bilateral	$Cpk\ i = \frac{\bar{x} - LIE}{(3\sigma / \sqrt{6})} = \frac{(252.2 - 242.5)}{(3 * 2.3374 / \sqrt{6})} = 3.39$ $Cpk\ s = \frac{LSE - \bar{x}}{(3\sigma / \sqrt{6})} = \frac{(257.5 - 252.2)}{(3 * 2.3374 / \sqrt{6})} = 1.85$
Cpk =	1.85



Gráfica 3. Representación gráfica de la habilidad del proceso del lote 9L1367

Evaluación:

Proceso controlado dentro de límites de especificación y dentro de la variación calculada a $\bar{x} \pm 3\sigma$.

REPORTE DE PREVALIDACIÓN

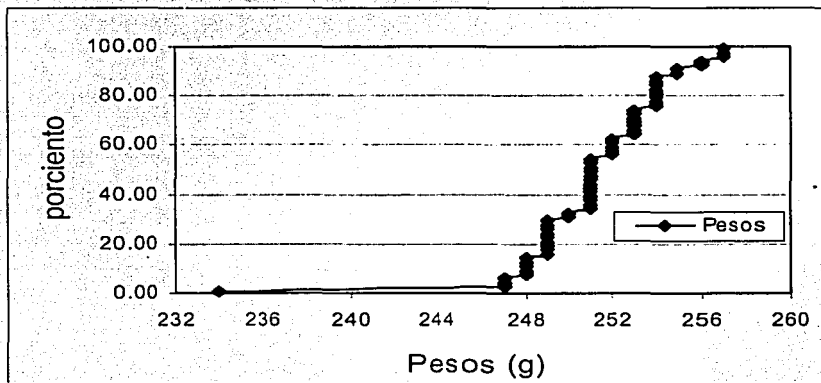
Tabla 13. Estudio de la capacidad del proceso (9L1368)

Producto: Tabletas con 125 mg de clonixinato de lisina y 10 mg de clorhidrato de pargoverina												
Lote: 9L1368						Equipo: Tableteadora Courtoy						
Pesos (mg)												
Subgrupo	X1	X2	X3	X4	X5	X6	X7	X8	X9	X10	\bar{x} =	R=
I	252	251	248	248	249	249	250	248	248	248	249.1	4
II	249	252	254	251	253	251	253	252	251	251	251.7	5
III	254	257	251	257	256	255	256	253	254	254	254.7	6
IV	251	251	234	249	249	249	250	247	254	251	248.5	20
V	252	249	254	251	249	249	253	253	247	247	250.4	7
VI	251	253	251	251	254	255	253	257	254	252	253.1	6
											\bar{X} = 251.3	R = 8.0
Límites de Control para Promedio y Rango												
Promedio:						Capacidad de Proceso:						
$LSC = \bar{X} + A_2 \bar{R} = 251.3 + (0.308 * 8.0) = 253.8$						$LSE (+ 3\% \text{ peso promedio}) = 257.5$						
$LIC = \bar{X} - A_2 \bar{R} = 251.3 - (0.308 * 8.0) = 248.8$						$LIE (- 3\% \text{ peso promedio}) = 242.5$						
Rango:						$\sigma = \bar{R} / d_2 = 2.5991$						
$LSC = (D_4) (\bar{R}) = (1.777) (8.0) = 14.22$						$C_p = LSE - LIE / 6 \sigma = 0.96$						
$LIC = (D_3) (\bar{R}) = (0.223) (8.0) = 1.78$												
Evaluación: El proceso requiere supervisión estrecha												

REPORTE DE PREVALIDACIÓN

Tabla 14. Estudio de la habilidad del proceso

Producto: Tabletas con 125 mg de clonixinato de lisina y 10 mg de clorhidrato de pargeverina	
Lote: 9L1368	
$\bar{x} =$	251.3 mg
$\sigma =$	3.472 mg
Razón de la capacidad del proceso bilateral	$Cpk_l = \frac{\bar{x} - LIE}{(3\sigma / \sqrt{6})} = \frac{251.3 - 242.5}{(3 * 3.472 / \sqrt{6})} = 2.07$ $Cpk_s = \frac{LSE - \bar{x}}{(3\sigma / \sqrt{6})} = \frac{257.5 - 251.3}{(3 * 3.472 / \sqrt{6})} = 1.46$
Cpk =	1.46



$$\bar{x} - 3\sigma = 240.9$$

$$\bar{x} + 3\sigma = 261.7$$

Gráfica 4. Representación gráfica de la habilidad del proceso del lote 9L1368

Evaluación:

Proceso controlado dentro de los límites de especificación y dentro de la variación calculada a $\bar{x} \pm 3\sigma$.

REPORTE DE PREVALIDACIÓN

Tabla 15. Resultados del análisis físico-químico (Tabletas sin recubrir)

DETERMINACIÓN	ESPECIFICACIÓN	9L1367	9L1368
Aspecto	Tableta biconvexa, color ligeramente amarillo, olor y sabor picante, amargo y muy irritante; sin polvo adherido en la superficie libre de materia extraña visible	Cumple	Cumple
Peso promedio	250 mg/tab (242.5 – 257.5 mg)	250.27 mg	250.1 mg
Dimensiones:	Diámetro: 9.0 - 9.2 mm Espesor: 4.3 – 4.7 mm	9.05 mm 4.44 mm	9.44 mm 4.48 mm
Dureza	3.0 – 9.0 kg	8.79 kg	8.77 kg
Friabilidad	No más de 1.0 %	0.09 %	0.09 %
Desintegración	No más de 15 minutos en agua a 37°C	11 min	10 min
Identificación: Clonixinato de lisina Pargeverina Clorhidrato	CLAR: El tiempo de retención y forma del pico de la muestra, corresponde al de la sustancia de Referencia.	Positiva Positiva	Positiva Positiva
Contenido: Clonixinato de lisina	125 mg/tab (90.0 – 110.0 %)	125.42 mg/tab	126.05 mg/tab
Contenido: Clorhidrato de pargeverina	10.0 mg/tab (90.0 – 110.0 %)	10.19 mg/tab	10.09 mg/tab
Disolución: Clonixinato de lisina	No menos de 85.0 % (Q= 80.0%)	99.48%	96.8 %
Uniformidad de contenido: Clorhidrato de pargeverina	85.0 – 115.0 %	101.86%	102.69 %

Tabla 16. Resultados del análisis físico-químico (Tabletas recubiertas)

DETERMINACIÓN	ESPECIFICACIÓN	9L1367	9L1368
Aspecto	Tableta recubierta de color azul cielo y libre de materia extraña visible	Cumple	Cumple
Peso promedio	265 mg/tab (251.75 – 278.25 mg)	262.4 mg	266.70 mg
Desintegración	No más de 25 minutos en agua a 37°C	14 min	16 min
Contenido: Clonixinato de lisina	125 mg/tab (90.0 - 110.0 %)	123.77 mg/tab	125.8 mg/tab
Contenido: Clorhidrato de pargeverina	10.0 mg/tab (90.0 – 110.0 %)	10.09 mg/tab	10.15 mg/tab
Disolución: Clonixinato de lisina	No menos de 85.0 % (Q=80%)	93.48 %	95.77 %

REPORTE DE PREVALIDACIÓN

10. Prueba de hipótesis de análisis de varianza de la uniformidad de mezclado para clonixinato de lisina.

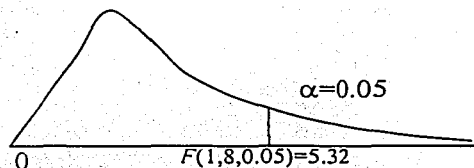
A continuación se presenta el análisis estadístico que demuestra que no se tiene suficiente información para rechazar que los lotes son iguales, esto es, que presentan un mezclado homogéneo similar dentro del mezclador de pantalón.

PRIMER MEZCLADO

Hipótesis

$$H_0: \mu_{9L1367} = \mu_{9L1368}$$

H_a : Las medias no son iguales (es decir, al menos una media es diferente)



$$gl(\text{método}) = 2 - 1 = 1$$

$$gl(\text{error}) = 10 - 2 = 8$$

El valor crítico es $F(1,8,0.05) = 5.32$

9L1367	9L1368
507.30	503.27
498.29	502.78
516.18	507.41
514.09	503.42
517.21	506.19
Total	2553.07
	2523.07

Σx_i	5076.14
Σx_i^2	2577076.06

Fuente	SC	gl	CM	Fc	Análisis	Decisión	Conclusión
Método	90.00	1	90	2.70	F _c < F	No se rechaza H_0	Los datos no son evidencia para rechazar la hipótesis nula de que los dos lotes sean iguales.
Error	266.33	8	33.29				
Total	356.33	9					

REPORTE DE PREVALIDACIÓN

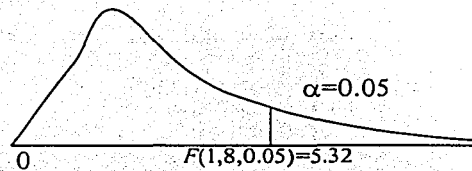
LUBRICADO

(clonixinato de lisina)

Hipótesis

$$H_0: \mu_{9L1367} = \mu_{9L1368}$$

H_a : Las medias no son iguales (es decir, al menos una media es diferente)



$$gl(\text{método}) = 2 - 1 = 1$$

$$gl(\text{error}) = 10 - 2 = 8$$

El valor crítico es $F(1,8,0.05) = 5.32$

	9L1367	9L1368
	505.91	495.15
	507.78	499.2
	500.73	503.77
	503.84	506.99
	500.72	501.86
Total	2518.98	2506.97

Σx_i	5025.95
Σx_i^2	2526151.95

Fuente	SC	gl	CM	Fc	Análisis	Decisión	Conclusión
Método	14.42	1	14.42	0.96	F _c < F	No se rechaza H_0	Los datos no son evidencia para rechazar la hipótesis nula de que los dos lotes sean iguales.
Error	120.19	8	15.02				
Total	134.61	9					

REPORTE DE PREVALIDACIÓN

11. Prueba de hipótesis de análisis de varianza de la uniformidad de mezclado para clorhidrato de pargeverina.

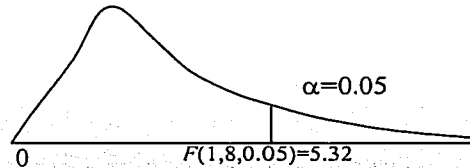
A continuación se presenta el análisis estadístico que demuestra que no se tiene suficiente información para rechazar que los lotes son iguales, esto es, que presentan un mezclado homogéneo similar dentro del mezclador de pantalón.

PRIMER MEZCLADO

Hipótesis

$$H_0: \mu_{9L1367} = \mu_{9L1368}$$

H_a : Las medias no son iguales (es decir, al menos una media es diferente)



$$gl(\text{método}) = 2 - 1 = 1$$

$$gl(\text{error}) = 10 - 2 = 8$$

El valor crítico es $F(1,8,0.05) = 5.32$

	9L1367	9L1368
	139.39	143.99
	139.92	144.9
	140.92	144.01
	140.24	143.49
	142.27	141.18
Total	702.74	717.57

$\sum x_i$	1420.31
$\sum x_i^2$	201762.82

Fuente	SC	gl	CM	Fc	Análisis	Decisión	Conclusión
Método	21.99	1	21.99	13.74	F _c > F	Se rechaza H ₀ .	Los lotes son diferentes
Error	12.78	8	1.60				
Total	34.77	9					

REPORTE DE PREVALIDACIÓN

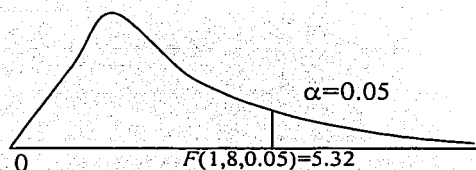
SEGUNDO MEZCLADO

(clorhidrato de pargeverina)

Hipótesis

$$H_0: \mu_{9L1367} = \mu_{9L1368}$$

H_a : Las medias no son iguales (es decir, al menos una media es diferente)



$$gl(\text{método}) = 2 - 1 = 1$$

$$gl(\text{error}) = 10 - 2 = 8$$

El valor crítico es $F(1,8,0.05) = 5.32$

	9L1367	9L1368
	39.91	41.28
	40.5	40.15
	39.71	41.76
	38.92	39.49
	38.72	42.8
Total	197.76	205.48

$\sum x_i$	403.24
$\sum x_i^2$	16275.21

Fuente	SC	gl	CM	Fc	Análisis	Decisión	Conclusión
Método	5.96	1	5.96	5.27	Fc < F	No se rechaza H_0	Los datos no son evidencia para rechazar la hipótesis nula de que los dos lotes sean iguales.
Error	9.00	8	1.13				
Total	14.96	9					

REPORTE DE PREVALIDACIÓN

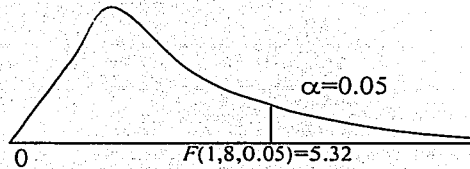
LUBRICADO

(clorhidrato de pargeverina)

Hipótesis

$$H_0: \mu_{9L1367} = \mu_{9L1368}$$

H_a : Las medias no son iguales (es decir, al menos una media es diferente)



$$gl(\text{método}) = 2 - 1 = 1$$

$$gl(\text{error}) = 10 - 2 = 8$$

El valor crítico es $F(1,8,0.05) = 5.32$

	9L1367	9L1368
	38.91	39.59
	43.7	39.61
	40.16	38.75
	40.03	38.17
	42.91	41.9
Total	205.71	198.02

Σx_i	403.73
Σx_i^2	16330.61

Fuente	SC	gl	CM	Fc	Análisis	Decisión	Conclusión
Método	5.91	1	5.91	1.90	F _c < F	No se rechaza H_0	Los datos no son evidencia para rechazar la hipótesis nula de que los dos lotes sean iguales.
Error	24.91	8	3.11				
Total	30.82	9					

REPORTE DE PREVALIDACIÓN

CONCLUSIONES DE LA ETAPA DE PREVALIDACIÓN

Se determinó que se cuentan con las condiciones óptimas para el proceso de fabricación de tabletas con 125 mg de clonixinato de lisina y 10 mg de clorhidrato de pargeverina. Las variables críticas de la fabricación del producto que afectan sus especificaciones se mantienen con la menor variación posible.

Se estudiaron dos lotes de producción que se consideraron para la etapa de prevalidación, cada uno de 400,000 tabletas. Los dos lotes se fabricaron de acuerdo al procedimiento de la Directiva No. S141050-1 y código 141050, la cuál fue previamente revisada y aprobada.

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 Maestra de fabricación.

No se registraron cambios en los proveedores de materias primas, por lo que se considera que no existió variación en las propiedades fisicoquímicas del producto.

La infraestructura de la planta, tanto material como humano de ICN Farmacéutica, S.A. de C.V., se considera adecuado para la fabricación del producto.

Los tiempos de mezclado en el proceso de fabricación son los óptimos para obtener un mezclado homogéneo y consistente de lote a lote.

El proceso de tableteado es adecuado bajo supervisión estrecha, puesto que los datos obtenidos se encuentran dentro de especificaciones.

Se sugiere acortar el proceso de recubrimiento mediante la omisión del segundo recubrimiento (brillado), aumento en la velocidad del bombo Pelligrini y bomba peristáltica, ya que no afecta en la calidad del producto.

REPORTE DE VALIDACIÓN

1. Formulación y Directiva de Manufactura:

1.1 Los lotes de validación se fabricaron de acuerdo a la Directiva No. S 141050-1 y No. S 141050-2, código:141050, aprobada por ICN Farmacéutica, S. A. de C. V. y Laboratorios Grossman, S.A., y de acuerdo al procedimiento para la fabricación de cada lote: 9L1396, 9L1397 y 0A1428. Se puede observar que para los primeros dos lotes se registraron los cambios en la hoja de "reporte de operaciones extraordinarias", no así para el tercer lote cuya información fue registrada en la Directiva actualizada y vigente.

2. Diagrama de flujo

2.1 El diagrama de flujo actual presenta las modificaciones sugeridas para optimizar el proceso (diagrama 2).

3. Materias primas

3.1 Las cantidades de las materias primas empleadas para la fabricación de los lotes de validación corresponden a las especificadas en la directiva de manufactura aprobada y no se registró cambio de proveedor (ver Tabla 17). La materia prima que aparece sombreada no se empleo en estos lotes, sin embargo para los dos primeros lotes se registró en la Orden de Producción y aún en la Directiva con la correspondiente hoja de "reporte de operaciones extraordinarias". El cambio de omitir su uso se presenta en el tercer lote de validación, así como el cambio en la Directiva.

3.2 Las materias primas empleadas en la fabricación de los lotes implicados fueron previamente analizadas y aprobadas por el laboratorio de Control Químico de ICN Farmacéutica, S.A. de C.V.

4. Personal, áreas y equipos:

4.1 En cada lote se realizó y verificó su limpieza, 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.

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

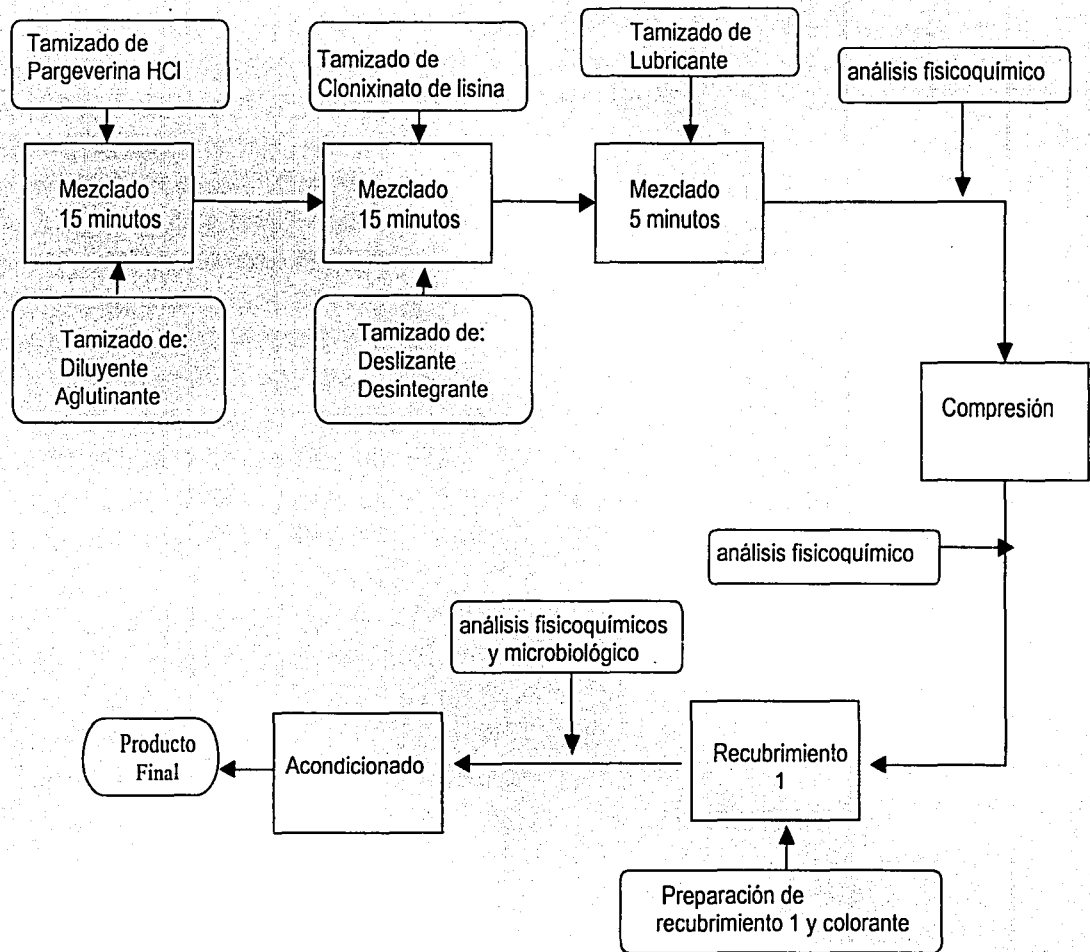


Diagrama 2. Proceso modificado de fabricación de las tabletas con 125 mg de clonixinato de lisina y 10 mg de clorhidrato de pargeverina

REPORTE DE VALIDACIÓN

Los equipos que se emplean en la fabricación del producto son:

Molino oscilante Manesty S-072

Mezclador de pantalón no.2

Tableteadora Courtoy

Desempolvador

4.3 El personal involucrado se encuentra capacitado en los procedimientos normalizados de operación correspondientes, cuentan con la experiencia necesaria para realizar la fabricación.

5. Proceso de fabricación

5.1 El proceso de fabricación para cada lote de validación se realiza de acuerdo a la directiva de fabricación y a la hoja de "reporte de operaciones extraordinarias" para los lotes 9L1396 y 9L1397. Para el lote 0A1428 la fabricación se realiza de acuerdo a la Directiva vigente y actualizada, donde se especifica la eliminación (proceso de recubrimiento) de la aplicación del Opadry claro YS-1-7472, por no presentar una mejoría significativa en el brillo de las tabletas.

5.2 En las tablas 18, 19 y 20 se presentan los resultados de los tiempos empleados en el proceso de fabricación para los lotes 9L1396, 9L1397 y 0A1428, respectivamente. Se observa que en el último lote se omite el proceso de recubrimiento ya que solo se está evaluando el proceso de fabricación, el cual es similar en los tres lotes de validación.

6. Etapa de Mezclado

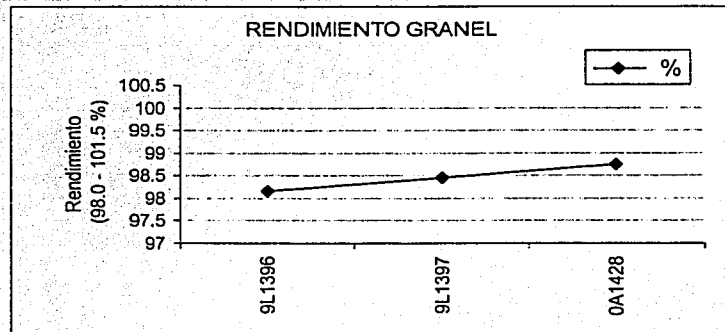
6.1 El desempeño del mezclador de pantalón se llevó a cabo en un día normal de operación, se determinaron las pruebas reológicas del polvo mezclado antes y después de lubricar (Tabla 21).

Los lotes presentan un flujo pobre y una compresibilidad considerada como buena a excelente, teniendo una mejoría en el ángulo de reposo al realizar la lubricación.

REPORTE DE VALIDACIÓN

6.2 El análisis químico del polvo para determinar la homogeneidad del mezclado se presentan en las tablas 22, 23 y 24.

6.3 El rendimiento del proceso de fabricación: granel (ver gráfica 5) se encuentra dentro del límite de especificación determinado en la directiva.



Gráfica 5. Rendimiento del proceso de fabricación

7. Eficiencia del proceso de tableado

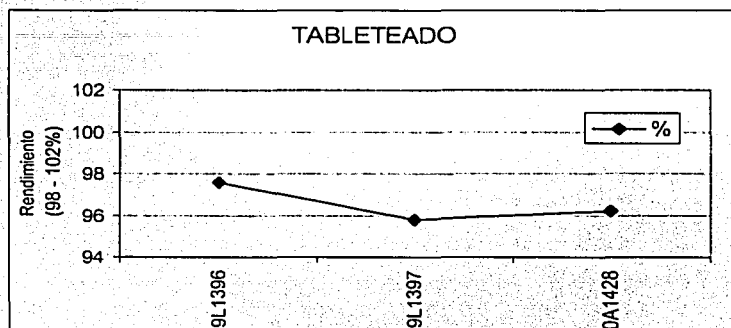
7.1 El desempeño de la tableadora se realizó en un día normal de operación por medio de la uniformidad de peso, determinando para ello el estudio de la capacidad y habilidad del proceso en la Tabla 25 se presentan los resultados:

Un proceso se considera adecuado si el $C_p = C_{pk} \geq 1.33$, y bajo control si además se encuentra dentro de especificaciones y de la variación $\bar{x} \pm 3\sigma$.

De las tablas 26, 27, 28, 29, 30 y 31 se desprenden las siguientes observaciones: El primer lote presenta un proceso de dosificado controlado y requiere supervisión mas estrecha, sin embargo los dos lotes posteriores son procesos adecuados y se encuentran bajo control con supervisión normal, pues están dentro de especificaciones y dentro de la variación calculada a $\bar{x} \pm 3\sigma$.

REPORTE DE VALIDACIÓN

7.2 En la gráfica 6, se presentan los resultados del rendimiento de tableteado, el cual se encuentra por debajo de los límites de especificación, esto se debe a la pérdida de polvo en el mismo proceso (formación de una película en las matrices).



Gráfica 6. Rendimiento del proceso de dosificado

7.3 En la Tabla 32, se presentan los resultados de los análisis físico-químicos de los lotes de validación, en los cuales se puede observar que las determinaciones cumplen con las especificaciones de calidad.

8. Eficiencia del proceso de recubrimiento:

No se llevó a cabo esta prueba. La validación abarca sólo la fabricación y el dosificado. Sin embargo en la Tabla 33 se presentan los resultados del análisis de las tabletas recubiertas, se puede observar que aumenta ligeramente el tiempo de desintegración, sin embargo todos los parámetros se encuentran dentro de especificaciones.

REPORTE DE VALIDACIÓN

9. Tablas y gráficas

Tabla 17. Materias Primas

Materia Prima	No. de lote No. Recep.	Especificación	Método Analítico	Resultado
Clorhidrato de pargeverina	19992592 19992890 19992917	EMP 1034/98	AMP 897/98	100.3 % 99.6 % 99.26 %
Clonixinato de lisina	19992891	EMP 852/98	AMP 752/98	101.0 %
Diluyente	19991356	EMP 921/98	AMP 790/98	Aprobado
Desintegrante	19992237	EMP 921/98	AMP 790/98	Aprobado
Deslizante	19992637	EMP 029/98	AMP 029/98	Aprobado
Aglutinante	19990457	EMP 021/98	AMP 020/98	Aprobado
Lubricante	19992158	EMP 085/98	AMP 085A/98	Aprobado
Recubrimiento 1	19990708 19992547	EMP 1025/98	AMP 926/98	Aprobado Aprobado
Recubrimiento 2	19992171	EMP 1026/98	AMP 933/98	Aprobado
Colorante	19980392 19992509	EMP 872/98	AMP 764/98	Aprobado Aprobado

REPORTE DE VALIDACIÓN

Tabla 18. Reporte de tiempos del proceso de fabricación
Lote 9L1396

ETAPA	TIEMPO	OPERADOR	OBSERVACIONES
Primer tamizado con molino oscilante malla # 20	20 minutos	J. Salazar	
Primer tamizado con molino oscilante malla # 40	20 minutos	J. Salazar	
Primer mezclado	15 minutos	J. Salazar	
Segundo tamizado con molino oscilante malla # 20	20 minutos	J. Salazar	
Segundo tamizado con molino oscilante malla # 40	6 horas	J. Salazar	Cambio de malla del molino oscilante por obstrucción durante el tamizado del clonixinato de lisina. Retrasó del proceso
Segundo mezclado	15 minutos	J. Salazar	
Tamizado manual malla # 60	20 minutos	J. Salazar	
Lubricado	5 minutos	J. Salazar	
Compresión	6 horas	M. Zamora	Formación de una película en la tableteadora desde la cuarta hora de compresión
Calentamiento de núcleos	3 horas	G. Cárdenas	
Preparación de la dispersión para recubrimiento	75 minutos	G. Cárdenas	
Recubrimiento Pelligrini	6 horas	G. Cárdenas	
Enfriamiento Pelligrini	15 minutos	G. Cárdenas	

REPORTE DE VALIDACIÓN

Tabla 19. Reporte de tiempos del proceso de fabricación
Lote 9L1397

ETAPA	TIEMPO	OPERADOR	OBSERVACIONES
Primer tamizado con molino oscilante malla # 20	20 minutos	J. Salazar	
Primer tamizado con molino oscilante malla # 40	20 minutos	J. Salazar	
Primer mezclado	15 minutos	J. Salazar	
Segundo tamizado con molino oscilante malla # 20	20 minutos	J. Salazar	
Segundo tamizado con molino oscilante malla # 40	6 horas	J. Salazar	
Segundo mezclado	15 minutos	J. Salazar	
Tamizado manual malla # 60	20 minutos	J. Salazar	
Lubricado	5 minutos	J. Salazar	
Compresión	6 horas	M. Zamora	Formación de una película en la tableteadora desde la segunda hora de iniciada la compresión
Calentamiento de núcleos	3 horas	G. Cárdenas	
Preparación de la dispersión para recubrimiento	75 minutos	G. Cárdenas	
Recubrimiento Pelligrini	6 horas	G. Cárdenas	
Enfriamiento Pelligrini	15 minutos	G. Cárdenas	

REPORTE DE VALIDACIÓN

Tabla 20. Reporte de tiempos del proceso de fabricación
Lote 0A1428

ETAPA	TIEMPO	OPERADOR	OBSERVACIONES
Primer tamizado con molino oscilante malla # 20	20 minutos	J. Salazar	
Primer tamizado con molino oscilante malla # 40	20 minutos	J. Salazar	
Primer mezclado	15 minutos	J. Salazar	
Segundo tamizado con molino oscilante malla # 20	20 minutos	J. Salazar	
Segundo tamizado con molino oscilante malla # 40	6 horas	J. Salazar	
Segundo mezclado	15 minutos	J. Salazar	
Tamizado manual malla # 60	20 minutos	J. Salazar	
Lubricado	5 minutos	J. Salazar	
Compresión	6 horas	M. Zamora	Formación de una película en la tableteadora desde la primera hora de iniciada la compresión

Tabla 21. Caracterización del polvo mezclado antes y después de lubricar

LOTE	SIN LUBRICANTE		CON LUBRICANTE	
	Ángulo de reposo	Compresibilidad	Ángulo de reposo	Compresibilidad
9L1396	47.20	15.2522	42.61	14.5779
9L1397	46.45	16.1400	42.98	14.5763
0A1428	46.45	16.6636	42.61	16.0768

REPORTE DE VALIDACIÓN

Tabla 22. Concentración de los principios activos después de las etapas de mezclado (9L1396)

Fase	CLONIXINATO DE LISINA (450 a 550 mg/g, contenido teórico)		CLORHIDRATO DE PARGEVERINA (36 a 44 mg/g, contenido teórico)		
	1er. Mezclado	Lubricado	1er. Mezclado	2º. Mezclado	Lubricado
punto de muestreo	RESULTADO (mg / g)				
1	469.94	509.45	144.98	37.75	38.33
2	405.09	505.95	143.05	39.84	38.44
3	507.60	500.86	143.25	40.26	38.84
4	502.54	463.11	134.35	40.74	37.57
5	501.62	500.15	144.24	41.21	39.38
	X= 477.36	X= 495.90	X= 141.97	X= 39.96	X= 38.51
	C.V.= 9.02%	C.V.= 3.78%	C.V.= 3.05%	C.V.= 3.35%	C.V.= 1.73%

Tabla 23. Concentración de los principios activos después de las etapas de mezclado (9L1397)

Fase	CLONIXINATO DE LISINA (450 a 550 mg/g, contenido teórico)		CLORHIDRATO DE PARGEVERINA (36 a 44 mg/g, contenido teórico)		
	1er. Mezclado	Lubricado	1er. Mezclado	2º. Mezclado	Lubricado
punto de muestreo	RESULTADO (mg / g)				
1	511.10	515.78	142.09	39.57	37.17
2	514.38	493.08	142.12	39.61	40.23
3	497.96	511.20	141.84	40.64	37.27
4	507.68	505.34	141.97	41.01	38.38
5	505.29	495.52	141.36	41.08	40.18
	X= 507.28	X= 504.18	X= 141.88	X= 40.38	X= 38.65
	C.V.= 1.23%	C.V.= 1.94%	C.V.= 0.22%	C.V.= 1.84%	C.V.= 3.88%

REPORTE DE VALIDACIÓN

Tabla 24. Concentración de los principios activos después de las etapas de mezclado (0A1428)

Fase	CLONIXINATO DE LISINA (450 a 550 mg/g, contenido teórico)		CLORHIDRATO DE PARGEVERINA (36 a 44 mg/g, contenido teórico)		
	1er. Mezclado	Lubricado	1er. Mezclado	2º. Mezclado	Lubricado
punto de muestreo	RESULTADO (mg / g)				
1	498.90	493.60	142.97	40.78	40.68
2	501.90	506.98	143.94	40.59	38.67
3	502.67	495.77	142.42	41.22	39.54
4	516.04	491.69	144.29	39.82	40.36
5	503.87	511.49	143.35	39.87	39.69
	X= 504.68	X= 499.91	X= 143.39	X= 40.46	X= 39.79
	C.V.= 1.31%	C.V.= 1.76%	C.V.= 0.52%	C.V.= 1.49%	C.V.= 1.97%

Tabla 25. Estudio de Capacidad del proceso de dosificado

LOTE	Cp	Cpk	Desv.Est	Observaciones
9L1396	1.18	2.29	2.429	Proceso requiere supervisión estrecha
9L1397	1.35	2.14	2.665	Proceso adecuado que requiere supervisión normal
0A1428	1.35	1.57	3.589	Proceso adecuado que requiere supervisión normal

REPORTE DE VALIDACIÓN

Tabla 26. Estudio de la capacidad del proceso (9L1396)

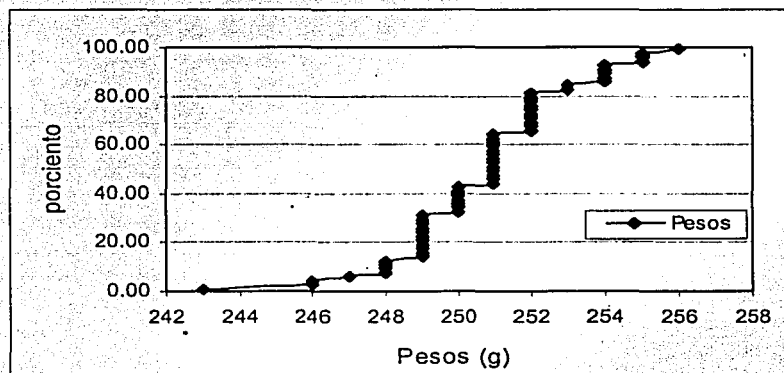
Producto: Tabletas con 125 mg de clonixinato de lisina y 10 mg de clorhidrato de pargoverina												
Lote: 9L1396						Equipo: Tableteadora Courtoy						
Pesos (mg)												
Subgrupo	X1	X2	X3	X4	X5	X6	X7	X8	X9	X10	$\bar{x} =$	$\bar{R} =$
I	252	253	255	255	249	252	251	246	252	249	251.4	9
II	254	251	251	252	252	256	255	254	254	254	253.3	5
III	252	251	250	252	249	250	249	251	251	249	250.4	3
IV	251	248	250	249	250	252	246	253	251	250	250.0	7
V	250	251	251	248	252	249	249	251	254	250	250.5	6
VI	249	252	247	243	249	251	248	249	248	251	248.7	9
											$\bar{X} = 250.7$	$\bar{R} = 6.5$
Limites de Control para Promedio y Rango												
Promedio:						Capacidad de Proceso:						
LSC = $\bar{X} + A_2 \bar{R} = 250.7 + (0.308 * 6.5) = 252.7$						LSE (+ 3% peso promedio) = 257.5						
LIC = $\bar{X} - A_2 \bar{R} = 250.7 - (0.308 * 6.5) = 248.7$						LIE (- 3% peso promedio) = 242.5						
Rango:						$\sigma = \bar{R} / d_2 = 2.1118$						
LSC = (D4) (\bar{R}) = (1.777) (6.5) = 11.55						Cp = LSE - LIE / 6 σ = 1.18						
LIC = (D3) (\bar{R}) = (0.223) (6.5) = 1.45												
Evaluación:						El proceso requiere supervisión estrecha						

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**

REPORTE DE VALIDACIÓN

Tabla 27. Estudio de la habilidad del proceso (9L1396)

Producto: Tabletas con 125 mg de clonixinato de lisina y 10 mg de clorhidrato de pargeverina	
Lote: 9L1396	
$\bar{x} =$	250.7 mg
$\sigma =$	2.429 mg
Razón de la capacidad del proceso bilateral	$Cpk\ I = \frac{\bar{x} - LIE}{(3\sigma / \sqrt{6})} = \frac{(250.7 - 242.5)}{(3 * 2.429 / \sqrt{6})} = 2.76$ $Cpk\ S = \frac{LSE - \bar{x}}{(3\sigma / \sqrt{6})} = \frac{(257.5 - 250.7)}{(3 * 2.429 / \sqrt{6})} = 2.29$
Cpk =	2.29



$$\bar{x} - 3\sigma = 243.4$$

$$\bar{x} + 3\sigma = 258.0$$

Gráfica 7. Representación gráfica de la habilidad del proceso del lote 9L1396

Evaluación:

Proceso controlado dentro de los límites de especificación y dentro de la variación calculada a $\bar{x} \pm 3\sigma$.

REPORTE DE VALIDACIÓN

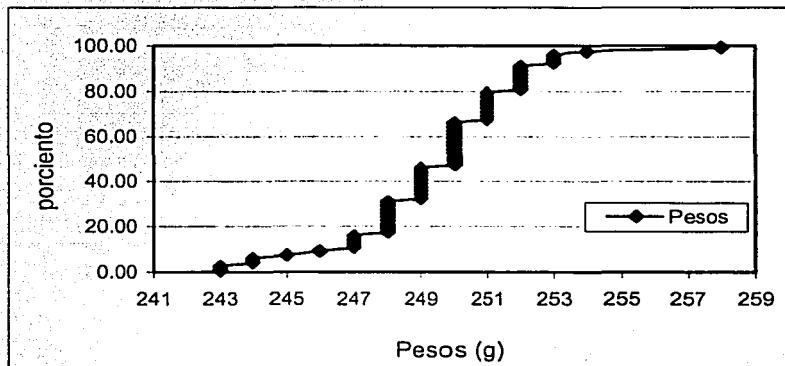
Tabla 28. Estudio de la capacidad del proceso (9L1397).

Producto: Tabletas con 125 mg de clonixinato de lisina y 10 mg clorhidrato de pargoverina												
Lote: 9L1397										Equipo: Tableteadora Courtoy		
Pesos (mg)												
Subgrupo	X1	X2	X3	X4	X5	X6	X7	X8	X9	X10	\bar{x} =	\bar{R} =
I	249	247	249	250	248	249	247	250	250	250	248.9	3
II	248	251	248	250	248	249	249	250	248	247	248.8	4
III	252	254	250	251	252	253	251	251	251	248	251.3	6
IV	258	251	253	252	252	250	251	249	251	249	251.6	9
V	250	252	249	250	250	252	249	252	253	248	250.5	5
VI	243	248	244	248	243	244	247	250	246	245	245.8	7
											\bar{X} = 249.5	\bar{R} = 5.7
Límites de Control para Promedio y Rango												
Promedio:						Capacidad de Proceso:						
LSC = $\bar{X} + A_2 \bar{R} = 249.5 + (0.308 * 5.7) = 251.3$						LSE (+ 3% peso promedio) = 257.5						
LIC = $\bar{X} - A_2 \bar{R} = 249.5 - (0.308 * 5.7) = 247.7$						LIE (- 3% peso promedio) = 242.5						
Rango:						$\sigma = \bar{R} / d_2 = 1.8519$						
LSC = $(D_4) (\bar{R}) = (1.777) (5.7) = 10.13$						Cp = $LSE - LIE / 6 \sigma = 1.35$						
LIC = $(D_3) (\bar{R}) = (0.223) (5.7) = 1.27$												
Evaluación: <u>El proceso es adecuado y requiere supervisión normal</u>												

REPORTE DE VALIDACIÓN

Tabla 29. Estudio de la habilidad del proceso (9L1397)

Producto: Tabletas con 125 mg de clonixinato de lisina y 10 mg de clorhidrato de pargeverina	
Lote: 9L1397	
$\bar{x} =$	249.5 mg
$\sigma =$	2.665mg
Razón de la capacidad del proceso bilateral	$Cpk\ i = \frac{\bar{x} - LIE}{(3\sigma / \sqrt{6})} = \frac{249.5 - 242.5}{(3 * 2.665 / \sqrt{6})} = 2.14$ $Cpk\ s = \frac{LSE - \bar{x}}{(3\sigma / \sqrt{6})} = \frac{257.5 - 249.5}{(3 * 2.665 / \sqrt{6})} = 2.45$
Cpk =	2.14



$$\bar{x} - 3\sigma = 241.5$$

$$\bar{x} + 3\sigma = 257.5$$

Gráfica 8. Representación gráfica de la habilidad del proceso del lote 9L1397

Evaluación:

Proceso controlado dentro de los límites de especificación y dentro de la variación calculada a $\bar{x} \pm 3\sigma$.

REPORTE DE VALIDACIÓN

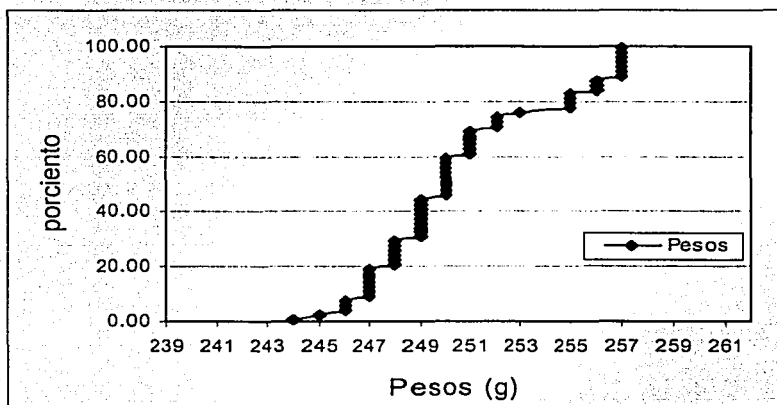
Tabla 30. Estudio de la capacidad del proceso (0A1428)

Producto: Tabletas con 125 mg de clonixinato de lisina y 10 mg de pargeverina clorhidrato												
Lote: 0A1428						Equipo: Tableteadora Courtoy						
Pesos (mg)												
Subgrupo	X1	X2	X3	X4	X5	X6	X7	X8	X9	X10	$\bar{x} =$	$\bar{R} =$
I	251	250	251	252	250	252	251	249	251	252	250.9	3
II	255	249	255	255	246	250	257	257	257	248	252.9	11
III	247	248	249	251	247	247	247	250	246	250	248.2	5
IV	253	257	256	256	256	257	257	257	255	251	255.5	6
V	244	249	246	245	247	249	249	248	247	250	247.4	6
VI	250	248	247	249	249	250	248	249	250	248	248.8	3
											$\bar{X} = 250.6$	$\bar{R} = 5.7$
Limites de Control para Promedio y Rango												
Promedio:						Capacidad de Proceso:						
LSC = $\bar{X} + A2 \bar{R} = 250.6 + (0.308 * 5.7) = 252.4$						LSE (+ 3% peso promedio) = 257.5						
LIC = $\bar{X} - A2 \bar{R} = 250.6 - (0.308 * 5.7) = 248.8$						LIE (- 3% peso promedio) = 242.5						
Rango:						$\sigma = \bar{R} / d2 = 1.8519$						
LSC = (D4) (\bar{R}) = (1.777) (5.7) = 10.13						Cp = LSE - LIE / 6 σ = 1.35						
LIC = (D3) (\bar{R}) = (0.223) (5.7) = 1.27												
Evaluación: <u>El proceso es adecuado y requiere supervisión normal</u>												

REPORTE DE VALIDACIÓN

Tabla 31. Estudio de la habilidad del proceso (0A1428)

Producto: Tabletas con 125 mg de clonixinato de lisina y 10 mg de clorhidrato de pargeverina	
Lote: 0A1428	
$\bar{x} =$	250.6 mg
$\sigma =$	3.589 mg
Razón de la capacidad del proceso bilateral	$Cpk\ l = \frac{\bar{x} - LIE}{(3\sigma / \sqrt{6})} = \frac{(250.6 - 242.5)}{(3 * 3.589 / \sqrt{6})} = 1.84$ $Cpk\ s = \frac{LSE - \bar{x}}{(3\sigma / \sqrt{6})} = \frac{(257.5 - 250.6)}{(3 * 3.589 / \sqrt{6})} = 1.57$
Cpk =	1.57



$$\bar{x} - 3\sigma = 239.8$$

$$\bar{x} + 3\sigma = 261.4$$

Gráfica 9. Representación gráfica de la habilidad del proceso del lote 0A1428

Evaluación:

Proceso controlado dentro de los límites de especificación y dentro de la variación calculada a $\bar{x} \pm 3\sigma$.

REPORTE DE VALIDACIÓN

Tabla 32. Resultados del análisis físico-químico (Tabletas sin recubrir)

DETERMINACIÓN	ESPECIFICACIÓN	9L1396	9L1397	0A1428
Aspecto	Tableta biconvexa, color ligeramente amarillo, olor y sabor picante, amargo y muy irritante; sin polvo adherido en la superficie libre de materia extraña visible	Cumple	Cumple	Cumple
Peso promedio	250 mg/tab (242.5 – 257.5 mg)	249.98 mg	250.59 mg	248.89 mg
Dimensiones: Diámetro	Diámetro: 9.0 - 9.2 mm	9.04 mm	9.04 mm	9.03 mm
Espesor	Espesor: 4.3 – 4.7 mm	4.45 mm	4.45 mm	4.43 mm
Dureza	3.0 – 9.0 kg	7.116 Kg	6.70 Kg	7.33 Kg
Friabilidad	No más de 1.0 %	0.07 %	0.07 %	0.08 %
Desintegración	No más de 15 minutos en agua a 37°C	10 min	10 min	9 min
Identificación: Clonixinato de lisina Clorhidrato de pargeverina	CLAR: El tiempo de retención y forma del pico de la muestra, corresponde al de la sustancia de Referencia.	Positiva Positiva	Positiva Positiva	Positiva Positiva
Contenido: Clonixinato de lisina	125 mg/tab (90.0 – 110.0 %)	122.12 mg/tab	123.25 mg/tab	121.22 mg/tab
Contenido: Clorhidrato de pargeverina	10.0 mg/tab (90.0 – 110.0 %)	10.29 mg/tab	9.99 mg/tab	9.72 mg/tab
Disolución: Clonixinato de lisina	No menos de 85.0 % (Q= 80.0%)	101.44 %	93.7 %	100.01 %
Uniformidad de contenido: Clorhidrato de pargeverina	85.0 – 115.0 %	103.6 %	98.3 %	102.39 %

REPORTE DE VALIDACIÓN

Tabla 33. Resultados del análisis físico-químico (Tabletas recubiertas)

DETERMINACIÓN	ESPECIFICACIÓN	9L1396	9L1397	0A1428
Aspecto	Tableta recubierta de color azul cielo y libre de materia extraña visible	Cumple	Cumple	Cumple
Peso promedio	265 mg/tab (251.75 - 278.25 mg)	257.10 mg	257.10 mg	255.55 mg
Desintegración	No más de 25 minutos en agua a 37°C	12 min	11 min	13 min
Contenido: Clonixinato de lisina	125 mg/tab (90.0 - 110.0 %)	122.12 mg/tab	123.25 mg/tab	121.22 mg/tab
Contenido: Clorhidrato de pargeverina	10.0 mg/tab (90.0 - 110.0 %)	10.29 mg/tab	9.99 mg/tab	9.72 mg/tab
Disolución: Clonixinato de lisina	No menos de 85.0 % (Q=80%)	97.20 %	98 %	99.76%

REPORTE DE VALIDACIÓN

10. Prueba de hipótesis de análisis de varianza de la uniformidad de mezclado para clonixinato de lisina.

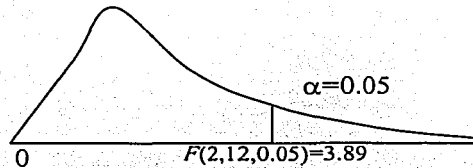
A continuación se presenta el análisis estadístico que demuestra que no se tiene suficiente información para rechazar que los lotes son iguales, esto es, que presentan un mezclado homogéneo similar dentro del mezclador de pantalón.

PRIMER MEZCLADO

Hipótesis

$$H_0: \mu_{9L1396} = \mu_{9L1397} = \mu_{0A1428}$$

H_a : Las medias no son iguales (es decir, al menos una media es diferente)



$$gl(\text{método}) = 3 - 1 = 2$$

$$gl(\text{error}) = 15 - 3 = 12$$

El valor crítico es $F(2,12,0.05) = 3.89$

	9L1396	9L1397	0A1428
	469.94	511.1	498.9
	405.09	514.38	501.9
	507.6	497.96	502.67
	502.54	507.68	516.04
	501.62	505.29	503.87
Total	2386.79	2536.41	2523.38

$\sum x_i$	7446.58
$\sum x_i^2$	3707263.68

Fuente	SC	gl	CM	Fc	Análisis	Decisión	Conclusión
Método	2747.52	2	1373.76	2.13	F _c < F	No se rechaza H_0	Los datos no son evidencia para rechazar la hipótesis nula de que los dos lotes sean iguales.
Error	7745.92	12	645.49				
Total	10493.43	14					

REPORTE DE VALIDACIÓN

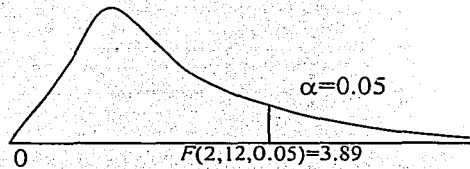
LUBRICADO

(clonixinato de lisina)

Hipótesis

$$H_0: \mu_{9L1396} = \mu_{9L1397} = \mu_{0A1428}$$

H_a : Las medias no son iguales (es decir, al menos una media es diferente)



$$gl(\text{método}) = 3 - 1 = 2$$

$$gl(\text{error}) = 15 - 3 = 12$$

El valor crítico es $F(2, 12, 0.05) = 3.89$

	9L1396	9L1397	0A1428
	509.45	515.78	493.6
	505.95	493.08	506.98
	500.86	511.2	495.77
	463.11	505.34	491.69
	500.15	495.52	511.49
Total	2479.52	2520.92	2499.53

Σx_i	7499.97
Σx_i^2	3752235.91

Fuente	SC	gl	CM	Fc	Análisis	Decisión	Conclusión
Método	2265.91	2	85.73	0.49	F _c < F	No se rechaza H_0	Los datos no son evidencia para rechazar la hipótesis nula de que los dos lotes sean iguales.
Error	2094.45	12	174.54				
Total	134.61	14					

REPORTE DE VALIDACIÓN

11. Prueba de hipótesis de análisis de varianza de la uniformidad de mezclado para clorhidrato de pargeverina.

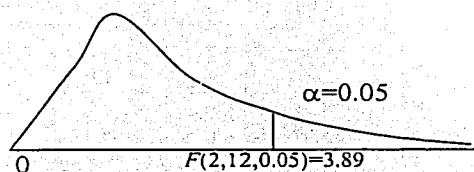
A continuación se presenta el análisis estadístico que demuestra que no se tiene suficiente información para rechazar que los lotes son iguales, esto es, que presentan un mezclado homogéneo similar dentro del mezclador de pantalón.

PRIMER MEZCLADO

Hipótesis

$$H_0: \mu_{9L1396} = \mu_{9L1397} = \mu_{0A1428}$$

H_a : Las medias no son iguales (es decir, al menos una media es diferente)



$$gl(\text{método}) = 3 - 1 = 2$$

$$gl(\text{error}) = 15 - 3 = 12$$

El valor crítico es $F(2,12,0.05) = 3.89$

9L1396	9L1397	0A1428
144.98	142.09	142.97
143.05	142.12	143.94
143.25	141.84	142.42
134.35	141.97	144.29
144.24	141.36	143.35
Total	709.38	716.97

Σx_i	2136.22
Σx_i^2	304313.97

Fuente	SC	gl	CM	Fc	Análisis	Decisión	Conclusión
Método	7.22	2	3.61	0.56	Fc < F	No se rechaza H_0	Los datos no son evidencia para rechazar la hipótesis nula de que los dos lotes sean iguales.
Error	77.69	12	6.47				
Total	84.91	14					

REPORTE DE VALIDACIÓN

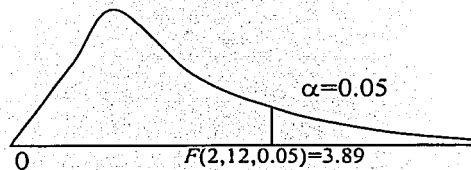
SEGUNDO MEZCLADO

(clorhidrato de pargeverina)

Hipótesis

$$H_0: \mu_{9L1396} = \mu_{9L1397} = \mu_{0A1428}$$

H_a : Las medias no son iguales (es decir, al menos una media es diferente)



$$gl(\text{método}) = 3 - 1 = 1$$

$$gl(\text{error}) = 15 - 3 = 12$$

El valor crítico es $F(2,12,0.05) = 3.89$

9L1396	9L1397	0A1428
37.75	39.57	40.78
39.84	39.61	40.59
40.26	40.64	41.22
40.74	41.01	39.82
41.21	41.08	39.87
Total	201.91	202.28

Σx_i	603.99
Σx_i^2	24331.79

Fuente	SC	gl	CM	Fc	Análisis	Decisión	Conclusión
Método	0.72	2	0.36	0.40	Fc < F	No se rechaza H_0	Los datos no son evidencia para rechazar la hipótesis nula de que los dos lotes sean iguales.
Error	10.81	12	0.90				
Total	11.53	14					

REPORTE DE VALIDACIÓN

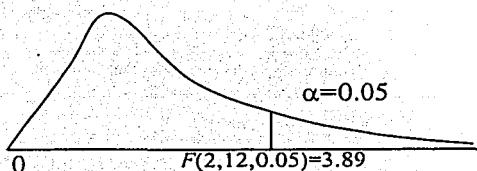
LUBRICADO

(clorhidrato de pargoverina)

Hipótesis

$$H_0: \mu_{9L1396} = \mu_{9L1397} = \mu_{0A1428}$$

H_a : Las medias no son iguales (es decir, al menos una media es diferente)



$$gl(\text{método}) = 3 - 1 = 2$$

$$gl(\text{error}) = 15 - 3 = 12$$

El valor crítico es $F(2, 12, 0.05) = 3.89$

9L1396	9L1397	0A1428
38.33	37.17	40.68
38.44	40.23	38.67
38.84	37.27	39.54
37.57	38.38	40.36
39.38	40.18	39.69
Total	192.56	193.23

$\sum x_i$	584.73
$\sum x_i^2$	22812.10

Fuente	SC	gl	CM	Fc	Análisis	Decisión	Conclusión
Método	4.92	2	2.24	2.24	Fc < F	No se rechaza H_0	Los datos no son evidencia para rechazar la hipótesis nula de que los dos lotes sean iguales.
Error	13.24	12	1.10				
Total	18.16	14					

REPORTE DE VALIDACIÓN

CONCLUSIONES DE LA ETAPA DE VALIDACIÓN

Se validó el proceso de fabricación de tabletas de clonixinato de lisina y 10 mg de clorhidrato de pargeverina. Se determinó que se tiene un proceso confiable, controlado y reproducible de lote a lote, que esta de acuerdo con los procedimientos adecuados de fabricación y que garantiza que el producto cumple con los requisitos de calidad establecidos.

Se modificó la Directiva Maestra de Fabricación con los cambios propuestos del estudio de prevalidación.

Se estudiaron tres lotes de producción que se consideraron para la etapa de validación, cada uno de 400,000 tabletas. Los lotes se fabricaron de acuerdo a la Directiva de Fabricación aprobada con número S 141050-2. El proceso de fabricación es consistente, y el producto obtenido cumple con las especificaciones de calidad.

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 Maestra de fabricación.

No se registraron cambios en los proveedores de materias primas, por lo que se considera que no existió variación en las propiedades fisicoquímicas del producto.

La infraestructura de la planta, tanto material como humano de ICN Farmacéutica, S.A. de C.V., se considera adecuado para la fabricación del producto.

Los tiempos de mezclado en el proceso de fabricación son los adecuados para obtener un mezclado homogéneo y consistente de lote a lote.

El proceso de tableteado es adecuado bajo supervisión normal, puesto que los datos obtenidos se encuentran dentro de especificaciones.

CONCLUSIONES

La nueva fórmula que se emplea para la fabricación de las tabletas de clonixinato de lisina y clorhidrato de pargeverina propone un procedimiento por compresión directa, la cual disminuye considerablemente el tiempo de fabricación ya que elimina la etapa de granulación y secado, además de que optimiza la formulación empleando materiales que mejoran las propiedades fisicoquímicas del granel. Reduce grandemente el costo al emplear materiales accesibles, así como pocas horas-hombre en elaboración del producto terminado.

Al realizar cambios en la fórmula y en el proceso de fabricación, fue necesario validarlo de nuevo para demostrar que el proceso de manufactura es consistente de lote a lote y que el producto final cumple con las especificaciones establecidas por el fabricante.

Se sugirieron cambios y se validó el proceso de fabricación de tabletas con 125 mg de clonixinato de lisina y 10 mg de clorhidrato de pargeverina, el cual se lleva a cabo en las instalaciones de ICN Farmacéutica, dividiéndose en tres etapas principales: Calificación, prevalidación y validación.

Las variables que afectan la calidad, eficacia y seguridad del medicamento, se mantienen controladas y el producto terminado cumple constantemente con todas las especificaciones de efectividad, seguridad y confiabilidad.

El proceso de fabricación de las tabletas se considera validado y adecuado para la fabricación consistente de lote a lote del producto.

Se debe revalidar el Proceso de Fabricación de las tabletas, si en él se realizan cambios que pudieran afectar el proceso, los cuales serán clasificados, aprobados y documentados.

Para validar un proceso de manufactura, es necesario la colaboración y responsabilidad de todos los departamentos involucrados, para obtener un producto confiable, de calidad, a bajo costo y que cumpla con las normas oficiales vigentes y del fabricante.

BIBLIOGRAFÍA

1. AMER, Gamal. *Critical Documentation Requirements in Validation*. Journal of Validation Technology. Mayo 1997, vol 3, num 3, pp. 235-240.
2. AMER, Gamal. *Validation and Change Control*. Journal of Validation Technology. Agosto 1999. Vol 5, num 4, pp. 302-309.
3. CHAPMAN, Kenneth G. *Proposed Validation Standard VS-1. Nonaseptic Pharmaceutical Process*. Journal of Validation Technology. Febrero 2000, vol 6, num 2, pp 502-521.
4. DALEY, John A. *A Practical Guide to Sample Selection for Cpk Determinations*. Journal of Validation Technology. Noviembre 1995, vol 2, num 1, pp. 25-28.
5. DALEY, John. *A Practical Approach to Conducting Capability Studies*. Journal of Validation Technology. Noviembre 1997, vol 4, num 1, pp. 31-37.
6. DESHMANE, Praful. *How to Validate Existing Equipment. A Step by Step Guide for Log-Standing Bulk Pharmaceutical Processes*. Journal of Validation Technology. Mayo 1997, vol 3, num 3, pp. 225-231.
7. DILLS, David R. *Quality Tools. Why Use Them With Validation?*. Journal of Validation Technology. Noviembre 1997. Vol 4, num 1, pp. 73-82.
8. FULLER, Howard T. *Process Capability Indexes*. Journal of Validation Technology. Mayo 1997, vol 3, num 3, pp. 284-285.
9. FULLER, Howard T. *Sample Size Justification*. Journal of Validation Technology. Noviembre 1997, vol 4, num 1, pp. 71-72.
10. GIBSON, William; POWELL-EVANS, Keith. *Validation Fundamentals. How to, What to, When to Validate*. Interpharm Press Inc. Illinois, EUA. 1998, pp. xiv, 1-16, 21-150.
11. JOHNSON, Robert. *Estadística Elemental*. Grupo Editorial Iberoamérica. México, D. F. 1990, pp. 430-459.
12. KEIFFER, Robert; TORBECK, Lynn. *Validation and Process Capability*. Pharmaceutical Technology. Junio 1998, vol 22, num 6, pp. 66-76.
13. LACHMAN, Leon; et al. *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*. 3ª edición. Lea & Febiger. Filadelfia, EUA. 1986, pp. 293-344, 832-833.
14. LINCOLN, John E. *The FDA's Draft Process Validation Guidance*. Journal of Validation Technology. Mayo 1999, vol 5, num 3, pp. 262-270.

15. MONTGOMERY, Douglas C. *Control Estadístico de la Calidad*. Grupo Editorial Iberoamérica. México, D. F. 1991, pp. 151-177, 237-263.
16. NASH, Robert A. *Understanding the Process Capability Index Concept*. Journal of Validation Technology. Mayo 1998, vol 4, num 3, pp. 202-204.
17. NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-059-SSA1-1993. *Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria química farmacéutica dedicada a la fabricación de medicamentos*. Diario Oficial. Viernes 31 de julio, p. 19.
18. TRURAN, Peter L. *An Integrated Approach to the Development, Transfer, and Validation of Manufacturing Process*. Journal of Validation Technology. Mayo 1999, vol 5, num 3, pp. 241-246.
19. W. H. O. *Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations*. 32º reporte. World Health Organisation. Genova, Italia. 1992, pp. 1-8.

REFERENCIAS ELECTRÓNICAS

20. <http://www.dialogweb.com/cgi/dwclient>
21. http://www.verity.fda.gov/search97/cgi/97_cgi.exe
22. <http://www.gis.net/~biomed/validation.html>
23. <http://devicelink.com/pmpn/archive/99/05/004.html>
24. Edición en CD-ROM de Remington: The Science & Practice of Pharmacy. 1995