



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA

VALIDACION DE LA FABRICACION (GRANULACION Y COMPRESION) DE UN ANTICONCEPTIVO ORAL (ACETATO DE CLORMADINONA 5 MG. TABS.) POR VIA HUMEDA.

T E S I S

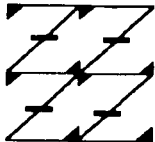
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

P R E S E N T A :

JOSE LUIS GUTIERREZ JARAMILLO

UNAM FES ZARAGOZA



LO HUMANO EJE DE NUESTRA REFLEXIÓN

MEXICO, D. F.

2002



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

**A Roxana, Cassandra y Samantha  
que son la razón de mi vida.**

**A mis papás Guadalupe y Gonzalo  
por el apoyo para realizar mi  
carrera profesional.**

***Jose Luis***

**Febrero 2002**

**ÍNDICE**

I.	INTRODUCCIÓN . . . . .	1
II.	FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA . . . . .	2
A.	VALIDACIÓN . . . . .	4
B.	TABLETAS . . . . .	9
C.	ANTICONCEPTIVOS ORALES . . . . .	18
D.	ACETATO DE CLORMADINONA . . . . .	19
III.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA . . . . .	20
IV.	OBJETIVO GENERAL . . . . .	21
V.	OBJETIVOS PARTICULARES . . . . .	21
VI.	HIPÓTESIS . . . . .	22
VII.	MATERIAL Y MÉTODO . . . . .	23
A.	MATERIAL . . . . .	23
B.	METODOLOGÍA . . . . .	24
C.	TÉCNICA DE MANUFACTURA . . . . .	29
VIII.	RESULTADOS . . . . .	38
A.	TABLA DE SECADO . . . . .	43
B.	CARACTERIZACIÓN FÍSICA EN GRANULADO . . . . .	44
C.	RESULTADOS DE UNIFORMIDAD DE CONTENIDO EN MEZCLADOR . . . . .	47
D.	RESULTADOS DE UNIFORMIDAD DE CONTENIDO EN CUÑETES . . . . .	52
E.	REPORTE DE RESULTADOS DE PRUEBAS FÍSICAS EN GRANEL . . . . .	54
F.	DETERMINACIÓN DE LÍMITES DE CONTROL EN PROCESO PARA PESO Y DUREZA . . . . .	61
G.	REPORTE DE RESULTADOS DE ANÁLISIS QUÍMICO EN GRANEL . . . . .	65
H.	REPORTE DE RESULTADOS DE ANÁLISIS QUÍMICO EN PRODUCTO TERMINADO . . . . .	67
IX.	DISCUSIÓN DE RESULTADOS . . . . .	68
X.	CONCLUSIONES . . . . .	73
XI.	BIBLIOGRAFÍA . . . . .	74

## I. INTRODUCCIÓN

Durante los últimos años, la práctica farmacéutica industrial ha iniciado el uso formal de nuevas técnicas cuya implementación le ha permitido transformar radicalmente el panorama de su desarrollo.

Así, mediante el empleo de nuevas técnicas con una sólida base teórica se puede optimizar el diseño de nuevos medicamentos, la producción en serie y el control de los procesos productivos, utilizando el método científico y no el manual.

Ésta tesis describe la validación del proceso de fabricación de un anticonceptivo oral que contiene 5 mg de Acetato de Clormadinona como principio activo. Las etapas del proceso de fabricación validadas fueron la granulación por vía húmeda y la compresión en una máquina tableteadora rotativa.

Este medicamento fue transferido de otra compañía, y por Buenas Prácticas de Manufactura y por políticas corporativas de la empresa en las que se desarrolló el trabajo, requieren la realización de su validación.

Ésta validación permitió obtener suficiente evidencia documentada del proceso de granulación y compresión, en las cuales se probó la efectividad de las operaciones de manufactura del medicamento, demostrando estar bajo control, y así garantizar la calidad final del producto.

## II. FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA

El progreso científico y tecnológico en la Industria Farmacéutica, ha provocado frecuentemente cambios en los procesos productivos, con miras a optimizar parámetros como costos y rendimientos. Los resultados de la optimización pueden originar un método de fabricación más cercano a las condiciones ideales propuestas, usando diferentes parámetros de operación, o bien, aparatos e instrumentos más modernos que ayuden a lograr las metas deseadas con menor esfuerzo y gasto y es posible obtener los resultados deseados al sustituir una materia prima por otra, o bien a un proveedor por otro. (1)

Un cambio evolutivo realizado en un proceso de manufactura o en una formulación, no deberá afectar las características de calidad propias del sistema farmacéutico en cuestión. Esto asume que el medicamento fue diseñado empleando principios exactos y el método científico, asegurando la interconstrucción racional de todas sus propiedades.

Además, es imperativo que un producto pueda ser reprocesado lo más exactamente posible, lote a lote, por lo que será imprescindible operar y controlar a cada equipo de tal forma que efectúe de manera óptima y predecible el trabajo para el cual fue diseñado. Por ello, la validez de un proceso de manufactura deberá comprobarse originalmente y verificarse de manera continua. El proceso podrá ser el inicialmente concebido o bien una alteración significativa del mismo y en todo caso deberá dar como resultado un medicamento acorde a las especificaciones prescritas. (2)

Durante muchos años, el control de la calidad en la Industria Farmacéutica, estuvo basado en dos actividades fundamentales: 1) La inspección física de productos en proceso y terminados, 2) La inspección química de materias primas y productos. Sin embargo, poco a poco se fueron permeando los nuevos conceptos, se empezó a hablar de "control total de calidad" y de "cero defectos". La evolución del control está basada en la profundización cada vez mayor de nuestro nivel de comparación. La atención ya no está fija únicamente en el producto sino además, estamos haciendo más preciso el nivel de comparación de los elementos de variación. Para tener una buena calidad de conformación en el producto terminado es necesario normalizar las variables que pudieran afectarla.

Con éste sistema de control de la calidad donde se profundiza el nivel de comparación a prácticamente todas las variables que puedan incidir en la calidad final, llegamos a lo que en la actualidad denominamos Buenas Prácticas de Manufactura, que son el conjunto de lineamientos y actividades relacionadas y destinadas a garantizar que los productos farmacéuticos elaborados tengan y mantengan la identidad, pureza, concentración, potencia e inocuidad, requeridas para su uso. Control de calidad sigue con la misma función tradicional; comparar el resultado contra una especificación, pero esta ya no es un resultado analítico, ahora es la operación certificada de una máquina, de un equipo, de un grupo de trabajadores, de un grupo de analistas, con la conciencia de que la calidad no se analiza, sino se construye durante el proceso. (2)

## **A. Validación.**

Dentro de la Industria Farmacéutica, una de las etapas de mayor importancia en la fabricación de medicamentos, es el proceso de validación, ya que mediante él, se determinarán las variables por controlar con el objetivo de garantizar la fabricación consistente de un producto.

El concepto de validación es sin duda, el centro de los mayores cambios en las normas de las Buenas Prácticas de Manufactura, e implica el poner a prueba un proceso con el objetivo de determinar sus parámetros óptimos de operación y su metodología de control, para así reproducir eficazmente lote a lote, un producto farmacéutico acorde a las especificaciones de calidad establecidas. (3)

La validación es el establecimiento de la evidencia documentada la cual provee un alto grado de garantía de un proceso específico, produciendo productos consistentes con especificaciones predeterminadas y con atributos de calidad. (4)

Existen 3 tipos de validación.

1. **Validación Prospectiva.** La validación prospectiva de un proceso es la evidencia documentada realizada antes de que un producto salga al mercado, que demuestre que las operaciones se encuentran bajo control (aplicable a nuevos productos, reformulaciones o cambios de equipo o proceso).
2. **Validación Retrospectiva.** La validación retrospectiva de un proceso es la evidencia documentada basada en los datos acumulados de producción, análisis y control de que un producto ya en distribución esta siendo fabricado con efectividad.



3. **Validación Concurrente.** La validación concurrente de un proceso se aplica exclusivamente en productos y procesos que se realizan esporádicamente. Se realiza en todos y cada uno de los lotes del producto. Cuando se realiza una validación concurrente, el proceso se somete a mayor muestreo y análisis, los cuales, son necesarios realizar en un número mayor de lotes, hasta que se demuestre que se ha establecido la reproducibilidad del proceso. (4)

En la actualidad, la Secretaría de Salubridad ha establecido en su norma 059 el requerimiento de validar toda técnica y operación. En muchos casos, estas reglamentaciones especifican que aún las medidas tomadas para corregir desviaciones en un proceso deben ser válidas y su efectividad debe ser evaluada, además, se hace hincapié invariablemente, en la necesidad de calibrar todo equipo y de mantener documentos escritos actualizados sobre el modo de operación de cada técnica involucrada directa o indirectamente en la producción y control de los medicamentos. (5)

Con esto se enfatiza la necesidad de mantener a un proceso en condiciones adecuadas de trabajo, verificando constantemente cada operación, manteniendo así el proceso bajo continúa vigilancia y riguroso control. Es evidente además, que el elemento humano responsable, eficiente y adecuadamente capacitado, constituye la parte medular de un sistema completo de control de calidad. Necesariamente, la inclusión de la validación en la industria farmacéutica, ha resultado el de validar una serie cada vez mayor de procesos y operaciones.

Los fabricantes de medicamentos han desarrollado formulaciones y procesos y después los han puesto a prueba por varios métodos, asegurando así la elaboración de productos seguros, puros, efectivos y de la calidad deseada.

Un programa de validación implica el poner mayor énfasis en lo que hacemos y en mantener una mejor documentación de tales actividades. Adicionalmente, provee los medios para una permanente auditoría de calidad durante la etapa de comercialización del producto, para asegurar el cumplimiento de sus especificaciones.

La validación de un proceso farmacéutico incluye la necesidad de comprobar que cada uno de los elementos involucrados en el proceso están debidamente calificados. Las Buenas Prácticas de Manufactura ponen de manifiesto la necesidad de poseer instalaciones con diseño adecuado, provistas de las características necesarias para la fabricación de medicamentos. Esto incluye además no sólo a áreas o equipos destinados a operaciones críticas, sino a la planta en general y a cada equipo en particular, incluyendo los sistemas auxiliares como agua, vapor, aire, etc.

Un sistema de validación envuelve varios factores que son:

- ◆ Materiales.
- ◆ Máquina.
- ◆ Métodos.
- ◆ Mano de obra.
- ◆ Programas computacionales (Software)
- ◆ Instalaciones
- ◆ Medio ambiente

Las materias primas deben cumplir con las especificaciones, indicando esto por un análisis válido, de variabilidad conocida, de una manera realmente representativa de un lote homogéneo de un proveedor confiable.

Las máquinas, agitadores, mezcladores, hornos, autoclaves, secadores, etc. deben estar en perfecto estado de funcionamiento, limpios sin superficies reaccionantes, funcionando a la velocidad debida, dando la temperatura adecuada, respaldado esto por la firma del operador en la orden maestra y apoyándose en revisiones, comprobaciones y mantenimiento periódico que deben quedar documentados.

Los métodos de trabajo, el orden de las operaciones, el control ambiental, las precauciones de seguridad y contra la contaminación cruzada no sólo deben estar escritos, sino deben poder demostrar su cumplimiento.

La mano de obra debe ser calificada. Esto es, para no dejar la calidad del producto en manos de un novato, es necesario poseer para cada puesto diferente un plan de entrenamiento escrito con sus correspondientes exámenes prácticos y escritos.

Los programas computacionales deben cumplir con las funciones para las cuales fueron diseñados. Deben tener acceso restringido, modulo de teclado operacional, etc.

Las instalaciones deben estar diseñadas apropiadamente para facilitar el flujo de materiales, deben tener buena iluminación, y fabricadas con materiales que faciliten su limpieza para evitar cualquier tipo de contaminación.

En el control ambiental debe considerarse la limpieza de las áreas. Muchos agentes químicos son buenos limpiadores, pero no tienen buena actividad antimicrobiana, además no deben ser corrosivos, ni tóxicos, ser estables y tener una buena acción residual.

Cuando a pesar de todo lo anterior, el producto no resulta como se esperaba, se debe buscar la causa del problema, las posibles soluciones e implementarse el método para corregir la situación anómala. De todo ello debe quedar constancia escrita, por producto, en cada departamento. Así, la experiencia queda como parte de la Compañía y no de una persona que la olvida o se va del departamento y se lleva esa experiencia como propiedad personal. (4)

Hay 3 razones por lo que la Industria Farmacéutica esta concentrada en validar sus procesos.

1. Regulación gubernamental.
2. Aseguramiento de la calidad.
3. Reducción de costos.

Asegurar la calidad del producto es derivado del cuidado y atención de un número de factores, incluyendo: selección de los componentes de calidad y de los materiales, adecuar el producto, controlar el proceso a través y al final de la prueba. (6)

Cada producto tiene sus propias características, por lo tanto, requiere de pruebas especiales. Estas pruebas se realizan en las etapas críticas del proceso como son en la granulación y en la compresión. En términos generales, las pruebas requeridas para las formas farmacéuticas sólidas en un proceso de validación son: contenido de humedad (como granulado), uniformidad de contenido en las etapas de mezclado y como forma dosificada final, distribución del tamaño de partícula, dureza, desintegración, friabilidad, variación de peso, espesor. (7)

## **B. Tabletas.**

Los fármacos se administran con más frecuencia por vía oral, por medio de formas farmacéuticas sólidas como las tabletas. Los métodos utilizados para su producción en gran escala requieren otros materiales además de los componentes activos. Los excipientes se incluyen en las formulaciones para hacer más sencillo el manejo, mejorar el aspecto físico y la estabilidad y facilitar la liberación de la droga en la corriente sanguínea. Estos componentes supuestamente inertes, así como los métodos empleados en algunos casos, influyen sobre la absorción o la biodisponibilidad de las drogas. Por eso debe tenerse cuidado en la selección y evaluación de los excipientes y en los métodos de preparación para tener la seguridad de que los objetivos de la liberación de la droga y la eficiencia terapéutica de los componentes activos no disminuirán.

Las tabletas pueden definirse como formas farmacéuticas sólidas, que contienen fármacos, y que se preparan por métodos de compresión o de moldeado. Las tabletas siguen siendo una forma farmacéutica popular debido a las ventajas que ofrecen al fabricante; por ejemplo simplicidad y economía de la preparación, estabilidad y conveniencia para envasar, enviar y dispersar, y para el paciente; exactitud en la dosis, compactación, facilidad de transporte, sabor suave y facilidad de administración.

Con el objeto de que las sustancias medicinales, con diluyentes o sin ellos, puedan elaborarse en formas farmacéuticas sólidas con presión, utilizando un equipo adecuado, es necesario que el material, ya sea en polvo o en forma cristalina, posea determinadas características físicas. Éstas consisten en capacidad de fluir libremente, cohesividad y lubricación. (7)

La unidad mecánica básica de todos los equipos de compresión está constituida por un punzón inferior, que encaja en un molde matriz en el fondo, y un punzón superior, con una cabeza de la misma forma y dimensiones, que entra en la cavidad de la matriz en el tope después que ésta se llena con el material a comprimir. La tableta se forma por la presión aplicada sobre los punzones y después es eyectado de la matriz. El peso de la tableta está determinado por el volumen del material con el que se llena la cavidad de la matriz. Por eso, la capacidad de la granulación para fluir con libertad a la matriz es importante, para asegurar el llenado uniforme y el movimiento continuo de la granulación desde la fuente de alimentación o tolva. Si la granulación de la tableta no posee propiedades cohesivas, después de la compresión éste puede desmenuzarse y deshacerse al manipularlo. Como los punzones pueden moverse libremente dentro de la matriz y la tableta debe eyectarse con facilidad de las caras del punzón, el material debe tener cierto grado de lubricación que minimice la fricción y permita la remoción de los tabletas compactados.

El proceso de compactación de las tabletas tiene diferentes fases identificables. Cuando los polvos se comprimen (se reduce el volumen), el primer fenómeno es una consolidación de los polvos (empaquetamiento). Durante esta fase de consolidación las partículas de polvo adoptan un orden de empaque más eficiente. La Segunda fase del proceso de compactación es una deformación elástica o reversible. Si durante esta fase la fuerza se eliminara, el polvo podría retornar por completo y de manera eficiente al estado de empaque. La tercera fase de compactación es plástica o de deformación irreversible del lecho del polvo. Ésta es la fase del proceso de compactación, que es la más crítica para la formación de la tableta. Si se aplica demasiada fuerza al polvo, se producen fracturas por fragilidad. Si la fuerza se aplica con rapidez durante la relajación de la fuerza pueden aparecer desuniones y fracturas. (7)

Hay tres métodos generales para preparar tabletas: el de granulación húmeda, el de granulación seca y el de compresión directa.

*Granulación Húmeda.* El método más general y más ampliamente utilizado de preparación de tabletas es el método de granulación húmeda. Su popularidad se debe a la mayor probabilidad de que la granulación pueda hallar en este método todos los requerimientos físicos convenientes para la compresión de buenas tabletas. Sus principales desventajas son la cantidad de pasos involucrados, así como como el tiempo y el trabajo necesario para llevar a cabo el proceso. Los pasos del método húmedo comprenden el pesado, la mezcla, la granulación, el tamizado de la masa húmeda, el secado, el tamizado en seco, la lubricación y la compresión. Se mezclan bien el componente activo, el diluyente y el desintegrante. Las soluciones del agente aglutinante se agregan a los polvos mezclados con agitación. La masa del polvo se humedece con la solución aglutinante hasta que adquiera la consistencia de nieve húmeda o azúcar morena. Si la granulación se humedece demasiado, los gránulos pueden quedar duros; esto implicaría una presión considerable para formar las tabletas, que resultarían con una apariencia moteada. Si la mezcla del polvo no se humedece de manera suficiente y, como consecuencia de ello, los gránulos son demasiado blandos, éstos pueden disgregarse durante la lubricación y ocasionar dificultades en la compresión.

La granulación húmeda se impulsa con fuerza a través de una malla tamiz de medida de poro de 6 u 8. Para cantidades grandes, suelen utilizarse los diferentes molinos trituradores apropiados para tamizar sustancias húmedas.

El material proveniente del paso de molienda húmeda se coloca en grandes hojas de papel sobre bandejas de alambre de poca profundidad y se ponen en gabinetes de secado con una corriente de aire circulante y control termostático del calor.

Entre los nuevos métodos introducidos se destacan las secadoras de lecho fluido. En el secado de la granulación por fluidización, el material se suspende y se agita en una corriente de aire caliente mientras se mantiene la granulación en movimiento. En esta técnica se ha comprobado que son 15 veces más rápido que las secadoras de bandeja. Además de disminuir el tiempo de secado, el método del fluido tiene otras ventajas, como un mejor control de la temperatura de secado y la disminución en los costos de manipulación.

Después del secado, se reduce el tamaño de las partículas de la granulación, haciéndolas pasar por un tamiz de malla más pequeña. Después del tamizado en seco, el tamaño de los granulos tiende a ser más uniforme. Para esta operación, es de utilidad cualquiera de los molinos trituradores mencionados, con los tamices correspondientes.

Después de la granulación seca se agrega el lubricante en forma de polvo fino. En general es tamizado a través de una malla 60 o 100 para eliminar los grumos pequeños y aumentar el poder de cobertura del lubricante. Como se requiere que cada gránulo esté cubierto por el lubricante, éste se mezcla con la granulación de manera muy suave, preferentemente mediante una mezcladora con acción oscilante. (7)

*Granulación Seca.* Cuando los componentes de las tabletas son sensibles a la humedad o incapaces de soportar temperaturas elevadas durante el secado, o cuando los componentes de las tabletas poseen propiedades inherentes aglutinantes o cohesivas, puede utilizarse el "slugging" (golpeteo) para formar los gránulos. A este método se le denomina granulación seca, precompresión o doble compresión. Elimina varios pasos aunque incluye pesado, mezclado, precompresión, tamizado en seco, lubricación y compresión. Se mezclan el componente activo, el diluyente (si



se requiere) y parte del lubricante. Uno de los componentes, el ingrediente activo o el diluyente deben tener propiedades cohesivas. Cuando se utiliza esta granulaci3n, se hacen tabletas grandes debido a que los polvos finos fluyen mejor dentro de las cavidades grandes. Estas tabletas grandes son trituradas por medio de un molino triturador con la malla deseada. El lubricante remanente se agrega a la granulaci3n, se mezcla con suavidad y el material se compacta en tabletas. (7)

*Compresi3n Directa.* Como su nombre lo indica, la compresi3n directa consiste en compactar las tabletas de manera directa a partir del material en polvo sin modificaci3n de su naturaleza fisisica. Éste m3todo se reserva para un peque1o grupo de sustancias qu3micas cristalinas que tienen todas las caracterfsticas fisisicas necesarias para la formaci3n de una buena tableta. Este grupo incluye sustancias como sales de potasio (clorato, cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, permanganato), cloruro de amonio y metenamina. Estos materiales poseen propiedades cohesivas y de fluidizaci3n que hacen posible la compresi3n directa.

La compresi3n directa de los vehculos o excipientes debe tener buenas caracterfsticas de fluidez y compresibilidad. Estas propiedades son impartidas por pasos previos del procesamiento, como granulaci3n h3meda, el secado por rociado, la esferonizaci3n o la cristalizaci3n. Estos vehculos incluyen formas procesadas de la mayorfa de los diluyentes m3s comunes, como el fosfato dic3lcico dihidratado, fosfato tric3lcico, sulfato de calcio, lactosa anhidra, lactosa secada al rocio, almid3n pregelatinizado, az3car compresible, manitol y celulosa microcristalina. (7)

Adem3s del componente activo o terap3utico, las tabletas contienen una cantidad de materiales inertes conocidos como aditivos o excipientes. Estos pueden clasificarse de acuerdo a su papel en la tableta terminada. El primer grupo contiene aquellos materiales que contribuyen a impartir caracterfsticas de procesamiento y

compresión satisfactorias a la formulación: diluyentes, aglutinantes, deslizantes y lubricantes. El segundo grupo ayuda a brindar las características físicas deseadas a las tabletas terminadas. En este grupo están los desintegrantes, los colorantes, agentes saborizantes y edulcorantes y en el caso de las tabletas de liberación controlada, los polímeros o ceras, u otros materiales que retardan la disolución.

*Diluyentes.* Con frecuencia, la dosis única del componente activo es pequeña y la sustancia inerte se agrega para aumentar el volumen, con el propósito de que la tableta tenga un tamaño práctico para la compresión. Los diluyentes utilizados para este propósito son fosfato dicálcico, sulfato de calcio, lactosa, celulosa, caolín, manitol cloruro de sodio, almidón seco y azúcar en polvo. Ciertos diluyentes, como manitol, lactosa, sorbitol, sacarosa e inositol, cuando están presentes en cantidad suficiente, pueden impartir a algunas tabletas propiedades que les permiten desintegrarse en la boca al masticarlos, por lo que se les denominan tabletas masticables.

*Aglutinantes.* Los agentes utilizados para impartir cualidades cohesivas a los materiales en polvo se denominan aglutinantes o granuladores. Estas sustancias otorgan a las formulaciones de las tabletas una cohesividad que asegura que éstos permanezcan intactos después de la compresión, pero también mejoran las cualidades de libre flujo para las formulaciones de granúlos de la dureza y el tamaño deseado. Los materiales más comúnmente utilizados como aglutinantes son almidón, gelatina y azúcares como la sacarosa, la glucosa, la dextrosa, la melaza y la lactosa. Las gomas naturales o sintéticas, que han sido utilizadas incluyen goma arábica, alginato de sodio, musgo de Irlanda, goma panwar, goma ghatti, mucílago de vainas de isapol, carboximetilcelulosa, metilcelulosas, polivinilpirrolidona, Veegum y arabogalactano de alerce. Los materiales que no poseen cohesividad por sí mismos requieren un aglutinante más fuerte que los que sí la poseen. El agua y el alcohol no son aglutinantes en el verdadero sentido de la

palabra, aunque por su acción solvente sobre algunos componentes, como la lactosa, el almidón y la celulosa, cambian el material pulverizado a gránulos y la humedad residual retenida posibilita a los materiales adherirse entre sí cuando se les comprime.

*Lubricantes.* Los lubricantes cumplen varias funciones en el proceso de elaboración de las tabletas. Evitan la adhesión del material de las tabletas a la superficie de las matrices y los punzones, reducen la fricción entre las partículas, facilitan la eyección de las tabletas de la cavidad matriz y pueden mejorar la velocidad de flujo de la granulación de la tableta. Los lubricantes utilizados con más frecuencia son talco, estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido estéarico, aceites vegetales hidrogenados y polietilenglicol.

*Deslizantes.* Un deslizante es una sustancia que mejora las características del flujo de una mezcla de polvos. Estos materiales siempre se agregan en el estado seco justo antes de la compresión (es decir, durante el paso de la lubricación). El dióxido de silicio coloidal es el deslizante de uso más común.

*Desintegrantes.* Un desintegrante es una sustancia, o una mezcla de ellas, agregadas a un comprimido para facilitar su ruptura o desintegración después de su administración. Los componentes activos deben liberarse de la matriz de la tableta, tan eficientemente como sea posible, para permitir su rápida disolución. Los materiales que cumplen la función de desintegrantes han sido clasificados químicamente como almidones, arcillas, celulosas, alginas, gomas y polímeros con enlace cruzados.

*Colorantes.* Los colorantes en las tabletas no tienen otra función que mejorar la apariencia estética de la forma farmacéutica. El color ayuda al fabricante a controlar el producto durante su preparación y también es de utilidad para el usuario

como modo de reconocer. El método más común para agregar un colorante a la formulación de una tableta es disolverlo en la solución aglutinante antes del proceso de granulación.

*Saborizantes.* Además de la dulzura que puede ser conferida por el diluyente de la tableta masticable, por ejemplo manitol o lactosa, pueden incluirse agentes edulcorantes artificiales. Se ha visto que el Aspartame tiene aplicaciones para las formulaciones farmacéuticas. Además algunas tabletas requieren tener un saborizante para enmascarar algún sabor desagradable. Los edulcorantes diferentes del azúcar tienen la ventaja de reducir el volumen del producto, dada la cantidad de sacarosa necesaria para producir el mismo grado de dulzura. Como están presentes en pequeñas cantidades, no afectan en forma marcada las características físicas de la granulación de las tabletas. (7)

Los métodos de preparación y los componentes agregados se seleccionan para conferir a la fórmula de las tabletas las características físicas convenientes para la rápida compresión de éstos. Después de ella, los comprimidos deben tener ciertas propiedades adicionales, como aspecto, dureza, capacidad de desintegración, características de disolución apropiadas y uniformidad, las que también están influidas por el método de preparación y por los materiales agregados a la formulación.

*Dureza.* La resistencia de las tabletas a la abrasión, golpes o al movimiento dentro de acondicionado, almacenaje, transportación y manejo antes de su uso final depende de su dureza. La dureza para las tabletas se logra ajustando la presión de la tableteadora a la necesidad de cada producto a fabricar. Cada producto deberá tener un rango de valores para dureza. Los equipos que ayudan a medir la dureza de las tabletas son los durómetros.

**Friabilidad.** La friabilidad o resistencia a la abrasión, es la capacidad que tienen las tabletas de resistir las fuerzas tangenciales con escasa pérdida de sustancia. Durante la producción, el envasado, transporte y consumo, las tabletas constantemente chocan entre sí y ruedan, saltan, etc. por lo que éstas pueden despostillarse, partirse en dos o en varios fragmentos o laminarse. Mediante la determinación del desgaste por rodamiento y sacudida es posible calcular la abrasión. Se expresa en forma de porcentaje y se refiere al peso de la tableta.

**Espesor.** El espesor de las tabletas debe ser controlado durante la compresión. El espesor puede variar con un cambio de peso en la tableta, por una diferente densidad del granulado o por la velocidad de compresión. Es importante controlar el espesor, ya que en la etapa de acondicionado puede haber problemas con los materiales de empaque y con las máquinas llenadoras. El espesor se puede medir utilizando un vernier o un tornillo micrométrico.

**Peso.** El volumen de llenado en la cavidad de la matriz de la máquina de compresión, determina el peso de la tableta. La tableteadora se debe ajustar para que llene la cantidad requerida de polvo y obtener el peso deseado. El peso de la tableta es la cantidad de granulado el cual contiene la cantidad de ingrediente activo que se indica en el marbete. Para verificar constantemente el peso durante el proceso, se utilizan balanzas.

**Desintegración.** Esta prueba es una simulación del comportamiento de una tableta en el tracto digestivo. A pesar de que no se reconoce que no existe una relación directa de esta prueba con la acción in vivo, si nos dice en cuanto tiempo una tableta se desintegra en partículas y el principio activo queda disponible para actuar. Esta prueba se realiza en un desintegrador. (7)

### **C. Anticonceptivos Orales.**

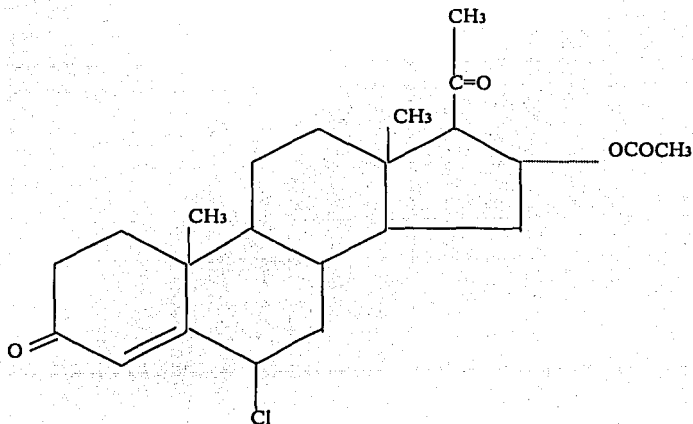
El mecanismo de acción de los anticonceptivos orales es impedir la ovulación, al tiempo que modifican el moco cervical y el endometrio. Estos anticonceptivos alteran la producción natural de estrógeno y progesterina en el organismo, con lo cual se suprime la hormona foliculoestimulante (FSH) y la hormona luteinizante (LH). Cuando la mujer toma la tableta, el cerebro no desencadena el aumento normal de FSH y LH necesario para que madure el folículo y se libere el óvulo. La tableta mantiene espeso el moco cervical para evitar la penetración de los espermatozoides. También hace que el endometrio no se engruese como normalmente lo hace; por ello, la implantación es improbable en caso de que ocurra la fecundación.

Los productos compuestos sólo por progesterina que se administran en forma continua por vía oral no contienen ningún estrógeno y la cantidad de progesterina es mucho menor que las empleadas en los productos combinados o secuenciales. La dosis es suficientemente pequeña como para no impedir la ovulación ni la menstruación en la mayoría de las mujeres, pero alcanza para actuar sobre el útero, cuello o capacitancia e impedir la concepción. Sin embargo, la eficacia es menor que la correspondiente a los productos combinados o secuenciales. (8)

El acetato de clormadinona es una progesterina que es usada primordialmente como un anticonceptivo oral. En dosis altas (2 a 5 mg/día) inhibe la ovulación, supresión del endometrio, reduce la capacitancia y altera el moco cervical. En dosis bajas (0.5 mg/día) su efecto es sólo sobre el moco cervical. (9)

**D. Acetato de Clormadinona.****Propiedades fisicoquímicas:**

Fórmula	Acetato de 6-cloro-17-hidroxy-pregna-4,6-diene-3,20-diona (C <sub>23</sub> H <sub>29</sub> ClO <sub>4</sub> )
Descripción	Polvo cristalino suave de color blanco a amarillo pálido, inodoro. Es estable a la luz y no es higroscópico.
Pto. de fusión	212 - 214 °C
Rotación específica	+6° en 1% CHCl <sub>3</sub>
UV max.	283.5 - 286 nm
Solubilidad	Muy soluble en cloroformo, ligeramente soluble en acetona, alcohol y éter. Prácticamente insoluble en agua. (10)
Acción Terapéutica	El Acetato de Clormadinona es un progestogeno que es usado primordialmente como un anticonceptivo oral.

**Formula Desarrollada:**

### **III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

El Acetato de Clormadinona es un principio activo que por sus características farmacológicas y acción terapéutica, es utilizado en la fabricación de tabletas como un anticonceptivo oral. Este medicamento será transferido tecnológicamente de otra compañía farmacéutica, por lo que será necesario validar todos los procesos que intervendrán directa e indirectamente en su manufactura, para asegurar así la elaboración de un medicamento seguro, puro, efectivo y de la calidad deseada.

En éste trabajo, se tratará únicamente la validación en las etapas críticas de la granulación por vía húmeda y de la compresión de las tabletas de Acetato de Clormadinona 5 mg.



#### **IV. OBJETIVO GENERAL.**

Obtener evidencia documentada para determinar los parámetros óptimos de operación en las etapas de granulación y compresión, en la validación del proceso del Acetato de Clormadinona 5 mg. tabs., en 3 lotes consecutivos como mínimo, para garantizar que la calidad final del producto será confiable lote a lote y dentro de las especificaciones establecidas para este producto.

#### **V. OBJETIVOS PARTICULARES.**

- A. Determinar el tiempo óptimo de mezclado en el mezclador en "V", mediante un muestreo representativo después de mezclarse el granudo a 3, 5 y 7 min. y evaluado por la prueba uniformidad de mezclado (contenido de Ac. de Clormadinona).
- B. Establecer límites de control para las pruebas de peso y dureza (individual y por promedio) en la etapa de compresión.
- C. Representar los resultados obtenidos de las etapas de granulación y compresión, por medio de gráficas y tablas que permitan visualizar el comportamiento a través del proceso.

**VI. HIPOTESIS.**

Estableciendo el tiempo óptimo de mezclado en la etapa de granulación por vía húmeda, y los límites de control en proceso (peso y dureza) en la etapa de compresión, durante la validación del Acetato de Clormadinona 5 mg. tabs., podremos fabricar lote a lote un medicamento seguro, puro, efectivo y de la calidad deseada.

## VII. MATERIAL Y MÉTODO.

### A. MATERIAL

#### 1. Equipo.

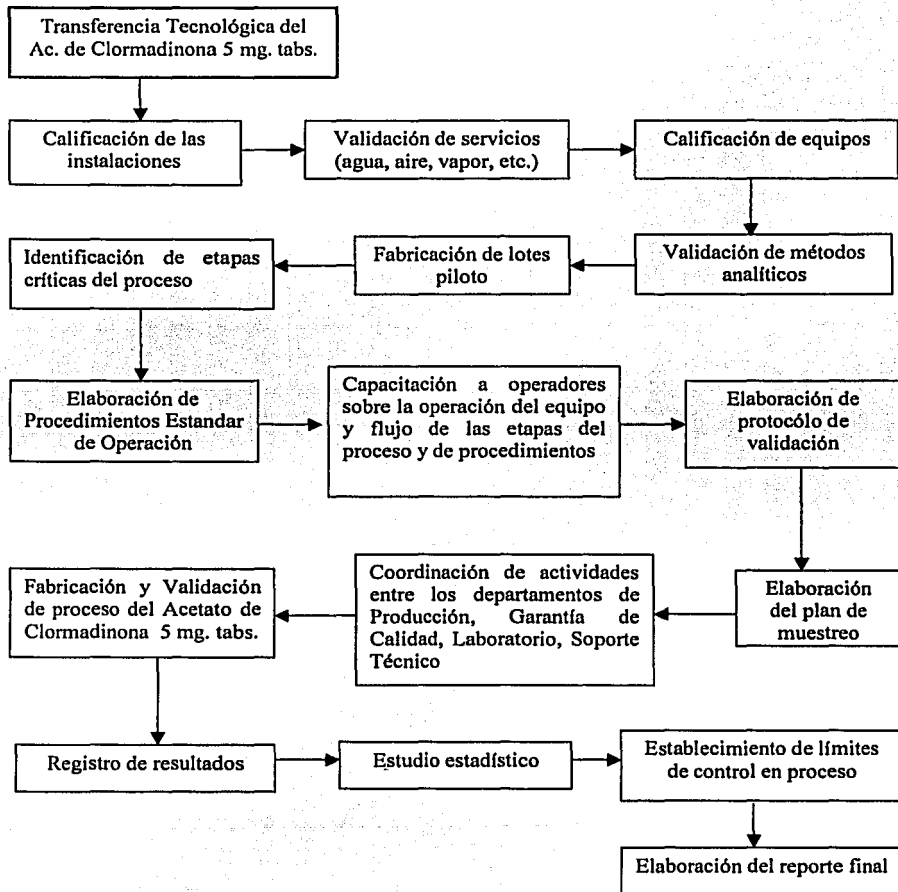
- a. Molino Oscilante Vector/Colton Mod. 542. Serie GR-211.
- b. Mezclador Collete. Modelo MPH200. Serie 96HPE02000297.
- c. Horno de Charolas O'Hara. Modelo D01. Serie 3185.
- d. Molino Fitz-Mill. Modelo. JT Homolloid. Serie 1508.
- e. Mezclador de Flujo Cruzado de Cuerpo "V" Patterson Kelley. Serie 96-18.
- f. Tableteadora Manesty BB-3B. Serie 23A169.
  - 1) Punzones Superiores Redondos, de 8 mm de diámetro, planos, biselados con línea bisectriz.
  - 2) Punzones Inferiores Redondos, de 8 mm de diámetro, planos, biselados.
  - 3) Matrices redondas de 8 mm de diámetro.

#### 2. Area de Anticonceptivos Orales.

Se utilizarán instalaciones dedicadas para la fabricación del Acetato. de Clormadinona 5 mg. tabs. en el área de Anticonceptivos Orales. Estas instalaciones cumplen con las medidas de seguridad para prevención de accidentes o enfermedades de trabajo, a fin de conservar la vida, salud e integridad física de los trabajadores, así como evitar cualquier posible deterioro al propio centro de trabajo y al ambiente.

## B. METODOLOGÍA

## DIAGRAMA DE FLUJO GENERAL



**B. METODOLOGÍA (continuación)**

1. Fabricar tres lotes de un producto formulado con Acetato de Clormadinona 5 mg. tabs. en el área de Anticonceptivos Orales.
2. Realizar el monitoreo de todos los parámetros relevantes del proceso de granulación y compresión para asegurar y documentar la consistencia y/o efectividad de las operaciones.
3. Determinar el tiempo óptimo de mezclado, realizando un perfil de mezclado en los tres lotes de validación. Evaluar la uniformidad de mezclado (contenido de Acetato de Clormadinona) a los 3, 5 y 7 min. de mezclado en 5 diferentes puntos del mezclador (Ver Diagrama 1). Estos tiempos se establecieron debido a que en la técnica de transferencia se establece un tiempo de mezclado de 5 min.
4. Evaluar la uniformidad a nivel de cuñetes para verificar la homogeneidad del principio activo hasta el final del proceso de granulación.

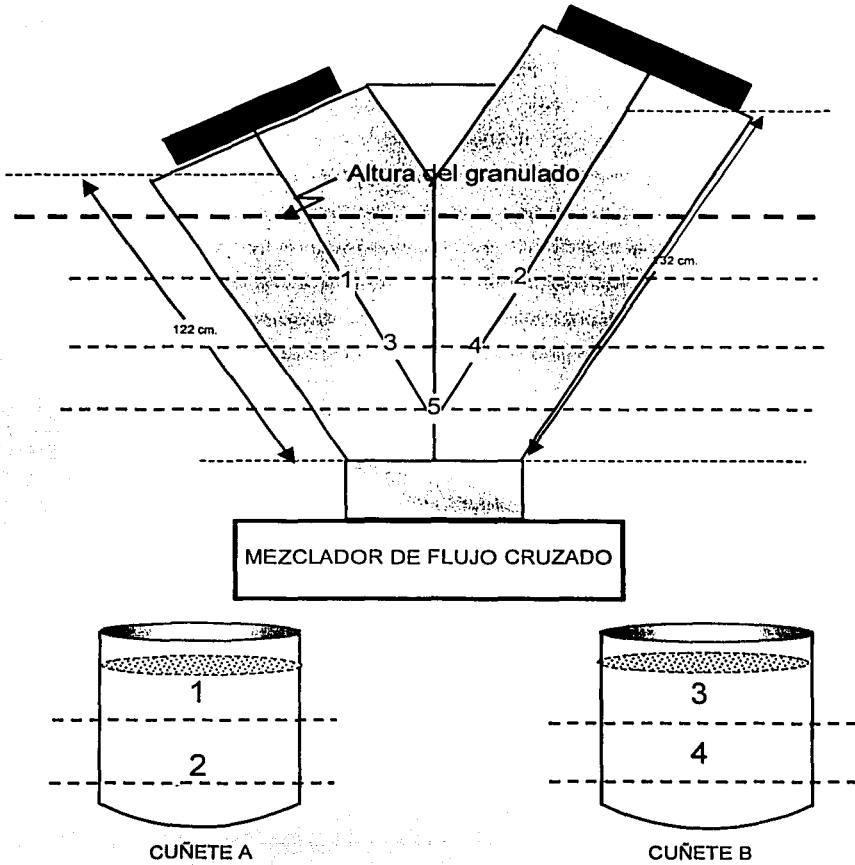
**Puntos de Muestreo en el Mezclador**

1. Centro Izq. 1/4 Profundidad del nivel Superior o altura del granulado.
2. Centro Der. 1/4 Profundidad del nivel Superior o altura del granulado.
3. Centro Izq. 2/4 Profundidad del nivel Superior o altura del granulado.
4. Centro Der. 2/4 Profundidad del nivel Superior o altura del granulado.
5. Centro Izq. 3/4 Profundidad del nivel Superior o altura del granulado.

**Puntos de Muestreo en los Cuñetes**

1. Cuñete A. 1/3 de Profundidad de la altura del granulado.
2. Cuñete A. 2/3 de Profundidad de la altura del granulado.
3. Cuñete B. 1/3 de Profundidad de la altura del granulado.
4. Cuñete B. 2/3 de Profundidad de la altura del granulado.

DIAGRAMA 1  
ACETATO DE CLORMADINONA 5 MG.TABS.  
DIAGRAMA DE MUESTREO



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

5. El método de muestreo es de abrir la tapa del mezclador, introducir la espada aprox. a los puntos que se marcan en el Diagrama 1, y con movimientos circulares recolectar la muestra para cada punto. Realizar la misma operación a los 2 cuñetes una vez descargado el granulado.
6. Realizar las pruebas de análisis de mallas, densidad aparente y compactada, e índice de fluidez al granulado para caracterizarlo.
7. Realizar un estudio estadístico en la etapa de compresión para determinar la variación del proceso, así como para establecer los límites de control en proceso (promedios e individuales) para las pruebas de peso y dureza. (11)
8. Este estudio de validación será realizado, conjuntamente entre los departamentos de Producción, Soporte Técnico y Garantía de Calidad, cumpliendo así con las políticas corporativas y lineamientos de Buenas Prácticas de Manufactura.
9. Asegurar un total apego a la técnica de manufactura, y cualquier desviación deberá ser documentada.
10. Coordinar la ejecución de actividades de la validación, con el personal involucrado.
11. Asegurar que las pruebas durante el proceso, sean realizadas y completadas para su aprobación.
12. Coordinar e interpretar la información de las pruebas.
13. Asegurar el uso de Procedimientos Estándar de Operación aprobados y vigentes en la compañía para la manufactura de los 3 lotes.
14. Asegurar que todo el personal responsable de la manufactura y validación del proceso de estos lotes, ha recibido adecuado entrenamiento sobre la operación del equipo, flujo de las etapas del proceso y los Procedimientos Estándar de Operación relacionados.
15. Asegurar que todo el equipo e instalaciones, que serán usados en la manufactura y validación del producto, estén apropiadamente calificados (IQ / OQ) y calibrados.

16. Asegurar que el método analítico de laboratorio para la determinación del acetato de Clormadinona este validado, en el cuál se incluya una evaluación de la precisión, linealidad, exactitud y especificidad, proporcionando una medida del comportamiento del método.
17. Las etapas del proceso a validar serán:

### FABRICACIÓN

- a. Tamizado/Mezclado de Excipientes
- b. Solución para Granulación
- c. Granulación Húmeda
- d. Tamizado
- e. Secado
- f. Molienda
- g. Mezclado final (Lubricación)
- h. Compresión

En la tabla 1 se muestra la formulación del Acetato de Clormadinona 5 mg./tabs.

**Tabla 1. Formulación del Acetato de Clormadinona.**

INGREDIENTES	CANTIDAD POR TABLETA (%)
Acetato de Clormadinona	2.9
Almidón de Maíz USP-NF	24.7
Lactosa Malla No. 200	65.3
Povidona K30	5.8
Estearato de Magnesio USP-NF	1.3
Alcohol Etilico USP-NF *	

\* Material Evaporado

El tamaño del lote será de 1,100,000 Tabs. El peso teórico será de 170 mg/tab.



## C. TÉCNICA DE MANUFACTURA.

### ACETATO DE CLORMADINONA 5 MG TABS.

#### INSTRUCCIONES GENERALES

#### 1. EQUIPO DE FABRICACIÓN

##### 1.1 Granulación

- Molino Oscilante Vector/Colton
- Mezclador Collette
- Mezclador de flujo cruzado
- Horno de charolas O'Hara
- Mallas: 8, 20 y placa 15210040
- Tamices No. 24 y 200
- Agitador Lightnin neumático
- Molino Fitz-Mill JT Homoloid

##### 1.2 Compresión

- Tableteadora Manesty BB-3B
- Punzones superiores redondos de 8.0 mm de diámetro, biselados con línea bisectriz.
- Punzones inferiores redondos de 8.0 mm de diámetro, biselados con logo.
- Matrices de 8.0 mm de diámetro.

**INSTRUCCIONES DE FABRICACIÓN****GRANULACIÓN.** (la granulación se realizará en 2 secciones A y B)

1. **TAMIZADO** (Sección A). La granulación se realizará en 2 secciones por capacidad de la mezcladora Collette.

1.1 Tamizar a través de molino oscilante, equipado con malla No. 20, los siguientes materiales:

ALMIDÓN DE MAÍZ USP-NF

PLASDONE K29-32 USP

LACTOSA MALLA

Recibir los materiales tamizados directamente en el tazón del granulador collette.

1.2 Tamizar manualmente por tamiz No. 24 y recibir directamente en el tazón del granulador collette el siguiente material:

ACETATO DE CLORMADINONA

1.3 Tamizar a través de molino oscilante, equipado con malla No. 20, el siguiente material:

LACTOSA MALLA 200

Recibir el material tamizado directamente en el tazón del granulador collette.

## 2. GRANULACIÓN

2.1 Mezclar los polvos durante 20 minutos en el granulador collette, en velocidad "1".

### SOLUCIÓN DE COLOR

2.2 Vaciar en un recipiente de acero inoxidable de capacidad adecuada:

AGUA PURIFICADA USP

2.3 Agregar a continuación y bajo agitación constante (utilizando agitador Lightning), el siguiente material:

COLOR AZUL No. 1 BRILLANTE FDC

Agitar durante 5 min.

2.4 Colocar en el tanque de suministro y bajo agitación constante (utilizando el agitador lightning), los siguientes materiales:

AGUA PURIFICADA USP.

SOLUCIÓN DE COLOR DEL PASO 2.3\*

\* Adicionar la solución de color a través de tamiz No. 200.

Agitar durante 10 minutos.

2.5 Filtrar a través de tamiz No. 200:

ALCOHOL ETILICO 96° USP-NF

recibir en un recipiente de acero inoxidable de capacidad adecuada.

2.6 Cambiar en el granulador a velocidad "2". Continuar el mezclado y adicionar mediante la bomba del granulador collette el siguiente material:

SOLUCIÓN DE COLOR DEL PASO 2.4

2.7 Una vez terminada de agregar la solución de color, colocar en el tanque de suministro, el alcohol etílico filtrado del paso 2.5.

Mantener las condiciones de operación y adicionar:

ALCOHOL ETILICO 96° USP-NF

2.8 Después de la adición anterior, continuar el mezclado bajo las mismas condiciones y mezclar 3 minutos más.

Parar el proceso, bajar el tazón y remover el polvo adherido al aspa del granulador y trasladar al área de secado.

3. TAMIZAR.

3.1 Pasar el granulado humedo por el molino oscilante equipado con malla No. 8

Recibir el granulado directamente en las charolas de secado, cubiertas con papel bond blanco.

Terminada la sección A, repetir los pasos 1 al 3 para la sección B

#### 4. . SECADO

4.1 Colocar en el tablero de control del horno la gráfica correspondiente con el nombre del producto, No. de lote y fecha.

4.2 Programar el horno de la siguiente manera:

Set Point (Temperatura de trabajo): 52.0°C

1er. Ciclo de Secado: 60 min.

REMOCIÓN: remover el granulado a la primera hora.

2do. Ciclo de Secado: 120 min

4.3 Secar cada una de las secciones, en un rango de temperatura de 50 - 55°C, hasta cumplir con la especificación de 2.0 - 3.0% para pérdida al secado.

4.4 Después del segundo ciclo de secado, tomar muestras de las charolas 1, 4, 8, 12, 16, y 24, mezclar manualmente durante 1 minuto y determinar la pérdida al secado (por duplicado).

Realizar la prueba de pérdida al secado usando analizador halogeno de humedad, bajo las siguientes condiciones: 10 g de granulado, a 110°C, durante 10 minutos.

4.5 Ya seco el granulado, dejar enfriar a temperatura ambiente y posteriormente colocar en cuñetes limpios, con bolsa de polietileno e identificados correctamente.

## 5. MOLIENDA

5.1 Pasar el granulado seco de las dos secciones por molino fitz-mill bajo las siguientes condiciones:

Rotor:	No. 1312-0480
Velocidad del molino:	Baja
Posición de las cuchillas:	Corte
Placa No.:	15210040

Durante la operación anterior, adicionar paulatinamente el siguiente material:

**ESTEARATO DE MAGNESIO USP-NF**

Recibir el granulado en cuñetes limpios con bolsa de polietileno e identificados correctamente.

## 6. MEZCLADO

6.1 Cargar el mezclador de flujo cruzado con el granulado del paso anterior y mezclar por 3,5 y 7 min. (Tomar las muestras correspondientes en cada intervalo de tiempo).

Descargar el granulado en cuñetes limpios con bolsa de polietileno e identificados correctamente.

6.2 Efectuar el muestreo correspondiente. Realizar una inspección física y determinar la pérdida por secado del granulado.

DETERMINACIÓN	ESPECIFICACIONES	RESULTADO
Descripción	Granulado de color azul, libre de partículas extrañas	_____
Pérdida por secado	2.0% - 3.0%	_____

## COMPRESIÓN

### 7. COMPRESIÓN

7.1 Arme la tableteadora Manesty BB-3B con los siguiente accesorios:

Punzones superiores: Redondos, de 8.0 mm de diámetro, planos, biselados, con línea bisectriz.

Punzones inferiores: Redondos, de 8.0 mm de diámetro, planos, biselados, con logo

Matrices: Redondas, de 8.0 mm de diámetro interno.

## 7.2 Comprimir dentro de los siguientes límites de control para peso y dureza:

		Peso Promedio (g)	Dureza Promedio (kp)
Límite Control Superior	5 tabs.	0.1760	6.40
Control Medio	5 tabs.	0.1700	5.35
Límite Control Inferior	5 tabs.	0.1640	4.30
Peso Teórico: 170 mg/tab		Peso IND. (g)	Dureza IND.(kp)
		0.157 – 0.183	3.0 - 7.7

## 7.3 Controles en proceso

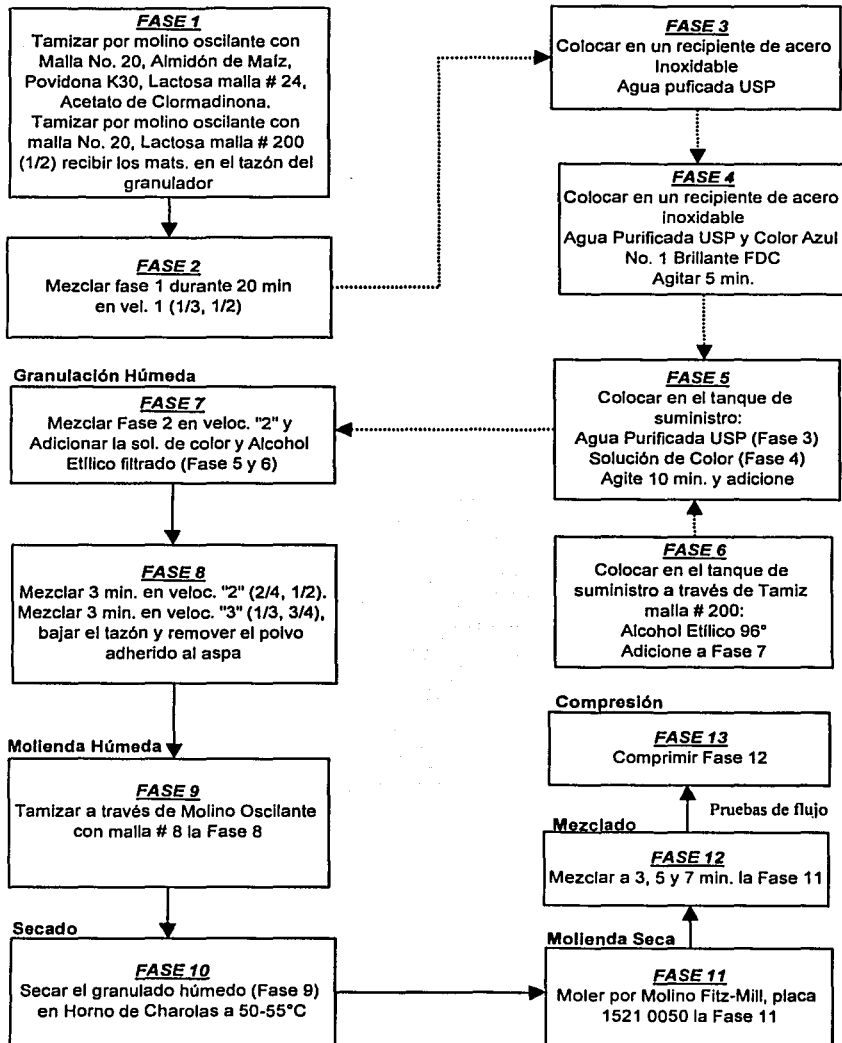
DETERMINACIÓN	FRECUENCIA	ESPECIFICACIONES
Descripción	Al inicio de la compresión	Tabletas redondas, planas, biseladas de color azul, con línea bisectriz.
Peso	Cada 30 min.	Ver punto 7.2
Dureza	Cada 30 min.	Ver punto 7.2
Laminación	Cada 2 hrs.	No deberá laminar ninguna tableta
Friabilidad	Cada 2 hrs.	No más de 1.0 %
Desintegración	Al inicio, medio y final	No más de 15 min.

7.4 Recibir las tabletas en tinetas limpias, taradas, con bolsa de polietileno y bien identificadas.

7.5 Almacenar el producto hasta su aprobación.



## DIAGRAMA DE FLUJO



## VIII. RESULTADOS

### **Granulación.**

Los datos colectados durante la preparación de la solución para granulación, demostraron un proceso consistente y uniforme. Este presentó una disolución homogénea de color, lista para la granulación.

Al finalizar la granulación húmeda del proceso, se obtuvo un granulado con una adecuada humectación y consistencia en las dos secciones de cada uno de los 3 lotes evaluados.

En la molienda húmeda, fue obtenido un granulado de apariencia (color) y tamaño homogéneo.

### **Secado.**

En este proceso se estableció un Set Point (temperatura establecida) de 52°C en los 3 lotes evaluados. Los tiempos totales de secado para el primero y segundo ciclo en cada sección fueron de 60 y 120 minutos respectivamente. Con estos tiempos fue cumplida satisfactoriamente la especificación de 2.0 – 3.0% para la prueba de pérdida al secado. (Tabla 2).

### **Mezclado**

Los datos obtenidos de densidad aparente y compactada, distribución del tamaño de partícula e índice de fluidez, se muestran en la Tabla 3, Gráfica 1 y 2.

Los resultados analíticos obtenidos después de completar cada uno de los tiempos de mezclado final establecidos (3, 5 y 7 min.), se muestran en la Tabla 4, Gráfica 3, 4, 5 y 6.

En la Tabla 5 y Gráfica 7, se muestran los resultados de Uniformidad de contenido a nivel de cuñetes.

### **Compresión.**

Se tomaron muestras al principio, medio y final del proceso, y también cada 30 minutos. El proceso de compresión de los 3 lotes evaluados, fue llevado a cabo a una velocidad promedio de 13.5 rpm, obteniendo también en promedio una cantidad de 53,460 tabs./hr. a un tiempo de proceso de 20 hrs. aproximadamente.

En la Tabla 6 se muestran los resultados de las pruebas físicas de las tabletas durante el proceso de compresión de los 3 lotes evaluados.

De la Gráfica 8 a la 13 se muestran los valores de la variación en proceso de peso y dureza por promedios de los 3 lotes en estudio.

### **Límites de Control en Proceso.**

Una muestra fue tomada cada 30 min. para realizar las pruebas físicas de peso y dureza individual a 5 tabletas. Se tomaron estos datos para realizar un estudio estadístico para determinar la variación y calcular los límites de control para este proceso. (Tablas 7, 8, 9 y 10).

### Límites de Control en Proceso para Promedios.

Los límites de control en proceso obtenidos del análisis estadístico realizado para peso y dureza promedio y la variación calculada en cada uno de los lotes fueron como sigue:

#### Peso.

El peso promedio obtenido de los tres lotes fue de 0.1702 g, sin embargo, para cálculos se utilizó el peso teórico de 0.1700 g y la máxima variación encontrada en los tres lotes evaluados fue de 3.5%.

Donde,  $\text{Peso Teórico} = 0.1700\text{g} \pm 3.5\% = 0.1700 \pm 0.0060\text{g}$

Límite de Control Superior (LCS<sub>x</sub>) = 0.1760 g

Control Medio (CM<sub>x</sub>) = 0.1700 g

Límite de Control Inferior (LCI<sub>x</sub>) = 0.1640 g

Límite de Control Superior p/rangos (LCS<sub>r</sub>) = 0.022 g

#### Dureza.

La dureza promedio obtenida de los tres lotes fue de 5.55 Kp, sin embargo para cálculos se utilizó el valor teórico de 5.35 Kp y la máxima variación encontrada en los tres lotes evaluados fue de 19.6%.

Donde, Dureza Teórica =  $5.35\text{Kp} \pm 19.6\% = 5.35\text{Kp} \pm 1.05\text{ Kp}$

$$\text{LCSx} = 6.40\text{ Kp}$$

$$\text{CMx} = 5.35\text{ Kp}$$

$$\text{LCIx} = 4.30\text{ Kp}$$

$$\text{LCSr} = 3.40\text{ Kp}$$

### Límites de Control de Proceso para Individuales

Los límites de control en proceso obtenidos del análisis estadístico realizado para peso y dureza individual y la variación calculada en cada uno de los lotes fueron como sigue:

#### Peso.

El peso promedio obtenido de los tres lotes fue de 0.1702g, sin embargo para cálculos se utilizó el peso teórico de 0.1700 g y la máxima variación encontrada en los tres lotes evaluados, que fue de 7.9%.

Donde, Peso Teórico =  $0.1700\text{g} \pm 7.9\% = 0.1700 \pm 0.0134\text{g}$

$$(0.1566 - 0.1834), \text{ redondeo} = 0.157 - 0.183$$

#### Dureza.

La dureza promedio obtenida de los tres lotes fue de 5.55Kp, sin embargo para cálculos se utilizó el valor teórico de 5.35Kp y la máxima variación encontrada en los tres lotes evaluados, que fue de 44.0%.

Donde. Valor Teórico =  $5.35 \pm 44.0\% = 5.35 \pm 2.35Kp$

(3.00 – 7.70), redondeo = 3.0 – 7.7 Kp

### **Pruebas Químicas en Proceso.**

De una muestra que abarcó el proceso de compresión completo y de muestras de inicio, medio y final del proceso, las tabletas fueron analizadas para : Ensayo, Uniformidad de la Dosis (Uniformidad de Contenido). Tabla 11, Gráfica 14.

### **Pruebas Químicas como Producto Terminado.**

Los resultados de Descripción, Identidad, Ensayo y Uniformidad de la Dosis, se muestran en la tabla 12.

TABLA 2

**ACETATO DE CLORMADINONA 5 MG. TABS.****RESULTADOS DE PÉRDIDA AL SECADO**

PÉRDIDA AL SECADO							
No. de Lote	1		2		3		
	Sección A	Sección B	Sección A	Sección B	Sección A	Sección B	
Tiempo de Secado	3.0 hrs	3.0 hrs	3.0 hrs	3.0 hrs	3.0 hrs	3.0 hrs	
Pérdida al Secado	En Proceso	2.5 %	2.6 %	2.7 %	2.5 %	2.6 %	2.7 %
	Mezcla Final	2.5 %		2.4 %		2.8 %	
Criterio de Aceptación : 2.0 % - 3.0 %							

TABLA 3

## ACETATO DE CLORMADINONA 5 MG. TABS.

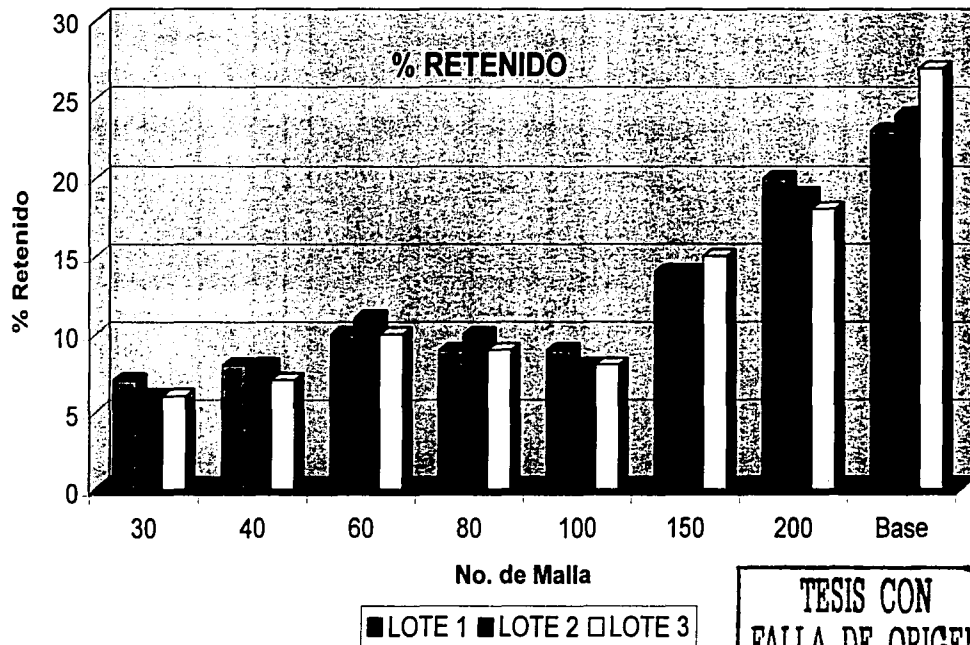
## CARACTERIZACIÓN FÍSICA EN GRANULADO

No. de Lote	Análisis de Mallas ( % retenido)								Densidad		Índice de Fluidéz (mm)
	30	40	60	80	100	150	200	Base	Aparente (g/ml)	Compactada (g/ml)	
1	7	8	10	9	9	14	20	23	0.711	0.856	18
2	6	8	11	10	8	14	19	24	0.694	0.833	18
3	6	7	10	9	8	15	18	27	0.709	0.863	18
PROMEDIO	6.3	7.7	10.3	9.3	8.3	14.3	19.0	24.7	0.703	0.845	18
Criterio de Aceptación	Para Información								Para Información	Para Información	
No. de Lote	Análisis de Mallas ( % acumulado)										
	30	40	60	80	100	150	200	Base			
1	7	15	25	34	43	57	77	100			
2	6	14	25	35	43	57	76	100			
3	6	13	23	32	40	55	73	100			
PROMEDIO	6.3	14.0	24.3	33.7	42.0	56.3	75.3	100.0			



## ACETATO DE CLORMADINONA 5 MG. TABS

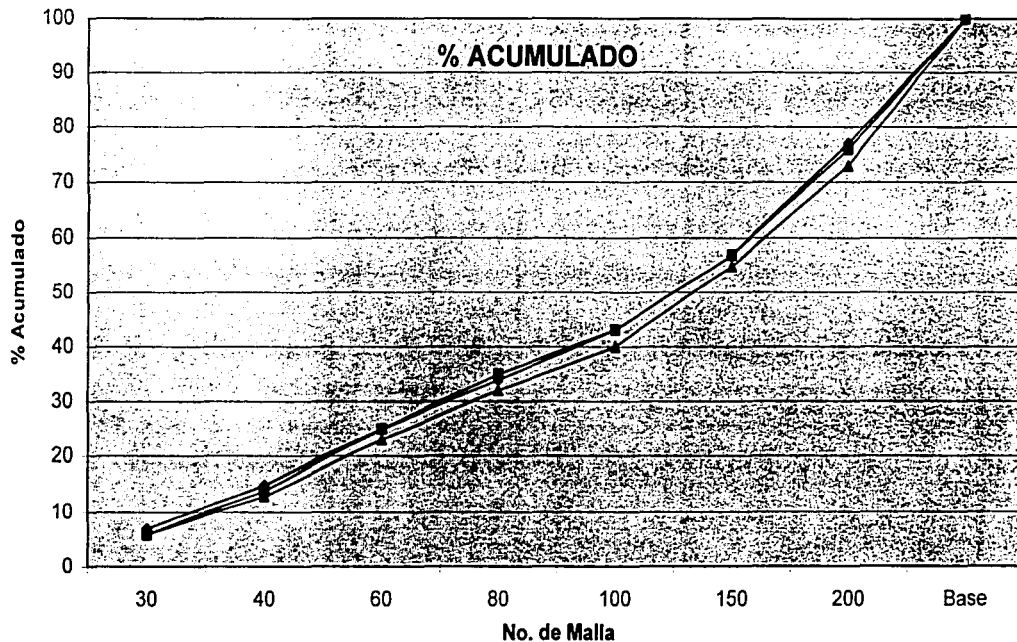
## DISTRIBUCIÓN DEL TAMAÑO DE PARTÍCULA



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## ACETATO DE CLORMADINONA 5 MG. TABS

DISTRIBUCIÓN DEL TAMAÑO DE PARTÍCULA



MEZCLADO FINAL

◆ LOTE 1    ■ LOTE 2    ▲ LOTE 3

**ACETATO DE CLORMADINONA 5 MG. TABS.****RESULTADOS DE UNIFORMIDAD DE CONTENIDO EN MEZCLADOR****% ACETATO DE CLORMADINONA ( 3 MIN. DE MEZCLADO)**

No. DE LOTE	PUNTOS DE MUESTREO					ESTADÍSTICA POR LOTE			
	1	2	3	4	5	Promedio	D E R	V. Bajo	V. Alto
1	98.9	95.7	96.2	98.2	93.7	96.5	2.1	93.7	98.9
2	99.3	101.9	101.4	102.3	104.4	101.9	1.8	99.3	104.4
3	97.5	97.5	96.7	98.9	98.3	97.8	0.9	96.7	98.9
ESTADÍSTICA POR PUNTOS DE MUESTREO	Promedio	98.6	98.4	98.1	99.8	98.8			
	D E R	0.29	4.46	3.75	2.90	7.66			
	V. Bajo	97.5	95.7	96.2	98.2	93.7			
	V. Alto	99.3	101.9	101.4	102.3	104.4			

V. Bajo = Valor Bajo  
V. Alto = Valor Alto

**% ACETATO DE CLORMADINONA ( 5 MIN. DE MEZCLADO)**

No. DE LOTE	PUNTOS DE MUESTREO					ESTADÍSTICA POR LOTE			
	1	2	3	4	5	Promedio	D E R	V. Bajo	V. Alto
1	95.9	96.5	99.7	93.5	96.4	96.4	2.3	93.5	99.7
2	98.9	99.3	101.8	100.0	102.8	100.6	1.7	98.9	102.8
3	100.4	98.6	100.9	98.6	98.8	99.5	1.1	98.6	100.9
ESTADÍSTICA POR PUNTOS DE MUESTREO	Promedio	98.4	98.1	100.8	97.4	99.3			
	D E R	2.33	1.48	1.05	3.51	3.25			
	V. Bajo	95.9	96.5	99.7	93.5	96.4			
	V. Alto	100.4	99.3	101.8	100.0	102.8			

**% ACETATO DE CLORMADINONA ( 7 MIN. DE MEZCLADO)**

No. DE LOTE	PUNTOS DE MUESTREO					ESTADÍSTICA POR LOTE			
	1	2	3	4	5	Promedio	D E R	V. Bajo	V. Alto
1	98.0	94.4	97.4	100.0	97.1	97.4	2.1	94.4	100.0
2	102.4	102.9	106.2	105.1	105.9	104.5	1.7	102.4	106.2
3	97.9	97.2	99.0	97.1	99.2	98.1	1.0	97.1	99.2
ESTADÍSTICA POR PUNTOS DE MUESTREO	Promedio	99.4	98.2	100.9	100.7	100.7			
	D E R	6.04	4.78	4.02	4.56	4.56			
	V. Bajo	97.9	94.4	97.4	97.1	97.1			
	V. Alto	102.4	102.9	106.2	105.1	105.9			

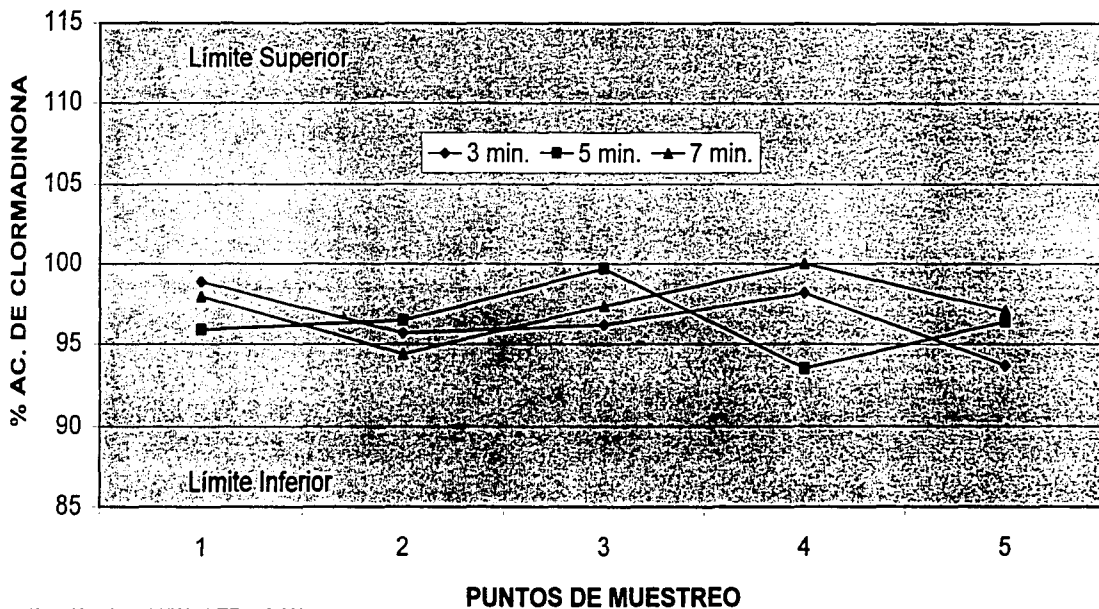
Criterio de Aceptación: 85% - 115% Ac. de Clormadinona

Desviación Estandar Relativa (D E R) : &lt; 6.0 %

## AC. DE CLORMADINONA 5 MG. TABS

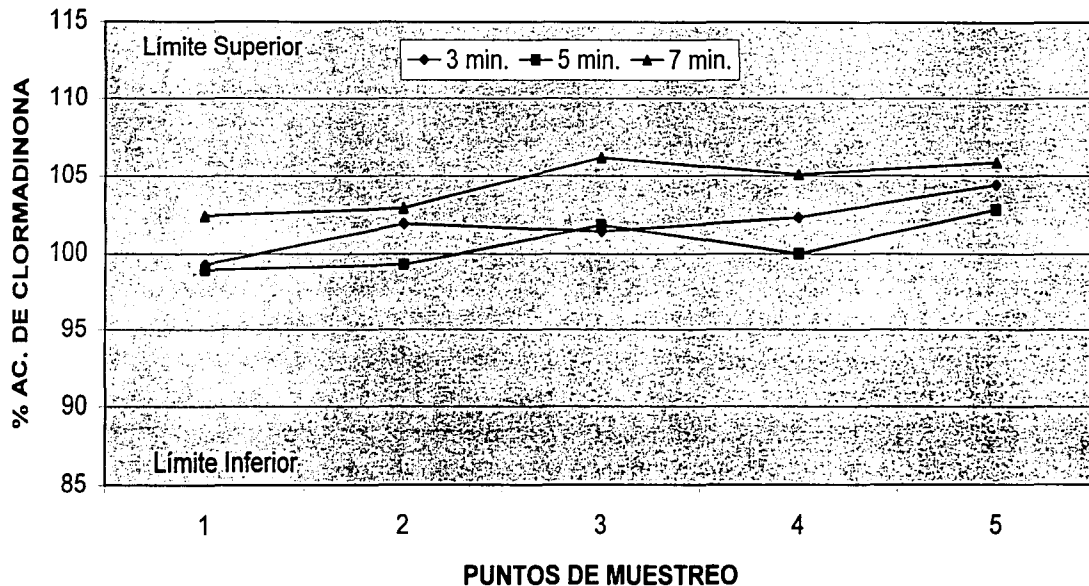
UNIFORMIDAD DE MEZCLADO

LOTE 1

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

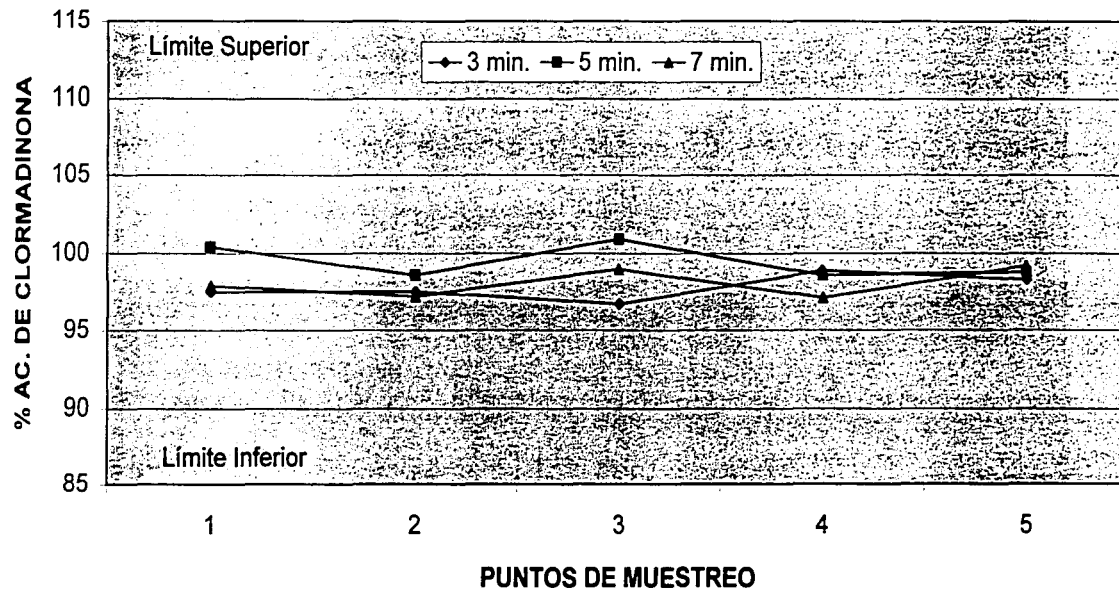
Especificación: 85 - 115%, DER &lt; 6.0%

## AC. DE CLORMADINONA 5 MG. TABS.

UNIFORMIDAD DE MEZCLADO  
LOTE 2TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Especificación: 85 - 115%, DER &lt; 6.0%

## AC. DE CLORMADINONA 5 MG. TABS.

UNIFORMIDAD DE MEZCLADO  
LOTE 3TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

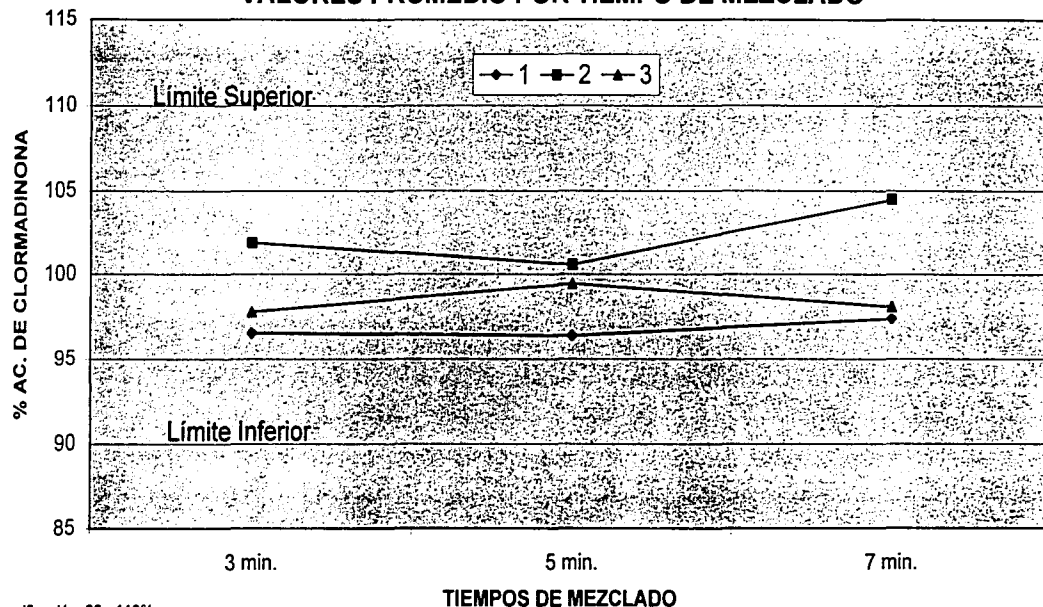
Especificación: 85 - 115%, DER &lt; 6.0%

## AC. DE CLORMADINONA 5 MG. TABS.

## UNIFORMIDAD DE MEZCLADO

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## VALORES PROMEDIO POR TIEMPO DE MEZCLADO



Especificación: 90 - 110%

TABLA 5

**ACETATO DE CLORMADINONA 5 MG. TABS.****RESULTADOS DE UNIFORMIDAD DE CONTENIDO EN CUÑETES**

% ACETATO DE CLORMADINONA ( CUÑETES)								
No. DE LOTE	PUNTOS DE MUESTREO				ESTADÍSTICA POR LOTE			
	1	2	3	4	Promedio	D E R	V. Bajo	V. Alto
1	95.3	95.4	94.3	98.1	95.8	1.7	94.3	94.3
2	101.5	104.4	101.2	104.2	102.8	1.7	101.2	104.4
3	97.6	97.7	96.4	98.1	97.5	0.8	96.4	96.4
ESTADÍSTICA POR PUNTOS DE MUESTREO	Promedio	98.4	99.9	97.8	101.2	V. Bajo = Valor Bajo V. Alto = Valor Alto		
	D E R	2.80	4.74	3.47	4.26			
	V. Bajo	95.3	95.4	94.3	98.1			
	V. Alto	101.5	104.4	101.2	104.2			

Criterio de Aceptación : 85% - 115% Ac. De Clormadinona

Desviación Estandar Relativa (D E R) : &lt; 6.0 %

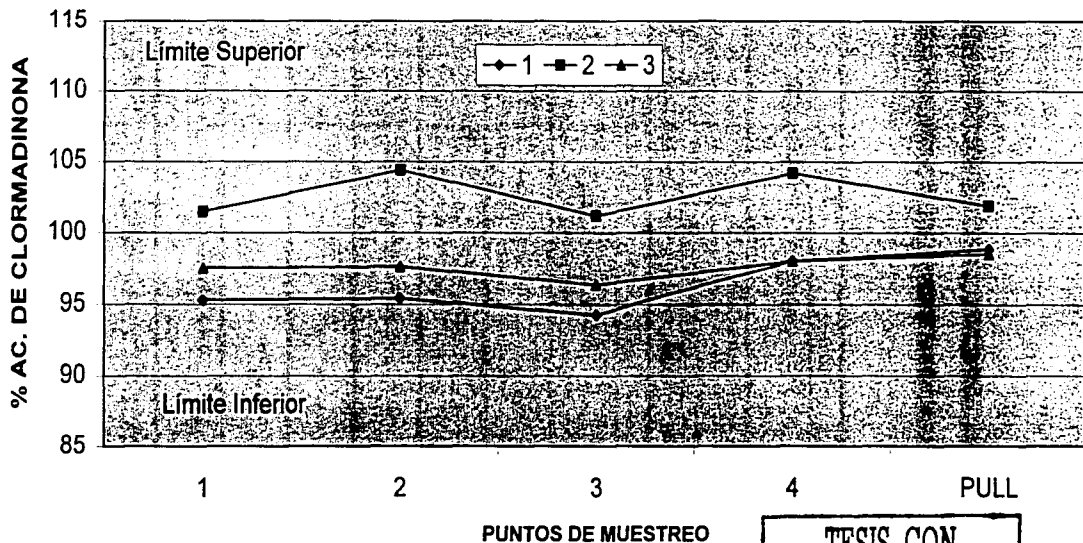
% ACETATO DE CLORMADINONA	
No. DE LOTE	MUESTRA GENERAL (CUÑETES)
1	98.9
2	101.9
3	98.6

Criterio de Aceptación :

Acetato de Clormadinona : 90% - 110%



## AC. DE CLORMADINONA 5 MG. TABS.

UNIFORMIDAD DE MEZCLADO  
CUÑETES

Criterio de Aceptación: 85 -115%, DER &lt; 6.0%

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

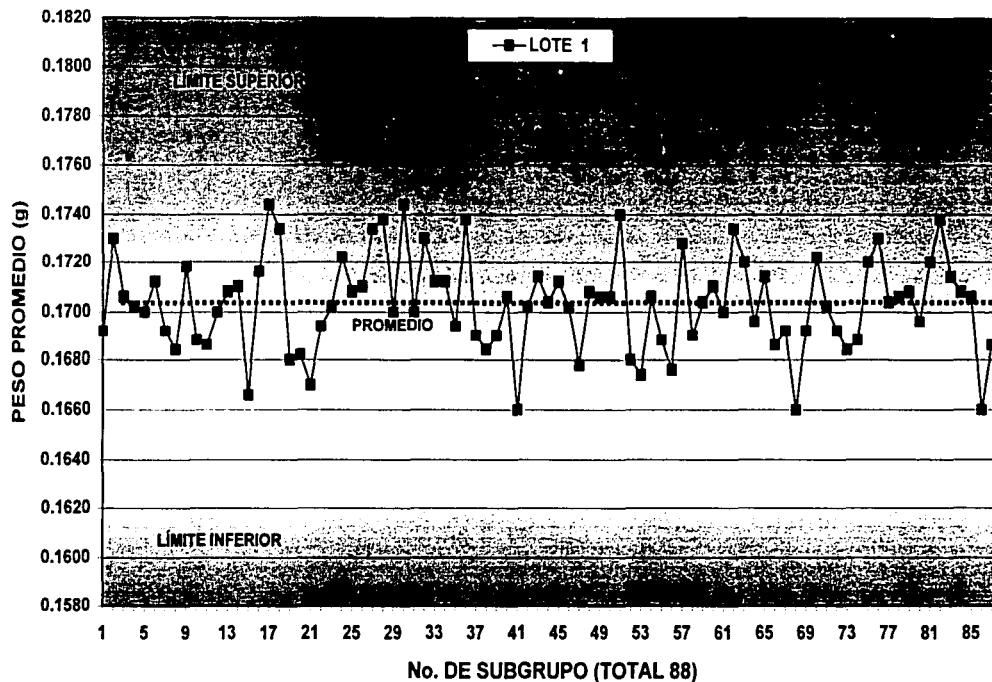
TABLA 6

**ACETATO DE CLORMADINONA 5 MG. TABS.  
RESULTADOS DE PRUEBAS FÍSICAS EN GRANEL**

PRUEBA	CRITERIO DE ACEPTACIÓN	ESTADÍSTICA	LOTES		
			1	2	3
Peso Promedio ( g )	0.160 - 0.180	Promedio	0.1703	0.1701	0.1702
		Valor Alto	0.1744	0.1740	0.1746
		Valor Bajo	0.1660	0.1652	0.1656
Dureza Promedio ( Kp )	3.6 - 7.1	Promedio	5.58	5.54	5.52
		Valor Alto	6.64	6.42	6.55
		Valor Bajo	4.52	4.64	4.67
Espesor ( mm )	Reporte resultado	Valor Alto	2.79	2.73	2.79
		Valor Bajo	2.50	2.60	2.48
Friabilidad ( % )	No más del 1.0%	Valor Alto	0.0	0.0	0.0
		Valor Bajo	0.0	0.0	0.0
Desintegración ( min )	No más de 15 min.	Valor Alto	3.5	4.0	4.9
		Valor Bajo	2.8	2.8	4.2

PRUEBA	CRITERIO DE ACEPTACIÓN	ESTADÍSTICA	1	2	3
Peso Individual	Reporte Resultado	V. Alto (g)	0.181	0.182	0.179
		V. Bajo (g)	0.159	0.160	0.158
Dureza Individual	Reporte Resultado	V. Alto (Kp)	7.54	7.33	7.54
		V. Bajo (Kp)	3.66	3.26	3.56

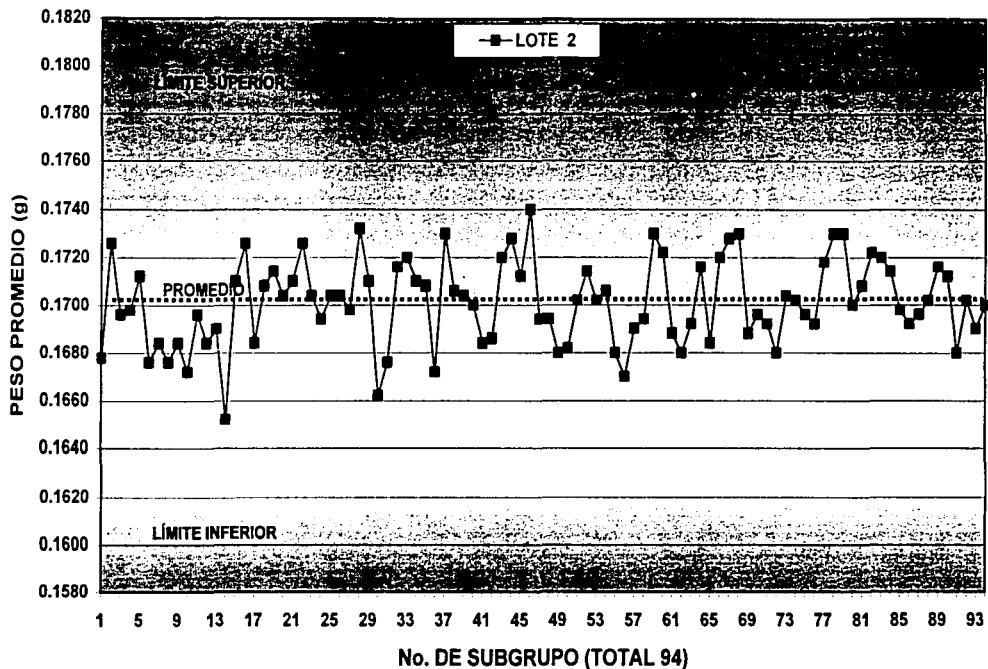
### AC. DE CLORMADINONA 5 MG. TABS. VARIACIÓN DE PESO POR PROMEDIOS



Especificación : 0.160 g - 0.180 g

TESIS CON  
FALTA DE ORIGEN

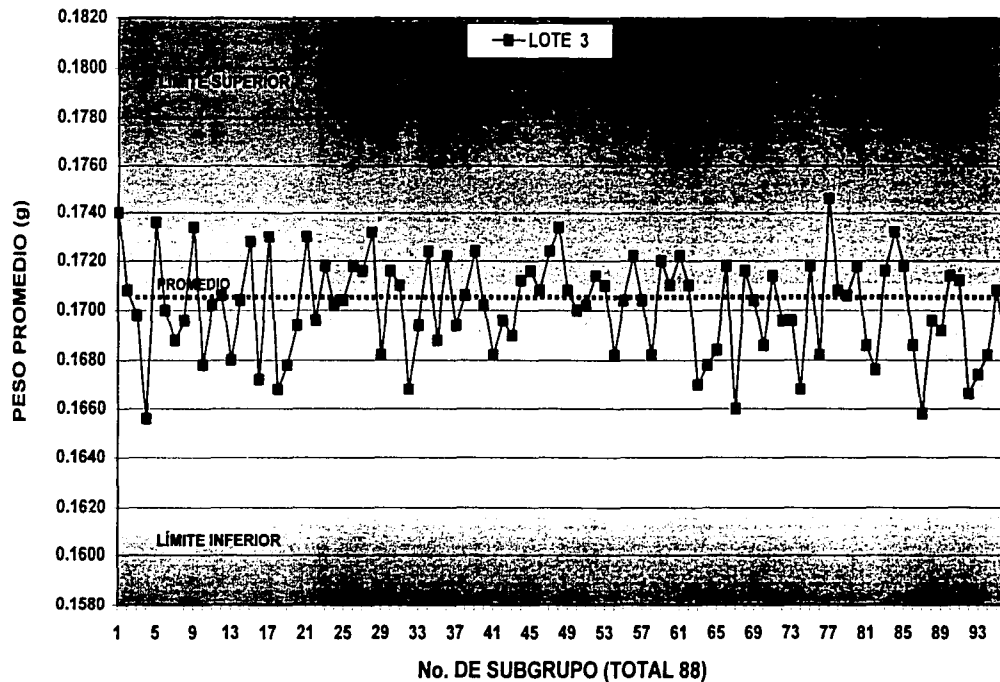
## AC. DE CLORMADINONA 5 MG. TABS. VARIACIÓN DE PESO POR PROMEDIOS



Especificación : 0.160 g - 0.180 g

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

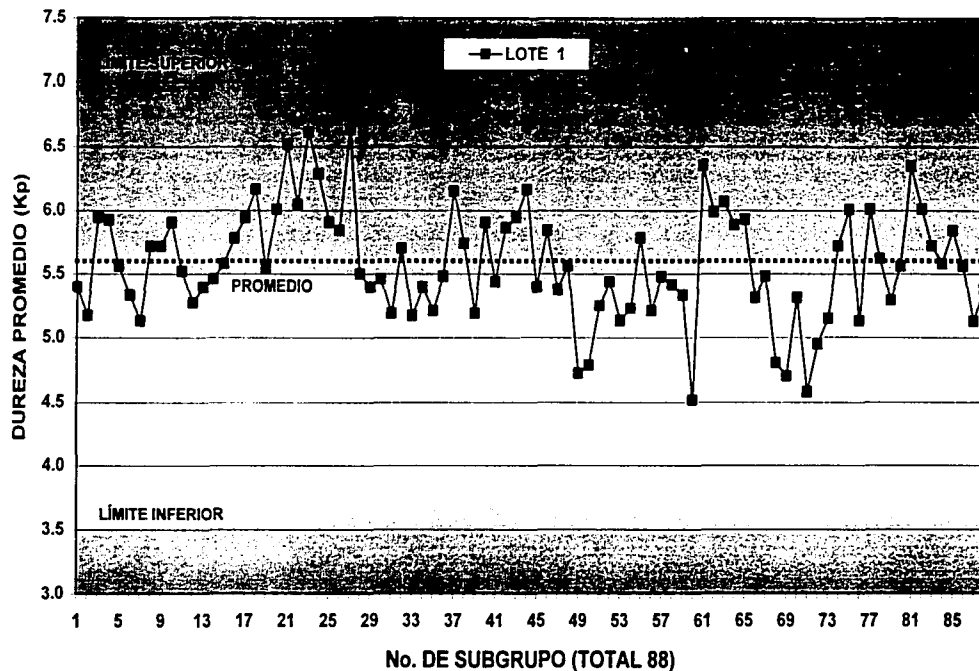
## AC. DE CLORMADINONA 5 MG. TABS. VARIACIÓN DE PESO POR PROMEDIOS



Especificación : 0.160 g - 0.180 g

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

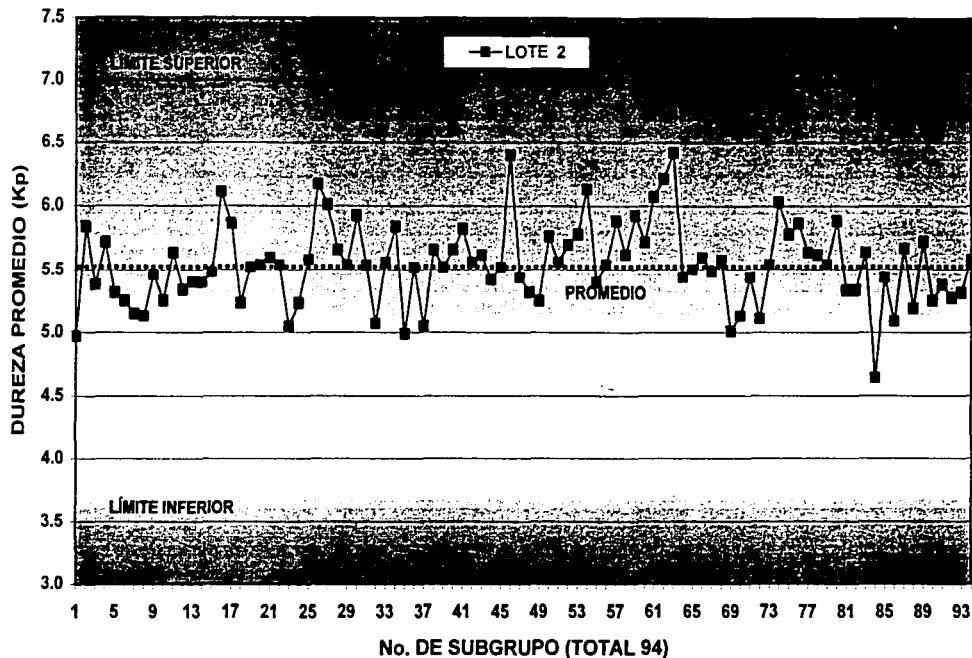
## AC. DE CLORMADINONA 5 MG. TABS. VARIACIÓN DE DUREZA POR PROMEDIOS



Especificación : 3.6 Kp - 7.1 Kp

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

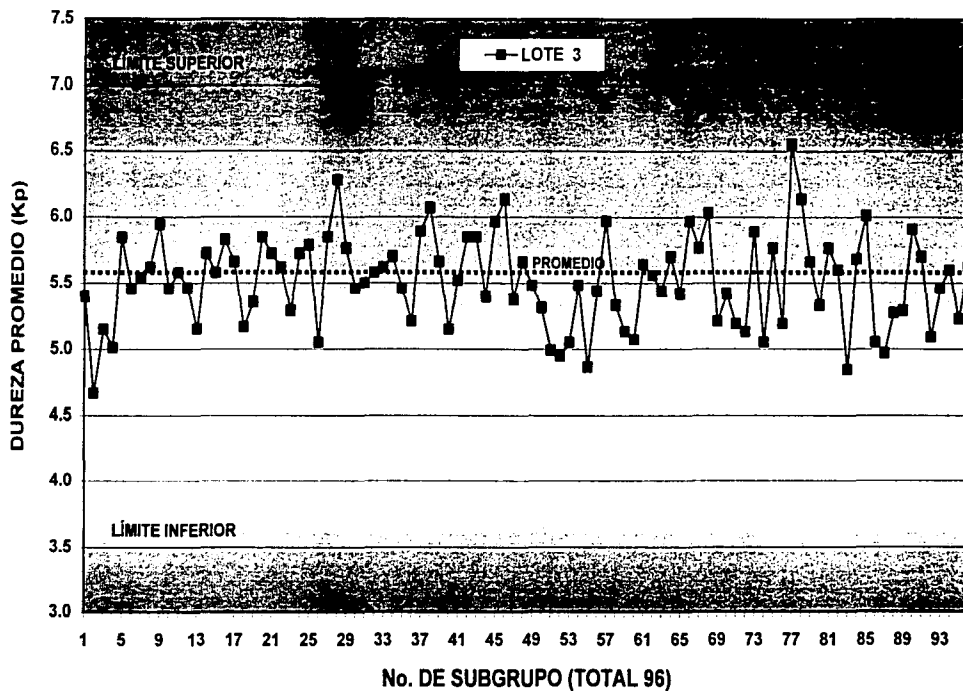
## AC. DE CLORMADINONA 5 MG. TABS. VARIACIÓN DE DUREZA POR PROMEDIOS



Especificación : 3.6 Kp - 7.1 Kp

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

### AC. DE CLORMADINONA 5 MG. TABS. VARIACIÓN DE DUREZA POR PROMEDIOS



Especificación : 3.6 Kp - 7.1 Kp

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



TABLA 7

## ACETATO DE CLORMADINONA 5 MG. TABS.

LIMITES DE CONTROL EN PROCESO

LOTE 1

Para promedios

PESO (g)

n	5
X	0.1703
V. max.	0.1744
V. min.	0.1660
R	0.0090
nA2	0.5770
nA2* R	0.0052
LCIx	0.1651
LCSx	0.1755

$$LCx = X \pm nA2 (R)$$

nD4	2.114
LCSr	0.0190

$$LCSr = nD4 (R)$$

DUREZA (Kp)

n	5
X	5.58
V. max.	6.64
V. min.	4.52
R	1.61
nA2	0.577
nA2* R	0.93
LCIx	4.65
LCSx	6.51

nD4	2.114
LCSr	3.40

Para Individuales

PESO (g)

n	5
X	0.1703
V. max.	0.181
V. min.	0.159
R	0.0090
nE2	1.29
nE2* R	0.0116
LCIi	0.1587
LCSI	0.1819

$$LCi = X \pm nE2 (R)$$

DUREZA (Kp)

n	5
X	5.58
V. max.	7.54
V. min.	3.66
R	1.61
nE2	1.29
nE2* R	2.08
LCIi	3.50
LCSI	7.66

n = Número de valores por sub-grupo

x = Gran media

R = Rango

V. max. = Valor máximo

V. min. = Valor mínimo

nA2, nD4, nE2 = Constantes Estadísticas

LCIx = Límite de Control Inferior para Promedios

LCSx = Límite de Control Superior para Promedios

LCIi = Límite de Control Inferior para individuales

LCSI = Límite de Control Superior para individuales

**TABLA 8**  
**ACETATO DE CLORMADINONA 5 MG. TABS.**  
**LIMITES DE CONTROL EN PROCESO**

**LOTE 2****Para promedios****PESO (g)**

n	5
X	0.1701
V. max.	0.1740
V. min.	0.1652
R	0.0094
nA2	0.5770
nA2* R	0.0054
LCIx	0.1647
LCSx	0.1755

$$LCx = X \pm nA2 (R)$$

nD4	2.114
LCSr	0.0198

$$LCSr = nD4 (R)$$

**DUREZA (Kp)**

n	5
X	5.54
V. max.	6.42
V. min.	4.64
R	1.86
nA2	0.577
nA2* R	1.07
LCIx	4.47
LCSx	6.61

nD4	2.114
LCSr	3.94

**Para Individuales****PESO (g)**

n	5
X	0.1701
V. max.	0.1820
V. min.	0.1600
R	0.0094
nE2	1.29
nE2* R	0.0121
LCII	0.1580
LCSI	0.1822

$$LCI = X \pm nE2 (R)$$

**DUREZA (Kp)**

n	5
X	5.54
V. max.	7.33
V. min.	3.26
R	1.86
nE2	1.29
nE2* R	2.40
LCII	3.14
LCSI	7.94

n = Número de valores por sub-grupo

x = Gran media

R = Rango

V. max. = Valor máximo

V. min. = Valor mínimo

nA2, nD4, nE2 = Constantes Estadísticas

LCIx = Límite de Control Inferior para Promedios

LCSx = Límite de Control Superior para Promedios

LCII = Límite de Control Inferior para Individuales

LCSI = Límite de Control Superior para Individuales

TABLA 9

## ACETATO DE CLORMADINONA 5 MG. TABS.

LIMITES DE CONTROL EN PROCESO

LOTE 3

Para promedios

PESO (g)

n	5
X	0.1702
V. max.	0.1746
V. min.	0.1656
R	0.0104
nA2	0.5770
nA2* R	0.0060
LCIx	0.1642
LCSx	0.1762

$$LCx = X \pm nA2 (R)$$

nD4	2.114
LCSr	0.022

$$LCSr = nD4 (R)$$

DUREZA (Kp)

n	5
X	5.52
V. max.	6.55
V. min.	4.67
R	1.88
nA2	0.577
nA2* R	1.09
LCIx	4.44
LCSx	6.60

nD4	2.114
LCSr	3.04

Para Individuales

PESO (g)

n	5
X	0.1702
V. max.	0.1790
V. min.	0.1580
R	0.0104
nE2	1.29
nE2* R	0.0135
LCII	0.1567
LCSI	0.1837

$$LCi = X \pm nE2 (R)$$

DUREZA (Kp)

n	5
X	5.52
V. max.	7.54
V. min.	3.56
R	1.88
nE2	1.29
nE2* R	2.43
LCII	3.09
LCSI	7.95

n = Número de valores por sub-grupo

x = Gran media

R = Rango

V. max. = Valor máximo

V. min. = Valor mínimo

nA2, nD4, nE2 = Constantes Estadísticas

LCIx = Límite de Control Inferior para Promedios

LCSx = Límite de Control Superior para Promedios

LCII = Límite de Control Inferior para Individuales

LCSI = Límite de Control Superior para Individuales

TABLA 10

**ACETATO DE CLORMADINONA 5 MG. TABS.****LIMITES DE CONTROL EN PROCESO**

( PESO y DUREZA )

**PROMEDIOS**

LIMITES DE CONTROL	PESO		
	No. de Lote		
	1	2	3
LCSx	0.1755 g	0.1755 g	0.1762 g
X	0.1703 g	0.1701 g	0.1702 g
LCIx	0.1651 g	0.1647 g	0.1642 g
LCSr	0.019 g	0.020 g	0.022 g
VARIACIÓN	± 3.1 %	± 3.2 %	± 3.5 %

**INDIVIDUALES**

LIMITES DE CONTROL	PESO		
	No. de Lote		
	1	2	3
LCSi	0.1819 g	0.1822 g	0.1837 g
X	0.1703 g	0.1701 g	0.1702 g
LCIi	0.1587 g	0.1580 g	0.1567 g
VARIACIÓN	± 6.8 %	± 7.1 %	± 7.9 %

LIMITES DE CONTROL	DUREZA		
	No. de Lote		
	1	2	3
LCSx	6.51	6.61	6.6
X	5.58	5.54	5.52
LCIx	4.65	4.47	4.44
LCSr	3.4	3.94	3.04
VARIACIÓN	± 16.7 %	± 19.3 %	± 19.6 %

LIMITES DE CONTROL	DUREZA		
	No. de Lote		
	1	2	3
LCSi	7.66	7.94	7.95
X	5.58	5.54	5.52
LCIi	3.5	3.14	3.09
VARIACIÓN	± 37.3 %	± 43.3 %	± 44.0 %

LCSx = Limite de control superior para promedios

X = Gran Media

LCIx = Limite de control inferior para promedios

LCSi = Limite de control superior para individuales

X = Gran Media

LCIi = Limite de control inferior para individuales

TABLA 11

## ACETATO DE CLORMADINONA 5 MG. TABS.

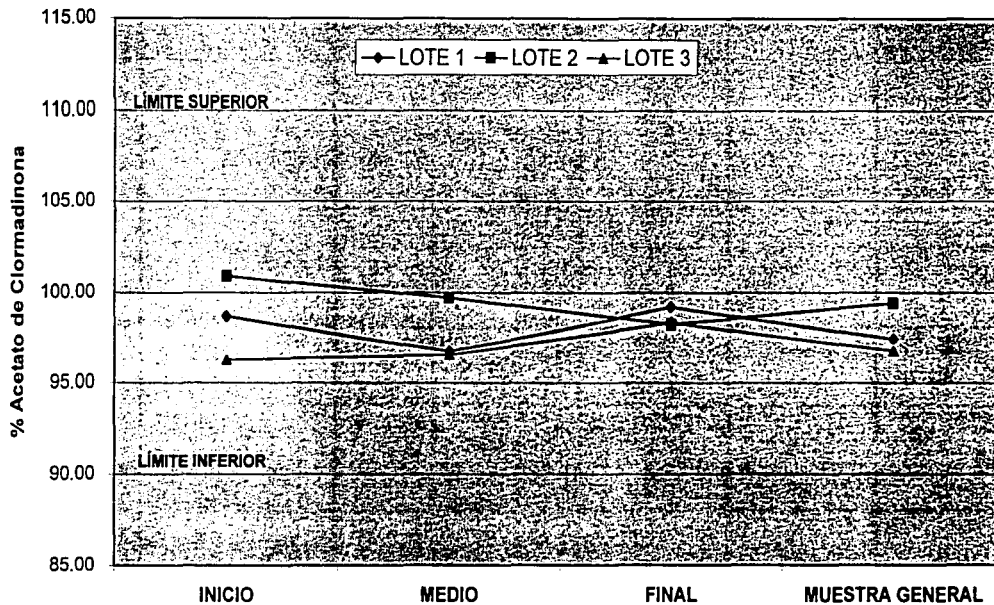
RESULTADOS DE ANÁLISIS QUÍMICO EN GRANEL  
(PROCESO DE COMPRESIÓN)

% ACETATO DE CLORMADINONA						
PRUEBA	CRITERIO DE ACEPTACIÓN	MUESTRA		LOTES		
				1	2	3
ENSAYO	90% - 110 %	INICIO		98.7	100.9	96.3
		MEDIO		96.8	99.7	96.6
		FINAL		99.2	98.3	98.4
		MUESTRA GENERAL		97.5	99.4	96.8
UNIF. DE LA DOSIS (Unif. de Contenido)	85% - 115 % DER: NO MAS DE 6%	INICIO	Valor Alto	100.8	103.8	100.9
			Valor Bajo	92.9	99.0	89.4
			D E R	2.8	2.0	3.7
		MEDIO	Valor Alto	101.3	105.2	100.6
			Valor Bajo	95.6	99.2	92.0
			D E R	1.8	1.8	2.7
		FINAL	Valor Alto	100.8	103.4	105.4
			Valor Bajo	92.9	93.4	92.1
			D E R	2.9	3.3	4.1
		MUESTRA GENERAL	Valor Alto	98.6	102.7	103.6
			Valor Bajo	92.3	96.9	93.5
			D E R	2.2	1.7	2.8

DER = Desviación Estandar Relativa

## ACETATO DE CLORMADINONA 5 MG. TABS. ANÁLISIS DE ENSAYO EN PROCESO DE COMPRESIÓN

### Contenido de Ac. de Clormadinona por Etapa/Lote



Criterio de Aceptación: 90.0% - 110.0%

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

TABLA 12

**ACETATO DE CLORMADINONA 5 MG. TABS.**  
**RESULTADOS DE ANÁLISIS QUÍMICO EN PRODUCTO TERMINADO**

PRODUCTO TERMINADO				
PRUEBA	CRITERIO DE ACEPTACIÓN	LOTES		
		1	2	3
DESCRIPCIÓN	Tabletas redondas, planas, biseladas de color azul con una línea bisectriz en una de las caras. Ninguna debe presentar aspecto laminado	Conforme	Conforme	Conforme
ENSAYO DE IDENTIDAD (CLAR)	El tiempo de retención de la muestra, es similar al tiempo de retención del estándar	Conforme	Conforme	Conforme
VALORACIÓN DE ACETATO DE CLORMADINONA (CLAR)	90.0% - 110.0% de la cantidad teórica indicada en el marbete.	97.5	99.4	96.8
UNIFORMIDAD DE CONTENIDO (CLAR)	85.0% - 115.0% DER < 6.0%	92.3 - 98.6 2.2	96.9 - 102.7 1.7	93.5 - 103.6 2.8

CLAR : Cromatografía de Líquidos de Alta Resolución

DER : Desviación Estandar Relativa

## **IX. DISCUSION DE RESULTADOS**

El tamaño del lote de Acetato de Clormadinona 5 mg. tabs. fue de 187 kg. = 1,100,000 tabs., fabricado de acuerdo con Buenas Prácticas de Manufactura Actuales.

Los materiales requeridos en la técnica de manufactura, fueron analizados y cumplieron con las especificaciones establecidas para el producto.

### **Granulación.**

El proceso de ganulación demostró un proceso consistente y uniforme. Al finalizar esta fase del proceso, se obtuvo un granulado con una adecuada humectación y consistencia en las dos secciones de cada uno de los 3 lotes evaluados.

### **Secado.**

El tiempo de estabilización de la temperatura en cada ciclo de secado fue de 10 min aproximadamente, y una vez alcanzada la temperatura requerida ésta se mantuvo dentro de la especificación de 50°C – 55°C. Asimismo, la variación observada de la temperatura fue de  $\pm 2.0^\circ\text{C}$  aproximadamente del Set Point establecido de 52°C.

Es importante mencionar, que las temperaturas máximas monitoreadas en los procesos de secado, no rebasaron el límite superior de 55°C.

Es importante señalar, que todos los parámetros de operación monitoreados siempre estuvieron dentro de los rangos y valores nominales establecidos para cada uno de ellos en los tres lotes considerados para la validación de proceso.

Los resultados obtenidos en la determinación de pérdida al secado, se mantuvieron alrededor de 2.5 – 2.7% y como mezcla final la fructuación fue de 2.4 – 2.8%. Todos los valores cumplieron con la especificación correspondiente.



Cabe comentar, que los resultados de pérdida al secado en proceso fueron similares a los datos obtenidos como mezcla final. Lo anterior demuestra la confiabilidad de la prueba en este proceso. Así mismo, los datos de pérdida al secado demostraron consistencia en términos de período de tiempo requerido para cumplir con el criterio de aceptación correspondiente.

### **Molienda.**

Durante este proceso, las condiciones de operación manejadas fueron adecuadas, de acuerdo a los resultados obtenidos de las pruebas físicas y químicas en granulado y a la variación observada en las pruebas de peso y dureza durante el proceso de compresión.

### **Mezclado Final**

Los datos obtenidos de densidad aparente y compactada, distribución del tamaño de partícula, e índice de fluidez, mostraron valores similares entre los lotes, lo cual es indicativo de la reproducibilidad y uniformidad física obtenida en el proceso de granulación. Estas pruebas no se realizan rutinariamente en la producción regular de lotes, forman parte de las pruebas de validación a fin de caracterizar el granulado y sólo son realizadas con fines informativos.

Los resultados analíticos obtenidos, cumplieron con el criterio de aceptación para Uniformidad de Contenido (85.0% - 115.0% y Desviación Estándar Relativa de 6.0%), en las diferentes muestras evaluadas de cada uno de los tres lotes considerados para este estudio.

Es importante mencionar, que los puntos que presentaron una menor dispersión entre los tres lotes, fueron los evaluados a los 7 minutos. Por consiguiente el tiempo óptimo de mezclado final es establecido a los 7 minutos, a una velocidad de 13.5 rpm.

Finalmente, se observó que después de ser descargado el granulado en cuñetes, no se afectó la homogeneidad del principio activo por esta operación, ya que los resultados obtenidos fueron muy similares en ambas muestras tanto del mezclador (7 min.) como en cuñetes.

#### **Compresión.**

Se encontró que todos los parámetros físicos evaluados cumplieron satisfactoriamente con los criterios de aceptación establecidos para este producto.

#### **Peso Promedio.**

Como se observa en los resultados, los valores promedio encontrados cumplieron con los límites establecidos (0.160g – 0.180g). Asimismo se considera que hubo consistencia en terminos de variación observada en los tres lotes evaluados, dado que los valores máximos y mínimos fueron muy similares entre estos lotes.

#### **Dureza Promedio.**

Los valores promedio de dureza obtenidos en los tres lotes evaluados, cumplieron aceptablemente con las especificaciones correspondientes de 3.6 – 7.1 Kp. De igual forma, que para la prueba de peso, también hubo consistencia en terminos de variación encontrada.

#### **Desintegración.**

Los resultados estuvieron dentro del criterio establecido de: No más de 15 min., variando de 2.8 – 4.9 min. aproximadamente.

Espesor.

Los valores obtenidos para esta prueba, resultaron muy similares entre si. Este parámetro fue realizado sólo con fines informativos.

Friabilidad.

Resultados satisfactorios de friabilidad fueron obtenidos y cumplieron satisfactoriamente con el criterio de: No más de 1.0%. Los valores de friabilidad fueron de 0.0% en los tres lotes evaluados.

Apariencia de tabletas.

Fue encontrada aceptable por Aseguramiento de Calidad, de acuerdo a los reportes de inspección del producto a granel en los tres lotes incluidos en este estudio.

Peso y Dureza Individual.

Basandose en los datos recopilados, la dispersión de valores individuales fue muy similar para ambas pruebas (peso y dureza) en los tres lotes. Lo anterior es indicativo de la consistencia y reproducibilidad en el proceso de compresión, obtenidas con las condiciones de operación establecidas para este proceso.

Considerando los datos colectados para la validación de proceso de lotes, se determinó que hubo consistencia y reproducibilidad en términos de atributos físicos.

**Pruebas Químicas en Proceso.****Ensayo.**

Los resultados cumplieron con el criterio de aceptación establecido de 90.0% - 110% para Acetato de Cormadinona. Diferencias no significativas fueron observadas en los resultados de ensayo de los tres lotes evaluados.

**Uniformidad de la Dosis (Uniformidad de Contenido).**

Los resultados de las 10 tabletas analizadas de inicio, medio y final del proceso de compresión, así como una muestra general cumplieron con el criterio establecido para esta prueba (85% - 115% de la cantidad teórica indicada en el marbete para Acetato de Clormadinona, DER: No más de 6%). Una adecuada Uniformidad de Contenido, fue obtenida en los tres lotes evaluados.

**Pruebas Químicas en Producto Terminado.**

Los resultados de Descripción, Identidad, Ensayo y Uniformidad de la Dosis, cumplieron con el correspondiente criterio de aceptación.

**X. CONCLUSIONES.**

A través de este estudio, se demostró que el proceso de fabricación para Acetato de Clormadinona 5 mg. tabletas, realizado en el área de Anticonceptivos Orales, cumple consistentemente con las especificaciones establecidas del producto.

Las condiciones de operación establecidas para el proceso de fabricación en los tres lotes evaluados de Acetato de Clormadinina 5 mg. tabletas fueron consistentemente reproducibles.

Por lo anterior, el proceso de fabricación para Acetato de Clormadinona 5 mg. tabletas es considerado validado.

**XI. BIBLIOGRAFIA.**

1. Alvarado J. de Jesus., Bustamante Y., Carreón J. Validación de Procesos Farmacéuticos. Taller Editorial S.A. México, 1982.
2. Carleton J. Frederick and Agalloco P. James. Validation of Aseptic Pharmaceutical Processes. Marcel Dekker, Inc. New York, 1986.
3. Sharp, John. Good Manufacturing Practice, Philosophy and Application. Interpharm Press, Inc., Buffalo, 1991.
4. Berry R. Ira and Nash A. Robert. Pharmaceutical Process Validation. Marcel Dekker, Inc. New York, 1993.
5. Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-1993.
6. Lachman, Leon and Lieberman A. Herbert. The Theory and Practice of Industrial Pharmacy. Third Edition, Lea and Febiger, Philadelphia, 1986.
7. Remington: The Science and Practice of Pharmacy. 19<sup>TH</sup> Edition, Philadelphia, 1995.
8. Goodman S. L. and Gilman A. The Pharmacological Basis of Therapeutics. 4<sup>th</sup> Edition, New York, 1970.
9. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Séptima Edición, México 1994.
10. The Merck Index, 10<sup>th</sup> edition, Merck and Co., Inc. New Jersey, 1983.
11. Duncan Acheson J. Control de Calidad y Estadística Industrial. Ediciones Alfaomega, México 1989.