

00524
161



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

... a la Dirección General de Bibliotecas d...
... difundir en formato electrónico e impreso e...
... do de mi trabajo recepcional

... Carmen Erika
Romano Barcenás
... 03 / feb / 03
... Romano Barcenás
... Erika

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE QUÍMICA

*"VALIDACION CONCURRENTE PARA EL PROCESO DE FABRICACIÓN
DEL BROMURO DE PIRIDOSTIGMINA TABLETAS 60 mg"*

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA

PRESENTA:

CARMEN ERIKA ROMANO BARCENAS



MEXICO

2003

EXAMENES PROFESIONALES
FACULTAD DE QUÍMICA

E. A



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Jurado asignado:

Presidente: Prof. Alfredo Garzón Serra

Vocal: Prof. Juan Manuel Peguero Zambrano

Secretario: Prof. Francisco García Olivares

1er sup. Prof. Joaquin Gonzales Robledo

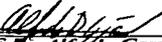
2do sup. Prof. Raul Lugo Villegas

Sitio donde se desarrollo el tema:

Nysco de México

ICN Farmacéutica

Asesor



Q.F.B. Alfredo Garzón Serra

Supervisora Técnica



Q.F.B. Eva Laura Solchaga Moore

Sustentante



Carmen Erika Romano Bárcenas

A ti madre con la mayor gratitud por los esfuerzos realizados para que yo lograra terminar mi carrera profesional, siendo para mi la mejor herencia.

A ti madre que eres el ser mas maravilloso del mundo, gracias por el apoyo moral, tu cariño y tu comprension que desde pequeña me has brindado, por guiar mi camino y estar siempre junto a mi en los momentos más difíciles.

Gracias por guiar mi vida con energia, esto es lo que ha hecho de mi lo que soy, gracias por todo lo que me has dado. Con amor, respeto y admiración.

A Karina por que gracias a tu apoyo y consejo he llegado a realizar una de mis metas la cual agradezco prometiendome seguir siempre adelante.

A mis hermanos Eduardo, Verónica, Edgar y Rosario quienes con su cariño y apoyo sin escatimar esfuerzo alguno, me han ayudado al logro de una meta más: mi carrera profesional, por compartir tristezas y alegrías, éxitos y fracasos, por todos los detalles que me han brindado durante mi vida, muchas gracias.

A Fabián Serrano Armas por la infinita paciencia y apoyo que me brindaste en todo momento para culminar una de mis mas grandes metas, mil gracias te quiero mucho.

Al Profesor Alfredo Garzón con infinito agradecimiento por haberme permitido realizar uno de mis objetivos: el realizar mi tesis en una Industria Farmacéutica, por sus consejos, su ayuda y su gran apoyo, mil gracias.

A la Q. F. B. Eva Laura Solchaga M. por su ayuda y asesoramiento durante la realización de mi presente trabajo.

A todos mis amigos y en especial a Miriam Miranda Mondragón y Eduardo Chávez Vallejo como una muestra de mi cariño y agradecimiento por todo el apoyo brindado durante toda esta parte de mi vida.

INDICE

	Pág
I. INTRODUCCIÓN	4
II. OBJETIVOS	6
2.1 Objetivo general	6
2.2 Objetivo específico	6
III. GENERALIDADES	7
3 Monografía del principio activo	7
3.1 Propiedades físicas	7
3.2 Identificación	8
3.2.1 HPLC	8
3.2.2 IR	8
3.2.3 UV	9
3.3 Valoración	10
3.4 Síntesis	13
3.5 Usos	13
3.6 Farmacocinética y farmacodinamia	13
3.6.1 Dosis	14
3.6.2 Sobredosificación	14
3.6.3 Interacciones medicamentosas	14
3.6.4 Reacciones secundarias y adversas	14
3.6.5 Contraindicaciones	14
3.6.6 Precauciones, presentación y leyenda de protección	14
3.6.7 Almacenamiento	15
3.7 Tabletas	16
3.7.1 Definición	16
3.7.2 Antecedentes	16
3.7.3 Componentes de las tabletas	18
3.7.4 Métodos de fabricación y pruebas preliminares	20

3.7.5 Evaluaciones reológicas	24
3.7.6 Especificaciones de las tabletas	26
3.8 Validación	29
3.8.1 Categorías de la validación	30
3.8.2 Departamentos involucrados en la validación	30
3.9 Validación de procesos	31
3.9.1 Requisitos para llevar a cabo la validación de procesos	32
3.9.2 Tipos de validación de procesos	38
IV. PARTE EXPERIMENTAL	42
1 Etapa de calificación	42
2 Etapa de prevalidación	45
3 Etapa de validación	50
	56
V. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	56
1 Reporte de calificación	56
2 Reporte de prevalidación	61
3 Reporte de validación	77
VI. CONCLUSIONES	96
VII. APÉNDICE	98
VIII. BIBLIOGRAFÍA	99

La Industria Farmacéutica tiene la obligación de tener, tanto productos que cumplan con la calidad del diseño, como procesos de fabricación reproducibles de lote a lote. Para poder cumplir con esto es necesario llevar registros controlados de la selección de materias primas y de proveedores, contar con un adecuado diseño del producto y del proceso, verificar consistentemente cada etapa crítica del proceso de fabricación y del producto terminado y asegurar que al personal involucrado se le proporcione capacitación adecuada.

Para que el proceso de fabricación de un medicamento cumpla con su objetivo, se tienen que conjuntar varios factores como son: ingredientes, equipo, servicios, área, personal, y documentación, entre otros y todos tienen que estar bajo control. Para verificar que el proceso en general se encuentra bajo control, se lleva a cabo la validación de éste como una forma de garantizar la calidad de la operación y asegurar que la fabricación del medicamento se realizará consistentemente de lote a lote cumpliendo con las especificaciones y asegurar que durante el tiempo de caducidad, el producto mantendrá su identidad, potencia, pureza, integridad y seguridad.

Desde 1976 la FDA a puesto énfasis en los procesos de validación. Históricamente la FDA empezó a enfocarse sobre procedimientos de fabricación de productos estériles, pero en los años 80¹ estos requisitos regulatorios fueron enfocándolos a procesos de fabricación no estériles¹.

En México, la SSA requiere que los procesos de producción se encuentren validados a través de la aplicación de la Norma Oficial Mexicana 059.

La Validación de procesos se define como la evidencia documental, que da un alto grado de seguridad de que un proceso específico, tal como la fabricación de una forma farmacéutica, producirá consistentemente un producto que cumple con las especificaciones y atributos de calidad previamente establecidos.¹

El presente trabajo de tesis experimental representa una validación de tipo concurrente para el proceso de fabricación de bromuro de piridostigmina tabletas de 60 mg. Este estudio fue realizado en las instalaciones de ICN Farmacéutica abarcando las siguientes etapas

- ❖ **Etapa de calificación:** en esta etapa se realiza una evaluación de cada uno de los elementos que son importantes en el proceso de fabricación, tales como personal, equipos, documentos, servicios, áreas y métodos analíticos, para determinar si las condiciones son adecuadas para llevar a cabo el proceso.
- ❖ **Etapa de prevalidación:** en esta etapa se establecen y evalúan las variables críticas del proceso, fijando límites para controlarlas, así como para obtener los elementos para optimización del proceso en condiciones normales de operación.
- ❖ **Etapa de validación:** en esta etapa se evalúan los parámetros críticos del proceso de tres lotes de producción para determinar si el proceso es consistente y controlado de lote a lote, lo que de cómo resultado un producto que cumpla con las especificaciones de calidad establecidas.

1. OBJETIVO GENERAL.

Validar el proceso de fabricación de bromuro de piridostigmina tabletas 60 mg, para asegurar mediante evidencia documentada que se tiene un proceso controlado y reproducible y a su vez un producto que cumple consistentemente con especificaciones y con los atributos de calidad establecidos.

2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

- ❖ Verificar que los equipos, instalaciones, documentos, servicio y el personal estén calificados.
- ❖ Llevar a cabo una prevalidación para evaluar las variables críticas que es necesario controlar para contar con un proceso consistente, y como consecuencia con un producto que cumpla siempre con los atributos especificados por el fabricante.
- ❖ Validar concurrentemente el proceso para determinar si esta controlado y es consistente de lote a lote, siguiendo los Procedimientos Normalizados de Operación involucrados en la fabricación y las Buenas Prácticas de Fabricación.

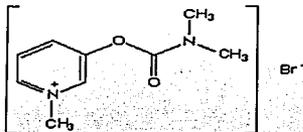
3. MONOGRAFÍA DEL PRINCIPIO ACTIVO^{3,9}

Nombre: Bromuro de piridostigmina

Nombre químico: Bromuro dimetilcarbamato 3-hidroxi-1-metilpiridino

Fórmula condensada: C₉H₁₃BrN₂O₂

Fórmula desarrollada:



Contiene no menos del 95.0 % y no más del 105.0 % de la cantidad de C₉H₁₃BrN₂O₂, indicada en el marbete.

Sustancia de Referencia: Bromuro de piridostigmina, secar al vacío sobre pentóxido de fósforo a 100°C, durante 4 horas. Metilsulfato de neostigmina, secar a 105°C, durante 3 horas

Peso molecular: 261.12

3.1 PROPIEDADES FÍSICAS^{3,9}

Descripción: Polvo cristalino blanco, higroscópico

Punto de fusión: 152°C-154°C

Solubilidad: Muy soluble en agua, etanol, cloroformo

Ligeramente soluble en hexano

Prácticamente insoluble en éter, acetona, benceno

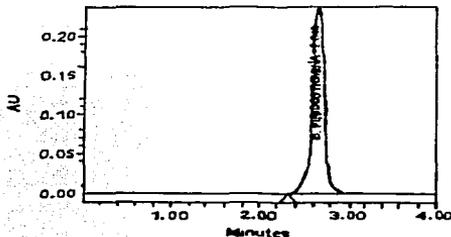
Pérdida por secado: No más de 2%

Residuos de ignición: No más de 0.1%

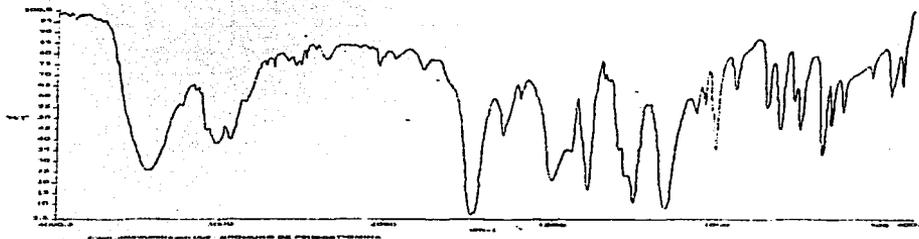
Impurezas ordinarias: Pasa la prueba.

3.2 IDENTIFICACIÓN

- 3.2.1 Por cromatografía de líquidos de alta resolución. El tiempo de retención y el pico de la muestra es igual al de la sustancia de referencia del bromuro de piridostigmina tratadas de la misma manera y bajo las mismas condiciones cromatográficas



- 3.2.2 El espectro de absorción en la región infrarroja, de una dispersión de la muestra en bromuro de potasio, presenta máximos a las siguientes longitudes de onda.

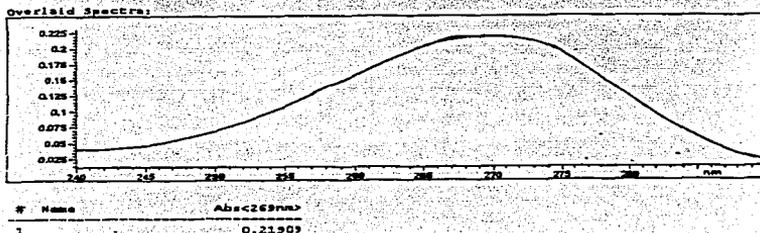


TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Longitud de onda (BANDA cm^{-1})	GRUPO FUNCIONAL	ESTRUCTURA
1745-1710 1300-1000	Ester, cetona o uretano	
2990-2855 1485-1415	Grupo alquilo	
1525-1485 850-790	Compuesto aromático	
2980-2850	Ácido carboxílico	

Cuadro No. 1 Grupos funcionales del bromuro de piridostigminan y sus respectivos longitudes de onda.

3.2.3 El espectro de absorción en la región ultravioleta de una solución (0.01 mg/ml) de la muestra en solución 0.1N de ácido clorhídrico, exhibe un máximo a 269 nm.



3.2.4 Calorimetría de barrido diferencial

Condiciones instrumentales:

Equipo: Calorímetro diferencial de barrido PerkinElmer DSC7. Velocidad de barrido: $10^{\circ}\text{C}/\text{min}$, Rango de barrido: 120°C - 180°C , Tamaño de muestra: 2-3 mg, Gas: Nitrógeno, Flujo de gas. 20 ml/min.

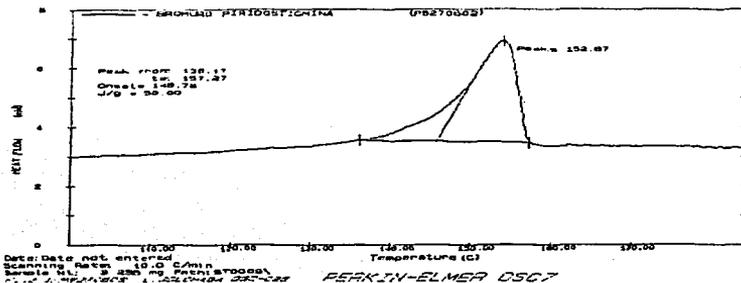
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Condiciones de la muestra:

Peso de la muestra: 3.235 mg.

Temperatura de fusión: 152.87 °C.

Calor de fusión: 50.00 J/g.

**3.3 VALORACIÓN**

Método de Cromatografía de Líquidos de Alta Resolución con un detector ultravioleta a una longitud de onda de 270 nm; columna de 30 cm x 4 mm empacada con octadecil-silano enlazado químicamente a sílica porosa o a micropartículas de cerámica de 5 µm a 10 µm de diámetro.

Reactivos:

- ❖ Fosfato de potasio monobásico, grado reactivo.
- ❖ Agua grado CLAR.
- ❖ Acetonitrilo grado CLAR.
- ❖ Acido fosfórico grado reactivo.
- ❖ Bromuro de piridostigmina, sustancia de referencia.
- ❖ Metanol grado CLAR.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Material y equipo:

- ❖ **Columna:** Lichrospher 60 RP Select B de 5μ de 250 mm * 4 mm D.I. (Merck No 50839).
- ❖ **Cromatógrafo** de líquidos Waters o equivalente equipado con: Inyector automático, Detector UV 269 nm, Bomba, Monitor, Procesador, Impresora, Material de vidrio limpio y seco, Membrana de nylón 47 mm, 0.45 μ m WATO200532, Papel filtro Whatman No. 42.

Condiciones cromatográficas:

- ❖ **Flujo:** 1.0 ml/min.
- ❖ **Fase móvil:** solución 0.07 M de fosfato de potasio monobásico:acetonitrilo:metanol ajustado a pH 4. (72:14:14).
- ❖ **Volumen de inyección:** 20 μ l.
- ❖ **Tiempo de Retención:** 2.7 min.
- ❖ **Tiempo Total de Análisis:** 6.0 min.
- ❖ **Detector:** UV 269 nm.

Preparación de soluciones:

- ❖ **Solución 0.07 M de fosfato de potasio monobásico**
Pesar aproximadamente 9.53 g de fosfato de potasio monobásico, transferirlos a un matraz volumétrico de 1000 mL disolver y llevar con agua CLAR, filtrar
- ❖ **Fase Móvil**
Mezclar 720 mL de solución 0.07 M de fosfato de potasio monobásico con 140 mL de acetonitrilo y 140 mL de metanol, previamente filtrados, ajustar el valor de pH a 4.0 con ácido fosfórico (1:3), degasificar con vacío y agitar suavemente durante no más de 10 min
- ❖ **Solución de referencia**
Pesar aproximadamente 20 mg de bromuro de piridostigmina sustancia de referencia, transferir a un matraz volumétrico de 50 mL, adicionar 40 mL de fase móvil y sonicar por 10 min o hasta su completa disolución, llevar a un volumen con fase móvil
Tomar una alícuota de 10 mL y transferirla en un matraz volumétrico de 50 mL, llevar a volumen con fase móvil. Concentración aproximada de bromuro de piridostigmina 0.08 mg/mL

❖ Solución de la muestra

Pesar una cantidad de muestra equivalente a 20 mg de bromuro de piridostigmina, transferir a un matraz volumétrico de 50 mL, adicionar 40 mL de fase móvil y sonicar por 10 minutos o hasta su completa disolución, llevar a volumen con fase móvil. Tomar una alícuota de 10 mL y transferirla en un matraz volumétrico de 50 mL, llevar a volumen con fase móvil. Concentración aproximada de bromuro de piridostigmina 0.08 mg/ml

Procedimiento:

- ❖ Estabilizar la columna con la fase móvil durante 30 min previo a su uso o hasta obtener una línea base estable. Inyectar la solución estándar seis veces, el coeficiente no debe de ser mayor del 2%. Inyectar la solución de la muestra por duplicado y determinar contenido de bromuro de piridostigmina.

Condiciones de lavado:

- ❖ Lavar la columna y el equipo haciendo pasar 100 mL de una mezcla de agua: acetonitrilo: metanol (72:14:14), en seguida lavar con 100 mL de una mezcla metanol: agua (60:40) previamente filtrada y degasificada.
Al terminar el lavado quitar la columna y realizar el lavado del sistema con 60 mL de agua y 60 mL de una mezcla de metanol: agua (60:40) previamente filtradas y degasificada.

Cálculos:

- ❖ Calcular el Bromuro de Piridostigmina de acuerdo a la siguiente fórmula:

$$\frac{A_{mta} * P_{mta} * P_{std}}{A_{std} * C_{std} * FD_{std}} = \% \text{ de bromuro de piridostigmina}$$

Donde: A_{mta} = Área de la muestra, A_{std} = Área del estándar, P_{mta} = Peso de la muestra, P_{std} = Potencia del estándar en %, C_{std} = Concentración del estándar en mg/ml. FD_{std} = Factor de dilución del estándar (en valor numérico es 250)

3.4 SÍNTESIS

Se condensa 3-piridinol con cloruro de dimetilcarbamoilo en presencia de un catalizador básico adecuado como la dimetilaniлина, el óxido de magnesio, etc. El éster resultante, 3-piridil dimetilcarbamoato, se aísla, se disuelve en un solvente orgánico adecuado y se trata con bromuro de metilo, para formar un grupo cuaternario².

3.5 USOS

El bromuro de piridostigmina es una anticolinesterasa de amonio cuaternario que tiene aproximadamente una cuarta parte de la potencia de la neostigmina en la unión neuromuscular y alrededor de una octava parte de la potencia en el intestino, el tracto genitourinario y las glándulas exocrinas.^{2,3}

La duración de su acción cuando se administra por vía oral en general es un poco más prolongada y la absorción es un poco más errática que la de la neostigmina, todo lo cual es ventajoso. Debido a su afinidad relativa por la unión neuromuscular, su uso principal está en el tratamiento de la miastenia gravis, en la cual causa menos efectos colaterales que la neostigmina. También es superior a la neostigmina en que no es necesario interrumpir el sueño del paciente para administrarle el medicamento. Sin embargo en algunos pacientes proporciona un menor control de la debilidad muscular que la neostigmina.

La piridostigmina se administra por vía oral excepto cuando el paciente va a ser sometido a una cirugía o va a dar a luz o atraviesa una crisis miasténica. Los neonatos de madres miasténicas también pueden recibir piridostigmina por vía parenteral para mejorar la respiración, la deglución y la succión del pezón. El fármaco también se utiliza para antagonizar los fármacos bloqueantes neuromusculares competitivos².

3.6 FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA EN HUMANOS

Se absorbe por el tracto gastrointestinal en baja proporción. Su inicio de acción es entre 30 a 45 minutos, con una duración de 3 a 6 horas.^{2,3}

Por su estructura de amonio cuaternario, a dosis bajas o moderadas, no atraviesa la barrera hemoencefálica. La vida media es de 4 horas, un 80 a 90 % se elimina por vía renal como fármaco activo y 7 metabolitos. Las concentraciones plasmáticas efectivas son de 50-100 mg/ml.

3.6.1 Dosis

La dosis oral para adultos es inicialmente de 60 mg cada 4 a 8 horas mientras el paciente está despierto, sin embargo, en general es necesario aumentar la dosis a 120-300 mg cada 4 horas. Con los comprimidos de liberación prolongada la dosis es de 180 a 540 mg una o dos veces al día. En los casos severos la dosis a menudo excede los 1.5 g/día, incluso se han registrado hasta 6 g/día.^{2,3}

La dosis oral pediátrica es de 1.2 mg/kg o 33 mg/m² cada 4 horas.

Dosis parenteral para adulto, intramuscular o intravenosa lenta, 1/3 de la dosis oral excepto para antagonizar a los bloqueantes neuromusculares competitivos, en cuyo caso en general se emplean 10 a 20 mg. Dosis pediátrica por vía intramuscular: 0.05 a 0.15 mg/kg.²

3.6.2 Sobredosificación o ingesta accidental. Manifestaciones y manejo (antídotos)

En ocasiones el uso excesivo de bromuro de piridostigmina puede producir crisis colinérgicas. Para contrarrestar el efecto de sobredosificación accidental, se recomienda la administración de atropina intramuscular³.

3.6.3 Interacciones medicamentosas y de otro genero

Administrado con anticolinérgicos potencian su efecto.

3.6.4 Reacciones secundarias y adversas

Bromuro de piridostigmina por su acción parasimpaticomimética, provoca lagrimeo, ptialismo, diaforesis, cólicos abdominales, náusea, vómito, producción excesiva de secreciones bronquiales, diarrea, bradicardia, hipotensión arterial, espasmos y fasciculaciones musculares y miosis.

3.6.5 Contraindicaciones

No se utiliza en presencia de obstrucción mecánica del intestino o de las vías urinarias ni a pacientes hipersensibles a los anticolinesterásicos³.

3.6.6 Precauciones, presentación y leyenda de protección

Precauciones y relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad. Debe utilizarse con precaución en pacientes con epilepsia, asma bronquial, bradicardia, oclusión coronaria reciente, vagotonía, hipertiroidismo, arritmias cardíacas o úlcera péptica.

Deben evitarse grandes dosis en pacientes con megacolon o motilidad gastrointestinal disminuida, ya que puede acumularse el fármaco y resultar tóxico cuando la motilidad se recupera.

Se recomienda usar las dosis mínimas para el logro del efecto terapéutico. Por su eliminación renal en pacientes con insuficiencia renal, debe reducirse la dosis. En general la dosificación debe ajustarse basándose en la respuesta al tratamiento. Hasta el momento, no se ha reportado patología alguna relacionada con carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis ni sobre la fertilidad³.

Precauciones o restricciones de uso durante el embarazo o la lactancia: el uso de anticolinesterásicos durante el embarazo, puede ocasionar irritabilidad uterina e inducir trabajo de parto prematuro cuando se administran estos fármacos por vía intravenosa. Se ha reportado que pasa a la leche materna y atraviesa la barrera placentaria.

Alteraciones de pruebas de laboratorio: hasta el momento no se han reportado.

Presentación: caja con frasco con 20 tabletas de 60 mg.

Leyendas de protección: su venta requiere receta médica. No se deje al alcance de los niños. Su uso durante el embarazo, queda bajo responsabilidad del médico.³

3.6.7 Almacenamiento

Mantener los envases bien cerrados, protegidos de la luz, perfectamente identificados, libres de polvo y evitando las condiciones extremas de humedad y temperatura.

3.7 TABLETAS^{5,9,10,11,12,23,23}

3.7.1 DEFINICIÓN

Preparados sólidos que contiene el o los principios activos y aditivos, generalmente de forma discoide, ranurados y de tamaño variado; obtenidos por compresión de polvos o gránulos⁹.

3.7.2 ANTECEDENTES

Su más antiguo antecedente se encuentra en la "TERRA SIGUILLATA" 500 años a. C. Desde finales del siglo XIX su uso ha sido ampliamente difundido y su popularidad continúa. El término "*tableta comprimida*" se cree que fue utilizado por primera vez por John Wyeth's de Filadelfia. Durante el mismo período se introdujeron los comprimidos moldeados para utilizarse como comprimidos *hipodérmicos* para la preparación extemporánea de soluciones inyectables.

En este mismo siglo surge la mecanización; los primeros equipos se idearon para fabricar ladrillos y briquetas de carbón, se observó la conveniencia del medio de prensado y se impulsó la mecánica de la compresión.

Se le atribuye a Brockedon en Inglaterra la invención de los primeros medios para hacer comprimidos medicamentosos. Es el titular de la patente en 1843 para producir "pildoras, tabletas y minas de lápices por presión de matrices".

En el siglo pasado se observa su creciente popularidad, la USP XI (1916) registra una sola tableta, la revisión XV (1955) registra algo más de cien y la revisión XIX (1975) casi doscientas.

Los comprimidos siguen siendo una forma farmacéutica popular debido a las ventajas que ofrecen como son:

Al fabricante:

- ❖ Simplicidad y economía en la fabricación (procesos y maquinaria conocida).
- ❖ Cada comprimido contiene la cantidad de principio (s) activo(s) que indica el marbete.
- ❖ Susceptible de fabricación a gran escala.
- ❖ Fechas de vencimiento más lejanas.
- ❖ Fácil manejo y transportación.
- ❖ Estabilidad.

Al paciente,

- ❖ Facilidad de transporte.
- ❖ La posología es inequívoca, versátil y exacta.
- ❖ Atractivos al consumidor.
- ❖ Facilidad en su administración.
- ❖ Fácil compra y rápida identificación.
- ❖ Es fácil enmascarar su olor y/o sabor, atenuar o eliminar su color.

A pesar de que las tabletas tienen muchas ventajas, también presentan algunas desventajas como son:

- ❖ No poder administrarse a pacientes inconscientes.
- ❖ No se pueden administrar a lactantes.
- ❖ Hay dificultad para la compresión y/o uniformidad cuando el fármaco contiene dosis altas o muy pequeñas.
- ❖ No se administran a pacientes que sufren trastornos en el tracto gástrico.
- ❖ Algunos principios activos presentan problemas de biodisponibilidad.
- ❖ No es compatible con compuestos higroscópicos.

A pesar de que la mayoría de las tabletas son de forma discoide, también existe variedad de ellas puesto que la hay redondas, ovales, oblongas, cilíndricas o triangulares. Pueden diferir mucho en tamaño y peso, según la cantidad de principio activo que contengan y el método de administración propuesto². La diversidad de subformas y denominaciones denotan variantes sea en la composición, el uso, el sitio de aplicación, la técnica de fabricación, etc.

Así los comprimidos bucales poseen caracteres organolépticas especiales, los pellets tienen forma especial y deben ser estériles; los multicapa llevan controles especiales, los recubiertos requieren operaciones que son diversas según sean o no gastrorresistentes.

Las superficies pueden ser planas, redondas, cóncavas o convexas en diferentes grados así como estar resaltadas en relieve o grabadas con un símbolo o letras que sirven como medio adicional para identificar su origen. Las tabletas pueden estar ranuradas en mitades o en cuadrantes para facilitar la ruptura si se desean dosis más pequeñas. Estas características, junto con el color, tienden a hacer que las tabletas sean distintivas e identificables con el componente activo que contienen.

3.7.3 COMPONENTES DE LAS TABLETAS^{2,5,11,24}

Además del componente activo o terapéutico, las tabletas contienen materiales inertes. Estos últimos se conocen como aditivos o *excipientes* y se les puede clasificar de acuerdo con la función que cumplen en la tableta terminada. El primer grupo contiene los materiales que contribuyen a impartir características de procesamiento y compresión satisfactorias a la formulación. Estos materiales son: 1) diluyentes, 2) granulantes y 3) deslizantes y lubricantes.

El segundo grupo de sustancias contribuye a impartir características físicas deseables a la tableta terminada y comprende 1) desintegrantes, 2) colorantes y en el caso de las tabletas masticables, 3) saborizantes y 4) agentes edulcorantes.

Aunque a estos materiales se les calificaba de *inertes*, cada vez es más evidente la relación que existe entre las propiedades de los excipientes y la de las formas farmacéuticas que los contienen. Los estudios de preformulación revelan que influyen sobre la estabilidad, biodisponibilidad y los procesos con los cuales se preparan las formas de dosificación.

Muchas veces la dosis del ingrediente activo es pequeña y es necesario adicionar *diluyentes* para aumentar el tamaño de la tableta y facilitar el manejo de esta tanto en la fábrica como en el momento de administrarla. Los diluyentes que se utilizan para este fin son: almidón, sacarosa en polvo, lactosa, sorbitol, celulosa, caolín y manitol entre otros.

Ciertos diluyentes, como el manitol, lactosa e inositol, cuando están en cantidad suficiente, pueden impartir a algunas tabletas propiedades que permiten su desintegración en la boca mediante la masticación. Estas tabletas suelen llamarse tabletas masticables.

Los agentes para impartir cohesión al material en polvo se llaman *cohesivos* o *granulantes*. Estos imparten a la formulación una cohesividad que asegura que la tableta se mantenga intacta después de comprimirla y mejorar las cualidades de fluidez mediante la formación de granulos de dureza y tamaño que se desean.

Los materiales que suelen usarse como granulantes son almidón, gelatina y azúcares como sacarosa, glucosa, dextrosa, melaza, lactosa, solución de gelatina, etilcelulosa, PVP (polivinilpirrolidona) entre otros. Entre las gomas naturales y sintéticas que se han utilizado figuran acacia, alginato de sodio, carboximetilcelulosa, metilcelulosa.

La cantidad de granulante que se usa influye mucho sobre las características de las tabletas. Si se usa demasiado granulante o si éste es demasiado potente, se produce una tableta dura que no se desintegra con facilidad y desgasta demasiado los punzones y matrices. Los granulantes se usan en solución y en forma seca según los otros componentes de la fórmula y el método de preparación.

El *desintegrante* es toda sustancia que se añade a una tableta para facilitar su disgregación o desintegración después de administrarla. El constituyente activo debe liberarse de la matriz de la tableta con la mayor eficiencia posible para permitir su rápida disolución. Los materiales que sirven como desintegrantes han sido clasificados como almidones, arcillas, celulosa, alginas, gomas y polímeros con enlaces cruzados.

Los desintegrantes más antiguos, que siguen siendo los más populares, son el almidón de maíz y de papa bien seco y pulverizado. El almidón tiene gran afinidad por el agua y se hincha al humedecerlo por lo que facilita así la rotura de la matriz de la tableta.

Hace poco ha adquirido popularidad un nuevo grupo de materiales conocidos como "superdesintegrantes". El nombre se debe a la baja concentración (2 a 4 %) con que surten efecto. La croscarmelosa, crospovidona y el glicolato sódico de almidón son ejemplos de una celulosa con enlaces cruzados, un polímero con enlaces cruzados y una molécula de almidón modificada, respectivamente.

Los *deslizantes* son toda sustancia que mejora las características de fluidez de una mezcla de polvos. Estos materiales siempre se agregan en estado seco justo antes de la compresión (es decir en el paso de la lubricación). El dióxido de silicio coloidal es el deslizante que más se usa, por lo general en concentraciones del 1 % o menos. También se usa talco que puede servir tanto de lubricante como de deslizante al mismo tiempo.

Los *lubricantes* cumplen varias funciones en la elaboración de tabletas; impiden que el material se adhieran a la superficie de las matrices y punzones, reduce la fricción entre las partículas, facilitan la eyección de las tabletas de la cavidad de la matriz y pueden mejorar la fluidez del granulado. Los lubricantes de uso común comprenden talco, estearato de magnesio y de calcio, ácido esteárico y aceites vegetales hidrogenados.

La mayoría de los lubricantes, con excepción del talco, se usan en concentraciones menores del 1%. Cuando el talco se utiliza solo puede requerir concentraciones de hasta el 5%. En la mayoría de los casos, los lubricantes son materiales hidrófobos. Su mala elección o las cantidades excesivas pueden hacer que las tabletas se "impermeabilizen", de modo que aumenta la desintegración y el fármaco no se disuelva adecuadamente.

Los *colorantes* en las tabletas cumplen otras funciones, además de mejorar el aspecto de la forma farmacéutica. El color ayuda al fabricante a mantener el control del producto durante su preparación y también sirve de identificación para el usuario. La amplia diversidad en el uso de colores para las formas farmacéuticas sólidas permite emplear el color como una categoría importante en el código de identificación desarrollado por la AMA para establecer la identidad de una tableta desconocida en situaciones de envenenamiento.

Todos los colorantes que se usan en productos farmacéuticos deben ser aprobados y certificados por la FDA. Los colorantes aprobados en la actualidad en Estados Unidos comprenden Rojo FDC&No.3, Rojo FDC&No.40, amarillo FDC&No.5, azul FDC&No.1, verde FDC&No.3, una limitada cantidad de colorantes D&C y los óxidos de hierro.

3.7.4 MÉTODO DE FABRICACIÓN Y PRUEBAS PRELIMINARES^{2,5,7,11,23}

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

- ❖ Buena fluidez y lubricación.
- ❖ Presentar suficiente resistencia mecánica y adecuada compresibilidad.
- ❖ Tener una humedad residual de 1 a 5%.
- ❖ Debe desintegrarse acorde a las especificaciones de diseño de la tableta.

- ❖ Presentar un grado de dispersión de tamaño de granulo lo más estrecho posible y no contener más del 10% de polvo libre.

En general las tabletas se preparan por tres métodos generales: granulación húmeda, granulación seca y compresión directa.

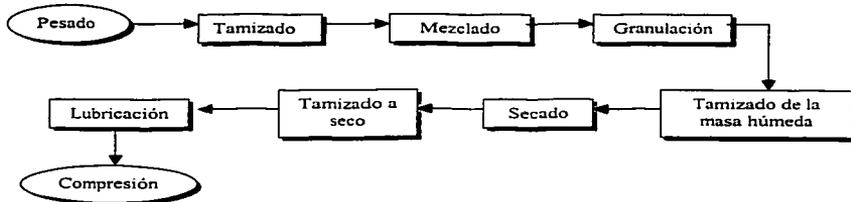
GRANULACIÓN VÍA HUMEDA^{2,5,12}

El método más usado para preparar tabletas es el de la granulación húmeda. Su popularidad se debe a que es más probable que el granulado satisfaga todos los requisitos físicos para la compresión de buenas tabletas.

En la granulación húmeda los ingredientes activos se mezclan con el diluyente y suficiente aglutinante para formar una masa que se va a pasar a través de una malla. Es un método efectivo y ampliamente utilizado para la preparación de comprimidos además involucra el empleo de calor y humedad⁹, se obtienen gránulos de tamaño y formas homogéneos, se favorece la disolución de fármacos hidrofóbicos y la transformación de polvos en gránulos, confiriendo propiedades de flujo y cohesividad a los materiales para comprimirlos.

Sus desventajas principales son la cantidad de pasos individuales, así como el tiempo y el trabajo necesarios para realizar el procedimiento, en particular a gran escala.

Los pasos de la granulación vía húmedo son:



Si los polvos se humedecen demasiado los gránulos serán duros, se requerirá gran presión para formar las tabletas y éstas tendrán un aspecto moteado. Si la mezcla de polvo no se humedece lo

suficiente, los gránulos resultantes serán demasiado blandos, se disgregarán durante la lubricación y causarán dificultades durante la compresión.

En este proceso se pueden utilizar sustancias que no son adecuadas para compresión directa. Los equipos que se requieren dependen de la cantidad o tamaño del lote y es necesario contar con mezcladores adecuados para mezclas húmedas y posteriormente para polvos secos.

Mecanismo del mezclado.

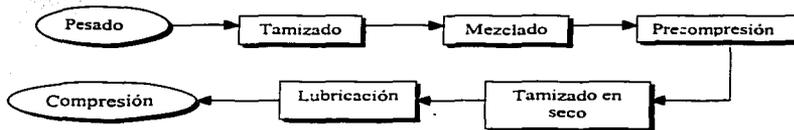
Los equipos de mezclado de sólidos actúan de dos maneras diferentes. En una el material es empujado por aletas o paletas, en tanto que en otros es levantado hasta cierta altura desde donde cae en parte como fina lluvia y en parte rodando por sí mismo.

Hay tres mecanismos distintos de acción:

1. *Mezcla convectiva*: según la cual el material se lleva de una posición a otra en porciones apreciables (semejante a la turbulencia en el fluido).
2. *Mezcla difusiva*: en donde el material es redistribuido como partículas individuales a través de superficies renovadas continuamente que separan porciones distintas de la masa en movimiento.
3. *Mezcla por deslizamiento*: a lo largo de planos de corte, grupo de partículas son transferidos de una zona a otra.

GRANULACIÓN VÍA SECA^{2,5,12}

Cuando los principios activos son sensibles a la humedad, al empleo de solventes, no soportan temperaturas altas durante el secado y cuando los constituyentes de las tabletas poseen suficientes propiedades cohesivas intrínsecas o cuando los fármacos poseen suficiente características de compresibilidad, puede usarse el método de granulación vía seca. Este método también se conoce como precompresión o doble compresión y comprende los siguientes pasos:



Se mezclan el componente activo, el diluyente (si se requiere) y parte del lubricante. Uno de los constituyentes, que puede ser el diluyente, debe tener propiedades granulantes.

Algunas ventajas que presenta al realizar una granulación vía seca son:

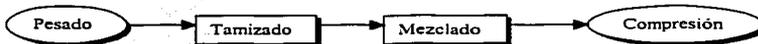
- ❖ Ausencia de soluciones aglutinantes
- ❖ Eliminación de calor y humedad en el proceso.
- ❖ Se requiere de pocas etapas en el proceso.
- ❖ Disminución del personal, equipo, espacio y tiempo.
- ❖ Los fármacos no son expuestos a la presencia de solventes
- ❖ Mejores costos.
- ❖ Ayuda a mejorar la desintegración.

Por otro lado existen algunas desventajas de la granulación por vía seca como:

- ❖ El uso de una presión de granulación demasiado alto que prolonga el tiempo de desintegración de los gránulos.
- ❖ Se llega a formar escamas de gránulos en la superficie de la tableta final, dando una lenta disolución.
- ❖ Este proceso tiene la tendencia a obtener tabletas con mayor posibilidad de laminación, alta friabilidad y baja dureza.

COMPRESION DIRECTA^{2,5,12}

Como su nombre lo indica, la compresión directa involucra el proceso por medio del cual las tabletas se obtienen al comprimir directamente, sin tratamiento previo, mezclas del fármaco y excipientes en polvo, sin modificar el estado físico de ninguno de los ingredientes o de la mezcla. Los pasos que comprende este método son:



La compresión directa evita muchos problemas asociados con la granulación húmeda y con la doble compresión, sin embargo, pequeñas variaciones en las propiedades físicas críticas de los diluyentes pueden alterar el flujo y la compresión y hacerlos inadecuados para éste método.

En este tipo de compresión se eliminan etapas de fabricación reduciendo costos, tiempo, equipo y personal; se suprime el calor y la humedad, aumentando la estabilidad física y química del fármaco; el tamaño de partícula es uniforme y la desintegración y disolución son adecuadas.

Por otro lado los excipientes son costosos y la disponibilidad comercial es reducida; los fármacos de dosis pequeñas presentan problemas con la uniformidad de contenido y las características reológicas del fármaco son críticas.

Para las tabletas en las que el fármaco mismo representa la porción principal del peso total, es necesario que el principio activo posea las características físicas requeridas para que la formulación se pueda comprimir directamente. Muchas veces se puede hacer la compresión directa de tabletas que contienen el 25 % del fármaco o menos, formulándolas con un diluyente apropiado que actúa como portador o vehículo.¹⁰

El excipiente que ha sido estudiado extensamente como vehículo para compresión directa es la celulosa microcristalina, esta forma no fibrosa de celulosa se obtiene a partir de celulosa tratada con ácido, lavada y secada al rocío y se expande en varios grados que van desde un tamaño medio de partículas de 20 μ hasta 100 μ . No es soluble en agua, pero el material atrae líquido hacia la tableta mediante capilaridad; se hincha al mojarse, y por ende, actúa como agente desintegrante. El material desliza bien y posee ciertas cualidades autolubricantes, de modo que requiere menos lubricante en comparación con otros excipientes.

3.7.5 Evaluación reológica

Para cubrir con ciertas características se debe realizar una evaluación reológica, a partir de los resultados obtenidos el formulador predecirá el comportamiento del material evaluado en el momento de su compresión, así como el poder determinar la mejor opción para el proceso de fabricación.

La reología estudia las propiedades de flujo de gases y líquidos y también la deformación de sólidos cuando se someten a la acción de una fuerza.¹⁴

Una evaluación reológica consta de las siguientes pruebas:

- ❖ **Tamaño de partícula:** consta del análisis del tamaño de las partículas por medio de técnicas de tamizado con mallas, se realiza una separación física de las partículas del polvo mediante una columna de tamices de mayor a menor diámetro de abertura. En el primer tamiz, se coloca una cantidad conocida del granel y se somete a movimientos por medio de fuerzas mecánicas cuyo fin es el permitir la fluidez del mismo a través de las mallas sucesivas de menor tamaño, y asegurar que se posee tanto el tamaño de partículas como el garantizar la uniformidad del producto.
- ❖ **Densidad aparente y densidad compactada:** la primera se refiere al volumen que ocupa una cantidad de sólido en un volumen determinado, se incluye los intersticios entre partículas, así como la porosidad de las mismas. Este parámetro se calcula con la siguiente fórmula:

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

En el segundo parámetro se mide el volumen de la misma masa, pero después de que se le aplica una fuerza mecánica determinada para lograr eliminar los espacios entre las partículas. Para calcularse se utiliza la siguiente ecuación:

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

Con estos datos es posible calcular el índice de compresibilidad o porcentaje de compresibilidad y así conocer el grado de acomodamiento entre las partículas. Para su cálculo se aplica la siguiente ecuación:

$$\% \text{ de compresibilidad} = (\text{densidad compactada} - \text{densidad aparente}) \times 100 / \text{densidad compactada}$$

En la siguiente tabla se muestran los valores del porcentaje de compresibilidad y el término que le corresponde:

% DE COMPRESIBILIDAD	INDICE DE CARR
de 5 a 15	Excelente.
de 12 a 16	Bueno.
de 18 a 21	Pasable.
de 23 a 25	Pobre.
de 33 a 38	Muy pobre.
> 40	Mucho muy pobre.

- ❖ **Velocidad de flujo:** es la velocidad que presenta el granulado al deslizarse sobre una superficie. Esta velocidad se ve afectada por la fricción entre las partículas, la tensión superficial, etc. Para esta prueba se emplea un flujómetro con una abertura de entre 0.4 mm y 0.5 mm. para que fluya el granulado.
- ❖ **Ángulo de reposo:** es la medida de la fuerza de rozamiento del granulado, medido como el máximo ángulo de contacto que se obtiene al formar, sobre una superficie plana horizontal de dimensiones conocidas, un cúmulo de partículas cuando el granulado o polvo se deja fluir libremente desde una altura determinada. La tangente de este parámetro ayuda a determinar, y calcular el coeficiente de rozamiento existente entre las partículas.

En la siguiente tabla se hace referencia al tipo de flujo según su ángulo de reposo:

Ángulo de reposo	Tipo de flujo
< 25°	Excelente.
de 25° a 30°	Bueno.
de 30° a 40°	Pasable.
> 40°	Muy pobre.

Continuamente se hacen esfuerzos para comprender más claramente las características físicas de la compactación de los polvos y de los factores que afectan la disponibilidad del principio activo después de la administración oral.

3.7.6 Especificaciones de las tabletas.

Independientemente del proceso utilizado para la fabricación la tableta resultante debe caracterizarse y cumplir con las siguientes especificaciones: forma, espesor, peso, dureza, friabilidad, tiempo de desintegración, disolución, uniformidad de dosis y contenido del o los principios activos

Las pruebas consisten en:

- ❖ **Descripción:** se evalúa el aspecto físico de las tabletas como es su forma, dimensiones, color y textura de las tabletas.

- ❖ Dureza: se verifica la estabilidad mecánica de las tabletas mediante la resistencia que oponen a una fuerza de presión que actúa diametralmente y que es capaz de romperlas. Una propiedad relacionada con la dureza es la friabilidad de la tableta.
- ❖ Friabilidad: es la medida de la resistencia a la abrasión con escasa pérdida de material. En vez de medir la fuerza requerida para romper una tableta, este instrumento está diseñado para evaluar la capacidad de la tableta para soportar la abrasión durante el envasado, manipulación y transporte.
- ❖ Desintegración: tiempo necesario para que las tabletas se desintegren en gránulos o polvo, cuando se sumergen en un líquido de ensayo, que generalmente es agua a $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$. En algunos casos, se acepta que quede sobre la malla de la canastilla un residuo en forma de masa suave, sin núcleo palpablemente duro⁹.
- ❖ Peso: la cavidad de la matriz determina el peso de la tableta comprimida. El peso de la tableta es la cantidad de granulado que contiene la cantidad rotulada del componente terapéutico. Una vez que la máquina tableteadora entra en funcionamiento, el peso de las tabletas se verifica como rutina, a mano o electrónicamente, para tener la seguridad de que se producen tabletas de pesos deseados.

La farmacopea establece tolerancias para el peso medio de las tabletas comprimidas no revestidas. Estas tolerancias rigen cuando la tableta contiene 50 mg o más de la droga o cuando ésta representa el 50 % o más en peso de la forma farmacéutica. Se pesan individualmente 20 tabletas y se calcula el peso medio.

La variación respecto del valor medio en el peso de no más de dos de las tabletas no debe discrepar en un porcentaje mayor que el que se consigna en la tabla No. 1 y ninguna tableta debe diferir en más del doble de ese porcentaje.

<i>Peso medio</i>	<i>Diferencia porcentual</i>
130 mg o menos	10
Más de 130 mg, hasta 324 mg	7.5
Más de 324 mg	5

Tabla No. 1 peso promedio y su diferencia porcentual.

- ❖ Uniformidad de dosis: esta prueba se puede llevar a cabo por los métodos de variación de masa o el de uniformidad de contenido. Los requisitos de variación de masa deben aplicarse si la forma farmacéutica por analizar contiene 50 mg o más de un principio activo.⁹ Uniformidad de contenido: se analizan individualmente 10 tabletas conforme a la valoración correspondiente del producto, determinando la cantidad de principio activo en cada tableta y la desviación estándar relativa.
- ❖ Disolución. Prueba física en la cual se mide la capacidad que tiene, tanto el fármaco puro, como el que está contenido en una forma farmacéutica sólida, para disolverse en un medio determinado y bajo condiciones experimentales controladas¹⁵.

3.8 VALIDACIÓN^{1,4,6,8}

La validación es el medio por el cual los integrantes de una industria demuestran a ellos mismos, a las oficinas gubernamentales y al público en general que se están tomando todas las acciones necesarias para asegurar la integridad de sus productos.

Para poder asegurar productos con calidad en el mercado, es necesario tener cuidado de una serie de factores entre los que se incluyen la selección de la calidad de los componentes, materiales y proveedores y un control adecuado durante los procesos de fabricación así como del producto terminado.

Así, a través de la validación de todos los factores que intervienen en la fabricación de medicamentos, los procesos y sistemas presentan un alto grado de confiabilidad de que están controlados todos los pasos del proceso obteniéndose productos que cumplan consistentemente con sus especificaciones.

El principal objetivo del personal que trabaja en una planta, ya sea en producción ó control de calidad, debe ser el fabricar medicamentos que cumplan con sus atributos de calidad establecidos y al menor costo posible. Para lograr esta meta es necesario que dentro de la empresa se forme un grupo interdisciplinario que trabaje en forma coordinada para preparar un Plan Maestro de Validación en el cual se establezca desde la filosofía de la compañía hasta el calendario detallado de todas las actividades de la validación.

El grupo o la persona responsable de los estudios de validación debe programar, diseñar y dirigir los mismos, en coordinación con los responsables de las áreas de producción, control de calidad e ingeniería.

La validación es un requisito explícito de las Buenas Prácticas de Fabricación, entendiéndose estas como un conjunto de normas y actividades relacionadas entre sí, destinadas a garantizar que los productos elaborados tengan y mantengan la identidad, pureza, concentración, potencia e inocuidad requeridas para su uso.

3.8.1 Las categorías de la validación son:

- ❖ Validación de personal, equipos, instalaciones y servicios (calificación).
- ❖ Validación de proveedores.
- ❖ Validación de limpieza.
- ❖ Validación de métodos analíticos.
- ❖ Validación de procesos.

3.8.2 Departamentos involucrados en el proceso de validación.

La organización de la validación depende de la formación técnica del personal y las áreas involucradas. Los departamentos que intervienen para definir la estrategia más conveniente en cuanto a prioridades y secuencia de trabajo son los siguientes:

1. Recursos humanos.
2. Documentación.
3. Producción.
4. Control físico.
5. Control químico.
6. Control microbiológico.
7. Mantenimiento.
8. Planeación.
9. Validación.
10. Metrología.

3.9 VALIDACIÓN DE PROCESOS^{1,6,8}

La validación de procesos es la evidencia documentada que establece un alto grado de confiabilidad, que un proceso específico es consistente y da como resultado un producto que cumple con especificaciones y características de calidad predeterminadas.

La validación puede realizarse a procesos farmacéuticos asépticos y no asépticos, y llegan a involucrar operaciones de fabricación, llenado y empaque.

Es importante determinar las características de los componentes y de equipos involucrados al efectuar la validación de procesos de formas farmacéuticas no estériles; así como el establecer los muestreos de acuerdo al equipo y etapa del proceso. El muestreo se realiza mediante una técnica para la selección de una muestra representativa del lote que es objeto de evaluación en un laboratorio de Control de Calidad.

Productos que típicamente se producen bajo proceso no aséptico.

- ❖ Líquidos orales y líquidos nasales: en esta división se encuentran las suspensiones y soluciones.
- ❖ Polvos orales.
- ❖ Semi-sólidos: tales como ungüentos, cremas y geles tópicos.
- ❖ Sólidos: tabletas y cápsulas.
- ❖ Cosméticos.

La función de la validación de procesos está encaminada al logro y mantenimiento de los más altos estándares de calidad en los procesos y productos. Por esta razón la validación debe tomarse en cuenta desde el diseño de la formulación, la fabricación de lote piloto, el escalamiento a lotes de producción y el producto final, para asegurar que la calidad no es simplemente algo añadida al medicamento, sino que forma parte del producto desde el inicio, es decir se construye por medio de un programa de aseguramiento de calidad.

3.9.2 Requisitos para poder llevar a cabo la Validación de Procesos^{4,6,16,17}

La validación de procesos necesariamente requiere de la calificación de todos los elementos que intervienen en el proceso para evaluar sus características, los elementos incluyen: personal, materias primas y excipientes, equipos, instalaciones, sistemas; e incluye el control de las variables del proceso, durante la fabricación de un número adecuado de lotes.

Además es necesario que se cuente con la validación de proveedores y con la del método analítico.

En la calificación del personal los factores a evaluar son:

- ❖ Programas de capacitación (inicial, continua, general, específica), formación y experiencia.
- ❖ Hábitos de higiene y de trabajo.
- ❖ Desempeño.

En la calificación de principios activos y excipientes los factores a evaluar son:

- ❖ Proveedores y especificaciones.
- ❖ Lotes diferentes de un mismo proveedor.
- ❖ Uniformidad en el mismo lote.

En la calificación de equipos los factores a evaluar en cuanto a su **instalación**:

- ❖ Verificar planos y manuales contra especificaciones.
- ❖ Verificar componentes mayores.
- ❖ Verificar diagramas eléctricos.
- ❖ Verificar conexiones neumáticas.
- ❖ Servicios requeridos.
- ❖ Distribución y ubicación de los equipos.
- ❖ Materiales de construcción.
- ❖ Calibración de los instrumentos.

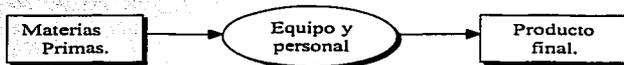
a su operación:

- ❖ Prueba de funcionamiento sin carga, con la finalidad de determinar su estabilidad y reproducibilidad bajo condiciones controladas.
- ❖ Prueba de funcionamiento de paros de emergencia y fallo de energía.
- ❖ Prueba de funcionamiento en sistemas de seguridad.
- ❖ Prueba de funcionamiento de parámetros contra especificaciones.

y en su desempeño:

- ❖ Prueba de funcionamiento con carga para determinar su capacidad.
- ❖ Plan de muestreo y análisis.
- ❖ Condiciones de operación de rutina mínimas y máximas.
- ❖ Sistemas de extracción eficientes y situados e instalados de forma que se evite contaminación cruzada.

Hay que tomar en cuenta que tanto el equipo, como el personal son los eslabones más importantes entre las materias primas y el producto final.



En la calificación de áreas:

- ❖ El plano arquitectónico actualizado del establecimiento debe indicar la distribución de las diferentes áreas y superficie total, así como contar con el nombre del establecimiento, el giro correspondiente y su ubicación.
- ❖ Tengan un acabado sanitario (termino dado a las superficies interiores de las áreas con la finalidad de evitar la acumulación de partículas viables y no viables y facilitar su limpieza).
- ❖ Las áreas estén revestidas de una pintura que sea fácilmente lavable.
- ❖ Los elementos de la construcción expuestos al exterior, serán resistentes al medio ambiente y a la fauna nociva.
- ❖ Se cuente con un procedimiento de limpieza e higiene adecuado.

- ❖ Las áreas de producción deben contar con indicadores de presión diferencial.
- ❖ Estar provistos de iluminación suficiente, ya sea natural o artificial, adecuada a la naturaleza del trabajo
- ❖ Los acabados de paredes, pisos y techos, dentro de las áreas de fabricación, operación y almacenamiento, deberán cubrir los requisitos de textura, acabado sanitario, facilidad de limpieza e impermeabilidad.
- ❖ Se cuente con flujo tanto de materiales como del personal.

En la calificación de servicios en cuanto a su instalación:

- ❖ Verificar planos.
- ❖ Contenga aire acondicionado.
- ❖ Los sistemas de ventilación y extracción de aire deben estar diseñados de tal forma que no permitan el ingreso de contaminantes externos.
- ❖ Estén provistos de agua potable, en cantidad y presión suficiente para satisfacer las necesidades de las personas.

En su operación:

- ❖ Los depósitos de agua potable estarán revestidos de material impermeable inocuo, con superficies interiores lisas provistos de tapas y con sistemas de protección adecuados que impidan la contaminación o alteración del agua.
- ❖ Los tanques, recipientes, líneas de conducción y bombas deben ser diseñados, construidos e instalados de forma que puedan limpiarse y sanitizarse fácilmente.

Y desempeño:

- ❖ Los instrumentos o dispositivos utilizados para aquellos procesos que requieran de controlar la temperatura y humedad relativa deberán trabajar adecuadamente.
- ❖ Verificar los factores ambientales (temperatura, humedad, presión, sistema de ventilación, cambios de aire).
- ❖ Las áreas de producción donde se generen polvos deben contar con sistemas de recolección y procedimientos para la disposición final de polvos colectados.

Validación de proveedores.^{16.19}

Un proceso de fabricación no puede considerarse validado si no se tiene bajo control las materias primas y los materiales de empaque. El programa de validación de proveedores no debe considerarse únicamente como un proyecto que forma parte del plan maestro de validación de la planta, sino como una estrategia para la optimización de calidad de los productos y servicios.

Los fabricantes y distribuidores de fármacos deben cumplir con los siguientes requisitos:

- ❖ Contar con Licencia Sanitaria vigente expedida por la SSA.
- ❖ Licencia de funcionamiento o equivalente, expedida por la Autoridad Ecológica correspondiente.
- ❖ Comprobar que la calidad de los productos que fabrican cumplen con las especificaciones establecidas en la edición vigente de la FEUM, u otras farmacopeas de otros países, generando el certificado de análisis correspondiente.
- ❖ Las materias primas no farmacopeicas deben cumplir con lo establecido en las especificaciones internas correspondientes.
- ❖ Comprobar que cumplen con las Buenas Prácticas de Fabricación para Fármacos.
- ❖ Debe existir un programa documentado para la capacitación y entrenamiento del personal.
- ❖ Los requerimientos de vestido en cada área deben estar definidos y aprobados por escrito.
- ❖ Los envases del producto deben mantener las etiquetas de identificación del fabricante.
- ❖ Deben garantizar que el manejo, almacenamiento y transporte de los productos se realicen de manera tal que no se afecte la calidad del producto.
- ❖ El establecimiento debe estar construido en forma tal que permita su limpieza y conservación de acuerdo con las operaciones y productos que en él se procesan o fabrican.
- ❖ Todas las áreas deben de estar claramente identificadas.

Etapas para la validación de proveedores:

- ❖ Organigrama del establecimiento con descripción de puestos.
- ❖ Elaborar un Procedimiento Normalizado de Operación para validación de proveedores.
- ❖ Convocatoria a proveedores.
- ❖ Visita a las instalaciones.
- ❖ Evaluación de muestras, revisión de expedientes y reporte final.
- ❖ Seguimiento de acciones correctivas.

La validación de proveedores debe estar encaminada a:

- ❖ Mejorar y mantener la calidad del producto.
- ❖ Evitar contratiempos durante la fabricación.
- ❖ Aumentar la eficacia de los departamentos de producción y control de calidad.
- ❖ Reducir costos.

Dentro de la validación de proveedores se realizan auditorías de calidad con el fin de verificar el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación que incorpora el Sistema de Calidad del Proveedor.

La realización de la auditoría debe incluir:

- ❖ La revisión de la documentación técnica.
- ❖ Revisión de las instalaciones.
- ❖ Revisión de los procesos y flujo de fabricación de materiales.
- ❖ Revisión del cumplimiento de las especificaciones correspondientes
- ❖ Emisión de un reporte escrito del auditor que describa las observaciones y la entrega del reporte al proveedor, solicitando un plan de acciones correctivas para cada una de las observaciones reportadas.

Validación de métodos analíticos^{6,13,16}

La validación de métodos analíticos es parte fundamental del desarrollo de una nueva formulación, de la técnica de análisis de control de calidad de una forma farmacéutica y un elemento importante de la validación del proceso de fabricación, ya que es durante esta secuencia de pruebas y análisis, en donde el químico se da cuenta si el estudio, el cual está siendo evaluado sistemáticamente, cumple con los propósitos para los cuales fue diseñado.

La validación de un método analítico está definida como el proceso por el cual queda establecido, por estudios de laboratorio, que la capacidad del método satisface los requisitos para las aplicaciones analíticas deseadas.

Una parte integral del desarrollo del método analítico es la validación del mismo, es decir, el método debe probarse para determinar su efectividad. La validación generalmente incluye una evaluación de la precisión, linealidad, exactitud y especificidad, y proporciona una medida del comportamiento del método.

El proceso de validación de un método analítico en particular esta basado en principios científicos adecuados y ha sido optimizado para propósitos prácticos de medición.

Los parámetros que se valoran en un método son:

Linealidad: es su habilidad para asegurar que los resultados analíticos, los cuales pueden ser obtenidos directamente o por medio de una transformación matemática bien definida, son proporcionales a la concentración de la sustancia dentro de un intervalo determinado.

Exactitud: es la concordancia entre un valor obtenido experimentalmente y el valor de referencia. Se expresa como el porcentaje de recobro obtenido del análisis de muestras a las que se les ha adicionado cantidades conocidas de la sustancia.

Precisión: es el grado de concordancia entre resultados analíticos individuales cuando el procedimiento se aplica repetidamente a diferentes muestreos de una muestra homogénea del producto. Usualmente se expresa en términos de desviación estándar o del coeficiente de variación.

Este parámetro tiende a dividirse en:

Repetibilidad: es la precisión de un método analítico expresado como la concordancia obtenida entre determinaciones independientes realizadas bajo las mismas condiciones (analista, tiempo, aparato, laboratorio, etc.).

Reproducibilidad: es la precisión de un método analítico expresada como la concordancia entre determinaciones independientes realizadas bajo condiciones diferentes (diferentes analistas, en diferentes días, en el mismo y/o en diferentes laboratorios, utilizando el mismo y/o diferentes equipos, etc.).

Limite de detección: es la mínima concentración de una sustancia en una muestra la cual puede ser detectada, pero no necesariamente cuantificada, bajo las condiciones de operación establecidas.

Limite de cuantificación: es la menor concentración de una sustancia en una muestra que puede ser determinada con precisión y exactitud aceptables bajo las condiciones de operación establecidas.

Especificidad: es la habilidad de un método analítico para obtener una respuesta debida únicamente a la sustancia de interés y no a otros componentes de la muestra.

Tolerancia: es el grado de reproducibilidad de los resultados analíticos obtenidos por el análisis de la misma muestra bajo modificaciones de las condiciones normales de operación, tales como diferentes temperaturas, lotes de reactivos, columnas, sistemas de elución, tipos de empaque, condiciones ambientales.

Estabilidad de la muestra: es la propiedad de una muestra preparada para su cuantificación, de conservar su integridad físico-química y la concentración de la sustancia de interés, después de almacenarse durante un tiempo determinado bajo condiciones específicas.

3.9.2 TIPOS DE VALIDACIÓN DE PROCESOS.

Existen tres tipos de validación dependiendo de la circunstancia en que se encuentre un determinado proceso farmacéutico. Estos tres diferentes tipos de validación están definidos como:

VALIDACIÓN PROSPECTIVA:

Comprobar de manera documentada que a través de un proceso predeterminado, se obtienen productos con la calidad diseñada, de manera consistente de lote a lote.¹

VALIDACIÓN RETROSPECTIVA

Evidencia documentada, basada en los datos históricos de producción y análisis de control de que un producto ya en distribución esta siendo fabricado con calidad.¹

Esta validación para ser aplicada, requiere de un proceso que no haya sufrido cambios y en donde el objetivo principal es demostrar que el proceso de fabricación se ha realizado satisfactoriamente y consistentemente durante el transcurso del tiempo y por lo tanto, si no presenta cambios en el proceso, proporcionar el producto con la misma calidad en el futuro.⁸

VALIDACIÓN CONCURRENTE.

Establece la evidencia documentada de que un proceso cumple consistentemente con sus especificaciones basado en la información obtenida durante la producción.¹

La validación concurrente es muy similar a la validación prospectiva, pero la primera es documentada al mismo tiempo en que el producto está disponible para uso en humanos (productos que ya se encuentran en el mercado).

REVALIDACION.

Se desarrolla en procesos ya validados en los cuales se ha efectuado una modificación, donde se repite el protocolo de validación original o una parte de este para demostrar que el cambio no tiene impacto en la calidad del producto.¹

Los cambios que obligan a llevar a cabo una revalidación son:

- ❖ Cambios en la formulación.
- ❖ Cambios en el proveedor de materias primas (excipientes y principio activo)
- ❖ Cambios en el material de empaque.
- ❖ Cambios en el proceso de fabricación.
- ❖ Cambios de instalación y/o sistemas
- ❖ Cambios de equipo o modificaciones significativas del equipo original

Los requisitos mínimos necesarios para realizar una validación de proceso son:

- ❖ Características de las materias primas tanto físicas, como químicas
- ❖ Especificaciones de materias primas, excipientes, graneles y del producto terminado, con sus límites o criterios para los distintos parámetros.
- ❖ Sistemas de aseguramiento de calidad.
- ❖ Calificación de personal, equipo, instalaciones, procesos, áreas y sistemas.

- ❖ Capacitación en Buenas Prácticas de Fabricación
- ❖ Plan de muestreo describiendo su adecuada ejecución.
- ❖ Metodología y resultados analíticos del producto y uniformidad de dosis por lo menos de tres lotes.
- ❖ Protocolo formal en donde se indique el objetivo de la validación.

Documentación.

La documentación necesaria para llevar a cabo la validación es muy importante por lo que debe de estar completa y en orden. Esta documentación incluye:

- ❖ Procedimientos de fabricación, limpieza, inspección, muestreo, almacenamiento y surtido.
- ❖ Directiva maestra y diagrama de flujo.
- ❖ Registro de control ambiental.
- ❖ Bitácoras de equipos y áreas de fabricación.
- ❖ Especificaciones de calidad.
- ❖ Procedimientos para determinación de pruebas físicas y químicas.
- ❖ Validación de métodos analíticos.

Protocolo, definición y su contenido

La validación se lleva a cabo mediante un protocolo, el cual es un documento donde se explican a detalle en que consistirán las pruebas a efectuar y las actividades a realizar en el transcurso de la validación, la variabilidad permitida y la manera en que se evaluará el proceso.

El contenido del protocolo consta de cuando menos los siguientes puntos:

- ❖ **Objetivo:** este debe señalar claramente cuál es el resultado que se desea obtener al hacer las pruebas descritas para la validación del proceso farmacéutico.
- ❖ **Antecedentes:** aquí se detalla el motivo de la validación del proceso farmacéutico, incluyendo una descripción breve del funcionamiento del mismo.
- ❖ **Diagramas del proceso por validar y de los procesos relacionados,** señalando fases críticas y de riesgo.
- ❖ **Documentos de referencia:** aquí se anotan todos los documentos que fueron utilizados para la elaboración del protocolo (manuales, procedimientos).

- ❖ Criterios de aceptación: se debe contar con una o varios criterios de aceptación donde se señalen claramente los parámetros principales.
- ❖ Responsabilidades: en esta sección se pone la lista del personal involucrado en las actividades relevantes de la validación, y la ejecución del protocolo.
- ❖ Prerrequisitos (etapa de calificación y prevalidación).
- ❖ Control de condiciones de operaciones críticas.
- ❖ Descripción de pruebas selectivas y métodos de muestreo para producto en proceso y terminado, y de sus especificaciones.

En la ejecución del protocolo se llevan a cabo las acciones y se verifica los parámetros seleccionados en cada etapa según lo acorde en el protocolo. En los resultados se incluyen análisis de documentos, análisis estadísticos, cumplimiento o no de los límites de operación y control, elaboración de gráficas.

Las principales razones de la Industria Farmacéutica para validar un proceso son:

- ❖ El proporcionar evidencia documental de que un proceso se comporta consistentemente.
- ❖ Llevar registros que confirmen el cumplimiento del requerimiento sanitario.
- ❖ Asegurar la calidad de los medicamentos.
- ❖ Tener procesos más eficientes.
- ❖ Razones económicas.
- ❖ Razones de ética profesional.
- ❖ Cumplir con reglamentos y normas oficiales.

Los beneficios que se presentan al validar un proceso son:

- ❖ Asegurar la calidad del producto.
- ❖ Reducir costos para el laboratorio.
- ❖ Reducir horas máquina y horas hombre.
- ❖ Optimizar el proceso.
- ❖ Tener menos reprocesos y/o rechazos.
- ❖ Aumentar la productividad.
- ❖ Reducir fallas en el proceso.

La parte experimental se llevó a cabo en tres etapas. La primera etapa comprendió la calificación de áreas, equipos y personal. La segunda etapa fue la de prevalidación, y por último la validación. Esta parte experimental aplica al proceso de fabricación de bromuro de piridostigmina tabletas 60 mg realizado en las instalaciones de ICN Farmacéutica y Nysco de México.

ETAPA DE CALIFICACIÓN

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

VALIDACIÓN CONCURRENTE **PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN**

1. PRODUCTO.

Bromuro de piridostigmina tabletas 60 mg

2. OBJETIVO.

- 2.1 Comprobar y evaluar que las áreas, equipo y personal se encuentran calificados, y si se emplea la documentación correcta y completa para la fabricación de bromuro de piridostigmina tabletas 60 mg.
- 2.2 Comprobar que se realizó la calificación del área y la validación de sistemas.

3. DEFINICIONES.

- 3.1 *Calificación:* Evaluación de las características de los elementos del proceso (áreas, sistemas, equipos, personal, etc.).
- 3.2 *Directiva maestra de fabricación:* Documento autorizado que contiene la información necesaria para controlar las operaciones, procesos y actividades relacionadas con la fabricación de un producto.

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

- 4.1 Directiva maestra y diagrama de flujo.

- 4.1.1 Revisar la directiva maestra de fabricación del producto.
- 4.1.2 Revisar y verificar que el diagrama de flujo del proceso de fabricación para el producto corresponda a lo descrito en la directiva.
- 4.2 Materias primas y producto.
 - 4.2.1 Revisar que las especificaciones para materias primas, tanto excipientes como principios activos, para producto intermedio y producto terminado se encuentren vigentes.
 - 4.2.2 Anexar copia de especificaciones para producto intermedio (si aplica) y producto terminado.
- 4.3 Método analítico.
 - 4.3.1 Verificar que el método analítico a utilizar para la valoración del principio activo se encuentre validado.
 - 4.3.2 Anexar copia de la validación del método analítico.
- 4.4 Materiales.
 - 4.4.1 Revisar que los procedimientos de manejo, surtido, muestreo y aprobación o rechazo de materias primas, producto intermedio y graneles estén vigentes.
- 4.5 Control de procesos.
 - 4.5.1 Revisar que los procedimientos necesarios para la determinación de pruebas físicas, químicas, microbiológicas, inspección de surtido de materias primas, limpieza de áreas, equipo y la operación de estos se encuentren vigentes.
- 4.6 Áreas, equipos y sistemas.
 - 4.6.1 Verificar que se encuentren calificadas las áreas, equipos, aire ambiental.
 - 4.6.2 Verificar que los sistemas generales que intervienen en la fabricación del producto se encuentren validados.
 - 4.6.3 Revisar que el programa de mantenimiento de equipos y áreas, se encuentren vigentes.
- 4.7 Personal.

- 4.7.1 Revisar que el personal involucrado en el proceso de fabricación del producto tenga conocimiento y capacitación en Buenas Prácticas de Fabricación y Procedimientos Normalizados de Operación.
 - 4.7.2 Revisar la información que demuestre la capacitación recibida en los Procesos Normalizados de Operación que apliquen al proceso de fabricación.
- 4.8 Elaborar el reporte de esta etapa.

ETAPA DE PREVALIDACIÓN

Concluida la calificación, se verificarán dos lotes de 200.000 kg, (533.332 tabletas) a la etapa de prevalidación para establecer los límites en los pasos críticos y poder llegar a tener un proceso de fabricación consistente y controlado.

VALIDACIÓN CONCURRENTE
PROTOCOLO DE PREVALIDACIÓN

1 PRODUCTO.

Bromuro de piridostigmina tabletas 60 mg.

2 OBJETIVO.

- 2.1 Llevar a cabo la evaluación del proceso de fabricación y tableteo de bromuro de piridostigmina tabletas 60 mg
- 2.2 Determinar las condiciones adecuadas del proceso de fabricación del producto.

3 DEFINICIONES.

- 3.1 *Prevalidación:* Evaluación de la formulación, proceso de fabricación, equipo, áreas y sistemas, previo a la validación, con objeto de establecer las condiciones óptimas del proceso y fijar límites en los pasos críticos.
- 3.2 *Orden de fabricación:* Copia de la fórmula maestra de producción a la cual se le asigna un número de lote y se utiliza como guía y registro de las materias primas empleadas para la producción de un lote de medicamento.

4. NÚMERO DE LOTES

2 lotes de producción de 200.000 Kg. (533,332 tabletas) cada uno.

5. OPERACIONES A REALIZAR, VERIFICAR Y DOCUMENTAR PARA LLEVAR A CABO LA PREVALIDACIÓN.**5.1 Orden y directiva de fabricación.**

- 5.1.1 Solicitar copia de la orden y la directiva de fabricación de los lotes seleccionados en esta etapa.
- 5.1.2 Revisar los expedientes de los lotes y verificar que se encuentren completos.
- 5.1.3 Anexar copia del diagrama de flujo.

5.2 Materias primas.

- 5.2.1 Verificar que se realiza el surtido e inspección de materias primas de acuerdo a los procedimientos respectivos.
- 5.2.2 Revisar que cumplan con las especificaciones de calidad establecidas, comprobar su aprobación y que no haya cambio de proveedores.

5.3 Equipo, área y personal.

- 5.3.1 Verificar que se realice e inspeccione la limpieza de áreas y equipos.
- 5.3.2 Verificar que se encuentren identificadas las áreas y equipos específicos para el producto.
- 5.3.3 Verificar que los operarios porten el uniforme y utilicen el equipo adecuado para la fabricación del producto, que apliquen las Buenas Prácticas de Fabricación y los Procedimientos Normalizados de Operación.

5.4 Proceso de fabricación.

- 5.4.1 Revisar que la fabricación se realice como indica la directiva maestra.
- 5.4.2 Antes, durante y al final de la fabricación del producto verificar que el área cumpla con las condiciones de temperatura de 22°C-26°C y humedad relativa no mayor a 40%.

5.5 Verificación del proceso de mezclado.

- 5.5.1 Tomar muestras de la mezcla de polvos en el mezclador de pantalón después de 20 y 30 minutos del segundo mezclado y 5 minutos del último mezclado en los puntos que marca el esquema A.
 - 5.5.2 Solicitar el análisis de muestras para determinar la uniformidad del mezclado y el tiempo de mezclado adecuado. Los criterios de aceptación corresponden a lo que describe la especificación EPT003/00 de ICN Farmacéutica para contenido de bromuro de piridostigmina: 60 mg/tab o 160 mg/g (95.0-105.0%)
- 5.6 Verificación del proceso de tableteo.
- 5.6.1 Verificar y solicitar los pesos impresos del proceso de tableteo como lo especifica la directiva y registrar los datos. Tomar muestras de 10 tabletas aproximadamente al inicio, a la mitad y al final del proceso de tableteo, en doble bolsa de plástico.
 - 5.6.2 Solicitar el análisis de las muestras tomadas en esta etapa considerando el criterio de aceptación indicado en el punto 5.5.2 y determinar la capacidad y habilidad del proceso (una vez que el proceso se encuentre bajo control estadístico el criterio de aceptación es $C_p = C_{pk} \geq 1.00$ para $\pm 3\sigma$)
- 5.7 Modificaciones y acciones correctivas.
- 5.7.1 Establecer las modificaciones necesarias para optimizar la formulación y/o proceso de fabricación.
 - 5.7.2 Determinar anomalías o desviaciones y dar seguimiento a las acciones correctivas para su cumplimiento.
- 5.8 Resultados
- 5.8.1 Recopilar los datos del proceso de fabricación y tableteo.
 - 5.8.2 Incluir las modificaciones y acciones correctivas, en caso de que existan, con las observaciones y anexos que se requieran. Así como tablas, gráficas y análisis estadísticos, cuando aplique.
 - 5.8.3 Analizar los resultados y demostrar que los datos se encuentran dentro de los criterios de aceptación establecidos.
 - 5.8.4 Elaborar el reporte de prevalidación.

6. RESPONSABLES Y APROBACION.

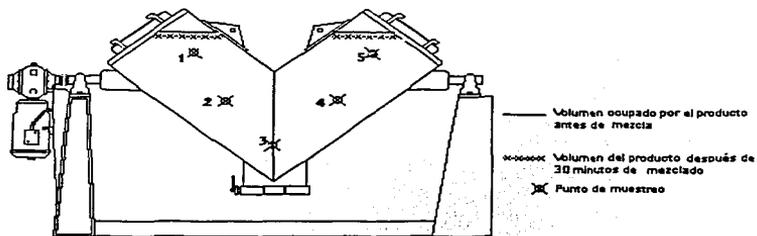
LABORATORIO	NOMBRE/PUESTO	FIRMA	FECHA
Nysco de Mexico.	Tesista en Validación de Procesos		
	Químico en Validación de Procesos		
	Supervisor de Metrología		
	Gerente General		
ICN Farmacéutica.	Gerente de Control de Calidad/Responsable Sanitario		
	Gerente de Planta		
	Director de Aseguramiento de Calidad		
	Director de Operaciones.		

ESQUEMA A:

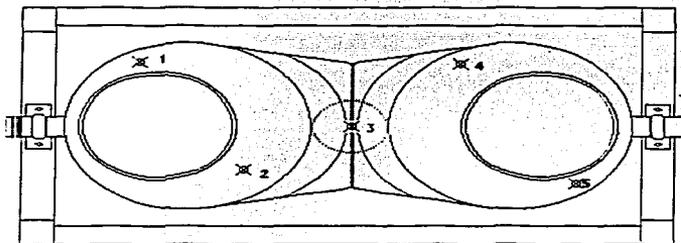
MEZCLADOR DE PANTALÓN

Diagrama de puntos de muestreo

Vista lateral



Vista aérea



**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

ETAPA DE VALIDACIÓN

Esta etapa se llevó a cabo con tres lotes de producción de bromuro de piridostigmina tabletas 60 mg para demostrar si el proceso es consistente de lote a lote y por lo tanto controlado.

VALIDACIÓN CONCURRENTE
PROTOCOLO DE VALIDACIÓN

1. PRODUCTO.

Bromuro de piridostigmina tabletas 60 mg.

2. OBJETIVO.

- 2.1 Validar el proceso de fabricación de bromuro de piridostigmina tabletas de 60 mg para determinar si se tiene un proceso confiable, controlado y reproducible de lote a lote, que esta de acuerdo con las Buenas Prácticas de Fabricación y garantizar que el producto cumple con los requisitos de calidad establecidos.

3. DEFINICIONES.

- 3.1 *Validación:* Evidencia documentada que demuestra que a través de un proceso específico se obtiene un producto que cumple consistentemente con las especificaciones y los atributos de calidad establecidos.
- 3.2 *Validación concurrente de procesos farmacéuticos:* comprobar de manera documentada que un producto cumple con las especificaciones y los atributos de calidad establecidos, basado en la información obtenida durante la fabricación normal del producto.

4. ANTECEDENTES.

- 4.1 En las instalaciones (área de sólidos) y en el equipo de producción de ICN Farmacéutica se estudiaron dos lotes de prevalidación (2E1331 y 2E1332 DE 200.000 kg = 533.332 tabletas). Los lotes se fabricaron en el área de Mezclado 1 y de acuerdo al procedimiento de la directiva No. S 662250-8 código 662250. Durante la fabricación del primer lote de

prevalidación los datos de temperatura y humedad relativa se mantuvieron difícilmente dentro de especificaciones (22°C– 26°C y no más del 40%). Se realizó el muestreo en 5 puntos del mezclador de pantalón a los 20 y 30 minutos del segundo mezclado (antes de lubricar) y 5 minutos del tercer mezclado (después de lubricar), los resultados del análisis de contenido mostraron que los datos cumplen con especificaciones y que el mezclado con menor variación se obtiene a los 20 minutos del segundo mezclado y a los 5 minutos del último mezclado.

- 4.2 El análisis de varianza para los datos de contenido en el proceso de tableteado demostró que no se obtiene un producto homogéneo lote a lote.
- 4.3 Para el proceso de tableteado se demostró que el estudio de capacidad y habilidad del proceso es adecuado y se requiere de supervisión normal, ya que se cumple con los criterios de aceptación $C_p = C_{pk} \geq 1.00$ para $\pm 3\sigma$.

5. CAMBIOS PROPUESTOS.

- 5.1 Disminuir 10 minutos el tiempo del segundo mezclado en el mezclador de pantalón (de 30 a 20 minutos) con la finalidad de obtener una menor variación de los datos y por la manipulación del granel durante el mismo proceso obtener un producto homogéneo y consistente lote a lote
- 5.2 Actualizar el diagrama de flujo de acuerdo a lo observado durante la fabricación e incluir la solicitud del análisis físico-químico para el producto a granel.
- 5.3 Controlar previamente las condiciones ambientales en el área de fabricación y tableteado, considerando una temperatura no mayor a 26°C y humedad relativa no mayor al 40%, evitando así un inicio de fabricación prolongado o paros durante la fabricación y tableteado.
- 5.4 Actualizar la directiva de fabricación con los cambios antes descritos.

6. NÚMERO DE LOTES

- 3 lotes de 200.000 kg (533.332 tabletas) cada uno.

7. OPERACIONES A REALIZAR, VERIFICAR Y DOCUMENTAR PARA LLEVAR A CABO LA VALIDACIÓN**7.1 Documentación**

- 7.1.1 Verificar que en la directiva de fabricación revisada y aprobada por personal de ICN Farmacéutica de los lotes de validación se encuentren las modificaciones y cambios al proceso sugerido en la etapa de prevalidación o dichos cambios se encuentren documentados.
- 7.1.2 Anexar el diagrama de flujo actualizado.

7.2 Materias primas.

- 7.2.1 Verificar que el surtido e inspección de materias primas se realice de acuerdo a las Buenas Prácticas de Fabricación y a los Procedimientos Normalizados de Operación.
- 7.2.2 Verificar que las especificaciones de materias primas se encuentren vigentes y que las materias primas cumplan con las mismas, comprobar su aprobación y que no se haya presentado cambio de proveedor.

7.3 Equipo, área y personal.

- 7.3.1 Verificar que la limpieza del área y equipos esté aprobada por Control de Calidad, que el equipo sea el requerido para la fabricación del producto.
- 7.3.2 Verificar que los operarios utilicen la indumentaria completa y adecuada, así como el equipo indicado para la fabricación del producto.

7.4 Proceso de fabricación

- 7.4.1 Verificar que la fabricación se realice como lo indica la directiva actualizada, siguiendo las Buenas Prácticas de Fabricación y los Procedimientos Normalizados de Operación.

- 7.4.2 Verificar que el área cumpla con las condiciones de temperatura y humedad relativa establecidas (no mayor a 26°C y no mayor de 40%, respectivamente).
- 7.4.3 Revisar las firmas de Vo. Bo. en la directiva y registrar las observaciones en cada etapa, así como recopilar la documentación necesaria para los lotes fabricados.
- 7.5 Verificación del proceso de mezclado.
- 7.5.1 Tomar 5 muestras en doble bolsa de plástico de la mezcla de polvos en el mezclador de pantalón a los 20 minutos del segundo mezclado y 5 minutos del último mezclado. Para la toma de la muestra ver los puntos que marca el esquema B del mezclador de pantalón.
- 7.5.2 Solicitar el análisis de muestras para determinar la uniformidad del mezclado. El criterio de aceptación corresponde a lo que describe la especificación EPT003/00 de ICN Farmacéutica para contenido de bromuro de piridostigmina: 60 mg/tab o 160 mg/g (95.0-105.0%).
- 7.6 Verificación del proceso de tableteado.
- 7.6.1 Verificar y solicitar los pesos impresos del proceso de tableteado como lo especifica la directiva y registrar los datos. Tomar muestras de 10 tabletas aproximadamente al inicio, a la mitad y al final del proceso de tableteado, en doble bolsa de plástico. Durante el proceso de tableteado monitorear la temperatura (criterio de aceptación = no mayor a 26°C) y humedad relativa (criterio de aceptación = no mayor a 40%) del área de tableteado.
- 7.6.2 Solicitar el análisis de las muestras tomadas en esta etapa considerando el criterio de aceptación indicado en el punto 7.5.2 y determinar la capacidad y habilidad del proceso de las tableteadoras indicadas en la directiva actualizada (una vez que el proceso se encuentre bajo control estadístico el criterio de aceptación es $C_p = C_{pk} \geq 1.00$ para $\pm 3\sigma$)
- 7.7 Resultados.
- 7.7.1 Recopilar los datos de los procesos de fabricación y de tableteado.

7.7.2 Analizar y verificar que los resultados se encuentren dentro de los criterios de aceptación establecidos

7.7.3 Elaborar el reporte de validación.

8 RESPONSABLES Y APROBACION.

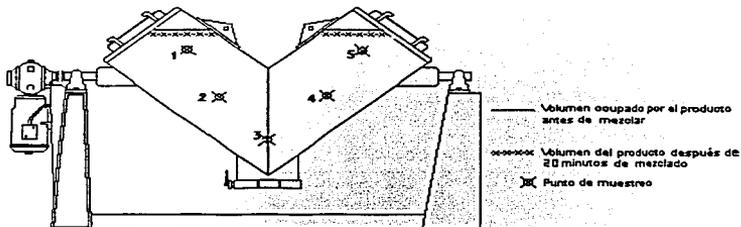
LABORATORIO	NOMBRE/PUESTO	FIRMA	FECHA
Nysco de Mexico	Tesista en Validación de Procesos		
	Químico en Validación de Procesos		
	Supervisor de Metrología		
	Gerente General		
ICN Farmacéutica.	Gerente de Control de Calidad/Responsable Sanitario		
	Gerente de Planta		
	Director de aseguramiento de Calidad		
	Director de Operaciones.		

ESQUEMA B:

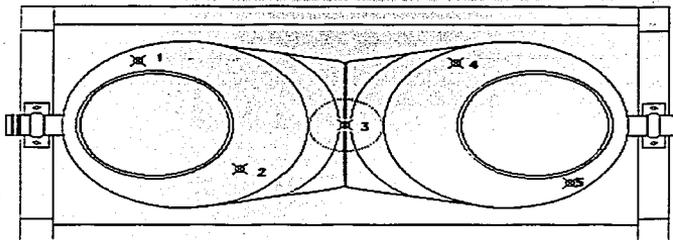
MEZCLADOR DE PANTALÓN

Diagrama de puntos de muestreo

Vista lateral



Vista aérea



**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

1. REPORTE DE CALIFICACIÓN.

1 Directiva maestra de fabricación y diagrama de flujo

1.1 El diagrama de flujo para el proceso de fabricación del producto corresponde con lo establecido en la directiva maestra de fabricación No. S 662250-8 código 662250.

2 Materias primas

2.1 Las especificaciones y métodos analíticos para las materias primas (tanto del principio activo como de los excipientes) se encuentran vigentes. Dichas especificaciones se resumen en la siguiente tabla:

MATERIA PRIMA	ESPECIFICACIONES	MÉTODO
Bromuro de piridostigmina	EMP 046/01	AMP 046/01
Desintegrante	EMP 113/01	AMP 113/01
Diluyente	EMP 084/00-1	AMP 084/00-1
Lubricante	EMP 055/00	AMP 055/00

2.2 La especificación EPT 003/00 para producto terminado, presentado a continuación, se encuentra vigente.

DETERMINACION	ESPECIFICACION	MÉTODO
Aspecto	Tableta blanca plana de 9.5 mm de diámetro, con doble ranura de corte en cruz, libre de materia extraña visible.	APT 003/00
Peso promedio	375 mg/tableta (356.25 - 393.75 mg)	APT 003/00
Variación de peso	± 5 %	APT 003/00
Friabilidad	No más de 1.0 %	APT 003/00
Desintegración	No más de 30 min. en agua a 37°C	APT 003/00
Identificación	CLAR: El tiempo de retención y la forma del pico de la muestra corresponde al de la referencia	APT 003/00
Contenido de bromuro de piridostigmina	60 mg/tableta (95.0 - 105.0 %)	APT 003/00
Disolución	No menos de 80 % (Q=75)	APT 003/00
Sustancias relacionadas	No más de 5.0 %	APT 003/00
Espesor	3.8 mm - 4.4 mm	APT 003/00
Uniformidad de dosis	85.0 - 115.0 D.E.R. ≤ 6.0 %	APT 003/00

3 Método analítico

3.1 El método analítico para cuantificar el bromuro de piridostigmina por cromatografía de líquidos de alta resolución se encuentra validado.

V. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

A continuación se presenta un resumen de los datos obtenidos de cada uno de los parámetros de la validación del método analítico por CLAR para bromuro de piridostigmina tabletas 60 mg.

PARÁMETRO	RESULTADOS
<i>Linealidad del sistema</i>	El sistema es lineal para bromuro de piridostigmina en un intervalo de 39.67 a 119.01 µg/ml, con un C.V. en todo el intervalo de 0.41 % y una r^2 de 0.9999.
<i>Linealidad del método</i>	El método es lineal para bromuro de piridostigmina tabletas 60 mg en un intervalo aproximado de 24.40 a 75.17 mg con un C.V. total de 0.69 %, una r^2 de 0.9997, una pendiente (m) de 1.0058, un intercepto (b) de -0.5592 y una media del por ciento recuperado (\bar{x}) de 99.31 %. Los C.V. para cada nivel son menores al límite del criterio de aceptación..
<i>Precisión del sistema</i>	El sistema es preciso para el contenido de bromuro de piridostigmina, para una cantidad de 86.37 µg/ml con un coeficiente de variación (C.V.) de 0.23 %.
<i>Exactitud del método al 100%</i>	El método es exacto para el bromuro de piridostigmina con una cantidad aproximada de 49.75 mg, correspondiente al 100 % (concentración final 79.60 µg/ml), con una medida del por ciento recuperado (\bar{x}) de 98.93 % y un coeficiente de variación (C.V.) de 0.45 %.
<i>Reproducibilidad del método</i>	El método resulta reproducible para la formulación cuando se determinó de una muestra homogénea de bromuro de piridostigmina tabletas, lote 8GY406. El coeficiente de variación (C.V.) total de doce análisis de dos analistas, en dos corridas diferentes fue de 1.42 % con una media (\bar{x}) de 100.41 %.
<i>Estabilidad de la muestra</i>	La muestra lista para el análisis es estable cuando menos por un periodo de 24 horas a temperatura ambiente manteniéndola en frascos viales transparentes ya que cumple con los criterios establecidos (La medida del factor " " para cada condición y tiempo debe encontrarse entre 98 y 102 %)
<i>Tolerancia</i>	El sistema es tolerante a cambios en la proporción de fase móvil de ± 4 %.
<i>Especificidad del método</i>	El método es específico ya que los excipientes no interfieren en la determinación del analito de interés y los picos de degradación no interfieren con el pico correspondiente a bromuro de piridostigmina.
<i>Conclusiones</i>	El método es aplicable para el control de calidad del producto y para monitorear la estabilidad del mismo ya que el placebo no presentan picos que interfieran al tiempo de retención correspondientes al pico de bromuro de piridostigmina.

4. Procedimientos Normalizados de Operación

4.1 Los Procedimientos Normalizados de Operación que aplican se presentan en el listado de la Tabla No. 1.

Estos procedimientos se encuentran vigentes y son los necesarios para el adecuado manejo de los materiales empleados para el proceso de fabricación, determinación de pruebas físicas, inspección y surtido de materias primas, limpieza de áreas, limpieza y operación de equipos, y están bajo la responsabilidad de Documentación de ICN Farmacéutica.

Tabla No. 1 Lista de Procedimientos Normalizados de Operación.

CLAVE	NOMBRE
ALM-002	Uso de uniformes y equipos de seguridad para las áreas de almacenes.
ALM-003	Recepción de materias primas, materiales de envase y empaque y semiterminados.
ALM-004	Identificación y almacenaje de materiales de empaque y materias primas.
ALM-005	Materias primas y materiales rechazados.
ALM-007	Registro de temperaturas y humedades de almacenes de materia prima y materiales.
AMP-001	Limpieza de áreas de surtido de materias primas.
AMP-002	Limpieza de equipo, utensilios y recipientes de surtido de materias primas.
AMP-003	Surtido de materias primas.
CCF-012	Procedimiento para el manejo de materiales rechazados en línea.
CCF-014	Determinación de friabilidad.
CCF-021	Procedimiento general de muestreo.
CCF-022	Procedimiento para la determinación de dureza y espesor en tabletas.
CCF-024	Verificación de limpieza de las áreas asépticas y no asépticas.
CCF-026	Procedimiento de inspección en sólidos orales.
CCQ-003	Ajuste de materias primas.
CCQ-033	Muestras de retención de materias primas.
DPM-004	Limpieza y mantenimiento de pisos y muros.
DPM-007	Sistema de inyección, extracción y filtros de las manejadoras de aire.
DPM-015	Mantenimiento preventivo.
DPM-019	Listado de verificación para el mantenimiento de las instalaciones de áreas asépticas y limpias.
DPM-022	Mantenimiento preventivo a los equipos de la planta.
DPO-001	Manejo de directivas de fabricación.
DPO-003	Verificación de materias primas.
DPO-005	Despeje de líneas y control de procesos en sólidos.
DPO-006	Manejo y limpieza de coladeras sanitarias.
DPO-007	Reprocesos de productos sólidos.
DPO-012	Limpieza y operación de balanzas granatarias METTLER PJ600, METTLER PL200 Y SARTORIUS BASIC BA310S
DPO-024	Recepción de ordenes surtidas de materias primas.
GPO-009	Limpieza y operación del detector de metales.
GPO-016	Limpieza y operación de los molinos FITZMILL modelo COMMINUTOR.
DPO-025	Limpieza y sanitización de las áreas de sólidos.
DPO-027	Limpieza y operación de las máquinas tableteadoras KILIAN No. 2 y No. 3.
DPO-029	Limpieza, sanitización y uso del sistema de colección puntual de polvos.
GPO-032	Elaboración de solicitud de análisis en el área de sólidos a Control de Calidad.
DPO-037	Manejo de mermas en el departamento de sólidos.
GPO-039	Limpieza y operación de los desempolvadores de tabletas KEY.
DPO-042	Limpieza y operación de los sistemas de carga indura modelo 2SLF.
GPO-047	Limpieza y operación de máquina tableteadora KILIAN S200.
DPO-055	Limpieza del mezclador de Pantalón No. 1.
DPO-056	Limpieza del mezclador de Pantalón No. 2.
DPO-057	Operación de los mezcladores de Pantalón No. 1 Y No. 2.
DPO-059	Limpieza y sanitización de mangueras de proceso.
DPO-062	Detección de partículas metálicas durante proceso.
DPO-067	Operación del equipo ELECSA para determinar tiempo de desintegración.

DPO-068	Operación de balanza Ohaus modelo Voyager e impresora tm 300.
GPO-071	Operación del durómetro MECMESIN modelo PFI 200 N.
GPO-072	Operación del fragilizadr ELECSA modelo FE 30 A.
DPO-077	Registro de humedad, temperatura y presiones diferenciales del departamento de sólidos.
DPO-030	Uso correcto de indumentarias del personal del área de sólidos.
DPO-032	Solicitud de análisis a control de calidad de productos en proceso en el área de producción de sólidos.

REFERENCIA: Status de PNO, de ICN Farmacéutica, JUN 02

5. Áreas, equipos y sistema de aire

5.1 Las áreas y equipos se encuentran calificados, así como la evaluación de la calidad del aire en las áreas.

Los protocolos y reportes completos y aprobados correspondientes a estas evaluaciones se pueden localizar en Documentación de Aseguramiento de la Calidad de ICN Farmacéutica.

Los resultados fueron los siguientes:

ÁREAS CALIFICADAS	CONCLUSIÓN
Sólidos Tableteado I, II y III Agua purificada Área de ordenes de surtido Pasillo Mezclado I y II	El área de sólidos cumple con especificaciones de la Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-1993. La clasificación de áreas cumplen con las especificaciones de la Norma Federal Estándar 209E.

EQUIPOS CALIFICADOS	CONCLUSIONES
<ul style="list-style-type: none"> ❖ Mezclador de pantalon S-01 (PQ306-01 Y PQ-307-01) ❖ Molino Fitz Mill S-09 (PQ-019-00 Y PQ-024-00) ❖ Tableteadora Kilian S-20 (PQ-043-99) ❖ Tableteadora Kilian S-80 ❖ Desempolvador de tabletas Key S-74 (PQ-074-00 Y PQ-075-00) 	Los equipos se encuentran instalados correctamente con todos sus componentes, y operan adecuadamente para el proceso que se desarrolla en ellos. Reproducen de manera confiable y efectiva las revoluciones por minuto y el tiempo programado.

CALIDAD DE AIRE (monitoreo microbiológico) Áreas SÓLIDOS:	CONCLUSIONES
Tableteado I, II y III Mezclado I y II Áreas de ordenes de surtido Pasillo	La calidad microbiológica del aire en las áreas de sólidos se encontró dentro de las especificaciones internas. El área de sólidos proporciona la calidad adecuada para las operaciones que se realizan.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

6. Personal

- 6.1 El personal involucrado en el proceso de fabricación del producto ha sido capacitado en los Procedimientos Normalizados de Operación (Tabla No. 1) y en Buenas Prácticas de Fabricación. En documentación de ICN Farmacéutica se archivan las hojas de divulgación de los Procedimientos Normalizados de Operación como evidencia de la capacitación del personal.

7. Conclusiones de la etapa de calificación

- 7.1 Se evaluarón las áreas, equipos, sistema de aire y personal, así como la documentación necesaria para la fabricación de bromuro de piridostigmina tabletas 60 mg. Se encontró que se cuenta con los elementos suficientes para cumplir con los requerimientos de calidad.
- 7.2 Las especificaciones y método analítico para materias primas y producto terminado se encuentran vigentes.
- 7.3 El método analítico empleado para cuantificar el bromuro de piridostigmina por cromatografía de alta resolución se encuentra validado.
- 7.4 Los equipos, las áreas involucradas y el sistema de aire se encuentran calificados y se consideran en condiciones adecuadas para la fabricación de los productos.
- 7.5 El personal esta calificado para realizar las actividades correspondientes a la elaboración del producto de acuerdo a los Procedimientos Normalizados de Operación y a las Buenas Practicas de Fabricación.
- 7.6 Los Procedimientos Normalizados de Operación involucrados en la fabricación del producto se encuentran vigentes.

FALLA DE ORIGEN

II. REPORTE DE PREVALIDACIÓN

1. Orden y directiva de fabricación

- 1.1 Los lotes de prevalidación 2E1331 y 2E1332 se fabricaron de acuerdo a la Directiva de Fabricación No. S662250-8 código 662250, aprobada por el personal de ICN Farmacéutica.
- 1.2 El Diagrama de flujo corresponde con lo indicado en la directiva. Ver esquema I.

2. Materias primas

- 2.1 En la Directiva de Fabricación se registran las verificaciones del surtido e inspección de materias primas y en el expediente se encuentran los vales de surtido con su respectiva comprobación.
- 2.2 Las materias primas empleadas fueron previamente analizadas y aprobadas por Control Químico, y las cantidades para la fabricación de los lotes de prevalidación corresponden a las especificadas en la orden y en la directiva de fabricación aprobada (ver Tabla No. 2.)

Tabla No. 2 Materias Primas

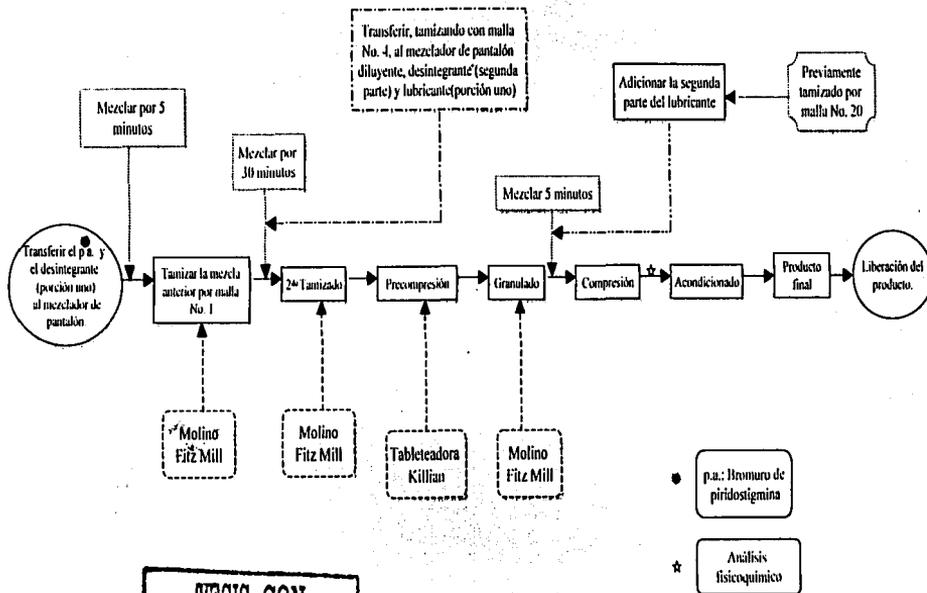
Materia prima	N. R.	Especificación	Método analítico	Proveedor	Resultado	Referencia
Bromuro de piridostigmina	20020197 20020617	EMP 046/01	AMP 046/01	ICN DCUTCH HOLDINGS B.V	100.8 % 100.4 %	Certificado
Desintegrante	20013070	EMP 113/01	AMP 113/01	Aditivos y Farmoquímicos, S.A de C.V.	100.0 % (b.a)	Certificado
Diluyente	20011430 20020689	EMP 084/00-1	AMP 084/00-1	Helm de México, S.A.	Aprobado Aprobado	Certificado
Lubricante	20011813	EMP 055/00	AMP 055/00	Helm de México, S.A.	Aprobado	Certificado

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ESQUEMA I: Diagrama de flujo inicial del proceso de fabricación para bromuro de piridostigmina tabletas.

Tamaño de lote: 200 kg.

NOTA: Área climatizada T° = 22-26 °C, IIR = No mayor a 40 %.



TESIS CON FALLA DE ORIGEN

3. Áreas, equipos y personal

3.1 Antes de la fabricación de cada lote se realizó y verificó la limpieza de las áreas, en la directiva de fabricación se registraron las firmas del supervisor de producción y la verificación de Control de Calidad para liberar las áreas de fabricación y tableteado. También se registró esta actividad en las hojas de identificación de área limpia y en la bitácora correspondiente.

Las áreas de fabricación y tableteado para los lotes de prevalidación son:

- ❖ Mezclado I
- ❖ Tableteado III

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

3.3 Se realizó la limpieza de los equipos de fabricación, esta actividad se registra en la bitácora correspondiente y en las hojas de identificación de equipo limpio y firma la persona que lo realizó, la que verificó y la que aprobó.

Los equipos y materiales empleados en la fabricación y tableteado del producto fueron los siguientes:

- ❖ Mezclador de pantalón No. 1 S-01
- ❖ Cargador de polvo Indutra S-78, S-79
- ❖ Molino Fitz Mill S-09, S-10
- ❖ Tableteadora Killian S-20 ó S-21, S-80
- ❖ Punzones planos sin ranura de 22.3 mm, y con doble ranura de corte en cruz de 9.5 mm de diámetro
- ❖ Desempolvador de tabletas Key S-74
- ❖ Detector de metales S-41, S-81, S-82
- ❖ Malla No. 4, 20
- ❖ Malla perforadora No. 1, 2, y 3

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

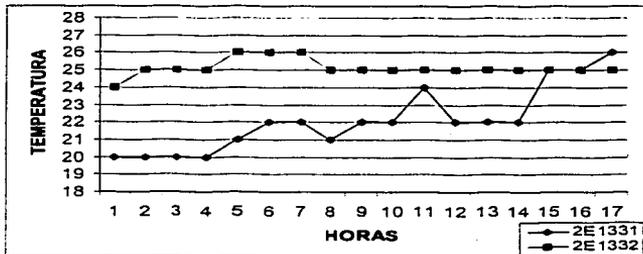
3.4 El personal involucrado se encuentra capacitado en los Procedimientos Normalizados de Operación correspondientes, cuenta con la experiencia necesaria para realizar la fabricación y siguen las Buenas Prácticas de Fabricación.

4. Proceso de fabricación

4.1 El proceso de fabricación se realizó de acuerdo a la directiva No. S 662250-8, con las siguientes observaciones a la directiva y durante el proceso:

- ❖ El área debe cumplir con las condiciones de temperatura entre 22°C-26°C y humedad relativa no mayor a 40 %. Las áreas de fabricación y tableado no son áreas climatizadas por lo que es difícil mantener las condiciones dentro de especificaciones; es importante que se prevenga esta situación ya que ocasiona detener el proceso cada vez que se sale de parámetros y no es óptimo para el mismo. En la Gráfica 1 y 2 se presenta el registro de temperatura y humedad para cada lote durante el proceso de fabricación, se observa que los datos en su mayoría se encuentran cercanos al límite superior.

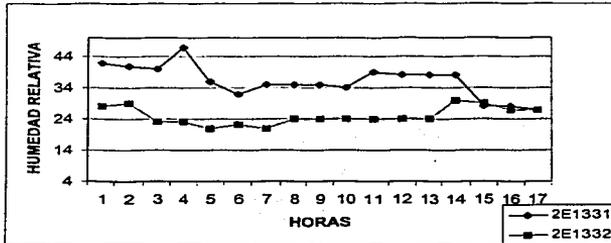
Gráfica 1 Registro de temperatura para los lotes de prevalidación.



LOTE		1	3	4	6	7	9	10	10	11	12	14	15	16	17
2E1331	Hora	10:45	11:30	11:50	16:40	8:20	9:25	10:00	10:30	11:00	12:00	14:30	15:00	15:30	
	°C	20	20	20	22	22	22	22	24	22	22	25	25	26	
2E1332	Hora	15:15	16:15	16:45	17:45	18:30	10:00	10:30	11:00	11:30	9:00	9:30	10:00	10:30	
	°C	24	25	25	26	26	25	25	25	25	25	25	25	25	

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

Gráfica 2. Registro de humedad relativa para los lotes de prevalidación.



LOTE		1	3	4	6	7	9	10	11	12	14	15	16	17
2E1331	Hora	10:45	11:30	11:50	16:40	8:20	9:25	10:00	10:30	11:00	12:00	14:30	15:00	15:30
	%HR	42	40	47	32	35	35	34	39	38	38	28	28	27
2E1332	Hora	15:15	16:15	16:45	17:45	18:30	10:00	10:30	11:00	11:30	9:00	9:30	10:00	10:30
	%HR	28	23	23	22	21	24	24	24	24	30	29	27	27

4.2 Los resultados de los tiempos empleados en el proceso de fabricación y tableteado para los lotes de prevalidación se presentan en la Tabla No. 3, se observa que el tiempo total de fabricación y tableteado es de más de un día, esto es debido a que la tableteadora en la etapa de precompresión no mantuvo la misma velocidad y el mantener las condiciones de temperatura y humedad relativa fue complicado.

5. Verificación del proceso de mezclado

5.1 El desempeño del mezclador de pantalón se llevó a cabo durante la fabricación de dos lotes, analizando el contenido del activo en diferentes puntos y determinando la homogeneidad del producto después del segundo mezclado, se tomaron muestras a los 20 y 30 minutos del segundo mezclado y 5 minutos del último mezclado.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

En la Tabla No. 4 se presentan los resultados, se observa que a los 20 minutos del segundo mezclado se obtienen resultados adecuados los cuales se mejoran después de 5 minutos del tercer mezclado. Los datos cumplen con la especificación EPT 003/00 para contenido de bromuro de piridostigmina que corresponde a 160 mg/g (95.0 % - 105.0 %), con excepción del punto 1 de los 30 minutos del segundo mezclado para el lote 2E1331. Se considera entonces que para el segundo mezclado se disminuya el tiempo de mezclado a 20 minutos y continuar con el proceso

Tabla No. 3 Tiempos empleados en el proceso de fabricación y tableteado.

ETAPA	LOTE 2E1331		2E1332	
	Tiempo	Operador	Tiempo	Operador
Preparación del área y equipo, y aprobación de condiciones ambientales del área	1 hr 30 min.	M. Castañeda	2 hr	M. Castañeda
Tamizado de bromuro de piridostigmina por malla No. 4	22 min.	M. Castañeda	15 min.	M. Castañeda
Transferencia del tamizado anterior y del desintegrante (porción uno) al mezclador de pantalón	20 min.	M. Castañeda	20 min.	M. Castañeda
Primer mezclado en mezclador de pantalón	5 min.	M. Castañeda	5 min.	M. Castañeda
Tamizado de la mezcla anterior en molino FitzMill	14 min.	M. Castañeda	13 min.	M. Castañeda
Transferencia del diluyente, desintegrante (segunda parte) y el lubricante (porción uno) al mezclador	2 hr 13 min.	M. Castañeda	2 hr 50 min.	M. Castañeda
Adición de la mezcla tamizada en molino Fitz Mill al mezclador de pantalón	5 min.	M. Castañeda	5 min.	M. Castañeda
Segundo mezclado en mezclador de pantalón	30 min.	M. Castañeda	30 min.	M. Castañeda
Tamizado de la mezcla del segundo mezclado en molino FitzMill y precompresión	12 hr	M. Castañeda	11 hr	M. Castañeda
Granulación de tabletas precomprimadas en molino FitzMill	2 hr	M. Castañeda	2 hr	M. Castañeda
Transferencia del granulado al mezclador de pantalón	20 min.	M. Castañeda	20 min.	M. Castañeda
Adición del lubricante (segunda parte) al mezclador de pantalón	5 min.	M. Castañeda	5 min.	M. Castañeda
Tercer mezclado en mezclador de pantalón	5 min.	M. Castañeda	5 min.	M. Castañeda
Preparación del área de tableteado y aprobación de condiciones ambientales	2 hr	J. Rufino	2 hr	J. Rufino
Tableteado	5 hr	J. Rufino	5 hr	J. Rufino
	26 hr 49 min.		26 hr 48 min.	

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

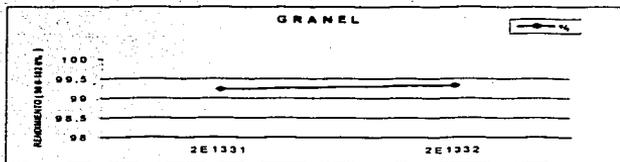
V. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Tabla No. 4 Resultados del análisis del proceso de mezclado.

LOTE	Puntos de muestreo	BROMURO DE PIRIDOSTIGMINA (mg/g)					
		2 ^{da} . MEZCLADO			3 ^{ra} . MEZCLADO		
FASE		20 minutos		30 minutos		5 minutos	
2E1331	1	157.91	\bar{X} = 160.85 C.V. = 1.71%	149.12	\bar{X} = 157.07 C.V. = 2.75%	161.19	\bar{X} = 163.81 C.V. = 1.17%
		158.14		149.19		160.36	
	160.28	160.61		162.39			
	162.33	156.66		165.44			
	2	166.02		156.74		164.51	
		156.84		159.60		166.56	
5	161.68	159.26	164.70				
	162.73	158.21	164.19				
	160.24	158.18	164.39				
	162.42	160.17	164.40				
	163.77	161.41	162.39				
2E1332	1	166.22	\bar{X} = 162.03 C.V. = 1.39%	163.33	\bar{X} = 161.05 C.V. = 0.95%	163.79	\bar{X} = 161.15 C.V. = 0.84%
		159.72		160.58		161.45	
	158.12	158.69		160.15			
	2	162.29		158.88		159.94	
		162.35		160.43		159.55	
	3	163.41		163.05		161.07	
		161.33		161.09		160.08	
		160.65		162.02		160.64	
	162.42	161.04		162.42			

5.2 El rendimiento del proceso de fabricación: granel (ver Gráfica No. 3) se encuentra dentro de los límites de especificación (98.0 – 102.0 %) para los dos lotes de prevalidación.

Gráfica No. 3 Rendimiento del proceso de fabricación (granel).



ESPECIFICACIONES	RESULTADOS
	$\bar{X} = 99.32 \%$
	$\sigma = 0.0354 \%$
	C.V. = 0.04 %
LIE = 98.0 %	LI = 99.29 %
LSE = 102.0 %	LS = 99.34 %

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

6. Verificación del proceso de tableteo

6.1 El desempeño de la tableteadora se realizó en un día normal de operación por medio de la uniformidad de peso, determinando para ello el estudio de la capacidad y habilidad del proceso los cuales se muestran en la Tabla No. 5-6 y 7-8 para los dos lotes de prevalidación respectivamente. También se muestran, en las Gráficas 4 y 5, la representación gráfica del Cpk

Un proceso se considera adecuado si el $C_p = C_{pk} \geq 1.00$ para 3σ , y bajo control si además se encuentra dentro de especificaciones y de la variación $8 \pm 3\sigma$. Se observa que el C_p para los dos lotes de prevalidación son mayores a lo especificado y se encuentran bajo control, por lo que requiere una supervisión normal.

6.2 En la Gráfica No. 6 se presentan los resultados del rendimiento de tableteo, se observa que los lotes se encuentran dentro de los límites de especificación (98.0 – 102.0 %).

6.3 Se analizó el contenido del activo de las muestras tomadas al inicio, a la mitad y al final del proceso de tableteo, en la Tabla No. 9 se presentan los resultados obtenidos, los cuales cumplen con lo descrito en la especificación EPT 003/00 para contenido de bromuro de piridostigmina que corresponde a 60 mg/tab o 160 mg/g (95.0 – 105.0 %).

6.4 En la Tabla No. 10 se presenta el análisis estadístico que demuestra que al 95 % de confianza existe evidencia suficiente para considerar el proceso de tableteo sea homogéneo y consistente lote a lote.

6.5 En la Tabla No. 11 se presenta el resultado de los análisis físico-químicos de producto terminado de los lotes de prevalidación, se puede observar que las determinaciones cumplen con las especificaciones de calidad.

V. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Tabla No. 5 Estudio de la capacidad del proceso para el primer lote de prevalidación

PRODUCTO: Bromuro de Piridostigmina Tabletas 60 mg												
LOTE: 2E1331												
FECHA: 04-05/JUN/02												
EQUIPO: Tableteadora KILIAN S-80												
Pesos (mg)												
Subgrupo	X ₁	X ₂	X ₃	X ₄	X ₅	X ₆	X ₇	X ₈	X ₉	X ₁₀	$\bar{X} =$	R =
I	375	371	377	374	370	385	379	374	366	378	374.90	19.00
II	378	374	369	379	379	377	381	379	368	389	377.30	21.00
III	374	379	367	362	384	372	366	373	374	382	373.30	22.00
IV	377	365	371	374	377	375	374	376	372	370	373.10	12.00
V	375	375	378	376	380	375	366	375	386	378	376.40	20.00
VI	374	377	369	372	370	367	368	371	371	374	371.30	10.00
VII	376	378	371	380	370	379	369	376	387	378	376.40	18.00
VIII	379	378	374	384	376	377	381	383	378	387	379.70	13.00
IX	376	377	377	376	378	379	381	372	384	378	377.80	12.00
X	364	381	367	373	380	375	364	370	372	377	372.30	17.00
											$\bar{\bar{X}} = 375.25$	$\bar{R} = 16.40$
Límites de Control para Promedio y Rango												
Promedio:						Capacidad de proceso:						
$LSC = \bar{\bar{X}} + A_2 \bar{R} = 375.25 + (0.308)(16.40) = 380.30$						LSE (+ 5 % peso promedio) = 393.75 mg						
$LIC = \bar{\bar{X}} - A_2 \bar{R} = 375.25 - (0.308)(16.40) = 370.20$						LIE (- 5 % peso promedio) = 356.25 mg						
Rango:						$\sigma = \bar{R} / d_2 = 16.40 / 3.078 = 5.3281$						
$LSC = (D_4) (\bar{R}) = (1.777)(16.40) = 29.14$						$C_p = LSE - LIE / 6 \sigma$						
$LIC = (D_3) (\bar{R}) = (0.223)(16.40) = 3.66$						$C_p = 393.75 - 356.25 / 6 (5.3281) = 1.17$						
Evaluación: Proceso adecuado que requiere de supervisión normal.												

NOTA: La tabla de constantes utilizadas con respecto al tamaño de muestra se encuentra en el apéndice A.

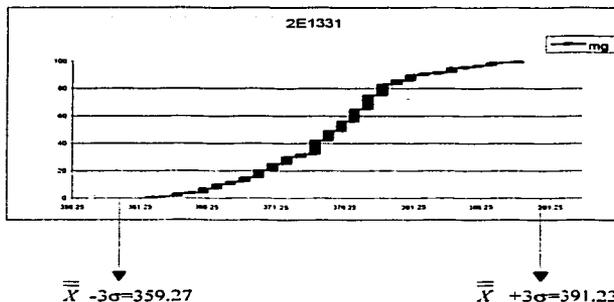
REFERENCIA: Datos obtenidos de los pesos registrados durante el proceso.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Tabla No. 6 Estudio de la habilidad del proceso para el primer lote de prevalidación.

Producto: Bromuro de Piridostigmina Tabletas 60 mg. Lote: 2E1331	
$\bar{X} =$	375.25 mg
$\sigma =$	5.3281
Razón de la capacidad del proceso bilateral	$Cpk\ 1 = \frac{\bar{X} - LIE}{(3\sigma/n^*)} = \frac{375.25 - 356.25}{(3 \cdot 5.3281 / 10^*)} = 3.76$ $Cpk\ S = \frac{LSE - \bar{X}}{(3\sigma/n^*)} = \frac{393.75 - 375.25}{(3 \cdot 5.3281 / 10^*)} = 3.66$
Cpk =	3.66

Gráfica No. 4 Representación gráfica de Cpk para el primer lote de prevalidación.



Evaluación: Proceso que se encuentra dentro de especificaciones y de la variación calculada a $\approx 3\sigma$

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

V. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Tabla No. 7 Estudio de la capacidad del proceso para el segundo lote de prevalidación

PRODUCTO: Bromuro de Piridostigmina Tabletas 60 mg.												
LOTE: 2E1332						EQUIPO: Tableteadora KILIAN S-80						
FECHA: 06-07/JUN/02												
Pesos (mg)												
Subgrupo	X ₁	X ₂	X ₃	X ₄	X ₅	X ₆	X ₇	X ₈	X ₉	X ₁₀	$\bar{X} =$	R =
I	371	373	370	368	375	375	375	372	370	368	371.70	7.00
II	366	376	365	360	368	364	365	379	376	371	369.00	19.00
III	374	373	377	375	373	376	373	377	369	378	374.50	9.00
IV	375	375	377	377	377	372	369	377	379	378	375.60	10.00
V	381	376	368	374	375	371	373	377	373	378	374.60	13.00
VI	376	370	373	373	371	378	378	376	374	385	375.40	15.00
VII	378	379	385	375	382	381	383	373	378	374	378.80	12.00
VIII	372	387	374	377	373	375	376	366	376	384	376.00	21.00
IX	382	379	374	365	371	369	366	366	370	364	370.60	18.00
X	373	366	378	385	373	376	382	378	377	382	377.00	19.00
$\bar{\bar{X}} = 374.32$											$\bar{R} = 14.3$	
Límites de Control para Promedio y Rango												
Promedio:						Capacidad de proceso:						
LSC = $\bar{\bar{X}} - A_2 \bar{R} = 374.32 + (0.308)(14.30) = 378.72$						LSE (+ 5 % peso promedio) = 393.75 mg						
LIC = $\bar{\bar{X}} - A_2 \bar{R} = 374.32 - (0.308)(14.30) = 369.92$						LIE (- 5 % peso promedio) = 356.25 mg						
Rango:						$\sigma = \bar{R} / d_2 = 14.30 / 3.078 = 4.6459$						
LSC = $(D_{11})(\bar{R}) = (1.777)(14.30) = 25.41$						Cp = LSE - LIE / 6 σ						
LIC = $(D_{11})(\bar{R}) = (0.223)(14.30) = 3.19$						Cp = 393.75 - 356.25 / 6 (4.6459) = 1.34						
Evaluación: Proceso adecuado que requiere de supervisión normal.												

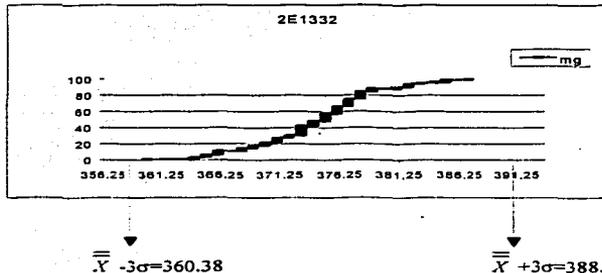
NOTA: La tabla de constantes utilizadas con respecto al tamaño de muestra se encuentra en el apéndice A.

REFERENCIA: Datos obtenidos de los pesos registrados durante el proceso.

Tabla No. 8 Estudio de la habilidad del proceso para el segundo lote de prevalidación.

Producto: Bromuro de piridostigmina Tabletas 60 mg. Lote: 2E1332	
$\bar{X} =$	374.32 mg
$\sigma =$	4.6459
Razón de la capacidad del proceso bilateral	$Cpk\ I = \frac{\bar{X} - LIE}{(3\sigma / n^h)} = \frac{374.32 - 356.25}{(3 \cdot 4.6459 / 10^h)} = 4.10$
Cpk =	$Cpk\ S = \frac{LSE - \bar{X}}{(3\sigma / n^h)} = \frac{393.75 - 374.32}{(3 \cdot 4.6459 / 10^h)} = 4.41$
	4.10

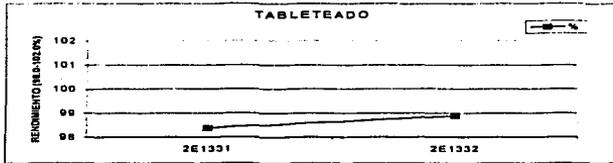
Grafica No. 5 Representación gráfica de Cpk para el segundo lote de prevalidación.



Evaluación: Proceso que se encuentra dentro de especificaciones y de la variación calculada a $\bar{X} = 3\sigma$

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Gráfica No. 6 Rendimiento del proceso de tableteado



ESPECIFICACIONES	RESULTADOS
LIE = 98.0 %	$\bar{X} = 98.62 \%$
LSE = 102.0 %	$\sigma = 0.3536 \%$
	C.V = 0.36 %
	LI = 98.37 %
	LS = 98.87 %

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

Tabla No. 9 Resultados del análisis del proceso de tableteado.

FASE		Tableteado	
LOTE	PUNTOS DE MUESTREO	<i>BROMURO DE PIRIDOSTIGMINA</i>	
2E1331	Inicio	61.61	$\bar{Y} = 61.93$ C.V = 0.78 %
	Mitad	61.20	
		62.50	
	Final	62.25	
2E1332	Inicio	62.23	$\bar{Y} = 60.68$ C.V. = 1.11 %
		61.81	
	Mitad	60.79	
	final	60.14	
		61.45	
		61.07	
		61.02	
		59.63	

V. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Tabla No. 10 Análisis de varianza para los lotes de prevalidación (Tableteado).

HIPÓTESIS					
Ho: $\mu_{2E1331} = \mu_{2E1332}$			Ha: $\mu_{2E1331} \neq \mu_{2E1332}$		
Cuando F ($\alpha = 0.05/1, 10$) = 4.96					
TABLETEADO					
	SC	gl	CM	Fc	Análisis
Método	4.6875	1	4.6875	13.65	Fc > F
Error	3.4337	10	0.3434		
Total	8.1212	11			
Conclusión: Al 95 % de confianza μ_0 existe evidencia suficiente para considerar que el proceso de tableteado es homogéneo.					

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla No. 11 Resultados del análisis físico-químico (producto terminado).

DETERMINACIÓN	ESPECIFICACIÓN	2E1331	2E1332
Descripción	Tabletas blancas planas, con doble ranura de corte en cruz, libre de materia extraña visible.	Cumple	Cumple
Peso promedio	375.00 mg/tab (356.25 - 393.75 mg)	374.34 mg/tab	374.30 mg/tab
Friabilidad	No más de 1.0 %	0.26 %	0.15 %
Identificación	1) CLAR: el tiempo de retención y la forma del pico de la muestra corresponde al de la referencia. 2) CCD: la mancha principal obtenida con la preparación de la muestra, tiene un Rf de aproximadamente 1.3 en relación con la mancha obtenida en el cromatograma con la solución de referencia. 3) Reacción positiva para bromuro.	Cumple Cumple Cumple	Cumple Cumple Cumple
Disolución	No menos de 80 % (Q=75)	99.6 %	100.2 %
Uniformidad de dosis	85.0-115.0 % D.E.R. ≤ 6.0 %	101.2 % D.E.R.=1.4%	102.5 % D.E.R.=1.7%
Contenido de bromuro de piridostigmina	60 mg/tab (95.0-105.0 %)	61.6 mg/tab (102.6%)	61.1 mg/tab (101.9%)
Sustancias relacionadas	No más de 5.0 %	Menos de 5.0%	Menos de 5.0%

7. Modificaciones y acciones correctivas

- 7.1 Se sugiere controlar previamente las condiciones ambientales en el área de fabricación y tableado para los lotes de validación, considerando una temperatura no mayor a 26°C y humedad relativa no mayor al 40 %, evitando así un inicio de fabricación prolongado.
- 7.2 La directiva de fabricación indica la transferencia del bromuro de piridorigmina y el desintegrante al mezclador de pantalón mediante un cargador equipado con malla No. 4, sin embargo primero se tamizaron ambas materias primas por malla No.4.
- 7.3 Se recomienda que el tiempo del segundo mezclado sea de 20 minutos y obtener al final del proceso una menor variación de los datos, y como producto terminado obtener un producto homogéneo, consistente lote a lote y que cumpla con los atributos de calidad establecidos.
- 7.4 Actualizar el diagrama de flujo de acuerdo a lo observado e incluir la solicitud del análisis físico-químico para el producto a granel.
- 7.5 Actualizar la directiva de fabricación con los cambios antes descritos.

8. Conclusiones de la etapa de prevalidación

- 8.1 Se estudiaron dos lotes de producción para la etapa de prevalidación, cada uno de 200.000Kg (533.332 tabletas), ambos lotes se fabricaron de acuerdo a la directiva No. S 662250-8 la cual fue previamente revisada y aprobada.
- 8.2 Se cumple con el surtido e inspección de las materias primas previamente analizadas y aprobadas por el Departamento de Control de Calidad siguiendo los Procedimientos Normalizados de Operación correspondientes.

V. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

- 8.3 No se registró cambio de proveedor de materias primas por lo que se considera que no existe variación en las propiedades físico-químicas del producto.
- 8.4 El personal se encuentra capacitado y lleva a cabo los Procedimientos Normalizados de Operación y las Buenas Prácticas de Fabricación sigue las instrucciones indicadas en las directivas de fabricación para las actividades que se realizan.
- 8.5 Para el proceso de fabricación del bromuro de piridostigmina se contó con las condiciones adecuadas de fabricación. Las variables críticas de fabricación que afectan el producto (Temperatura 22°C- 26°C y Humedad Relativa no mayor a 40 %) se mantienen con la menor variación posible.
- 8.6 Se sugiere disminuir 10 minutos el tiempo del segundo mezclado ya que los resultados presentados del análisis de contenido indican una menor variación a los 20 minutos, cumpliendo con el criterio de aceptación 160 mg/g (95.0 – 105.0 %).
- 8.7 El proceso de tableteo de bromuro de piridostigmina 60 mg es adecuado, basándose en los resultados de capacidad y habilidad del proceso para los lotes de prevalidación 2E1331 y 2E1332 cumpliendo con el criterio de aceptación de $C_p = C_{pk} \geq 1.00$ para $\pm 3 \sigma$, por lo que se considera que el proceso se encuentra controlado bajo supervisión normal.
- 8.8 El análisis de varianza obtenido de los datos del contenido de bromuro de piridostigmina durante el proceso de tableteo mostró que al 95% de confianza no se tiene evidencia suficiente para considerar que se obtiene un producto homogéneo y consistente lote a lote. Este problema seguramente podrá solucionarse al mejorar el tiempo de mezclado durante la fabricación y controlando mejor las condiciones de temperatura y humedad en las áreas de fabricación y tableteo.

III REPORTE DE VALIDACION.

1. Documentación.

1.1 Directiva de fabricación.

- 1.1.1 La orden de fabricación y directiva de fabricación de los lotes de validación corresponden al producto bromuro de piridostigmina tabletas 60 mg.
- 1.1.2 Los lotes de validación 2E1333, 2H1430 y 2H1431 se fabricaron de acuerdo a la directiva de fabricación actualizada No. 662250-9 código 662250 de ICN Farmacéutica.

1.2 Diagrama de flujo.

- 1.2.1 El diagrama de flujo actualizado se presenta al final del reporte. Esquema II

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

1.4 El método analítico para la valoración de bromuro de piridostigmina esta validado.

2. Materias primas.

- 2.1 Se cumple con la verificación del surtido e inspección de materias primas y en el expediente se encuentran los vales de surtido con su respectiva comprobación.

2.2 Las cantidades de materias primas empleadas para la fabricación de los lotes de validación corresponden a las especificadas en la directiva de fabricación y se registró cambio de proveedor para el principio activo (de ICN DUTCH HOLDINGS B.V. por ICN Pharma Switzerland) Ver Tabla No. 12

- 2.3 Las materias primas empleadas para la fabricación de los lotes de validación fueron previamente analizadas y aprobadas por el departamento de Control Químico ICN Farmacéutica.

Tabla No. 12 Materias Primas

Materia prima	N. R.	Especificación	Método analítico	Proveedor	Resultado	Referencia
Bromuro de piridostigmina	20021159	EMP 046/01	AMP 046/01	ICN Pharma	100.0 %	Certificado
	20021160			Switzerland.	100.8 %	
Desintegrante	20020676	EMP 113/01	AMP 113/01	Aditivos y Farmoquímicos, S.A de C.V.	100.0 % (B.)	Certificado
Diluyente	20021494	EMP 084/00-1	AMP 084/00-1	Helm de México, S.A.	Aprobado Aprobado	Certificado
Lubricante	20020573	EMP 055/00	AMP 055/00	Helm de México, S.A.	Aprobado	Certificado

3. Áreas, equipos y personal

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

Las áreas de mezclado y tableteado involucradas fueron las mismas donde se realizó la etapa de prevalidación.

3.2 Se verificó que se realiza la limpieza de los equipos de fabricación, esta actividad se registra en la bitácora de cada equipo y en las hojas de identificación de equipo limpio donde firma la persona que realizó la limpieza, la que la verifica y la que aprueba.

Los equipos y materiales que se emplean en la fabricación del producto corresponden a lo descrito en la etapa de prevalidación.

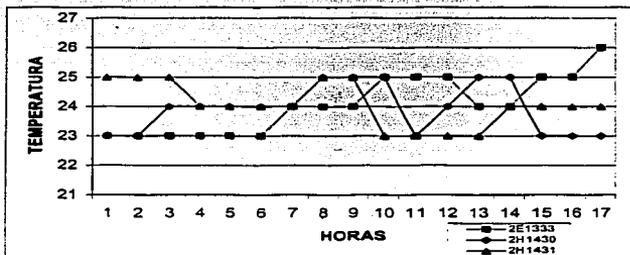
3.3 El personal involucrado en la fabricación se encuentra capacitado en los Procedimientos Normalizados de Operación correspondientes, cuentan con la experiencia necesaria para realizar la fabricación y siguen las Buenas Prácticas de Fabricación.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

4. Proceso de fabricación

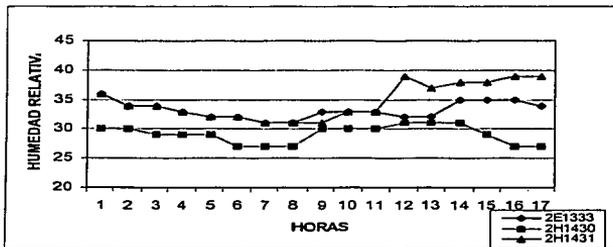
- 4.1 El proceso de fabricación se realiza de acuerdo a la directiva de fabricación No. 662250-9 código 662250 para cada lote de validación.
- 4.2 En la Tabla No. 13 se presentan los resultados de los tiempos empleados en el proceso de fabricación y tableado para los tres lotes de validación los cuales no muestran significativa variación de lote a lote y se puede observar que el tiempo total de fabricación y tableado disminuye por lo menos con 2 hrs.
- 4.3 En las Gráficas No. 7 y 8 se presentan los registros de temperatura y humedad para los lotes durante el proceso de fabricación, se observa que los datos en su mayoría se encuentran cercanos al límite central.

Gráfica No. 7 Registro de temperatura para los lotes de validación



LOTE		1	3	4	6	7	9	10	11	12	14	15	16	17
2E1333	Hora	12:00	2:20	15:45	18:15	16:30	17:05	8:10	10:25	10:55	12:30	13:40	15:30	15:55
	°C	23	23	23	24	24	25	24	25	25	24	25	25	26
2H1430	Hora	9:45	12:30	13:00	15:40	16:20	17:00	17:30	8:55	10:15	11:30	9:00	10:00	12:30
	°C	23	24	24	24	24	25	25	23	24	25	25	23	23
2H1431	Hora	13:40	14:30	15:00	15:30	16:00	16:30	17:30	8:30	9:00	9:30	11:20	11:35	12:00
	°C	25	25	24	24	24	25	25	24	25	23	23	24	24

Gráfica No. 8 Registro de humedad relativa para los lotes de validación



LOTE		1	3	4	6	7	9	10	11	12	14	15	16	17
2E1333	Hora	12:00	2:20	15:45	16:15	16:30	17:05	8:10	10:25	10:55	12:30	13:40	15:30	16:55
	%HR	36	34	34	33	32	32	34	31	31	32	35	35	34
2H1430	Hora	9:45	12:30	13:00	15:40	16:20	17:00	17:30	8:55	10:15	11:30	9:00	10:00	12:30
	%HR	30	30	29	29	29	27	27	30	31	31	29	27	27
2H1431	Hora	13:40	14:30	15:00	15:30	16:00	16:30	17:30	8:30	9:00	9:30	11:20	11:35	12:00
	%HR	36	34	34	33	32	30	31	33	33	37	36	39	39

5. Verificación del proceso de mezclado

5.1 El desempeño del mezclador de pantalón se comprobó durante la fabricación de los lotes de validación y los resultados del análisis químico del contenido de bromuro de piridostigmina para cada punto de muestreo, a los 20 minutos del segundo mezclado y a los 5 minutos del último mezclado se presentan en la Tabla No. 14. Todos los datos cumplen con lo establecido en la especificación EPT 003/00 160 mg/g (95.0-105.0 %), y se observan coeficientes de variación menores con respecto a los lotes de prevalidación.

5.2 El rendimiento del proceso de fabricación de los lotes de validación para el granel se muestra en la Gráfica No. 9 Se puede observar que los lotes se encuentran dentro de los límites de especificación (98.0 – 102.0 %).

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Tabla No. 13 Tiempos empleados en el proceso de fabricación y tableado

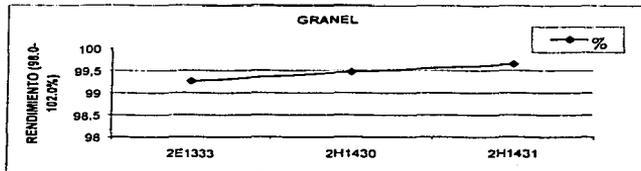
LOTE	2E1333		2H1430		2H1431	
	Tiempo	Operador	Tiempo	Operador	Tiempo	Operador
Preparación del área y equipo, y aprobación de condiciones ambientales del área	1 hr	M. Castañeda	50 min	U. Avelino	55 min	M. Castañeda
Tamizado por malla No. 4 y transferencia del bromuro de piridostigmina y del desintegrante (porción uno) al mezclador de pantalón	30 min.	M. Castañeda	30 min.	U. Avelino	28 min	M. Castañeda
Primer mezclado en mezclador de pantalón	5 min.	M. Castañeda	5 min.	U. Avelino	5 min	M. Castañeda
Tamizado de la mezcla anterior en molino FitzMill	19 min.	M. Castañeda	15 min.	U. Avelino M. Castañeda	17 min	M. Castañeda
Transferencia del diluyente, desintegrante (segunda parte) y el lubricante(porción uno)	1 hr 10 min	M. Castañeda	1 hr 25 min.	M. Castañeda	1 hr 15 min	M. Castañeda
Adición de la mezcla tamizada en molino Fitz Mill al mezclador de pantalón	8 min.	M. Castañeda	6 min.	M. Castañeda	10 min	M. Castañeda
Segundo mezclado en mezclador de pantalón	20 min.	M. Castañeda	20 min.	M. Castañeda	20 min	M. Castañeda
Tamizado de la mezcla del segundo mezclado en molino FitzMill y precompresión	12 hr	M. Castañeda	12 hr	M. Castañeda	11 hr	M. Castañeda
Granulación de tabletas precomprimidas en molino FitzMill	2 hr	M. Castañeda	2 hr 10 min.	U. Avelino M. Castañeda	1 hr 45 min	M. Castañeda
Transferencia del granulado al mezclador de pantalón	25 min.	M. Castañeda	20 min.	M. Castañeda	23 min	M. Castañeda
Adición del lubricante (segunda parte) al mezclador de pantalón	5 min.	M. Castañeda	6 min.	M. Castañeda	5 min	M. Castañeda
Tercer mezclado en mezclador de pantalón	5 min.	M. Castañeda	5 min.	M. Castañeda	5 min	M. Castañeda
Preparación del área de tableado y aprobación de condiciones ambientales	1 hr 40 min	J. Rufino	1 hr 55 min	J. Rufino	1 hr 50 min	J. Rufino
Tableado	5 hr	J. Rufino	5 hr	J. Cerezo	5 hr	J. Rufino
	24 hr 47 min.		25 hr 7 min.		23 hr 38 min	

Tabla No.14 Resultados del análisis químico del contenido de bromuro de piridostigmina.

LOTE	Puntos de muestreo	BROMURO DE PIRIDOSTIGMINA (mg/g)			
		2 ^{da} . MEZCLADO 20 minutos		3 ^{ra} . MEZCLADO 5 minutos	
2E1333	1	163.35	\bar{X} = 161.41 C.V. = 1.39%	160.73	\bar{X} = 160.10 C.V. = 0.84%
		164.67		160.14	
	2	162.96		162.28	
		161.89		161.92	
	3	162.96		160.86	
		158.50		159.79	
	4	158.76		158.31	
		161.50		159.05	
	5	158.16		159.35	
		161.39		158.59	
2H1430	1	161.31	\bar{X} = 163.80 C.V. = 1.80%	164.18	\bar{X} = 165.02 C.V. = 1.36%
		166.19		166.47	
	2	168.45		167.50	
		166.50		167.48	
	3	161.40		162.91	
		161.50		161.42	
	4	165.08		167.23	
		163.79		166.26	
	5	158.92		164.18	
		164.86		162.60	
2H1431	1	166.98	\bar{X} = 165.98 C.V. = 0.93%	165.70	\bar{X} = 164.02 C.V. = 1.48%
		165.50		164.15	
	2	163.54		166.96	
		164.25		163.99	
	3	167.90		164.17	
		167.80		165.10	
	4	167.39		162.10	
		166.42		162.39	
	5	165.39		166.49	
		164.64		158.60	

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Gráfica No. 9 Rendimiento del proceso de fabricación (granel)



ESPECIFICACIONES	RESULTADOS	Límites estadísticos
LIE = 98.0 % LSE = 102.0 %	$\bar{X} = 99.46 \%$	$\bar{X} - 3\sigma = 98.89$ $\bar{X} + 3\sigma = 100.03$
	$\sigma = 0.1904 \%$	
	$C.V = 0.19 \%$	
	$LI = 99.26 \%$	
	$LS = 99.64 \%$	

6. Verificación del proceso de tableteo

6.1 El desempeño de la tableteadora se realizó en un día normal de operación por medio de la uniformidad de peso, determinando para ello el estudio de la capacidad y habilidad del proceso. En las Tablas Nos. 15-20 se muestran los resultados de la capacidad y habilidad del proceso para los tres lotes de validación y en las gráficas 10, 11 y 12 se muestran la representación gráfica del Cpk.

Un proceso se considera adecuado si el $C_p = C_{pk} \geq 1.00$ para $\pm 3\sigma$, y bajo control si además se encuentra dentro de especificaciones y de la variación $\bar{X} \pm 3\sigma$. Se observa que el C_p para los tres lotes de validación (2E1333, 2H1430 Y 2H1431) son mayores a lo especificado y se encuentran bajo control, por lo que requiere una supervisión normal.

V. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Tabla No. 15 Estudio del proceso para el primer lote de validación.

PRODUCTO: Bromuro de piridostigmina Tabletas 60 mg.												
LOTE: 2E1333						EQUIPO: Tableteadora KILLIAN S-80						
FECHA: 15/JUL/02												
Pesos (mg)												
Subgrupo	X ₁	X ₂	X ₃	X ₄	X ₅	X ₆	X ₇	X ₈	X ₉	X ₁₀	$\bar{X} =$	R =
I	376	367	371	370	371	378	375	373	372	374	372.7	11
II	373	383	377	374	369	381	370	376	376	378	375.7	14
III	370	378	375	375	378	375	370	374	375	363	373.3	15
IV	374	381	364	364	372	369	376	366	369	369	370.4	17
V	370	382	377	377	378	373	368	381	383	377	376.6	15
VI	382	374	377	374	372	374	382	371	380	369	375.5	13
VII	374	363	373	373	371	368	378	373	363	366	370.2	15
VIII	372	369	376	370	386	369	375	378	371	374	374.0	17
IX	378	369	372	379	371	369	374	372	381	372	373.7	12
X	378	387	379	380	382	381	389	384	373	373	380.6	16
											$\bar{\bar{X}} = 374.27$	$\bar{R} = 14.50$
Límites de Control para Promedio y Rango												
Promedio:						Capacidad de proceso:						
LSC = $\bar{\bar{X}} + A_2 \bar{R} = 374.27 + (0.308)(14.50) = 378.74$						LSE (+ 5 % peso promedio) = 393.75 mg						
LIC = $\bar{\bar{X}} - A_2 \bar{R} = 374.27 - (0.308)(14.50) = 369.80$						LIE (- 5 % peso promedio) = 356.25 mg						
Rango:						$\sigma = \bar{R} / d_2 = 14.50 / 3.078 = 4.7109$						
LSC = (D ₄) (R) = (1.777)(14.50) = 25.77						C _p = LSE - LIE / 6 σ						
LIC = (D ₃) (R) = (0.223)(14.50) = 3.23						C _p = 393.75 - 356.25 / 6 (4.7109) = 1.33						
Evaluación: Proceso adecuado que requiere de supervisión normal.												

NOTA: La tabla de constantes utilizadas con respecto al tamaño de muestra se encuentra en el apéndice A.

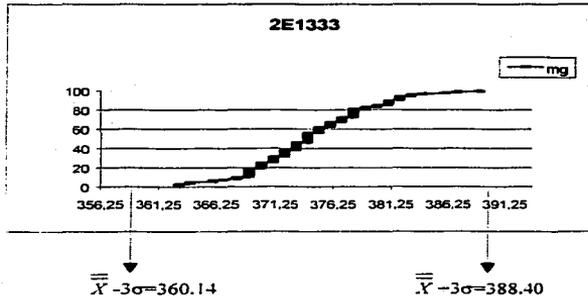
REFERENCIA: Datos obtenidos de los pesos registrados durante el proceso.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla No. 16 Estudio de la habilidad del proceso para el primer lote de validación.

Producto: bromuro de piridostigmina Tabletas 60 mg. Lote: 2E1333	
$\bar{X} =$	374.27 mg
$\sigma =$	4.7109
Razón de la capacidad del proceso bilateral	$Cpk I = \frac{\bar{X} - LIE}{(3\sigma / n^h)} = \frac{374.27 - 356.25}{(3 \cdot 4.7109 / 10^h)} = 4.03$ $Cpk S = \frac{LSE - \bar{X}}{(3\sigma / n^h)} = \frac{393.75 - 374.27}{(3 \cdot 4.7109 / 10^h)} = 4.36$
Cpk =	4.03

Gráfica No. 10 Representación gráfica de Cpk para el primer lote de validación.



Evaluación: Proceso que se encuentra dentro de especificaciones y de la variación calculada a $\bar{X} \pm 3\sigma$

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

FALLA DE ORIGEN

V. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Tabla No. 17 Estudio del proceso para el segundo lote de validación

PRODUCTO: Bromuro de piridostigmina Tabletas 60 mg.													
LOTE: 2H1430						EQUIPO: Tableteadora KILLIAN S-80							
FECHA: 14 / AGO /02													
Pesos (mg)													
Subgrupo	X ₁	X ₂	X ₃	X ₄	X ₅	X ₆	X ₇	X ₈	X ₉	X ₁₀	X ₁₁	$\bar{X} =$	R =
I	374	368	364	356	376	372	369	363	370	370	370	368.2	20
II	378	373	379	378	375	380	374	377	370	373	373	375.7	10
III	375	365	377	375	373	370	376	372	376	376	376	373.5	12
IV	370	371	369	370	373	367	366	368	369	374	374	369.7	8
V	363	369	381	371	380	374	378	369	369	370	370	372.4	18
VI	372	364	368	374	366	368	372	371	361	366	366	368.2	13
VII	376	375	366	380	374	378	367	377	370	374	374	373.7	14
VIII	369	363	367	367	363	384	365	381	371	378	378	370.8	21
IX	365	373	365	360	372	360	364	366	372	368	368	366.5	13
X	374	376	361	361	361	378	382	371	371	384	384	371.9	23
											$\bar{\bar{X}} = 371.06$	$\bar{R} = 15.2$	
Límites de Control para Promedio y Rango													
Promedio:						Capacidad de proceso:							
LSC = $\bar{\bar{X}} + A_2 \bar{R} = 371.06 + (0.308)(15.20) = 375.74$						LSE (+ 5 % peso promedio) = 393.75 mg							
LIC = $\bar{\bar{X}} - A_2 \bar{R} = 371.06 - (0.308)(15.20) = 366.38$						LIE (- 5 % peso promedio) = 356.25 mg							
Rango:						$\sigma = \bar{R} / d_2 = 15.2 / 3.078 = 4.9383$							
LSC = (D ₄) (\bar{R}) = (1.777) (15.2) = 27.01						Cp = LSE - LIE / 6 σ							
LIC = (D ₃) (\bar{R}) = (0.223) (15.2) = 3.39						Cp = 393.75 - 356.25 / 6 (4.9383) = 1.27							
Evaluación: Proceso adecuado que requiere de supervisión normal.													

NOTA: La tabla de constantes utilizadas con respecto al tamaño de muestra se encuentra en el apéndice A.

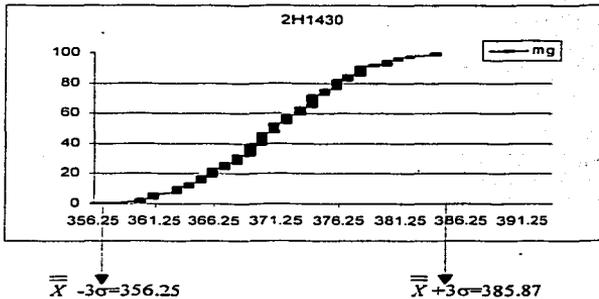
REFERENCIA: Datos obtenidos de los pesos registrados durante el proceso.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla No. 18 Estudio de la habilidad del proceso para el segundo lote de validación

Producto: Bromuro de Piridostigmina tabletas 60 mg.	
Lote: 2H1430	
\bar{X} =	371.06 mg
σ =	4.9383
Razón de la capacidad del proceso bilateral	$Cpk I = \frac{\bar{X} - LIE}{(3\sigma / n^{1/4})} = \frac{371.06 - 356.25}{(3 * 4.9383 / 10^{1/4})} = 3.16$
	$Cpk S = \frac{LSE - \bar{X}}{(3\sigma / n^{1/4})} = \frac{393.75 - 371.06}{(3 * 4.9383 / 10^{1/4})} = 4.84$
Cpk =	3.16

Gráfica No. 11 Representación gráfica de Cpk para el segundo lote de validación.



Evaluación: Proceso que se encuentra dentro de especificaciones y de la variación calculada a $\bar{X} \pm 3\sigma$

TEST: OK
FALLA DE ORIGEN

Tabla No. 19 Estudio del proceso para el tercer lote de validación.

PRODUCTO: Bromuro de Piridostigmina tabletas 60mg.												
LOTE: 2H1431						EQUIPO: Tableteadora KILLIAN S-80						
FECHA: 21 / AGO /02												
Pesos (mg)												
Subgrupo	X ₁	X ₂	X ₃	X ₄	X ₅	X ₆	X ₇	X ₈	X ₉	X ₁₀	$\bar{X} =$	R =
I	377	386	369	383	379	379	380	375	381	379	378.80	17
II	376	363	366	368	371	368	372	376	372	369	370.10	13
III	363	367	361	363	362	373	373	366	368	367	366.30	12
IV	374	373	379	372	375	378	376	371	374	371	374.30	8
V	376	375	372	377	375	373	367	373	374	381	374.30	14
VI	379	377	374	380	379	375	381	379	377	372	377.3	9
VII	373	369	370	375	370	376	380	375	374	373	373.5	11
VIII	378	378	372	374	377	373	373	373	380	367	374.5	13
IX	364	379	370	376	367	372	380	377	373	368	372.6	16
X	387	362	365	376	368	368	363	366	365	364	368.4	25
											$\bar{\bar{X}} = 373.01$	$\bar{R} = 13.8$
Límites de Control para Promedio y Rango												
Promedio:						Capacidad de proceso:						
LSC = $\bar{X} + A_2 \bar{R} = 373.01 + (0.308)(13.80) = 377.260$						LSE (+ 5 % peso promedio) = 393.75 mg						
LIC = $\bar{X} - A_2 \bar{R} = 373.01 - (0.308)(13.80) = 368.751$						LIE (- 5 % peso promedio) = 356.25 mg						
Rango:						$\sigma = \bar{R} / d_2 = 13.80 / 3.078 = 4.4834$						
LSC = $(D_4) (\bar{R}) = (1.777) (13.80) = 24.52$						Cp = LSE - LIE / 6 σ						
LIC = $(D_3) (\bar{R}) = (0.223) (13.80) = 3.08$						Cp = $393.75 - 356.25 / 6 (4.4834) = 1.39$						
Evaluación: Proceso adecuado que requiere de supervisión normal.												

NOTA: La tabla de constantes utilizadas con respecto al tamaño de muestra se encuentra en el apéndice A.

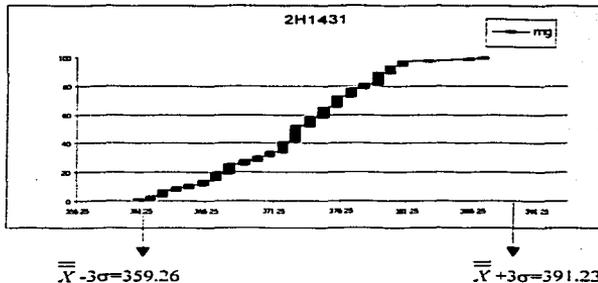
REFERENCIA: Datos obtenidos de los pesos registrados durante el proceso.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla No. 20 Estudio de la habilidad del proceso para el tercer lote de validación.

Producto: Bromuro de Piridostigmina tabletas 60 mg.	
Lote: 2H1431	
$\bar{X} =$	373.01 mg
$\sigma =$	4.4834
Razón de la capacidad del proceso bilateral	$Cpk I = \bar{X} - LIE / (3\sigma / n^h) = 373.01 - 356.25 / (3 * 4.4834 / 10^h) = 3.94$ $Cpk S = LSE - \bar{X} / (3\sigma / n^h) = 393.75 - 373.01 / (3 * 4.4834 / 10^h) = 4.88$
Cpk =	3.94

Gráfica No. 12 Representación gráfica de Cpk del tercer lote de validación.



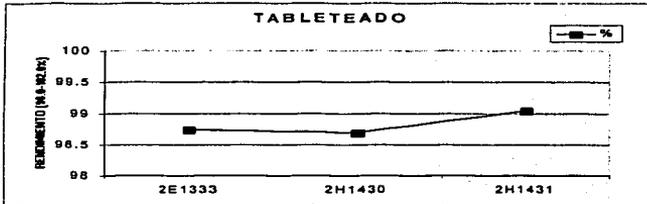
Evaluación: Proceso que se encuentra dentro de especificaciones y de la variación calculada a

$\bar{X} \pm 3\sigma$

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

6.2 En la siguiente gráfica No. 13 se presentan los resultados del rendimiento de tableteo. Se obtuvo para los tres lotes un rendimiento dentro de los límites de especificación.

Gráfica No. 13 Rendimiento del proceso de tableteo



ESPECIFICACIONES	RESULTADOS	Límites estadísticos
	$\bar{X} = 98.83 \%$	
	$\sigma = 0.1950 \%$	
	$C.V = 0.30 \%$	
LIE = 98.0 %	LI = 98.69 %	$\bar{X} - 3\sigma = 98.25$
LSE = 102.0 %	LS = 99.05 %	$\bar{X} + 3\sigma = 99.42$

6.3 Se analizó el contenido del activo de las muestras tomadas al inicio, a la mitad y al final del proceso de tableteo, en la Tabla No. 21 se presentan los resultados obtenidos, los cuales cumplen con lo descrito en la especificación EPT 003/00 para contenido de bromuro de piridostigmina que corresponde a 60 mg/tab o 160 mg/g (95.0 – 105.0 %).

6.4 En la Tabla No. 22 se presenta el análisis estadístico que demuestra que al 95% de confianza existe evidencia suficiente para considerar que el proceso de tableteo para los lotes de validación son homogéneos: esto es que se obtiene un producto consistente de lote a lote y que considerablemente mejoró con respecto a los lotes de prevalidación.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla No. 21 Resultados del análisis del proceso de tableteado.

FASE		Tableteado	
LOTE	PUNTOS DE MUESTREO	BROMURO DE PIRIDOSTIGMINA	
2E1333	Inicio	59.72	$\bar{X} = 59.80$ C.V. = 0.76 %
	Mitad	59.63	
		59.40	
		59.33	
2H1430	Final	60.42	$\bar{X} = 60.58$ C.V. = 1.39 %
		60.29	
	Inicio	61.39	
		61.32	
2H1431	Mitad	60.04	$\bar{X} = 60.22$ C.V. = 1.81 %
		59.50	
	final	59.95	
		61.26	
	Inicio	61.18	$\bar{X} = 60.22$ C.V. = 1.81 %
		61.30	
	Mitad	60.86	
		60.14	
	final	59.12	
		58.72	

Tabla No. 22 Análisis de varianza para los lotes de validación (Tableteado)

HIPÓTESIS					
Ho: $\mu_{2E1333} = \mu_{2H1430} = \mu_{2H1431}$			Ha: $\mu_{2E1333} \neq \mu_{2H1430} \neq \mu_{2H1431}$		
Cuando F ($\alpha=0.05/2, 15$) = 3.68					
TABLETEADO					
	SC	gl	CM	Fc	Análisis
Método	1.8216	2	0.9108	1.30	Fc > F
Error	10.5256	15	0.7017		
Total	12.3472	17			
Conclusión: Al 95 % de confianza existe evidencia suficiente para considerar que el proceso de tableteado de lote a lote es homogéneo.					

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

6.5 En la Tabla No. 23 se presenta el resultado de los análisis físico-químicos de producto terminado de los lotes de validación, se puede observar que las determinaciones cumplen con las especificaciones de calidad.

Tabla No. 23 Resultados del análisis físico-químico (producto terminado).

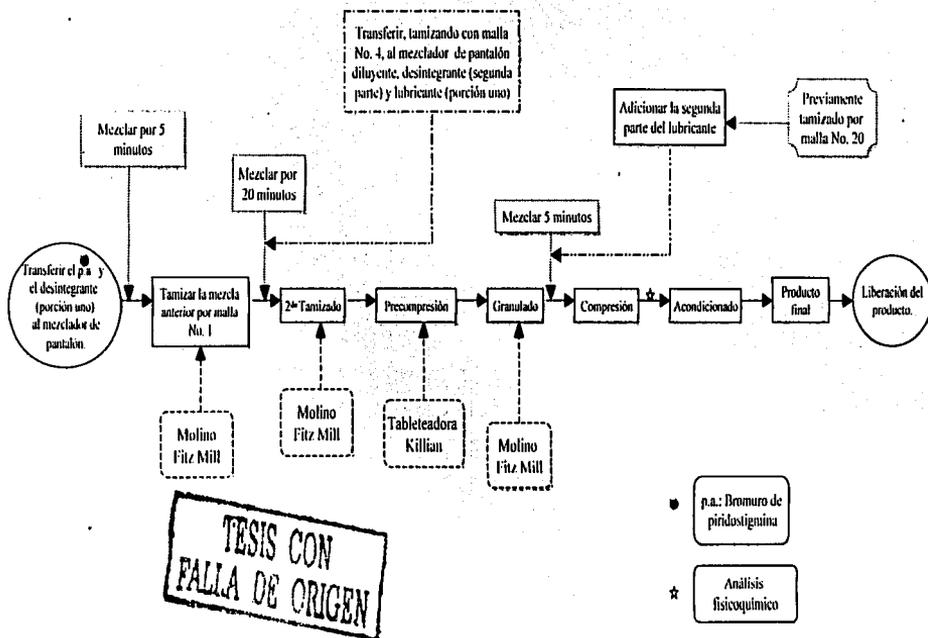
DETERMINACIÓN	ESPECIFICACIÓN	2E1333	2H1430	2H1431
Descripción	Tabletas blancas planas, con doble ranura de corte en cruz, libre de materia extraña visible.	Cumple	Cumple	Cumple
Peso promedio	375.00 mg/tab (356.25 – 393.75 mg)	372.27 mg/tab	377.57 mg/tab	374.92 mg/tab
Friabilidad	No más de 1.0 %	0.16 %	0.06 %	0.11 %
Identificación	1) CLAR: el tiempo de retención y la forma del pico de la muestra corresponde al de la referencia. 2) CCD: la mancha principal obtenida con la preparación de la muestra, tiene un R_f de aproximadamente 1.3 en relación con la mancha obtenida en el cromatograma con la solución de referencia. 3) Reacción positiva para bromuro.	Cumple Cumple Cumple	Cumple Cumple Cumple	Cumple Cumple Cumple
Disolución	No menos de 80 % (Q=75)	101.5 %	100.3 %	100.9 %
Uniformidad de dosis	85.0-115.0 % D.E.R. ≤ 6.0 %	102.4 % D.E.R.=1.3%	103.0 % D.E.R.=1.2%	102.7 % D.E.R.=1.25%
Contenido de bromuro de piridostigmina	60 mg/tab (95.0-105.0 %)	61.0 mg/tab (101.7%)	61.5 mg/tab (102.5%)	61.25 mg tab (102.08%)
Sustancias relacionadas	No más de 5.0 %	Menos de 5.0%	Menos de 5.0%	Menos de 5.0%

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ESQUEMA II: Diagrama de flujo inicial del proceso de fabricación para bromuro de piridostigmina tabletas.

Tamaño de lote: 200 kg.

NOTA: Área climatizada T° = 22-26 °C, HIR = No mayor a 40 %.



7. Conclusiones de la etapa de validación:

- 7.1 Se actualizó la directiva maestra de fabricación con los cambios y observaciones hechas durante la prevalidación.
- 7.2 Se estudiaron tres lotes de producción de bromuro de piridostigmina tabletas 60 mg para la etapa de validación, cada uno de 200,000 Kg (533,332 tabletas). Los lotes se fabricaron de acuerdo a la directiva de fabricación actualizada No. 662250-9 código 662250 aprobada por el personal de ICN Farmacéutica
- 7.3 Se cumple con el surtido inspección de las materias primas siguiendo los Procedimientos Normalizados de Operación correspondientes y lo indicado en la Directiva de Fabricación, además las materias primas son previamente analizadas y aprobadas por el Departamento de Control de Calidad.
- 7.4 Se registro cambio de proveedor de ICN DOUTCH HOLDIHGS B.V por ICN Pharnaswitzerland, sin embargo esto no afectó la calidad final del producto.
- 7.5 El personal se encuentra capacitado y lleva a cabo los Procedimiento Normalizados de Operación y sigue las instrucciones indicadas en las directivas de fabricación para las actividades que se realizan.
- 7.6 La infraestructura de la planta, tanto material como humana de ICN Farmacéutica es adecuada para la fabricación del producto.
- 7.7 Para el proceso de fabricación del bromuro de piridostigmina se contó con las condiciones adecuadas se logró controlar las variables críticas de fabricación que afectan la calidad del proceso y producto cumpliendo con las especificaciones de: Temperatura no mayor a 26°C y Humedad Relativa no mayor a 40%.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- 7.8 Los tiempos para el segundo (20 minutos) y tercer (5 minutos) mezclado, son adecuados para obtener un producto homogéneo y consistente de lote a lote.
- 7.9 El tiempo empleado en el proceso de fabricación y tableado disminuyó en promedio dos horas debido a que la preparación del área y mantenimiento de las condiciones ambientales fue más rápida.
- 7.10 El proceso de tableado se considera adecuado y requiere de supervisión normal dado que para el análisis estadístico se obtuvo un C_p y un $C_{pk} \geq 1.00$ para 3σ .
- 7.11 El análisis de varianza obtenido de los datos de contenido de bromuro de piridostigmina durante el proceso de tableado mostró que al 95% de confianza existe evidencia suficiente para considerar que se obtiene un producto homogéneo y consistente lote a lote y que los resultados del análisis físico-químico cumple con las especificaciones de calidad establecidas.
- 7.12 Se puede considerar que se tiene un proceso confiable, controlado y reproducible de lote a lote, que esta conforme lo descrito en los procedimientos de fabricación y que garantiza que el producto cumple con los requisitos de calidad establecidos, y por lo tanto se encuentra validado.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Se verificó, mediante su evaluación, que los equipos, instalaciones, documentos y personal se encuentran calificados, además la documentación para la fabricación de bromuro de piridostigmina se encuentra completa. Los equipos, las áreas involucradas y el sistema de aire se consideran en condiciones adecuadas para la fabricación del producto.

Previo a la validación se realizó una Prevalidación para la evaluación de la formulación, proceso de fabricación, equipos, áreas y sistemas con el objeto de establecer las condiciones óptimas del proceso y fijar límites en los pasos críticos.

Se evaluaron las variables críticas y se controlaron para contar con un proceso consistente y un producto que cumpla siempre con los atributos especificados por el fabricante, las variables críticas consideradas son:

- ❖ Controlar, antes y durante la fabricación de bromuro de piridostigmina las condiciones ambientales en el áreas de fabricación y tableteo considerando una temperatura no mayor a 26°C y humedad relativa no mayor al 40 %, esto debido a que el principio activo es un producto higroscopico.
- ❖ Disminuir 10 minutos el tiempo del segundo mezclado obteniendo, al final del proceso una menor variación de los datos y un producto homogéneo, consistente lote a lote y que cumple con los atributos de calidad establecidos.

Posterior a la prevalidación se llevo a cabo la Validación tipo Concurrente, estudio realizado en las instalaciones de ICN Farmacéutica aplicando tanto las Buenas Prácticas de Fabricación como los Procedimientos Normalizados de Operación correspondientes, con lo cual se comprueba de manera documentada que el producto bromuro de piridostigmina tabletas 60 mg cumple con las especificaciones y los atributos de calidad establecidos, basándose en la información obtenida durante la fabricación normal del producto y permitiendo que durante el tiempo de caducidad el producto mantenga su identidad, potencia, pureza, integridad y seguridad.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

La validación del proceso farmacéutico conduce al éxito cuando todas las etapas previas se realizan correctamente, se realizó la calificación de personal, de equipo, calibración de instrumentos, se verifica que el método analítico este validado, aplicación de la estadística y la relación con otras áreas asociadas con la validación del proceso.

Como la salud es un factor fundamental para el bienestar y desarrollo social de la comunidad es de suma importancia establecer los requisitos mínimos que se deben cumplir durante el proceso de fabricación tanto de principios activos como de los medicamentos para garantizar la calidad de los mismos. Con un programa de validación adecuada se asegura que, por medio de la documentación, los productos que salen a la venta cumplan con la calidad del diseño y que los procesos de fabricación sean reproducibles de lote a lote, cumpliendo así con los requisitos que solicita Secretaría de Salud.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Observaciones en la Muestra n	Diagrama para Medias			Diagrama para Desviaciones Estándares				Diagrama para Amplitudes								
	Factores para Límites de Control			Factores para Línea Central		Factores para Límites de Control				Factores para Línea Central		Factores para Límites de Control				
	A	A ₂	A ₁	C ₄	1/C ₄	B ₅	B ₆	B ₇	B ₈	d ₁	1/d ₂	d ₁	D ₁	D ₂	D ₃	D ₄
2	2.121	1.880	2.659	0.7878	1.2533	0	3.267	0	2.606	1.128	0.6865	0.853	0	3.666	0	3.267
3	1.732	1.023	1.854	0.8862	1.1284	0	2.568	0	2.278	1.693	0.5907	0.888	0	4.358	0	2.574
4	1.500	0.729	1.628	0.9213	1.0854	0	2.266	0	2.098	2.059	0.4857	0.880	0	4.698	0	2.282
5	1.342	0.577	1.427	0.9400	1.0638	0	2.069	0	1.984	2.326	0.4299	0.864	0	4.918	0	2.114
6	1.225	0.483	1.287	0.9515	1.0510	0.030	1.970	0.029	1.874	2.534	0.3948	0.848	0	5.078	0	2.004
7	1.134	0.419	1.182	0.9584	1.04230	0.118	1.882	0.113	1.808	2.704	0.3698	0.833	0.204	5.204	0.078	1.924
8	1.061	0.373	1.099	0.9650	1.0363	0.185	1.815	0.179	1.751	2.847	0.3512	0.820	0.388	5.306	0.136	1.854
9	1.000	0.337	1.032	0.9733	1.0317	0.239	1.761	0.232	1.707	2.970	0.3367	0.808	0.547	5.393	0.184	1.818
10	0.949	0.308	0.975	0.9727	1.0281	0.284	1.716	0.278	1.669	3.078	0.3249	0.797	0.687	5.469	0.223	1.777
11	0.905	0.285	0.927	0.9754	1.0252	0.321	1.678	0.313	1.637	3.173	0.3152	0.787	0.811	5.535	0.256	1.744
12	0.866	0.268	0.886	0.9776	1.0229	0.354	1.646	0.348	1.610	3.258	0.3069	0.778	0.922	5.594	0.283	1.717
13	0.832	0.249	0.850	0.9794	1.0210	0.382	1.618	0.374	1.585	3.336	0.2998	0.770	1.025	5.647	0.307	1.693
14	0.802	0.235	0.817	0.9810	1.0194	0.408	1.594	0.399	1.563	3.407	0.2935	0.763	1.118	5.696	0.328	1.672
15	0.775	0.223	0.789	0.9823	1.0180	0.428	1.572	0.421	1.544	3.472	0.2880	0.756	1.203	5.741	0.347	1.653
16	0.750	0.212	0.763	0.9835	1.0168	0.448	1.552	0.440	1.526	3.532	0.2831	0.750	1.282	5.782	0.363	1.637
17	0.728	0.203	0.739	0.9845	1.0157	0.466	1.534	0.458	1.511	3.588	0.2787	0.744	1.356	5.820	0.378	1.622
18	0.707	0.194	0.718	0.9854	1.0148	0.482	1.518	0.475	1.496	3.640	0.2747	0.739	1.424	5.858	0.391	1.608
19	0.688	0.187	0.696	0.9862	1.0140	0.497	1.503	0.490	1.483	3.689	0.2711	0.734	1.487	5.891	0.403	1.597
20	0.671	0.180	0.680	0.9869	1.0133	0.510	1.490	0.504	1.470	3.735	0.2677	0.729	1.549	5.921	0.415	1.585
21	0.655	0.173	0.663	0.9876	1.0126	0.523	1.477	0.516	1.459	3.778	0.2647	0.724	1.605	5.951	0.425	1.575
22	0.640	0.167	0.647	0.9882	1.0119	0.534	1.466	0.528	1.448	3.819	0.2618	0.720	1.659	5.979	0.434	1.566
23	0.626	0.162	0.633	0.9887	1.0114	0.545	1.455	0.539	1.438	3.858	0.2592	0.716	1.710	6.006	0.443	1.557
24	0.612	0.157	0.619	0.9892	1.0109	0.555	1.445	0.549	1.429	3.895	0.2567	0.712	1.759	6.031	0.451	1.548
25	0.600	0.153	0.606	0.9896	1.0105	0.565	1.435	0.559	1.420	3.931	0.2544	0.708	1.806	6.056	0.459	1.541

Para n > 25

$$A = \frac{3}{\sqrt{n}}, \quad A_2 = \frac{3}{C_4 \sqrt{n}}, \quad C_4 = \frac{4(n-1)}{4n-3}$$

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

$$B_7 = C_4 \cdot \frac{3}{\sqrt{2(n-1)}}, \quad B_8 = C_4 + \frac{3}{\sqrt{2(n-1)}}$$

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1. Nash A. Robert "Pharmaceutical Process Validation". Second Edition. Marcel Dekker. 1993; pp 249-256. 275-281.
2. Remington. "The Science and Practice of Pharma". Ninth Edition. Vol. I y II. Bonnie Brigham Packer. RNC, BA, 1995.
3. Thomson Healthcare. "Diccionario de Especialidades Farmacéuticas". PLM. Edición 47 México 2001.
4. Nom-059-SSAI-1993. "Buenas Prácticas de Fabricación para Establecimientos de Industria Química Farmacéutica dedicados a la fabricación de Medicamentos".
5. Lachman Leon and Schwartz Joseph B. "Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets". Vol. 3. Second edition, Edit. Marcer Dekker, ING.
6. I Simposio Nacional de Validación. Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos. México A.C.
7. W.H.O. Expert Commites of Specifications for Pharmaceutical Preparation. 32^o Reporte. World Health Organization. Genova Italia. 1992, pp 1-8.
8. Lincoln, John E. The FDA'S Draff Process Validation Guidance. Journal of Validation Technology, Mayo 1999, Vol 5. Núm. 3.
9. "Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos" 6^a Edición, México 1994. Secretaria de Salud.
10. Evans A. J. "A Bibliography of the Tableting of Medicinal Substances". Pharmaceutical Press, London.
11. Banker S. Gilbert and Rhodes T. Christopher "Modern Pharmaceutics" Third Edition.
12. Howard C. Ansel. "Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms". Third Edition. Edit. Lea &Febiger. Philadelphia.
13. Dr. José Helman "Farmacotecnia Teórica y Práctica Tomo IV" Edit. Continental S.A de C.V. México. pp 496-497.
14. II Simposio Nacional de Validación
15. Diario oficial: "Reglamentos de Insumo para la Salud". Secretaria de Salud. Titulo cuarto establecimiento. Cap I pp 67-70.
16. NOM-164-SSAI-1998 "Buenas Prácticas de Fabricación para Fármacos" pp 21.22.
17. NOM-176-SSAI-1998 "Validación de Proveedores de Fármacos y Materias Primas para la Elaboración de Medicamentos de uso Humano.

18. Gibson W. "Validation Fundamentals: How to, What to, When to Validate"; Interfarm press. Inc. 1998; pp1-36.
19. Wells J. I "Pharmaceutical Preformulation", Ellis Horwood. England 1988
20. Alpizar Ramos S., Pérez Ruelas J. "Manual de Prácticas de Laboratorio" Tecnología Farmacéutica II, Departamento de farmacia, Facultad de Química, 1998
21. "Handbook of Pharmaceutical Excipients" Second edition, American Pharmaceutical Association, pp 252-254, 424-247, 494-496

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN