



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO

FACULTAD DE QUIMICA UNAM

“VALIDACIÓN DEL PROCESO DE FABRICACIÓN DE TABLETAS  
ELABORADAS POR GRANULACIÓN VÍA HÚMEDA”

T E S I S DE LICENCIATURA  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO  
PRESENTA:  
HÉCTOR GÓMEZ ALMERALLA

ASESOR:  
PROFA. MARIA DEL SOCORRO ALPIZAR RAMOS



EXAMENES PROFESIONALES  
FACULTAD DE QUIMICA

México D.F.

2005

m. 346546



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.

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: HECTOR GÓMEZ ALMERALLA

Jurado Asignado:

FECHA: 03-AGO-05

FIRMA: PA. MARINA MENDOZA GUERRA

Presidente	Profa. MARIA DEL SOCORRO ALPIZAR RAMOS
Vocal:	Prof. FRANCISCO GARCÍA OLIVARES
Secretario	Prof. RAÚL LUGO VILLEGAS
1er Suplente:	Prof. MARTÍN RUEDA ESPINOSA
2do suplente:	Prof. ÁNGEL ÁVILA VILLAGRAN

Sitio donde se desarrollo el tema: Laboratorio de Tecnología Farmacéutica, Planta baja del Edificio A" Facultad de Química UNAM.

Nombre completo y Firma de Asesor del tema:

M. en F. MARIA DEL SOCORRO ALPIZAR

Nombre completo y firma del sustentante:

HÉCTOR GÓMEZ ALMERALLA

Agradecimientos:

En este trabajo contiene vivencias y aprendizajes personales tanto dentro como fuera de la universidad. De los que mi familia, mis amigos, mis maestros y mi querida facultad aportaron la mayor parte.

Gracias a todos por haberme dado mucho de sí mismos, espero también haberles dejado algo de mí. Y de manera muy especial gracias a la vida, por proveerme todo lo que necesitaba al ponerme en su camino.

*Me despido con un pensamiento:*

*“La verdadera manera de obtener la felicidad es haciendo felices a los demás. Trata de dejar este mundo en mejores condiciones de como lo encontraste”.*

## ÍNDICE

<b>Objetivos .....</b>	<b>1</b>
<b>Introducción .....</b>	<b>3</b>
<b>Propuesta de Tesis .....</b>	<b>8</b>
<b>Protocolo de Validación y Elementos Previos .....</b>	<b>17</b>
<b>Protocolo de Validación Prospectiva .....</b>	<b>22</b>
<b>Reporte de Validación del Proceso de fabricación .....</b>	<b>66</b>
<b>Conclusiones .....</b>	<b>77</b>
<b>Bibliografía .....</b>	<b>80</b>

## OBJETIVOS

## **OBJETIVOS:**

- **Elaborar una guía para la Validación de un Proceso de Fabricación de tabletas fabricadas por Granulación Vía Húmeda.**
- **Establecer los prerequisites previos a la validación del Proceso de Fabricación.**
- **Proponer un formato para el protocolo y reporte de Validación del Proceso de Fabricación de Tabletas elaboradas por Granulación Vía Húmeda.**
- **Proponer una opción de tratamiento estadístico para los resultados de la Validación del Proceso de fabricación de tabletas.**

## **CAPITULO 1**

### **INTRODUCCIÓN**



## **I. INTRODUCCIÓN.**

### **1.1 Marco Histórico**

Por naturaleza el ser humano ha enfrentado diversas circunstancias para sobrevivir, para lograrlo necesito entender y modificar su entorno. Uno de los principales retos que ha enfrentado desde los tiempos antiguos es curar las diferentes enfermedades a las que es susceptible, ya que con ello a mejorado su calidad de vida, hasta el punto de ir aumentando gradualmente sus expectativas. Para ello ha desarrollado diversas estrategias, valiéndose de muchos campos del saber universal, en el ámbito de las ciencias exactas estas, que no fueron la excepción, ya que probó desde la aplicación o ingesta de plantas con propiedades medicinales, hasta el desarrollo de las modernas formas farmacéuticas fabricadas por grandes empresas de hoy en día.

A finales de siglo XIX y principios del siglo XX, con los progresos obtenidos por la revolución industrial, como una de las consecuencias de la acumulación del capital y el conocimiento, surge lo que conocemos como la industria farmacéutica. Acompañada del florecimiento de la Tecnología Farmacéutica, la cual se define como la rama de la Farmacia responsable del diseño, desarrollo, fabricación, evaluación y mejora continua de medicamentos estudiados, puros, efectivos y seguros de usar.

### **1.2 Medicamentos.**

Los medicamentos son sustancias o mezclas de sustancias, que tienen un efecto terapéutico o rehabilitatorio y que se presentan en diversas formas farmacéuticas. Estas se pueden clasificar en forma diferente de acuerdo a los siguientes criterios:

1. A su estado físico en sólidas (polvos, tabletas y cápsulas), líquidos (soluciones, suspensiones, elixires) semisólidas y gaseosas.
2. A la naturaleza en homeopáticos, alopáticos y herbolarios.
3. A su modo de fabricación en magistrales oficinales y especialidades farmacéuticas.
4. Recientemente se ha establecido la clasificación de medicamentos convencionales (aquellos resultado de tecnologías empleadas durante muchos años, como tabletas, jarabes) y los no convencionales, también identificados como nuevas formas farmacéuticas, porque contienen desarrollos innovadores.

### 1.3 Validación.

La validación es resultado del constante esfuerzo del sector farmacéutico tanto privado como oficial de asegurar la calidad de los medicamentos.

Desde el surgimiento de la industria farmacéutica, esta ha logrado grandes avances, poniendo especial énfasis en los últimos años en la mejora continua y el seguimiento de la calidad de los productos fabricados.

Bajo esta visión en la década de los 70's se establece la necesidad de contar con evidencia documentada de la eficiencia en el desempeño de los procesos de esterilización. Es en estos años cuando se establecen los lineamientos básicos empleados para realizar la validación de los procesos asépticos, debido a su vía de administración.

En los años 80 se trabajó sobre la validación de los procesos de purificación de agua y de los procesos no asépticos. A finales de esta década se dirigieron los esfuerzos a la validación de los procesos de limpieza así como de los sistemas de cómputo.

Actualmente con la revolución de la informática y las tendencias de globalización, la industria farmacéutica ha adoptado como una práctica continua la validación de todos sus procesos de manufactura. Así mismo los estudios de validación se han hecho cada vez más robustos y soportados.

La oficina de alimentos y medicamentos de los Estados Unidos (Food and Drug Administration, FDA) define a la validación "como contar con evidencia documentada que provee de un alto grado de seguridad de que un proceso específico, produce consistentemente un producto de acuerdo a especificaciones predeterminadas y atributos de calidad.

De acuerdo a la FDA, asegurar la calidad de un producto es resultado de una cuidadosa y sistemática atención a todos los factores que inciden en la calidad de un medicamento, dentro de los que se incluyen: la selección de componentes y materiales, diseño de procesos, productos y empaques, aplicación de las herramientas estadísticas de calidad y el establecimiento de controles en proceso y en el producto terminado. El aseguramiento de la calidad de los medicamentos, se puede garantizar únicamente cuando todos los procesos involucrados en la fabricación del mismo han sido validados.

En nuestro país la Secretaría de Salud es el organismo gubernamental encargado de regular las actividades relacionadas con la fabricación, distribución y venta de medicamentos. Para la fabricación de medicamentos emitió la norma oficial Mexicana NOM-059-SSA1-1993. Buenas Prácticas de Fabricación para establecimientos de la industria química farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos

La generación de medicamentos de calidad resultado del fiel cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación (BPF's) o GMP's (por sus siglas en ingles) que en nuestro país se ven reflejadas en la NOM-059-SSA1-1993. En esta norma se destaca la importancia que tiene la realización de los estudios de validación.

#### **1.4 Beneficios de la Validación.**

La validación de los procesos involucrados en la fabricación de los productos farmacéuticos, nos permite asegurar la calidad de los medicamentos que fabricamos, reducir la posibilidad de rechazos y/o reprocesos, optimizar los procesos, incrementar la competitividad y productividad de la organización y cumplir con las regulaciones sanitarias vigentes.

Entre los beneficios que genera están:

1. Incrementa la eficiencia de la producción.
2. Reduce el número de defectos y con ello los rechazos.
3. Reduce los gastos de materiales y servicios.
4. Minimiza las variaciones relacionadas con fallas del proceso.
5. Reduce el número de determinaciones de proceso y producto.
6. Cuando se presentan desviaciones del proceso o productos fuera de especificación, las investigaciones realizadas son más rápidas y precisas
7. El arranque del equipo nuevo es más rápido y confiable.
8. Favorece los programas de mantenimiento preventivo.
9. Favorece el conocimiento de los procesos por el personal involucrado.
10. Favorece una rápida implementación del proceso.
11. Favorece una rápida implementación de la automatización.
12. Facilita las transferencias de tecnología.

#### **1.5 Campos de aplicación de la validación.**

Los estudios de validación son una herramienta que se debe aplicar a todos los procesos involucrados en la industria farmacéutica.

Dentro de la validación de procesos podemos identificar dos líneas principales de acción, es decir: validación del proceso de manufactura de producto a granel y validación del proceso de acondicionado tanto primario como secundario. Sin olvidar los requisitos previos a la validación de procesos (calificaciones y validaciones métodos analíticos).

Para la validación de los procesos de manufactura se tienen que evaluar los puntos críticos del proceso de manufactura, como se sabe estos dependen de las operaciones unitarias que conformen el proceso de fabricación que a su vez

involucra diversas etapas en las que resulta crítico el conocimiento de las operaciones unitarias que intervienen.

### **1.6 Procesos no-asépticos.**

Retomando los procesos no asépticos, dentro de esto hay una línea muy importante de productos los que por sus características representan una de las opciones más aceptadas para suministrar medicamentos. Estos son las formas farmacéuticas sólidas y dentro de ellas se encuentran las tabletas.

Tabletas:

Son Formas farmacéuticas sólidas de dosificación unitaria, preparadas por compresión o moldeo que contienen activos y excipientes.

Las tabletas comprimidas como su nombre lo indica, se fabrican por compresión y contienen una mezcla de excipientes con uno o más fármacos.

Para su fabricación por compresión, existen tres métodos diferentes:

1. Compresión directa
2. Granulación vía húmeda
3. Granulación vía seca.

Las tabletas como todos los productos farmacéuticos deben contar con los estudios de validación necesarios.

### **1.7 Protocolo de validación de procesos**

Para llevar a cabo los estudios de validación es necesario generar un diseño experimental delineado a través de un programa de validación este documento describe la metodología a seguir para la realización y la obtención de datos; además puede contener información adicional. Dicho documento es el protocolo de validación, el cual se elabora de acuerdo a las políticas de validación plasmadas en el plan maestro de validación.

## **CAPITULO 2**

### **PROPUESTA**

## 2. PROPUESTA

El propósito de esta tesis es mostrar una visión general de cómo se conduce la validación del proceso de fabricación de tabletas elaboradas por granulación Vía Húmeda, enfocándonos en el protocolo de validación del proceso de fabricación.

Para ello, inicialmente se abordan los aspectos más importantes en lo que a validación se refiere, centrándonos en el área de procesos. A su vez se revisan algunos aspectos importantes sobre la fabricación de las tabletas como forma farmacéutica, es decir: los tipos de tabletas, los procesos de fabricación, los puntos críticos que se deben controlar en su manufactura; haciendo énfasis en las tabletas elaboradas por vía húmeda.

Posteriormente se justifica el planteamiento sobre la validación del proceso. Basándonos en la documentación regulatoria, de tipo obligatorio de acuerdo a las Buenas practicas de Fabricación (BPF's).

Para de esta manera abordar de lleno los puntos a cubrir durante la validación de un proceso. Considerando los requisitos previos que se deben cubrir antes de la validación del proceso. Así como los aspectos técnicos involucrados en el diseño experimental.

Para realizar dicha validación es necesario elaborar un protocolo de validación del proceso en el cual se hace especial énfasis en el presente ensayo, montando una propuesta de cómo elaborar dicho protocolo. Los puntos que se consideran para este son:

1. Validación de los métodos analíticos.
2. Calibración de Instrumentos.
3. Sistemas críticos.
4. Calificación de operadores.
5. Calificación de materias primas y materiales.
6. Calificación de equipos.
7. Calificación de Instalaciones.
8. Calificación de la etapa de manufactura.
9. Diseño del producto.

Sobre esta base se genera el protocolo de validación.

Además de esto se deben contemplar las pruebas a realizar, los resultados obtenidos, el tratamiento estadístico de los datos y los puntos que debe cubrir el reporte de validación.

Finalmente se incluyen las conclusiones obtenidas, contemplando tanto las prospectivas como las perspectivas del tema.

## **2.1 Consideraciones previas al estudio de validación.**

Cualquier estudio de validación debe realizarse de acuerdo a las políticas de validación de la organización donde se esta llevando a cabo (la compañía).

Para la elaboración del protocolo de validación el proceso de compresión realizado por granulación vía húmeda en necesario considerar lo siguiente:

La Norma oficial mexicana de la Secretaría de Salud 059 (NOM-059-SSA1-1993), establece que se lleven a cabo los estudios de validación de procesos de fabricación y sistemas involucrados, particularmente de los procesos de esterilización.

De igual forma se establece que los proceso de producción deben ser validados basándose en protocolos que tomen en cuenta los siguientes aspectos:

1. Personal, áreas, materias, equipo y sistemas críticos. El alcance de los estudios de validación dependerá de la naturaleza y complejidad del producto y proceso involucrado.
2. Los métodos analíticos deben ser validados de acuerdo con la norma NOM-SSA1-059-1993.
3. Los sistemas críticos deben ser calificados de acuerdo a protocolos que tomen en cuenta su diseño, construcción, instalación y operación.
4. Los equipos deben estar calificados de acuerdo a protocolos que tomen en cuenta su instalación, operación y desempeño.
5. Debe existir un procedimiento de control de cambios para regular las modificaciones que puedan afectar la calidad del producto y / o la reproducibilidad del proceso, método o sistema.
6. Los procesos deben ser objeto de revalidación sobre la base de políticas que establezca la organización, para garantizar que siguen siendo capaces de proporcionar los resultados previstos.

Además de esto se debe cumplir tanto con los requisitos del manual de calidad vigente como con los del Plan Maestro de Validación (PMV), el cual es el documento que especifica la información para la realización de los estudios de

validación de la compañía, donde se definen detalles y escalas de tiempo para cada trabajo de validación a realizar. Las responsabilidades relacionadas con el plan deben ser establecidas por el comité de validación.

Se pretende emplear como modelo experimental para la elaboración del protocolo de validación la elaboración un medicamento analgésico no esteroide mono fármaco, que contiene 200 mg de Ingrediente Activo Farmacéutico (IAF). Por razones practicas al producto en estudio se le ha denominado "medicamento" tabletas.

Con la siguiente Formulación propuesta:

La formulación y un tamaño de lote de 140.000 Kg para 400, 000 tabletas del producto se muestran en la siguiente tabla:

<b>Componentes</b>	<b>Cantidad por tableta mg/ dosis</b>	<b>Cantidad por lote Kg / lote</b>	<b>Porcentaje %</b>
FÁRMACO (INGREDIENTE ACTIVO)	200.000	73.8460	61.54
DILUYENTE	99.8120	36.8540	30.71
AGLUTINANTE	16.2500	6.0000	5.00
DESINTEGRANTE	6.5000	2.4000	2.00
LUBRICANTE	2.4380	0.9000	0.75
DISOLVENTE	*	24.0950 Kg (30.000 L)	*
<b>Total</b>	<b>325.00 mg</b>	<b>140.000 Kg</b>	<b>100.00 %</b>
<b>Tamaño de lote 140.000 Kg = 400, 000 tabletas</b>		<b>Peso teórico: 325 mg / tableta</b>	

**Nota:**

- Disolvente empleado como vehiculo del aglutinante que es removido durante el proceso de secado.



De acuerdo a las siguientes especificaciones de proceso:

Parámetro	Especificaciones
Peso promedio	325 mg +/- 5 %
Variación de peso	309 mg – 341 mg
Dureza	4-8 kg
Friabilidad	1.0 % máximo
Desintegración	No más de 20 minutos.
Punzones	11 mm

## 2.2 Contenido del Protocolo de Validación de Proceso.

En la realización el protocolo de validación del proceso de compresión por granulación vía húmeda se debe incluir los siguientes puntos como mínimo. Los cuales se enmarcaran en el índice del protocolo.

### Requerimientos Generales.

#### Carátula

La carátula debe contener el título, identificación única del documento y fecha de aprobación, que será de acuerdo a la fecha de la última firma asentada. La carátula no se enumera.

#### Hoja de Aprobación

Los protocolos de validación de procesos se revisan y aprueban por el Comité de Validación de la Planta y por el responsable sanitario, antes de su ejecución. Como documento susceptible de auditoría que es, debe estar firmado por cada una de las instancias involucradas. El propósito de las firmas es verificar que técnicamente está correcto, en cumplimiento regulatorio, de acuerdo con los estándares de calidad vigentes y autorizarlo para su implementación.

#### Revisión Histórica del Documento

Indicar en una tabla como la siguiente el histórico de cambios:

Versión	Fecha	Autor	Razón para revisión y descripción del cambio

### **Información general**

Contiene cualquier información adicional que se requiera para poder comprender el contexto de la validación, como por ejemplo forma farmacéutica, uso farmacológico, etc.

### **Objetivo**

Debe estar enfocado a realizar una validación exitosa y obtener evidencia documentada que permita demostrarlo.

### **Alcance**

En el se delimitan los estudios a ser realizados para el cumplimiento de requerimientos sanitarios vigentes.

### **Definiciones y Abreviaturas.**

Este apartado es importante para homologar criterios.

### **Tipo de validación**

Indicar las razones por las que se valida bajo determinado esquema.

### **Responsabilidades**

De todas las áreas involucradas en la validación del proceso.

### **Prerrequisitos**

Hay que tomar en cuenta todos los requisitos previos al estudio de validación.

### **Origen de los materiales**

Documentar el nombre, clave, fabricante y proveedor de los materiales involucrados en la fabricación de los lotes de validación.

---

### **Formulación, Equipo, Instalaciones y Directrices de Manufactura.**

Presentar la fórmula maestra, describir el proceso de manufactura resaltando los pasos críticos del proceso, anexar un diagrama de flujo del proceso de manufactura, e indicar cuales van a ser los equipos a utilizar para cada operación, así como los reportes de calificación de referencia.

### **Definición de Parámetros Críticos del Proceso, Rangos de aceptación, Atributos Críticos de Calidad y Justificación Técnica.**

Los parámetros críticos del proceso seleccionados para su monitoreo durante la manufactura, deben asegurar y documentar la consistencia y efectividad de las operaciones. Indicar la justificación técnica del efecto de los parámetros críticos del proceso sobre los atributos críticos de calidad.

### **Número de lotes a validar**

De acuerdo a la normatividad vigente, es necesario validar como mínimo tres lotes consecutivos del mismo producto.

### **Procedimiento general para la ejecución del protocolo.**

En el se fija la secuencia de actividades a seguir.

### **Requerimientos Particulares.**

A continuación se indican los requerimientos particulares que se van documentar en anexos requeridos para el registro del monitoreo del proceso, planes de muestreo y evaluaciones específicas de cada proceso.

Cuando los estudios de validación se realicen debido a un cambio, se debe documentar la justificación en el protocolo de validación de porque cualquiera de los siguientes parámetros no se está considerando.

### **Por tratarse de tabletas.**

- El plan de muestreo para evaluar la homogeneidad a través de todo el lote debe considerar un mínimo de 10 muestras. Tomar muestras durante toda la fabricación del lote de validación, y evaluar su uniformidad de contenido para demostrar que no existe segregación de la mezcla durante el proceso de compresión.
- Para evaluar la uniformidad del mezclado, se deben tomar muestras directamente del mezclador y/o contenedores, antes de su descarga, en las zonas donde se tenga mayor probabilidad de que no se haya obtenido una mezcla homogénea. Si debido al diseño del mezclador, no resulta práctico tomar muestras del equipo, entonces se deben de tomar las muestras de la válvula de descarga o la zona más cercana a salida del mezclador.
- Parámetros de control en proceso, los cuales sirven para ajustar el producto conforme a las especificaciones predeterminadas, estos son: variación de peso, dureza, humedad, espesor, friabilidad y desintegración.
- Realizar pruebas y/o perfiles de disolución.
- Ausencia de defectos como laminado o moteado.
- Potencia y uniformidad de dosis.
- Pruebas microbiológicas (Mesófilos Aerobios y patógenos objetables).

### **Esquemas de muestreo.**

Es necesario realizar un muestreo adecuado empleando un diseño experimental representativo de las etapas críticas del proceso de manufactura. El esquema de muestreo debe estar diseñado en función de las etapas críticas del proceso y de la constitución de los equipos empleados en ellas.

### **Manejo de los datos obtenidos.**

En este punto resulta fundamental el tratamiento estadístico de los resultados para aprovechar el manejo adecuado de los datos obtenidos.

### **Partes del reporte de validación**

Es necesario coleccionar los datos y conservarlos en un documento final que avale los resultados obtenidos durante el estudio de validación.

## Revalidación

Para mantener el estado de validación es necesario fijar y cumplir los criterios establecidos.

## Anexos:

Bitácora de registro de muestras (en ella se lleva un control de las Muestras de Validación de proceso asignándoles una clave interna)

### Bitácora de registro de muestras

No. de protocolo	Nombre del producto	lote	Identificación de la Muestra	Análisis	# de Muestras	Recepción de Muestras y Solicitudes (Nombre/Fecha)	Recepción de Resultados (Nombre/Fecha)

## Referencias:

Se anota toda la bibliografía tanto general como específica que fue consultada para la elaboración del protocolo.

## Historial de Cambios

En este apartado se mencionan y describen brevemente, los cambios sufridos en el protocolo de validación después de una revisión.

Revisión	Sección	Modificaciones / Correcciones	Autorizado por:

## **CAPITULO 3**

### **PROTOCOLO DE VALIDACIÓN Y ELEMENTOS PREVIOS**

### 3. PROTOCOLO DE VALIDACIÓN Y ELEMENTOS PREVIOS.

#### 3.1 Estructura del protocolo de validación:

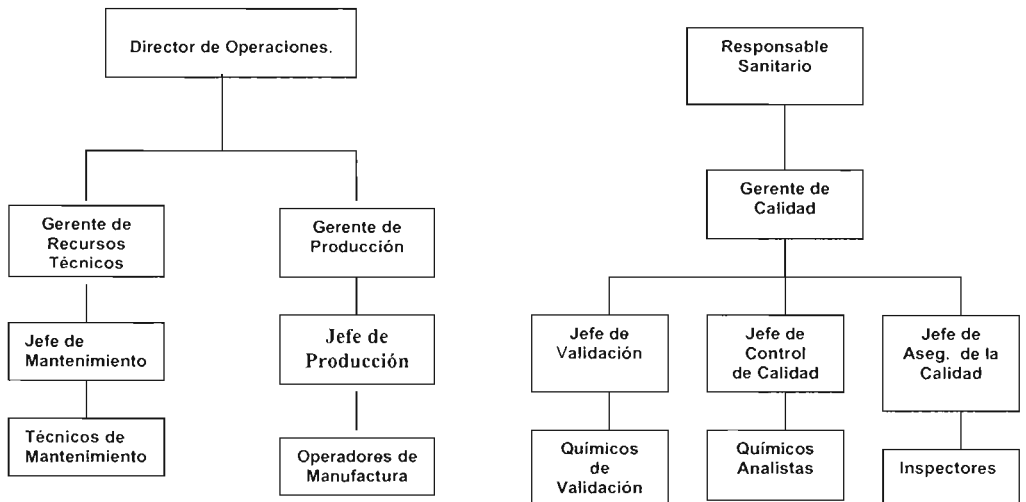
3.1.1 Carátula: En esta deberá estar contenida la información relativa a la identificación del protocolo.

- Tipo de Validación.
- Proceso de fabricación
- Nombre del producto.
- Código del producto.
- Código del protocolo de validación.

3.1.2 Hoja de Aprobaciones, esta deberá contener los mismos elementos de la carátula, además de la fecha de elaboración y las correspondientes firmas de aprobación.

Para ejemplificar las aprobaciones, vamos a plantear como ejemplo una empresa farmacéutica de tamaño mediano con el siguiente organigrama:

#### 3.2 Estructura Organizacional de las Actividades de Validación.



### 3.3 Contenido el Protocolo de Validación

3.3.1 El cuerpo del protocolo está dividido en dos grandes partes. En la primera se incluye una justificación teórica sobre el estudio de validación, en la práctica profesional, esta justificación debe estar hecha sobre la base de los siguientes documentos:

- Registro del producto ante la SSA

Es de suma importancia ligar el contenido del protocolo de validación de proceso con el registro de salud, puesto que este documento es la licencia de fabricación que emite la Secretaría de Salud. Por lo cual el producto a validar debe contar con una composición basada en la fórmula maestra.

- Protocolo y Orden de Fabricación

Estos documentos constituyen la evidencia de rastreabilidad de cada lote por lo cual es necesario que el protocolo de validación siga la misma secuencia que el protocolo de fabricación, ya que una de las condiciones para mantener el estado de validación del proceso consiste en que este no halla sufrido ninguna modificación crítica.

En la justificación se delimitan los siguientes puntos:

- Revisión Histórica
- Introducción
- Descripción
- Objetivo
- Alcance
- Responsabilidades
- Requisitos previos a la Validación
- Materiales
- Formulación

3.3.2 La segunda parte del protocolo de validación contempla una descripción técnica de las pruebas a evaluar en la validación del producto. Además, incluye información crítica descriptiva de dichas pruebas.



Esta parte consta de las siguientes secciones:

- Parámetros Críticos del Proceso
- Plan de Muestreo
- Justificación de las pruebas
- Criterios de aceptación
- Documentación
- Control de Cambios
- Evaluación periódica de la validación
- Fallas en la Validación

### 3.3.3 Anexos

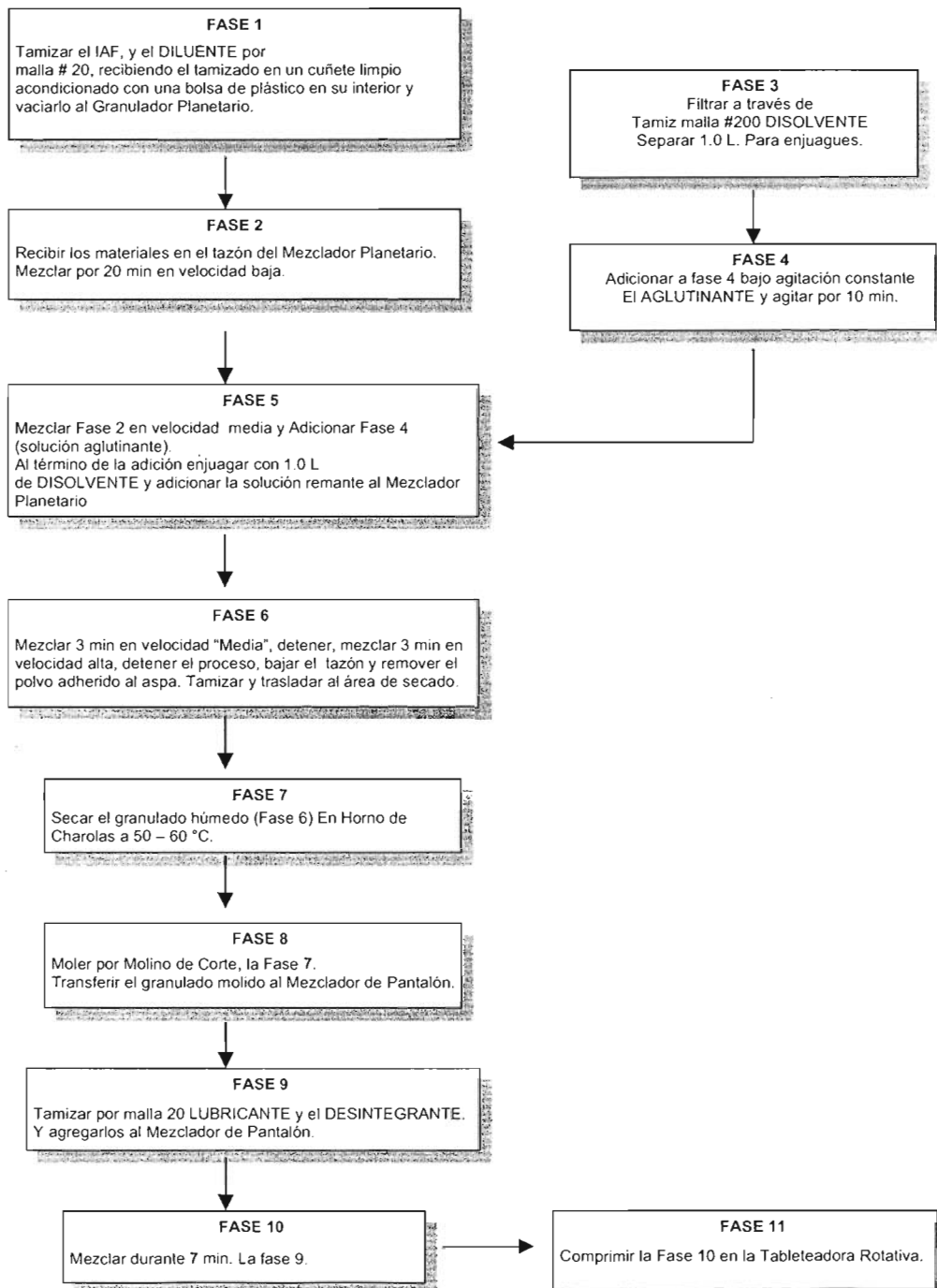
Complementario al protocolo de validación se incluye una sección de anexos, la cual consta de tablas para el registro de los datos obtenidos durante la validación del proceso.

### **3.4 Información del proceso empleada para elaborar el protocolo de validación.**

Además, para el diseño del protocolo de validación es necesario conocer las Características químicas, físicas, fisicoquímicas y farmacológicas del producto. Resulta crucial delimitar el proceso de fabricación del producto.

Par el diseño del protocolo de validación es necesario elaborar un diagrama de flujo del proceso de fabricación a validar en este se deben describir todas las operaciones unitarias realizadas, así como los equipos empleados.

### 3.4.1 Diagrama de flujo para el producto "Medicamento" tabletas.



## **CAPITULO 4**

### **PROTOCOLO DE VALIDACIÓN PROSPECTIVA**

### **PROCESO DE FABRICACIÓN DE TABLETAS ELABORADAS POR GRANULACIÓN VÍA HÚMEDA**

**CÓDIGO DEL PROTOCOLO:**

---

### HOJA DE APROBACIONES

<b>TÍTULO DEL PROTOCOLO:</b>	PROTOCOLO DE VALIDACIÓN DEL PROCESO DE FABRICACIÓN DE TABLETAS ELABORADAS POR GRANULACIÓN VÍA HÚMEDA.
<b>CÓDIGO DEL PROTOCOLO DE VALIDACIÓN:</b>	
<b>FECHA DE ELABORACIÓN:</b>	
<b>CÓDIGO DEL PRODUCTO:</b>	

ACTIVIDAD	NOMBRE	DEPARTAMENTO	RÚBRICA	FECHA
Elaboración del Protocolo		Validación		

ACTIVIDAD	NOMBRE	DEPARTAMENTO	RÚBRICA	FECHA
Revisión del Protocolo		Producción		
		Aseguramiento de la Calidad		
		Validación		

ACTIVIDAD	NOMBRE	DEPARTAMENTO	RÚBRICA	FECHA
Aprobación del Protocolo		Gerente de Producción		
		Gerente de Aseguramiento de Calidad		
		Gerente de Recursos Técnicos		

ACTIVIDAD	NOMBRE	DEPARTAMENTO	RÚBRICA	FECHA
Autorización del Protocolo		Responsable Sanitario		

## TABLA DE CONTENIDO

### SECCIÓN

- I. REVISIÓN HISTÓRICA
  - II. INTRODUCCIÓN
  - III. DESCRIPCIÓN
  - IV. OBJETIVO
  - V. ALCANCE
  - VI. TIPO DE VALIDACIÓN
  - VII. RESPONSABILIDADES
  - VIII. REQUERIMIENTOS PREVIOS A LA VALIDACIÓN
  - IX. ORIGEN DE LOS MATERIALES
  - X. FORMULACIÓN, EQUIPO, INSTALACIONES Y PROTOCOLOS DE FABRICACIÓN
  - XI. MONITOREO DE PARÁMETROS CRÍTICOS DEL PROCESO Y CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO
  - XII. PLAN DE MUESTREO, PRUEBAS Y CRITERIOS DE ACEPTACIÓN
  - XIII. JUSTIFICACIÓN TÉCNICA DE LAS PRUEBAS
  - XIV. CRITERIOS DE ACEPTACIÓN
  - XV. DOCUMENTACIÓN
  - XVI. CONTROL DE CAMBIOS
  - XVII. EVALUACIÓN PERIÓDICA DE LA VALIDACIÓN
  - XVIII. DESVIACIONES EN LA VALIDACIÓN
  - XIX. ANEXOS
-

## I. REVISIÓN HISTÓRICA

Número de revisión	Fecha	Persona que realiza el cambio de versión.	Describir detalladamente el cambio de versión.
00	DD/MM/AA	NA	NA

## II. INTRODUCCIÓN

El proceso de fabricación del producto realizado en las áreas de producción apropiadas, para ser validado conforme a un plan Maestro de Validación. El cual involucra equipos y procesos de fabricación y acondicionamiento; conforme a requerimientos regulatorios.

De acuerdo a las políticas y regulaciones locales, es necesario realizar la validación del proceso de fabricación, en al menos tres lotes del producto, para asegurar el cumplimiento de los atributos de pureza, identidad, seguridad y calidad requeridos para el producto.

## III. DESCRIPCIÓN

El producto empleado como modelo experimental es un analgésico no esteroideo fabricado como comprimido por granulación vía húmeda, al cual nos referiremos en adelante como "medicamento" tabletas, para darle una denominación.

## IV. OBJETIVO

- ❖ Asegurar y documentar en tres lotes consecutivos como mínimo, que el proceso de fabricación propuesto para el "medicamento" tabletas, es consistente, reproducible y generar un producto que cumple con las especificaciones fisicoquímicas de calidad establecidas.
  - ❖ Emitir un protocolo de validación para el proceso de fabricación del "medicamento" en tabletas, para asegurar la calidad del producto.
-

## V. ALCANCE

- El protocolo está diseñado para cumplir con los requerimientos establecidos de las Políticas de Calidad relacionadas, las cuales tienen concordancia con las guías del CIPAM relacionadas y Norma Oficial Mexicana NOM 059 – SSA1 – 1993 "Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la Industria Química Farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos".
- Validación del proceso de fabricación del "medicamento" tabletas en las instalaciones correspondientes.
- El protocolo de validación define las pruebas y estudios a desarrollar, la metodología para la toma y manejo de muestra, los criterios de aceptación para la aprobación de los ensayos, así como el procesamiento de los datos obtenidos.
- La validación del proceso de fabricación del "medicamento" tabletas, deberá incluir la verificación de la calidad del producto a través de dichos procesos. Cada lote será liberado una vez que se hayan cumplido los requisitos de la validación, de los análisis rutinarios y de los estudios de estabilidad acelerada. Se escribirá un informe final para resumir la validación.
- Los estudios de validación serán orientados a:

### 1. Generales:

- 1.1 Documentar las características de los equipos de fabricación, así como los parámetros críticos del proceso (equipo, rpm, tiempos de operación, temperaturas de fabricación, velocidad de compresión, etc.).
  - 1.2 Se deben realizar muestreos al granel (Premezclado, Mezclado Final) para ensayos de homogeneidad de mezclado y durante el Proceso de Compresión (inicio, medio y final) para someter éstas últimas a estudios fisicoquímicos y de estabilidad.
  - 1.3 Para los análisis químicos (contenido de Ingrediente Activo), se tomarán dos series de muestras, de las cuales la primera corresponde a la muestra en la que todos los resultados son satisfactorios y cumplen con las especificaciones (Etapa I). La segunda serie se someterá a análisis, únicamente en el caso de que los resultados de la Etapa I no cumplan con las especificaciones y de comprobarse que dichos resultados son atribuibles a un error de análisis, método analítico o a los resultados emitidos por el Laboratorio de Control de Calidad, por lo que al no comprobarse lo anterior, la investigación se extenderá al proceso de fabricación.
  - 1.4 Se recomienda condicionar la continuidad del proceso de fabricación únicamente durante primer lote fabricado / validado, a los resultados satisfactorios en las etapas críticas previas:
    - a) Premezclado: Es necesario conocer los resultados de las pruebas reológicas del premezclado (% Ingrediente Activo) al tiempo de mezclado establecido (20 min).
-

- b) Mezclado final: Es necesario conocer los resultados de Uniformidad de mezclado (% Ingrediente Activo) al tiempo de mezclado establecido. (7 min)
- c) Compresión: Resultados parciales satisfactorios, son requeridos de pruebas químicas, a las muestras tomadas a través de toda la corrida de compresión, para continuar entre el primer y segundo lote, considerando la experiencia en la fabricación.

## **2. Proceso de granulación:**

- 2.1 Monitorear y registrar los parámetros y condiciones de cada una de las etapas del proceso de fabricación del "medicamento" tabletas, así como las observaciones relevantes del mismo.
- 2.2 Realizar y recabar toda la información de Uniformidad de Contenido en el Premezclado y Mezclado final, sin embargo, únicamente se condiciona la continuidad del proceso de compresión en el primer lote de validación, a los resultados satisfactorios (Ingrediente Activo) del Mezclado final.

## **3. Proceso de compresión:**

- 3.1 Monitorear y registrar los parámetros y condiciones del proceso de compresión, así como las observaciones relevantes del mismo.
- 3.2 Para la evaluación de las pruebas químicas, estas deben ser realizadas de una muestra general colectada a lo largo del proceso de compresión. Posteriormente para el monitoreo de peso y dureza serán colectadas muestras cada 10 y 15 minutos respectivamente, durante todo el proceso de compresión. Y por último, para las pruebas físicas de las tabletas, éstas se evaluarán en tres tiempos de inicio, medio y final.

## **4. Fase posterior al proceso de granulación y compresión.**

- 4.1 Recabar toda la información y documentación generada del proceso de validación.
- 4.2 Organizar, procesar y analizar los resultados obtenidos durante el monitoreo del proceso de granulación y compresión.
- 4.3 Realizar los análisis fisicoquímicos requeridos para la liberación de cada uno de los lotes de validación. Así mismo emitir los correspondientes certificados de liberación.
- 4.4 Muestras representativas de los lotes de validación, serán sometidas a estudios de Estabilidad Acelerada y a Largo Plazo.

# **VI. TIPO DE VALIDACIÓN**

La validación para el "medicamento" tabletas, será del tipo "Validación Prospectiva", cumpliendo así con las Buenas Practicas de Fabricación y las regulaciones sanitarias vigentes de la SSA.

---



## VII. RESPONSABILIDADES

Asegurar que la información generada durante la Validación del proceso de fabricación del "medicamento" tabletas, cumpla con las políticas de validación. Así como con los requerimientos establecidos en el Manual de Calidad Vigente.

En la Tabla No.1, se indican las responsabilidades de las áreas involucradas en la ejecución del Protocolo.

Tabla No. 1 (Responsabilidades)

DEPARTAMENTO	RESPONSABILIDADES
<b>Validación</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Elaborar, coordinar la revisión y someter a aprobación el "Protocolo de Validación del Proceso de Fabricación de tabletas por Granulación Vía Húmeda"</li> <li>• Ejecutar el Protocolo recopilando, analizando y documentando la información requerida por el mismo.</li> <li>• Coordinar las actividades de Validación de acuerdo a lo especificado en el Protocolo.</li> <li>• Registrar los datos obtenidos del monitoreo del proceso, realización de muestreos.</li> <li>• Coordinar y participar en la toma de muestras de cada una de las etapas establecidas.</li> <li>• Proporcionar las muestras al Laboratorio de Control de Calidad para su análisis, de acuerdo al Plan de muestreo establecido.</li> <li>• Emitir el Reporte Final al Protocolo, en el cual se establezcan las conclusiones y recomendaciones derivadas de la ejecución del mismo.</li> <li>• Coordinar la revisión y aprobación del Reporte Final al Protocolo.</li> </ul>
<b>Producción</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Revisar y firmar de aprobado el "Protocolo de Validación del Proceso de Fabricación de tabletas elaboradas por Granulación Vía Húmeda", así como el Reporte Final.</li> <li>• Proveer los Procedimientos Normalizados de Operación (PNO's) de: Limpieza, Operación y Mantenimiento de los equipos involucrados en la ejecución el Protocolo.</li> <li>• Colaborar junto con el área de Validación en las actividades requeridas e indicadas en el Protocolo de Validación.</li> <li>• Proveer personal capacitado para realizar las operaciones de granulación y compresión requeridas en el presente protocolo.</li> </ul> <p>Verificar que la fabricación de los lotes de validación, se realice conforme a las directrices de manufactura e indicaciones del presente protocolo, en un marco de Buenas Prácticas de Fabricación (BPF's).</p>
<b>Calidad</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Revisar y firmar de aprobado el "Protocolo de Validación del Proceso de Fabricación del "medicamento" tabletas, así como el Reporte Final al mismo protocolo.</li> <li>• Proveer al grupo de validación, métodos de análisis validados para cada una de las determinaciones indicadas en el Protocolo.</li> <li>• Proveer los Procedimientos Normalizados de Operación (PNO's) de: Muestreo, Análisis e Inspección y todos los requeridos para la ejecución de la validación del proceso de granulación y compresión del producto.</li> <li>• Realizar la entrega de resultados en las fechas acordadas.</li> <li>• Someter a estudios de estabilidad acelerada y largo plazo muestras de los lotes de validación. Emitir los certificados de análisis correspondientes.</li> </ul>
<b>Responsable Sanitario</b>	<p>Autorizar y firmar de aprobado el "Protocolo de Validación del Proceso de Fabricación del "medicamento" tabletas, así como el Reporte Final al mismo protocolo.</p>

### VIII. REQUERIMIENTOS PREVIOS A LA VALIDACIÓN.

Para la validación del Proceso de Fabricación del "medicamento" tabletas en las instalaciones de producción, es necesario cumplir con los siguientes requerimientos:

- El área de Fabricación debe estar calificada y liberada para su uso.
- Los equipos involucrados en la fabricación de los lotes de validación del producto tabletas, deben contar con la Calificación de Diseño, Instalación, Operación y Desempeño.
- Los instrumentos de medición deben estar calibrados.
- El Laboratorio de Control de Calidad debe contar con los Métodos Analíticos Validados para cada una de las pruebas solicitadas en el presente protocolo.
- Se debe contar con Procedimientos Normalizados de Operación aprobados para el uso, mantenimiento y limpieza de cada uno de los equipos involucrados en el proceso de granulación y compresión del producto.
- La documentación<sup>1</sup> correspondiente a la granulación y compresión del "medicamento" tabletas debe estar previamente aprobada.
- La Capacitación previa de cada uno de los involucrados en la ejecución de la validación del Proceso de Fabricación del "medicamento" tabletas es requerida y documentada.

### IX. ORIGEN DE LOS MATERIALES.

Las Directrices de Manufactura serán emitidas por planeación. Los recursos a emplear en la fabricación del producto tabletas, se describen en la siguiente Tabla 2.

Tabla 2. Código del recurso, fabricante, proveedor y descripción del recurso.

Componentes	Código	Proveedor (Fabricante)
INGREDIENTE ACTIVO		
DILUYENTE		
AGLUTINANTE		
DESINTEGRANTE		
LUBRICANTE		
DISOLVENTE		

<sup>1</sup>Protocolos de fabricación, acondicionamiento y certificados de análisis de materias primas.

**X. FORMULACIÓN, EQUIPO, INSTALACIONES Y DIRECCIONES DE MANUFACTURA.**

**A. FORMULACIÓN**

La formulación con un tamaño de lote de 140.000 Kg para 400, 000 de tabletas del producto se muestra en la Tabla 3.

**Tabla 3. Composición del Producto tabletas.**

<b>Componentes</b>	<b>Cantidad por tableta mg/ dosis</b>	<b>Cantidad por lote Kg / lote</b>
FÁRMACO (INGREDIENTE ACTIVO)	200.000	73.8460
DILUYENTE	99.8120	36.8540
AGLUTINANTE	16.2500	6.0000
DESINTEGRANTE	6.5000	2.4000
LUBRICANTE	2.4380	0.9000
DISOLVENTE	.	24.0950 Kg (30.000 L)
<b>Total</b>	<b>325.00 mg</b>	<b>140.000 Kg</b>
<b>Tamaño de lote 140.000 Kg = 400, 000 tabletas</b>		<b>Peso teórico: 325 mg / tableta</b>

Nota:

- \* Disolvente empleado como vehiculo de la solución aglutinante y es removido durante el secado.

## B. EQUIPO

El equipo involucrado en la fabricación del "Medicamento" tabletas se encuentra descrito en la tabla 4.

Tabla 4. Equipo

OPERACIÓN UNITARIA	EQUIPO PROPUESTO	Código del Equipo
Tamizado	Molino Oscilante	
Solución de granulación	Tanque con Agitador	
Premezclado	Mezclador Planetario	
Granulación húmeda	Mezclador Planetario	
Secado	Horno de Lecho Fijo	
Molienda seca	Molino de Corte	
Mezclado / Lubricado	Mezclador de Flujo Cruzado	
Compresión	Tableteadora Rotativa	

## C. INSTALACIONES

Las instalaciones empleadas para el "Medicamento" tabletas, se describen en la tabla 5.

Tabla 5. Instalaciones

COMPAÑÍA	LOCALIZACIÓN	PROCESO
Nombre de la compañía	Áreas de Producción	Tamizado / Premezclado / Granulación húmeda / secado / molienda seca / mezclado / lubricación / compresión.

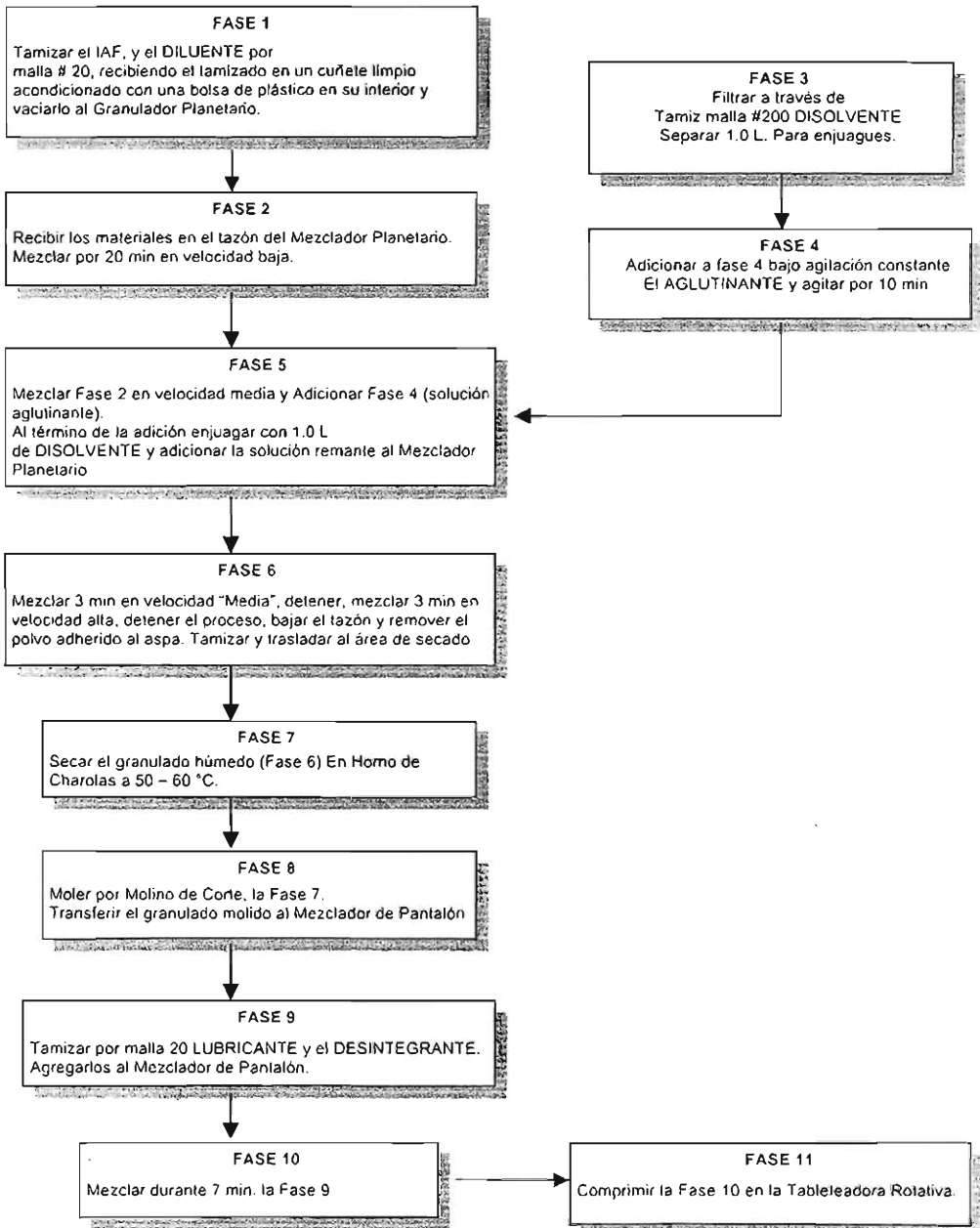
## D. DIRECTRICES DE MANUFACTURA

El proceso de fabricación está descrito en los Protocolos de Fabricación aprobados para el "Medicamento" tabletas, los cuales contienen la información de la fórmula y el método de fabricación. 2

Un diagrama de flujo del proceso de manufactura se muestra en la figura 1.

FIGURA 1. DIAGRAMA DE FLUJO DEL PROCESO DE FABRICACIÓN

**"MEDICAMENTO" TABLETAS**



## XI. MONITOREO DE PARÁMETROS CRÍTICOS DEL PROCESO Y CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO.

Los parámetros críticos del proceso a monitorear durante cada fase del proceso de manufactura y las características del producto, son descritos en la tabla 6. Los valores o rangos de esos parámetros serán registrados en los formatos para el monitoreo de parámetros de proceso: Anexo 1A.

**Tabla 6. PARÁMETROS CRÍTICOS DEL PROCESO Y CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO.**

FASE DEL PROCESO	PARÁMETROS DEL PROCESO A MONITOREAR	CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO
Preparación de la solución de granulación	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Homogeneidad de la solución</li> <li>• Velocidad de agitación</li> <li>• Tiempo de agitación</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Solución Homogénea</li> </ul>
Premezclado	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Velocidad del mezclador</li> <li>• Orden de adición</li> <li>• Tiempo premezclado</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Densidad aparente y compactada</li> </ul>
Granulación húmeda	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Velocidad del mezclador</li> <li>• Temperatura de la solución</li> <li>• Tiempo de adición</li> <li>• Tiempo de mezclado</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aspecto del granulado húmedo.</li> </ul>
Secado / Enfriamiento	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Temperatura (°C)</li> <li>• Abertura de la válvula (%)</li> <li>• Tiempo de secado</li> <li>• Suministro flujo de aire (pies<sup>3</sup>/min)</li> <li>• Presión diferencial (PLG de agua)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Humedad</li> </ul>

Tabla 6. PARÁMETROS CRÍTICOS DEL PROCESO Y CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO.

FASE DEL PROCESO	PARÁMETROS DEL PROCESO A MONITOREAR	CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO
Molienda Seca	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Número de placa</li> <li>• Velocidad del molino (rpm)</li> <li>• Posición de las cuchillas</li> <li>• Tiempo de molienda</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aspecto del granulado seco.</li> </ul>
Mezclado final	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Orden de adición</li> <li>• Velocidad del mezclador (rpm)</li> <li>• Tiempo de mezclado</li> <li>• Volumen de carga</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Homogeneidad</li> <li>• Distribución del tamaño de partícula</li> <li>• Densidad aparente y compactada</li> <li>• Índice de fluidez</li> <li>• Pérdida al secado</li> <li>• Homogeneidad (Ensayo del Ingrediente Activo)</li> </ul>
Compresión (Incluido Detector de metales y desempolvador)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Características del herramental</li> <li>• Velocidad de la tableteadora en rpm y tabletas / hora</li> <li>• Parámetros de compresión</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Apariencia</li> <li>• Peso</li> <li>• Dureza</li> <li>• Tiempo de Desintegración</li> <li>• % Friabilidad</li> <li>• Espesor</li> <li>• Identificación</li> <li>• Uniformidad de contenido</li> <li>• Ensayo y sustancias relacionadas</li> <li>• % Disolución</li> </ul>

## XII. PLAN DE MUESTREO, DETERMINACIONES Y CRITERIOS DE ACEPTACIÓN

FASE DEL PROCESO	MUESTREO	DETERMINACIÓN ANALÍTICA	CRITERIO DE ACEPTACIÓN
Tamizado	Una muestra de 60 g. aprox.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aspecto de la muestra</li> </ul>	Informativo
Premezclado	Cinco (5) muestras de tres veces el peso de una unidad-dosis, por duplicado (Serie 1 y Serie 2), del tazón Mezclador Planetario de acuerdo al plan de muestreo Anexo 1B a los 20 minutos de mezclado.	<ul style="list-style-type: none"> <li>* La serie 2 es empleada únicamente como contingencia.</li> </ul>	90.0 – 110.0% promedio 85.0-115.0% (valor bajo-valor alto) DER ≤ 6.0%
	Una muestra de 60 g. aprox.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Densidad aparente y compactada</li> </ul>	Informativo
Granulación húmeda	Una (1) muestra de 60 g.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aspecto de la muestra</li> </ul>	Informativo
Secado	Siete (7) muestras de 20 g para siete puntos diferentes correspondientes a las charolas del Horno de Lecho Fijo, de acuerdo al anexo 1B en el ciclo final de secado. Una muestra general de 20 g al final de cada ciclo de secado	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pérdida al secado.</li> </ul>	% Humedad Especificación: 1.0- 3.0%
Molienda seca	Una (1) muestra general de 60 g correspondiente a los cuñetes.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aspecto de la muestra</li> </ul>	Informativo
Mezclado	Diez (10) muestras de tres veces el peso de una unidad-dosis, por duplicado (Serie 1 y serie 2), del Mezclador de Flujo Cruzado de acuerdo al plan de muestreo Anexo 1B a los 7 minutos de mezclado.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Uniformidad de Contenido del ingrediente Activo en Serie 1 de cada sección.</li> <li>* La serie 2 de cada sección es empleada únicamente como contingencia.</li> </ul>	90.0 – 110.0% promedio 85.0-115.0% (valor bajo-valor alto) DER ≤ 6.0%
Mezclado	Una (1) muestra de 60 g.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Distribución del tamaño de partícula (% retenido sobre malla #20, 40, 60, 80, 100, 150 y 200).</li> <li>Densidad aparente y compactada</li> <li>Índice de fluidez</li> </ul>	Informativo



FASE DEL PROCESO	MUESTREO	PRUEBAS	CRITERIO DE ACEPTACIÓN
Compresión	Tomar muestras de acuerdo a lo establecido en los controles en proceso del protocolo de Fabricación.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Descripción</li> <li>• Diámetro</li> <li>• Peso</li> <li>• Dureza</li> <li>• Friabilidad</li> <li>• Desintegración</li> <li>• Espesor</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Apariencia: Conforme Tabletas redondas, planas, biseladas, de color blanco, con ambas caras lisas. Ninguna debe presentar un aspecto laminado.</li> <li>• 11 mm <math>\pm</math> 0.5 mm</li> <li>• Peso: 325.0 mg (309 – 341 mg)</li> <li>• Dureza promedio: 4 – 8 Kp</li> <li>• Friabilidad: No mayor al 1.0 %</li> <li>• Desintegración: No mayor de 20 min.</li> </ul>
Compresión	Treinta (30) unidades distribuidas a través de la corrida de compresión de la tableteadora.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ensayo del Ingrediente Activo</li> <li>• Uniformidad de Contenido</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 90.0 – 110.0 de la cantidad teórica indicada en el marbete</li> <li>• 85.0 – 115.0% (valor bajo-valor alto)</li> <li>• DER <math>\leq</math> 6.0 %</li> </ul>
Compresión	Doce unidades (12) distribuidas a lo largo de la compresión de la tableteadora.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Disolución a los 60 minutos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Q = 75 %</li> </ul>

### XIII. JUSTIFICACIÓN TÉCNICA DE LAS DETERMINACIONES

En la siguiente tabla, se indica la justificación técnica de la realización de las pruebas establecidas para la validación del proceso de fabricación del "medicamento" tabletas.

**Tabla No. 7. Justificación técnica de la realización de las pruebas.**

DETERMINACIÓN	JUSTIFICACIÓN TÉCNICA		
	Manual de Validación	Especificación / directriz de fabricación	Otras
Apariencia	X	X	Requerida para la liberación del lote como producto terminado.
Peso		X	Requerida para la liberación del lote como producto terminado.
Dureza		X	Requerida para la liberación del lote como producto terminado.
Friabilidad, desintegración, espesor.		X	Requerida para la liberación del lote como producto terminado.
Pérdida por secado	X	X	Evaluar las características de secado en el granulado, a través del monitoreo de las charolas en cada ciclo de secado.
Uniformidad de Mezclado (% Ingrediente Activo)	X		Evaluar la homogeneidad de la distribución del Ingrediente Activo después del mezclado inicial y final
Valoración de IAF (% de Ingrediente Activo)	X		Requerida para la liberación del lote como producto terminado.
Ensayo Identidad	X		Requerida para la liberación del lote como producto terminado.
Uniformidad de contenido	X		Evaluar el contenido % del Ingrediente Activo en la forma farmacéutica final.
Disolución	X		Evaluar el % disuelto de IAF a un tiempo dado, y verificar la total disposición del activo

### XIV. CRITERIOS DE ACEPTACIÓN

La validación del producto se realiza sobre las etapas claves del proceso, para asegurar y documentar la consistencia y/o efectividad de las operaciones.

Todas las determinaciones monitoreadas de las etapas del proceso, deberán ser completadas y aprobadas.

Los lotes de validación deberán cumplir con las especificaciones establecidas en el protocolo de validación, así como con las especificaciones, requeridas en su correspondiente certificado de análisis.

## **XV. DOCUMENTACIÓN**

Todo el trabajo de la validación del producto, será realizado como se define en el protocolo aprobado y toda la documentación será completada durante la ejecución del protocolo.

La información colectada deberá ser adquirida durante la realización de las pruebas de la validación del producto. Cualquier desviación o anomalía observada durante la ejecución del protocolo deberá ser documentada y un plan de acciones correctivas deberá ser implantado y verificado.

Cualquier cambio requerido para el protocolo después de ser aprobado, deberá ser justificado, evaluado y documentado para su nueva aprobación.

Toda la documentación requerida (protocolo aprobado, hojas de información completadas y reportes de laboratorio), deberá ser archivada en el expediente del proyecto.

Sobre la terminación de la ejecución del protocolo, se debe preparar un resumen del reporte, el cual documentará la información obtenida para el premezclado, granulación, molienda húmeda, secado, molienda seca, mezclado final y compresión del "medicamento" tabletas. El reporte de Validación incluirá la información sobre los datos obtenidos y el análisis de los resultados de la validación del proceso.

El resumen del reporte será revisado y aprobado por las mismas funciones jerárquicas que aprobaron el protocolo.

## **XVI. CONTROL DE CAMBIOS.**

Cualquier modificación o cambio al proceso, será hecho de acuerdo con los procedimientos normalizados de operación aplicables. Las modificaciones y cambios deberán ser aprobados por el personal que aprobó el Protocolo. Cualquier modificación o cambio posterior a la aprobación del Protocolo deberá documentarse, estos también deben aprobarse por las mismas personas que aprobaron el Protocolo.

## **XVII. EVALUACIÓN PERIÓDICA DE LA VALIDACIÓN**

- La evaluación del proceso de validación debe ser hecha y documentada cada vez que el proceso, instalaciones, equipo y materiales del producto presenten algún cambio crítico o significativo que comprometa la calidad del mismo.
  - La validación del producto o proceso no usado por largo tiempo, debe ser evaluada antes de su uso.
  - El estado de la validación del proceso o producto debe ser revisado cuando se presente alguna tendencia de datos, desviaciones, cambios y cualquier comportamiento estadístico relevante, obtenido como resultado de la revisión anual del producto.
-

## XVIII. DESVIACIONES EN LA VALIDACIÓN

Si algunos de los resultados de las pruebas no cumplen con los criterios de aceptación, un plan de acción para resolver el problema será propuesto y acordado por los que aprobaron el protocolo. Las desviaciones al Protocolo serán documentadas en el formato REPORTE DE DESVIACIONES EN LA VALIDACIÓN (Pág. 65). Todos los resultados incluyendo fallas se anexarán al expediente de validación.

## XIX. ANEXOS

- A. Protocolo de Validación (Anexo 1) y los siguientes anexos:
    - Formatos para Documentación del monitoreo de los parámetros del proceso (**Anexo A**).
    - Formatos para Documentación de muestreos (**Anexo 1B**).
    - Formatos para Documentación Reporte de Resultados (**Anexo 1C**).
    - Formato Reporte de Fallas en la Validación (**Anexo 1D**).
  
  - B. Reporte Final (Anexo 2)
    - El reporte contendrá la siguiente información:
      - Resumen del reporte de validación (análisis y discusión de los resultados) (**Anexo 2A**).
      - Conclusión de la aceptabilidad de la validación de proceso (**Anexo 2B**).
      - Recomendaciones basadas en los resultados (**Anexo 2C**).
      - Cambios realizados durante la validación de proceso (**Anexo 2D**).
      - Copias de las Ordenes y Protocolos de Fabricación (**Anexo 2E**).
      - Copias de los Protocolos analíticos de las Materias Primas utilizadas (**Anexo 2F**).
  
  - C. Relación de Procedimientos Normalizados de Operación involucrados (**Anexo 3**).
  
  - D. Copia informativa de la documentación del producto (**Anexo 4**).
  
  - E. Modificaciones / Control de Cambios (**Anexo 5**).
-

## SECCIÓN XIX. ANEXOS

### ANEXO 1A.

#### LISTADOS DE VERIFICACIÓN PARA EL MONITOREO DE LOS PARÁMETROS DEL PROCESO

---

## MONITOREO DE LOS PARÁMETROS DEL PROCESO

Fase Proceso: Surtido de materiales.

Sección: \_\_\_\_\_

Producto: "Medicamento" tabletas

Número de lote: \_\_\_\_\_

FASE	OPERACIÓN	CONTROL DE VARIABLES			
		Materia Prima	No. de Lote	Cantidad (Kg)	
				Teórica	Real
Verificar que la báscula de pesado cuente con la calibración vigente y etiqueta correspondiente con fecha:  _____					
<b>VERIFICACIÓN DE MATERIALES</b>	Verificar el Número de Lote.	FÁRMACO (INGREDIENTE ACTIVO)		73.8460	
		DILUYENTE		36.8540	
	Verificar que las cantidades corresponden a lo indicado en el protocolo de validación.	AGLUTINANTE		6.0000	
		DESINTEGRANTE		2.4000	
		LUBRICANTE		0.9000	
		DISOLVENTE		24.0950 (30.000 L)	
Realizó:		Verificó:			

Comentarios:

---



---



---



---



---

## MONITOREO DE LOS PARÁMETROS DEL PROCESO

Fase Proceso: Premezclado  
Equipo: Mezclador Planetario  
Modelo: \_\_\_\_\_  
Número de Serie: \_\_\_\_\_

Sección: \_\_\_\_\_

Producto: "Medicamento" tabletas

Número de lote: \_\_\_\_\_

PARÁMETROS PROCESO	DATOS	ESPECIFICACIÓN
Velocidad del mezclador		Velocidad baja
Orden de adición		Conforme a Protocolos de Fabricación
Tiempo de mezclado		20 minutos
Tiempo de espera antes de la granulación		Informativo
Realizado por/ Fecha		
Verificado por/ Fecha		

Comentarios:

---

---

---

---

---

## MONITOREO DE LOS PARÁMETROS DEL PROCESO

Fase Proceso: Preparación de la solución. Sección: \_\_\_\_\_  
 Equipo: Recipiente de acero inoxidable con agitador neumático.  
 Producto: "Medicamento" tabletas

Número de lote: \_\_\_\_\_

PARÁMETROS PROCESO	DATOS	ESPECIFICACIÓN
Filtración de DISOLVENTE (30.000 L)		Malla No. 200
Adición de AGLUTINANTE		Adición uniforme y agitar por 20 minutos o hasta disolución total
Adición de la solución aglutinante al Granulador y enjuague		Adición uniforme y agitar por 10 minutos.
Aspecto de la muestra		Aspecto uniforme
CARACTERÍSTICAS DE PRODUCTO	DATOS	ESPECIFICACIÓN
Homogeneidad de la solución		Solución homogénea, libre de grumos y/o partículas extrañas
Realizado por/ Fecha		
Verificado por/ Fecha		

**Comentarios:**

---



---



---



---



---



## MONITOREO DE LOS PARÁMETROS DEL PROCESO

Fase Proceso: GRANULACIÓN HÚMEDA

Sección: \_\_\_\_\_

Equipo: Mezclador Planetario

Modelo: \_\_\_\_\_

Número de Serie: \_\_\_\_\_

Producto: "Medicamento" tabletas

Número de lote: \_\_\_\_\_

PARÁMETROS PROCESO	DATOS	ESPECIFICACIÓN
Velocidad de adición solución		<u>500</u>
Boquilla		Informativo
Velocidad del mezclador		Velocidad Media
Tiempo de adición (min:seg)		3 minutos
Velocidad del mezclador		Velocidad Alta
Tiempo de adición (min:seg)		3 minutos
Granulado final uniforme		Informativo
Realizado por/ Fecha		
Verificado por/ Fecha		

**Comentarios:**

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**MONITOREO DE LOS PARÁMETROS DEL PROCESO**

Fase Proceso: **Secado / Enfriamiento**      Sección: \_\_\_\_\_  
 Equipo: **Horno de Charolas**                      Número de lote: \_\_\_\_\_  
 Modelo: \_\_\_\_\_                      Número de Serie: \_\_\_\_\_  
 Producto: "Medicamento" tabletas

LOTE	ABERTURA DE VÁLVULA (%)	TEMPERATURA (50 - 60 °C)	SUMINISTRO FLUJO DE AIRE (pies <sup>3</sup> /min)	TIEMPO DE SECADO (minutos)
<b>1er. Ciclo</b>				<b>INICIO</b>
				90
				80
				70
				60
				50
				40
				30
				20
				10
				0
<b>2do. Ciclo (en caso de ser necesario)</b>				<b>INICIO</b>
				90
				80
				70
				60
				50
				40
				30
				20
				10
				0
Realizó / Fecha :				
Verificó / Fecha:				

**Comentarios:**

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

## MONITOREO DE LOS PARÁMETROS DEL PROCESO

Fase Proceso: Molienda seca

Sección: \_\_\_\_\_

Equipo: Molino de Corte

Modelo: \_\_\_\_\_

Número de Serie: \_\_\_\_\_

Producto: "Medicamento" tabletas

Número de lote: \_\_\_\_\_

PARÁMETROS PROCESO	DATOS	ESPECIFICACIÓN
Número de placa		Placa Empleada
Velocidad Molino		Baja
Rotor		Rotor empleado
Posición de las cuchillas		Corte
Hora Inicio Molienda		Informativo
Hora Final Molienda		Informativo
Tiempo Molienda (hr:min)		Informativo
Realizado por/ Fecha		
Verificado por/ Fecha		

Comentarios:

---

---

---

---

---

---

**MONITOREO DE LOS PARÁMETROS DEL PROCESO**

Fase Proceso: Mezclado final  
Equipo: Mezclador de Pantalón

Producto: "Medicamento" tabletas

Número de lote: \_\_\_\_\_

PARÁMETROS PROCESO	DATOS	ESPECIFICACIÓN
Orden de adición		Conforme a Protocolos de Fabricación
Velocidad mezclador (rpm)		15 rpm
Tiempo mezclado		7 minutos
Volumen de carga (%)		Informativo
Realizado por / Fecha		
Verificado por/ Fecha		

Comentarios:

---

---

---

---



## **SECCIÓN XIX. ANEXOS**

### **ANEXO 1B**

#### **FORMATOS DOCUMENTACIÓN DE MUESTREOS**

---

## DOCUMENTACIÓN DE MUESTREOS

Fase Proceso: Premezclado  
Equipo: Mezclador Planetario.

Sección: \_\_\_\_\_

Producto: "Medicamento" tabletas

Lote Número: \_\_\_\_\_

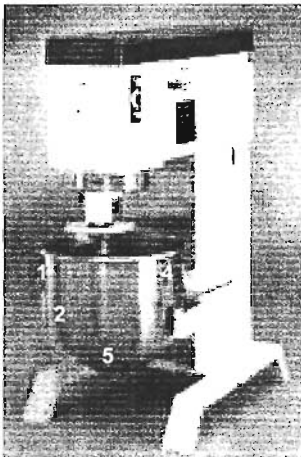
Tiempo de mezclado: \_\_\_\_\_

Balanza usada: \_\_\_\_\_ Tamaño matriz de muestreo: \_\_\_\_\_

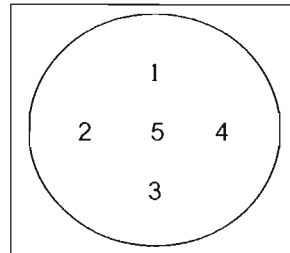
Tome por duplicado series de cinco (5) muestras, con un tamaño de 3 veces la unidad de dosis; (305 mg  $\pm$  5%), a los 20 minutos conforme a los diagramas de muestreo mostrados abajo. Registre el peso de los frascos vacíos, limpios, tarados y pesados.

Se incluye hoja con registro impreso de los datos, identificado por etapa y número de muestra.

Muestra y ubicación	Peso del frasco con tapa	Peso del frasco con tapa
	Serie 1	Serie 2
1		
2		
3		
4		
5		
Realizado por/ Fecha:		



Vista frontal



Vista superior

- Utilice un muestreador de tipo puntual para el tamaño de muestra adecuado.
- Utilice frascos de vidrio que puedan contener el tamaño de muestra requerido, obtenga la tara de cada frasco de vidrio e identifíquelos con la siguiente información: Producto, número de lote, etapa del proceso, tiempo y punto de muestreo, fecha y nombre de la persona que realizó el muestreo.

## DOCUMENTACIÓN DE MUESTREOS

Fase Proceso: **Premezclado**  
Equipo: **Mezclador Planetario.**

Sección: \_\_\_\_\_

Producto: "Medicamento" tabletas

Lote Número: \_\_\_\_\_

Tome una muestra de aproximadamente 65 g del granulador antes y después de la granulación húmeda para caracterización física. Registre el peso de la muestra:

PESO MUESTRA (g)	MUESTREADO POR	FECHA

Comentarios:

---

---

---

---



## DOCUMENTACIÓN DE MUESTREOS

Fase Proceso: Secado

Sección: \_\_\_\_\_

Equipo: Horno de charolas

Ciclo de secado: \_\_\_\_\_

Producto: "Medicamento" tabletas

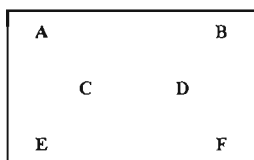
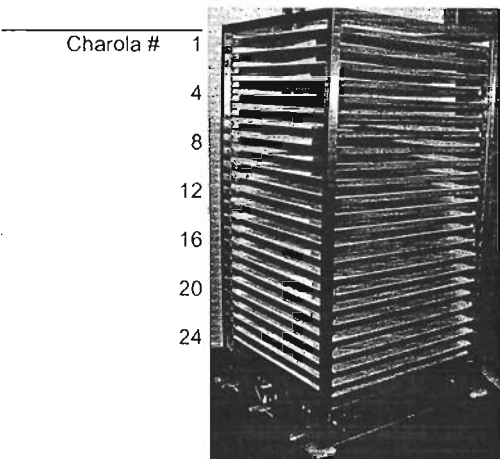
Lote Número: \_\_\_\_\_

En el último ciclo de secado, tome muestras representativas de 20 g. aprox. de cada charola para formar una muestra compuesta (pool), así como muestras individuales de las siete charolas del horno de charolas para el último ciclo de secado, según el plan de muestreo mostrado en la parte inferior. Determine la Pérdida al Secado empleando una Termobalanza a cada muestra y la muestra general de cada ciclo.

NÚMERO DE CHAROLA	PESO DE LA MUESTRA (g)
1	
4	
8	
12	
16	
20	
24	
Peso total (g)	

Retenga la muestra general para la caracterización física.

Muestreado por: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_



**Charola de horno**

Las siete muestras del carro de charolas deberán ser representativas, por lo cual se tomará muestra por igual de los seis puntos en cada charola como se describe en el dibujo de arriba.

**Carro de charolas para Horno de lecho fijo**

## DOCUMENTACIÓN DE MUESTREOS

Fase Proceso: Molienda seca  
Equipo: Molino de Martillos

Sección: \_\_\_\_\_

Producto: "Medicamento" tabletas  
Lote Número: \_\_\_\_\_

Tome una (1) muestra compuesta de 60 g aproximadamente de granulado molido correspondiente a la parte superior, media e inferior de cada cuñete obtenido, para la caracterización física.

NUMERO DE CUÑETE	PESO DE LA MUESTRA (g)	MUESTREADO POR	FECHA

Comentarios:

---

---

---

---

---

Cuñete

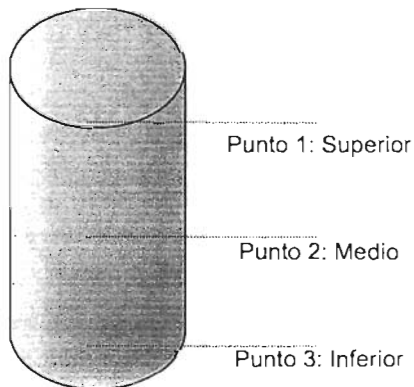


Diagrama de muestreo

## DOCUMENTACIÓN DE MUESTREOS

Fase Proceso: Mezclado final  
Equipo: Mezclador de Pantalón

Tiempo: \_\_\_\_\_

Sección: \_\_\_\_\_

Producto: "Medicamento" tabletas

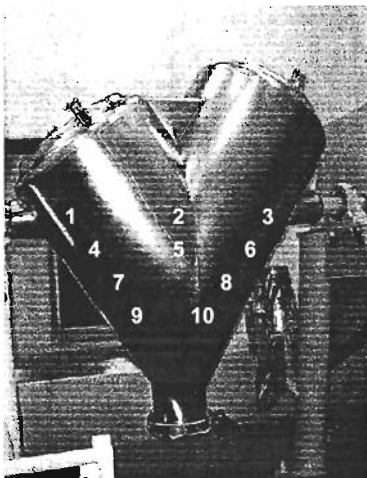
Lote Número: \_\_\_\_\_

Balanza usada: \_\_\_\_\_ Tamaño matriz de muestreo: \_\_\_\_\_  
cc

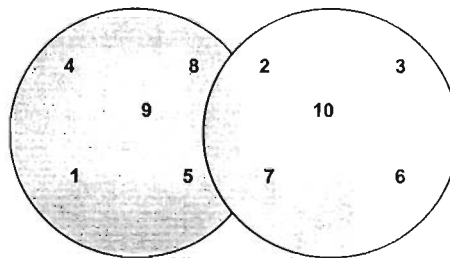
Tome por duplicado series de diez (10) muestras, con un tamaño de 3 veces la unidad de dosis; (350 mg ± 5%) a los 7 min. de mezclado, conforme a los diagramas de muestreo mostrados abajo. Registre el peso de las muestras.

Se incluye hoja con registro impreso de frasco vacío, identificado por etapa y número de muestra.

Muestra y ubicación	Peso del frasco con tapa (g)	Peso del frasco con tapa (g)
	Serie 1	Serie 2
1		
2		
3		
4		
5		
6		
7		
8		
9		
10		
Realizado por/ Fecha:		



Vista frontal



Vista superior

- Utilice un muestreador de tipo puntual para el tamaño de muestra adecuado.
- Utilice frascos de vidrio que puedan contener el tamaño de muestra requerido, obtenga la tara de cada frasco de vidrio e identifíquelos con la siguiente información: Producto, número de lote, etapa del proceso, tiempo y punto de muestreo, fecha y nombre de la persona que realizó el muestreo.

## DOCUMENTACIÓN DE MUESTREOS

Fase Proceso: Mezclado final  
Equipo: Mezclador de Pantalón.

Sección: \_\_\_\_\_

Producto: "Medicamento" tabletas  
Lote Número: \_\_\_\_\_

Tome una muestra general de aproximadamente 60 g correspondiente a los puntos superior, medio e inferior del mezclador de flujo cruzado para la caracterización física del granulado.

PESO MUESTRA(g)	MUESTREADO POR	FECHA

Comentarios:

---

---

---

---

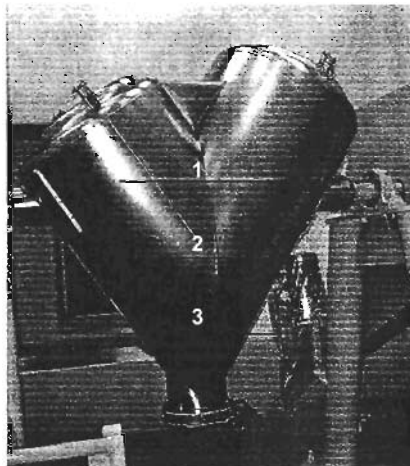


Diagrama de muestreo

## DOCUMENTACIÓN DE MUESTREOS

Fase Proceso: Compresión

Producto: "Medicamento" tabletas

Lote Número: \_\_\_\_\_

- 1) Tome las muestras requeridas para los controles en proceso conforme a lo establecido en los Protocolos de Fabricación. Realice las determinaciones físicas como: descripción, peso, dureza, friabilidad, desintegración, espesor y documente la información en los formatos correspondientes.
- 2) Tome muestras para las pruebas analíticas de ensayo, uniformidad de contenido, disolución, perfil de disolución, identificación y contaminación microbiológica.

PRUEBA	MUESTRA PESO (g)	MUESTREADO POR	FECHA
Ensayo y Uniformidad de Contenido			
Disolución y Perfil de disolución			
Peso promedio y variación de peso.			
Dureza			
Friabilidad			
Desintegración			

Comentarios:

---

---

---

---

---

## **SECCIÓN XIX. ANEXOS**

### **ANEXO 1C**

#### **FORMATOS PARA REPORTE DE RESULTADOS**

-

---

## REPORTE DE RESULTADOS

Fase Proceso: Premezclado  
Equipo: Mezclador Planetario.

Sección: \_\_\_\_\_

Producto: "Medicamento" tabletas  
Número de lote: \_\_\_\_\_

Muestra	Criterio de aceptación 90.0 – 110.0 % (promedio) 85.0 – 115.0 % (valor bajo-valor alto) DER ≤ 6.0%
	Ingrediente Activo
1	
2	
3	
4	
5	
Promedio:	
Valor bajo:	
Valor alto:	
DER:	

Realizado por / Fecha: \_\_\_\_\_

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

## REPORTE DE RESULTADOS

Fase Proceso: Premezclado  
Equipo: Mezclador Planetario.

Sección: \_\_\_\_\_

Producto: "Medicamento" tabletas  
Lote Número: \_\_\_\_\_

PRUEBA	CRITERIO DE ACEPTACIÓN	RESULTADOS
Densidad Aparente	Informativo (característico del producto)	
Densidad Compactada	Informativo (característico del producto)	

Realizado por / Fecha: \_\_\_\_\_

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

---



## REPORTE DE RESULTADOS

Fase Proceso: Granulación / Secado  
Equipo: Mezclador Planetario / Horno de charolas

Sección: \_\_\_\_\_

Producto: "Medicamento" tabletas  
Número de lote: \_\_\_\_\_

PRUEBA	CRITERIO DE ACEPTACIÓN	RESULTADOS
Aspecto de la muestra después de la granulación	Informativo (característico del producto)	

Ciclo de secado: \_\_\_\_\_

Instrumento empleado para medir la humedad: \_\_\_\_\_

PRUEBA	CRITERIO DE ACEPTACIÓN	CHAROLA NÚMERO	RESULTADOS
Humedad	1.0 – 3.0%	1	
		4	
		8	
		12	
		16	
		20	
		24	
		General	

Tiempo de secado	Temperatura máxima:	Realizó:
_____ min.	_____ °C	Verificó:

Realizado por / Fecha: \_\_\_\_\_

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

## REPORTE DE RESULTADOS

Fase Proceso: Molienda seca / Mezclado final

Equipo: Molino de Martillos

Sección: \_\_\_\_\_

Producto: "Medicamento" tabletas

Número de lote: \_\_\_\_\_

PRUEBA	CRITERIO DE ACEPTACIÓN	RESULTADOS
Aspecto de la muestra después de la molienda seca	Informativo (Característico del producto)	

Muestra	Criterio de aceptación 90.0 – 110.0 % (promedio) 85.0 – 115.0 % (valor bajo-valor alto) DER ≤ 6.0%
	INGREDIENTE ACTIVO
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	
Promedio:	
Valor bajo:	
Valor alto:	
DER:	

Realizado por / Fecha: \_\_\_\_\_

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

## REPORTE DE RESULTADOS

Fase Proceso: Mezclado final  
Equipo: Mezclador de Pantalón.

Producto: "Medicamento" tabletas

Número de lote: \_\_\_\_\_

PRUEBA	CRITERIO DE ACEPTACIÓN.	RESULTADOS		
Aspecto de la muestra	Informativo (Característico del producto)			
% Humedad	Informativo (Característico del producto)			
Densidad Aparente	Informativo (Característico del producto)			
Densidad Compactada	Informativo (Característico del producto)			
% de Compresibilidad	Informativo (Característico del producto)			
Velocidad de flujo	Informativo (Característico del producto)			
Distribución de tamaño de partícula (Tamizado por Mallas)	Informativo (Característico del producto)	<b>No. Malla</b>	<b>% Retenido</b>	<b>% Ret. Acumulado</b>
		20		
		40		
		60		
		80		
		100		
		150		
		200		
		BASE		

Realizado por / Fecha: \_\_\_\_\_

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

## REPORTE DE RESULTADOS

**Fase Proceso: Compresión**

**Producto: "Medicamento" tabletas**

**Número de lote:** \_\_\_\_\_

PRUEBA	CRITERIO DE ACEPTACIÓN	RESULTADOS
Apariencia	Tabletas redondas, planas, de color blanco, con ambas caras lisas.	
Peso	Promedio: 325 mg Intervalo: 309 – 341 mg / tableta	
Dureza	Intervalo: 4.0 – 8.0 Kp	
% Friabilidad	No más del 1 %	
Tiempo de desintegración	Máximo 20 minutos	
Espesor	Informativo	
Ensayo del Ingrediente Activo	90.0 – 110.0 % de la cantidad indicada en marbete	
Uniformidad de Contenido (Ingrediente Activo)	90.0 – 110.0% (promedio) 85.0 – 115.0 % (valor bajo-valor alto) DER ≤ 6.0%	
% de Disolución (Ingrediente Activo)	Q = 75 %	

Realizado por / fecha: \_\_\_\_\_

Verificado por/ fecha: \_\_\_\_\_

## **SECCIÓN XIX. ANEXOS**

### **ANEXO 1D**

#### **REPORTE DE DESVIACIONES EN LA VALIDACIÓN**

## REPORTE DE DESVIACIONES EN LA VALIDACIÓN

Producto: "Medicamento" tabletas

Número de lote: \_\_\_\_\_

**DESCRIPCIÓN DE LAS FALLAS PRESENTADAS DURANTE LA VALIDACIÓN:**

**ACCIONES A SEGUIR PARA CORREGIR LAS FALLAS DURANTE LA VALIDACIÓN:**

**EVALUACIÓN DE LAS CORRECCIONES A LAS FALLAS DURANTE LA VALIDACIÓN:**

REALIZÓ: \_\_\_\_\_

FECHA: \_\_\_\_\_

VERIFICÓ: \_\_\_\_\_

FECHA: \_\_\_\_\_

**FIRMAS DE APROBACIÓN:**

DEPARTAMENTO	FIRMA	FECHA
Producción		
Control de Calidad		
Recursos Técnicos		
Aseguramiento de la Calidad		

## **CAPITULO 5**

### **REPORTE DE VALIDACIÓN DEL PROCESO DE FABRICACIÓN**

## **5. REPORTE DE VALIDACIÓN DE PROCESO DE FABRICACIÓN.**

### **5.1 Partes de reporte de Validación**

La validación del Proceso de fabricación se debe correr conforme al protocolo de validación de proceso. Los resultados obtenidos se descargan en el protocolo de validación.

Con la información recolectada en la Validación de Proceso se elabora el reporte de validación, el cual es un documento que resume de una manera concisa y sistemática la evidencia obtenida del proceso de fabricación. El reporte de validación debe incluir los siguientes puntos:

- 1 Índice.
- 2 Abreviaturas.
- 3 Introducción.
- 4 Resumen de la validación.
- 5 Criterios de aceptación.
- 6 Mantenimiento del estado de validación.
- 7 Análisis estadístico.
- 8 Muestreo.
- 9 Resultados.
- 10 Análisis de resultados.
- 11 Conclusiones.
- 12 Recomendaciones.
- 13 Fallas y desviaciones durante la validación.
- 14 Dictamen.
- 15 Bibliografía.

#### **Índice:**

Como su nombre lo indica en el se numera el contenido del reporte de validación.

#### **Abreviaturas:**

Descripción de las siglas y términos que se emplean en el reporte de validación.



### Introducción.

En ella se da una breve descripción del panorama general de la validación realizada, en ella se incluyen las fechas de fabricación, y los números de lote de los lotes de validación.

### Resumen de la validación.

En el se plasma una síntesis de los aspectos técnicos más relevantes durante la aplicación del protocolo de validación.

### Criterios de aceptación.

En este apartado se incluyen los parámetros para la evaluación de los resultados obtenidos conforme al protocolo de validación de proceso.

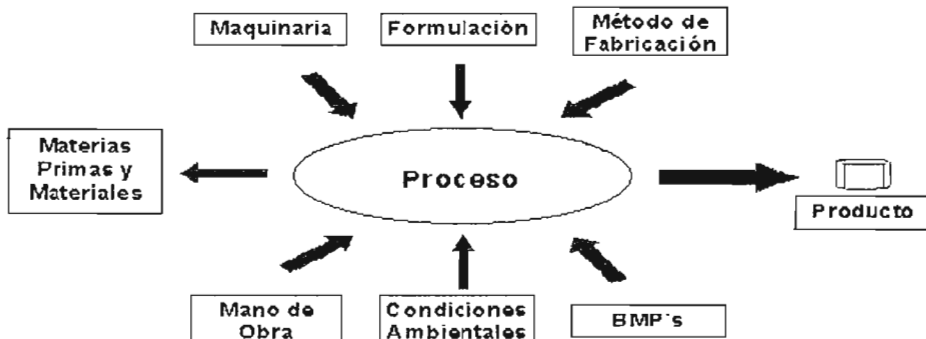
### Mantenimiento del estado de validación.

En el se enumeran las causas que "rompen" el estado de validación, así como la vigencia de los estudios de validación.

### Análisis estadístico.

Los resultados que arroja una validación de procesos necesitan pasar por un tratamiento estadístico para facilitar su interpretación.

Un proceso de fabricación es un conjunto de equipos, materiales, personas y métodos de trabajo que genera un producto fabricado.



Para analizar el comportamiento del proceso, se toman muestras de producto de acuerdo al protocolo de validación y se realizan análisis para determinar el valor de los atributos de calidad seleccionados previamente. En los medicamentos existen diferentes características de calidad tanto físicas como químicas que se pueden evaluar (validar), todos los parámetros de proceso y producto terminados nos permiten lograr que el producto en cuestión proporcione la dosis deseada y que esta se encuentre biodisponible.

Desde el punto de vista del control estadístico, en el protocolo de validación se incluyen las etapas de muestreo de acuerdo al proceso de fabricación.



Cualquier modificación en las condiciones del proceso (Modificación en el equipo, cambio de materias primas, etc.) conceptualmente debe considerarse como que se trata de otro proceso, diferente del inicial (En este caso habría que revalidar).

Para la validación del proceso de fabricación de tabletas elaboradas por granulación vía húmeda, las dos características determinantes para liberar el producto final son la uniformidad de contenido, la variación de peso y la disolución.

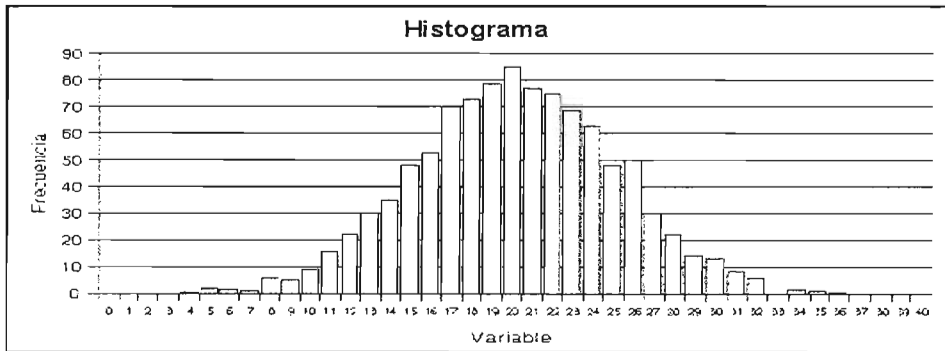
Al realizar una sucesión de mediciones de la característica de calidad sobre muestras del producto fabricado, encontramos que los valores fluctúan alrededor de un valor central. Esto es lo que se conoce como fluctuación natural del proceso. Esta variación de la característica de calidad medida se debe a un conjunto muy grande de causas que afectan el proceso, cuyo efecto individual es pequeño y que actúan en forma aleatoria. La fluctuación natural es inherente al proceso y no puede eliminarse, sólo puede controlarse.

La fluctuación natural de un proceso puede cuantificarse a través de la desviación estándar del mismo, con la cual es posible calcular los Límites de Tolerancia Natural del proceso. Estos límites dependen del proceso y de las variables no controlables del mismo. Generalmente se toma un rango para la fluctuación natural de 6 sigmas, suponiendo que la distribución se comporta de manera normal.

Para la potencia del ingrediente activo, así como la variación de peso para formas farmacéuticas sólidas, en nuestro país, los límites se encuentran en las monografías vigentes de la FEUM. Estos límites constituyen un requisito a cumplir para la liberación producto y no deben confundirse en ningún caso con los Límites de Tolerancia Natural del proceso.

La Capacidad de un proceso es la habilidad para generar un producto que cumpla con especificaciones determinadas de calidad.

Para analizar la capacidad del proceso en primera instancia se debe determinar si el proceso presenta o no una distribución normal. Esto se puede hacer con la ayuda de un histograma de frecuencias.



Al elaborar el histograma de frecuencias, si de primera intención notamos un sesgo marcado en la distribución y esta se comporta alejada de una distribución normal el proceso no tiene capacidad.

De lo contrario se procede a evaluar los índices de capacidad del proceso. Para cuantificar la Capacidad de Proceso se utilizan coeficientes que permiten comparar el rango de especificaciones con la fluctuación natural del proceso. Uno de ellos es el índice de capacidad de proceso Cp, que se define de la siguiente manera:

$$C_p = \frac{(LSE-LIE)}{6 \cdot \sigma}$$

donde:

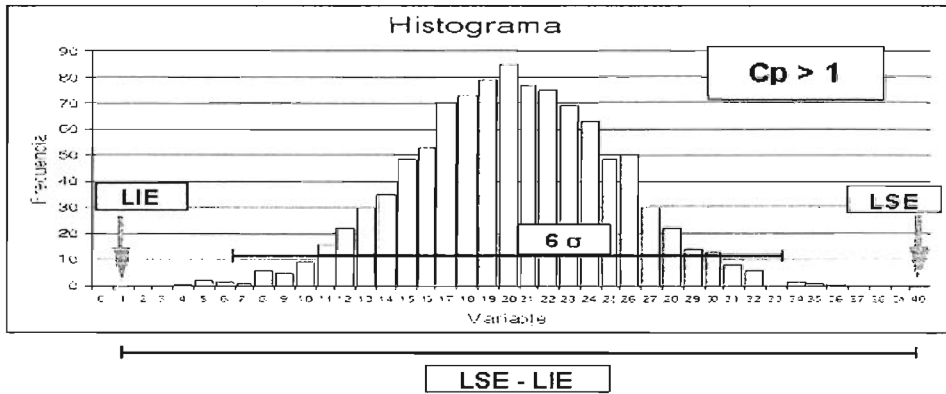
LSE = Límite Superior de Especificación

LIE = Límite Inferior de Especificación

$$C_p = \frac{\text{Variación tolerada}}{\text{Variación real}}$$

Representando en las abscisas los Límites de Especificación del producto, se puede ver de manera gráfica si el proceso tiene habilidad (Capacidad) para fabricar el producto.

Si el proceso tiene capacidad para fabricar el producto, entonces  $C_p > 1$ . En general se exige  $C_p > 1.30$  para mayor seguridad.

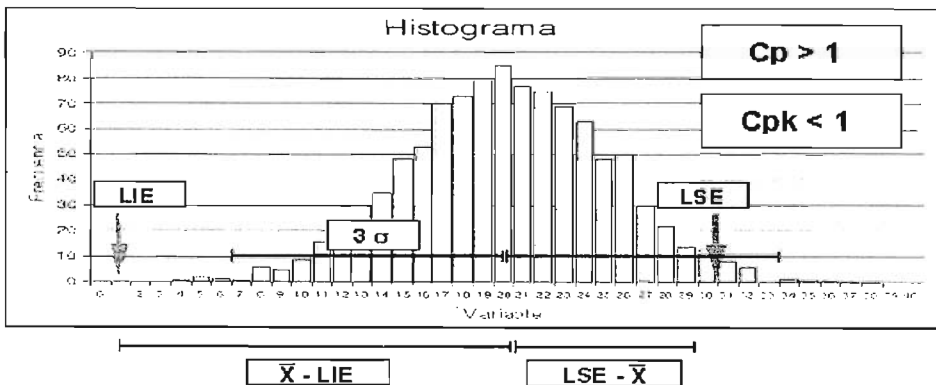


El  $C_p$  tiene la desventaja de que no toma en cuenta lo centrado que está el proceso. Cuando esto no ocurre se emplea el  $C_{pk}$ , el cual evalúa la capacidad del proceso para cumplir con las especificaciones superior e inferior, se define de la siguiente manera:

$$C_{pk} = \frac{\Delta}{3 \cdot \sigma}$$

donde:

$\Delta$  = Valor menor entre  $(LSE - \bar{X})$  y  $(\bar{X} - LIE)$



En la grafica se observa que una buena parte de la respuesta de salida se encuentra por arriba del Límite Superior de Especificación (LSE). Aún así, resulta

$C_p > 1$ , indicando erróneamente que el proceso tiene capacidad suficiente. En este caso se debe usar el segundo índice que muestra claramente que el proceso no tiene capacidad suficiente ( $C_{pk} < 1$ ), tal como se puede observar en el gráfico.

El uso de un histograma para analizar la capacidad de un proceso tiene la ventaja de que se puede apreciar la forma de la distribución, con lo cual se puede confirmar o rechazar la hipótesis de que la misma es normal. Pero una desventaja es que no se puede detectar la presencia de patrones no aleatorios, con lo cual no es posible confirmar o rechazar la hipótesis de que el proceso está bajo control estadístico. Si el proceso no está bajo control estadístico, los resultados del análisis de la capacidad de proceso no serán válidos y pueden llevar a conclusiones equivocadas en los resultados del estudio de validación.

Otra manera de analizar la capacidad de un proceso es por medio de las Gráficas de Control de Proceso.

El objetivo básico de una carta de control es observar y analizar con datos estadísticos la variabilidad y el comportamiento de un proceso a través del tiempo. Esto permite distinguir entre variaciones por causa común y natural, lo que ayuda caracterizar el funcionamiento del proceso y a decidir las mejores opciones de control y mejora a partir de los resultados de validación.

Existen dos tipos generales de graficas de control: para variable y para atributos. Las cartas de control para variables se aplican a características de calidad de tipo continuo, que intuitivamente son las que requieren de un instrumento de medición (potencia del activo, variación de peso, disolución, desintegración, dureza, friabilidad y grosor). Las cartas de control para variables más usadas son:

X (Promedio)  
R (Rangos)  
S (de desviación estándar)  
X (de medias individuales)

Estas formas distintivas de llamarle a una carta de control se deben al tipo de estadística.

Existen muchas características de calidad que no son medidas con un instrumento en una escala continua o por lo menos en una escala numérica (Apariencia del polvo, apariencia de las tabletas, color y ausencia de desprendimientos). En estos caso el producto o proceso se juzga conforme o no conforme dependiendo de si posee atributos; O si al producto también se le pudiesen contar el número de defectos o no conformidades que tiene. La variabilidad y tendencia de estas características de calidad de tipo discreto deben analizarse a través de cartas de control para atributos.

Cabe señalar que para los resultados por atributos, en los cuales se cuenta con un número reducido de determinaciones, en ocasiones es mejor emplear el uso de cuadros comparativos, ya que estos representan adecuadamente los resultados y requieren un menor tiempo en su elaboración.

El uso de gráficos de control exige necesariamente tener al proceso bajo control estadístico, para esto, lo primero que debe quedar claro es que los límites de control de un proceso no son las especificaciones o tolerancias para el proceso, por el contrario, se calculan través de la variación estadística que se representa en la carta de control.

Se puede emplear la desviación estándar utilizada para calcular los Límites de Control, para calcular con ella los índices de capacidad de proceso  $C_p$  o  $C_{pk}$ . Una aclaración importante es que: si se utiliza por error la desviación estándar entre subgrupos para calcular estos índices, se obtendrán valores más altos que los que corresponden a la verdadera capacidad del proceso.

Una forma sencilla y usual de calcular los límites de control de proceso se obtiene a partir de la media y la desviación estándar, que para el caso de los datos que se distribuyen de manera normal. Es decir: con media  $\mu$ , con una desviación estándar  $\sigma$  y bajo condiciones de control estadístico, se tiene que entre  $\mu - 3\sigma$  y  $\mu + 3\sigma$  se encuentra el 99.73 % de los posibles resultados.

### **Muestreo.**

En este punto se hace una descripción minuciosa de muestreo realizado durante la validación del proceso de fabricación, con el fin de identificar correctamente los resultados obtenidos y la posible inferencia del muestreo sobre estos. El esquema de muestreo debe estar diseñado de acuerdo a los puntos críticos del proceso. Como ejemplo, en el caso de la operación unitaria de mezclado, se puede ver que los puntos de toma de muestra se asignan de acuerdo a la constitución física del mezclador, para tratar de obtener una descripción global del desempeño del proceso.

### **Resultados.**

Como su nombre lo indica en este apartado se incluyen los resultados ordenados de una manera sistemática, para su posterior análisis estadístico. También se puede incluir una lista con las observaciones encontradas durante la validación del proceso.

### **Análisis de resultados.**

En el se incluyen los tratamientos estadísticos a los resultados de validación con el fin de encontrar tendencias que representen el comportamiento de los datos de control de proceso, así como la realización de las gráficas y tablas de datos que sean necesarias.

### **Conclusiones.**

En las conclusiones se sintetiza la evidencia documentada del comportamiento del proceso en validación. Es decir, se interpreta y captura de manera textual la información arrojada del análisis de resultados, para con ella realizar el cierre del reporte de validación.

### **Recomendaciones**

Es un resumen de los cambios realizados al proceso de manufactura durante la validación del proceso, con el fin de optimizar el desempeño del mismo.

Nota: cualquier cambio realizado, a su vez se debe notificar a la secretaria de Salud.

### **Fallas y desviaciones**

El hecho de realizar un estudio de validación no necesariamente significa que se obtendrán resultados exitosos. De encontrarse una desviación crítica al proceso de fabricación debe de documentar, suspender la validación y reanudarla hasta que se halla corregido el problema.

### **Hoja de firmas con dictamen de validación.**

Es el certificado que del estado de validación del proceso y debe estar firmado por todas las instancias involucradas en la revisión de reporte de validación. Cabe señalar que con el se avalan los estudios de validación, por el personal de las diversas áreas involucradas en su revisión.

A continuación se presenta un ejemplo de dictamen de validación, e de acuerdo a la estructura del organigrama propuesto.

### 6.1 Dictamen de validación:

Basándose en la evidencia documentada que se obtuvo durante la validación del proceso de fabricación. El proceso de Fabricación del “Medicamento” tabletas se considera Validado bajo los criterios de aceptación establecidos en el correspondiente protocolo de validación.

#### Elaboración:

NOMBRE	DEPARTAMENTO	RÚBRICA	FECHA
	Validación		

#### Revisión:

NOMBRE	DEPARTAMENTO	RÚBRICA	FECHA
	Producción		
	Aseguramiento de la Calidad		
	Validación		

#### Aprobación:

NOMBRE	DEPARTAMENTO	RÚBRICA	FECHA
	Gerente de Producción		
	Gerente de Aseguramiento de la Calidad		
	Gerente de Recursos Técnicos		

#### Autorización:

NOMBRE	DEPARTAMENTO	RÚBRICA	FECHA
	Responsable Sanitario		



Finalmente se citan las referencias bibliográficas de las cuales se obtuvo información para la elaboración del reporte de Validación de Proceso.

El reporte de validación debe resguardarse en un expediente, en el cual se acompaña por reproducciones autorizadas de la siguiente información:

- Prerrequisitos para realizar una validación de procesos incluyen pero no están limitados a lo siguiente:
- Protocolo de Fabricación y PNO's aplicables aprobados.
- Identificación de Parámetros Críticos de Proceso.
- Calificación de equipos, (incluyendo equipo de laboratorio), áreas, servicios y sistemas (incluyendo sistemas computarizados). Una verificación de que todo el equipo relacionado con el proceso está calificado se debe incluir en el protocolo.
- Procesos de soporte que pueden afectar la validación del proceso por ejemplo limpieza de equipo, filtración, inspección y esterilización, deben calificarse o validarse al inicio de la validación y terminados antes de la liberación del producto.
- Las especificaciones para producto terminado, granel, materias primas y materiales de empaque deben estar aprobadas.
- Calibración de instrumentos críticos.
- Métodos de prueba validados.
- El personal que participará en actividades de validación debe estar capacitado.
- Los "registros" arrojados por los equipos de análisis físicos y químicos, para todas las pruebas que sea posible.

## **CAPITULO 6**

## **CONCLUSIONES**

## 6. CONCLUSIONES.

El objetivo general de esta tesis fue desarrollar una guía técnica para la validación de un proceso de fabricación de tabletas elaboradas por granulación vía húmeda.

Para ello se planteo un proceso teórico de un producto mono fármaco, fabricado por granulación vía húmeda, dentro de una organización de tamaño mediano. Comentando a detalle los prerequisites mínimos que se deben cubrir previos a la validación, los cuales sirven de base para elaborar el protocolo de validación de proceso de fabricación.

Se presento una propuesta de formato para realizar el protocolo de validación de proceso de fabricación, en esta se describe de una manera sistemática las pruebas a realizar, tanto en el control de procesos como en las pruebas físicas y químicas. En la cual se destaca la importancia de los esquemas de muestreo, así como la identificación de los parámetros críticos del proceso.

Para el presente protocolo se describe un muestreo representativo a lo largo de todo el proceso de fabricación, desde los materiales hasta la etapa de compresión, basados en el protocolo de fabricación del producto.

Para la propuesta de protocolo de validación se delimitaron los prerequisites previos a cumplir, destacando la importancia de los mismos sobre la validación del proceso.

Se debe tomar en cuenta que durante la ejecución de la validación, debe retarse al proceso para detectar si es robusto o no, sometiéndolo a variaciones controladas de los parámetros críticos del proceso, manejados a lo largo del tiempo, para ver si el proceso se comporta consistentemente. Es decir, manteniendo sus características de calidad dentro de los límites establecidos. Ya que de esta manera garantizamos que durante la producción normal, el proceso será lo suficientemente robusto y absorberá cualquier variación que pueda haber sin verse afectada la calidad del producto.

Es importante sacar el mayor provecho de los resultados de validación, analizando los valores obtenidos punto por punto. Con este fin se plantea un formato para coleccionar, capturar y analizar los resultados de la validación del proceso de fabricación.

Cumpliendo con la definición de validación, en una validación de procesos lo que buscamos es coleccionar evidencia de que el proceso se comporta consistentemente, para lo cual nos resulta muy útil un tratamiento estadístico de los datos. Las pruebas estadísticas propuestas para el análisis de los resultados de uniformidad de contenido y variación de peso; si bien no son un requisito obligatorio de carácter regulatorio para la validación de un proceso, resultan herramientas útiles para verificar el comportamiento y consistencia de los datos obtenidos. Su interpretación es relativamente sencilla y resultan de gran ayuda, por lo que se recomienda emplearlas durante los estudios de validación.

De igual importancia resulta la elaboración del expediente de la validación, este documento contiene la información coleccionada del protocolo de validación, los datos capturados en el reporte de validación y los documentos que avalan el cumplimiento de los prerrequisitos previos a la validación.

En esta tesis se plantea un formato de uso general, ya que los planes de muestreo y las pruebas sugeridas pueden ser tan exhaustivos como lo exigentes sean los requerimientos de cada organización. El esquema general planteado en esta tesis, si bien no es absoluto, es lo suficientemente conciso y flexible para emplearse para cualquier proceso de fabricación de tabletas, sin importar por cualquiera de los tres métodos se elaboren. Aun más, con las modificaciones adecuadas en las operaciones unitarias, los equipos y procedimientos normalizados de operación, se puede extrapolar a algún otro proceso de fabricación farmacéutico no aséptico.

**ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA**

## BIBLIOGRAFÍA

## Bibliografía

Alpizar Ramos Maria del Socorro  
Formas Farmacéuticas sólidas.  
Facultad de Química UNAM  
2004.  
Pp. 13-20, 41-62

Alfonso R. Gennaro et al.  
Rémington Farmacia  
Tomo 1. 20ª edición  
Editorial Panamericana 2003.  
Pp 794-814, 996-1027.

Humberto Gutiérrez Pulido.  
Control Estadístico de Calidad y Seis Sigma.  
McGraw-Hill Interamericana.  
2004.  
Pp 24-48 122-154

David Gardeton.  
Pharmaceutical Process Engineering.  
Anthony T. Hickey.  
Marcel Dekker, Inc. New York Base.  
66-78  
79-109  
128-138  
174-227

Ira R. Barry y Robert A. Nash.  
Pharmaceutical Process Validation.  
Second Edition, revised and Expanded.  
Marcel Dekker Inc.  
New York.  
Pp 227-247, 351-368, 573-585, 587-596.

Gilbert S. Banker  
Chistopher T. Rhodes.  
Modern Pharmaceutics.  
Third Edition Reviser and Expanded.  
Marcel Dekker Inc.  
New York.  
1996.  
Pp 333-374.

Herbert A. Liberman.  
Leon Lanchman.  
Joseph B. Schwartz.  
Pharmaceutical Dosage Forms:  
Tablets Volume 1 y 2.  
Second Edition, Revised and Expandedes.  
Pp 131-190, 245-315.

Frederick J. Carleton.  
James P. Agalloco.  
Validation of Aseptic Pharmaceutical Processes.  
Marcel Dekker Inc.  
New York.  
1986.  
Pp 17-27.

James Swarbrick  
James C. Boylan.  
Encyclopedia of Pharmaceutical Technology. V3.  
Second Edition.  
Marcel Dekker Inc.  
New York Basel.  
2002.