



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO**

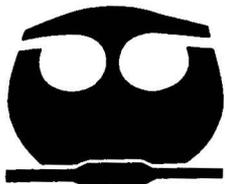
FACULTAD DE QUIMICA

**"GUION EXPERIMENTAL: VALIDACION DEL PROCESO  
DE FABRICACION DE TABLETAS MASTICABLES DE  
VITAMINA "C" POR COMPRESION DIRECTA."**

**T E S I S**

**M A N C O M U N A D A**

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA  
P R E S E N T A N :  
MAGDALENA MELENDEZ AGUIRRE  
ROSALBA IZTACCIHUATL NAVA MARTINEZ**



MEXICO, D.F.



**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

2002

**EXAMENES PROFESIONALES  
FAC. DE QUIMICA**



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:	Norma Trinidad González Monzón.
Vocal:	María del Socorro Alpizar Ramos.
Secretario:	José Jesús Alvarado Pérez.
1er. Suplente:	Ernestina Hernández García.
2do. Suplente:	Raúl Lugo Villegas.

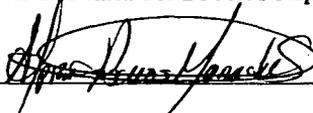
**SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:**

Laboratorio de Tecnología Farmacéutica.

Facultad de Química, UNAM.

Edificio A, planta baja Ciudad Universitaria.

**ASESOR DEL TEMA:** M. en C. María del Socorro Alpizar Ramos.



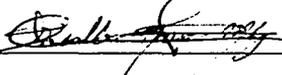
---

**SUSTENTANTES:**

Magdalena Meléndez Aguirre.

Magdalena Meléndez Aguirre

Rosalba Iztaccíhuatl Nava Martínez.



---

Jehová es mi pastor; nada me faltará.  
Aunque ande en valles de sombra  
No temeré mal alguno, porque tú  
estarás conmigo.  
Caerán a tu lado mil, y diez mil a tu  
diestra; más a ti no llegará.  
No te sobrevendrá mal, ni plaga tocará tu morada.  
Pues a sus ángeles mandará cerca de ti,  
que te guarden en todos tus caminos.  
Con sus plumas te cubrirá, y debajo de  
sus alas estarás seguro; escudo y adarga es su verdad.

(Salmos 23,91).

ZAN NOVPEHUA NONCUICA AYA  
ACOHUI YE NO CONEHUA IN ZAN CA  
YE I CUIC IN IPAL NEVOHUA.

Rey Poeta Netzahualcóyotl (1402-1472).

Comienzo a cantar  
elevo a la altura el canto  
de Aquél por quien todo vive.

Rey Poeta Netzahualcóyotl (1402-1472).

### CANTO AL UNIVERSO (Fragmento).

Sonaron cuatro caracoles  
apuntando hacia los cuatro puntos cardinales;  
sonaron acompañados del ueuetl y del teponastle  
anunciando la llegada de un nuevo sol y de un nuevo amanecer.

El canto de los caracoles llegó hasta el centro de la tierra;  
su música y su canto quedó vibrando por siempre y para siempre  
en el tiempo y en el espacio;  
y los hombres de todo el universo, desde entonces;  
cantaron y cantaron para fortalecer el nacimiento del nuevo sol.

José Antonio Xokoyotsin (Poesía Náhuatl).

**M**il gracias por todo el  
**A**mor, la confianza, el cariño y los  
**M**omentos mágicos que pasaste a mi lado.  
**A**ño los momentos felices que pase a tu lado en los cuales siempre me diste aliento,  
fortaleza y valor para seguir adelante.  
**I**nyectaste siempre alegría y enseñanzas durante tu  
**T**rayectoria en este mundo,  
**A**demás de inculcarnos la unión, comprensión y el apoyo entre nosotros.

## G R A C I A S .

Gracias DIOS por mi familia, por todo lo que me has dado y por poder dar este pequeño gran paso en mi vida.

Con la culminación de esta tesis empiezo una nueva etapa de mi vida, para su realización conté con el apoyo de muchas personas, en especial mi familia, que fueron forjando en mí poco a poco todas las habilidades que actualmente tengo y de esta manera sobrellevar las dificultades que se me han presentado.

Estas líneas son insuficientes para expresar todo lo que siento y agradezco a las personas, que me han dado respeto, cariño, apoyo, palabras de aliento, amor, confianza, comprensión, alegrías, enseñanzas y tristezas sin esperar nada a cambio. Deseando que esta tesis no sólo represente un triunfo personal, sino que sea una satisfacción para las personas que quiero y respeto.  
Por último deseo dedicar este esfuerzo a:

A mi MAMÁ:

**Ma. MARTHA MARTÍNEZ ZÁRATE.**

Gracias por haber estado a mi lado en los buenos y malos momentos, por gozar de mis triunfos y alegrías, por tu amor incondicional, tus enseñanzas, tristezas, enojos, cuidados y en especial por haber inculcado la fuerza y confianza necesaria para salir adelante ante cualquier adversidad. Gracias por ser la estrella que ilumina mi vida día con día.

Te quiero mucho y siempre te llevaré en mi corazón.

A mi PAPÁ:

## **LUÍS NAVA ALMANZA.**

Gracias por todo lo que me has enseñado, por tu ayuda, por la confianza que me has brindado, por los consejos, el cariño, por tus lágrimas, tus risas, y por todo el apoyo que me has dado. ¡Eres lo máximo!.

¡¡Te quiero mucho!!.

A mis hermanas:

**MARTHA CITLALLI,**  
**XÓCHITL ALEJANDRA,**  
**CECILIA QUETZALLÍ.**

Por todo lo que hemos vivido juntas, por todo lo que me han enseñado, por su comprensión y por el apoyo incondicional que he tenido de ustedes a lo largo de mi vida. Las quiero mucho.

A mis sobrinas y sobrino:

**Paola, Nadia y José Luis.**

por los hermosos momentos que he pasado a su lado. Los quiero.

A mis cuñados:

**Francisco y Leonardo.**

A mis tías:

**Cristina Almanza y**

**Rosa María López.**

A:

**Lourdes González G.**

A todos los profesores que en algún momento formaron parte de mi formación académica, en especial a la profesora **Ma. Del Socorro Alpizar Ramos** por su valioso tiempo, sugerencias, consejos y su gran apoyo para el desarrollo de esta tesis.

Por último a **HAPPY** y a mis compañeros y amigos: **Magdalena, Sandra y Andrés** por las satisfacciones y momentos que pasamos juntos.

**ROSALBA IZTACCÍHUATL.**

**AGRADECIMIENTOS  
DE: MAGDALENA.**

Gracias Dios por todas las bondades recibidas,  
Gracias Dios por darme la dicha de tener a mi lado dos seres maravillosos, mis padres que jamás podré pagarles sus desvelos, su cariño, su amor, sus preocupaciones por mí y por todos sus hijos.

Gracias por la familia que me has dado, mis hermanos Antonio, Luz María, Yolanda, Angel, ya que no hay que buscar en otra parte para saber que ellos están conmigo.

Gracias a todos ustedes por ayudarme a alcanzar un sueño, una meta más en mi vida.

Gracias Papá (Angel) por ser como eres, una persona que aprende de sus errores y que se levanta de nuevo; por el cariño, el amor incondicional, por la confianza dada, por el amigo que tengo en ti, por tus sacrificios que se que has hecho por mí y por supuesto por tu familia, quiero que con esta palabras queden plasmada lo que siento por ti: un gran cariño, admiración, respeto y muchísimo amor.

Gracias Mamá (Magdalena) por que eres una persona muy valiosa, que admiro y respeto, por que en ti tengo un refugio, que me apoya incondicionalmente por todo tu amor, y se muy bien que por todos tus hijos eres capaz de sacar las garras para defenderlos, por la gran mujer que eres, por que tu eres el sostén de nuestra familia, por tu ayuda, por las palabras que a veces suelen oírse muy duras pero que en el fondo son una gran verdad.

Gracias a los Dos por darme la oportunidad de tener una carrera, de haber tenido la paciencia para que la terminara, pero sobre todo por que esta es mi herencia.

Gracias a ti hermana (Luz María) por que para mí eres la mejor hermana y amiga, tengo tanto que agradecerte por que me permitiste dar el paso final ha esta meta, que ha sido difícil; gracias no solo por lo económico, sino también por las palabras que me has dado en el momento justo, por que eres una persona muy valiosa que sabes dar incondicionalmente que te quitas el pan de la boca para darlo a los demás, por que no pides nada a cambio por lo mucho que das, por que en ti he tenido un respaldo, por el cariño que me has demostrado que a pesar de nuestra forma de ser; eres la persona que escucha y que me apoya, sin ti no lo habría logrado; por qué esta Tesis, esta carrera, también es tuya lástima que este título que reciba no puede llevar más de un nombre por que este Título debería incluir tu nombre, el de Mamá, y el de Papá ustedes son tan importantes para mí que no se como agradecerles, que decirles para que sepan lo valioso que son para mí.

Camacho Ruiz (Doña Cristina, María de la Luz, Enedina ,Agustina) que me han reafirmado que en estos tiempos se puede uno apoyar incondicionalmente y tener un cariño sincero por personas que no tienen ningún tipo de relación familiar.

Claro que no pueden faltar personas tan importantes como Don Dany, Sra. Vicky, Don José (q.e.p.d), Ricardo ; que siendo trabajadores también te apoyan, y te dan ánimos para seguir que te brindan su respaldo para que sigas muchas gracias. Y por supuesto a Cristina, Miguel, Luis (bibliotecarios) que de igual forma tratan de apoyarte y de darte animo para seguir.

Los maestros han sido un Pilar fundamental en mi formación pero no solo por los conocimientos sino más valioso que me permitieron conocer otro faceta de ellos.

Gracias M en C, María del Socorro Alpizar Ramos por el cariño y apoyo incondicional que nos ha brindado, por sus palabras, por su sonrisa, por el ocuparse de nuestros problemas y darle solución, que nos escucha que nos dice que hacer, que nos quiere, por el tiempo que nos da ,pero sobre todo por el amor que le da a todos sus alumnos, es nuestro ROBLE que tal vez lo puedan mover pero no derribar; Porque no solo nos llevaremos el recuerdo de una maestra que quiere su profesión sino que quiere a sus alumnos como lo que son personas con sentimientos y que a veces tienen problemas.

Hay Profesores que me han dejado un grato sabor de boca y que siempre los recordare con cariño, por ejemplo Profesor Pedro Villanueva, por su sonrisa y apoyo incondicional, por su forma de ser , de tratar de unir a los alumnos como personas no sólo como compañeros y por su apoyo para que entendamos su materia .Gracias.

Otros Profesores que recordaré de igual forma son Ricardo Gamboa, Luis Antonio Frade, Susana A. etc...

Gracias UNAM, Facultad de Química por su sabiduría infinita que guarda cada una de sus paredes, cada uno de sus salones, por brindarnos la oportunidad de crecer como personas, de darnos la oportunidad de pertenecer y sentirme orgullosa de ser Universitaria, por querer que la gente con o sin recursos sigan sus sueños, una ilusión que se vea cristalizada y que trataremos de demostrar con hechos y no con palabras lo que es la UNIVERSIDAD.

“La vida es fácil si se vive un solo día, cada día, sin pensar en los ayeres ni afanarse por los mañanas.”

Og Mandino.

Gracias a la Familia Meléndez Cano encabezada por ti Toño que a tu forma de ser y con apoyo de Sara tratan de sacar adelante a sus hijas (Jannette, Sara, Antonieta), que lo que nosotros no tuvimos no sea un obstáculo para los sueños y logros de ellas. Gracias por su apoyo moral, por el cariño que siempre me han demostrado.

Gracias a la Familia Lara Meléndez, especialmente a ti Yolanda por el apoyo moral y el cariño que me han brindado.

Gracias a la Familia Meléndez Resendiz, dirigida por ti Angel que ha tu manera me has apoyado.

Gracias Abuela (Dionicia) por tu cariño incondicional.

Gracias a mis seres queridos que han partido, a mis Abuelos paternos especialmente a ti Abuelo Apolinar.

Sería injusto dejar afuera de estos agradecimientos a muchas personas que a lo largo de mi vida han contribuido con su granito de arena en mi formación académica y en mi forma de ser, gracias.

Gracias Dios por brindarme la oportunidad de conocer a mucha gente que me han brindado lo mejor como persona, tengo la suerte de haber encontrado a mis mejores amigas Rosalba y Sandra que siempre han estado a mi lado más que amigas son como hermanas.

Compartimos y seguiremos compartiendo tantas cosas juntas por qué no necesariamente los hermanos son de sangre, sino que son personas que se han ganado ese nombre; por estar conmigo, por darme una palabra de aliento, de consuelo, de ánimo, de regaño, pero siempre con mucho cariño. Gracias Rosalba por que a pesar de mil problemas hoy cumplimos uno de nuestros grandes sueños: terminar la carrera juntas; con esta tesis, que es fruto de nuestro esfuerzo. Gracias Sandra por tu amistad por que eres una persona que admiró y que respeto por que a pesar de las grandes dificultades has salido adelante y que tu también te titularas como IQM, gracias por enseñarme tu gran corazón.

Son tantos los recuerdos que llegan a mi mente que quisiera decirles muchas cosas, pero siento que faltarían palabras para decirles a cada uno de ustedes cuanto los estimó y valoro su amistad.

Gracias a todas las personas que me han abierto su corazón y enseñado sus hermosos sentimientos y que por lo tanto me han demostrado ser seres muy especiales: Magali, Raúl, Rosa, Antonio, Jorge etc..

A ti Elfego que eres una gran persona, un gran amigo que sabe escuchar y que has estado a mi lado en los momentos difíciles Gracias.

No te podría olvidar a ti Andrés que eres una persona muy valiosa que sabe lo que quiere y a donde vas Gracias por brindarme tu amistad

Francisco tu eres una persona única con grandes cualidades gracias por tu amistad y también a ti Adriana y que juntos forman una linda pareja.

He tenido la dicha de conocer gente que me han apoyado no solo a mí sino también a mi familia que nos han dado una gran lección Gracias Familia

**Gracias al Honorable Jurado:**

**M en C. Norma Trinidad González Monzón.**

**M en C. María del Socorro Alpizar Ramos.**

**Q.F.B. José Jesús Alvarado Pérez.**

**Por su valiosa ayuda en la revisión y sugerencias para la realización de esta tesis.**

**Un agradecimiento muy especial al profesor Raúl Lugo Villegas por brindarnos su valioso tiempo en la asesoría de esta tesis y principalmente por la paciencia otorgada.**

**Gracias a cada uno de los profesores que con su empeño y dedicación no sólo forman excelentes profesionistas sino también personas con grandes valores éticos y personales. En particular a:**

**La profesora María del Socorro Alpizar Ramos, la profesora Honoria Fuentes Sixtos y a la profesora Helgi Jung Cook.**

**Gracias al personal del Laboratorio de Tecnología Farmacéutica. En especial al Sr. Daniel y la Sra. Vicky por su cariño, paciencia, y apoyo incondicional.**

**Gracias a la UNAM y a la Facultad de Química.**

### **Toma Tiempo**

**Toma tiempo para pensar, es el recurso del poder.**

**Toma tiempo para jugar, es el secreto de la eterna juventud.**

**Toma tiempo para leer, es la fuente de la sabiduría.**

**Toma tiempo para orar, es el más grande poder en la Tierra.**

**Toma tiempo para ser amigable, es el camino de la felicidad.**

**Toma tiempo para reír, es la música del alma.**

**Toma tiempo para dar, es demasiado corta la vida para ser egoísta.**

**Toma tiempo para trabajar, es el precio del éxito.**

**Toma tiempo para dar amor, es la llave del cielo.**

**Magdalena y Rosalba.**

# ÍNDICE:

CONTENIDO	PÁGINAS.
Capitulo I. Objetivo.	1
Capitulo II. Introducción.	2
Capitulo III. Tabletas.	4
Capitulo IV. Generalidades de Validación.	7
Capitulo V. Propuesta del guión de validación.	12
Portada.	
Visión General.	
Frecuencia y condiciones de revalidación.	
Antecedentes.	
Características del Producto.	
Características del Proceso.	
Establecimiento de variables críticas.	
Validación del Proceso.	
Gráficas de control.	
Registro de Resultados.	
Resultado final	
Anexo A: Observaciones.	
Anexo B: Acciones Correctivas.	
Anexo C: Conclusiones.	
Anexo D: Referencias.	
Anexo E: Recomendaciones.	
Anexo F: PNO Fabricación de Tabletas masticables de Vitamina "C".	
Aprobación.	
Capitulo VI. Análisis de Resultados y Conclusiones.	43
VI. 1 Resultados.	
VI. A. Mezclado.	
VI. B. Compresión	
VI. 2 Análisis de Resultados	69
VI. 3 Conclusiones.	71
Capitulo VII. Bibliografía.	73

## **CAPÍTULO I.**

### **OBJETIVO GENERAL:**

- **Desarrollar y evaluar el guión experimental de validación de la Fabricación de Tabletas masticables de Vitamina “C” por compresión directa.**

### **OBJETIVO ESPECÍFICO:**

- **Evaluar el proceso de Fabricación de Tabletas masticables de Vitamina “C” por compresión directa.**
- **Generar evidencia documentada que demuestre que el proceso de fabricación de tabletas masticables de Vitamina “C” por compresión directa es consistente.**

## **CAPÍTULO II.**

### **INTRODUCCIÓN:**

La Industria Farmacéutica es cada día más exigente, y busca, en todo momento, que los productos que derivan de su actividad y función, cumplan estrictamente con la misión terapéutica a la que están destinados. Como consecuencia, los sistemas han evolucionado a tal punto que ya no sólo se pretende el control de calidad, si no la implementación de sistemas de cumplimiento, aseguramiento o más aún de mejora continua.

Es por esto que en esta tesis se presenta un guión experimental que da a conocer a los alumnos de Tecnología Farmacéutica II la importancia que tiene la validación en los procesos que se manejan en este laboratorio, ya que se cuenta con las instalaciones, equipos y personal adecuado; haciendo hincapié que nuestro proceso se debe acoplar a las condiciones reales que se manejan en un laboratorio que esta dirigido a la docencia, y que en esta validación no se evaluarán aspectos químicos; sólo parámetros físicos. También se debe de tomar en cuenta las limitantes existentes, por ejemplo: el equipo.

Las tabletas son una de las formas farmacéuticas sólidas más aceptadas por la población, ya que por ser de dosificación unitaria permiten un fácil manejo y transporte. Dentro de las formas farmacéuticas que se realizan en el laboratorio, el proceso de fabricación de tabletas es ideal para validar ya que su proceso está bien establecido y estandarizado; lo que nos da la pauta para establecer los principales puntos que implican un protocolo de validación; el cual abarca desde el objetivo hasta los responsables y aprobaciones del proceso.

Se tiene la idea que la validación es muy complicada; pero al contrario el validar algún proceso y tener evidencia documentada nos permite asegurar la calidad del producto reducir los costos de producción, disminuir las fallas y rechazos, y asegurar que ningún lote presentará problemas de calidad.

Por último con este guión no sólo pretendemos que sirva para una práctica de validación de laboratorio de Tecnología Farmacéutica II, si no que se tome conciencia que los datos que se generan al realizar cualquier proceso son valiosos y que nos pueden decir mucho más que el modificarlos, guardarlos o enmascararlos.

## CAPÍTULO III

### TABLETAS:

**Definición:** Las tabletas son formas farmacéuticas sólidas de dosificación unitaria, preparada mediante moldeo o compresión, que contienen principios activos y excipientes.

Las tabletas pueden presentar diferentes formas; algunas de ellas son discoidales, redondas, ovales, oblongas, cilíndricas, triangulares, forma de cápsula, etc.

#### Características de las tabletas:

- ❖ Las tabletas deben ser resistentes a los golpes y la abrasión que puedan sufrir durante su manufactura, empaque, envío y uso. Esta característica es medida por dos pruebas: dureza y friabilidad.
- ❖ El contenido del fármaco y peso de la tableta debe ser uniforme. Este es medido por la determinación de variación de peso y uniformidad de peso.
- ❖ Las tabletas deben ser elegantes, para evaluar esto consideramos aspectos como su color, dimensiones, la presencia de logos y variedad de formas.
- ❖ Las tabletas deben mantenerse estables.

#### Aspectos que se deben considerar al formular una tableta:

- ❖ Dosis o cantidad del principio activo.
- ❖ Estabilidad del principio activo.
- ❖ Solubilidad del principio activo.
- ❖ Densidad real del principio activo.
- ❖ Compresibilidad del principio activo.
- ❖ Selección de excipientes.
- ❖ Método de granulación.
- ❖ Caracterización de la granulación.
- ❖ Capacidad, dimensiones y tipo de tableteadora por emplear
- ❖ Condiciones ambientales (humedad relativa y temperatura).
- ❖ Estabilidad final del producto.
- ❖ Biodisponibilidad del principio activo.

#### Clasificación de las tabletas:

**TABLETAS COMPRIMIDAS:** Son aquellas que se fabrican por compresión, contienen una serie de excipientes: diluyentes, aglutinantes, desintegrantes, lubricantes, deslizantes, saborizantes, colorantes y edulcorantes. Ejemplos:

-Tabletas recubiertas por azúcar o polimeros	- Tabletas vaginales.
-Tabletas para administración oral.	-Tabletas bucales y sublinguales
-Tabletas efervescentes.	

**TABLETAS MOLDEADAS:** Son aquellas que para su preparación emplean ingredientes solubles de tal manera que la tableta se desintegre rápidamente; algunos excipientes que se usan en este tipo de tabletas son lactosa, dextrosa, manitol.

Las tabletas comprimidas se manufacturan por 3 métodos:

- a) **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.
- b) **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.
- c) **GRANULACIÓN VÍA HÚMEDA:** Es el método convencional para transformar polvos en gránulos confiriendo propiedades de flujo y cohesividad a los materiales con el fin de comprimirlos.

Las tabletas presentan las siguientes ventajas y desventajas que los hacen ser una forma farmacéutica muy solicitada.

Ventajas al paciente.	Ventajas al fabricante.
-Exactitud en la dosis.	-Sencillez en su manufactura (procesos y maquinaria conocida)
-Fácil transporte.	-Estable y fácil de manejar.
-Fácil administración.	-Fácil transportación y venta.
-Fácil identificación.	-Costo de fabricación relativamente bajo.
-Fácil compra.	-Susceptibles de fabricación a gran escala y con rapidez.

## Desventajas:

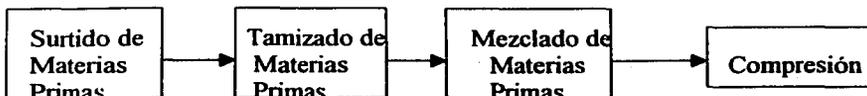
- No pueden administrarse a pacientes : inconscientes , bebes, ancianos y aquellos que sufren trastornos gástricos.
- Algunos principios activos pueden presentar problemas de Biodisponibilidad.
- Fármacos líquidos con dificultad pueden ser presentados en forma de tabletas.
- Fármacos que tienen una dosis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

## COMPRESIÓN DIRECTA.

Uno de los resultados en los avances de la industria farmacéutica es el tipo de manufactura de las tabletas que nos atañe en esta tesis: la compresión directa, ésta consiste en compactar los comprimidos de manera directa a partir del material en polvo sin modificación de su naturaleza física.

Este tipo de compresión es una innovación no sólo para optimizar los recursos humanos y materiales sino que con esto nos lleva a tener una mejora continua en la calidad y productividad del proceso.

Las tabletas que se fabrican siguiendo este tipo de proceso tienen una gran ventaja; ya que al eliminar etapas de fabricación hace que se reduzcan costos, tiempo en equipo y personal, también se pueden manejar principios activos que son sensibles a la humedad y a la temperatura y de esta manera se simplifica la validación del proceso de fabricación de Tabletadas ya que en si el proceso se desarrolla en general de la siguiente forma:



## **CAPÍTULO IV.**

### **GENERALIDADES DE VALIDACIÓN.**

A fines de los años 60's y principios de los 70's en Estados Unidos de Norteamérica se inicia lo que hoy se conoce como validación, es decir, la acción de comprobar y verificar cualquier proceso, técnica, mecanismo de manufactura o control efectivo para asegurar su reproducibilidad. La validación fue propiciada por los casos de adulteración y malos manejos que se hacían al producir los medicamentos, además de que algunos no cumplían con las especificaciones establecidas en la USP (United States Pharmacopeia).

Entre los errores que con frecuencia se presentaban, esta la contaminación cruzada, un mezclado ineficiente de las materias primas; parenterales de mala calidad y contaminación microbiana en fármacos; esto llevó a que durante la revisión de las BPF s en 1977 la FDA (Food and Drug Administration) mencione por primera vez el concepto de validación en procesos aplicados específicamente a la esterilización, este trabajo abarcó hasta 1979.

Posteriormente la FDA se enfocó a los procesos asépticos (1979-1987), y al proceso de tratamiento de agua (1981-1985). Entre los años 1983 y 1987 se definieron los puntos que tenían que cumplir los procesos no asépticos para considerarlos validados.

El validar un proceso actualmente es garantizar la calidad del producto que se fabrica y mantener la competitividad en el mercado.

Existen varias definiciones de validación, pero todas tienen en esencia los siguientes objetivos: mejorar la efectividad y reproducibilidad al obtener evidencia documentada de la consistencia del proceso.

De acuerdo a la FDA la validación es "Establecer evidencia documentada la cual provee de un alto grado de aseguramiento de que un proceso produce productos en forma consistente de acuerdo a especificaciones de calidad predeterminadas". La Norma oficial Mexicana NOM-059-SSA1-1993, establece que la 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 los atributos de calidad establecidos".

Otra definición de validación extraída de la farmacia de Remigton establece: “Es el acto de verificar que un procedimiento es capaz de generar el resultado deseado en cualquiera de las circunstancias predecibles. Este procedimiento por lo general se implementa a través de estimulaciones apropiadas”.

Es el método científico que proporciona evidencia documentada para demostrar la confiabilidad, reproducibilidad y efectividad de cualquier proceso.

Según la OMS (Organización Mundial de la Salud). Es la acción que provee que cualquier procedimiento, proceso, equipo, material, actividad o sistema se dirige hacia los resultados esperados.

La comunidad económica Europea (CE), Establece que es la acción de proveer, en conformidad con los principios de Buenas Prácticas de Manufactura, que cualquier procedimiento, proceso, equipo, material, actividad o sistema conduce hacia los resultados esperados.

Un proceso se debe validar por varias razones:

- Para proporcionar evidencia documental de que un proceso se esta comportando consistentemente.
- Realizar una revisión sistemática del proceso, instalaciones y sistemas.
- Cumplir con un requerimiento sanitario.
- Asegurar la calidad de los medicamentos.

Una validación requiere de una gran inversión monetaria lo cual puede ser su principal limitación, al igual que la disponibilidad de las instalaciones, el equipo, la tecnología adecuada y la concientización del personal. A pesar de estos posibles inconvenientes al realizar una validación ésta nos brinda muchas más ventajas que desventajas. Algunos beneficios que nos otorgan el validar un proceso son:

- Aseguramiento de la calidad del producto.
- Reducción de costos.
- Reducción de horas máquina y horas hombre.
- Detección de los puntos críticos en el proceso.
- Disminución de fallas.
- Aumento de la productividad.
- Incremento en la competitividad.
- Reducción de rechazos.
- Satisfacción de los requisitos establecidos oficialmente.

Una validación toma en cuenta los siguientes puntos:

- Características del producto.
- La capacidad del diseño de su equipo y su limitación.
- La capacidad de todo el proceso y sus limitaciones.
- Especificaciones del producto, límites o criterios para los distintos parámetros del producto.

- Los sistemas de aseguramiento de calidad necesarios para monitorear el desempeño.

Los requerimientos mínimos necesarios para validar un proceso son:

- Calificación de la instalación.
- Calificación de diseño.
- Calificación de operación.
- Calificación de funcionamiento.

Toda validación deberá incluir como mínimo los siguientes puntos:

- Un protocolo formal que indique el objetivo de la validación.
- Los procedimientos necesarios para el desarrollo de la validación.
- Los parámetros claves a ser evaluados y los criterios de aceptación.
- Métodos analíticos, de inspección y de muestreo validados.
- Una metodología para analizar los resultados, derivar conclusiones y proporcionar recomendaciones.

### **Tipos de validación.**

Existen 3 tipos de validación y de acuerdo al proceso a validar se escogerá la más apropiada y cuando el proceso fue validado previamente y por algún cambio en la manufactura lo que aplica es la revalidación.

- Retrospectiva.
- Concurrente.
- Prospectiva.

#### **1. Validación retrospectiva.**

Es la evidencia documentada, que demuestra que un sistema hace lo que tiene por objeto hacer, está basada en datos acumulados de producción y en un análisis de control de un producto que ya se encuentra distribuido en el mercado.

Este tipo de validación considera las situaciones en las que el producto se elabora sin un proceso de documentación validado, depende de un registro acumulado de datos históricos de los procesos; como: tiempo de mezclado, equipo utilizado, especificaciones, etc.

En este tipo de validación se establece evidencia documentada de que el proceso cumple con su propósito y está basada en la revisión un análisis histórico de los datos. Cuando una serie de lotes ha sido corrido en el mismo proceso, la base de los datos generados puede ser analizada por este tipo de validación, además en esta se incluye un análisis de la tendencia del proceso y puede ser usada para monitorear y reforzar los rangos de aceptación para los parámetros críticos del proceso.

Para que un producto sea considerado candidato para la validación retrospectiva, debe tener un proceso relativamente estable, este es, uno en el cual el método de manufactura permanezca sin ser alterado por un periodo. Un segundo paso en la selección del producto es dirigir la situación donde un cambio en el método de manufactura o control es implementado durante la producción de los últimos 20 lotes. Y el último paso en la selección del proceso es la identificación de los productos que probablemente sean discontinuados porque carecen de interés comercial o no pueden ser reformulados.

## **2. Validación concurrente.**

Este tipo de validación sólo es aplicable a procesos en que puede decirse que están bajo un control, y con el sólo análisis de muestras representativas en diferentes etapas se puede decir que el proceso es confiable para generar el producto especificado. Se aplica para maquilas o productos esporádicos.

El proceso de validación concurrente puede ser útil en ciertas situaciones como cuando se inicia el escalamiento, en la adaptación de lotes en la manufactura de medicamentos huérfanos y en operaciones tempranas de un proceso continuo.

La validación concurrente es especialmente útil como una herramienta de aseguramiento de la calidad, ya que le ayuda a fijar sus objetivos como criterio para el proceso de validación.

En el caso de los productos con varios principios activos como los multivitamínicos que siempre presentan nuevas innovaciones y no hay condiciones óptimas de mezclado para todos los componentes se utiliza la validación concurrente. Otro caso para este tipo de validación es cuando el proceso sea muy específico, caro o de alto riesgo; como en el caso de lotes clínicos de productos oncológicos; además de que los lotes pueden variar en tamaño y número.

Cabe remarcar que la validación concurrente es un soporte y herramienta que se usa en el aseguramiento de la calidad. Su formato en general, le permite la flexibilidad necesaria para cada situación, sin embargo, esto provee un vehículo para la indisciplina y el aseguramiento que el producto no pueda ser liberado.

## **3. Validación prospectiva.**

Este tipo de validación requiere una documentación extensa generada desde el desarrollo del producto hasta su producción industrial. Se debe contar con reportes, procedimientos, protocolos, especificaciones, métodos analíticos, etc. Se aplica a procesos cuyos productos aún no se hayan lanzado al mercado, y se refiere a comprobar, que a través de un proceso predeterminado, se obtengan productos con calidad diseñada. Por lo que se dice que es una validación a futuro. Es el único tipo de validación que reconoce la FDA y exige por lo menos 3 lotes para su validación. En

México se utiliza para productos inyectables o productos nuevos y se realiza a través de un protocolo de validación.

Este tipo de validación se asume normalmente que una nueva fórmula, proceso y/o instalaciones deben ser validadas antes de iniciar la rutina de producción.

El proceso de validación prospectiva involucra hechos secuenciales: calificación de instalaciones, calificación operacional, calibraciones, etc., por lo que se dice que es expansiva lo que le permite posteriormente que la inversión en esta validación sea rápidamente cuantificada.

### **Revalidación.**

Una revalidación es la repetición del proceso de validación o de una porción específica de éste. Es necesaria cuando en algún proceso ya validado se le realiza una modificación menor en la formulación, el equipo, las instalaciones, un cambio de proveedor de materias primas o cualquier cambio que indique sospecha de que el producto pueda afectarse en sus atributos de calidad.

## **PROTOCOLO DE VALIDACIÓN.**

Un protocolo es un documento que describe el o los objetivos, diseño, metodología, consideraciones estadísticas y organización de un estudio. Por lo general proporciona los antecedentes y motivos para llevar a cabo el estudio, aunque éstos pueden ser proporcionados por otros documentos que toman como referencia el protocolo. El protocolo de validación es el documento de un plan prospectivo experimental, que cuando es llevado a cabo, es orientado a producir evidencia documentada de que un proceso o sistema ha sido validado.

Un protocolo de validación se debe ejecutar cuando la fase de calificación ha sido concluida pero al aplicarlo a la docencia éste punto se puede dar por hecho.

Un Protocolo de validación contiene los siguientes elementos:

1. Objetivo.
2. Antecedentes.
3. Prerrequisitos (Anexos de calificación de equipos).
4. Frecuencia y condiciones de revalidación.
5. Responsables y aprobaciones.
6. Procedimiento detallado de fabricación (Diagrama de flujo).
7. Control de condiciones de operaciones críticas.
8. Indicación de métodos de muestreo, inspección y análisis en cada etapa.
9. Criterios de aceptación.
10. Gráficas de control para el proceso.
11. Formato del reporte.
12. Bibliografía.
13. Anexos.

## **CAPÍTULO V**

### **PROPUESTA DEL GUIÓN DE VALIDACIÓN.**

En este capítulo se presenta el guión experimental de validación del proceso de Fabricación de Tabletas Masticables de Vitamina C por compresión directa.

El protocolo de validación considera los siguientes puntos:

- ◆ Parámetros del proceso
- ◆ El equipo de producción empleado
- ◆ Criterios de aceptación para cada etapa.
- ◆ Objetivos.
- ◆ Alcance.
- ◆ Personas responsables o encargadas de la validación.

El desarrollo experimental de esta validación comprendió la corrida experimental de 9 lotes de tabletas masticables de vitamina "C". De los cuales 3 lotes fueron fabricados por alumnos que cursan el laboratorio de Tecnología Farmacéutica II.

**FACULTAD DE QUÍMICA. UNAM.**

**TÍTULO:**

**Guión experimental: Validación del proceso de Fabricación de  
Tabletas Masticables de Vitamina "C" por compresión directa**

**PROTOCOLO No.**

FQ - 04 - 2002.

**CANCELA PROTOCOLO No**

**VIGENCIA:**

Junio de 2002

**FECHA DE ACTUALIZACIÓN:**

**PROTOCOLO ELABORADO:**

Nombre: \_\_\_\_\_

Firma: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_

**PROTOCOLO REVISADO POR:**

**Profesor titular de Tecnología Farmacéutica II.**

Nombre: \_\_\_\_\_

Firma: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_

**PROTOCOLO APROBADO POR:**

**Jefe del Departamento de Farmacia.**

Nombre: \_\_\_\_\_

Firma: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_

## VISIÓN GENERAL.

 **Objetivo:** Es una declaración concisa que define el fin del protocolo de validación.

 **Responsables:** Son aquellas personas o áreas con el compromiso y capacidad para atender los problemas o proyectos que se tengan planteados; esto asegura que cada grupo quede informado y provea de la información que se le solicite.

 **Alcance:** Es la trascendencia o importancia que tiene la realización de este protocolo de Tabletas masticables de Vitamina "C".

 **Instrucciones:** Pasos que se deben seguir para realizar este guión experimental de Validación.

PASO	ACCIÓN
1	Escriba la información requerida en cada punto del protocolo.
2	Si alguna información no aplica, entonces escriba la leyenda "No aplica".
3	Al ejecutar el protocolo deberá escribir, en los espacios correspondientes, <b>Si cumple</b> ó <b>No cumple</b> , según sea el caso.
4	Antes de iniciar las corridas del estudio, identifique las etapas que involucra el proceso a calificar y los parámetros críticos del mismo.
5	Para llevar a cabo los análisis y establecer los criterios de aceptación, considere los procedimientos de análisis para las Tabletas.
6	Verifique la identificación de las muestras para su análisis.
7	Si alguna determinación analítica no cumple con los requerimientos, entonces notifique al departamento de producción para corregirlo.
8	Indique las observaciones pertinentes.
9	Señale las acciones correctivas tomadas.
10	Escriba las conclusiones.
11	Señale cualquier desviación encontrada en este protocolo.
12	Anexe la información que se considere relevante para el seguimiento del protocolo.



## PRERREQUISITOS:

Los prerrequisitos son las condiciones mínimas necesarias para llevar a cabo la validación del proceso.



## FRECUENCIA Y CONDICIONES DE REVALIDACIÓN:

En este punto se indican las condiciones o circunstancias que implican una nueva validación, así como el número de veces que se debe repetir en un periodo de tiempo.



## ANTECEDENTES:

Son los eventos anteriores con las que se relacionarán hechos posteriores como el origen del proceso o la práctica.



**CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO:** Se deberá incluir la identificación y la fórmula

## IDENTIFICACIÓN

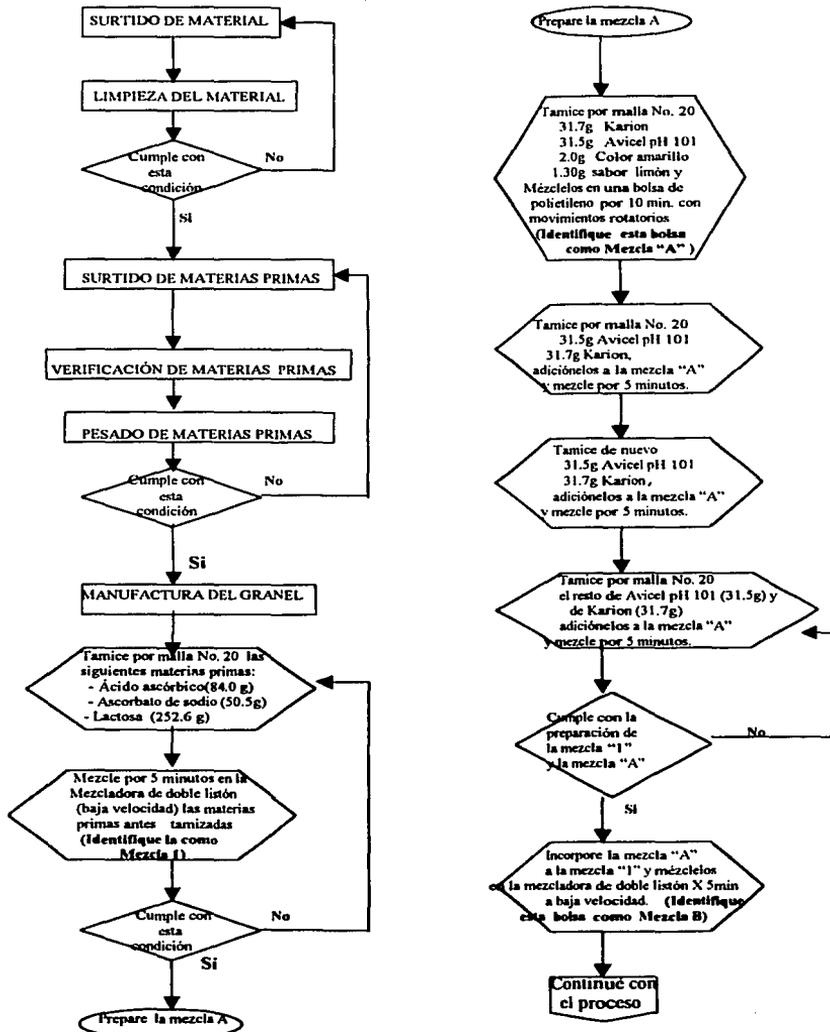
Nombre del Producto Tabletas Masticables de Vitamina "C"  
por compresión directa.  
Tamaño del lote: 1000 tabletas.  
Peso teórico del lote: 654.1 g.

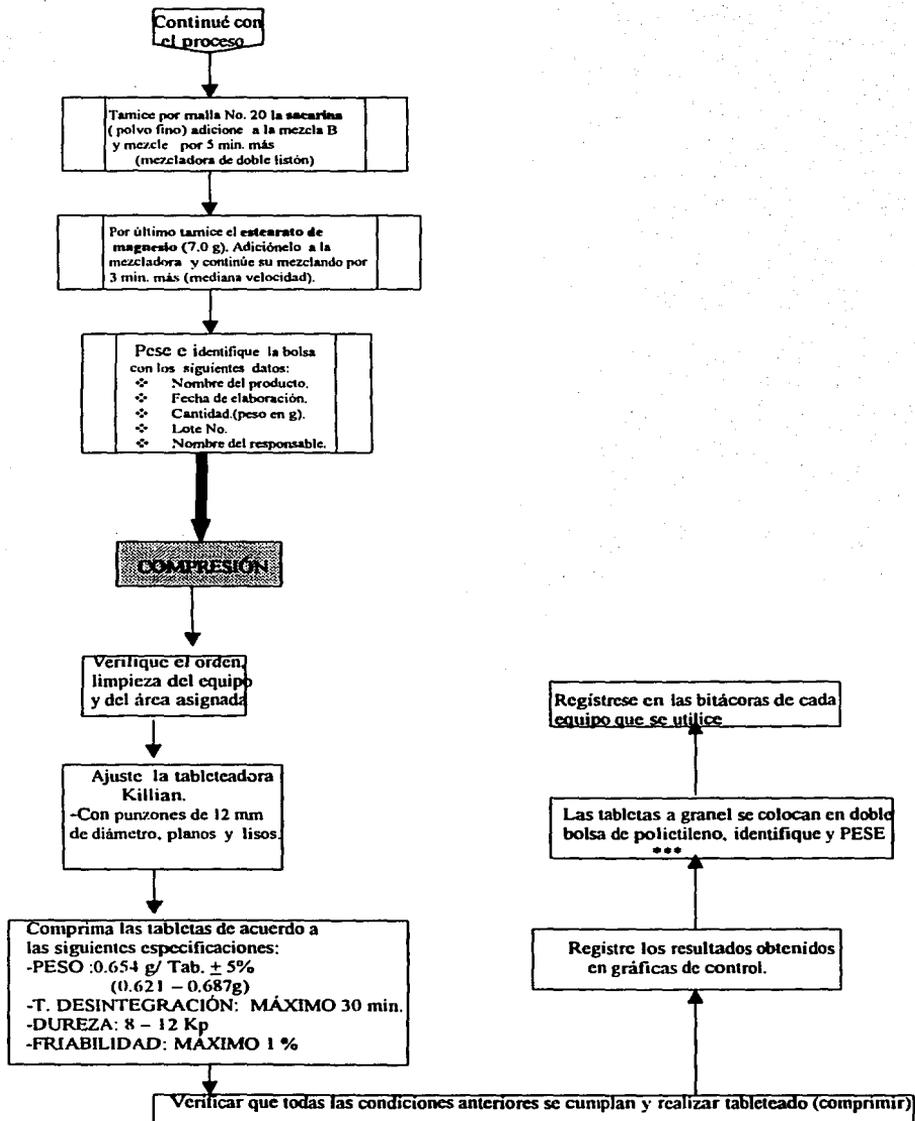
**Fórmula teórica para una tableta y para 1000 tabletas:**

SUSTANCIA	CANTIDAD UNITARIA (mg) P/a una tableta	CANTIDAD TOTAL (g) P/a 1000 tabletas.
Acido Ascórbico C-97	84.0	84.0
Ascorbato de Sodio SA-99	50.5	50.5
Lactosa Anhidra U.S.P XXI.	252.6	252.6
Avicel pH 101	126.3	126.3
Sorbitol (Karion Merck)	127.0	127
Color Amarillo F.D. & C. No,5	2.0	2.0
Sabor Limón Conc. Firmenich	1.30	1.30
Estearato de magnesio F.N.E.U.M.	7.0	7.0
Sacarina Sódica U.S.P XXI	3.4	3.4

(Continuación) CARACTERÍSTICAS DEL PROCESO.

Diagrama general del proceso. DIAGRAMA DE FLUJO: TABLETAS MASTICABLES DE VITAMINA "C" (125 mg) Compresión Directa. PROCEDIMIENTO:







**CARACTERÍSTICAS DEL PROCESO:** Deberá incluir una descripción de las pruebas que se llevaran a cabo durante la validación. Deberán describirse los parámetros a utilizar en cada etapa de su manufactura, así como un procedimiento detallado de la fabricación (diagrama de flujo).

Los procedimientos deberán hacer referencia a los PNO's (Procedimiento normalizado de operación)

**Parámetros del proceso.** En esta tabla se indican los parámetros de cada etapa del proceso de manufactura.

PROCESO	PARÁMETROS	EQUIPO
Tamizado 1	Malla # 20	
Mezcla 1	Tiempo: 5 min. (Baja velocidad.)	Mezcladora de doble listón.
Tamizado 2	Malla # 20	
Mezcla A	Tiempo: 10 min. (Movimientos rotatorios).	Bolsa de polietileno.
Tamizado 3	Malla # 20	
Mezcla A	Tiempo: 5 min. (Movimientos rotatorios).	Bolsa de polietileno.
Tamizado 4	Malla # 20	
Mezcla A	Tiempo: 5 min. (Movimientos rotatorios).	Bolsa de polietileno.
Tamizado 5	Malla # 20	
Mezcla A	Tiempo: 5 min. (Movimientos rotatorios).	Bolsa de polietileno.
Etapa 6 INCORPORACION	DE LA MEZCLA "A" a LA	MEZCLA "1".
Mezcla B	Tiempo: 5 min. (Baja velocidad).	Mezcladora de doble listón..
Tamizado 7	Malla # 20	
Mezcla B	Tiempo: 3 min. (Mediana velocidad).	Mezcladora de doble listón.
Compresión	Ajuste la tableadora Con punzones de 12 mm. de diámetro. planos y lisos.  Comprima las tabletas de acuerdo las siguientes especificaciones: -PESO: 0.654g/ Tab. ± 5% (0.621 - 0.687g) -T. DESINTEGRACIÓN: MÁXIMO 30 min. -DUREZA: 8 - 12 Kp -FRIABILIDAD: MÁXIMO 1 %	Tableadora Killian



### ESTABLECIMIENTO DE VARIABLES CRÍTICAS:

Se deberán detectar e incluir los factores que afecten de manera trascendental al proceso para su control posterior.



### CARACTERIZACIÓN DE LAS MATERIAS PRIMAS:

En la siguiente tabla se debe indicar el peso (g) de las materias primas utilizadas durante el proceso.

Materia Prima	LOTE 1	LOTE 2	LOTE 3	LOTE 4	LOTE 5	LOTE 6
Acido Ascórbico C-97						
Ascorbato de Sodio SA-99						
Lactosa Anhidra U.S.P XXI						
Avicel pH 101						
Sorbitol (Karion Merck)						
Color Amarillo F.D. & C. No,5						
Sabor Limón Conc. Firmenich						
Estearato de magnesio F.N.E.U.M.						
Sacarina Sódica U.S.P XXI						

¿Los lotes de materia prima a utilizar cumplen con las especificaciones en lo referente a la etapa de pesado?

Si / No \_\_\_\_\_

Elaborado por: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_

## VALIDACIÓN DEL PROCESO .



### CALIFICACIÓN DE EQUIPOS:

Indique si los equipos que intervienen en la fabricación de tabletas se encuentran calificados.

EQUIPO	CALIFICADO (SI/NO)	FECHA DE APROBACIÓN.
Balanza granataria		
Balanza analítica		
Mezclador de doble listón Erweka AR-400		
Tableteadora Killian		
Desintegrador: Elecsa.		
Friabilizador:		
Durómetro:		

Todos los equipos se encuentran calificados: Si / No \_\_\_\_\_

Elaborado por: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_



### PLAN DE MUESTREO:

Deberá describirse el método de muestreo claramente.

ETAPA	TIEMPO PARA TOMAR CADA MUESTRA	No DE MUESTRA	MUESTRA PARA ANÁLISIS	PRUEBA ó ANÁLISIS	
COMPRESIÓN	Tiempo cero (t <sub>0</sub> )				
	Cada minuto				
	Tiempo Final				

## VALIDACIÓN DEL PROCESO.



### CRITERIOS DE ACEPTACIÓN:

Se deberán enlistar los criterios de aceptación para cada prueba, con los límites o rangos identificados específicamente.

<b>ETAPA / EQUIPO</b>	<b>DETERMINACIÓN ANALÍTICA</b>	<b>CRITERIO DE ACEPTACIÓN</b>
Compresión (Análisis en proceso)	Peso	
	Dureza	
	Friabilidad	
	Tiempo de desintegración	

## PARÁMETROS DEL PROCESO:

Anote los parámetros utilizados y los resultados obtenidos durante el proceso.

**Primer corrida**

**Lote:** \_\_\_\_\_

PROCESO	PARÁMETROS	OBSERVACIONES
Tamizado 1	Malla _____	
Mezcla 1	Tiempo: _____	
Tamizado 2	Malla _____	
Mezcla A	Tiempo: _____.	
Tamizado 3	Malla _____	
Mezclado A	Tiempo: _____.	
Tamizado 4	Malla _____	
Mezclado A	Tiempo: _____	
Tamizado 5	Malla _____	
Mezclado A	Tiempo: _____	
<b>Etapa 6 INCORPORACIÓN</b>	<b>DE LA MEZCLA "A" a LA</b>	<b>MEZCLA "1".</b>
Mezcla B	Tiempo: _____	
Tamizado 7	Malla _____	
Mezclado B	Tiempo: _____	
Compresión	Punzones _____ diámetro. -PESO : _____ -T. DESINTEGRACIÓN: _____ -DUREZA _____ -FRJABILIDAD: _____	

## VALIDACIÓN DEL PROCESO.

### PARÁMETROS DEL PROCESO:

Anote los parámetros utilizados y los resultados obtenidos durante el proceso.

Segunda corrida

Lote: \_\_\_\_\_

PROCESO	PARÁMETROS	OBSERVACIONES
Tamizado 1	Malla _____	
Mezcla 1	Tiempo: _____	
Tamizado 2	Malla _____	
Mezcla A	Tiempo: _____	
Tamizado 3	Malla _____	
Mezclado A	Tiempo: _____	
Tamizado 4	Malla _____	
Mezclado A	Tiempo: _____	
Tamizado 5	Malla _____	
Mezclado A	Tiempo: _____	
<b>Etapa 6 INCORPORACION DE LA MEZCLA "A" a LA MEZCLA "1".</b>		
Mezcla B	Tiempo: _____	
Tamizado 7	Malla _____	
Mezclado B	Tiempo: _____	
Compresión	Punzones _____ diámetro. -PESO : _____ -T. DESINTEGRACIÓN: _____ -DUREZA _____ -FRIABILIDAD: _____	

## VALIDACIÓN DEL PROCESO.

### PARÁMETROS DEL PROCESO:

Anote los parámetros utilizados y los resultados obtenidos durante el proceso.

**Tercer corrida**

**Lote:** \_\_\_\_\_

PROCESO	PARÁMETROS	OBSERVACIONES
Tamizado 1	Malla _____	
Mezcla 1	Tiempo: _____	
Tamizado 2	Malla _____	
Mezcla A	Tiempo: _____	
Tamizado 3	Malla _____	
Mezclado A	Tiempo: _____	
Tamizado 4	Malla _____	
Mezclado A	Tiempo: _____	
Tamizado 5	Malla _____	
Mezclado A	Tiempo: _____	
<b>Etapa 6 INCORPORACIÓN DE LA MEZCLA "A" a LA MEZCLA "1".</b>		
Mezcla B	Tiempo: _____	
Tamizado 7	Malla _____	
Mezclado B	Tiempo: _____	
Compresión	Punzones _____ diámetro. -PESO: _____ -T. DESINTEGRACIÓN: _____ -DUREZA _____ -FRIABILIDAD: _____	



## GRÁFICA DE CONTROL.

Cuando un proceso de manufactura se comporta como un sistema consistente la inspección produce resultados que muestran estabilidad.

Un proceso se encuentra controlado cuando se puede predecir el rango en que varían las características del producto, el tener un proceso bajo control no significa que las características se encuentren dentro de especificación.



## REGISTRO DE RESULTADOS:

### ETAPA DE MEZCLADO:

En esta tabla incluya los resultados obtenidos, que correspondan a la etapa de mezclado.

Producto: Tabletas masticables de Vitamina "C"	Reología (Caracterización)
Determinación.	
Distribución de tamaño de partícula.	Incluir gráficas de distribución de tamaño de partícula.
¿Cumple?	
Angulo de reposo	
¿Cumple?	
Velocidad de flujo.	
¿Cumple?	
Densidad aparente.	
¿Cumple?	
Densidad verdadera.	
¿Cumple?	
Densidad compactada.	
¿Cumple?	

## REGISTRO DE RESULTADOS.

**ETAPA DE COMPRESIÓN** Vacíe en esta tabla con los resultados obtenidos en la (Análisis en proceso) etapa de compresión.

PRODUCTO: TABLETAS MASTICABLES.	TABLETEADORA:		
	Primera Corrida Lote: _____	Segunda Corrida Lote: _____	Tercer Corrida Lote: _____
<b>DETERMINACIONES.</b>			
<b>Peso Promedio</b>			
<b>¿Cumple?</b>			
<b>Dureza.</b>			
<b>¿Cumple?</b>			
<b>Friabilidad</b>			
<b>¿Cumple?</b>			
<b>Tiempo de desintegración.</b>			
<b>¿Cumple?</b>			

Observaciones:

Elaborado por: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_

## RESULTADO FINAL

### Contenido del paquete final de validación .

El paquete final de validación deberá contener lo siguiente:

- Protocolo de Validación.
- Copia de las pruebas de control de proceso.
- Resultados de las pruebas analíticas.
- Análisis de resultados:
  - ❖ Parámetros de calidad del producto.
  - ❖ Parámetros de proceso.
- Resumen.
- Conclusiones.



## RESULTADO FINAL

**RESULTADO** La documentación de validación, para el proceso de fabricación de

con fecha de revisión: \_\_\_\_\_, es considerada:

\_\_\_\_\_ Completa

\_\_\_\_\_ Incompleta (se requiere información adicional)

Explique: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

¿El paquete final de validación cumple todos los criterios de aceptación?

¿Cumple? Si / No \_\_\_\_\_

Por lo tanto, el proceso de manufactura de las tabletas masticables de Vitamina "C" por compresión directa se considera:

\_\_\_\_\_ Validado.

\_\_\_\_\_ No Validado.

Explique: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Elaborado y documentado por: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_

Revisado por: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_

**Desviaciones al protocolo** A continuación conteste de manera específica, si durante el desarrollo de calificación se encontraron desviaciones al protocolo:

Si / No \_\_\_\_\_

Especifique:

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Elaborado por: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_

Revisado por: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_









**ANEXO F: PNO Fabricación de tabletas masticables de vitamina "C" por compresión directa**



**FACULTAD DE QUÍMICA, UNAM.**

TÍTULO: TABLETAS MASTICABLES DE VITAMINA "C"  
(125mg) Compresión directa

**PEO DE MANUFACTURA**  
PEO TFTE-002 Pág. 1 de 10  
En vigor: Mayo, 2002  
Sustituye a: Julio, 1993

Equipo: \_\_\_\_\_

Fecha de inicio: \_\_\_\_\_

Integrantes: \_\_\_\_\_

Fecha de termino: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

LOTE: \_\_\_\_\_

1. Tamaño estándar del lote: 1000 tabletas.
2. Descripción: Tableta redonda de color amarillo, plana, lisa, sabor limón.
3. Formulación:

Componente	No. de Clave	No. de Lote	No. de Análisis	p/a una tab.	p/a 1000 Tabletadas	Realizó	Fecha	Verifico	Fecha
Ácido Ascórbico C-97				84.0 mg	84.0 g				
Ascorbato de sodio SA-99				50.5 mg	50.5 g				
Lactosa anhidra				252.6 mg	252.6 g				
Avicel PH 101				126.3 mg	126.3 g				
Sorbitol (Karion Merck)				127.0 mg	127.0 g				
Color amarillo F.D. & C. No.5				2.0 mg	2.0 g				
Sabor limón Conc. Firmenich				1.30 mg	1.30 g				
Estearato de Magnesio				7.0 mg	7.0 g				
Sacarina sódica				3.4 mg	3.4 g				



## FACULTAD DE QUÍMICA, UNAM.

TÍTULO: TABLETAS MASTICABLES DE VITAMINA "C"  
(125mg) Compresión directa

PEO DE MANUFACTURA  
PEO TFTE -002 Pág. 2 de 10  
En vigor: Mayo, 2002  
Sustituye a: Julio, 1993

### 4. Material y Equipo

- a) Mezclador de doble listón Erweka AR-400
- b) Tamiz de acero inoxidable # 20 (Malla) .
- c) Charolas de plástico de 28 x 40 x 9 cm. (2)
- d) Espátula de acero inoxidable y mango de madera (15 cm).
- e) Cucharón de plástico chico
- f) Cucharón de plástico mediano
- g) Tableteadora (Killian).
- h) Determinador de Friabilidad: Elecsa o Erweka
- i) Medidor de dureza: Schleuniger
- j) Balanza Analítica: Sartorius, Oertling
- k) Balanza granataria Ohaus
- l) Juego de punzones y matriz de
- m) Calibrador (Vernier).
- n) Cronómetro
- o) Desintegrador : Elecsa, Equipar
- p) Mortero y pistilo de porcelana
- q) Termómetro (-10 a 100 °C)
- r) Vidrio de reloj mediano
- s) Vaso de precipitado de 1000 mL



## FACULTAD DE QUÍMICA, UNAM.

TÍTULO: TABLETAS MASTICABLES DE VITAMINA "C"  
(125mg) Compresión directa

**PEO DE MANUFACTURA**  
PEO TFTE -E002 Pág. 3 de 10  
En vigor: Mayo, 2002  
Sustituye a: Julio, 1993

### 5. Seguridad

El personal involucrado en la manufactura y control de tabletas debe portar bata blanca, limpia, en buen estado, cerrada (abotonada), cofia (cubrepelo), cubre bocas, lentes de protección y guantes de cirujano en buen estado. No debe portar ningún tipo de joyería o maquillaje (esto incluye bamiz para las uñas). El personal que opere los equipos requeridos en este proceso, deberá observar cuidadosamente las instrucciones e indicaciones de seguridad del equipo y las señaladas por el profesor.

### 6. Procedimiento

#### 6.1. Surtido y pesado de materias primas.

a) Verificar el orden y la limpieza de la central de pesadas asignadas.

b) Verificar la identidad de cada uno de los contenedores de las materias primas requeridas.

c) Verificar que las materias primas que va a emplear estén aprobadas.

d) Identificar el contenedor de cada una de las materias primas a pesar

e) Verificar la pesada de cada una de las materias primas requeridas.

f) Trasladar las materias primas una vez que han sido verificadas al cubículo de manufactura asignado.

Realizó

Superviso

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_



## FACULTAD DE QUÍMICA, UNAM.

TÍTULO: TABLETAS MASTICABLES DE VITAMINA "C"  
(125mg) Compresión directa

PEO DE MANUFACTURA  
PEO TFTE -002 Pág. 4 de 10  
En vigor: Mayo, 2002  
Sustituye a: Julio, 1993

Realizó

Superviso

g) Verificar el orden y la limpieza del cubículo de la central de pesadas una vez terminado el proceso de pesado y surtido.

h) Depositar las materias primas ( contenedores originales de), en la mesa del cubículo no. " CENTRAL DE PESADAS 3"

### 7.2. Manufactura del granel.

a) Verificar el orden y la limpieza del cubículo y equipo asignado.

b) Identificar el cubículo asignado.

c) Tamizar a través de malla no. 20 el ácido ascórbico, ascorbato de sodio y la lactosa

d) Colocar las materias primas en la mezcladora de doble listón y mezclar durante 5 min. a baja velocidad. (Identifique como Mezcla "1")

Hora de inicio: \_\_\_\_\_

Hora de término: \_\_\_\_\_

e) Mezclar durante 10 min. previamente con movimientos rotatorios en una bolsa de polietileno el color amarillo y el sabor limón con 31.5 g de Avicel PH 101 y 31.7 g de Sorbitol, tamizar esta mezcla a través de malla No. 20

(Identifique esta bolsa como Mezcla A)



## FACULTAD DE QUÍMICA, UNAM.

TÍTULO: TABLETAS MASTICABLES DE VITAMINA "C"  
(125mg) Compresión directa

PEO DE MANUFACTURA  
PEO TFTE -002 Pág. 5 de 10  
En vigor: Mayo, 2002  
Sustituye a: Julio, 1993

Hora de inicio: \_\_\_\_\_  
Hora de término: \_\_\_\_\_

f) Tamizar a través de la malla no. 20  
(31.5 g) de Avicel pH 101 y (31.7 g) de sorbitol,  
adicionarlos a la mezcla "A" y mezclarlos por 5 min.

Realizó

Superviso

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

g) Adicionar otra cuarta parte de Avicel pH  
101 y de sorbitol a la mezcla "A", seguir el mismo  
procedimiento anterior.

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

h) Adicionar el resto de Avicel pH 101 y de  
sorbitol a la mezcla "A", seguir el procedimiento  
anterior, incorporar esta mezcla a la mezcladora  
con el resto de las sustancias (Mezcla "1") y  
mezclar a baja velocidad durante otros 5 minutos.

(Identifique como Mezcla "B")

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Hora de inicio: \_\_\_\_\_

Hora de término: \_\_\_\_\_

i) Moler si es necesario con el mortero a polvo  
impalpable la sacarina y mezclar con el resto de  
las sustancias del paso anterior (Mezcla B) durante  
otros 5 min. más.

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Hora de inicio: \_\_\_\_\_

Hora de término: \_\_\_\_\_



## FACULTAD DE QUÍMICA, UNAM.

TITULO: TABLETAS MASTICABLES DE VITAMINA "C"  
(125mg) Compresión directa

PEO DE MANUFACTURA  
PEO TFTE -002 Pág. 6 de 10  
En vigor: Mayo, 2002  
Sustituye a: Julio, 1993

Realizó

Superviso

j) Tamizar el estearato de magnesio, adicionarlo a la mezcladora y ponerla a funcionar a mediana velocidad durante 3 minutos.

Hora de inicio: \_\_\_\_\_

Hora de término: \_\_\_\_\_

k) Vaciar la mezcla; identificarla y pesarla.

Conciliación Parcial:

Peso teórico: 654.1 gramos (1)

Peso obtenido: \_\_\_\_\_ gramos(2)

Merma: \_\_\_\_\_ gramos

RENDIMIENTO:  $\frac{2}{1} * 100 =$  \_\_\_\_\_

OBSERVACIONES:

---

---

---

---

---



## FACULTAD DE QUÍMICA, UNAM.

TÍTULO: TABLETAS MASTICABLES DE VITAMINA "C"  
(125mg) Compresión directa

PEO DE MANUFACTURA  
PEO TFTE -002 Pág. 7 de 10  
En vigor: Mayo, 2002  
Sustituye a: Julio, 1993

### 6.3. Compresión.

- a) Verificar la limpieza del área y equipo.
- b) Identificar el cubículo asignado.
- c) Ajustar la tableteadora asignada (Killian), empleando punzones de 12 mm. de diámetro, planos, lisos.
- d) Comprimir las tabletas con las siguientes especificaciones:  
Peso Promedio: 0.654 g. / tab. + 5% (0.621 - 0.687 g).  
Dureza: 8.0 - 12.0 KP.  
Friabilidad: Máximo 1%  
Tiempo de desintegración: Máximo 30 min.
- e) Una vez que la tableteadora este ajustada, proceder a tabletear (comprimir). Verificando cada 2 minutos el peso promedio, dureza y friabilidad.
- f) Registrar los resultados obtenidos en la grafica de control en proceso correspondiente.
- g) Al finalizar la compresión verifique el orden y la limpieza del equipo y cubículo empleados.

Realizó

Superviso

_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____



## FACULTAD DE QUÍMICA, UNAM.

TITULO: TABLETAS MASTICABLES DE VITAMINA "C"  
(125mg) Compresión directa

PEO DE MANUFACTURA  
PEO TFTE -002 Pág. 8 de 10  
En vigor: Mayo, 2002  
Sustituye a: Julio, 1993

Realizó

Superviso

h) Reciba el granel, en una bolsa doble de polietileno, identifique y pese.

i) Registre en la BITACORAS de cubículos y maquinaria (equipo), la información solicitada.

### CONCILIACIÓN PARCIAL (COMPRESIÓN):

Peso teórico: \_\_\_\_\_ gramos = \_\_\_\_\_ tabletas (1)

Peso obtenido: \_\_\_\_\_ gramos = \_\_\_\_\_ tabletas (2)

### Mermas:

Muestras para control de calidad = \_\_\_\_\_ tabs

Ajuste del equipo = \_\_\_\_\_ tabs.

RENDIMIENTO:  $\frac{2}{1} * 100 =$  \_\_\_\_\_

### OBSERVACIONES:

---

---

---

---

---



## FACULTAD DE QUÍMICA, UNAM.

TITULO: TABLETAS MASTICABLES DE VITAMINA "C"  
(125mg) Compresión directa

PEO DE MANUFACTURA  
PEO TFTE -002 Pág. 9 de 10  
En vigor: Mayo, 2002  
Sustituye a: Julio, 1993

### 6.4. Acondicionamiento.

Cada equipo entregará acondicionado el granel; para lo cual deberá consultar las presentaciones de Vitamina "C" presentes en el mercado, así como las leyendas y marbetes que debe llevar.

Cada equipo entregará junto con su reporte el producto acondicionado y el granel sobrante debidamente identificado y pesado.

### CONCILIACIÓN FINAL:

Cantidad teórica: 1000 tabletas

Cantidad obtenida: \_\_\_\_\_ tabletas

Mermas de acondicionamiento: \_\_\_\_\_ tabs.

Mermas por control en proceso: \_\_\_\_\_ tabs.

Mermas por control a producto terminado: \_\_\_\_\_ tabs.

$$\text{RENDIMIENTO FINAL} = \frac{\text{tabs. obtenidas}}{\text{tabs. teóricas}} * 100 = \frac{\quad}{1000} * 100 = \quad$$



## FACULTAD DE QUÍMICA, UNAM.

TÍTULO: TABLETAS MASTICABLES DE VITAMINA "C"  
(125mg) Compresión directa

PEO DE MANUFACTURA  
PEO TFTE -002 Pág. 10 de 10  
En vigor: Mayo, 2002  
Sustituye a: Julio, 1993

### COMENTARIOS FINALES:

NOTA: Al finalizar el proceso de compresión se verificará:

- ✓ Dureza
- ✓ Peso promedio
- ✓ Friabilidad
- ✓ Dimensiones
- ✓ Tiempo de desintegración
- ✓ Apariencia

REF.: Farmacopea Nacional de los Estados Unidos Mexicanos 5ª. Edición.

Escrita por:  
H. Francisco O / Myriam Pérez

Revisada por:  
Rosalba Nava M. / Magdalena M. A.

Aprobada por:  
M. en C. Ma del S. Alpizar Ramos

## APROBACIÓN

**Aprobado por:**

**Jefe del Departamento de Farmacia.**

Nombre: \_\_\_\_\_  
Firma: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_

---

**Profesor titular de Tecnología Farmacéutica II.**

Nombre: \_\_\_\_\_  
Firma: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_

---

# CAPÍTULO VI. ANÁLISIS DE RESULTADOS Y CONCLUSIONES.

## VII. RESULTADOS.

### FACULTAD DE QUÍMICA. UNAM.

**TÍTULO:** Guión experimental: Validación del proceso de Fabricación de Tabletas Masticables de Vitamina "C" por compresión directa.

**PROTOCOLO No.** FQ - 04 - 2002.

**CANCELA PROTOCOLO No** "No aplica"

**VIGENCIA:** Junio de 2002

**FECHA DE ACTUALIZACIÓN.** Junio de 2002

#### PROTOCOLO ELABORADO:

Nombre: Meléndez Aguirre Magdalena.  
Firma: Melendez Aguirre Magdalena Fecha: 22-05-02

Nombre: Nava Martínez Rosalba Iztaccihuatl.  
Firma: Rosalba Martínez Nava Fecha: 22-05-02

#### PROTOCOLO REVISADO POR:

Nombre: M. en C. Ma. del Socorro Alpizar Ramos.  
Firma: Ma. del Socorro Alpizar Ramos Fecha: 22-05-02

#### PROTOCOLO APROBADO POR:

Jefe del Departamento de Farmacia.

Nombre: Dra. Helgi Jung Cook.  
Firma: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_

## VISIÓN GENERAL.

### Objetivo:

El objetivo de esta validación es:

- ◆ Contar con evidencia documental de que el proceso de Fabricación de Tabletas Masticables de Vitamina "C" por compresión directa genera tabletas que cumplen con las especificaciones del producto.

### Responsables:

Las áreas involucradas en el desarrollo de la validación son:

- ◆ Producción: Son los encargados de llevar a cabo el proceso de manufactura de Tabletas Masticables de Vitamina "C".
- ◆ Validación: Son los encargados de tomar muestras, solicitud de análisis, criterios de aceptación, análisis de resultados y documentación del proceso.

### Alcance:

- ◆ Tabletas masticables de vitamina "C".

**Instrucciones:** Pasos que se deben seguir para realizar este guión experimental de Validación.

PASO	ACCIÓN
1	Escriba la información requerida en cada punto del protocolo.
2	Si alguna información no aplica, entonces escriba la leyenda "No aplica".
3	Al ejecutar el protocolo deberá escribir, en los espacios correspondientes, Si cumple ó No cumple, según sea el caso.
4	Antes de iniciar las corridas del estudio, identifique las etapas que involucra el proceso a calificar y los parámetros críticos del mismo.
5	Para llevar a cabo los análisis y establecer los criterios de aceptación, considere los procedimientos de análisis para las Tabletas.
6	Verifique la identificación de las muestras para su análisis.
7	Si alguna determinación analítica no cumple con los requerimientos, entonces notifique al departamento de producción para corregirlo.
8	Indique las observaciones pertinentes.
9	Señale las acciones correctivas tomadas.
10	Escriba las conclusiones.
11	Señale cualquier desviación encontrada en este protocolo.
12	Anexe la información que se considere relevante para el seguimiento del protocolo.

## **PRERREQUISITOS:**

- Las materias primas involucradas deben ser aprobadas conforme a especificaciones.
- Las metodologías analíticas deben estar validadas.
- La calificación de todos los equipos involucrados deberá estar aprobada.
- La evaluación de la limpieza en los equipos involucrados en el proceso de fabricación deberá ser satisfactoria.

## **FRECUENCIA Y CONDICIONES DE REVALIDACIÓN:**

La validación de este proceso se realizará cada año, si se realizan modificaciones críticas al proceso o se cambia de proveedor de materias primas críticas (principio activo, agente de compresión, etc.) se debe hacer una revalidación.

## **ANTECEDENTES:**

En la Facultad de Química una de las licenciaturas que se imparte es la de QFB. Misma que dentro de su plan de estudios considera la asignatura de Tecnología Farmacéutica II, ésta asignatura comprende una parte teórica y otra experimental, en ambas se revisan las formas farmacéuticas sólidas y los inyectables; para reforzar los conocimientos adquiridos en la sesión de teoría se cuenta con un laboratorio, en éste se realizan diferentes prácticas de gran utilidad al alumno, no sólo para su formación profesional sino también personal. En lo referente a formas farmacéuticas sólidas se cuenta con la práctica de Tabletas masticables de Vitamina "C" por compresión directa, este proceso de fabricación se realiza cada semestre desde 1993, (PNO TFTE-002). Este proceso se ha desarrollado siguiendo el Manual de Prácticas de Laboratorio: Tecnología Farmacéutica II con clave: 1747. A lo largo de varios semestres se ha comprobado que este proceso se comporta de manera regular; sin embargo con la validación se pretende determinar su real consistencia.

## CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO .

### IDENTIFICACIÓN

Nombre del Producto Tabletas Masticables de Vitamina "C"  
por compresión directa.

Tamaño del lote: 1000 tabletas.

Peso teórico del lote: 654.1 g.

**Fórmula teórica para una tableta y para 1000 tabletas:**

SUSTANCIA	CANTIDAD UNITARIA (mg) P/a una tableta	CANTIDAD TOTAL (g) P/a 1000 tabletas.
Acido Ascórbico C-97	84.0	84.0
Ascorbato de Sodio SA-99	50.5	50.5
Lactosa Anhidra U.S.P XXI.	252.6	252.6
Avicel pH 101	126.3	126.3
Sorbitol (Karion Merck)	127.0	127
Color Amarillo F.D. & C. No,5	2.0	2.0
Sabor Limón Conc. Firmenich	1.30	1.30
Estearato de magnesio F.N.E.U.M.	7.0	7.0
Sacarina Sódica U.S.P XXI	3.4	3.4

Elaborado por: Rosalba Iztacchuatl Nava Martínez y Magdalena Meléndez Aguirre.  
Fecha: 22-05-02

## CARACTERÍSTICAS DEL PROCESO

**Parámetros del proceso.** En esta tabla se indican los parámetros que se utilizan en cada etapa del proceso de manufactura

PROCESO	PARÁMETROS	EQUIPO
Tamizado 1	Malla # 20	
Mezcla 1	Tiempo: 5 min. (Baja velocidad.)	Mezcladora de doble listón.
Tamizado 2	Malla # 20	
Mezcla A	Tiempo: 10 min. (Movimientos rotatorios).	Bolsa de polietileno.
Tamizado 3	Malla # 20	
Mezcla A	Tiempo: 5 min. (Movimientos rotatorios).	Bolsa de polietileno.
Tamizado 4	Malla # 20	
Mezcla A	Tiempo: 5 min. (Movimientos rotatorios).	Bolsa de polietileno.
Tamizado 5	Malla # 20	
Mezcla A	Tiempo: 5 min. (Movimientos rotatorios).	Bolsa de polietileno.
Etapa 6	INCORPORACIÓN DE LA MEZCLA "A" a LA	MEZCLA "1".
Mezcla B	Tiempo: 5 min. (Baja velocidad).	Mezcladora de doble listón..
Tamizado 7	Malla # 20	
Mezcla B	Tiempo: 3 min. (Mediana velocidad).	Mezcladora de doble listón.
Compresión	Ajuste la tableteadora Con punzones de 12 mm. de diámetro. planos y lisos.  Comprima las tabletas de acuerdo las siguientes especificaciones: -PESO TEÓRICO: 0.654 g/ Tab. ± 5% (0.621 - 0.687 g) -T. DESINTEGRACIÓN: MÁXIMO 30 min. -DUREZA: 8 - 12 Kp -FRIABILIDAD: MÁXIMO 1 %	Tableteadora Killian

## ESTABLECIMIENTO DE VARIABLES CRÍTICAS.

Las variables críticas que se encontraron al desarrollar el proceso de Fabricación de Tabletas Masticables de Vitamina "C" por compresión directa son las siguientes:

- Tiempo de mezclado.
- Ajuste de la tableteadora.
- Al terminar la etapa de mezclado se debe comprimir.

## CARACTERIZACIÓN DE LAS MATERIAS PRIMAS:

En la siguiente tabla se indica el peso (g) de las materias primas utilizadas en el proceso.

Materia Prima	LOTE 1	LOTE 2	LOTE 3	LOTE 4	LOTE 5	LOTE 6
	Cantidad en Gramos (g).					
Acido Ascórbico C-97	84	84.1	84.1	84.0	84.0	84.1
Ascorbato de Sodio SA-99	50.4	50.7	50.4	50.5	50.5	50.6
Lactosa Anhidra U.S.P XXI.	252.7	252.5	252.6	252.6	252.6	252.7
Avicel pH 101	126.2	126.7	126.2	126.3	126.3	126.3
Sorbitol (Karion Merck)	127.3	127.2	127.0	127.0	127.0	127.1
Color Amarillo F.D. & C. No,5	2.004	2.001	2.002	2.002	2.003	2.000
Sabor Limón Conc. Firmenich	1.305	1.301	1.301	1.301	1.300	1.304
Estearato de magnesio F.N.E.U.M.	7.001	7.017	7.0	7.004	7.003	7.008
Sacarina Sódica U.S.P XXI	3.402	3.448	3.4	3.402	3.406	3.401

¿Los lotes de materia prima a utilizar cumplen con las especificaciones, en lo referente a la etapa de pesado?

Si / No Si

Elaborado por: Rosalba Iztaccihuatl Nava Martínez y Magdalena Meléndez Aguirre.

Fecha: 22-05-02

**VALIDACIÓN DEL PROCESO .  
CALIFICACIÓN DE EQUIPOS:**

Indique si los equipos que utiliza en la fabricación de tabletas se encuentran calificados.

EQUIPO	CALIFICADO (SI/NO)	FECHA DE APROBACIÓN.
Balanza granataria	Si	Febrero 2002
Balanza analítica	Si	Febrero 2002
Mezclador de doble listón Erweka AR-400	Si	Diciembre 2001
Tableteadora Killian	Si	Marzo 2002
Desintegrador: Elecsa.	Si	2002
Friabilizador:	Si	Abril 2002
Durómetro:	Si	Enero 2002

Todos los equipos se encuentran calificados: Si / No Si

Elaborado por: Rosalba Iztaccihuatl Nava Martinez y Magdalena Meléndez Aguirre.

Fecha: 22-05-02

**PLAN DE MUESTREO:**

En esta tabla se presenta el plan de muestreo de la etapa de compresión, en donde se especifica el número de muestras, que se deben tomar, así como las determinaciones analíticas que se requieran.

ETAPA	TIEMPO PARA TOMAR CADA MUESTRA	No DE MUESTRA	MUESTRA PARA ANÁLISIS	DETERMINACIÓN ANALÍTICA.
COMPRESIÓN	Tiempo cero (t <sub>0</sub> )	1	10 tabletas	Peso promedio.
		1	10 tabletas	Dureza.
		1	10 tabletas	Friabilidad.
		1	6 tabletas	Tiempo de desintegración.
	Cada minuto	1	10 tabletas	Peso promedio.
		1	10 tabletas	Dureza.
	Tiempo Final	1	10 tabletas	Peso promedio.
		1	10 tabletas	Dureza.
		1	10 tabletas	Friabilidad.
		1	6 tabletas	Tiempo de desintegración.

## VALIDACIÓN DEL PROCESO.

### CRITERIOS DE ACEPTACIÓN:

ETAPA / EQUIPO	DETERMINACIÓN ANALÍTICA.	CRITERIO DE ACEPTACIÓN
Perfil Reológico	Tamaño de Partícula.	Malla # 80/ Base. (20% a 50%)
	Densidad Aparente.	0.55 – 0.58 g/ mL
	Densidad Verdadera.	0.4 – 0.6 g/ mL
	Densidad Compactada.	0.62 – 0.68 g/ mL
	Angulo de Reposo.	68.0 – 71.0
	Velocidad de Flujo.	3.00 – 6.00g/s
	% de Compresibilidad.	5-15 %
Compresión (Análisis en proceso)	Peso.	0.654 g./ tab $\pm$ 5% (0.634g -0.674g)
	Dureza.	8-12 Kp.
	Friabilidad.	No más del 1%
	Tiempo de desintegración.	No más de 30 min. En agua a 37 <sup>0</sup> C +/- 0.5 <sup>0</sup> C.

**Tabla I: Interpretación del % de Compresibilidad.**

%	FLUJO.
5 – 15	EXCELENTE.
12 – 16	BUENO
18 – 21	REGULAR
23 – 35	POBRE
33 – 38	MUY POBRE
> 40	PÉSIMO

## PARÁMETROS DEL PROCESO:

Anote los parámetros utilizados y los resultados obtenidos durante el proceso.

**Primer corrida**

**Lote: TARM220202**

PROCESO	PARÁMETROS	OBSERVACIONES
Tamizado 1	Malla # <u>20</u> .	Si cumple.
Mezcla 1	Tiempo: <u>5 min.</u>	Si cumple.
Tamizado 2	Malla # <u>20</u> .	Si cumple.
Mezcla A	Tiempo: <u>10 min.</u>	Si cumple.
Tamizado 3	Malla # <u>20</u> .	Si cumple.
Mezclado A	Tiempo: <u>5 min.</u>	Si cumple.
Tamizado 4	Malla # <u>20</u> .	Si cumple.
Mezclado A	Tiempo: <u>5 min.</u>	Si cumple.
Tamizado 5	Malla # <u>20</u> .	Si cumple.
Mezclado A	Tiempo: <u>5 min.</u>	Si cumple.
<b>Etapa 6 INCORPORACION DE LA MEZCLA "A" a LA MEZCLA "1".</b>		
Mezcla B	Tiempo: <u>5 min.</u>	Si cumple.
Tamizado 7	Malla: # <u>20</u>	Si cumple.
Mezclado B	Tiempo: <u>3 min.</u>	Si cumple.
Compresión	Punzones <u>12 mm</u> diámetro. -PESO PROMEDIO: <u>0.673 g</u> -T. DESINTEGRACIÓN: <u>287 s</u> -DUREZA <u>11.1 Kp</u> -FRIABILIDAD: <u>1%</u>	Si cumple

**(Continuación) PARÁMETROS DEL PROCESO.**

**Nota:** Los parámetros, (De tamizado y tiempo de mezclado), utilizados en la fabricación de los seis lotes fueron los mismos, por lo que sólo se presenta una tabla con éstos datos pero en la etapa de compresión los resultados fueron diferentes, por lo que a continuación se presentan.

DETERMINACIÓN	LOTE 1	LOTE 2	LOTE 3	LOTE 4	LOTE 5	LOTE 6
	TARM220202-1	TARM250202-2	TARM060302-3	TARM070302-4	TARM070302-5	TARM150302-6
<b>DIÁMETRO DE LOS PUNZONES (mm)</b>	12	12	12	12	12	12
<b>PESO PROMEDIO. (g)</b>	0.673	0.673	0.664	0.669	0.678	0.632
<b>TIEMPO DE DESINTEGRACIÓN. (s)</b>	287	330	343.5	259	423.5	287
<b>DUREZA (Kp).</b>	11.1	11.8	10.2	10.25	11.0	7.0
<b>% DE FRIABILIDAD.</b>	0.97	0.88	0.93	0.95	0.85	1.35

Resultados de los 3 lotes adicionales realizados por diferentes equipos

DETERMINACIÓN	LOTE	LOTE	LOTE
	CIMAJEB	F. MEXICANA	MEDICAL CHEMISTRY
<b>DIÁMETRO DE LOS PUNZONES (mm)</b>	12	12	12
<b>PESO PROMEDIO. (g)</b>	0.648	0.664	0.659
<b>DUREZA (Kp).</b>	9.4	9.4	8.9
<b>TIEMPO DE DESINTEGRACIÓN. (s)</b>	500	805	600
<b>% DE FRIABILIDAD.</b>	0.09	0.27	0.20

## DATOS PARA ELABORAR LAS GRÁFICAS DE CONTROL DE MEDIAS (X) Y DE RANGOS.

Lote 1Peso (g)	X0	X1	X2	X3	X4	X5	X6	X7	X8	X9	Suma	Promedio	Rango
TO	0.669	0.67	0.669	0.669	0.667	0.63	0.67	0.671	0.67	0.668	6.653	0.665	0.041
T1	0.671	0.672	0.672	0.673	0.67	0.671	0.673	0.67	0.674	0.673	6.719	0.672	0.004
T2	0.675	0.675	0.673	0.674	0.673	0.673	0.674	0.671	0.675	0.675	6.738	0.674	0.004
T3	0.675	0.675	0.678	0.674	0.674	0.674	0.676	0.671	0.674	0.675	6.746	0.675	0.007
T4	0.676	0.677	0.676	0.675	0.677	0.678	0.676	0.677	0.679	0.675	6.766	0.677	0.004
T5	0.677	0.675	0.678	0.679	0.675	0.676	0.677	0.676	0.678	0.679	6.77	0.677	0.004
T6	0.675	0.676	0.676	0.675	0.674	0.675	0.673	0.676	0.677	0.675	6.752	0.675	0.004
T7	0.676	0.673	0.674	0.673	0.674	0.675	0.674	0.676	0.671	0.676	6.742	0.674	0.005
T8	0.674	0.676	0.675	0.674	0.673	0.675	0.676	0.672	0.673	0.675	6.743	0.674	0.004
T9	0.677	0.675	0.675	0.674	0.675	0.675	0.673	0.675	0.674	0.674	6.747	0.675	0.004
T10	0.678	0.658	0.667	0.67	0.636	0.64	0.669	0.671	0.665	0.66	6.614	0.661	0.042
												<b>0.673</b>	<b>0.011</b>

Lote 1 Dureza (KP)	X0	X1	X2	X3	X4	X5	X6	X7	X8	X9	Suma	Promedio	Rango
TO	10.4	10.7	10.5	10.4	10.2	11.4	10.4	11.3	11.4	10.6	107.3	10.7	1.2
T1	10.7	11.1	11.3	11.1	11.7	11.6	11.2	11	12	11.8	113.5	11.4	1.3
T2	12	12.2	12.1	12.3	11.8	11.1	11.2	12.1	11.5	10.7	117	11.7	1.6
T3	12	12.2	12.1	12.3	11.8	11.1	11.2	12.1	11.5	10.7	117	11.7	1.6
T4	11.6	11	11.7	11	11.7	11.1	12	11.2	12.2	11.4	114.9	11.5	1.2
T5	11.4	11.6	12.1	11.5	11	11.1	10.6	12	10.9	11.2	113.4	11.3	1.5
T6	11.5	11.8	11	11.2	10.8	11.8	11.8	11	11.8	11.8	114.6	11.5	1
T7	10.7	10.7	11.6	11.5	11.6	11	11.9	11.4	10.9	11.7	113	11.3	1.2
T8	10.8	11.6	11	11.3	10.8	10.4	10.6	10.7	10.9	11.2	109.3	10.9	1.2
T9	10.8	10.9	11.1	11.2	11.4	11	11.7	11.6	11.1	11.1	111.9	11.2	0.9
T10	10.2	9.9	10.6	6.6	10.1	9.2	8	9	7.2	10.7	91.5	9.2	4.1
												<b>11.1</b>	<b>1.5</b>

Lote 2 Peso (g)	X0	X1	X2	X3	X4	X5	X6	X7	X8	X9	Suma	Promedio	Rango
TO	0.678	0.676	0.675	0.678	0.677	0.68	0.63	0.677	0.68	0.678	6.729	0.673	0.05
T1	0.677	0.677	0.677	0.674	0.678	0.677	0.675	0.679	0.674	0.675	6.761	0.676	0.005
T2	0.676	0.675	0.679	0.678	0.676	0.678	0.677	0.677	0.677	0.677	6.77	0.677	0.004
T3	0.674	0.675	0.674	0.676	0.675	0.673	0.674	0.674	0.674	0.674	6.743	0.674	0.003
T4	0.673	0.674	0.677	0.674	0.676	0.677	0.678	0.677	0.677	0.678	6.757	0.676	0.004
T5	0.675	0.673	0.678	0.674	0.675	0.674	0.673	0.674	0.673	0.676	6.743	0.674	0.003
T6	0.675	0.675	0.672	0.678	0.674	0.675	0.675	0.678	0.675	0.675	6.75	0.675	0.006
T7	0.675	0.675	0.673	0.671	0.671	0.676	0.673	0.673	0.674	0.673	6.734	0.673	0.005
T8	0.676	0.675	0.672	0.677	0.673	0.678	0.673	0.671	0.672	0.673	6.74	0.674	0.007
T9	0.669	0.673	0.677	0.675	0.675	0.676	0.674	0.674	0.673	0.674	6.74	0.674	0.008
T10	0.632	0.664	0.677	0.671	0.677	0.648	0.667	0.608	0.675	0.627	6.542	0.654	0.071
												<b>0.673</b>	<b>0.015</b>

Lote 2 Dureza (Kp)	X0	X1	X2	X3	X4	X5	X6	X7	X8	X9	Suma	Promedio	Rango
TO	11.9	11.9	12.4	11.4	11.3	11.6	12.7	11.3	11.2	12.6	118.3	11.8	1.5
T1	12.8	11.2	13.1	12.3	12.2	12.7	12.7	12	12.4		111.4	12.4	1.9
T2	12	12	12.2	11.5	12.8	11.9	12.3	11.9	13.3	12.8	122.7	12.3	1.8
T3	12	12	12.3	12.4	11.8	12.1	11.9	11.7	12.2	12.4	120.8	12.1	0.7
T4	12.8	12.9	12.4	11.5	12.9	12.2	12.5	11.5	11.9	12.3	122.9	12.3	1.4
T5	11.7	11.5	11.9	11.9	11.6	12	11.6	12	12.3	12.4	118.9	11.9	0.9
T6	11.4	12.4	11.8	11.9	12.7	12.5	12.5	11.6	11.7	12.9	121.4	12.1	1.5
T7	12	12.2	12.7	11.4	12.7	11.3	11.6	12.6	12	11.8	120.3	12.0	1.4
T8	12	11.8	13.2	11.4	12.1	11.3	12.2	12.4	11.4	11.6	119.4	11.9	1.9
T9	12.2	12.6	12.1	11.8	12.3	12.4	12	11.9	12.3	11.7	121.3	12.1	0.9
T10	11.2	6.6	9.9	11.9	10.2	8.3	11.6	11.1	4.8	11.6	97.2	9.7	7.1
												<b>11.9</b>	<b>1.9</b>

Lote 3 Peso (g)	X0	X1	X2	X3	X4	X5	X6	X7	X8	X9	Suma	Promedio	Rango
TO	0.669	0.668	0.638	0.667	0.668	0.668	0.668	0.671	0.669	0.669	6.655	0.666	0.033
T1	0.664	0.664	0.665	0.663	0.666	0.662	0.66	0.662	0.664	0.663	6.633	0.663	0.006
T2	0.666	0.665	0.666	0.666	0.664	0.667	0.665	0.664	0.667	0.667	6.657	0.666	0.003
T3	0.665	0.667	0.669	0.668	0.667	0.667	0.668	0.665	0.667	0.664	6.665	0.667	0.005
T4	0.668	0.666	0.665	0.665	0.666	0.665	0.663	0.677	0.675	0.675	6.683	0.668	0.014
T5	0.666	0.666	0.665	0.665	0.666	0.665	0.663	0.677	0.675	0.675	6.683	0.668	0.014
T6	0.664	0.667	0.662	0.666	0.664	0.665	0.665	0.664	0.664	0.666	6.647	0.665	0.005
T7	0.664	0.667	0.665	0.665	0.666	0.668	0.664	0.665	0.666	0.667	6.657	0.666	0.004
T8	0.667	0.666	0.665	0.667	0.668	0.669	0.667	0.667	0.667	0.668	6.671	0.667	0.004
T9	0.659	0.662	0.666	0.661	0.66	0.667	0.667	0.664	0.663	0.661	6.63	0.663	0.008
T10	0.65	0.659	0.667	0.666	0.666	0.664	0.655	0.616	0.617	0.667	6.527	0.653	0.051
												0.665	0.011

Lote 3 Dureza (Kp)	X0	X1	X2	X3	X4	X5	X6	X7	X8	X9	Suma	Promedio	Rango
TO	10.3	9.7	10.3	10.8	10	10.2	10.8	10.7	10.2	10.9	103.9	10.4	1.2
T1	10	10.1	10.9	10.3	9.8	10.1	10	10.5	10.2	10.3	102.2	10.2	1.1
T2	10.6	10.5	10.9	10.5	10.5	10.2	10.2	10.1	10.5	10	104	10.4	0.9
T3	10.2	10.8	11.3	10.5	10.4	10	11.2	10.3	10.7	10.4	105.8	10.6	1.3
T4	11	10.3	9.9	10.6	10.8	10	10.6	11	9.8	10.8	104.8	10.5	1.2
T5	9.9	10.7	10	10.5	10.3	10.5	10.9	10.7	10.3	10.7	104.5	10.5	1
T6	10.4	9.9	10.6	9.7	10.2	10.6	10.1	10.3	10.2	10.4	102.4	10.2	0.9
T7	10	10.1	10.2	10.7	10.2	9.9	10.3	10.3	10.1	10	101.8	10.2	0.8
T8	9.9	10.7	10.2	9.7	10.2	10	10.8	10.9	10.3	10.6	103.3	10.3	1.2
T9	9.4	9.6	9.1	10	10.1	10.3	9.9	9.9	10.4	10.3	99	9.9	1.3
T10	9.7	5.2	10.8	10.3	8.4	5.8	10.5	10.6	9.5	10.3	91.1	9.1	5.6
												10.2	1.5

Lote 4 Peso (g)	X0	X1	X2	X3	X4	X5	X6	X7	X8	X9	Suma	Promedio	Rango
TO	0.67	0.668	0.672	0.673	0.669	0.666	0.665	0.667	0.672	0.672	6.694	0.669	0.008
T1	0.672	0.671	0.672	0.672	0.67	0.671	0.67	0.672	0.674	0.67	6.714	0.671	0.004
T2	0.671	0.668	0.668	0.669	0.667	0.666	0.668	0.668	0.672	0.669	6.888	0.669	0.005
T3	0.673	0.671	0.671	0.67	0.672	0.67	0.67	0.67	0.669	0.673	6.709	0.671	0.004
T4	0.671	0.67	0.67	0.669	0.671	0.671	0.67	0.671	0.668	0.67	6.701	0.670	0.003
T5	0.671	0.67	0.674	0.673	0.672	0.669	0.669	0.67	0.671	0.671	6.71	0.671	0.005
T6	0.668	0.671	0.668	0.668	0.67	0.669	0.669	0.667	0.667	0.669	6.686	0.669	0.004
T7	0.669	0.671	0.669	0.668	0.671	0.671	0.669	0.672	0.67	0.67	6.7	0.670	0.004
T8	0.67	0.669	0.67	0.669	0.667	0.671	0.668	0.667	0.668	0.669	6.688	0.669	0.004
T9	0.662	0.66	0.668	0.658	0.655	0.647	0.657	0.663	0.663	0.648	6.581	0.658	0.021
												0.669	0.006

Lote 4 Dureza(Kp)	X0	X1	X2	X3	X4	X5	X6	X7	X8	X9	Suma	Promedio	Rango
TO	10.8	9.9	10.5	9.8	10.7	10.6	10.2	10.3	10.7	11	104.5	10.5	1.2
T1	10.2	10.1	10.2	10.3	10.4	10.6	10.9	10.9	10.4	10.4	104.4	10.4	0.8
T2	10.8	10.1	10.5	10.5	10.4	10.7	10.1	10	10.1	10.4	103.6	10.4	0.8
T3	9.9	9.8	10.8	9.6	10.1	10	10	10.2	10.4	10.5	101.3	10.1	1.2
T4	9.9	9.8	10.8	9.6	10.1	10	10	10.2	10.4	10.5	101.3	10.1	1.2
T5	10.6	10	10	10.5	10.3	10	10.4	10.3	10.2	10.4	102.7	10.3	0.6
T6	10.8	10.8	10	9.9	9.8	10.2	10	10.5	10.8	10.7	103.5	10.4	1
T7	10.3	10.9	10.6	10.8	10.7	10.5	10	11	10.6	11.1	106.5	10.7	1.1
T8	9.8	10.4	10.8	10.7	10.1	10.2	11	10	10.7	10.2	103.9	10.4	1.2
T9	9.2	9	9.4	10	9.8	7.4	9.5	7.9	10	8.2	90.4	9.0	2.6
												10.2	1.17

Lote 5 Peso(g)	X0	X1	X2	X3	X4	X5	X6	X7	X8	X9	Suma	Promedio	Rango
TO	0.664	0.649	0.683	0.681	0.683	0.684	0.686	0.685	0.681	0.686	6.782	0.678	0.037
T1	0.679	0.681	0.677	0.68	0.677	0.68	0.682	0.68	0.68	0.678	6.794	0.679	0.005
T2	0.68	0.682	0.681	0.682	0.684	0.681	0.681	0.683	0.681	0.68	6.815	0.682	0.004
T3	0.681	0.681	0.681	0.68	0.68	0.682	0.68	0.68	0.682	0.682	6.809	0.681	0.002
T4	0.679	0.68	0.681	0.678	0.68	0.682	0.68	0.682	0.681	0.68	6.803	0.680	0.004
T5	0.678	0.679	0.679	0.678	0.681	0.681	0.677	0.679	0.679	0.681	6.792	0.679	0.004
T6	0.68	0.68	0.678	0.679	0.678	0.68	0.679	0.679	0.68	0.682	6.795	0.680	0.004
T7	0.678	0.68	0.678	0.68	0.68	0.68	0.68	0.682	0.68	0.68	6.798	0.680	0.004
T8	0.677	0.678	0.679	0.679	0.679	0.679	0.68	0.681	0.682	0.677	6.791	0.679	0.005
T9	0.665	0.65	0.663	0.674	0.618	0.673	0.672	0.647	0.642	0.658	6.562	0.656	0.056
												0.677	0.0125

Lote 5 Dureza(Kp)	X0	X1	X2	X3	X4	X5	X6	X7	X8	X9	Suma	Promedio	Rango
TO	10.9	11	11.3	11.4	11	10.6	10.9	10.9	11.1	11.3	110.4	11.0	0.8
T1	11.2	11.8	11.7	11.4	11.7	11	11.7	11.6	11.3	11.1	114.5	11.5	0.8
T2	10.8	11.7	11.7	11	11	11.5	11.8	11.8	11.4	11.9	114.6	11.5	1.1
T3	11	11.8	11.7	11.1	11.3	11.3	11.4	11.7	11.1	11.1	113.5	11.4	0.8
T4	11.2	12	11.3	12	12	11.6	11.8	11.1	11.5	11.7	116.2	11.6	0.9
T5	10.8	11.4	11.1	11.7	11.7	11	11.9	11.3	11.6	11.8	114.3	11.4	1.1
T6	10.8	10.7	11.2	10.7	11.7	11	10.6	11.7	11.8	10.4	110.6	11.1	1.4
T7	10.6	11.3	10.8	11.1	10.3	11	11.7	11.4	11	11	110.2	11.0	1.4
T8	11.1	11.2	11.4	11	11.3	11.2	10.8	12	11.4	11	112.4	11.2	1.2
T9	5.2	7	10.3	9	8.2	7.4	10.6	8	8.8	10.1	84.6	8.5	5.4
												11.0	1.49

Lote 6 Peso(g)	X0	X1	X2	X3	X4	X5	X6	X7	X8	X9	Suma	Promedio	Rango
TO	0.658	0.611	0.657	0.642	0.651	0.618	0.654	0.66	0.607	0.655	6.413	0.641	0.053
T1	0.627	0.613	0.649	0.613	0.65	0.619	0.635	0.627	0.624	0.642	6.299	0.630	0.037
T2	0.612	0.621	0.622	0.61	0.635	0.61	0.635	0.642	0.628	0.654	6.269	0.627	0.044
T3	0.644	0.654	0.611	0.612	0.647	0.635	0.658	0.606	0.634	0.615	6.314	0.631	0.05
T4	0.61	0.646	0.635	0.624	0.639	0.621	0.655	0.607	0.617	0.635	6.289	0.629	0.048
T5	0.633	0.627	0.629	0.631	0.639	0.614	0.635	0.628	0.629	0.651	6.314	0.631	0.037
T6	0.651	0.637	0.652	0.625	0.63	0.635	0.65	0.656	0.641	0.626	6.403	0.640	0.031
T7	0.656	0.654	0.627	0.626	0.632	0.654	0.654	0.624	0.625	0.624	6.376	0.638	0.032
T8	0.654	0.652	0.633	0.629	0.655	0.647	0.653	0.653	0.652	0.652	6.48	0.648	0.026
T9	0.575	0.557	0.569	0.526	0.639	0.652	0.638	0.615	0.652	0.62	6.063	0.606	0.126
												0.632	0.0484

Lote 6 Dureza(Kp)	X0	X1	X2	X3	X4	X5	X6	X7	X8	X9	Suma	Promedio	Rango
TO	5.2	9.5	9	9.8	9.5	9.2	8.8	9.6	6.1	10	86.7	8.7	4.8
T1	5.5	4.9	5	6.2	6.3	6	8.1	7	7.5	8.7	65.2	6.5	3.8
T2	6.6	7	6.6	5.9	9.2	7.8	5.1	5.4	5	4.8	63.4	6.3	4.4
T3	8.8	5	5	4.7	8	9	6.9	7	7.9	5.1	67.4	6.7	4.3
T4	6	6.7	5.6	7.2	9.3	5.8	4.6	5	7.6	8.4	66.2	6.6	4.7
T5	6.4	4.9	7.1	6.2	7.1	6.5	9	6.2	6.4	7	66.8	6.7	4.1
T6	8.3	8.6	6.5	6.2	7	7.9	6.6	9.4	8.8	6.2	75.5	7.6	3.2
T7	6.4	8.6	9.3	6	5.8	5.8	8.9	7.2	8.6	6.2	72.8	7.3	3.5
T8	6.6	8.9	8.9	9.3	8.9	6.9	8.5	9.2	8.9	9.6	85.7	8.6	3
T9	2.8	8.8	5.4	7.3	5.7	2.1	1.2	3.7	7.4	9.8	54.2	5.4	8.6
												7.0	4.44

Fórmulas utilizadas en la elaboración de las gráficas de control.

G RÁFICAS DE  $\bar{X}$

GRÁFICAS DE R

Constantes

LCS= Límite de control superior.

LCS= $\bar{X}+A_2^*R$

LCS= $\bar{R}+D_4$

A<sub>2</sub>=0.308

LCC=Límite de control central.

LCC= $\bar{X}$

LCC=  $\bar{R}$

D<sub>4</sub>= 1.777

LCI= Límite de control inferior.

LCI= $\bar{X}-A_2^*R$

LCI=  $\bar{R}-D_3$

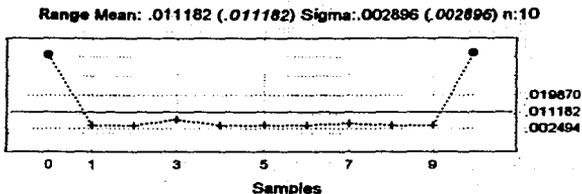
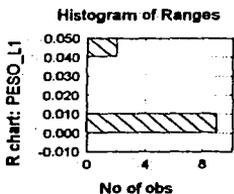
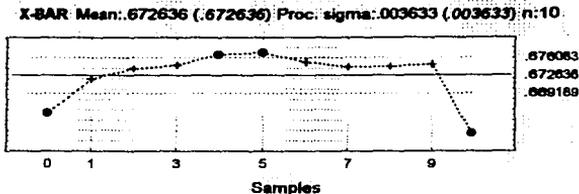
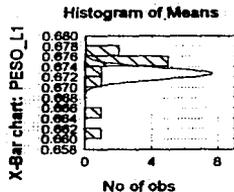
D<sub>3</sub>=0.223

55

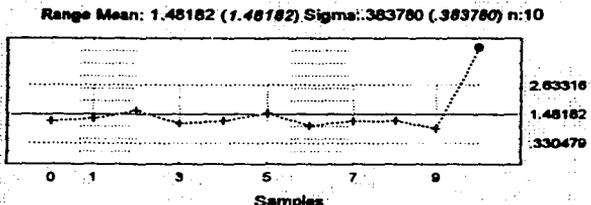
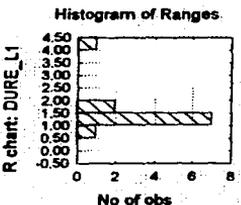
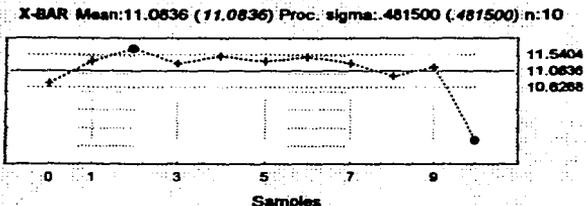
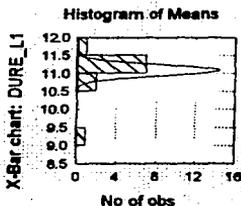
# GRÁFICAS DE CONTROL.

## LOTE 1

GRÁFICA DE CONTROL PESO (g): LOTE 1

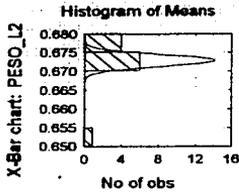


GRÁFICA DE CONTROL DUREZA (ka) LOTE 1

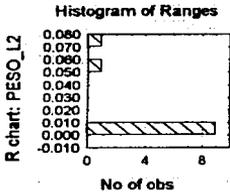
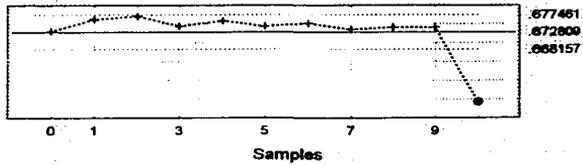


# LOTE 2

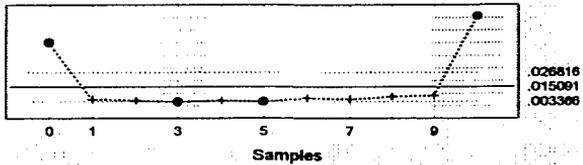
## GRÁFICA DE CONTROL PESO (g) LOTE 2



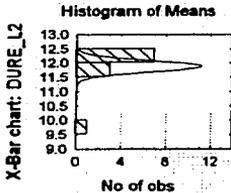
X-BAR Mean: .672809 (.672809) Proc. sigma: .004904 (.004904) n:10



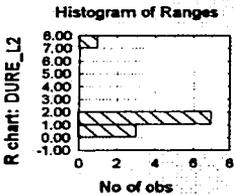
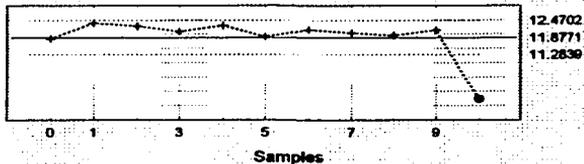
Range Mean: .015091 (.015091) Sigma: .003908 (.003908) n:10



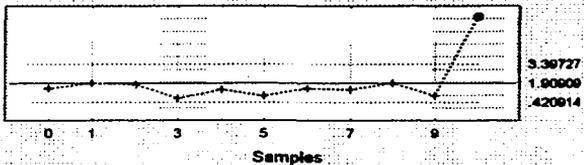
## GRÁFICA DE CONTROL DUREZA (kp) LOTE 2



X-BAR Mean: 11.8771 (11.8771) Proc. sigma: .622368 (.622368) n:9.909

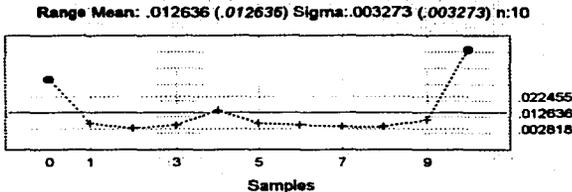
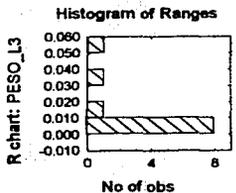
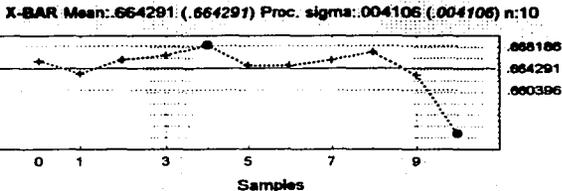
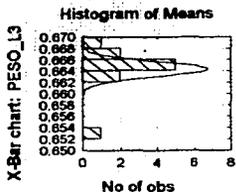


Range Mean: 1.90909 (1.90909) Sigma: .496059 (.496059) n:9.9091

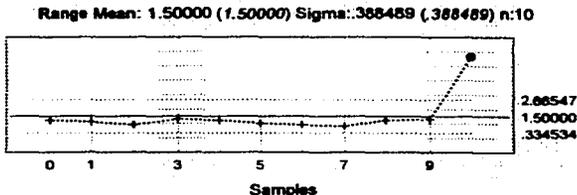
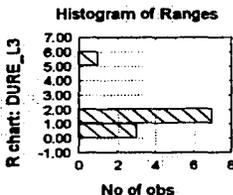
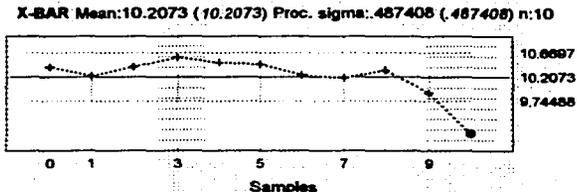
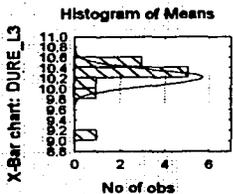


# LOTE 3

## GRÁFICA DE CONTROL PESO (g) LOTE 3

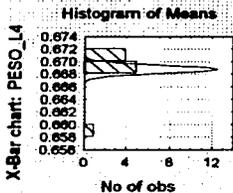


## GRÁFICA DE CONTROL DUREZA (kp) LOTE 3

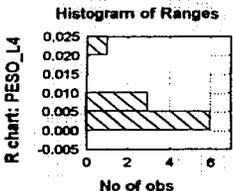
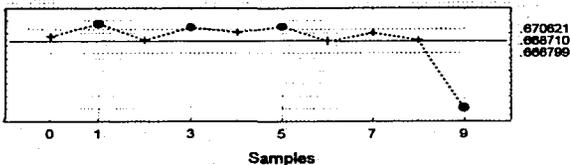


# LOTE 4

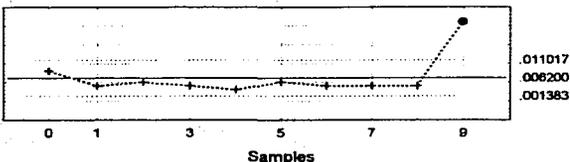
## GRÁFICA DE CONTROL PESO (g) LOTE 4



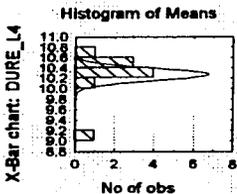
X-BAR Mean: .668710 (.668710) Proc. sigma: .002015 (.002015) n:10



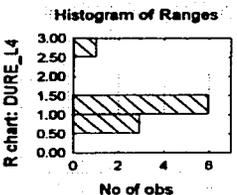
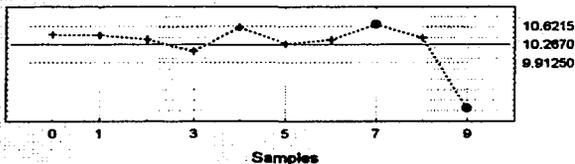
Range Mean: .006200 (.006200) Sigma: .001606 (.001606) n:10



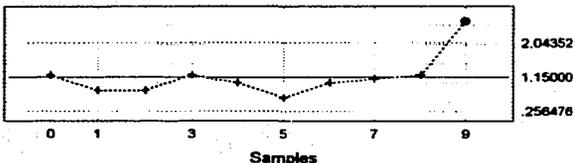
## GRÁFICA DE CONTROL DUREZA (kp) LOTE 4



X-BAR Mean:10.2670 (10.2670) Proc. sigma:.373679 (.373679) n:10

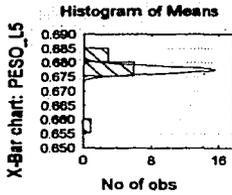


Range Mean: 1.15000 (1.15000) Sigma: .297841 (.297841) n:10

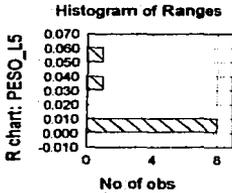
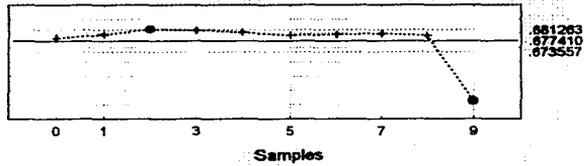


# LOTE 5

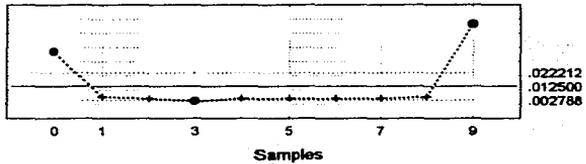
## GRÁFICA DE CONTROL PESO (g) LOTE 5



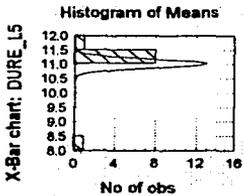
X-BAR Mean: 677410 (.677410) Proc. sigma: 004062 (.004062) n:10



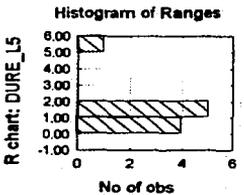
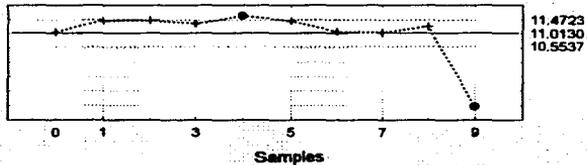
Range Mean: .012500 (.012500) Sigma: 003237 (.003237) n:10



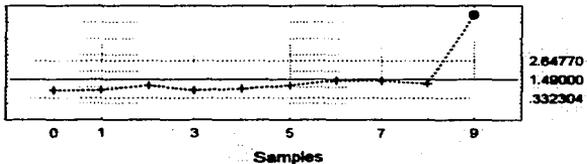
## GRÁFICA DE CONTROL DUREZA (kp) LOTE 5



X-BAR Mean: 11.0130 (11.0130) Proc. sigma: 484158 (.484158) n:10

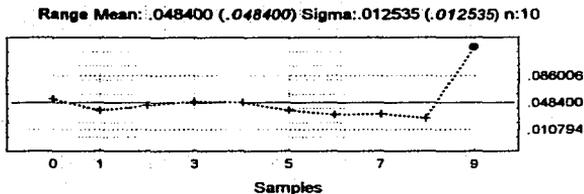
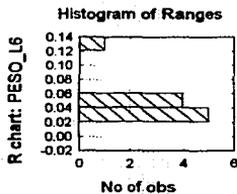
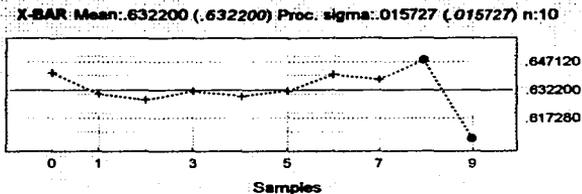
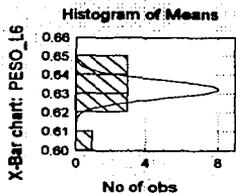


Range Mean: 1.49000 (1.49000) Sigma: 385899 (.385899) n:10

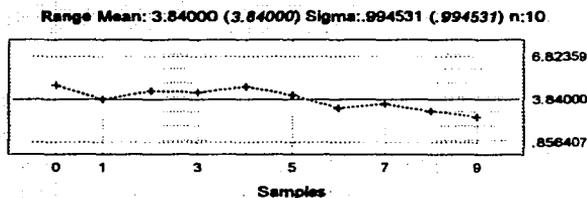
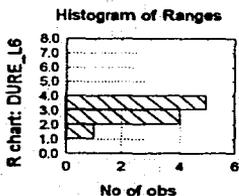
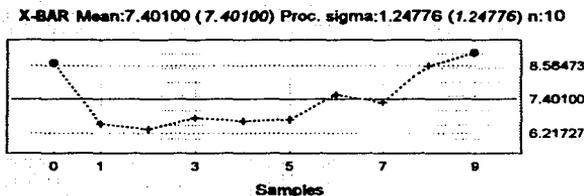
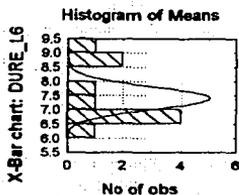


# LOTE 6

## GRÁFICA DE CONTROL PESO (g) LOTE 6



## GRÁFICA DE CONTROL DUREZA (kp) LOTE 6



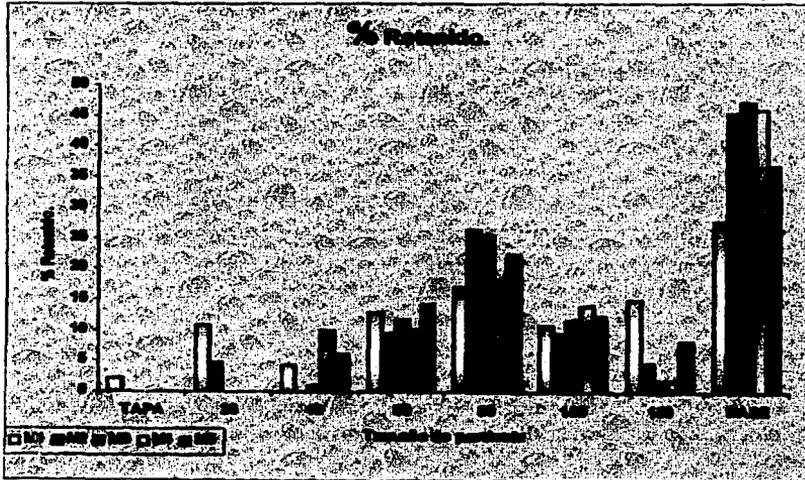
## REGISTRO DE RESULTADOS

### ETAPA DE MEZCLADO:

En esta tabla se incluyen los resultados obtenidos, en la etapa de mezclado.

Producto: <b>Tabletas masticables de Vitamina "C"</b>	<b>Reología (Caracterización)</b>
Determinación.	Lote: <b>TARM012902</b>
<b>Distribución de Tamaño de partícula.</b>	Incluir gráficas de distribución de tamaño de partícula.
¿Cumple?	Si cumple.
Angulo de reposo	68.46°
¿Cumple?	Si cumple.
Velocidad de flujo	3.67 g/s
¿Cumple?	Si cumple.
Densidad aparente.	0.58 g/mL
¿Cumple?	Si cumple.
Densidad Verdadera.	0.065g/mL
¿Cumple?	Si cumple.
Densidad compactada.	0.653g/mL
¿Cumple?	Si cumple.

**Gráfica : Distribución de tamaño de partícula.**



**(Continuación) REGISTRO DE RESULTADOS.**

**ETAPA DE COMPRESIÓN.** Vacie en esta tabla los resultados obtenidos en la (Análisis en proceso) etapa de compresión.

<b>PRODUCTO:</b> <b>TABLETAS</b> <b>MASTICABLES.</b>	<b>TABLETEADORA: Killian.</b>					
	Primera Corrida Lote: TARM220202-1	Segunda Corrida Lote: TARM250202-2	Tercer Corrida Lote: TARM060302-3	Cuarta corrida Lote: TARM070302-4	Quinta corrida Lote: TARM070302-5	Sexta corrida Lote: TARM150302-6
<b>DETERMINACIONES.</b> <b>Peso Promedio (g)</b> Criterio:(0.654 g/tab +/- 5%)	0.673	0.663	0.664	0.669	0.678	0.632
¿Cumple?	Si cumple.	Si cumple.	Si cumple.	Si cumple.	Si cumple.	Si cumple.
<b>Dureza (Kp)</b> 8 -12 Kp.	11.1	11.8	10.2	10.25	11.0	7.0
¿Cumple?	Si cumple.	Si cumple.	Si cumple.	Si cumple.	Si cumple.	No cumple.
<b>% de Friabilidad</b> Criterio: No más del 1%	0.97	0.88	0.93	0.95	0.85	1.35
¿Cumple?	Si cumple.	Si cumple.	Si cumple.	Si cumple.	Si cumple.	No cumple.
<b>Tiempo de desintegración</b> Criterio: No más de 30 min. (1800 s) en agua a 37° C +/- 0.5°C	287	330	343.5	259	423.5	287
¿Cumple?	Si cumple.	Si cumple.	Si cumple.	Si cumple.	Si cumple.	Si cumple.

<b>PRODUCTO: TABLETAS</b> <b>MASTICABLES.</b>	Lote:	Lote:	Lote:
	<b>CIMAJER</b>	<b>F. MEXICANA</b>	<b>MEDICAL CHEMICAL.</b>
<b>DETERMINACIONES.</b> <b>Peso Promedio (g)</b> Criterio:(0.654 g/tab +/- 5%)	0.648	0.664	0.659
¿Cumple?	Si cumple.	Si cumple.	Si cumple.
<b>Dureza (Kp)</b> 8 -12 Kp.	9.4	9.4	8.9
¿Cumple?	Si cumple.	Si cumple.	Si cumple.
<b>% de Friabilidad</b> Criterio: No más del 1%	0.09	0.27	0.20
¿Cumple?	Si cumple.	Si cumple.	Si cumple.
<b>Tiempo de desintegración</b> Criterio: No más de 30 min. (1800 s) en agua a 37° C +/- 0.5°C	500	805	600
¿Cumple?	Si cumple.	Si cumple.	Si cumple.

Elaborado por: Rosalba Iztaccihuatl Nava Martínez y Magdalena Meléndez Aguirre.  
 Fecha: 22-05-02

## RESULTADO FINAL

### Contenido del paquete final de validación.

El paquete final de validación deberá contener lo siguiente:

- Protocolo de Validación.
- Resultados de las pruebas analíticas.
- Análisis de resultados:
  - ❖ Parámetros de calidad del producto.
  - ❖ Parámetros de proceso.
- Resumen.
- Conclusiones.

## RESULTADO FINAL

**RESULTADO** La documentación de validación, para el proceso de fabricación de Tabletas Masticables de Vitamina "C" por compresión directa. con fecha de revisión: 25-02-02, es considerada:

    X     Completa.

         Incompleta (se requiere información adicional)

Explique: Si esta completa ya que cumple con los puntos mínimos necesarios de una validación.

¿El paquete final de validación cumple todos los criterios de aceptación?

¿Cumple? Si / No:   Si  

Por lo tanto, el proceso de manufactura de las tabletas masticables de Vitamina "C" por compresión directa se considera:

    X     Validado.

         No Validado.

Explique: Si, se considera que esta validado porque que se generó la suficiente evidencia documental para considerar que el proceso es consistente.

Elaborado por: Rosalba Iztaccihuatl Nava Martínez y Magdalena Meléndez Aguirre.

Fecha: 22-05-02

Revisado por: M.C. Ma. del Socorro Alpizar Ramos.

Fecha:         .

## RESULTADO FINAL.

**Desviaciones al protocolo :** A continuación conteste de manera específica, si durante el desarrollo de calificación se encontraron desviaciones al protocolo:

Si / No : No.

Especifique:

Elaborado y Documentado por: Rosalba Iztaccihuatl Nava Martínez y Magdalena Meléndez Aguirre.

Fecha: 22-05-02.

Revisado por: M.C. Ma. del Socorro Alpizar Ramos.

Fecha: 100602.

## ANEXO A

### OBSERVACIONES:

- A lo largo de la validación de este proceso, observamos que la calidad de las materias primas (como la lactosa ó el ácido ascórbico) influyen en las características y calidad del producto.
- También se observó que existen varios factores que afectan de manera directa la fabricación del producto, entre estos se lograron identificar tres que son los más importantes para el proceso, el tiempo de mezclado, el ajuste de la tableteadora y que la etapa de compresión sea inmediatamente después de haber finalizado la etapa de mezclado.
- Por último se observó que el proceso se comporta consistentemente.

Elaborado : Rosalba Iztaccihuatl Nava Martínez y Magdalena Meléndez Aguirre.

Fecha: 300502.

## ANEXO B

### ACCIONES CORRECTIVAS:

Indique las acciones a seguir de acuerdo a las decisiones tomadas y considerando las áreas que se vieron involucradas, notificar al departamento correspondiente.

- ◆ Mantener y respetar el tiempo de mezclado indicado en el diagrama de flujo.(Área : producción)
- ◆ Ajustar la tableteadora conforme a las especificaciones de peso promedio (0.654g) y dureza (9 Kp) a pesar de que estos parámetros tienen un rango en el cual se pueden ajustar, es importante respetar el valor medio o indicado, para evitar fluctuaciones en los límites superiores o inferiores.(Área: producción).
- ◆ La compresión de las tabletas se debe de realizar en un periodo no mayor de 24 hrs. después de haber finalizado el mezclado.(Área producción).
- ◆ Se debe verificar la calificación de cada equipo utilizado mediante la revisión de las bitácoras de cada equipo. (Áreas: mantenimiento y producción).
- ◆ Verificar que se utilicen las materias primas de un mismo lote.(Área: producción).

Elaborado por: Rosalba Iztaccihuatl Nava Martínez y Magdalena Meléndez Aguirre.

Fecha: 300502.

## ANEXO C

### CONCLUSIONES:

Anote sus conclusiones.

- El proceso es consistente en lo referente a la manufactura y es suficientemente estable para desarrollar un guión de validación.
- El proceso se considera validado.

Elaborado por: Magdalena Meléndez Aguirre y Rosalba Iztaccihuatl Nava Martínez.

Fecha: 300502.

## ANEXO D

### RECOMENDACIONES

- Se recomienda tomar en cuenta las acciones correctivas citadas en el anexo B, así como tener el cuidado al seguir todas las indicaciones durante el proceso que se esta validando.
- También seguir las BPF's.

Elaborado por: Magdalena Meléndez Aguirre y Rosalba Iztaccihuatl Nava Martínez.

Fecha: 300502.

## ANEXO E

### REFERENCIAS:

Indique sus referencias:

- a) Manual de Prácticas de Laboratorio de Tecnología Farmacéutica II:
  - Procedimiento de manufactura PEO TFTE-002 de tabletas masticables de Vitamina "C" con vigencia a partir de Julio-1993. (pp. 49-54).
  - Evaluación reológica de granulados. PEO: TFTV-001 con vigencia a partir de Enero-1997. (pp. 159-165).
- b) United States Pharmacopeia "USP XXIV.
- c) Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FNEUM), 7ª edición.
- d) Validación de procesos Farmacéuticos. Asociación Farmacéutica Mexicana A.C.

## APROBACIÓN

**Aprobado por:**

Jefe del departamento de Farmacia.

Nombre: Dra. Helgi Jung Cook.

Firma: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_

---

Nombre: M. En C. Ma. Socorro Alpizar Ramos.

Firma: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_

---

## **VI.2 ANÁLISIS DE RESULTADOS:**

La validación tiene como objetivo el determinar la consistencia de un proceso, es también la oportunidad de conocer a profundidad un proceso, es por esto que se partió de la evaluación del perfil reológico de la mezcla.

Los resultados generados en este perfil reológico nos indican el comportamiento del granulado. La determinación de la distribución de tamaño de partícula mostró que la mayor parte de este granulado se encuentra entre el tamiz #80 y la base, lo que indica que este granulado presenta un tamaño de partícula superior a 0.177 micras. El tener un polvo muy fino favorece un llenado uniforme de la matriz y mejora la compactación de la tableta. Con la determinación del ángulo de reposo se reafirma la cohesividad del granulado, el flujo se refiere a la capacidad del granulado para deslizarse por la tolva.

Se observó que el ajuste inicial de la tableteadora, el tiempo de mezclado y el tiempo que transcurre entre la etapa de mezclado y la etapa de compresión son variables críticas que afectan de manera directa los resultados del proceso a validar. Una de las variables físicas que se determinó fue el peso promedio (0.654g +/- 5%). Los resultados obtenidos muestran una variación dentro de las especificaciones establecidas, acorde con lo establecido en la USP 1980, para tabletas no recubiertas.

El objetivo del mezclado consiste en la homogenización perfecta de las materias primas utilizadas en la formulación.

La dureza se especifica que puede fluctuar entre 8 y 10 Kp; al ajustar inicialmente la tableteadora ésta se ajustó en 9Kp, pero a pesar de esto la dureza resulto mayor por lo que hubo necesidad de ampliar sus límites de 8 a 12 Kp, este cambio no afecta la seguridad del producto.

Al representar los datos en las gráficas de control correspondientes se observó una tendencia hacia arriba del peso promedio, esta tendencia es notable en los cinco

primeros lotes, en cambio en el lote 6 la tendencia está por debajo del peso promedio señalando que en el lote 6 hubo cambio de materias primas. De manera similar se comportó el proceso en la determinación de la dureza.

En todas las gráficas se observó que el último dato registrado presenta una desviación hacia abajo de la media; esta tendencia se debe a que el polvo en la tolva ya es mínimo y ejerce poca presión para que las últimas tabletas mantengan las características de peso promedio y dureza establecidas. (Efecto de la columna en la tolva).

A pesar de que se presentó una pequeña variación el proceso en cuestión se encuentra controlado ya que se comporta de manera constante en lo referente a peso promedio y dureza. En la gráfica de variación de peso se observó que el granulado se comporta uniformemente.

La FEUM 7<sup>a</sup> establece que el tiempo de desintegración en tabletas masticables no es una determinación obligatoria pero en nuestro caso lo reportamos como un parámetro de referencia, los resultados que se generaron si cumplen con la especificación de menos de 30 min.

La friabilidad que se observó en nuestro proceso en los primeros 5 lotes esta por debajo de la especificación de 1% lo que indica que las tabletas tienen una mayor resistencia a la abrasión. En cambio en el lote 6, es ligeramente mayor al 1% lo que las hace menos resiste a la abrasión.

Para confirmar los resultados de esta validación se realizaron 3 lotes más con un tamaño estándar de 1000 tabletas y con diferente personal, lo cual generó resultados constantes y confiables; por lo tanto se dice que el proceso es reproducible lo que ratifica su validación.

### **VI.3 CONCLUSIONES:**

- Se desarrolló un guión experimental de validación de la fabricación de tabletas masticables de vitamina “C” por compresión directa.
  
- Al evaluar el proceso de fabricación de tabletas masticables de Vitamina “C”, se determinaron las variables críticas que la afectan y establecimos los controles que deben aplicarse a fin de asegurar el proceso.
  
- Con la información generada durante la validación podemos afirmar que el proceso de fabricación de tabletas masticables de Vitamina “C” por compresión directa es consistente, por lo que se considera validado.
  
- La validación del proceso nos asegura la calidad integral del proceso al disminuir mermas y costos que se generarían con un proceso no validado.
  
- Es de vital importancia recordar que al validar un proceso farmacéutico la documentación, el análisis de cada uno de los parámetros y las pruebas que se realicen son la manera de comprobar que el proceso está validado.
  
- Finalmente el diseñar un proceso de calidad no es suficiente para asegurar la calidad de los medicamentos, es necesario validar el proceso para contar con evidencia documentada que nos garantice este objetivo.

## **RECOMENDACIONES:**

- ✓ **Concientizar a los alumnos del uso y manejo de los equipos utilizados para la fabricación de tabletas masticables de vitamina “C” por compresión directa.**
- ✓ **Verificar que los equipos estén calificados antes de realizar cualquier proceso.**
- ✓ **Tener un especial cuidado al realizar el ajuste inicial de la tableteadora, que nos garantice que las especificaciones se mantengan fijas ya que actualmente se hace en forma manual.**
- ✓ **Las materias primas deberán ser aprobadas y cumplir con las especificaciones marcadas en la especificación de calidad correspondiente.**
- ✓ **Terminada la etapa de mezclado, continuar con la etapa de compresión en un tiempo no mayor a 24 horas para reducir variaciones en la etapa de compresión.**
- ✓ **Este guión experimental deberá ser revisado periódicamente para su actualización, (cada dos semestres).**
- ✓ **La validación de un proceso farmacéutico no debe formar parte única de las políticas de calidad de una empresa, sino también debe aplicarse a nivel enseñanza, por esto es de gran valor la aplicación de este tipo de guiones en el laboratorio de Tecnología Farmacéutica II.**

## **CAPÍTULO VII.**

### **BIBLIOGRAFÍA.**

1. Alpizar Ramos Ma. del Socorro; **Manual de Prácticas del Laboratorio de Tecnología Farmacéutica II (1747)**; Facultad de Química, UNAM, 1998; pp. 49-54, 156-165.
2. Cereno Cruz Alicia; **Tesis: validación del proceso de manufactura y método analítico de cimetidina en la forma farmacéutica de tabletas**; Facultad de Química, UNAM; México D.F.; 2001; pp. 3-10.
3. Chapman K.G.; **A History of validation in the United State part I Pharmaceutical Thecnology**; octubre, 1991; pp.80-96.
4. **Encuentro Internacional de Calidad Farmacéutica**; Asociación Farmacéutica Mexicana; México, junio, 1996; pp. 25-27.
5. **Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM)**, 7ª edición, Secretaría de Salud, México, 2000.
6. Gaytan Paredes César. **Tesis: Propuesta de validación del proceso de manufactura de tabletas recubiertas por film coating para un antibiótico [beta ]-lactámico.** Facultad de Química. UNAM. 2000.
7. Gennaro, A.R., **Remington Farmacia**, Vol. 1 y 2, 17ª edición, Ed. Médica Panamericana, Estados Unidos, 1987. pp 2178-2211, 2459 - 2509.

8. **Gómez Vázquez Patricia, Tesis: Aplicación de las herramientas de calidad para el desarrollo de un protocolo de calificación de equipo para formas farmacéuticas sólidas como modelo de trabajo la Tableteadora Killian and Co. Facultad de Química. UNAM. 1999.**
9. **Mercado Servin Ana Lilia; Trabajo Monográfico de Actualización: Prospectiva de la Validación en México; Facultad de Química. UNAM; México 2001.**
10. **The United States Pharmacopeia XXI National Formulary XV. U.S. Pharmacopeial Convention, Rockville, M.D, 1980 pp 990.**
11. **Trejo Oliver Pamela Mariana. Tesis: Propuesta de protocolo para la validación del proceso de Fabricación de Tabletas Recubiertas. Facultad de Química. UNAM. 2002.**
12. **Vega Ramírez Ma. del Consuelo; Tesis: Desarrollo de un Manual de Seguridad de Buenas Prácticas en el Laboratorio de Tecnología Farmacéutica; Facultad de química, UNAM; México D.F.; 1998.**
13. **Guideline on General Principles of Process Validation; May 1987;**  
<http://www.fda.gov/cder/guidance/pv.htm>
14. **Guidance for Industry Q7A Good Manufacturing Practice Guidance For Active Pharmaceutical Ingredients; 2001;**  
<http://www.fda.gov/cder/guidance/4286fnl.pdf>