



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE QUÍMICA**

**VALIDACIÓN DEL PROCESO DE MEZCLADO EN LA
FABRICACIÓN DE TABLETAS DE VITAMINA C**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA**

PRESENTA

JUANA LAURA CALVA DÁVILA





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Jurado asignado:

Presidente	Prof. Ernesto Pérez Santana
Vocal	Prof. María del Socorro Alpizar Ramos
Secretario	Prof. José Jesús Alvarado Pérez
1er. Suplente	Prof. Eduardo Flores Palomino
2º. Suplente	Prof. Iván Alejandro Franco Gómez

Sitio en donde se desarrolló el tema:

Laboratorio de Tecnología Farmacéutica, Ciudad Universitaria.

Asesora:

M. en F. María del Socorro Alpizar Ramos

Sustentante:

Juana Laura Calva Dávila

A mi mamá:

Por apoyarme de forma
incondicional en todos los
momentos de mi vida,
por alentarme a continuar,
por ser mi mejor amiga y
sobre todo, por ser mi mamá.
Te amo.

A mis hermanas:

Nancy: Por tener siempre la
frase correcta para cada situación.

Karen: Por tu empatía, comprensión
y alegría por la vida.

Mary Fer: Por ser la luz de nuestras vidas.



A la UNAM:

Porque un día soñé con ser
Universitaria y me dio la
oportunidad de serlo,
de crecer como persona y como
profesional orgullosamente UNAM.

A la M. en F. Socorro Alpizar:

Por su dedicación, paciencia,
motivación y apoyo en la
realización de esta tesis.
Por haber compartido sus
conocimientos con amor en las aulas.
Gracias por todo Maestra,
la admiro y la quiero.

Al H. Jurado:

Por el tiempo dedicado
a la revisión de esta tesis.

	Página
I. Objetivo.....	1
II. Introducción.....	3
III. Generalidades.....	6
3.1 Concepto de validación.....	8
3.2 Etapas de la validación.....	12
3.3 Documentación.....	14
3.4 Regulaciones de CGMP para productos farmacéuticos terminados....	15
3.5 Tabletas.....	16
3.6 Molienda.....	22
3.7 Tamizado.....	25
3.8 Granulación.....	28
IV. Mezclado.....	39
V. Protocolo de validación.....	46
VI. Resultados.....	63
VII. Análisis de resultados.....	65
VIII. Conclusiones.....	68
IX. Bibliografía.....	70

CAPÍTULO I OBJETIVO

- Contar con evidencia documentada de que el proceso de mezclado en la fabricación de tabletas de Vitamina C es consistente.

CAPÍTULO II INTRODUCCIÓN

¿Cómo podemos demostrar que el equipo es adecuado y que los procedimientos darán como resultado los productos con las especificaciones ideales para determinado producto? Esto se logra mediante la validación. Debemos probar científicamente, o si esto no es posible, por lo menos razonablemente de que el equipo y los procesos funcionan de la manera de que están supuestos a hacerlo y que los procedimientos y los controles son adecuados para proporcionar información para todas las fases de producción y control de productos farmacéuticos.

La validación, ayuda a asegurar la producción de una calidad consistente del producto. Un proceso validado es un proceso consistente. El proceso debe estar siempre bajo control estricto, control validado y por lo tanto es virtualmente idéntico cada vez que se usa. Lo mismo sucede con el producto resultante de este proceso.

Por lo tanto, la validación es definida como el establecimiento de evidencia documentada que asegura que un proceso en específico se comporta de manera consistente y que los productos que se derivan de dicho proceso cumplen con especificaciones y atributos de calidad predeterminados.

De acuerdo con la FDA, asegurar la calidad de un producto es derivado de una cuidadosa y sistemática atención a un número de factores, incluyendo selección de componentes y materiales, diseño adecuado del producto y realizando un control estadístico adecuado del proceso, así como pruebas durante el proceso y en producto terminado.

De este modo, a través de un cuidadoso diseño, calificación y validación del proceso y control de sistemas se establece un alto grado de confianza sobre que las unidades manufacturadas individualmente en un lote o sucesión de lotes cumplen con las especificaciones establecidas.

La validación es necesaria ya que una prueba realizada al producto no es suficiente para evaluar su calidad. Simplemente, exponer al producto a una prueba no es suficiente para definir totalmente la calidad del medicamento, su seguridad y eficacia.

Validar el cumplimiento de las especificaciones durante el proceso hará que tales características sean consistentes con las especificaciones finales del producto y esto será

derivado de un proceso promedio aceptado previamente y de la variabilidad estimada del proceso, la cual es posible determinar con la aplicación de procedimientos estadísticos apropiados.

La experiencia indica que el proceso de validación hace a un proceso más eficiente, el cual produce menos rechazos, desperdicios, eliminación de tiempos muertos, etc. Aunque satisfacer a las oficinas gubernamentales es importante, la principal razón para validar es asegurar la calidad del producto y reducir costos.

En el presente trabajo de tesis se realizó la validación del proceso de mezclado empleado en la fabricación de tabletas de vitamina C, de manera que se establezca evidencia documentada de que el proceso cumple en forma consistente las especificaciones indicadas.

Se elaboró un protocolo de validación, fabricando cuatro lotes de prueba, cada lote fue muestreado de acuerdo a los puntos que se determinaron como críticos y el que se denominó como ideal, entendiéndose como críticos aquellos en los cuales se consideró que podría llevarse a cabo un mezclado poco satisfactorio ya que son puntos en donde el polvo presenta adherencia excesiva en los listones y como punto ideal aquel en donde se consideró que el mezclado podría llevarse a cabo de forma más uniforme.

Para determinar si el proceso seguido en la fabricación de tabletas de vitamina C proporciona una mezcla uniforme de los componentes, a cada una de las muestras obtenidas les fue determinado el contenido de principio activo mediante un método volumétrico presente en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.

CAPÍTULO III GENERALIDADES

Un fabricante debe evaluar todos los factores que afectan la calidad de producto diseñando y emprendiendo un estudio de validación de proceso. Estos factores pueden variar entre productos diferentes y tecnologías de la fabricación y pueden incluir, por ejemplo, especificaciones de componentes, sistemas de manejo de aire y agua, controles ambientales, funciones de equipo, y operaciones de control de procedimiento.

Durante la fase de investigación y desarrollo (R* D), el producto deseado debe ser definido con cuidado en términos de sus características, tanto físicas, químicas y características de funcionamiento. Es importante traducir las características del producto en sus especificaciones como una base para la descripción y el control del producto.

La documentación de cambios hechos durante el desarrollo proporciona la capacidad de trazabilidad que más tarde puede ser usada para encontrar soluciones a futuros problemas.

El empleo final del producto debe ser un factor de determinación en el desarrollo de producto así como sus características y especificaciones. Todos los aspectos pertinentes del producto que hacen impacto en la seguridad y la eficacia deben ser considerados. Estos aspectos incluyen el funcionamiento, la fiabilidad y la estabilidad. Los intervalos aceptables o límites deben ser establecidos para cada característica para establecer variaciones aceptables. La validez de la aceptación de las especificaciones debe ser verificada por pruebas y retos del producto con base científica durante el desarrollo inicial y la fase de producción. Una vez que una especificación es demostrada como aceptable es importante que cualquier cambio a la especificación sea hecho conforme a un control de cambios documentado.

CONCEPTO DE VALIDACIÓN

La validación es definida por la FDA como: “El establecimiento de evidencia documentada la cual asegura que un proceso en específico producirá de manera consistente un producto con especificaciones y atributos de calidad predeterminados.”

De acuerdo con la FDA, el aseguramiento de la calidad del producto es derivado de la atención a un número importante de factores, incluyendo: la selección de componentes y materiales de calidad, productos adecuados y diseño del proceso, además de un control estadístico del proceso hasta las pruebas al producto final. Asimismo, a través de la calificación y validación tanto del proceso como sus sistemas de control, se obtiene un alto grado de confianza de que los productos individuales dan a un lote o varios lotes ciertas especificaciones que los harán aceptables.

De acuerdo con la FDA (Current Good Manufacturing Practies [CGMPs]) en su CFR 21- 211.110 “ El control de procedimientos debe establecer un monitor de producción y validar el desarrollo de el proceso de manufactura responsable de la variabilidad en las características del producto final.”

Los procedimientos de control de calidad para productos terminados, comprenden tres pasos básicos:

1. Establecimiento de especificaciones y características de desempeño.
2. Selección de una metodología adecuada, equipo e instrumentación para asegurar las pruebas del producto con especificaciones conocidas.
3. Probar el producto final, usando métodos analíticos y de prueba validados para asegurar que el producto cumple con las especificaciones preestablecidas.

Con el surgimiento del concepto de validación de los procesos farmacéuticos, los siguientes cuatro pasos han sido añadidos:

4. Calificación y validación de las instalaciones del proceso y su equipo
5. Calificación y validación del proceso de manufactura a través de principios adecuados.
6. Auditar, monitorear, muestrear o cambiar detalles en el proceso para confirmar el cumplimiento de las especificaciones del producto durante y al final del proceso.
7. Recalificación y revalidación cuando exista un cambio significativo en el producto o en su manufactura.

Hay tres razones por las cuales la industria farmacéutica se interesa en que sus procesos se comporten de manera consistente:

- Regulaciones Gubernamentales
- Aseguramiento de Calidad y
- Reducción de costos.

La validación se clasifica en:

- Prospectiva
- Retrospectiva
- Concurrente

Validación prospectiva. Se aplica sobre un nuevo producto e involucra una fase experimental, se realiza en conjunto con el desarrollo de nuevos productos y procesos, se hace antes de una fabricación. La validación prospectiva de un proceso de fabricación significa controlar el proceso de fabricación con un mayor número de muestras y ensayos de los productos en cada una de las operaciones fundamentales o críticas en el proceso

Validación retrospectiva. Consiste en establecer evidencia documentada de la calidad de un producto o proceso basándose en la evaluación de datos históricos acumulados, siempre y cuando no se hayan modificado los procedimientos, los equipos de manufactura, tamaño del lote y características de las sustancias empleadas.

Validación concurrente. Es el establecimiento de evidencia documentada de que un proceso cumple con su propósito, basados en la información de procesos que se encuentran en marcha, en el cual se ha realizado alguna variación.

Para efectos de la validación se considera:

- Realizar el monitoreo del proceso en las variables críticas que demuestre que el proceso está bajo control.
- Tomar datos sobre la marcha del proceso.
- Se requiere como mínimo tres lotes.

Componentes de la validación. El proceso de validación requiere de la calificación de cada elemento importante del proceso. La importancia relativa de un elemento puede variar de proceso a proceso. Algunos de los elementos considerados en un proceso de validación son:

- Métodos analíticos
- Calibración del instrumento
- Sistemas críticos de soporte
- Calificación del operador
- Materia prima y material de empaque
- Equipo
- Calificación de áreas de manufactura
- Diseño del producto

Métodos analíticos. Son usados para determinar la pureza del ingrediente activo, niveles de impurezas o degradación de productos, etc. La calificación de estos requiere la demostración de una apropiada precisión, exactitud, especificidad, sensibilidad y robustez del método. Los criterios de aceptación dependen del propósito del método.

Calibración del instrumento. En los procesos farmacéuticos se usan muchos dispositivos de medición en el control de procesos, por lo cual se deben calibrar dichos dispositivos para asegurar la trazabilidad de las lecturas.

Sistemas de soporte críticos. Un sistema de soporte es un sistema general que la planta necesita para la operación diaria, esto incluye: aire, corriente eléctrica, agua, entre otros. Es decir, estos sistemas están implicados en la calidad del producto final.

Calificación del operador. La operación es el componente más importante en un proceso. Por lo que la calificación del operador por entrenamiento y experiencia es absolutamente esencial para el éxito de todo el programa de validación. La calificación del operador es tratada en muchos aspectos del trabajo- técnico, supervisión, productividad, manejos de las buenas prácticas de manufactura, etc. Es importante enfatizar en el programa de entrenamiento que no se deben hacer cambios en un proceso validado sin considerar las consecuencias del cambio.

Materia prima y material de empaque. La calificación de materiales involucra el establecimiento de las especificaciones para todos los parámetros críticos de estos materiales. Estas especificaciones pueden ser establecidas en función del uso final del producto.

Equipo. La calificación del equipo empieza con el diseño o proceso de selección, seguido por la instalación y verificación de las funciones del equipo. La calificación del equipo requiere de un desarrollo de procedimientos escritos que describan el modo de operación del equipo, el desarrollo de un programa de mantenimiento preventivo, la validación de procedimientos de limpieza y el entrenamiento del personal que use o supervise el uso del equipo.

Calificación de áreas de manufactura. Para cada tipo de forma farmacéutica existen distintas áreas de manufactura que necesitan ser calificadas para completar el proceso de validación.

Diseño del producto. El diseño del producto consiste en la formulación, sistema de almacenaje y liberación, el procedimiento de manufactura básica, especificaciones de control de calidad y metodología. Cronológicamente, el diseño del producto es el primer componente de la validación que será estudiado.

El propósito de la validación es identificar los parámetros críticos del proceso, estableciendo un intervalo aceptable para estos parámetros, y proveer de un modo de control para ellos. Sin un control en proceso, el trabajo de validación carece de sentido.

ETAPAS DE LA VALIDACIÓN.

CALIFICACIÓN DE DISEÑO (DQ)

Es la evidencia documentada de que en diseño se incluyeron factores que servirán de apoyo para las etapas posteriores de la validación. En el protocolo de evaluación correspondiente al diseño en proyecto están comprendidos todos los criterios de calidad a cubrir planteados de la manera más objetiva y concreta posible. Una vez que el proyecto quede concluido a nivel de diseño se documentará en el reporte de validación de manera que los requisitos de calidad queden cubiertos en esa etapa.

CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN (IQ)

Es la verificación documentada de que todos los aspectos claves de la instalación están de acuerdo con las recomendaciones del fabricante y corresponde a las especificaciones aprobadas en el diseño.

CALIFICACIÓN DE OPERACIÓN (OQ)

Se verifica que los equipos funcionan de la manera esperada y son capaces de operar satisfactoriamente sobre todo el rango de los parámetros operacionales para los que han sido diseñados. La finalidad es demostrar que el sistema o equipo involucrado opera correctamente una vez que se ha concluido la calificación de instalación.

CALIFICACIÓN DE DESEMPEÑO (PQ)

Es el programa documentado que demuestra la efectividad y reproducibilidad del proceso bajo condiciones normales de operación. Los aspectos incluidos en esta calificación son específicos para cada equipo o proceso.

La validación de procesos proporciona beneficios, tales como:

- Aseguramiento de la calidad del proceso.
- Reducción de costos
- Optimización de procesos
- Aumento de la productividad
- Reducción de rechazos
- Disminución de fallas
- Satisfacción de los requisitos establecidos oficialmente
- Mantenimiento preventivo adecuado
- Incremento en la competitividad
- Personal identificado con los procesos

DOCUMENTACIÓN

La documentación en la validación es una parte fundamental, ya que la validación es contar con evidencia documentada de la calidad de los productos fabricados, el documento clave de la validación es el protocolo de validación, el cual es un plan escrito donde se establece como se conducirá la validación, incluyendo los parámetros de prueba, las características del producto, el equipo de producción y los puntos de decisión sobre los cuales se obtienen resultados aceptables.

La documentación se hace en la orden de producción con las firmas de los operadores y los testigos de que se hizo correctamente.

La documentación es importante debido a que es:

- Evidencia de que el trabajo fue realizado
- Evidencia de que se siguieron los procedimientos
- Ayuda a encontrar el origen de algún problema
- Ayuda a evitar errores y mezclas

La información contenida en la documentación debe ser:

- Permanente
- Legible
- Clara
- Consistente
- Oportuna
- Completa y
- Verdadera.

REGULACIONES DE CGMP PARA PRODUCTOS FARMACEUTICOS TERMINADOS

El proceso de validación se requiere tanto para términos generales como para términos específicos por la Current Good Manufacturing Practice Regulations for Finished Pharmaceuticals en su CFR 21 partes 210 y 211.

Un requerimiento para el proceso de validación está escrito en términos generales en la Sección 211.100—Procedimientos escritos; desviaciones—“Deben estar escritos los procedimientos para la producción y el control en proceso diseñados para asegurar que los productos farmacéuticos tienen la identidad, potencia, calidad y pureza que se dice que poseen”

Un gran número de secciones de las regulaciones de la C GMP indican los requerimientos de la validación en más temas en específico, algunas de estas secciones son:

Sección 211.110. Muestreo y prueba de materiales en proceso y medicamentos.

(a) “...los procedimientos de control deben establecer el monitoreo de la producción y validar el desarrollo de los procesos de manufactura que pueden ser responsables de la variabilidad en las características del material en proceso y del medicamento”

Sección 211.113. Control de Contaminación Microbiológica.

(b) “Los procedimientos escritos adecuados diseñados para la prevención de la contaminación microbiológica de medicamentos estériles, deben establecerse y seguirse. Estos procedimientos deben incluir la validación de cualquier proceso de esterilización”

TABLETAS.

Las tabletas son formas farmacéuticas sólidas que contienen fármacos, con diluyentes adecuados o sin ellos, y que se preparan por métodos de compresión o de moldeado. Los comprimidos siguen siendo una forma farmacéutica popular debido a las ventajas que ofrecen al fabricante y al paciente, al primero, por ejemplo, le ofrecen simplicidad y economía de la preparación, estabilidad y conveniencia para envasar, enviar y dispersar; y al paciente le ofrecen exactitud en la dosis, compactación, facilidad de transporte y facilidad de administración.

Las tabletas se forman por compresión, no contienen cubiertas especiales y consisten de materiales en polvo, cristalinos o granulares, solos o en combinación con aglutinantes, desintegrantes, polímeros de liberación controlada, lubricantes, diluyentes y, en muchos casos, colorantes.

Tabletas recubiertas con azúcar (TRA). Son tabletas compactadas que contienen una cubierta de azúcar que puede ser coloreada y recubre aquellos fármacos que poseen sabor u olor desagradables, y además protege los materiales sensibles a la oxidación.

Tabletas recubiertas por películas (TRP). Son tabletas que están recubiertas por una fina capa o película de un material soluble al agua. Son numerosas las sustancias poliméricas que tienen la propiedad de formar películas. La película de la cubierta les imparte las mismas características generales que la cubierta de azúcar, con la ventaja adicional de que el tiempo que demanda la operación de revestimiento es mucho menor.

Tabletas con cubierta entérica (TCE). Son tabletas recubiertas con sustancias que resisten la disolución en el jugo gástrico, pero se desintegran en el intestino. Estas cubiertas pueden utilizarse en los comprimidos que contienen fármacos que son inactivados o destruidos en el estómago, también se utilizan como un medio para retardar la liberación del fármaco

Tabletas por compresiones múltiples (TCM). Son tabletas en las que se realiza más de un ciclo de compresión.

Tabletas en capas o estratificadas. Se preparan comprimiendo una granulación adicional sobre otra previamente comprimida. La operación puede repetirse para producir comprimidos múltiples de 2 ó 3 capas

Tabletas con cubierta compactada. También se denominan con cubierta seca y son preparados con comprimidos previamente prensados en una máquina especial, aplicando otra capa de granulación alrededor de las tabletas preformadas. Tienen todas las ventajas de las tabletas por compresión y además conservan los atributos de las tabletas recubiertas con azúcar para enmascarar el sabor del fármaco que se encuentra en el núcleo.

Tabletas de liberación controlada. Las tabletas por compresión pueden ser formuladas de modo que liberen el fármaco lentamente durante un período prolongado. Estas tabletas pueden ser clasificadas en tres tipos:

- a) Las que responden a alguna condición fisiológica liberando al fármaco, como los de cubierta entérica.
- b) Aquellos que liberan al fármaco de forma controlada, relativamente estable.
- c) Los que combinan mecanismos para liberar “pulsos” de fármaco, como las tabletas de acción repetida.

Tabletas para disolver. Las tabletas utilizadas en la preparación de soluciones o para impartirles características dadas a la soluciones deben rotularse para indicar que no han sido elaborados para ser ingeridos.

Tabletas efervescentes. Además del fármaco contienen bicarbonato de sodio y un ácido orgánico, como el tartárico o el cítrico. En presencia de agua esos aditivos reaccionan liberando dióxido de carbono, que actúa como un desintegrador y produce efervescencia. Excepto por las pequeñas cantidades de lubricante presentes, las tabletas efervescentes son solubles.

Tabletas bucales o sublinguales. Son pequeñas, aplanadas y ovales. Las destinadas a la administración oral, una vez en la boca se deshacen o se disuelven lentamente; han sido formuladas y comprimidas con una presión suficiente, como para que la tableta sea dura

Tabletas moldeadas o tabletas trituradas (CT)

Las tabletas trituradas se elaboran con material húmedo, utilizando un molde triturador que le otorga la forma de las secciones de corte de un cilindro, Tales tabletas deben ser completa y rápidamente solubles. El problema más común en la fabricación de estas tabletas es la dificultad para encontrar un lubricante que sea completamente soluble en agua.

Tabletas de dispensación (CD). Estas tabletas proporcionan una cantidad conveniente de fármaco potente que se puede incorporar con facilidad en los polvos y en los líquidos, evitando así la necesidad de pesar cantidades pequeñas. También han sido convenientes para los compuestos extemporáneos y nunca deben venderse como formas farmacéuticas.

Componentes de las tabletas

Además del componente activo, las tabletas se elaboran con otros materiales conocidos como aditivos o excipientes. Estos pueden clasificarse de acuerdo con su papel en el comprimido terminado. El primer grupo contiene aquellos materiales que contribuyen a impartir características de procesamiento y compresión satisfactorio a la formulación: diluyentes, aglutinantes, deslizantes y lubricantes. El segundo grupo ayuda a brindar las características físicas deseadas a las tabletas terminadas. En este grupo están los desintegrantes, los colorantes; en el caso de las tabletas masticables, los agentes saborizantes y edulcorantes, y en los comprimidos de liberación controlada, los polímeros o ceras, u otros materiales que retardan la disolución.

Diluyentes. Con frecuencia la dosis única del componente activo es pequeña y la sustancia inerte se agrega para aumentar el volumen, con el propósito de que el comprimido tenga un tamaño práctico para la compresión. Los diluyentes utilizados para este propósito son fosfato dicálcico, sulfato de calcio, lactosa, celulosa, caolín, manitol, cloruro de sodio, almidón seco y azúcares en polvo.

Aglutinantes. Son agentes utilizados para impartir cualidades cohesivas a los materiales en polvo, y también se denominan granuladores. Estas sustancias otorgan a las formulaciones de los comprimidos una cohesividad que asegura que estos permanezcan intactos después de la compresión, pero también mejoran las cualidades de libre flujo para las formulaciones de gránulos de la dureza y el tamaño deseados. Los materiales más comúnmente utilizados como aglutinantes son almidón, gelatina y azúcares como la sacarosa, glucosa, melaza y lactosa. Las gomas naturales y sintéticas que han sido utilizadas incluyen goma arábiga, alginato de sodio, musgo de Irlanda, goma panwwar, goma ghatti, mucílago de vainas de isapol, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, Veegum y aragolactano de alerce.

La cantidad de aglutinante utilizado tiene considerable influencia sobre las características de los comprimidos compactados. El uso en demasía de un aglutinante muy fuerte produce un comprimido muy duro, que no puede desintegrarse fácilmente y es capaz de causar un desgaste excesivo en los punzones y las matrices. Los aglutinantes son empleados tanto en solución como en forma seca, lo cual depende de los otros componentes de la formulación y del método de preparación.

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

La mayoría de los lubricantes excepto el talco se utilizan en concentraciones menores al uno por ciento. Si se utiliza en talco solo, pueden ser necesarias concentraciones hasta del cinco por ciento. Una selección deficiente o una cantidad excesiva pueden originar la impermeabilización de los comprimidos, cuyo resultado es una escasa desintegración o una disolución retardada de los activos o ambos inconvenientes.

Deslizantes. Es una sustancia que mejora las características del flujo de una mezcla de polvos. Estos materiales siempre se agregan en el estado seco justo antes de la compresión. El dióxido de silicio coloidal es el deslizante de uso más común, en general en bajas concentraciones, del uno por ciento o menos. El talco libre de asbesto también se usa y puede desempeñar el doble papel de lubricante/deslizante.

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

Los más antiguos desintegrantes, aún los más populares, son el almidón de maíz y de papa. El almidón tiene una gran afinidad por el agua y se hincha cuando se hidrata, lo que facilita así la ruptura de la matriz del comprimido. El almidón al cinco por ciento es el sugerido, aunque si se desea una desintegración más rápida esta cantidad debe aumentarse del diez al quince por ciento.

Los materiales conocidos como superdesintegrantes han ganado popularidad como desintegrantes. El nombre proviene de los bajos niveles a los que son completamente efectivos (dos al cuatro por ciento). La croscarmelosa, crospovidona y el glicolato sódico de almidón son ejemplo de una celulosa con enlaces cruzados, un polímero con enlaces cruzados y un almidón con enlaces cruzados respectivamente.

El desintegrante por lo general se mezcla con los ingredientes activos y los diluyentes previamente a la granulación.

Colorantes. Los colorantes en los comprimidos compactados no tienen otra función que la de mejorar la apariencia estética de la forma farmacéutica. El color ayuda al fabricante a controlar el producto durante su preparación y también es útil para el usuario como modo de reconocimiento. Todos los colorantes utilizados en los productos farmacéuticos deben ser aprobados y certificados por la FDA. Cada país tiene su propia lista de colorantes aprobados y los formuladores deben tomarlos en consideración cuando diseñan sus productos para el mercado internacional. El método más común para agregar un colorante a la formulación de un comprimido es disolverlo en la solución aglutinante antes del proceso de granulación.

Saborizantes. Además de la dulzura que puede ser conferida por el diluyente, pueden incluirse edulcorantes artificiales. Los edulcorantes diferentes al azúcar tienen la ventaja de reducir el volumen del producto, dada la cantidad de sacarosa necesaria para producir el mismo efecto de dulzura. Como están presentes en pequeñas cantidades, no afectan en forma marcada las características físicas de la granulación de los comprimidos.

MOLIENDA.

Es el proceso mecánico de reducir el tamaño de partícula.

Entre las razones por las que se necesita la molienda se encuentran:

- Aumento de la superficie del sólido con vistas para facilitar determinados procesos, en razón de la mayor área de intercambio (secado, extracción con disolventes, reacciones químicas, etc)
- Modificar u obtener determinadas propiedades que dependen del tamaño de partícula.
- Facilitar el mezclado
- Dar a determinados productos su forma final uniforme de más fácil empaque y transporte, así como mejorar su presentación comercial.

Por lo general se busca no solo disminuir el tamaño de partícula del sólido sino obtener un producto que esté contenido dentro de una gama estrecha de tamaños, ello obliga a usar el tamizado para la clasificación de un tamaño de partícula intermedia, reciclando las fracciones de mayor tamaño y reducir la cantidad de finos.

Las características del material a procesar afectan mucho a la operación y constituyen una guía en la elección del equipo a utilizar, entre las características de los materiales se encuentran:

- **Propiedades abrasivas.** El desgaste del equipo además de contaminar el producto, es parte del costo de una molienda. El desgaste está en relación directa a la dureza del material, en general, a mayor dureza mayor dificultad en la molienda.
- **Resistencia a la ruptura.** A mayor resistencia mayor potencia necesaria para una cierta reducción de tamaño.
- **Friabilidad.** La tendencia a la fractura característica de cada material va variando con la reducción de tamaño, en general, la potencia aumenta con la disminución de tamaño.

- ***Coefficiente de fricción.*** Un bajo coeficiente de fricción dificulta la molienda ya que el material se comporta como si estuviera lubricado y resiste la aplicación de presiones al deslizarse según determinados planos.
- ***Tendencia a adherirse o empastarse.*** Algunos materiales presentan una tendencia natural de adherirse y formar aglomerados en especial en zonas de estanco en el equipo, este efecto tiende a anularse con la disminución de la temperatura de operación.

Clasificación de equipos.

Los equipos se clasifican de la siguiente manera:

- ***Molienda gruesa o trituración.*** Se trata de un proceso que exige equipos robustos capaces de tomar materiales con dimensiones superiores a 10 cm.
- ***Molienda intermedia.*** El producto de una trituración por lo general alimenta a un equipo de molienda intermedia. Los modelos más difundidos son los molinos a martillos y en ocasiones se combina a la acción de molienda una operación de secado y/o mezclado.
- ***Molienda fina y ultrafina.*** Son necesarios equipos de altas velocidades periféricas, en general operan con régimen discontinuo para materiales no muy abrasivos y suministran productos que llegan a pasar por malla 325 (44 micrómetros).

EQUIPOS.

MOLINOS COLOIDALES:

Aptos para homogenizar al punto de formar una partícula muy pequeña distribuyéndolas de manera uniforme.

MOLINOS DE MARTILLOS FIJOS:

Concebidos para moliendas rápidas de productos blandos y semiduros con elevados rendimientos y consumo reducido

MOLINOS DESINTEGRADORES:

Apropiados para molienda a granulometría fina y uniforme

MOLINOS A MARTILLOS:

Para triturar todo tipo de productos duros o semiduros

MOLINOS MICRONIZADORES:

Para molienda a granulometría ultra fina y uniforme

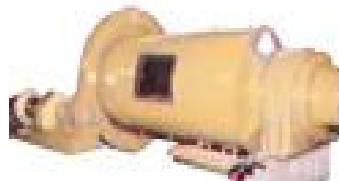
ZARANDAS VIBRADORAS:

Para tamizar y clasificar polvos o gránulos y separar sólidos de líquidos

MOLINOS



Molino a martillos



Molino de barras

TAMIZADO.

La clasificación de sólidos granulares en fracciones de tamaños diferentes tiene gran importancia no sólo para facilitar su utilización en ciertos procesos o adecuar un producto a las exigencias del mercado, sino como control en determinadas operaciones, como es el caso de la molienda, la técnica más utilizada para dicha clasificación es el tamizado que consiste en hacer pasar una cantidad pesada del material a través de una serie de tamices apilados uno encima de otro, ordenados de tal manera que sus orificios vayan disminuyendo de manera progresiva hacia abajo, en donde terminan en un plato sólido. Una adecuada agitación facilita la caída por gravedad del sólido a través de las mallas hasta alcanzar un tamiz, suficientemente pequeño que lo retiene. Al cabo de un tiempo se interrumpe la agitación y se pesan las fracciones acumuladas encima de cada tamiz.

Cada fracción se considera formada por partículas de igual tamaño y este es precisamente la media entre la abertura del tamiz que dejó pasar y la de aquel que quedó retenido. El tamizado se realiza en seco, a menos que los polvos por su finura, su tendencia a aglomerarse, a reaccionar con el oxígeno, en tales casos se recurre al tamizado por vía húmeda, generalmente se emplea agua sin embargo algunas sustancias hidrófobas son humectadas agregando éter de petróleo, acetona o alcohol. Con tal técnica se evita la formación de aglomerados y la retención de polvos por adherencia sobre la superficie de las partículas mayores.

Para elegir las superficies de tamizado se deben tener en cuenta varios factores. Una consideración fundamental es el tamaño y la forma de la abertura, cuya selección se determina por el tamaño de las partículas que se van a separar. Por lo general los tamices utilizados en los procesos farmacéuticos son de alambre tejido, tela de cedazo, barras separadas por espacios estrechos y láminas perforadas, estos últimos se utilizan para tamaños gruesos.

Algunos de los factores más comunes causantes de inexactitudes en las determinaciones del tamaño de partícula son:

- Sobrecarga de los tamices (muestra muy grande)
- Tamaño muy pequeño de las partículas
- Fuerzas electrostáticas que hacen adherirse a las partículas entre sí
- Cierta grado de humedad que facilita la formación de agregados
- Características de adherencia de ciertos materiales
- Alta proporción de partículas con tamaño casi idéntico a la abertura del tamiz.

Los patrones comunes utilizados en los Estados Unidos son los tamices *Tyler Standard* y *US Standard* en estas dos series el número del tamiz equivale al de aberturas por pulgada lineal, los tamices de ambas series son intercambiables aunque en contados casos las designaciones numéricas son diferentes. Como estos números no definen el tamaño de las aberturas, la Oficina de Estándares ha establecido especificaciones para tamices estándar que establecen tolerancia para la uniformidad del tejido, porque las irregularidades en los tejidos podrían permitir que partículas mucho más grandes que lo indicado atraviesen el tamiz.

TAMICES



Tamices industriales



Tamices a nivel laboratorio

GRANULACIÓN.

GRANULACIONES HÚMEDAS.

El método más ampliamente utilizado de preparación de comprimidos es el método de granulación húmeda. Su mayor utilización se debe a que hay mayor probabilidad de que la granulación cubra los requerimientos físicos convenientes para la compresión.

Sus principales desventajas son la cantidad de pasos separados involucrados, así como el tiempo y el trabajo para llevar a cabo el proceso, en especial en gran escala.

Los pasos del método húmedo comprenden el pesado, la mezcla, la granulación, el tamizado de la masa húmeda, el secado, el tamizado en seco, la lubricación y la compresión. El equipamiento necesario depende del tamaño del lote. Se mezclan bien el componente activo, el diluyente y el desintegrante.

Las soluciones del agente aglutinante se agregan a los polvos mezclados con agitación. La masa del polvo se humedece con la solución aglutinante hasta que adquiere la consistencia de nieve húmeda o azúcar morena. Si la granulación se humedece demasiado, los gránulos pueden quedar duros; esto implicaría una presión considerable para formar los comprimidos. Si la mezcla del polvo no se humedece de manera suficiente, los gránulos resultan demasiado blandos, éstos pueden desintegrarse durante la lubricación y ocasionar dificultades en la compresión.

La granulación húmeda se impulsa con fuerza a través de una malla de medida de poro 6 u 8.

El material proveniente del tamizado de la masa húmeda se coloca en grandes hojas de papel sobre bandejas de alambre de poca profundidad y se pone en gabinetes de secado con una corriente de aire circulante y control termostático del calor. Sin embargo, en el secado por fluidificación, el material se suspende y se agita en una corriente de aire caliente mientras se mantiene la granulación en movimiento. Este último método disminuye el tiempo de secado, presenta un mejor control de temperatura de secado, disminuye costos de manipulación y la posibilidad de mezclar lubricantes y otros materiales en la granulación seca directamente en el lecho fluido.

En el secado de las granulaciones es conveniente mantener una cantidad de humedad residual. Esto es necesario para que los diferentes componentes de la granulación, como las gomas, permanezcan en estado hidratado. Asimismo la humedad residual contribuye a reducir las cargas eléctricas estáticas de las partículas. En la selección de cualquier proceso de secado se busca obtener un contenido de humedad uniforme.

Después del secado, se reduce el tamaño de las partículas de la granulación, haciéndolas pasar por un tamiz de malla más pequeña. Después del tamizado en seco, el tamaño de los gránulos tiende a ser más uniforme. Para las granulaciones secas el tamiz a elegir depende del diámetro del punzón. Se sugieren los siguientes tamaños:

- comprimidos de hasta 3/16 pulgadas o 0,47 cm de diámetro, utilizar malla 20;
- comprimidos ente 7/32 y 5/16 pulgadas o 0,55 a 0,8 cm de diámetro, utilizar malla 16;
- comprimidos entre 11/32 y 13/32 pulgadas o 0,87 a 1,03 cm de diámetro, utilizar malla 14;
- comprimidos de 7/16 pulgadas o 1,11 cm de diámetro o mayores, utilizar malla 12

Para pequeñas cantidades de granulación pueden usarse tamices manuales y el material se hace atravesar con la ayuda de espátulas de acero inoxidable.

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

GRANULACION EN LECHO FLUIDO.

El concepto es rociar una solución granulante en las partículas suspendidas, que luego deberán secarse con rapidez en el aire suspendido. El beneficio principal de este sistema es que la granulación y el secado del lote se producen en un lapso breve. Con este método, las partículas de un material inerte o del principio activo se suspenden en una columna vertical con una corriente de aire ascendente; mientras las partículas están suspendidas, los materiales granulantes se rocían en la columna. Hay formación gradual de partículas bajo un juego controlado de condiciones que producen una granulación del polvo, que está listo para la compresión luego del agregado del lubricante. La ventaja que presenta este método es que la granulación y el secado se llevan a cabo en el mismo equipo. Sin embargo, hay que mencionar que hay muchas mezcladoras que cuentan con camisa de vapor y vacío que proporcionan la misma ventaja.

GRANULACION SECA.

Cuando los componentes de los comprimidos son sensibles a la humedad o incapaces de soportar temperaturas elevadas durante el secado, o cuando los componentes de los comprimidos poseen propiedades inherentes aglutinantes o cohesivas, puede utilizarse el “slugging” (golpeteo) para formar los gránulos. A este método se le denomina granulación seca, precompresión o doble compresión. Elimina varios pasos aunque incluye pesado, mezclado, precompresión, tamizado en seco, lubricación y compresión. Se mezclan el componente activo, el diluyente y parte del lubricante. Uno de los componentes, el ingrediente activo o el diluyente deben tener propiedades cohesivas. El material en polvo contiene una cantidad de aire considerable; bajo presión este aire se expelle y se forma una pieza bastante densa. Cuanto más tiempo transcurra para que escape el aire, mejor será el comprimido.

Cuando se utiliza el “slugging” o precompresión, se hacen comprimidos grandes debido a que los polvos finos fluyen mejor dentro de las cavidades grandes. Asimismo, produciendo comprimidos grandes se reduce el tiempo de producción. Los comprimidos grandes son triturados por medio de un tamiz con la malla deseada en forma manual o con un molino. El lubricante remanente se agrega a la granulación, se mezcla con suavidad y el material se compacta en comprimidos. La aspirina es un buen ejemplo de precompresión.

COMPRESIÓN DIRECTA.

La compresión directa consiste en compactar los comprimidos de manera directa a partir del material en polvo sin modificación de su naturaleza física. Originalmente el método se reservaba para un pequeño grupo de sustancias químicas cristalinas que tenían todas las características físicas necesarias para la formación de un buen comprimido, es decir que poseen propiedades cohesivas y de fluidificación que hacen posible la compresión directa. Sin embargo, desde que la industria farmacéutica procura aumentar la eficiencia de las operaciones necesarias relativas a los comprimidos y reducir los costos con la menor cantidad posible de espacio físico y de mano de obra para una operación dada. Las propuestas para hacer que este método sea aplicable en forma más universal incluyen la introducción de aditivos capaces de impartir a la formulación características necesarias para la compresión, y el uso de dispositivos de alimentación forzada para mejorar el flujo de las mezclas de polvos.

Para los comprimidos en los que el fármaco constituye la mayor proporción del peso del comprimido total, es necesario que éste posea las características físicas requeridas para la formulación a ser comprimida directamente. Para los comprimidos que contienen el 25% o menos del fármaco, la compresión directa puede usarse con frecuencia formulándolos con diluyentes adecuados que actúan como portadores o vehículos del fármaco.

La compresión directa de los excipientes debe tener buenas características de fluidez y compresibilidad. Estas propiedades son impartidas por pasos previos en el procesamiento, como la granulación húmeda, el baleado, el secado por rocío, la esferonización o la cristalización. Estos excipientes incluyen formas procesadas de la mayoría de los diluyentes más comunes, como el fosfato dicálcico dihidratado, fosfato tricálcico, sulfato de calcio, lactosa anhidra, lactosa secada al rocío, almidón pregelatinizado, azúcar compresible, manitol y celulosa microcristalina. Estos excipientes para compresión directa están disponibles comercialmente y pueden contener pequeñas cantidades de otros componentes, por ejemplo almidón, para ayudar al procesamiento. El fosfato dicálcico dihidratado en su forma no molida tiene buenas cualidades de fluidez y compresibilidad. Dado que no tiene propiedades inherentes lubricantes o desintegradoras, otros aditivos deben estar presentes para preparar una formulación satisfactoria.

El azúcar compresible consiste sobre todo en sacarosa, que es procesada para tener propiedades adecuadas para la compresión directa. También puede contener pequeñas cantidades de dextrina, almidón o azúcar invertida. Requiere la incorporación de un lubricante adecuado a niveles normales para lubricidad. Algunas formas de lactosa cumplen los requerimientos de un excipiente para compresión directa. La lactosa hidratada no fluye y su uso está limitado a las formulaciones de comprimidos preparados por el método de granulación húmeda. Ambas lactosas, anhidra y secada por rocío, poseen buena capacidad de fluidificación y compresibilidad, asimismo pueden ser utilizadas en la compresión directa siempre que estén presentes un desintegrante y un lubricante adecuados. El manitol en su forma granular posee cualidades de fluidez y compresibilidad. Tiene bajo contenido de humedad y no es higroscópico.

La celulosa microcristalina es la forma no fibrosa de la celulosa que se obtiene a partir de su tratamiento con ácido y su lavado y secado por rociado; asimismo, está disponible en varias graduaciones que oscilan en un promedio de tamaño de partícula de 20 a 100 μm . es insoluble en agua, aunque el material tiene la capacidad de fluir en el interior del comprimido por acción capilar; se hincha por contacto y de este modo actúa como desintegrante. El material fluye bien y tiene ciertas cualidades autolubricantes, por lo que requiere niveles más bajos de lubricantes en comparación con otros excipientes.

EQUIPOS PARA COMPRESIÓN.

La unidad básica mecánica para la compresión involucra la operación de dos punzones de acero de una cavidad con matriz de acero. El comprimido se forma por la presión que los punzones ejercen sobre la granulación dentro de la cavidad matriz o celda. El comprimido adquiere la forma y el tamaño de los punzones y de la matriz utilizados. Los comprimidos redondos son los más utilizados, son embargo pueden emplearse formas ovales, capsulares, cuadradas, triangulares u otras irregulares. La curvatura de las caras de los punzones determina la forma de los comprimidos.

El programa de control de calidad para los punzones y las matrices, que suelen denominarse herramientado, instituido por grandes compañías farmacéuticas, enfatiza la importancia de su cuidado en la producción farmacéutica moderna. Para producir comprimidos físicamente perfectos se debe establecer un programa de mantenimiento de punzones y matrices. Deben considerarse programas para la inspección de las herramientas, parámetros para la determinación del costo por producto, la identificación del producto y las especificaciones de las herramientas.

Máquinas de punzón simple.

Es la máquina más simple para la elaboración de comprimidos. La zapata de alimentación que contiene el granulado se coloca sobre la cavidad de la matriz, cuando ésta se llena la zapata se retrae raspando el exceso de granulado fuera de la cavidad de la matriz. El punzón superior baja para comprimir el granulado dentro de la cavidad de la matriz, luego se retrae y el punzón inferior sube para eyectar el comprimido. Cuando la zapata de alimentación vuelve para llenar la cavidad de la matriz, empuja el comprimido compactado y la saca de la plataforma de la matriz. El peso del comprimido está determinado por el volumen de la cavidad de la matriz; el punzón inferior es ajustable para aumentar o disminuir el volumen del granulado, y de ese modo se maneja el peso de cada unidad.

Máquinas rotativas.

Para producciones en gran escala las máquinas rotativas ofrecen muchas ventajas. Un cabezal con una cantidad de juegos de punzones y matrices giran en forma continua, mientras el granulado se desliza desde la tolva a través de un bastidor de alimentación para llegar a las matrices colocadas sobre una placa de acero que gira debajo. Este método proporciona un llenado uniforme de la matriz y, por esta razón, un peso exacto del comprimido. La compresión tiene lugar cuando ambos punzones, el superior y el inferior pasan entre un par de rodillos. Esta acción produce un efecto lento de compresión sobre la cavidad matriz desde arriba y abajo, lo cual posibilita el escape del aire atrapado. El punzón inferior se eleva y eyecta el comprimido. Las correcciones del peso y la dureza de los comprimidos se pueden realizar sin el uso de herramientas mientras la máquina está en funcionamiento. Uno de los factores que contribuyen a la variación del peso y de la dureza de los comprimidos durante la compresión es el flujo interno del granulado dentro de la tolva de alimentación.

En la mayoría de los modelos de máquinas rotativas hay un exceso de presión liberada que amortigua cada compresión y alivia a la máquina de todo choque o tensión indebidos. Los punzones y las matrices pueden ser extraídos con facilidad para su inspección, limpieza e insertar diferentes juegos para producir una gran variedad de tamaños y formas.

Máquinas rotativas de alta velocidad.

Las máquinas rotativas evolucionan de manera gradual hacia modelos capaces de producir la compresión a altas velocidades de producción. Esto se ha logrado mediante el aumento de la cantidad de estaciones, es decir, de juegos de punzones y matrices en cada revolución del cabezal de la máquina, el mejorar los dispositivos de alimentación y, en algunos modelos, con la instalación de puntos de instalación dobles, a las cuales se les denomina máquinas rotativas dobles. La dificultad principal para el funcionamiento de las máquinas rápidas es asegurarse de que las matrices se llenen de manera adecuada. Con el llenado rápido, el tiempo que permanece en la cavidad de la matriz en lo más profundo del bastidor la alimentación es insuficiente para asegurar los requerimientos de flujo uniforme y el relleno de las matrices. Se idearon varios métodos para forzar el ingreso de los granulados en la matriz para rellenarla en el lapso muy corto que permite una máquina de alta velocidad. Las prensas con triples puntos de compresión permiten la compactación parcial del material antes de la compresión final. Esto proporciona una salida parcial del aire y la orientación de las partículas del material antes de la compresión final. Este paso ayuda a la compactación directa de los materiales y reduce la laminación y el cascado provocados por el aire atrapado.

Máquinas rotativas para elaboración de comprimidos con capas múltiples.

Entre las máquinas rotativas se desarrollaron modelos capaces de producir comprimidos de capas múltiples, es decir, comprimidos de una, dos o tres capas. Los comprimidos estratificados ofrecen numerosas ventajas. Los fármacos incompatibles pueden integrarse en un solo comprimido separadas por una capa de material inerte. Esto facilita la formulación de medicamentos de liberación retardada y ofrece una variedad amplia de posibilidades en el desarrollo de combinaciones de color, lo que permite la identificación del producto. Originalmente, los comprimidos se preparaban por un solo método de compresión. Las matrices se llenaban con los diferentes granulados en capas sucesivas y el comprimido se formaba por un simple golpe de compresión. Las líneas de separación de los comprimidos formados por este método tendían a ser irregulares. En las máquinas disponibles en el presente para la producción de capas múltiples, el granulado recibe un golpe de precompresión después del primero y segundo llenado, esto compacta en forma ligera el granulado y mantiene las superficies de separación bien definidas entre cada capa. El operador es capaz de eyectar cualquiera de las capas precomprimidas con la máquina en funcionamiento sin importar la velocidad para controlar el peso y analizarlas. Otras prensas de compresión múltiple pueden recibir unidades comprimidas con anterioridad y adicionar otros granulados alrededor del comprimido preformado. Los comprimidos cubiertos por presión pueden utilizarse para brindar una cubierta entérica al centro de éstos.

MÁQUINAS ROTATIVAS



Máquina rotativa de alta velocidad



Máquina rotativa manual o semi-automática.



Máquina rotativa automática

MÁQUINAS ROTATIVAS PARA ELABORACIÓN DE
COMPRIMIDOS CON CAPAS MÚLTIPLES



**Máquina rotativa para elaborar
tabletas de una capa o de doble
capa.**



**Máquina rotativa para elaborar
comprimidos de doble capa.**



**Máquina rotativa para elaborar
comprimidos de triple capa.**

CAPÍTULO IV MEZCLADO

El mezclado de polvos se puede definir como una operación que tiende a producir una distribución estadística de partículas sólidas dentro de un sistema monofásico.

Por carecer las partículas sólidas de movimiento de translación propio, el mezclado de partículas de distinta naturaleza sólo puede hacerse movilizandolas desde fuera, confiriéndoles una energía cinética momentánea.

Reynolds, en 1885, estudió las posibilidades de movimiento de un lecho de partículas sólidas y llegó a una serie de conclusiones:

- Para que haya movimiento interparticular debe aumentarse el volumen del lecho.
- El movimiento se produce a lo largo de las fallas del lecho.
- Para que haya movimiento de partículas y desplazamiento interparticular, la expansión del lecho no debe ser limitada.

Estas tres reglas aplicadas al diseño de equipo de mezclado, nos dicen: los aparatos mezcladores de sólidos no pueden ser llenados completamente, y debe ser un sistema cerrado para que la expansión del lecho no sea ilimitada. La tendencia del lecho a moverse por fallas se incrementará dando energía cinética al mismo, sea desde fuera (mezcladores de solera móvil), o desde dentro (paletas, cintas o agitadores internos).

En tales condiciones de trabajo se producirá un triple mecanismo, que se acepta es de los principales en el mezclado de sólidos:

- Convección y expansión de grupos de partículas, algo análogo a la turbulencia de los líquidos agitados
- Difusión o dispersión de partículas y
- Corte del lecho (efracción) en que un grupo de partículas se mueve con velocidad distinta de otro, algo parecido al flujo laminar de los líquidos.

Parámetros del mezclado.

La velocidad con la que se mezclan distintos polvos y el grado de la mezcla están sujetos a una serie de variables. Algunas de ellas manipulables en provecho de una mezcla adecuada pero otras sólo medibles. Tales variables se refieren a características del material, equipos y operación.

Características de partículas y de lecho. Son numerosas, la forma y la superficie de las partículas en primer término que afectan especialmente el flujo del lecho, y así las esféricas tienden a fluir con más facilidad que las irregulares que tienden a formar racimos o agregados diversos mezclándose mal con las de otro formato. También es de importancia la distribución del tamaño de las partículas, ya que al igual que la densidad, son las que determinan la magnitud de las fuerzas gravitacionales y las de inercia.

Otras características importantes de las partículas son su densidad real, la aparente, el volumen del lecho empacado, el contenido en agua, la friabilidad, el ángulo de reposo y la cohesión de los lechos.

Características de la operación. Deben observarse en cuanto a modo operatorio y a selección de equipo. Entre ellas se destacan:

- Peso del componente añadido
- Volumen ocupado por la totalidad de los ingredientes
- Método, secuencia y velocidad de adición de cada ingrediente
- Velocidad de los agitadores
- Tiempo de mezclado
- Control de la segregación posmezclado

El volumen ocupado por la totalidad de los componentes influye en la selección del tamaño del equipo. De acuerdo a los trabajos de Reynolds, los lechos deben tener expansión para poder mezclarse, de modo que el volumen total del cuerpo del mezclador será de un 20% a un 40% mayor que el de la suma de los volúmenes de los polvos a mezclar.

El peso de cada componente debe considerarse en relación a la totalidad de la mezcla. Para la mezcla en partes iguales, la adición alterna a velocidad igual y uniforme, de cada ingrediente permitirá una mezcla final satisfactoria. Cuando las cantidades a mezclar son muy grandes se obtienen mejores resultados fraccionando la totalidad de la mezcla en varias submezclas que luego se incorporan en otro mezclador de mayor tamaño.

La velocidad y el tiempo de mezclado están relacionados directamente. La velocidad a imprimir a los agitadores dependerá de la carga, de su volumen aireado, de la dureza de los materiales, del gradiente de densidades, del ángulo de reposo de los polvos individuales, etc. Cargas grandes requieren bajas velocidades iniciales para producir una primera efracción de los lechos, aumentando luego con el fin de provocar convección y difusión.

Para controlar la segregación de los polvos, se recomienda que una vez terminada una mezcla se acondicione o se almacene de modo que el lecho mixto quede empacado y no haya espacio libre, evitándose el movimiento, la vibración, etc.

Equipo de mezclado en gran escala. La mezcladora ideal debe producir una mezcla completa rápidamente y con una acción mezcladora lo más suave posible para no dañar el producto. Debe limpiarse y descargarse con facilidad, ser hermética al polvo, requerir poco mantenimiento y consumir escasa energía. Por lo general, ningún equipo reúne todas estas características por lo cual, al elegir una mezcladora se debe transigir en ciertos aspectos.

Mezcladoras de carcasa giratoria. Las mezcladoras de tambor, cúbicas, de doble cono y de carcasas gemelas, son ejemplos de este tipo de equipos. Se usan mucho mezcladores de tambor, cuyo eje de rotación es horizontal y pasa por el centro del tambor, pero no producen un buen flujo cruzado a lo largo del eje. También hay mezcladoras cúbicas y poliédricas con su eje de rotación en diversos ángulos, pero en estas últimas a causa de las superficies planas experimenta más una acción de deslizamiento que de rodamiento, un movimiento que no induce a un mezclado más eficiente. Las mezcladoras de doble cono son una clase importante de mezcladoras de carcasa giratoria, aquí el patrón de mezclado produce un buen flujo cruzado con un movimiento más de rodamiento que de deslizamiento. La mezcladora de carcasas gemelas combina la eficiencia del tipo de tambor inclinado con el entremezclado producido cuando dos mezcladoras de este tipo combinan su flujo.

Mezcladora de carcasa fija. La mezcladora de cinta es un ejemplo de este tipo de mezcladora, consiste en una carcasa, relativamente larga a modo de cubeta, que tiene fondo semicircular. La carcasa tiene un eje en el cual están montadas cintas en espiral, paletas o tornillos helicoidales, solos o en combinación. Estas hojas mezcladoras producen un corte y un arrastre continuo de la carga al hacer circular el polvo de un extremo a otro de la bandeja y también al hacerlo rotar. La acción de corte que se produce entre la hoja móvil y la cubeta sirven para romper los grumos de polvo de un extremo a otro de la bandeja. Sin embargo, las mezcladoras de cinta no son mezcladoras de precisión y, además, tienen el inconveniente de que son más difíciles de limpiar que las de tambor y requieren más energía para funcionar.

También se emplean *mezcladoras de hoja sigma y paleta planetaria* para mezclar sólidos, aunque más a menudo como paso previo a la introducción de líquidos. Los mezcladores con hojas propulsoras de alta velocidad montadas en el fondo de una carcasa vertical o cilíndrica han resultado muy eficientes. Este tipo de mezcladoras, además de su capacidad para producir mezclas exactas, sirve también para romper con rapidez los grumos, con frecuencia, este tipo de mezcladoras tienen la desventaja de generar calor dentro de la mezcla de polvos y de consumir bastante energía.

Las *mezcladoras propulsoras verticales*, que tienen la ventaja de que requieren poco espacio en el piso, emplean un propulsor tipo tornillo que constantemente revuelve el lote. La mezcladora fluidificada es una modificación del tipo propulsor vertical. Éste es reemplazado, por una corriente de aire suministrada a la parte inferior de la carcasa. El cuerpo del polvo es fluidificado y el mezclado tiene lugar por circulación y rodamiento en el lecho. Por lo general, cuando se requiere mezclado de precisión de sólidos se recomiendan las mezcladoras rotatorias de carcasas gemelas o de doble cono.

Mezcladoras inmóviles. Son dispositivos de procesamiento continuo incorporado que no tienen partes móviles. Consisten en una serie de elementos fijos que desvían o dividen el flujo.

Equipos mezcladores en pequeña escala. La mayoría de las veces el farmacéutico emplea el mortero y la mano del mortero para efectuar pequeñas mezclas que suelen requerir las prescripciones, pero a veces también se pueden utilizar espátulas y tamices. El método del mortero combina conminución y mezclado en una sola operación. De modo que es muy útil cuando se necesita cierto grado de reducción del tamaño de las partículas, así como mezclado, como en el caso de mezclas de materiales cristalinos.

El mezclado de polvos con espátula sobre un azulejo o papel es relativamente ineficiente y a veces se practica para pequeñas cantidades de polvos, a menudo como técnica auxiliar o cuando no conviene la compactación provocada por la técnica del mortero.

El tamizado se puede efectuar antes o después de la mezcla para reducir los grumos sueltos y aumentar la eficacia global del proceso de mezclado. Cuando sólo tiene por objeto mezclar sólidos, se deben hacer varias pasadas por el tamiz para producir una mezcla de homogeneidad razonable.

MEZCLADORES:



Mezcladora de carcasa fija



Mezclador tipo planetario



Tecnología Farmacéutica

Protocolo de validación de proceso de mezclado: Tabletas de vitamina C.			Validación de procesos	
			PNO: TFV - 001	En vigor: Mayo 05
Escrita por:	Revisada por:	Aprobada por:	Substituye a: Nuevo	
Laura Calva Dávila	M. S. Alpizar R.	Dra. Rachel Mata	Próxima revisión: Mayo, 2007	

Página 1 de 10

Equipo: _____

Integrantes: _____

Fecha de inicio: _____

Fecha de término: _____

1.-Objetivo: Determinar la eficiencia del proceso de mezclado involucrado en la fabricación de tabletas de Vitamina C.

2.-Alcance: Este procedimiento aplica a la fabricación de tabletas de Vitamina C.

3.-Seguridad: El personal responsable de la validación del proceso de mezclado, deberá portar bata blanca limpia en buen estado (cerrada), cofia, cubrebocas y guantes de cirujano. Deberá de seguir todas las normas de seguridad indicadas por el profesor responsable del grupo.

4.- Definiciones :

Muestra. Porción definida de material a ser analizado en un laboratorio. Puede ser una porción de un lote, o una porción representativa de un objeto dado.

Validación. Establecimiento de evidencia documental lo cual provee de un alto grado de aseguramiento que un proceso produce productos en forma consistente de acuerdo a especificaciones de calidad.



Mezclado. Operación que tiende a producir una distribución estadística de partículas sólidas dentro de un sistema monofásico.

5.- Referencias :

Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.

SSA

Sexta edición

México, 1994

NOM-SSA1-059-1993

PROY-NOM-059-SSA1-2004

6.- Acciones :

6.1.- Generalidades

Este procedimiento describe la forma en la cual se llevará a cabo el proceso de validación del mezclado en la fabricación de tabletas de vitamina C. Una vez finalizado el proceso de mezclado se llevará a cabo el muestreo en tres zonas de la mezcladora de doble listón, (en las uniones de los listones con la tolva y en la parte central), se identificará la muestra y se procederá a determinar el contenido de activo presente en la muestra tomada.

Número mínimo de lotes: 3

6.2.- Soluciones y reactivos.

Solución reactivo. Ácido acético-metafosfórico (1:3)

Solución de referencia. Diclorofenol-indofenol 0,25%

(ver Anexos)



6.3.- Equipo y material

6.3.1.- Equipo.

6.3.1.1.- Mezcladora de doble listón

6.3.1.2.- Balanza analítica

6.3.1.3.- Parrilla de agitación magnética

6.3.2.- Material.

6.3.2.1.- Matraces erlenmeyer de vidrio de 50 mL o de 250 mL

6.3.2.2.- Bureta de vidrio de 50 mL

6.3.2.3.- Matraces volumétricos de vidrio de 250 mL

6.3.2.4.- Matraz volumétrico de vidrio de 500 mL

6.3.2.5.- Matraces volumétricos de vidrio de 100 mL

6.3.2.6.- Matraces volumétricos de vidrio de 50 mL

6.3.2.7.- Matraces volumétricos de vidrio de 25 mL

6.3.2.8.- Embudos de filtración rápida de vidrio

6.3.2.9.- Pipetas volumétricas de 2 mL

6.3.2.10.- Pipetas volumétricas de 5 mL

6.3.2.11.- Pipetas volumétricas de 1 mL

6.3.2.12.- Espátula

6.3.2.13.- Agitador magnético

6.3.2.14.- Probeta graduada 100 mL

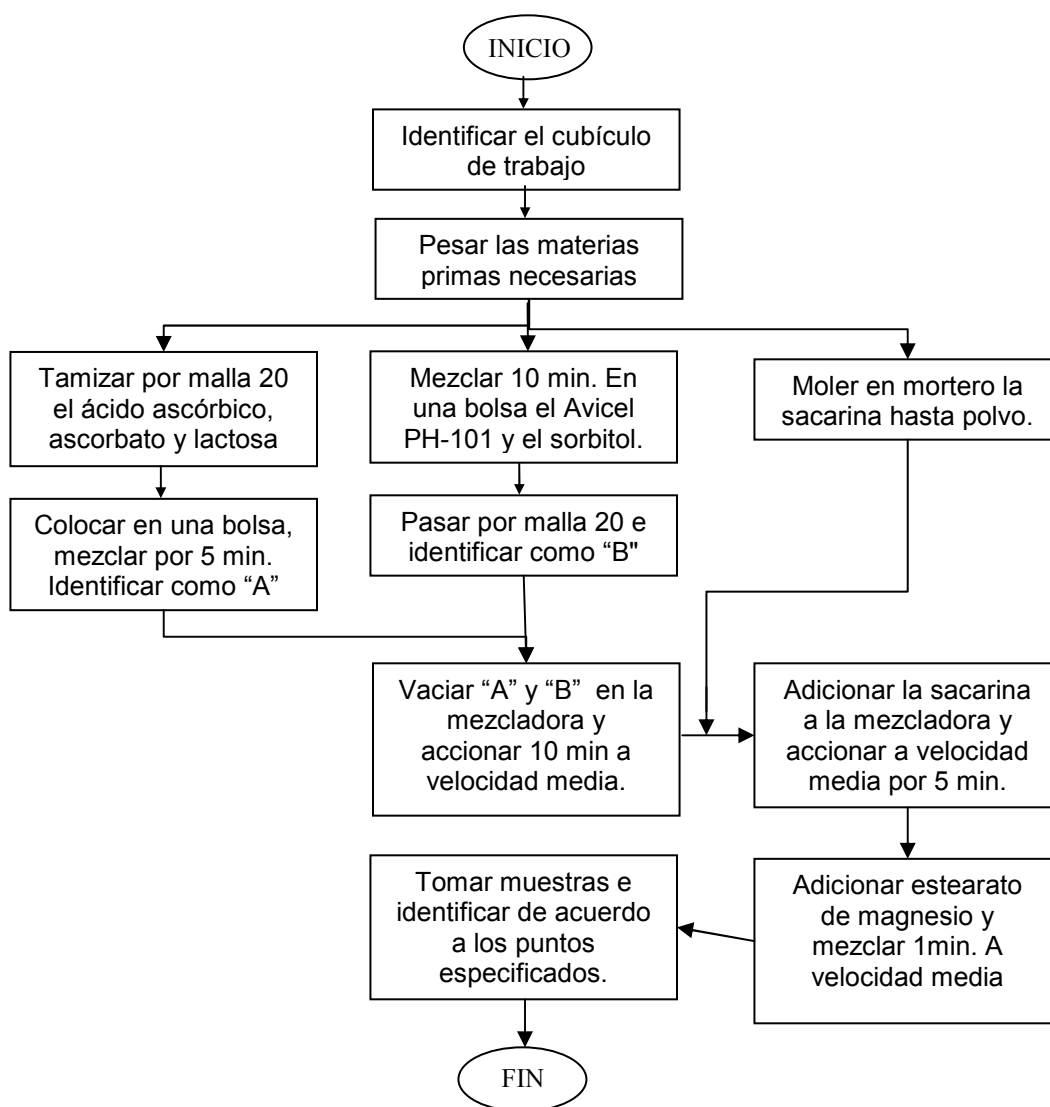
6.4.- Interferencias.

Ninguna.



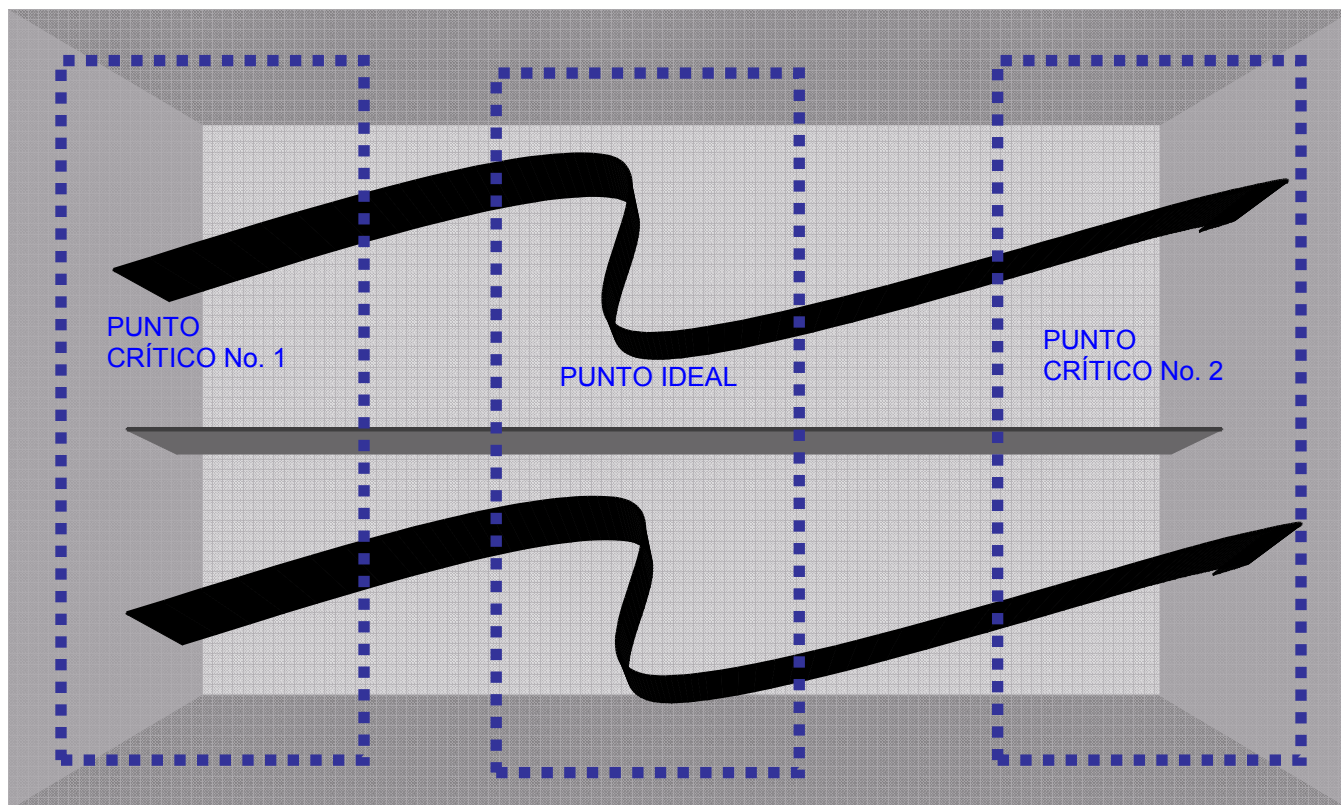
7.-Procedimiento

7.1.- Diagrama de flujo de fabricación de tabletas de Vitamina C.





7.2.-Tomar muestras de cada lote de aproximadamente 30 g utilizando una espátula plana grande cuidando de tomar específicamente del área indicada en el siguiente diagrama de la mezcladora de doble listón.



7.3.- Identificar y cuantificar el contenido de ácido ascórbico de cada muestra por duplicado de acuerdo al siguiente método analítico:

7.3.1.- Pesar un equivalente a 500 mg de activo total en la muestra.

7.3.2.- Verter a un matraz volumétrico de 250 mL

7.3.3.- Adicionar con bureta 62.5 mL de solución reactivo de ácido acético-metafosfórico

7.3.4.- Agitar mecánicamente durante 30 min.

7.3.5.- Una vez transcurrido el tiempo, interrumpir la agitación y llevar al aforo con agua destilada. Mezclar bien.

7.3.6.- Filtrar la solución

7.3.7.- Tomar 1.0 mL del filtrado y verter a un matraz volumétrico de 25 mL

7.3.8.- Llevar al aforo con agua destilada

7.3.9.- Tomar 1.0 mL de la solución y verter a un matraz erlenmeyer de 50 mL

7.3.10.- Adicionar 5.0 mL de solución reactivo de ácido acético-metafosfórico.

7.3.11.- Titular con solución de diclorofenol-indofenol hasta la aparición de un color rosa pálido que permanezca por lo menos 5 segundos.



7.3.12.- Correr un blanco en una mezcla de 5.5 mL de solución reactivo de ácido acético-metafosfórico 15 mL de agua para corregir el volumen de la solución de referencia de diclorofenol-indofenol,

7.4.- Cálculos.

Concentración de solución de referencia de diclorofenol-indofenol.

1. Vol real gastado = Vol. Gastado en solución de ácido ascórbico – Vol. Gastado en blanco

2. C sref = mg de ácido ascórbico en la alícuota tomada / Vol. Real gastado

Por ciento de activo en muestra.

3. Vol. real gastado = Vol. Gastado en la titulación – Vol. Gastado en blanco

4. Cantidad de activo en alícuota (mg) = Vol. real gastado * C sref

5. Cantidad de activo en la muestra = Cantidad de activo en alícuota * 25 * (250/5)

6. D = (A * 500 mg) / B

Donde:

A. Cantidad real de muestra

B. Cantidad de muestra que equivale a 500 mg de activo

D. Cantidad de activo que se espera encontrar en la muestra.

7. Por ciento de activo en la muestra = (Cantidad de activo en la muestra * 100) / D

Ejemplo de cálculo:

Se preparó la solución de ácido ascórbico para obtener la concentración de la Sref de diclorofenol indofenol, obteniendo un gasto promedio de 19.2 mL y un gasto en el blanco de 0.2 mL. Se obtuvo que la cantidad equivalente a 500 mg de activo es de 3.8929 g y se pesaron 3.8943 g de la muestra tomada del punto ideal, se llevó a cabo el tratamiento y se gastaron en promedio 3.7 mL de solución de referencia de diclorofenol-indofenol, y en el blanco se gastaron en promedio 0.2 mL.



Concentración de solución de referencia de diclorofenol-indofenol:

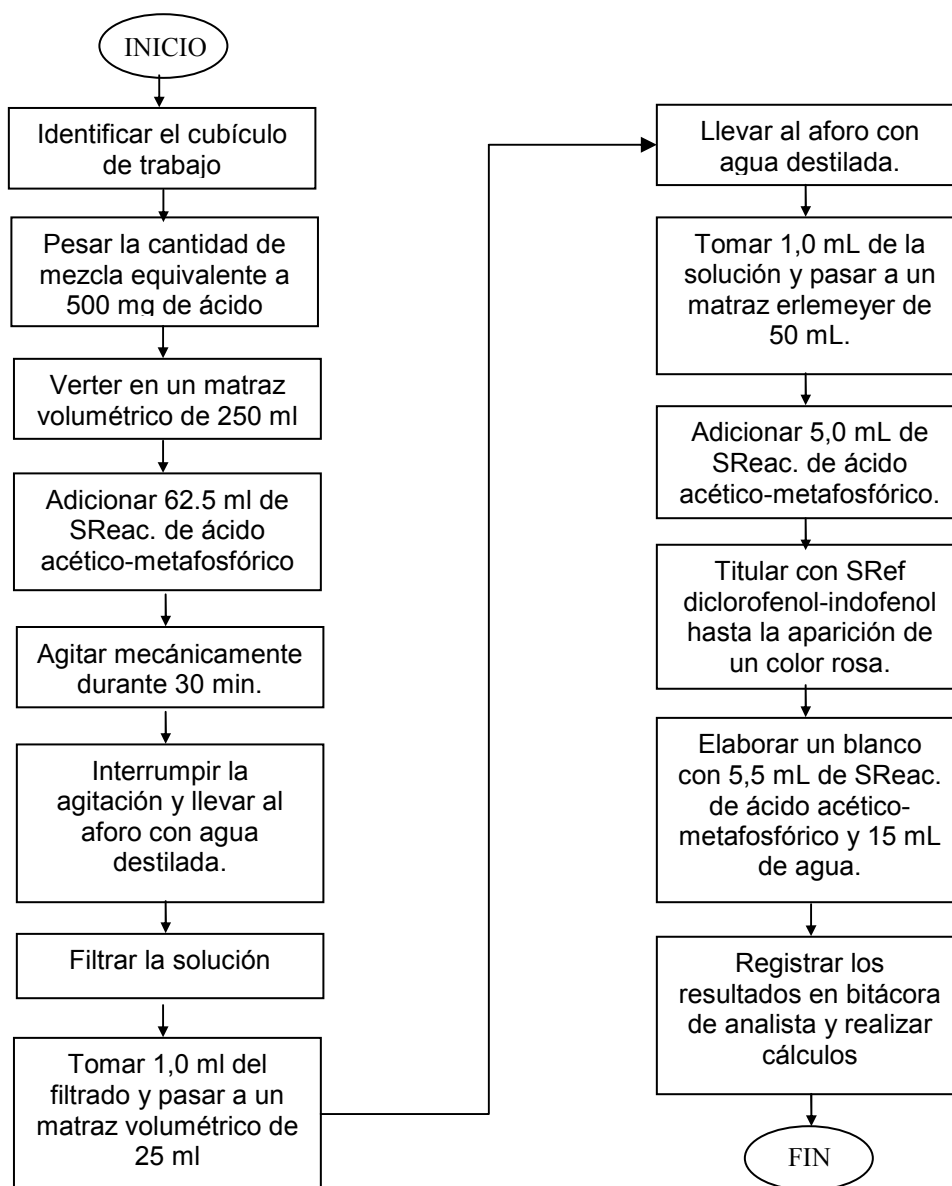
1. Vol. Real gastado = 19.2 mL – 0.2 mL
Vol. Real gastado = 19.0 mL
2. C sref = 2 mg de ácido ascórbico / 19.0 mL
C sref = 0.1053 mg/mL
3. Vol real gastado = 3.7 mL – 0.2 mL
Vol. Real gastado = 3.5 mL
4. Cantidad de activo en alícuota (mg) = 3.5 mL * 0.1053 mg/mL
Cantidad de activo en alícuota (mg) = 03686 mg
5. Cantidad de activo en la muestra = 03686 mg * 25 *(250/5)
Cantidad de activo en la muestra = 460.75 mg
6. $D = (3.8943 \text{ g} * 500 \text{ mg}) / 3.8929 \text{ g}$
 $D = 500.2 \text{ mg}$
7. Por ciento de activo en la muestra = $(460.75 \text{ mg} * 100) / 500.2 \text{ mg}$
por ciento de activo en la muestra = 92.11

7.5.- Recomendaciones.

Al tomar la muestra se debe cuidar de tomar específicamente de las áreas marcadas, para lo cual la labor deberá llevarse con mucho cuidado, ya que la mezcladora es pequeña y fácilmente se pueden mezclar las muestras, lo cual afectará la confiabilidad de los resultados que se obtengan.



7.6.- Diagrama de flujo.





8.- Resultados:

LOTE NÚMERO	PUNTO CRÍTICO 1	PUNTO CRÍTICO 2	PUNTO IDEAL
1			
2			
3			
4			

Análisis de resultados:

¿Es efectivo el proceso de mezclado? SI ___ NO ___.



9. ANEXOS.

9.1 Solución reactivo. Ácido acético-metafosfórico

Disolver 15 g de ácido metafosfórico en 40 mL de ácido acético glacial y suficiente agua hasta obtener un volumen de 500 mL. Guardar en un lugar frío. Usar esta solución dentro de un período no mayor de dos días.

9.2 Solución de referencia. Diclorofenol-indofenol.

Colocar en un matraz volumétrico de 200 mL, 50 mg de sal de 2,6-diclorofenol-indofenol sódico. Disolver 42 mg de bicarbonato de sodio en 50 mL de agua, agitar vigorosamente hasta que la disolución sea completa y llevar al aforo con agua. Filtrar y guardar en un frasco ámbar bien cerrado. Pesar exactamente 50 mg de sustancia de referencia de ácido ascórbico y colocar en un matraz volumétrico de 50 mL, con ayuda de SR de ácido acético-metafosfórico hasta el aforo. Inmediatamente pasar 2 mL de esta solución a un matraz cónico de 50 mL que contenga 5 mL de SR de ácido acético-metafosfórico y titular rápidamente con la solución de diclorofenol-indofenol hasta que aparezca un color rosa y persista por lo menos 5 segundos. Hacer una titulación en blanco con 7 mL de SR de ácido acético-metafosfórico, al cual se le agrega un volumen de agua equivalente al volumen de la solución de diclorofenol-indofenol usado en la titulación de la solución de ácido ascórbico.

Expresar la concentración de la solución de referencia en términos de su equivalente en mg de ácido ascórbico por mililitro.

9.3 Procedimiento de fabricación:



Tecnología Farmacéutica

Tabletas Masticables de Vitamina "C"			Procedimiento de Fabricación	
			PNO: TFTE-002	En vigor: Febrero 2005
Escrita por:	Revisada por:	Aprobada por:	Substituye a: Marzo, 2004	
H. Francisco O.	M. S. Alpizar R	Dra. Rachel Mata	Próxima revisión: Febrero 2006	

Página 1 de 6

Equipo: Tesis

Lote No. 1

Integrantes: Laura Calva
Karla Morales

Fecha de inicio: 04ABR05
 Fecha de término: 04ABR05

1.-Tamaño estándar del lote: 1000 Tabletas

2.-Descripción: Tableta redonda blanca, plana, lisa, ligero sabor dulce.

3.-Formulación

Componente	Clave	Lote no.	Análisis no.	P/a una tab.	P/ 1000 tabs	Realizó	Fecha	Verificó	Fecha
Ac. Ascórbico C-97	AA	C481135	2	84.0 mg	84.0 g	L.C.	040405	K.M	040405
Ascorbato de sodio C-99	AN9	265732	5	50.5 mg	50.5 g	L.C.	040405	K.M	040405
Lactosa anhidra	LAN	37L556	1	255.8 mg	255.8 g	L.C.	040405	K.M	040405
Avicel PH-101	AVPH	L090705	1	126.3 mg	126.3 g	L.C.	040405	K.M	040405
Sorbitol	SOR	587944	1	127.0 mg	127.0 g	L.C.	040405	K.M	040405
Estearato de Magnesio	ESMG	14953	3	7.0 mg	7.0 g	L.C.	040405	K.M	040405
Sacarina sódica	SS	L310105	2	3.4 mg	3.4 g	L.C.	040405	K.M	040405



4.-Seguridad:

El personal involucrado en la manufactura de tabletas de vitamina “C”, deberá portar bata blanca limpia en buen estado, cerrada; cofia, cubrebocas y guantes de cirujano. No debe portar ningún tipo de maquillaje o joyería.

Durante la operación de los equipos deberá observar cuidadosamente las instrucciones de seguridad de los mismos y las indicaciones del profesor que actué como supervisor.

5.-Equipo y material:

- Cronómetro
- Tamiz de acero inoxidable # 20, de 20 cm. de diámetro
- Balanza analítica.
- Mezclador de doble listón Erweka AR-400
- Desintegrador ELECSEA
- Calibrador
- Cucharones de plástico (2)
- Parrilla de calentamiento
- Vaso de vidrio de precipitados de 1.0 L
- Termómetro -10° a 110°C
- Charolas de plástico de 28 x 40 x 9 cm (2)
- Espátula de acero inoxidable con mango de madera (15 cm)
- Tableteadora Killian, con juego de punzones y matriz de 12 mm de diámetro
- Medidor de dureza Schleuniger
- Mortero y pistilo de porcelana
- Friabilizador Erweka

6.-Procedimiento

6.1.-Surtido y pesado de materias primas

	<u>Realizó</u>	<u>Verificó</u>
a) Verificar el orden y limpieza de la central de pesadas	L.C. _____	K.M. _____
b) Verificar la limpieza del material empleado en el pesado de materias primas	L.C. _____	K.M. _____
c) Verificar la identificación de las materias primas surtidas	L.C. _____	K.M. _____
d) Verificar que las materias primas surtidas estén aprobadas	L.C. _____	K.M. _____
e) Pesar e identificar las materias primas	L.C. _____	K.M. _____
f) Verificar el pesado de las materias primas	L.C. _____	K.M. _____



g) Trasladar las materias primas pesadas al cubículo de proceso asignado	<u> L.C. </u>	<u> K.M. </u>
h) Registrar en la bitácora de la balanza empleada la información requerida	<u> L.C. </u>	<u> K.M. </u>
i) Verificar el orden y limpieza de la central de pesadas	<u> L.C. </u>	<u> K.M. </u>
6.2.-Fabricación del granel	<u> Realizó </u>	<u> Verificó </u>
a) Verificar el orden y limpieza del cubículo asignado	<u> L.C. </u>	<u> K.M. </u>
b) Identificar el cubículo asignado	<u> L.C. </u>	<u> K.M. </u>
c) Tamizar por malla # 20, el ácido ascórbico, el ascorbato de sodio y la lactosa.	<u> L.C. </u>	<u> K.M. </u>
d) Colocar en una bolsa de plástico grande la lactosa, el ácido ascórbico y el ascorbato de sodio. Mezclar con movimientos circulares durante 5 minutos. Identificar esta mezcla "A"	<u> L.C. </u>	<u> K.M. </u>
e) Mezclar durante 10 minutos en una bolsa de plástico mediana el Avicel PH-101 y el Sorbitol. Al finalizar el mezclado tamizar la mezcla obtenida por malla 20. Identificar esta mezcla como "B"	<u> L.C. </u>	<u> K.M. </u>
f) Vaciar en la mezcladora de doble listón la mezcla "A" y la mezcla "B". Mezclar durante 10 minutos a velocidad media.	<u> L.C. </u>	<u> K.M. </u>
g) Moler en un mortero la sacarina sódica, hasta obtener un polvo fino.	<u> L.C. </u>	<u> K.M. </u>
h) Adicionar la sacarina sódica a la mezcla obtenida en la etapa anterior, mezclar durante 5 minutos más a velocidad media.	<u> L.C. </u>	<u> K.M. </u>
i) Adicionar el Estearato de Magnesio a la mezcla obtenida en el paso anterior. Mezclar a velocidad media durante 5 minutos.	<u> L.C. </u>	<u> K.M. </u>
j) Vacíe la mezcla obtenida en el paso anterior en una bolsa de polietileno tarada. Identifique y pese.	<u> L.C. </u>	<u> K.M. </u>



Conciliación parcial:

Peso teórico: 654.0 gramos (1)

Peso obtenido: 652.8 gramos (2)

% Rendimiento = $\frac{2}{1} \times 100 = \frac{652.8}{654.0} \times 100 = 99.8$

Observaciones:

Se llevó a cabo hasta este punto, ya que sólo se trabajó con el granel.

6.3.-Compresión

	<u>Realizó</u>	<u>Verificó</u>
a) Verificar el orden y limpieza del cubículo de compresión		
b) Identificar el cubículo asignado.		
c) Verificar la limpieza de la tableteadora Killian		
d) Alimentar la tolva de la tableteadora Killian con el granel, empleando punzones planos, lisos de 12 mm. Ajustar la maquina: peso promedio: 621.3 – 686.7 mg; dureza de 7.0 a 12 KP, Friabilidad no mayor al 1% y tiempo de desintegración máximo de 20 minutos.		
e) Comprimir el lote, tomando una muestra de 10 tabletas cada minuto, durante todo el tiempo que dure el proceso de compresión.		
f) Verificar la variación de peso y dureza en las muestras tomadas durante la compresión. Registrar las lecturas obtenidas en las gráficas de control en proceso correspondientes.		
g) Reciba las tabletas obtenidas en una bolsa de polietileno tarada. Identifique y pese el granel obtenido.		



h) Evalúe la calidad del lote fabricado.

Descripción: tableta redonda plana, de color amarillo claro uniforme; diámetro 12 mm +/- 5%; peso promedio: 654.1 mg +/- 5% (621.4 mg – 686.8mg); tiempo de desintegración máximo 20 minutos; dureza de 7.0 a 12 KP y friabilidad inferior al 1%.

i) Al finalizar la fabricación y evaluación del lote obtenido verifique la limpieza y orden de las áreas y equipos empleados.

Conciliación parcial (compresión) :

Peso teórico: _____ gramos = _____ tabletas (1)

Peso real: _____ gramos = _____ tabletas (2)

% Rendimiento = $\frac{2}{1} \times 100 = \frac{\quad}{\quad} \times 100 = \quad$

Mermas del proceso de compresión: Ajuste de equipo: _____ tabletas

Control en proceso: _____ tabletas Control de calidad: _____ tabletas

Observaciones:

6.4.-Acondicionamiento

Material	Clave	Lote no.	P/ pieza	Realizó	Fecha	Supervisó	Fecha
_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____

CAPÍTULO VI RESULTADOS

LOTE NÚMERO	PUNTO CRÍTICO 1	PUNTO CRÍTICO 2	PUNTO IDEAL
1	78.5% 80.0%	101.6% 103.2%	78.3% 79.9%
2	29.9% 30.8%	28.3% 34.9%	28.3% 28.3%
3	75.5% 74.0%	88.4% 86.9%	73.9% 75.4%
4	*	*	79.0% 80.4%

* No muestreado debido a que se realizó un lote muy pequeño.

CAPÍTULO VII ANÁLISIS DE RESULTADOS

Considerando que la cantidad de ácido ascórbico presente en la mezcla debe encontrarse entre 75% al 105% se establece lo siguiente:

- El lote uno presenta cantidades de principio activo similares en el punto crítico uno y el punto ideal, es decir, presentan poca variación; en lo que respecta al punto crítico dos se observa que la cantidad de principio activo es un poco superior en comparación con los puntos anteriores, sin embargo, los datos obtenidos en los tres puntos se encuentran dentro del intervalo establecido, por lo cual se concluye que tenemos un mezclado uniforme en este lote.
- El lote dos presenta en la determinación de cantidad de principio activo, cantidades más bajas de las consideradas dentro del intervalo, sin embargo, se observa que las cantidades encontradas son muy similares en los tres puntos, lo que es indicativo de un mezclado homogéneo.
- En el lote número tres observamos nuevamente que las cantidades de principio activo encontradas en los puntos crítico uno e ideal son similares, y presentan poca variabilidad entre ellos, y, nuevamente, el punto crítico dos presenta un cantidad de principio activo ligeramente más alta que los puntos anteriores, sin embargo, la mayoría de los valores se encuentran dentro del intervalo establecido.
- En el lote número cuatro, la cantidad de mezcla fue muy poca, por lo que solo se tomó muestra del punto ideal, y en la determinación de principio activo se encontró que la cantidad se encuentra dentro del intervalo de aceptación.

Las variaciones en la concentración de principio activo entre lotes, pueden deberse a:

- Los lotes que se fabrican son pequeños, lo que deriva a que la mezcladora no lleve a cabo un mezclado uniforme
- La velocidad a la que se utiliza la mezcladora no se encuentra estandarizada, ya que sólo presenta una marca a la cual se usa, sin embargo, debido a errores de paralaje, se da el hecho de que en ocasiones la dejan por debajo de la marca o por arriba, por lo cual las condiciones del mezclado final no son uniformes, según comparación de resultados entre lotes de mezclas.

CAPÍTULO VIII CONCLUSIONES

- En general se observa que los lotes de producción presentan una cantidad de principio activo que cumple con el intervalo establecido, por lo que podemos concluir que el proceso de mezclado en la fabricación de tabletas de vitamina C es consistente.
- Una de las condiciones que se deben cumplir en la validación es la repetibilidad y la reproducibilidad, por lo tanto, para reducir las variaciones en los valores obtenidos de cantidad de principio activo y que estos sean más similares entre lotes de producción, se deben considerar los siguientes puntos:
 - Aumentar el tamaño del lote y de este modo observar si la mezcladora realiza un mezclado uniforme, mediante la prueba de uniformidad de dosis.
 - Estandarizar la velocidad de mezclado, de manera que sea constante para la elaboración de todos los lotes de mezclas y se obtengan resultados con repetibilidad y reproducibilidad en cuanto a uniformidad de dosis.
 - Utilizar otro tipo de mezcladora, por ejemplo, una mezcladora de pantalón, ya que se lleva a cabo un movimiento constante de la mezcla, por lo cual, se obtiene una mejor distribución de los componentes de la mezcla.
 - Si se lleva a cabo el cambio de mezcladora, es necesario validar de nuevo el proceso para determinar que se comporta de forma consistente con este cambio.
- Para poder demostrar que se han cumplido con las condiciones en el protocolo de validación, debe haber una orden de producción con firmas de que se ha cumplido con todo lo exigido. Las firmas deben ser de los operadores que lo elaboraron, uno como realizador y otro como testigo, el supervisor y el responsable del departamento de control de calidad.

CAPÍTULO IX BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Asociación Farmacéutica Mexicana, Validación de procesos en la industria farmacéutica, Ylla Catála Miguel, Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas, Volumen 21, Número 1, 1992
- 2.- Asociación Farmacéutica Mexicana, Un enfoque de sistemas para el diseño de medicamentos, Jiménez M., F., Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas, Volumen 23, Número 2, 1992
- 3.- Berry Ira R, Nash Robert A Pharmaceutical Process Validation, Marcel Dekker, Inc., USA, 1993
- 4.- Carleton Frederick J, Agalloch James P., Validation of Aseptic Pharmaceutical Processes, Ed. Marcel Dekker Inc, USA, 1986
- 5.- Darr Alfred, Tecnología Farmacéutica, Texto para el Ingeniero Farmacéutico, Cuarta edición alemana al español por Vicente Montejo, Editorial Acribia Zaragoza, España 1979
- 6.- Lachman, Leon, The theory and practice of industrial pharmacy, Second edition, Lea & Febiger Philadelphia
- 7.- Pharmaceutical Technology, A Life Cycle Approach to the Validation of Analytical Methods During Pharmaceutical Product Development, Part I: The Initial Method Validation Process, Volume 18, Number 9, 1994
- 8.- Pharmaceutical Technology, A Life Cycle Approach to the Validation of Analytical Methods During Pharmaceutical Product Development, Part II: Changes and the Need for Additional Validation, Volume 18, Number 10, 1994
- 9.-Remington Farmacia Tomo 2, Editorial Médica Panamericana, Décima novena edición, Argentina, 1998
- 10.- Secretaría de Salud, Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, Sexta edición 1994
SSA
- 11.- NOM-059-SSA1-1993,
- 12.- PROY-NOM-059-SSA1-2004