



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN

**“PROPUESTA DE MANUAL DE PRÁCTICAS DE LABORATORIO
DEL PAQUETE TERMINAL DE VALIDACIÓN DE PROCESOS
FARMACÉUTICOS II”**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
QUÍMICA FARMACEÚTICA BIÓLOGA**

**P R E S E N T A :
TANIA RUTH MARTINEZ DIAZ**

ASESORA: M. EN I. CLAUDIA MARIANO HERNÁNDEZ



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
UNIDAD DE ADMINISTRACIÓN ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES**

U. N. A. M.
FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES CUAUTITLÁN
ASUNTO: VOTO APROBATORIO

**M. en C. JORGE ALFREDO CUÉLLAR ORDAZ
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN
PRESENTE**

ATN: M. EN A. ISMAEL HERNÁNDEZ MAURICIO
Jefe del Departamento de Exámenes Profesionales
de la FES Cuautitlán.

Con base en el Reglamento General de Exámenes, y la Dirección de la Facultad, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el: **Trabajo de Tesis**

Propuesta del Manual de Prácticas de Laboratorio del Paquete Terminal Validación de Procesos Farmacéuticos II.

Que presenta la pasante: **Tania Ruth Martínez Díaz**

Con número de cuenta: **303286101** para obtener el Título de la carrera: **Química Farmacéutico Biológica**

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el **EXAMEN PROFESIONAL** correspondiente, otorgamos nuestro **VOTO APROBATORIO**.

ATENTAMENTE

"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 19 de Agosto de 2015.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	D.E.S.S. Rodolfo Cruz Rodríguez	
VOCAL	Q.B.P. Martha Elena García Corrales	
SECRETARIO	M.I. Claudia Mariano Hernández	
1er. SUPLENTE	Dr. Roberto Díaz Torres	
2do. SUPLENTE	M.C. Gabriela Rodríguez Patiño	

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional (art. 127).

IHM/mmgm*

Dedicatorias:

A mi Madre.

Qué difícil es plasmar en unas cuantas líneas todo lo que tu significas para mí, eres más que mi madre, eres mi amiga, mi confidente, mi cómplice. Quiero agradecerte cada momento de mi maravillosa vida a tu lado, quiero agradecerte por siempre apoyarme incluso cuando las cosas eran descañilladas, por ser mi consejo de indias incluso y por hacerme saber que jama estaré sola porque te tendré siempre a ti. Te amo madre. Gracias.

A mi Padre.

Me enseñaste tanto, algunas cosas a la mala debo decir, pero me forjaste el carácter que hoy tengo. Te reconozco al mirar al espejo en las mañanas, me enorgullezco infinitamente de lo que veo, soy como tú, eso ni dudarlo. Gracias por hacerme tu princesa favorita y por los bailes sobre tus pies, por desarrollar mi astucia y demostrarme que debo ser cuidadosa al negociar. Te amo Padre. Gracias

A Christian.

Me desperté un día con la grata sorpresa de que estabas a mi lado, me sorprendió un poco debo decir pues no me imaginaba que sucedería. Hoy en día me sigo sintiendo como esa primera vez, emocionada, y sorprendida. Gracias por ser mi amigo, mi compañero, mi amor; por los años que pasamos juntos y los que vendrán, por nuestra familia. Te amo. Gracias.

A Cristopher.

Mi Pequeño, ahora tal vez no puedas comprender lo que significas para mí, pero en unos años podrás leer estas líneas y sabrás que eres la mitad de mi corazón, eres el motor de mi alma y tus risas son mi gasolina. Eres lo más importante en mi vida. Te amo.

A Eduardo.

Que podría decirte que no supieras ya, ser tu hermana es una gran aventura, me siento muy orgullosa de lo que eres y de que formes parte de mi vida, Gracias por enseñarme a conservar la calma, a no ahogarme en un vaso de agua y que todos los problemas tienen solución, gracias porque sé que puedo contar contigo. Te amo hermano.

A Carlos.

No te entendía en la primera parte de mi vida, pero después comprendí que todas tus maldades eran muestra de tu afecto, Gracias por cuidarme y por las venturas que compartimos. Te amo hermano.

A Mis Abuelos.

Algunos ya no están aquí, sin embargo los llevo conmigo. No siempre pensamos igual, pero sin importar nada los quiero. Gracias por ser parte de mi vida, por las vivencias y por todos los recuerdos que tengo de ustedes. Bertha, Eduarda. Maurilio y José. Gracias.

Agradecimientos:

Gracias a Dios principio y fin de todo.

A Claudia.

Muchas gracias por permitirme trabajar contigo, por dejarme ser tú amiga, por ser paciente y tolerante y llevarme de la mano en este proyecto. Te agradezco también la confianza que me has brindado y el cariño. Erás igualmente correspondida. Gracias.

A la FES Cuautitlán.

Gracias a mí querida institución por darme herramientas para enfrentarme al mundo, por darme alegrías y tristezas, amigos y amigas y por darme hoy la satisfacción de convertirme en Profesional en tus instalaciones. Gracias.

A mis profesores.

Por ser el pilar de mi formación académica y porque me llevo un pedacito de cada uno de ustedes en el corazón y en la memoria. Gracias.

A Mis amigos.

Tal vez lejos, Tal vez no nos encontremos de nuevo, quien sabe, la vida es una sorpresa. Gracias por compartir esta hermosa etapa de mi vida, nunca los voy a olvidar. José, Yalid, Toño, Emilio, Adrián, Adriana, Roberto, Agustín, Alin, Valentina, Edwin, Belén, Ana. Y a toda mi generación QFB 34. Gracias.

A Mis Suegros.

Por apoyarnos en cada paso del camino, por hacernos saber que estamos equivocándonos pero que podemos recapacitar, por permitirnos experimentar y dejarnos crecer. Gracias por formar parte de mi nueva familia. Muchas Gracias.

A Mis Sinodales.

Por darse el tiempo de revisar este trabajo, tener paciencia y los mejores consejos.

ÍNDICE

ÍNDICE GENERAL.....	1
ÍNDICE DE TABLAS.....	3
ABREVIATURAS.....	4
ÍNDICE DE FIGURAS.....	4
ÍNDICE DE ANEXOS.....	5
INTRODUCCIÓN.....	6
OBJETIVOS.....	8
1.0 MARCO TEÓRICO	
1.1 HISTORIA DE LA VALIDACIÓN.....	9
1.2 VALIDACIÓN DE PROCESOS FARMACÉUTICOS.....	12
1.3 OPTIMIZACIÓN DE PROCESOS.....	13
1.4 OPTIMIZACIÓN DE MEZCLAS.....	14
1.5 TIPOS DE VALIDACIÓN.....	15
2.0 APRENDIZAJE DE LA VALIDACIÓN	
2.1 FUNDAMENTOS TEÓRICOS Y METODOLÓGICOS DE ENSEÑANZA EXPERIMENTAL.....	18
2.1.1 LA PRÁCTICA DE LABORATORIO EN EL PROCESO FORMATIVO.....	20
2.1.2 PROPIEDADES DE LAS PRÁCTICAS DE LABORATORIO.....	21
2.2 VINCULACIÓN DE LA TEORÍA CON LA PRÁCTICA.....	25

3.0 MÉTODO PARA LA ELABORACIÓN DE LA PROPUESTA DEL MANUAL DE PRÁCTICAS DE VALIDACIÓN DE PROCESOS FARMACÉUTICOS II.....	29
4.0 RESULTADOS	
4.1 PROPUESTA DE MANUAL DE PRÁCTICAS DE LABORATORIO DE VALIDACIÓN DE PROCESOS FARMACÉUTICOS II.....	31
4.1.1 PRESENTACIÓN.....	32
4.2 PRÁCTICA 1. OPTIMIZACIÓN DEL PROCESO DE ELABORACIÓN DE TABLETAS POR GRANULACIÓN VÍA HÚMEDA.....	41
4.3 PRÁCTICA 2. OPTIMIZACIÓN DE LA FORMULACIÓN.....	52
4.4 PRÁCTICA 3. VALIDACIÓN DEL PROCESO.....	60
4.4.1 PROTOCOLO DE VALIDACIÓN DEL PROCESO DE FABRICACIÓN DE EMULSIONES DE ÁCIDO SALICÍLICO.....	61
4.4.2 PROTOCOLO DE VALIDACIÓN DEL PROCESO DE FABRICACIÓN DE JARABES DE CITRATO DE PIPERACINA.....	72
4.4.3 PROTOCOLO DE VALIDACIÓN DE FABRICACIÓN DE SUPOSITORIOS ADULTO DE ASPIRINA Y CAFEÍNA.....	83
5.0 CONCLUSIONES.....	93
6.0 BIBLIOGRAFÍA.....	94
7.0 ANEXOS.....	97

ÍNDICE DE TABLAS

1. ACTIVIDADES DE LA COFEPRIS.....	12
2. FORMULACIÓN OPCIONAL PARA LA ELABORACIÓN DE TABLETAS POR VÍA HÚMEDA. (OPTIMIZACIÓN PROCESOS).....	45
3. FACTORES QUE SE PUEDEN MODIFICAR PARA LA ELABORACIÓN DE TABLETAS POR VÍA HÚMEDA. (OPTIMIZACIÓN DE PROCESOS).....	46
4. TRATAMIENTOS A REALIZAR DE ACUERDO AL MODELO DE STAT GRAPHICS. (OPTIMIZACIÓN DE PROCESOS).....	46
5. RESPUESTAS A EVALUAR EN EL GRANULADO DE ELABORACIÓN DE TABLETAS POR VÍA HÚMEDA. (OPTIMIZACIÓN DE PROCESOS).....	50
6. RESPUESTAS A EVALUAR EN COMPRIMIDOS DE ELABORACIÓN DE TABLETAS POR VÍA HÚMEDA. (OPTIMIZACIÓN DE PROCESOS).....	50
7. FORMULACIÓN PROPUESTA PARA TABLETAS POR COMPRESIÓN DIRECTA.(OPTIMIZACIÓN DE LA MEZCLA).....	55
8. DISEÑO EXPERIMENTAL PROPUESTO POR EL PROGRAMA STAT GRAPHICS. (OPTIMIZACIÓN DE LA MEZCLA).....	56
9. COMPONENTES DE LA FORMULACIÓN DE UNA EMULSIÓN DE ÁCIDO SALICÍLICO.....	64
10.REFERENCIAS DOCUMENTALES DEL PROCEDIMIENTO DE VALIDACIÓN DE EMULSIONES DE ÁCIDO SALICÍLICO.....	65
11.COMPONENTES DE LA FORMULACIÓN DE JARABE CON CITRATO DE PIPERACINA.....	74
12.REFERENCIAS DOCUMENTALES DE LA VALIDACIÓN DELA FABRICACIÓN DE JARABES CON CITRATO DE PIPERACINA.....	75

13. COMPONENTES DE LA FORMULACIÓN DE SUPOSITORIOS ADULTO DE ASPIRINA Y CAFÉINA.....	85
14. REFERENCIAS DOCUMENTALES DEL PROCESO DE FABRICACIÓN DE SUPOSITORIOS ADULTO DE ASPIRINA Y CAFÉINA.....	86

ÍNDICE DE FIGURAS:

1. DIAGRAMA DE FLUJO DE ELABORACIÓN DE SUSPENSIÓN.....	66
2. DIAGRAMA DE FLUJO DE ELABORACIÓN DE JARABE.....	76
3. DIAGRAMA DE FLUJO DE ELABORACIÓN DE SUPOSITORIOS.....	87

ABREVIATURAS:

ABREVIATURA	SIGNIFICADO
FDA	FOOD AND DRUG ADMINISTRATION.
COFEPRIS	COMISIÓN FEDERAL PARA LA PROTECCIÓN CONTRA RIESGOS SANITARIOS.
PNO	PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN.
LEMF	LABORATORIO EXPERIMENTAL MULTIDISCIPLINARIO DE FARMACIA.
GMP	(GOOD MANUFACTURING PRACTICES)

ÍNDICE DE ANEXOS:

1. REGLAMENTO INTERNO DEL LEMF.....	97
2. REGISTRÓ DE INSCRIPCIÓN DE ALUMNOS.....	102
3. ACUSE DE CONFORMIDAD.....	103
4. REGISTRO DE EVALUACIÓN DE LOS ALUMNOS.....	104
5. PROCEDIMIENTO DE FABRICACIÓN DE TABLETAS POR GRANULACIÓN VÍA HÚMEDA.....	105
6. FORMATO DE REGISTRO DE DATOS PARA EVALUACIÓN DE GRANULADO, DE TABLETAS POR GRANULACIÓN VÍA HÚMEDA.....	118
7. FORMATO DE REGISTRO DE LA EVALUACIÓN AL PRODUCTO TERMINADO, DE TABLETAS POR GRANULACIÓN VÍA HÚMEDA.....	122
8. PROCEDIMIENTO DE FABRICACIÓN DE TABLETAS POR COMPRESIÓN DIRECTA.....	125
9. FORMATO DE REGISTRO DE LA EVALUACIÓN AL POLVO, DE TABLETAS POR COMPRESIÓN DIRECTA.....	136
10. FORMATO DE REGISTRO DE LA EVALUACIÓN DEL PRODUCTO TERMINADO DE TABLETAS POR COMPRESIÓN DIRECTA.....	140

INTRODUCCIÓN

México tiene una gran tradición en el uso de medicamentos y remedios, esta tradición es tan antigua como su misma historia, sin embargo el desarrollo de la sociedad misma, nos obliga a tener más conocimiento sobre nuestro cuerpo, nuestras enfermedades y también sobre los medicamentos que nos proporcionan bienestar. De esta necesidad surge la idea de conocer que es lo que ingerimos, como funciona y cuáles son los beneficios y riesgos que proveerán a nuestro organismo, a raíz de esto se hace necesario el conocimiento y la seguridad sobre lo que estamos tomando. Consecuentemente y como un medio de generar seguridad y homogeneización de medicamentos de calidad, surge la Validación de Procesos Farmacéuticos. La validación precisa demostrar que cada paso del proceso de fabricación de un medicamento se efectúa según lo previsto.

Los farmacéuticos tienen la obligación de conocer estos términos y de tener una idea clara de lo que significa y conlleva la validación.

El presente trabajo plantea una serie de prácticas experimentales que abordan evaluaciones y pruebas de elementos y parámetros en procesos de elaboración de formas farmacéuticas, como ejemplos aplicables para el entendimiento de la validación de procesos farmacéuticos cuyo aprendizaje es coyuntura para el desarrollo educacional de los Licenciados en Farmacia. Por este medio se espera enriquecer el aprendizaje de los estudiantes, haciendo que ellos conozcan y dominen todos los fragmentos del proceso, las cualidades que debe tener, y el manejo de las variables que se utilizan. Además de la interpretación de los resultados y como hacerlos óptimos.

Teniendo claro que es validación de procesos farmacéuticos, surge la perspectiva de la enseñanza, la importancia de transmitir a los futuros Licenciados, todo este conocimiento, por lo que en cuanto a la educación, abarcaremos no solo la preocupación por el logro del aprendizaje cognitivo y habilidades, sino también por los retos que exige la formación superior, ya que en la actualidad la vinculación de la teoría con la práctica se convierte en un elemento básico para lograr el desarrollo de un profesional capaz de resolver problemas del área en la que ha decidido

especializarse. Considerando que estas son las exigencias del mundo laboral, es primordial que estas herramientas se reciban en la institución educativa.

OBJETIVO GENERAL:

Elaborar una propuesta de manual para las prácticas de laboratorio que pueda utilizarse en la asignatura de validación de procesos farmacéuticos II, de la licenciatura en Farmacia de Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán y que contenga las siguientes características:

- Integrar y reforzar los conocimientos adquiridos en otras asignaturas.
- Desarrollar iniciativa en los alumnos.
- Completar los conocimientos y habilidades para el uso de GMP.
- Formar los hábitos correctos para la buena documentación.
- Conceder cierto grado de flexibilidad durante la experimentación.

OBJETIVOS PARTICULARES:

1. Realizar una búsqueda bibliográfica sobre validación de procesos farmacéuticos y teoría y metodología de la enseñanza experimental.
2. Analizar y Clasificar la información.
3. Proponer, con base en la información recabada prácticas aplicables a la enseñanza de validación de procesos farmacéuticos

1.0 MARCO TEÓRICO.

1.1 HISTORIA DE LA VALIDACIÓN DE PROCESOS EN EL DESARROLLO DE LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA.

La Historia de la validación es tan antigua como nosotros mismos ya que desde pequeños tenemos la necesidad de saber el porqué de las cosas y siempre nos preguntamos cómo se sabe que el otro tiene razón. De esta necesidad primitiva comienza a surgir la validación.

Primeramente toma lugar en Estados Unidos en 1906 con la fundación de la Food and Drug Administration (FDA), este fue el primer paso, posteriormente en 1964 se forma la OMS y en 1979 el Químico NASH concluía en un artículo pionero que la validación tendría su reconocimiento y apego hasta dentro de 15 años. El concepto de validación relacionado con la producción de medicamentos surge como tal hace 20 años, cuando la FDA reviso las normas relativas a la fabricación de productos farmacéuticos, estas normas son conocidas como GMP (Good Manufacturing Practices). En 1978 la palabra Validación apareció por primera vez en algunas secciones de las GMP. Sin embargo en el capítulo de definiciones no aparecía la palabra validación. Más tarde en un documento interno de la FDA se definió validación de forma sencilla como *“Un proceso de fabricación válido, es uno que ha sido comprobado que hace lo que se suponía o intentaba hacer”*. En la actualidad queda muy poco de esa definición ya que en los años siguientes todos aportaron ideas nuevas e innovadoras, sin embargo cualquier concepto de validación debe resaltar 3 aspectos importantes.

1. Necesidad de documentar el proceso de validación. Es decir que todo debe estar por escrito, esto con la finalidad de que si se quiere saber, u observar alguna anomalía durante el proceso, se pueda verificar en las bitácoras.
2. Necesidad de que abastezca un alto grado de seguridad en el proceso, es decir, la certeza de que los equipos trabajan correctamente.
3. Necesidad de que el proceso producirá repetidamente productos aptos, es decir que cumplan con las especificaciones que se han establecido al inicio de la producción.

Actualmente, la validación tiene todo el peso y reconocimiento que merece. (García M. 2001).

En el caso particular de México el proceso de transición del medicamento artesanal al industrial, no fue sencillo. A principios del siglo XX, en el país todavía estaba arraigado el modelo terapéutico heredado del periodo virreinal, basado en la utilización de las plantas medicinales para la producción de medicamentos, y en la exclusividad de la elaboración de los mismos por los farmacéuticos dentro de sus farmacias o boticas.

Sin embargo, desde la segunda mitad del siglo XIX habían hecho su aparición nuevos medicamentos envasados, fabricados en forma masiva por la industria, que al ya traer una dosificación incluida y ser de fácil administración, podían ser vendidos por personas que carecían de estudios. Sin embargo las nuevas preparaciones al no estar sujetas a control alguno despertaron la desconfianza entre los farmacéuticos, quienes no tardaron en denunciar las irregularidades y los abusos cometidos al público.

Al paso del tiempo, los medicamentos fueron desplazando gradualmente a las fórmulas magistrales, y se hizo evidente la ausencia de normas para la fabricación y comercialización de estos productos. La gran cantidad de presentaciones que circulaban en el mercado sin una regulación adecuada, provocó que los farmacéuticos y boticarios mexicanos pusieran en duda la eficacia de los medicamentos industriales. Ante estas circunstancias, los profesionales de la Farmacia le solicitaron al Estado una nueva reglamentación para los productos medicinales que estuviera acorde a la situación ocasionada por la transformación terapéutica en este ámbito.

Fue hasta la publicación por parte del Departamento de Salubridad Pública, el 9 de junio de 1926, del cuarto Código Sanitario de los Estados Unidos

Mexicanos, cuando se realizaron las primeras acciones importantes de regulación en materia de producción de medicamentos.

En 1926 se publica un código sanitario que otorgaba facultades extraordinarias al Ejecutivo para legislar en materia de salud y dividía a los expendios de medicina en dos categorías: 1) boticas o farmacias y 2) droguerías y establecimientos análogos.

Posteriormente en el año de 1927 surge el primer Registro de Medicamentos en la historia del país, el cual se realiza para la regulación de los productos farmacéuticos, encabezado por el Departamento de Salubridad Pública y la Secretaría de Hacienda. Desde julio de 1926, los dueños de farmacias habían enviado la información puntualizada, solicitada por estas dependencias, acerca de todos los medicamentos de patente y especialidades que vendían. Para febrero de 1927, el Departamento de Salubridad fijó el plazo de un mes para que los productores y comerciantes solicitaran el registro de todas sus presentaciones farmacéuticas y productos de tocador o belleza, presentando la solicitud por escrito, acompañada de un ejemplar de cada una de las presentaciones, indicando la fórmula exacta de composición, usos, dosis y otros datos para realizar su estudio completo. Este análisis sería efectuado por el Servicio de Química y Farmacia del Departamento de Salubridad junto a una delegación de químicos farmacéuticos y médicos. (Godínez R. 2011)

Después de muchos años de transición y cambios en la regulación el 5 de julio de 2001, se publicó en el Diario Oficial de la Federación el “Decreto de Creación de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS)” que estableció la organización y funcionamiento de un órgano administrativo desconcentrado de la Secretaría de Salud, con autonomía técnica, administrativa y operativa, responsable del ejercicio de las atribuciones en materia de regulación,

control y fomento sanitarios en los términos de la Ley General de Salud y demás disposiciones aplicables. Este nuevo órgano se integró por las Direcciones Generales de Medicamentos y Tecnologías para la Salud, Control Sanitario de Productos y Servicios, Salud Ambiental, el Laboratorio Nacional de Salud Pública y la Dirección de Control Sanitario de la Publicidad, unidades que se encontraban adscritas a la extinta Subsecretaría de Regulación y Fomento Sanitario.

TABLA 1. Actividades de la COFEPRIS.

Regulación y fomento sanitario de la producción, comercialización, importación, exportación, publicidad o exposición involuntaria de:

Medicamentos y tecnología para la salud	Sustancias tóxicas o peligrosas	Productos y servicios	Salud en el trabajo	Saneamiento básico	Riesgos derivados de factores ambientales
<ul style="list-style-type: none"> • Medicamentos • Aparatos y dispositivos médicos • Sangre y hemoderivados • Trasplantes de órganos • Servicios de salud 	<ul style="list-style-type: none"> • Plaguicidas • Fertilizantes • Precursores químicos • Químicos esenciales 	<ul style="list-style-type: none"> • Alimentos • Bebidas • Tabaco • Perfumería y Belleza • Biotecnológicos 	<ul style="list-style-type: none"> • Exposición laboral 	<ul style="list-style-type: none"> • Agua • Mercados • Residuos • Rastros • Emergencias Sanitarias 	<ul style="list-style-type: none"> • Agua • Aire • Suelo

(COMISIÓN FEDERAL PARA LA PROTECCIÓN CONTRA RIESGOS SANITARIOS 2014.)

1.2 VALIDACIÓN DE PROCESOS FARMACÉUTICOS.

La OMS define la validación de procesos como el establecimiento de pruebas documentadas que aportan un alto grado de seguridad de que un proceso planificado se efectuará uniformemente en conformidad con los resultados previstos especificados.

Según la NORMA Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2013, Buenas prácticas de fabricación de medicamentos. Validación se define como la evidencia documental generada a través de la recopilación y evaluación de los datos obtenidos en la calificación y de las pruebas específicas, basadas en conocimiento del proceso, sistema o método, para demostrar funcionalidad, consistencia y robustez.

Según la Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-2005, Estabilidad de fármacos y medicamentos (Modificada de la NOM-073-1993, Estabilidad de medicamentos, Publicada el 3 de Agosto de 1996). Validación: Evidencia documentada que demuestra que a través de un proceso específico se obtiene un producto que cumple consistentemente con las especificaciones y atributos de la calidad establecidos.

1.3 OPTIMIZACIÓN DE PROCESOS.

En el ámbito farmacéutico, la optimización de procesos de fabricación, por definición son todas aquellas actividades, que se emplean de forma sistemática para buscar la mejor manera de realizar las actividades, u operaciones involucradas en la producción de los medicamentos desde la recepción de los materiales hasta su liberación como producto terminado, de tal forma que es evidente que la optimización de procesos tiene que ver necesariamente con la calidad de su administración ya que cualquier actividad que conlleve el concepto de optimización o mejora requiere de planeación y administración para obtener los beneficios esperados (Miranda E. 2007).

De modo general, optimizar se define como: hacer algo tan perfecto, efectivo o funcional como sea posible.

Optimizar también se conoce como hacer algo mejor, la optimización de un proceso consiste en el tratamiento de variables de un concepto inicial y usar la información obtenida para mejorar la idea.

La optimización es el proceso de ajustar las entradas a las características de un dispositivo, proceso matemático o experimento para encontrar la salida o resultado mínimo o máximo.

Los resultados de la optimización de un proceso, durante la etapa de desarrollo, considerados son:

- La confirmación de la fórmula.
- Las bases para la validación del proceso.
- Encontrar el punto de partida para realizar estudios de biodisponibilidad.
- El establecimiento de la fórmula adecuada para la estabilidad.
- Las condiciones de fabricación en equipos e instalaciones.

Es fundamental para una buena validación que el proceso que se pretende validar este optimizado, ya que con esto se garantiza que las condiciones de trabajo son inmejorables.

Optimizar el proceso nos da como resultado:

- Determinar que el proceso está bajo control.
- Determinar la capacidad del proceso.
- Prepararnos para la validación. (Reséndiz R. 2005.)

1.4 OPTIMIZACIÓN DE MEZCLAS.

Para lograr una validación completa es necesario hacer uso de la estadística, como es el diseño de mezclas y la optimización de las mismas. Estos diseños tienen la característica de que los factores son ingredientes o componentes de una mezcla, y los niveles de dichos ingredientes son independientes.

En la industria farmacéutica este tipo de diseños es utilizado en la formulación de los medicamentos. En general las características de calidad del producto final dependen de las proporciones de los ingredientes y no de la cantidad absoluta de ellos.

Los principales objetivos del diseño de mezclas son:

- Determinar cuáles de los ingredientes o interacciones de la mezcla tienen mayor influencia sobre una o varias propiedades.
- Ajustar a un modelo las respuestas de interés en función de las proporciones de los componentes de la mezcla.
- Determinar a qué porcentaje debe participar cada componente para lograr satisfacer las características de calidad deseadas.
- Como cualquier otro diseño se parte de lo que se sabe del proceso y del objetivo, en un experimento con mezclas se tendrán componentes y cada tratamiento consiste en una combinación particular de ingredientes. Con dos restricciones.
- Las fracciones sean mayor o igual que 0 o menor o igual que 1.
- La suma de todas las proporciones de los componentes de la mezcla sumen 1.

Por esta última restricción los niveles de los factores son independientes entre sí.
(Gutiérrez P. 2012)

1.5 TIPOS DE VALIDACIÓN.

En la validación de procesos existen varios tipos de validación, que se consideran importantes para el estudio de la misma, estos 3 tipos de validación nos ayudan a ver y conocer los aspectos más importantes y como los distintos casos de validación puedan presentarse.

Estos tipos de validación son los siguientes:

- Validación prospectiva.
- Validación retrospectiva.
- Validación concurrente.

Validación prospectiva:

Validación prospectiva: estudio para demostrar y establecer una evidencia documentada de que un proceso hace lo que está previsto basado en un protocolo planificado.

Este tipo de validación es comúnmente empleado en el desarrollo de nuevas formulaciones, procesos y/o instalaciones que deben ser validadas antes de que la producción farmacéutica rutinaria comience. Este tipo de validación involucra la fase experimental y conduce a menudo la transferencia del proceso de desarrollo a producción. La F.D.A. está buscando evidencia de que el proceso de fabricación este validado antes de que se permita que el producto entre en el mercado.

Los requisitos para realizar una validación prospectiva son necesarios para satisfacer los principios de garantía y calidad. Estos requisitos deben reunir todas las funciones técnicas: calificación del equipo, instalaciones y sistemas. Producción debe comprobar que sus sistemas operativos estén trabajando correctamente; el departamento de desarrollo debe calificar que su proceso es realizado según lo diseñado (Guzmán C.2005).

Validación concurrente:

Se define como el establecimiento de evidencia documentada de que un proceso hace lo que debe hacer basado en información generada durante una implementación real del proceso.

También se le denomina revalidación. La validación concurrente es muy utilizada cuando se ha variado una etapa del proceso, ante cambios de proveedores de excipientes, para productos fabricados de tarde en tarde, cambios en las fórmulas de recubrimiento, sustitución o adición de excipientes. Da una información muy valiosa para modificar y corregir el proceso de fabricación o para cuando aparezcan problemas durante la fabricación. Podría considerarse como una evaluación continua del proceso, mientras se controla al máximo para procurar que el producto final sea correcto.

El formato de validación en general, y la validación concurrente, permitirán la flexibilidad necesaria para la situación; también proporciona el vehículo para un acercamiento disciplinario que asegura que no se lanzará ningún producto inaceptable.

Para efectos de la validación se considera lo siguiente:

- Realizar el monitoreo de las variables críticas que demuestre que el proceso está bajo control.
- Se toman datos sobre la marcha del proceso en estado productivo.
- Se necesita como un mínimo tres lotes estándares consecutivos (García M. 2001).

Validación retrospectiva:

Consiste en establecer evidencia documentada de la idoneidad de un proceso, basado en la revisión y análisis de información histórica acumulada, siempre y cuando no se hayan modificado los procedimientos, maquinas, tamaños de lote, etc. Los datos generados existen ya pero necesitan ser documentados de manera que demuestre claramente que el proceso esté bajo control. Es decir es un estudio para demostrar y establecer una evidencia documentada de que un proceso hace lo que estaba previsto sobre la base de una revisión y análisis de información histórica (Guzmán C. 2005).

Cualquiera de ellas es aceptada y válida para dar evidencia documentada y demostrar que un proceso hace lo que debe hacer. Sin embargo, cada aproximación tiene sus características y limitaciones y por lo tanto, antes de desarrollar una validación deberá evaluarse qué tipo de validación puede dar la mayor información sobre la seguridad y la estabilidad del proceso.

Aunque no hayan cambios significativos, es útil revalidar el proceso periódicamente para evaluar que se siguen cumpliendo los parámetros preestablecidos y no ha

habido variaciones importantes en el proceso que influyan en su capacidad de calidad.

Es muy importante monitorizar el proceso constantemente de forma que los cambios significativos se localicen antes o en el mismo tiempo que ocurren, con lo cual podría ejercerse una acción correctiva inmediata para mantener al producto bajo control.

2.0 EL APRENDIZAJE DE LA VALIDACIÓN.

2.1 FUNDAMENTOS TEÓRICOS METODOLÓGICOS EN LA ENSEÑANZA EXPERIMENTAL.

Anteriormente se consideraba que saber leer y escribir, sumar y restar, era suficiente para considerarse instruido, posteriormente se pensaba que el hecho de concluir la Licenciatura garantizaba un buen empleo, en la actualidad, la competencia en la sociedad, nos impone la necesidad de ser y generar profesionistas más completos, es decir que debemos convertirnos en seres multidisciplinarios, que tengan conocimiento sobre las más posibles áreas de la Licenciatura.

Durante el aprendizaje de los jóvenes se encuentra un considerable desarrollo del pensamiento creador. Ellos con frecuencia preguntan "¿por qué?" y dudan de la idoneidad y de las argumentaciones que se les dan. Su actividad mental es intensa e independiente y tienen una posición crítica ante el conocimiento de sus profesores. Sienten atracción hacia las generalizaciones, por la búsqueda de principios y leyes generales, a las cuales se deben los hechos particulares y se inclinan por la reflexión individual.

Existen múltiples factores que parecen incidir en el aprendizaje escolar. Ausubel los clasifica en intrapersonales y situacionales, apuntando los siguientes:

A. Intrapersonales

1. Variables relacionadas con la estructura cognitiva: propiedades sustantivas y de organización de los conocimientos adquiridos previamente en un área determinada.
2. Desarrollo intelectual: la clase particular de preparación que viene dada por la etapa de desarrollo intelectual del que aprende.
3. Capacidad intelectual: el grado relativo de aptitud escolar general (inteligencia general o nivel de competencia).
4. Factores motivacionales y actitudinales: deseo por conocer, necesidad de logros y autoafirmación, e involucración del ego (interés) en una materia determinada.
5. Factores de personalidad: diferencias individuales en el nivel y clase de motivación, ajuste personal, otras características personales y nivel de ansiedad.

B. Situacionales

1. Práctica: frecuencia, distribución, método y condiciones generales.
2. Disposición de los materiales de instrucción: cantidad, dificultad, escalonamiento, lógica subyacente, secuencia, ritmo de presentación y uso de ayudas a la instrucción.
3. Ciertos factores sociales y de grupo: clima en la clase, cooperación y competición, estratificación social.
4. Características del profesor: capacidades cognitivas, conocimiento de la materia, competencia pedagógica, personalidad y comportamiento. (OTERO, J.1985)

3.1.1 LA PRÁCTICA DE LABORATORIO EN EL PROCESO FORMATIVO.

El trabajo de laboratorio se considera un entorno adecuado para el aprendizaje a través de la indagación, sin embargo, las prácticas habituales de laboratorio no siempre permiten alcanzar estos objetivos. Existen estudios sobre las deficiencias en las actividades de laboratorio tradicionales, pero hay pocos sobre los desafíos que implica la realización de actividades de indagación.

Existe un consenso creciente en considerar la participación en las prácticas científicas, como la planificación y puesta en práctica de investigaciones, una parte integral del aprendizaje de las ciencias. Las prácticas científicas pueden desarrollarse a través de procesos de indagación y el laboratorio es potencialmente un contexto adecuado para ello, así como para promover el aprendizaje de las ciencias. La indagación es una de las tres prácticas científicas, junto con la evaluación del conocimiento (argumentación) y la construcción de explicaciones y modelos.

La indagación científica es una dimensión importante en la enseñanza y aprendizaje de las ciencias porque requiere que los estudiantes utilicen el conocimiento teórico junto con las destrezas y actitudes científicas y sociales para resolver problemas. «La indagación científica se refiere a las diversas formas en las que los científicos estudian el mundo natural y proponen explicaciones basadas en las pruebas derivadas de su trabajo»

Involucrar al alumnado en la indagación científica significa hacerlos participar en las prácticas discursivas y de razonamiento de los científicos, pero no necesariamente en sus actividades profesionales. Esta práctica mejora las destrezas del alumnado para formular preguntas, diseñar procedimientos y elaborar conclusiones. Para que las actividades de laboratorio alcancen los objetivos perseguidos se sugiere que las tareas que se vayan a realizar estén diseñadas como problemas auténticos.

Se caracterizan las actividades auténticas como las que:

a) constituyen problemas, no preguntas retóricas con una solución obvia.

b) son percibidas como relevantes para las vidas de los estudiantes, están situadas en un contexto próximo a su experiencia.

c) tienen un grado de apertura, con varias respuestas posibles (potencialmente) o caminos experimentales.

d) requieren que los estudiantes tomen parte en las prácticas científicas (formular hipótesis, contrastarlas con pruebas, argumentar).

Las actividades auténticas son importantes para fomentar la indagación, ya que proporcionan contextos reales de resolución de problemas complejos.

Autores han sugerido que el alumnado debería participar en el diseño de la investigación en vez de resolver actividades de laboratorio siguiendo instrucciones («recetas»). Esta sugerencia se fundamenta en el papel que el diseño experimental juega en la investigación y el trabajo científico. Se muestra la relevancia de la fase de diseño. Las actividades de indagación en libros de texto y publicaciones didácticas han sido evaluadas en función de su correspondencia con la participación en las prácticas científicas. Los resultados muestran que la mayoría no reflejan las características principales de la indagación, como el diseño de la investigación o la formulación y el contraste de hipótesis.

En la literatura se presentan algunas actividades de laboratorio como de indagación o auténticas, más en muchas el alumnado debe seguir un procedimiento dado para resolverlas. En el caso de este trabajo, se maneja como una propuesta para poder dar pasó a que los alumnos decidan como quieren llevar acabo sus experimentos. (Crujeiras P. 2015).

2.1.2. PROPIEDADES DE LAS PRÁCTICA DE LABORATORIO.

Los alumnos como tal son los profesionistas del mañana, es por esto que las prácticas de laboratorio juegan un papel importante en esta cuestión, ya que brindan la oportunidad al estudiante de enfrentarse a un proceso de fabricación, y validación real, con resultados y problemas reales, por medio de este tipo de prácticas ellos

podrán estar de cerca con todo lo que implica una validación, desde la parte teórica, de porqué se hacen así, que propósitos deben cumplir y que consideraciones deberán tener durante sus procesos, que son los diseños de experimentos, de donde vienen y cuál es su utilidad en el mundo de la validación; inclusive cómo interpretar los datos que obtendrán durante la experimentación.

Es hasta que el estudiante se enfrenta a un problema real que se da cuenta de si tiene o no, los conocimientos y habilidades para poder resolverlo, por ello con las prácticas de laboratorio se fomentará la participación, ya que los alumnos reconocerán sus faltas académicas, y buscarán la respuesta en las preguntas de investigación extraescolar. Haciendo conciencia así, tanto de sus fortalezas como debilidades.

Una práctica de laboratorio que pretenda aproximarse a una investigación ha de dejar de ser un trabajo exclusivamente “experimental” e integrar muchos otros aspectos de la actividad científica igualmente esenciales. De forma muy resumida recordaremos a continuación el conjunto de aspectos cuya presencia consideramos fundamental para poder hablar de una orientación en la investigación del aprendizaje de las ciencias y, en este caso, de las prácticas.

Agrupando dichos aspectos en diez apartados, pero insistiendo en que no constituyen ningún algoritmo a seguir linealmente, sino un recordatorio de la extraordinaria riqueza de la actividad científica y una llamada de atención contra los habituales reduccionismos.

1. Presentar situaciones problemáticas abiertas de un nivel de dificultad adecuado, con objeto de que los estudiantes puedan tomar decisiones para precisarlas y entrenarse, así, en la transformación de situaciones problemáticas abiertas en problemas precisos.

2. Favorecer la reflexión de los estudiantes sobre la relevancia y el posible interés de las situaciones propuestas, que dé sentido a su estudio y evite un estudio descontextualizado, socialmente neutro.

3. Potenciar los análisis cualitativos, significativos, que ayuden a comprender y a acotar las situaciones planteadas (a la luz de los conocimientos disponibles, del interés del problema, etc.) y a formular preguntas operativas sobre lo que se busca.

Se trata de asumir el papel esencial de las matemáticas como instrumento de investigación, que interviene en todo el proceso, desde el enunciado mismo de problemas precisos (con la necesaria formulación de preguntas) hasta el análisis de los resultados.

4. Plantear la emisión de hipótesis como actividad central de la investigación científica, susceptible de orientar el tratamiento de las situaciones y de hacer explícitas, funcionalmente, las preconcepciones de los estudiantes. Insistir en la necesidad de fundamentar dichas hipótesis y prestar atención, en ese sentido, a la actualización de los conocimientos que constituyan prerrequisitos para el estudio emprendido.

Reclamar un cuidadoso planteamiento de las hipótesis, es decir, la derivación de consecuencias contrastables, prestando la debida atención al control de variables, a cómo es la dependencia esperada entre las mismas, etc.

5. Conceder toda su importancia a la elaboración de diseños y a la planificación de la actividad experimental por los propios estudiantes, dando a la dimensión tecnológica el papel que le corresponde en este proceso. Potenciar, allí donde sea posible, la incorporación de la tecnología actual a los diseños

experimentales (ordenadores, electrónica, automatización...), con objeto de favorecer una visión más correcta de la actividad científico-técnica contemporánea.

6. Plantear el análisis detenido de los resultados (su interpretación física, fiabilidad, etc.) a la luz del cuerpo de conocimientos disponible, de las hipótesis manejadas y de los resultados de “otros investigadores” (los de otros equipos de estudiantes y los aceptados por la comunidad científica, recogidos en los libros de texto).

Favorecer, a la luz de los resultados, la “autorregulación” del trabajo de los alumnos, es decir, las necesarias revisiones de los diseños, de las hipótesis o, incluso, del planteamiento del problema. Prestar una particular atención, en su caso, a los conflictos cognitivos entre los resultados y las concepciones iniciales, facilitando así, de una forma funcional, los cambios conceptuales.

7. Plantear la consideración de posibles perspectivas (replanteamiento del estudio a otro nivel de complejidad, problemas derivados.) y contemplar, en particular, las implicaciones del estudio realizado (posibles aplicaciones, repercusiones negativas.).

8. Pedir un esfuerzo de integración que considere la contribución del estudio realizado a la construcción de un cuerpo coherente de conocimientos, así como las posibles implicaciones en otros campos del conocimiento.

9. Conceder una especial importancia a la elaboración de memorias científicas que reflejen el trabajo realizado y puedan servir de base para resaltar el papel de la comunicación y el debate en la actividad científica.

10. Potenciar la dimensión colectiva del trabajo científico organizando equipos de trabajo y facilitando la interacción entre cada equipo y la comunidad científica, representada en la clase por el resto de los equipos, el cuerpo de conocimientos ya construido (recogido en los textos), el profesor como experto, etc (Furió C.2005).

2.2 VINCULACIÓN DE LA TEORÍA CON LA PRÁCTICA EN EL APRENDIZAJE DE LA VALIDACIÓN DE PROCESOS FARMACÉUTICOS.

En la actualidad se busca que el estudiante se ponga en contacto con los conocimientos, de manera más dinámica, saber observar y experimentar, es entonces una actividad intensa del aprendizaje de la ciencia. Esta actividad, de acuerdo con Hestenes, tiene dos componentes:

- (1) El diseño e interpretación de experimentos.
- (2) La colección e interpretación de datos.

La motivación es necesaria para ayudar a los estudiantes a percibir los problemas científicos como desafíos no como obstáculos; porque, ensayo, error y rectificación, son normales en la experimentación científica, ya que entre más tiempo pase enfrentándose a problemas reales, más diestro será en el uso de las herramientas que los resuelvan, consecuentemente el uso de laboratorio se convierte en una necesidad básica para el aprendizaje del alumno y en una gran herramienta de enseñanza para el docente ya que este les permite experimentar, solucionar problemas, desarrollar iniciativa y el uso de la retroalimentación. (Gutiérrez V. 2002).

Por otro lado el uso de sistemas computarizados se convierte en una herramienta primordial en la Industria Farmacéutica, ya que ha permitido generar simulaciones, accediendo así a tener mayor cantidad de datos por analizar, y el control de una mayor cantidad de variables. En el caso específico de los Licenciados en Farmacia,

la multidisciplinariedad no solo consta de conocer los sistemas computacionales y para que les sirven, si no también se acompaña de conocimientos básicos sobre los medicamentos que realiza, las características fisicoquímicas del fármaco y los excipientes, así como las interacciones que se pueden presentar entre estos, además de las características morfológicas del organismo al que está destinado, entre otras cosas, pero sobre todo las pruebas de calidad con las que debe cumplir el producto a granel y terminado.

Es por esto que la materia de Validación de Procesos Farmacéuticos es un tanto integrativa, poniendo en un papel muy importante los conocimientos previos por esto se realiza un análisis de las materia relacionas y los conocimientos básicos para cursar la misma.

En este trabajo se propondrán una serie de prácticas dinámicas que favorecerán la comprensión de la validación de procesos, por medio de diseños de experimentos en el programa statgraphics.

La teoría de cómo se valida un proceso, forma parte fundamental de la educación del farmacéutico, sin embargo la práctica es la columna vertebral de la educación ya que un farmacéutico sin las habilidades, experiencia y confianza que obtiene por medio de la práctica seria simplemente un memorizador de letras. Por otro lado un Farmacéutico que supiera la realización física de los procesos sin ningún tipo de sustento teórico del porque hace las cosas, se convertiría en un técnico, es aquí de donde partimos para decir que la teoría sin la práctica y viceversa aunque pueden existir no forman profesionistas de calidad, procurando así que en el proceso de validación estas dos partes fundamentales de la educación se lleven de la mano.

La parte teórica contendrá las características que se deben tomar en cuenta en la validación de procesos:

- Áreas.
- Equipos.
- Sistemas.

-
- Servicios.
 - Método analítico.
 - Personal.
 - Proveedores.
 - Otros sistemas de gestión de calidad.

En conjunto, los puntos anteriores permiten cumplir con los 3 requisitos básicos de la validación:

Aseguramiento de la calidad. La validación contribuye a garantizar la calidad y asegurar el mantenimiento de las propiedades de calidad de un producto determinado.

Demostración. Este aseguramiento debe poder ser corroborado y demostrado, mediante, la fiabilidad y reproducibilidad del equipo y los procesos.

Documentación. Es la demostración debidamente documentada, con las pruebas efectuadas y los datos obtenidos, referidos en la pruebas según el protocolo de validación.

En una validación de proceso se debe tomar en cuenta:

- Las características del producto.
- La capacidad del diseño del equipo así como también sus limitaciones y la inclusión de las consideraciones ambientales.
- Especificaciones del producto, límites y/o criterios de aceptación para los distintos parámetros del producto.
- Los sistemas de aseguramiento de la calidad necesarios para monitorear el desempeño del proceso.

Componentes de la validación:

- Validación de métodos analíticos.
- Calibración de instrumentos.

-
- Calificación de sistemas críticos de soporte.
 - Calificación de proveedores, materias primas y materiales de empaque.
 - Validación de procesos de manufactura.
 - Calificación personal.

Teniendo estos conocimientos teóricos, se integran los conocimientos prácticos, es decir, la parte en que las destrezas obtenidas en el laboratorio se hacen presentes.

El estudiante debe tener el conocimiento o la costumbre de valorar primero el área en la que piensa trabajar, debe ser consciente de si los aparatos y equipos que se necesitan en su proceso están en condiciones idóneas para ser usados, si los sistemas críticos se encuentran listos para usarse, debe conocer su proceso para poder identificar cuando algo no se produzca de acuerdo a lo establecido, debe saber qué clase de materia prima usará, así como cuáles son las características de la misma para poder saber qué tipo de precauciones requiere su manejo (García M. 2001).

El estudiante adquirirá estos conocimientos a lo largo de las prácticas de laboratorio, así como también las habilidades para realizar las operaciones unitarias de su proceso de manera eficiente, como son el pesado, tamizado, humectación de granulado, tableteado, y las pruebas reológicas que se hacen al producto a granel y al producto terminado, la altura adecuada de las pruebas densidad, y todas las habilidades que solo la experiencia te brinda.

Por lo antes expuesto se pretende generar un conjunto de prácticas que permitan al alumno obtener destrezas físicas para generar una perspectiva en la toma de decisiones, así como la certeza teórica de saber el porqué de lo que está realizando.

Hacer ver, en particular, que los resultados de una sola persona o de un solo equipo no pueden bastar para verificar o falsear una hipótesis y que el cuerpo de conocimientos constituye la cristalización del trabajo realizado por la comunidad científica y la expresión del consenso alcanzado en un determinado momento.

Insistimos en que los aspectos contemplados no constituyen ningún algoritmo, ningún intento de normar la actividad científica en unos “pasos” o “etapas”, sino un recordatorio de la riqueza del trabajo científico. Una riqueza que debe estar presente en los intentos de transformar toda la enseñanza de las ciencias y no sólo las prácticas. De hecho, la orientación propuesta cuestiona la idea de “práctica de laboratorio” como actividad autónoma, puesto que la investigación científica abarca mucho más que el trabajo experimental, y éste no tiene sentido tomado aisladamente.

3.0 Método para la elaboración de la propuesta del manual de prácticas de validación de procesos farmacéuticos II.

- I. Se recabo información bibliográfica y electrónica para:
 1. Validación de procesos farmacéuticos, teoría y metodología de la enseñanza experimental.
 2. Optimización de procesos farmacéuticos y su importancia para la validación de los mismos.
 3. Optimización de formulaciones mediante el uso de diseño experimental de mezclas.

- II. Se realizó una investigación para conocer el inventario tanto de equipos, instrumentos, aparatos e insumos con los que cuenta el L.E.M, Farmacia.

- III. Para la elaboración de las prácticas, fue necesario establecer los conocimientos que el alumno tiene de las asignaturas cursadas anteriormente, de este modo, se reforzara el conocimiento adquirido con la diferencia de que la experimentación está enfocada a la validación, además se aprovechara al máximo el tiempo del curso, puesto que este es limitado.

-
- IV. Se realizó una selección de la información que podría ser útil para proponer las prácticas, así como los procedimientos que podrían usarse en las mismas, buscando no solo los puntos de vista teóricos, si no también metodológicos, diversos autores sugieren que las experimentaciones deben poseer cierta flexibilidad y participación del estudiante con la finalidad de que al estar al pendiente de la experimentación desde el principio, no tenga problemas para comprender que hace y porque lo hace.

Es necesario que el alumno tome confianza sobre los conocimientos adquiridos, y adopte la ideología de que la universidad es un legado y hay que protegerlo, usando adecuadamente sus recursos, cuidándolo y maximizando el potencial que este le ofrece. Con la implementación de esta perspectiva el estudiante sabrá que los problemas que se presentan en el laboratorio seguramente serán los mismos a los que se enfrente en su labor como profesionista, y que en caso de no ser así, está capacitado para poder resolverlos.

Hay que puntualizar que el L.E.M. Farmacia cuenta con lineamientos que nos permite trabajar de manera adecuada, es por esto que se debe exhortar a los alumnos a seguir las normas establecidas en el mismo como son: normas de higiene, uso correcto del material, uso correcto de indumentaria, uso correcto de bitácoras, respeto por la instalaciones, etc. (en el anexo 1 se agrega una copia del reglamento interno del LEM) con lo que se verá favorecido el aprendizaje del alumno y por supuesto el cuidado del L.E.M. Farmacia ya que cuando el estudiante se enfrente al campo laboral, contara con todos los conocimientos y hábitos necesarios para tener un desempeño profesional de calidad.

4.0. RESULTADOS

4.1 PROPUESTA DE MANUAL DE PRÁCTICAS DE LABORATORIO DE VALIDACIÓN DE PROCESOS FARMACÉUTICOS.



FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN

DIVISION DE CIENCIAS
QUIMICO-BIOLÓGICAS

SECCIÓN DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA

LABORATORIO DE VALIDACIÓN

DE PROCESOS

FARMACÉUTICOS II

PROPUESTA DE MANUAL DE PRÁCTICAS.

4.1.1 PRESENTACIÓN

1. PROFESORES:

En esta primera parte se recomienda que sea primordial que el alumno tenga conocimiento de quienes serán sus profesores.

Obtener información de importancia para el académico, como es la cantidad de alumnos que tendrá y si poseen conocimientos básicos requeridos para la materia.

- Realizar la inscripción de los alumnos, para poder iniciar las actividades de acuerdo al procedimiento del LEMF (Anexo 2).
- Hacer una lista de alumnos
- Leer en voz alta el reglamento de laboratorio, punto por punto y que los alumnos firmen el acuse de conformidad del reglamento de laboratorio (Anexo 1).
- Realizar encuestas (a criterio del profesor, procedencia, promedio, etc.)
- Formación de equipos de trabajo (a criterio del profesor, o máximo 6)

2. PROCEDIMIENTO DE TRABAJO

Es importante que el alumno domine la manera de trabajar en el laboratorio, cuáles serán sus obligaciones y de más lineamientos del Laboratorio Experimental Multidisciplinario de Farmacia (LEM-Farmacia).

-
- Conocimiento del programa de actividades, tanto el alumno como el profesor debe tener el cronograma del ciclo escolar.
 - Entregar el manual de prácticas o en este caso la propuesta del mismo, a los alumnos así como el señalamiento de los cuestionarios o ejercicios que deberán realizar, y que están incluidos en el mismo.
 - Detallar entrega de cuestionarios previos y reportes así como la forma en que estos se evaluarán y los puntos a tomar en cuenta durante esta evaluación (si es que el profesor prefiere incluirá o quitará algo tomando en cuenta el material, existencias y número de estudiantes)

3. EVALUACIÓN DE LABORATORIO.

Toda aquella información que el alumno debe conocer para poder ingresar al laboratorio.

- Es requisito que los alumnos entreguen el cuestionario previo junto con los PNO's. Se deberán entregar al entrar al laboratorio, el cuestionario previo (Personal y estará hecho a mano) y los PNO'S (deberán tener un formato oficial y estar realizados a computadora).
- Se debe tener como mínimo el 80% de la asistencia al laboratorio, (por reglamentación).
- El trabajo de laboratorio equivale al 80% de la calificación total del Laboratorio.
- La bitácora de trabajo, que será llenada individualmente y debe contener todas las anotaciones de la práctica, debe estar escrita con tinta azul o negra y no debe tener tachaduras o corrector, en caso de equivocarse poner una línea en diagonal en la

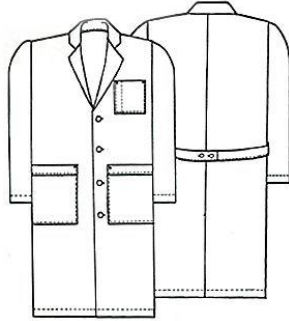
equivocación y poner firma y fecha. Se calificará al final de la sesión.

- El alumno deberá contar con ropa adecuada para su labor, así como hacer uso de las GMP.
- La calificación de cada práctica constara por los siguientes puntos:
 1. Cuestionario previo y PNO'S que los alumnos deben traer elaborados.
 2. La bitácora de trabajo.
 3. El reporte de los resultados, el cual debe incluir todos los puntos a evaluar señalados por el manual.
 4. La vestimenta adecuada.
 5. Trabajo de laboratorio.
 6. Asistencia puntual a la práctica.
- Opcionalmente se adjunta un documento en el que puede realizarse el registro de la evaluación de los alumnos. (Anexo 4)

4. VESTIMENTA

El alumno deberá contar con un mínimo de vestimenta para poder ingresar al laboratorio.

- **Bata blanca:** Debajo de la rodilla, de algodón, con mangas largas, deberá tener puño, esto con la finalidad de que el pliegue de la manga no estorbe en la manipulación de material de laboratorio.



- **Cofia**, se debe escoger una cofia que sea de tela o fieltro, no de red, y que cubra en su totalidad el cabello, ya que esta es una gran fuente de contaminación para el área de trabajo.



- **Guantes**, de látex y de una talla adecuada para favorecer la manipulación del material de laboratorio.



- **Cubre boca**, en este caso debe buscarse un cubre boca cómodo y que no interfiera con el uso de los lentes de seguridad ya que el uso de estos también es importante.



- **Lentes de seguridad**, estos se deben usar solo en caso de que no se necesiten lentes, se usan con la finalidad de proteger el ojo, por lo que deben taparlo por completo como se muestra en la imagen.



- **Zapatones**, se deberá usar zapatos de piso y totalmente cerrados, con el pantalón por dentro de los zapatones.



- El alumno debe presentarse sin maquillaje, sin uñas postizas o barniz, con uñas cortas, sin anillos, aretes, o cadenas, debe tenerse presente que el laboratorio es un área limpia y debemos evitar la contaminación de nuestra producción. Por lo que antes de entrar al laboratorio deberemos usar toda esta indumentaria.

5. NECESIDADES DE MATERIAL POR EQUIPO:

Eventualmente se necesitara que compren algún material, por ejemplo: etanol o azúcar, etc. Para las prácticas de laboratorio se debe contar con el siguiente material por equipo:

- Paño.
- Detergente.
- Escobillón.
- Papel aluminio.
- Servitoallas.
- Marcador indeleble (personal).
- Masking tape.

6. Cronograma de actividades.

	UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN DEPARTAMENTO DE INGENIERÍA Y TECNOLOGÍA SECCIÓN TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA	
	CALENDARIO DE ACTIVIDADES DURANTE EL SEMESTRE	CÓDIGO: FPE-IT-DEX-01-02 No. de Revisión: 1

NOMBRE DE LA ASIGNATURA: VALIDACIÓN DE PROCESOS II

NOMBRE DEL (LOS) PROFESORES: _____

GRUPO: _____ **SEMESTRE:** _____

ACTIVIDAD*	FECHA DE REALIZACIÓN	UBICACIÓN	USO DE ALGUN EQUIPO EN PARTICULAR	OBSERVACIONES
Inscripción y presentación		LEMF-PB		
Optimización de procesos		LEMF-PB	Cabezales, mezcladores.	

Optimización de procesos		LEMF-PB	Horno de lecho estático, termobalanza.	
Optimización de procesos		LEMF-PB	Granulador oscilante, tableteadora rotativa.	
Optimización de procesos		LEMF-PB	Tableteadora rotativa, durómetro.	
Optimización de procesos		LEMF-PB	Durómetro, friabilizador.	
Optimización de procesos		LEMF-PB	Friabilizador, aparato para desintegración.	
Optimización de formulación		LEMF-PB	Mezclador de cubo.	
Optimización de formulación		LEMF-PB	Tableteadora monopunzónica Carver, durómetro.	
Optimización de formulación		LEMF-PB	Friabilizador, aparato para desintegración.	
Optimización de formulación		LEMF-PB	Aparato para disolución.	
Validación prospectiva de procesos		LEMF-PB		

Validación prospectiva de procesos		LEMF-PB	Depende de la forma farmacéutica seleccionada.	
Validación prospectiva de procesos		LEMF-PB		

* Título de la práctica o fase del proyecto



FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTILÁN

DIVISION DE CIENCIAS
QUIMICO-BIOLÓGICAS

SECCIÓN DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA

LABORATORIO DE VALIDACIÓN
DE PROCESOS
FARMACÉUTICOS II

PRACTICA 1. OPTIMIZACIÓN DEL PROCESO DE ELABORACIÓN DE
TABLETAS POR GRANULACIÓN VIA HUMEDA.

OPTIMIZACIÓN DEL PROCESO GRANULACIÓN VIA HUMEDA.

Introducción:

La validación de procesos se puede definir como “Establecer una evidencia documentada que provea un alto grado de garantía de que un proceso específico producirá de forma consistente, un producto que cumpla con las especificaciones predeterminada y atributos de calidad” .Esta definición fue establecida por la FDA. La normatividad europea la considera “La correcta obtención de pruebas con apego a las normas de correcta fabricación, de cualquier procedimiento, proceso, equipo o sistema, produce en realidad el resultado previsto. Teniendo estas definiciones como antecedente podemos decir entonces que la validación se encarga de que los PNO’S sean Confiables, Repetibles, Robustos y Seguros, con el fin de cumplir con buenas prácticas de fabricación y la calidad final del producto. La optimización de procesos se realiza mediante un diseño de experimentos.

Para entender mejor que es un diseño de experimentos es necesario conocer primero la definición y concepto de experimento así como la de diseño de experimento.

EXPERIMENTO

DEFINICIÓN: El término "Experimento" se refiere a la creación y preparación de lotes de prueba que verifiquen la validez de las hipótesis establecidas sobre las causas de un determinado problema o defecto, objeto de estudio.

CONCEPTO: En un Experimento, el experimentador selecciona ciertos factores para su estudio, los altera deliberadamente de forma controlada y después, observa el efecto resultante.

El Experimento puede realizarse bien en laboratorio o bien en el exterior: En la fábrica, en unos almacenes, en los locales del usuario, etc.

DISEÑO DE EXPERIMENTOS

DEFINICIÓN: Metodología estadística destinada a la planificación y análisis de un Experimento.

CONCEPTO: El Diseño de un Experimento debe garantizar que este cumpla ciertos requisitos mínimos:

- Debe poder comprobar las hipótesis objeto de estudio, no dejándose confundir por variables insospechadas (=ruido), como errores de medida desproporcionados, etc.
- Debe poder revelar la existencia de cualquier causa importante de variación, aunque no haya sido adelantada como hipótesis.
- Debe mantener los costos de experimentación a un nivel razonable, en comparación con el problema objeto de estudio.
- Debe tener un alto grado de seguridad en las respuestas.
- Si el Experimento se realiza en un laboratorio, éste ha de ser, respecto a las variables estudiadas, un buen indicador de las pruebas que se obtendrían en el taller o "in situ".
- Si el Experimento se realiza durante el desarrollo normal del proceso en estudio, se tendrá además cuidado de interferir lo menos posible en el trabajo normal y protegerse de las interferencias no autorizadas o involuntarias en la prueba por parte del personal. (Fernández N. 2008.)

REQUERIMIENTOS PREVIOS

Cuestionario previo:

- 1.- ¿Qué es un diseño de experimentos y para qué sirve?
- 2.- Describir las pruebas de calidad en el proceso de granulación por Vía húmeda, para que se usan, como se realizan y cuáles son sus valores de referencia.
 - Angulo de reposo
 - Velocidad de flujo estático y dinámico
 - Índice de Hausner
 - Índice de Carr
 - Porosidad
 - Diámetro promedio
- 3.- ¿Describe las evaluaciones para producto terminado? Incluyendo sus valores de referencia
- 4.- Desarrollar el PNO de granulación por vía húmeda (A computadora).
- 5.- Traer los PNO'S requeridos para la primera practica (requisito)

DATOS GENERALES DEL PRODUCTO

Forma farmacéutica: solido oral

Presentación: tabletas de cafeína

Dosis: _____

No. De lote:

Cantidad por lote: 500 gramos

Fecha de autorización del producto: _____

Autorizado por: _____

Fecha de inicio de fabricación: _____

FORMULA:

Tabla 2. Formulación opcional para la elaboración de tabletas por vía húmeda.

COMPONENTE	FUNCIÓN	%
Cafeína	Principio activo	48.3
Lactosa	Diluyente	43.3
HPMC	Aglutinante	5
Estearato de magnesio	Lubricante	0.8
Glicolato Sódico de Almidón	Desintegrante	2.6
Total		100

Esta formulación está sujeta a la disponibilidad de materia prima en el laboratorio.

DISEÑO EXPERIMENTAL:

Se generará una matriz de experimentos empleando el software estadístico Stat graphics. Para un diseño factorial, aleatorizado.

Tabla 3. Factores que se pueden modificar para la elaboración de tabletas por vía húmeda.

FACTORES	BAJO	MEDIO	ALTO	NIVELES
Apertura de malla	10	14	20	3
Tipo de mezclador	cubo		manual	2
Tiempo de mezclado(minutos)	5	15	25	3

EJEMPLO: diseño con stat graphics

Tabla 4. Tratamientos a realizar de acuerdo al modelo de stat graphics.

TRATAMIENTO	APERTURA DE MALLA	TIPO DE MEZCLADOR	TIEMPO DE MEZCLADO (min)
1	10	Cubo	6
2	14	Cubo	6
3	20	Cubo	6
4	10	Manual	6
5	14	Manual	6
6	20	Manual	6
7	10	Cubo	10
8	14	Cubo	10

9	20	Cubo	10
10	10	Manual	10
11	14	Manual	10
12	20	Manual	10
13	10	Cubo	14
14	14	Cubo	14
15	20	Cubo	14
16	10	Manual	14
17	14	Manual	14
18	20	Manual	14

SESIÓN 1

MATERIALES

- Balanza.
- Espátula.
- Materias primas.
- Mezclador de cubo.
- Bolsa plástica.
- Atomizador.
- Charolas y horno.

PROCEDIMIENTO

1. Iniciar la elaboración de los lotes de tabletas de acuerdo a la matriz de experimentos y según anexo 5.
2. Elaborar los formatos para resultados que se utilizarán posteriormente en la evaluación del producto intermedio (anexo 6).
3. Elaborar los procedimientos aplicables a la evaluación de granulado.

SESIÓN 2

MATERIALES

- Materias primas.
- Balanza.
- Espátulas.
- Soporte universal.
- Probeta graduada.
- Anillo para soporte universal.
- Cilindro de metal con tapón de corcho.
- Juego de tamices.

PROCEDIMIENTOS

1. Continuar con la elaboración de los lotes de tabletas según corresponda.
2. Evaluar granulado y generar los registros de evaluación.
3. Elaborar los formatos para resultados que se utilizarán posteriormente en la evaluación del producto a granel (anexo 7).
4. Elaborar los procedimientos aplicables a la evaluación de tabletas.

SESIÓN 3 Y 4

MATERIALES

- Espátulas.
- Tamiz 20.
- Bolsas de plástico.
- Durómetro.
- Tableteadora.
- Desintegrador.

- Vernier.
- Balanza analítica.
- Friabilizador.
- Vaso de pp de 1L para desintegrador.

PROCEDIMIENTO

1. Finalizar la elaboración de los lotes de tabletas.
2. Evaluar tabletas y generar los registros de evaluación.

SESIONES 5 Y 6

MATERIALES

- Balanza analítica
- Vernier
- Durómetro
- Friabilizador
- Desintegrador
- Vaso de precipitados de 1L para desintegrador
- Brocha

PROCEDIMIENTO

3. Evaluar tabletas y generar los registros de evaluación.

EVALUACIÓN DE CALIDAD DEL GRANULADO:

Antes de comprimir los lotes de producto se realizará una evaluación de la calidad del granulado y se medirán las respuestas que se indican a continuación.

Tabla 5. Respuestas a evaluar en el granulado de elaboración de tabletas por vía húmeda.

RESPUESTAS	UNIDADES
Angulo de Reposo Estático	grados
Angulo de Reposo Dinámico	grados
Velocidad de Flujo Estática	(g/s)
Velocidad de Flujo Dinámica	(g/s)
Índice de Hausner	
Índice de Carr	
Porosidad	%
Diámetro promedio	(μm)
Humedad	%

EVALUACIÓN DE LOS COMPRIMIDOS:

Tabla 6. Respuestas a evaluar en comprimidos de elaboración de tabletas por vía húmeda.

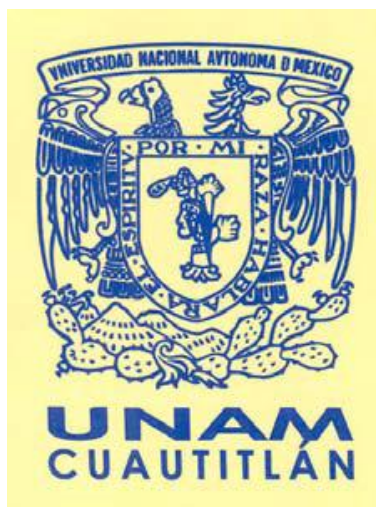
RESPUESTAS	UNIDADES
Peso Promedio	mg
Diámetro y Espesor	mm
Resistencia a la Ruptura	Kp
Friabilidad	%
Tiempo de Desintegración	min

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Se realizara utilizando el paquete estadístico Statgraphics incluyendo las siguientes pruebas

-
1. Prueba de ajuste de modelos
 2. Optimización
 3. Gráfico de interacciones y Pareto

Para cada una de las respuestas obtenidas de la evaluación de productos intermedio y granel.



FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTILÁN

DIVISIÓN DE CIENCIAS
QUIMICO-BIOLÓGICAS

SECCIÓN DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA

LABORATORIO DE VALIDACIÓN
DE PROCESOS
FARMACÉUTICOS II

PRACTICA 2. OPTIMIZACIÓN DE LA FORMULACIÓN.

PRACTICA 2. OPTIMIZACIÓN DE LA FORMULACIÓN.

INTRODUCCIÓN:

Los diseños con mezclas se emplean para explorar cómo los cambios en la composición de la mezcla pueden afectar las propiedades de éstas. Hablando en términos de la tecnología farmacéutica: cómo la variación de las proporciones de los excipientes inciden sobre los índices de calidad de las formas terminadas o las variables de control, en procesos de más de una etapa. Estos diseños son muy útiles para cualquier tecnólogo de la industria farmacéutica, ya que este debe enfrentarse usualmente a la optimización de la composición de una mezcla de excipientes con el objetivo de preparar un medicamento con las características requeridas. Estos diseños se subdividen en dos grandes grupos. El primero de estos incluyen los aplicables a problemas sin restricciones, los cuales deben entenderse como aquellos donde los ingredientes en la formulación pueden aparecer en un rango que va desde no aparecer hasta ocupar la totalidad de la mezcla estudiada. Los diseños incluidos en este grupo son el simplex-lattice, simplex centroide y axiales, los últimos encuentran poca aplicabilidad en la industria farmacéutica ya que se emplean para tamizar variables. El segundo grupo incluye los diseños que resuelven problemas con restricciones, en estos los ingredientes están acotados entre valores de máximo y mínimo respectivamente, el diseño mayoritariamente empleado es el D-Optimal. Los diseños D-Optimal se basan en un criterio de optimalidad, el cual garantiza que los puntos experimentales minimicen la varianza de los parámetros estimados para un modelo predefinido. Estos se pueden emplear en el estudio de espacios restringidos donde son imposibles utilizar los arreglos de puntos correspondientes a diseños para áreas regulares. En los diseños con mezclas se distribuyen los puntos experimentales en el área de muestreo de modo que principalmente se puedan ajustar modelos polinomiales lineales, cuadráticos y especiales cúbicos.

En la tecnología farmacéutica los diseños con mezclas sin restricciones han sido empleados para estudiar y optimizar mezclas de excipientes con una misma función.

Estos diseños pueden ser potencialmente empleados en la elaboración de distintas formas farmacéuticas. Como ejemplo podemos citar optimización del proceso de fabricación de tableta por compresión directa, donde se pueden determinar las proporciones óptimas de los excipientes de la formulación así como los valores idóneos de la velocidad de rotación de la máquina compresora y el estimado de la fuerza compresión. (Fernández N. 2008)

CUESTIONARIO PREVIO.

- 1.- ¿Qué es un diseño de mezclas y para qué sirve?
- 2.- ¿En qué consiste la elaboración de comprimidos por compresión directa?
- 3.- ¿Menciona las propiedades del Diluyente y el Aglutinante, su función, y la recomendación de la proporción para una tableta convencional?
- 4.- ¿Cuáles son las evaluaciones que deben realizarse en producto terminado, como se realizan y cuáles son los criterios de aceptación?
- 5.- Realizar PNO (requisito para la práctica).

DATOS GENERALES DEL PRODUCTO

Forma farmacéutica: Sólida Oral

Presentación: Tabletas de Acetaminofén

Dosis: _____

No. Lote: _____

Cantidad del Lote: _____ gramos

Fecha de autorización del producto: _____

Autorizado por: _____

Fecha de inicio de fabricación: _____

FÓRMULA:

Tabla 7. Formulación propuesta para tabletas por compresión directa.

Componente	Función	%
Acetaminofén	Principio activo	31.34
microcrystalline cellulose	Diluyente-aglutinante	66.66
Lactosa		
fosfato bibásico de calcio dihidratado		
Estearato de magnesio	Lubricante	0.50
Silice coloidal anhidra.	Deslizante	0.50
croscarmelosa de sodio	Desintegrante	1.00
Total		100.00

DISEÑO EXPERIMENTAL:

El diseño experimental de mezclas (simplex centroide aumentado) se generó utilizando el software estadístico Statgraphics. Como resultado, se obtuvieron 10 mezclas con diferentes proporciones de cada Diluyente-aglutinante. Lo que

representa 10 formulaciones diferentes cuyas proporciones se presentan en la tabla siguiente:

Tabla 8. Diseño experimental propuesto por el programa stat graphics.

Mezcla	Celulosa Microcristalina	Lactosa	croscarmelosa de sodio
1	0.66	0	0
2	0	0.66	0
3	0	0	0.66
4	0.33	0.33	0
5	0	0.33	0.33
6	0.33	0	0.33
7	0.11	0.11	0.44
8	0.44	0.11	0.11
9	0.11	0.44	0.11
10	0.22	0.22	0.22

FABRICACIÓN DE LAS MEZCLAS:

Se prepararán mezclas de _____ gramos con diferentes proporciones de los diluentes-aglutinantes, según el diseño experimental.

El mezclado se llevara a cabo utilizando _____ a una velocidad de 25-30 rpm durante _____ minutos.

SECIÓN 1:

MATERIAL:

- Balanza.
- Mezclador de cubo.
- Espátula.

PROCEDIMIENTO:

1. Iniciar la elaboración de los lotes de tabletas de acuerdo al diseño experimental y según anexo 8.
2. Elaborar los formatos para resultados que se utilizaran posteriormente en la evaluación del producto intermedio (Anexo 9).
3. Elaborar los procedimientos aplicables a la evaluación de granulado.
4. Evaluar granulado y generar los registros de evaluación.

SECIÓN 2 Y 3

MATERIAL

- Tableteadora monopunzonica Carver pres.
- Balanza.
- Espátula.
- Punzón de Carver prees.
- Brocha.
- Durómetro.

PROCEDIMIENTO:

1. Continuar con la elaboración de los lotes de tabletas según corresponda.
2. Elaborar los formatos para resultados que se utilizaran posteriormente en la evaluación del producto a granel (Anexo 10).

-
3. Elaborar los procedimientos aplicables a la evaluación de tabletas.

SECCIÓN 4

MATERIAL:

- Balanza analítica.
- Vernier.
- Durómetro.
- Friabilizador.
- Desintegrador.
- Vaso de precipitados de 1L para desintegrador.
- Brocha.

PROCEDIMIENTO:

1. Evaluar tabletas y generar los registros de evaluación.

EVALUACION DEL POLVO:

1. Índice de Hausner.
2. Índice de Carr.

EVALUACIÓN DE LOS COMPRIMIDOS:

1. Diámetro y espesor.
2. Resistencia a la ruptura.
3. Friabilidad.
4. Tiempo de desintegración.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Se realizara utilizando el paquete estadístico statgraphics incluyendo las siguientes pruebas:

1. Prueba de ajuste de modelos.
2. Gráficos de contorno y de superficie de respuesta.
3. Optimización.

Para cada una de las respuestas obtenidas de la evaluación de las formulaciones.



FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTILÁN

DIVISIÓN DE CIENCIAS
QUIMICO-BIOLÓGICAS

SECCIÓN DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA

LABORATORIO DE VALIDACIÓN
DE PROCESOS
FARMACÉUTICOS II


PRACTICA 3. VALIDACIÓN DEL PROCESO.

PRACTICA 3.VALIDACIÓN DEL PROCESO

Para esta práctica existen tres protocolos diferentes de los cuales el profesor y el alumnado elegirán uno para validar, esto de acuerdo a la disponibilidad de insumos con la que el laboratorio cuente.

1. Protocolo de validación del proceso de fabricación de emulsiones de ácido salicílico.
2. Protocolo de validación del proceso de fabricación jarabes de citrato de piperacina.
3. Protocolo de validación del proceso de fabricación de supositorios adulto de aspirina y cafeína.

Realizar la validación de proceso de fabricación de emulsiones de ácido salicílico de acuerdo al siguiente protocolo de validación.

	UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN DEPARTAMENTO DE INGENIERÍA Y TECNOLOGÍA SECCIÓN TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA	
	Protocolo de validación del proceso de fabricación de emulsiones de ácido salicílico	CÓDIGO: PV-TF-001 No. de Revisión: 1

Descripción: validación prospectiva del proceso de fabricación de emulsiones de ácido salicílico.

Producto: Emulsiones de ácido salicílico.

Objetivo: Determinar que el proceso de fabricación de emulsiones de ácido salicílico, obtenidos a través de un método frío, funciona uniformemente según lo previsto, para lo cual el sistema se pone a funcionar de acuerdo con su cronograma y se registran toda la información y los datos pertinentes. Los resultados habrán de demostrar que el proceso cumple las especificaciones determinadas con anterioridad tanto en condiciones normales como, si corresponde, en las peores condiciones posibles.

El documento contiene el protocolo de validación del proceso de fabricación de emulsiones de ácido salicílico y comprende la siguiente información:

- Información del producto.
- Con al menos 3 lotes se evaluará la reproducibilidad del proceso.

Alcance: Deberá efectuarse usando equipo calificado, en la ubicación especificada y en locales calificados. Si el equipo, los sistemas o el establecimiento son modificados o si se cambian los locales donde se lleva a cabo el proceso, o el proceso cambia de lugar, el proceso tendrá que ser revalidado después de efectuar y aprobar las calificaciones de los sistemas, equipos y áreas, según corresponda. Es importante mencionar que previamente a la validación los proveedores han sido aceptados, el personal calificado y los instrumentos calibrados.

Responsabilidades:

Los alumnos responsables del proceso realizarán la validación y registrarán la información y redactarán el informe.

El profesor supervisará el estudio y comprobará que estén completos los registros.

El profesor examinará y aprobará el protocolo y el informe de la validación del proceso.

Materiales, equipos, documentos

La formulación o los PNO para las operaciones normales del proceso sometido a prueba (incluidos los formularios para el registro de datos, los formularios de registro de lotes, y los materiales y equipos necesarios).

Información del producto

Nombre del producto: _____

Principio Activo: Ácido salicílico

Dosis: 300mg

Forma farmacéutica: Emulsión

Tamaño de Lote: 150 g

Tabla 9.- Componentes de la formulación de una emulsión de ácido salicílico.

Ingrediente	Función	%	Cantidad por lote
Ácido Salicílico	Principio activo	1.5	
Vaselina	Base	68.5	
Span 80	Emulsificante (W/O)	10	
Agua destilada	Vehículo c.s.p	100	

Los PNO para las pruebas durante la fabricación y de control de la calidad efectuadas durante el proceso (pruebas validadas) (con inclusión de los formularios para el registro de datos y los materiales y equipos necesarios).

Tabla 10. Referencias documentales del procedimiento de validación de emulsiones de ácido salicílico.

Documento.	Existe		Observaciones
	Si	No	
PNO de uso de la Balanza analítica.			
Bitácora de uso de la Balanza analítica.			
PNO de uso de la Balanza granataria.			
Bitácora de uso de la Balanza granataria.			
PNO de uso del viscosímetro Brookfielb modelo: _____.			
Bitácora de uso del viscosímetro Brookfielb modelo: _____.			
PNO de uso del potenciómetro _____.			
Bitácora de uso del potenciómetro _____.			

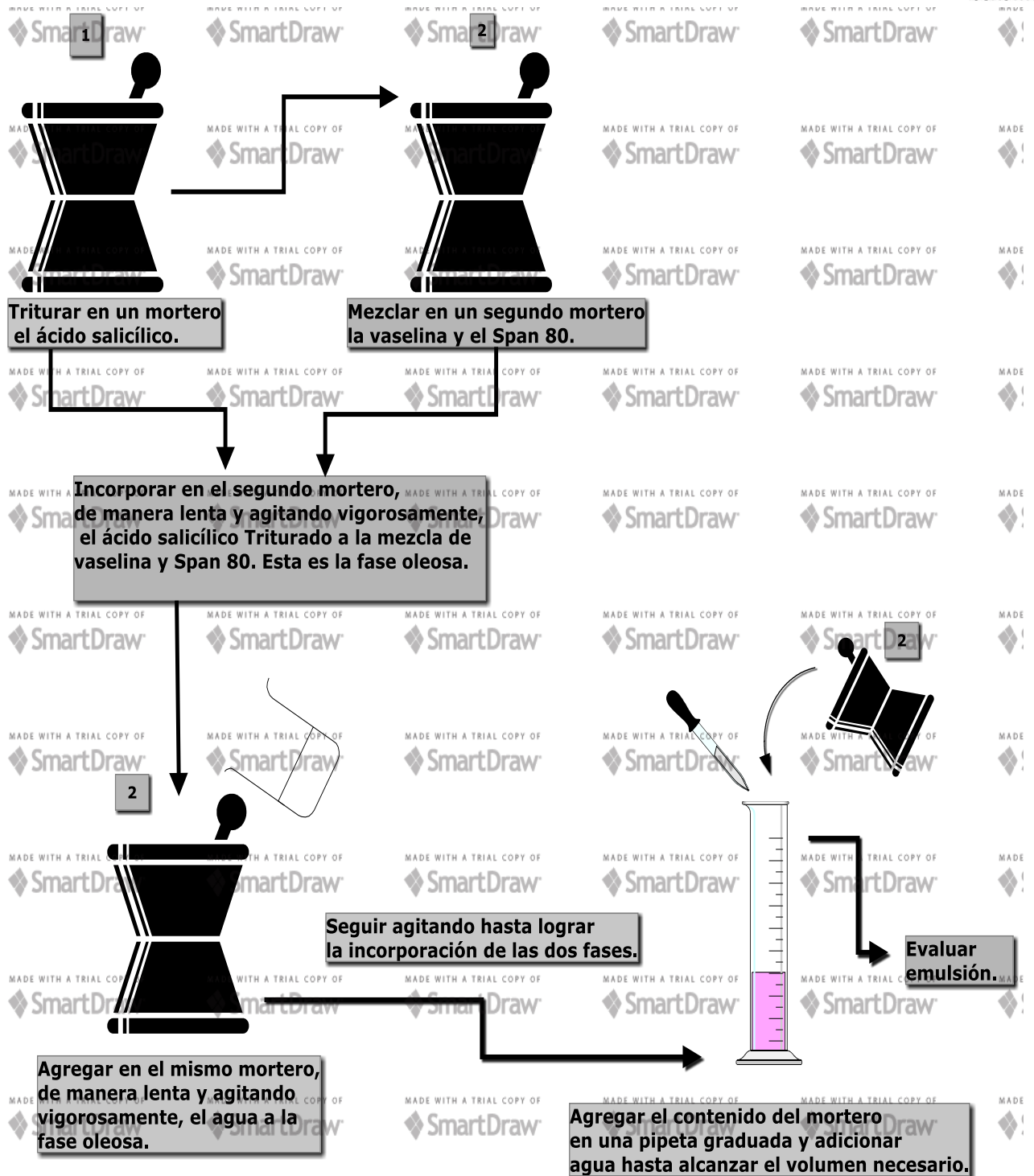


Figura1. Diagrama de flujo de la elaboración de emulsión de ácido salicílico.

Procedimiento:

Proceso: Ejecutar tres veces el proceso completo de acuerdo con los PNO y registrar todos los datos necesarios.

Las desviaciones de los procedimientos se registrarán en los formularios para el registro de datos.

Pruebas analíticas: Efectuar las pruebas ordinarias asociadas con el proceso, en conformidad con el PNO.

Procedimiento de fabricación de emulsiones con ácido salicílico.

Fecha de inicio:	Hora	Firma
<p>1. Limpieza</p> <p>Antes de iniciar la práctica debe verificarse que el área, el material y el equipo de trabajo se encuentren limpios y en buen estado.</p>		
<p>2. Seguridad</p> <p>2.1. El personal involucrado en la manufactura y control de las tabletas debe portar bata limpia, blanca, de manga larga y en buen estado; cerrada(abotonada), zapatones o zapatos blancos con suela antiderrapante, cofia, cubre bocas y guantes.</p> <p>2.2. No debe portarse ningún tipo de joyería o maquillaje.</p> <p>2.3. Deben seguirse las indicaciones del profesor para manejo y seguridad del equipo.</p>	Hora	Firma
<p>3. Identificación</p> <p>Identificación de área de trabajo y equipo a utilizar.</p>	Hora	Firma

<p>4. Surtido y pesado de materias primas.</p> <p>4.1. Verificar que el área de pesado se encuentre limpia y en orden.</p> <p>4.2. Verificar que los contenedores estén debidamente identificados.</p> <p>4.3. Verificar que la pesada de cada una de las materias primas sea la correcta.</p> <p>4.4. Pesar en balanza analítica todos los ingredientes de la formulación excepto la vaselina y el agua destilada. Pesar la vaselina en balanza granataria y medir el volumen necesario de agua con una probeta de 200mL.</p> <p>4.5. Identificar cada una de las pesadas llevadas a cabo.</p> <p>4.6. Trasladar las materias primas pesadas e identificadas al área de trabajo asignada.</p> <p>4.7. Verificar que el área de pesado este limpia y en orden.</p>	Hora	Firma
<p>5. Procedimiento</p> <p>5.1. Triturar en un mortero el ácido salicílico.</p> <p>5.2. Mezclar en un segundo mortero la vaselina y el Span 80.</p> <p>5.3. Incorporar en el segundo mortero, de manera lenta y agitando vigorosamente, el ácido salicílico Triturado a la mezcla de vaselina y Span 80. Esta es la fase oleosa.</p> <p>5.4. Agregar en el mismo mortero, de manera lenta y agitando vigorosamente, el agua a la fase oleosa.</p> <p>5.5. Seguir agitando hasta lograr la incorporación de las dos fases.</p> <p>5.6. Verter en una probeta graduada el contenido del mortero y adicionar agua destilada hasta cantidad deseada como volumen final.</p>	Hora	Firma
<p>6. Pruebas a producto terminado</p> <p>6.1. Viscosidad: colocar el vaso del viscosímetro, bajo un viscosímetro de Brockfield modelo _____</p>	Hora	Firma

equipado con aguja No 3 y llenar con emulsion dicho vaso hasta el nivel correcto. Accionar el aparato a una velocidad de 5 r.p.m.

Viscosidad:

1. _____ cP
2. _____ cP
3. _____ cP

6.2. Densidad específica: Pesar en la balanza analítica el picnómetro metálico. Llenarlo cuidadosamente con agua y volver a pesarlo. Volver a llenarlo esta vez con emulsión y pesarlo correctamente. Tomar la temperatura del agua. Efectuar el cálculo de densidad específica tomado en cuenta la tabla de densidades en función de la temperatura.

Peso del picnómetro vacío: _____ g

Peso del picnómetro con agua: _____ g

Temperatura del agua: _____ °C

Peso del picnómetro lleno de emulsión: _____ g

$$D.e = D. em / Da$$

Donde:

D. e = densidad específica

D. em = densidad de la emulsión

D. a = densidad del agua

D. e = _____

6.3. pH: Utilizar el pH – metro marca: _____

<p>y modelo: _____.</p> <p>pH registrado: _____.</p> <p>6.4. Propiedades organolépticas</p> <p>Color: _____</p> <p>Aspecto: _____</p> <p>Textura: _____</p> <p>Olor: _____</p>		
--	--	--

Evaluación:

1. Anexar todos los formularios para el registro de datos y los gráficos.
2. Efectuar todos los cálculos y análisis estadísticos (determinados con anterioridad) necesarios.
3. Comparar con los criterios de aceptación.

Preparar el informe de desviaciones

1. (Incluyendo la justificación de la aceptación y la repercusión sobre el proceso.)

Preparar un informe de validación del proceso

Éste debe incluir para cada ciclo de validación lo siguiente: fecha de inicio del estudio; fecha de finalización; observaciones efectuadas; problemas encontrados; integridad de la información recogida; resumen del informe de desviaciones de las pruebas; y los análisis estadísticos; concordancia de los resultados con los criterios

de aceptación; ubicación de los datos originales; otra información pertinente al estudio.

Se formularán las conclusiones con respecto a la validez del proceso en cada ciclo individual y en los tres Ciclos consecutivos de validación.

Informe de desviaciones:

Este informe debe cumplir con los siguientes puntos:

1. Desviaciones.
2. Justificación de la aceptación.
3. Impactos sobre el proceso.

Control de cambios:

Debe contener:


1. Departamento de origen.
2. Equipo/ sistema No.
3. Localización.
4. Título o nombre.
5. Descripción del cambio y propósito.
6. Originado por.
7. Fecha.

Informe de validación del proceso

Este informe debe contener los siguientes puntos:

1. Resultados.
2. Conclusiones.

Realizar la validación de procesó de fabricación de jarabes de citrato de piperacina de acuerdo al siguiente protocolo de validación.

	UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN DEPARTAMENTO DE INGENIERÍA Y TECNOLOGÍA SECCIÓN TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA	
	Protocolo de validación del proceso de fabricación jarabes de citrato de piperacina	CÓDIGO: PF-PV-TF-002 No. de Revisión: 1

Descripción: validación prospectiva del proceso de fabricación de jarabes de citrato de piperacina.

Producto: Jarabes de citrato de piperacina.

Objetivo: Determinar que el proceso de fabricación de jarabes de citrato de piperacina, funciona uniformemente según lo previsto, para lo cual el sistema se pone a funcionar de acuerdo con su cronograma y se registran toda la información y los datos pertinentes. Los resultados habrán de demostrar que el proceso cumple las especificaciones determinadas con anterioridad tanto en condiciones normales como, si corresponde, en las peores condiciones posibles.

El documento contiene el protocolo de validación del proceso de fabricación de jarabes de citrato de piperacina y comprende la siguiente información:

- Información del producto.
- Diagrama de flujo.

- Con al menos 3 lotes se evaluará la reproducibilidad del proceso.
- Se evaluará la uniformidad de contenido de los diferentes lotes.

Alcance: Deberá efectuarse usando equipo calificado, en la ubicación especificada y en locales calificados. Si el equipo, los sistemas o el establecimiento son modificados o si se cambian los locales donde se lleva a cabo el proceso, o el proceso cambia de lugar, el proceso tendrá que ser revalidado después de efectuar y aprobar las calificaciones de los sistemas, equipos y áreas, según corresponda. Es importante mencionar que previamente a la validación los proveedores han sido aceptados, el personal calificado y los instrumentos calibrados.

Responsabilidades:

Los alumnos responsables del proceso realizarán la validación y registrarán la información y redactaran el informe.

El profesor supervisará el estudio y comprobará que estén completos los registros.

El profesor examinará y aprobará el protocolo y el informe de la validación del proceso.

Materiales, equipos, documentos

La formulación o los PNO para las operaciones normales del proceso sometido a prueba (incluidos los formularios para el registro de datos, los formularios de registro de lotes, y los materiales y equipos necesarios).

Información del producto

Nombre del producto: _____

Principio Activo: Citrato de Piperacina

Dosis: 300mg

Forma farmacéutica: Jarabe

Tamaño de Lote: 500 mL.

Tabla 11.- Componentes de la formulación de jarabe con citrato de piperacina.

Ingrediente	Función	Cantidad por lote
Citrato de piperacina	Principio activo	30 g
Glicerina	Cosolvente	15 mL
Propilenglicol	Cosolvente	15 mL
Sacarosa	Edulcorante	240 g
Metilparabeno	Conservador	0.5 g
Propilparabeno	Conservador	0.25 g
	Colorante	0.5 mL**
	Saborizante	0.5 ml *
Agua destilada	Solvente	c.s.p 500 mL

** De una solución preparada con aproximadamente 500 mg de colorante seleccionado.

*De una solución preparada con aproximadamente 2.5 g del saborizante seleccionado.

Los PNO para las pruebas durante la fabricación y de control de la calidad efectuadas durante el proceso (pruebas validadas) (con inclusión de los formularios para el registro de datos y los materiales y equipos necesarios).

Tabla 12: Referencias documentales de la validación de la fabricación de jarabes con citrato de piperacina.

Documento.	Existe		Observaciones.
	Si	No	
PNO de uso de la Balanza analítica.			
Bitácora de uso de la Balanza analítica.			
PNO de uso de la Balanza granataria.			
Bitácora de uso de la Balanza granataria.			
PNO de uso del agitador mecánico.			
Bitácora de uso del agitador mecánico.			
PNO de uso del viscosímetro Brookfielb modelo: _____.			
Bitácora de uso del viscosímetro Brookfielb modelo: _____.			
PNO de uso del potenciómetro _____.			
Bitácora de uso del potenciómetro _____.			

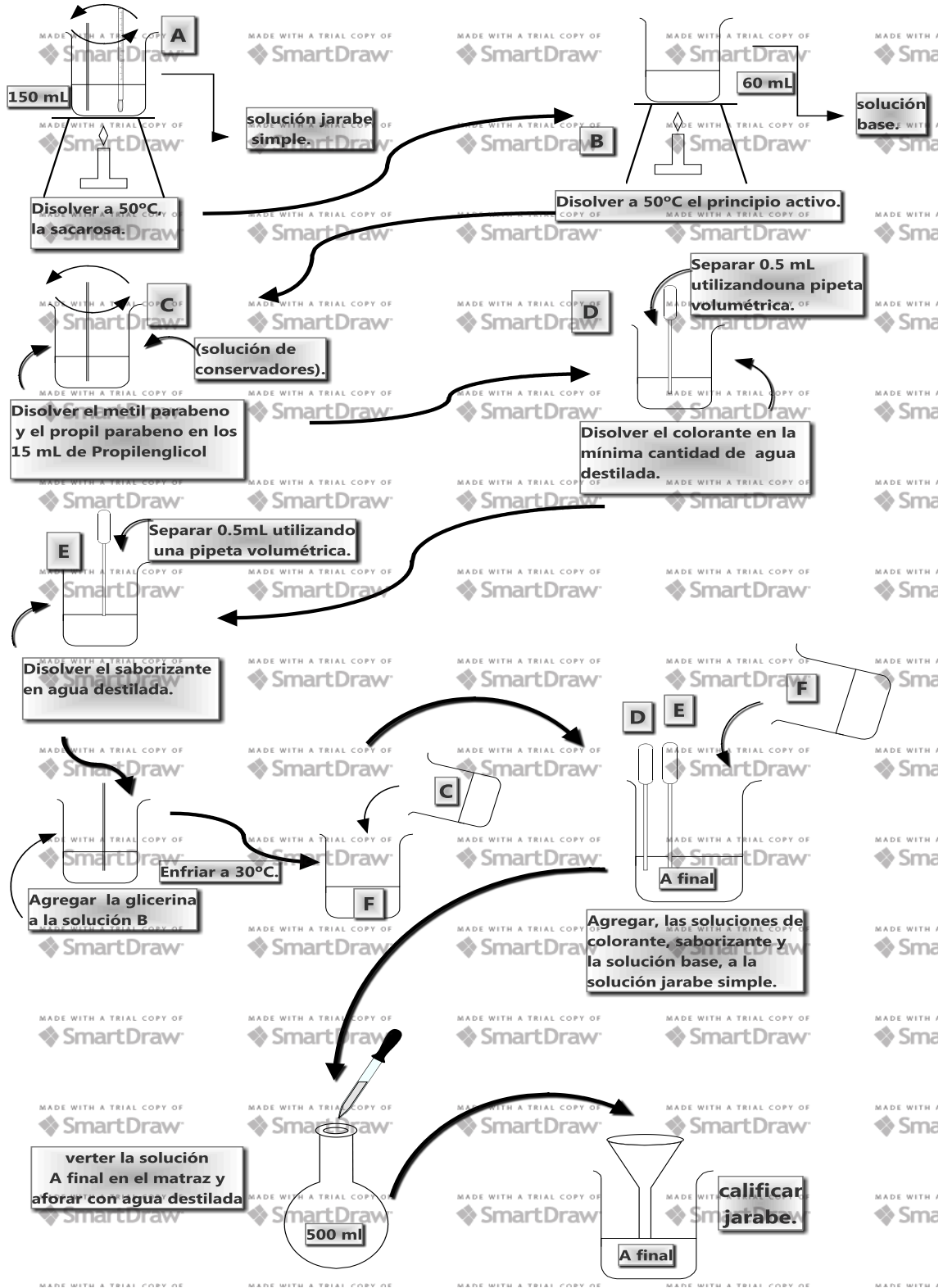


Figura 2. Diagrama de flujo de la elaboración de jarabe

Procedimiento

Proceso: Ejecutar tres veces el proceso completo de acuerdo con los PNO y registrar todos los datos necesarios.

Las desviaciones de los procedimientos se registrarán en los formularios para el registro de datos.

Pruebas analíticas: Efectuar las pruebas ordinarias asociadas con el proceso, en conformidad con el PNO.

Procedimiento de fabricación de jarabes con citrato de piperacina.

Fecha de inicio:	Hora	Firma
<p>1. Limpieza</p> <p>Antes de iniciar la práctica debe verificarse que el área, el material y el equipo de trabajo se encuentren limpios y en buen estado.</p>		
<p>2. Seguridad</p> <p>2.1. El personal involucrado en la manufactura y control de las tabletas debe portar bata limpia, blanca, de manga larga y en buen estado; cerrada (abotonada), zapatones o zapatos blancos con suela antiderrapante, cofia, cubre bocas y guantes.</p> <p>2.2. No debe portarse ningún tipo de joyería o maquillaje.</p> <p>2.3. Deben seguirse las indicaciones del profesor para manejo y seguridad del equipo.</p>	Hora	Firma
<p>3. Identificación</p> <p>Identificación de área de trabajo y equipo a utilizar.</p>	Hora	Firma

	Hora	Firma
<p>4. Surtido y pesado de materias primas</p> <p>4.1. Verificar que el área de pesado se encuentre limpia y en orden.</p> <p>4.2. Verificar que los contenedores estén debidamente identificados.</p> <p>4.3. Verificar que la pesada de cada una de las materias primas sea la correcta.</p> <p>4.4. Pesar en balanza analítica todos los ingredientes solidos de la formulación y los líquidos en una probeta volumétrica.</p> <p>4.5. Identificar cada una de las pesadas llevadas a cabo</p> <p>4.6. Trasladar las materias primas pesadas e identificadas al área de trabajo asignada.</p> <p>4.7. Verificar que el área de pesado este limpia y en orden.</p>		
<p>5. Procedimiento:</p> <p>5.1. Medir volumétricamente los dos ingredientes líquidos, salvo el agua destilada en una pipeta volumétrica.</p> <p>5.2. Disolver en un vaso de acero inoxidable de 500 mL, con calentamiento a 50°C, la sacarosa en aproximadamente 150 mL de agua destilada utilizando un agitador mecánico Caframo. Mantener la agitación y la temperatura. Esta es la solución de jarabe simple.</p> <p>5.3. Disolver en un vaso de acero inoxidable, con calentamiento a 50°C el principio activo en aproximadamente 60mL de agua destilada.</p> <p>5.4. Disolver conjuntamente el metil parabeno y el propil parabeno en los 15 mL de Propilenglicol. Esta es la solución de conservadores.</p> <p>5.5. Disolver el colorante en el mínimo volumen de agua destilada y diluir con agua destilada, según la intensidad</p>		

<p>deseada en el producto final. De la solución diluida separar 0.5 mL utilizando una pipeta volumétrica.</p> <p>5.6. Disolver el saborizante en el mínimo volumen de agua destilada y diluir con agua destilada, según la intensidad de sabor deseada en el producto final. De la solución diluida separar 0.5mL utilizando una pipeta volumétrica.</p> <p>5.7. Agregar con agitación la glicerina a la solución de jarabe simple. Enfriar a 30°C. La solución obtenida es la solución base más el principio activo.</p> <p>5.8. Agregar manteniendo la agitación y la temperatura la solución de conservadores a la solución base.</p> <p>5.9. Agregar, manteniendo la agitación y la temperatura, las soluciones de colorante, saborizante a la solución base. Suspender el calentamiento.</p> <p>5.10. Verterla solución final obtenida en un matraz volumétrico de 500mL y llevar a la marca de aforo con agua destilada.</p> <p>5.11. Filtrar en el embudo con papel filtro. Calificar el jarabe.</p>		
<p>6. Pruebas de control al producto terminado.</p> <p>6.1. Colocar el vaso del viscosímetro bajo un viscosímetro Brookcfield modelo: _____ equipado con aguja No. 1 y llenar con jarabe dicho vaso hasta el nivel adecuado, accionar el aparato a una velocidad de 50 r.p.m.</p> <p>Viscosidad:</p> <p>1. _____ cP (centiPoises)</p> <p>2. _____ cP</p> <p>3. _____ cP</p>		

6.2. Densidad específica: Pesar en la balanza analítica el picnómetro de vidrio. Llenarlo cuidadosamente con agua y volver a pesarlo. Volver a llenarlo esta vez con jarabe y pesarlo correctamente. Tomar la temperatura del agua. Efectuar el cálculo de densidad específica tomando en cuenta la tabla de densidades en función de la temperatura.

Peso del picnómetro vacío: _____ g

Peso del picnómetro con agua: _____ g

Temperatura del agua: _____ °C

Peso del picnómetro lleno de jarabe: _____ g

Tabla de densidades del agua en función de la temperatura.

Temperatura °C	Densidad (g/ml)	Temperatura °C	Densidad (g/ml)
0	0.99984	16	0.99894
2	0.99994	18	0.99860
4	0.99997	20	0.99820
6	0.99994	22	0.99777
8	0.99985	24	0.99730
10	0.99970	26	0.99678
12	0.99950	28	0.99623
14	0.99924	30	0.99565

$$D.e = D. j / D.a$$

Donde:

D. e = densidad específica

D. em = densidad de la jarabe

D. a = densidad del agua

<p>D. e = _____</p> <p>6.3. pH: Utilizar el pH – metro marca: _____ y modelo: _____.</p> <p>pH registrado: _____.</p> <p>6.4. Propiedades organolépticas</p> <p>Color: _____</p> <p>Aspecto: _____</p> <p>Textura: _____</p> <p>Olor: _____</p>		
---	--	--

Evaluación

1. Anexar todos los formularios para el registro de datos y los gráficos.
2. Efectuar todos los cálculos y análisis estadísticos (determinados con anterioridad) necesarios.
3. Comparar con los criterios de aceptación.

Preparar el informe de desviaciones

1. (Incluyendo la justificación de la aceptación y la repercusión sobre el proceso.)

Preparar un informe de validación del proceso

Éste debe incluir para cada ciclo de validación lo siguiente: fecha de inicio del estudio; fecha de finalización; observaciones efectuadas; problemas encontrados; integridad de la información recogida; resumen del informe de desviaciones de las

pruebas; y los análisis estadísticos; concordancia de los resultados con los criterios de aceptación; ubicación de los datos originales; otra información pertinente al estudio.

Se formularán las conclusiones con respecto a la validez del proceso en cada ciclo individual y en los tres Ciclos consecutivos de validación.

Informe de desviaciones

Debe contener:

1. Desviaciones.
2. Justificación de la aceptación.
3. Impactos sobre el proceso.

Control de cambios:

Debe contener:


1. Departamento de origen.
2. Equipo/ sistema No.
3. Localización.
4. Título o nombre.
5. Descripción del cambio y propósito.
6. Originado por.
7. Fecha.

Informe de validación del proceso

Debe contener:

1. Resultados.
2. Conclusiones.

Realizar la validación de procesó de fabricación de supositorios adulto de aspirina y cafeína acuerdo al siguiente protocolo de validación.

	UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN DEPARTAMENTO DE INGENIERÍA Y TECNOLOGÍA SECCIÓN TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA	
	Protocolo de validación del proceso de fabricación de supositorios adulto de aspirina y cafeína.	CÓDIGO: PF-PV-TF-003 No. de Revisión: 1

Descripción: validación prospectiva del proceso de fabricación de supositorios adulto de aspirina y cafeína.

Producto: Supositorios de aspirina y cafeína.

Objetivo: Determinar que el proceso de fabricación de supositorios de aspirina y cafeína, funciona uniformemente según lo previsto, para lo cual el sistema se pone a funcionar de acuerdo con su cronograma y se registran toda la información y los datos pertinentes. Los resultados habrán de demostrar que el proceso cumple las especificaciones determinadas con anterioridad tanto en condiciones normales como, si corresponde, en las peores condiciones posibles.

El documento contiene el protocolo de validación del proceso de fabricación de supositorios de aspirina y cafeína y comprende la siguiente información:

- Información del producto.
- Diagrama de flujo.
- Con al menos 3 lotes se evaluará la reproducibilidad del proceso.

Alcance: Deberá efectuarse usando equipo calificado, en la ubicación especificada y en locales calificados. Si el equipo, los sistemas o el establecimiento son modificados o si se cambian los locales donde se lleva a cabo el proceso, o el proceso cambia de lugar, el proceso tendrá que ser revalidado después de efectuar y aprobar las calificaciones de los sistemas, equipos y áreas, según corresponda. Es importante mencionar que previamente a la validación los proveedores han sido aceptados, el personal calificado y los instrumentos calibrados.

Responsabilidades:

Los alumnos responsables del proceso realizarán la validación y registrarán la información y redactaran el informe.

El profesor supervisará el estudio y comprobará que estén completos los registros.

El profesor examinará y aprobará el protocolo y el informe de la validación del proceso.

Materiales, equipos, documentos.

La formulación o los PNO para las operaciones normales del proceso sometido a prueba (incluidos los formularios para el registro de datos, los formularios de registro de lotes, y los materiales y equipos necesarios).

Información del producto

Nombre del producto: _____

Principio Activo: Aspirina y Cafeína

Dosis: 450 y 150 mg respectivamente.

Forma farmacéutica: Supositorio

Tamaño de Lote: 80 unidades

Tabla 13.- Componentes de la formulación de supositorios adulto de aspirina y cafeína.

Ingrediente	Función	%	Cantidad por supositorio	Cantidad por lote
Aspirina	Principio activo			
Cafeína	Principio activo			
Novata BCF	Base c.b.p			

Peso de un supositorio con base sola: 2.82268 g.

Densidad de novata BCF: 0.955 – 0.975 g/mL.

Densidad de la aspirina: 1.35 g/mL.

Densidad de la cafeína: 1.23 g/mL.

Los PNO para las pruebas durante la fabricación y de control de la calidad efectuadas durante el proceso (pruebas validadas) (con inclusión de los formularios para el registro de datos y los materiales y equipos necesarios).

Tabla14: Referencias documentales del proceso de fabricación de supositorios adulto de aspirina y cafeína.

Documento.	Existe		Observaciones.
	Si	No	
PNO de uso de la Balanza analítica.			
Bitácora de uso de la Balanza analítica.			
PNO de uso de la Balanza granataria.			
Bitácora de uso de la Balanza granataria.			
PNO de uso del aparato de fusión.			
Bitácora de uso del aparato de fusión.			
PNO de uso del aparato de dureza Erweka modelo: _____.			
Bitácora de uso del aparato de dureza Erweka modelo: _____.			

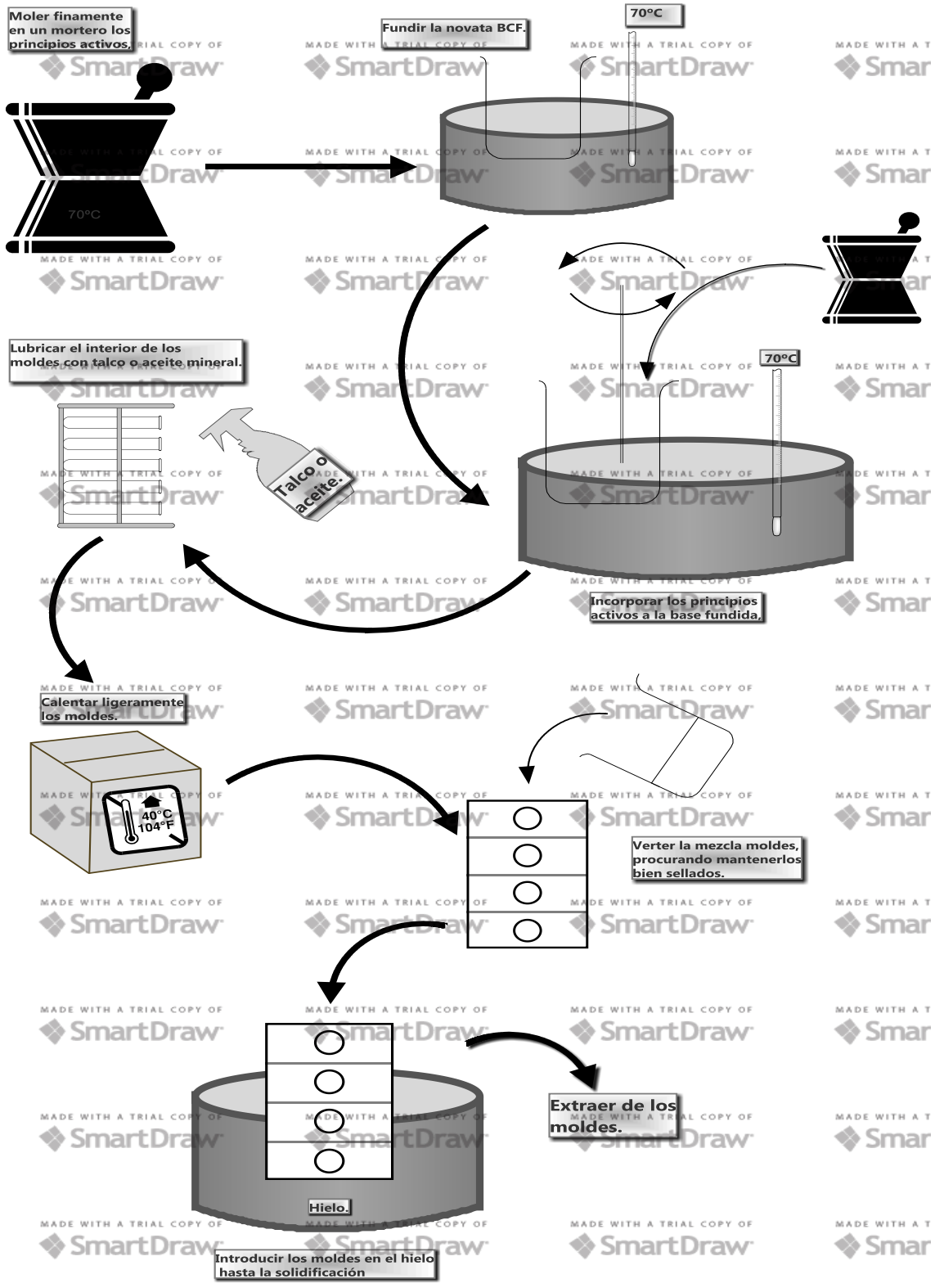


Figura 3. Diagrama de flujo de la elaboración de supositorios

Procedimiento:

Proceso: Ejecutar tres veces el proceso completo de acuerdo con los PNO y registrar todos los datos necesarios.

Las desviaciones de los procedimientos se registrarán en los formularios para el registro de datos.

Pruebas analíticas: Efectuar las pruebas ordinarias asociadas con el proceso, en conformidad con el PNO.

Procedimiento de fabricación de supositorios adulto de aspirina y cafeína.

Fecha de inicio:	Hora	Firma
<p>1. Limpieza</p> <p>Antes de iniciar la práctica debe verificarse que el área, el material y el equipo de trabajo se encuentren limpios y en buen estado.</p>		
<p>2. Seguridad</p> <p>2.1. El personal involucrado en la manufactura y control de las tabletas debe portar bata limpia, blanca, de manga larga y en buen estado; cerrada (abotonada), zapatones o zapatos blancos con suela antiderrapante, cofia, cubre bocas y guantes.</p> <p>2.2. No debe portarse ningún tipo de joyería o maquillaje.</p> <p>2.3. Deben seguirse las indicaciones del profesor para manejo y seguridad del equipo.</p>	Hora	Firma
<p>3. Identificación</p> <p>Identificación de área de trabajo y equipo a utilizar.</p>	Hora	Firma
<p>4. Surtido y pesado de materias primas</p>	Hora	Firma

<p>4.1. Verificar que el área de pesado se encuentre limpia y en orden.</p> <p>4.2. Verificar que los contenedores estén debidamente identificados.</p> <p>4.3. Verificar que la pesada de cada una de las materias primas sea la correcta.</p> <p>4.4. Pesar en balanza analítica todos los ingredientes solidos de la formulación y los líquidos en una probeta volumétrica.</p> <p>4.5. Identificar cada una de las pesadas llevadas a cabo</p> <p>4.6. Trasladar las materias primas pesadas e identificadas al área de trabajo asignada.</p> <p>4.7. Verificar que el área de pesado este limpia y en orden.</p>		
<p>5. Procedimiento.</p> <p>5.1. Moler finamente en un mortero cada uno de los principios activos,</p> <p>5.2. Fundir la novata BCF. En un vaso de acero inoxidable. inmerso en un baño de agua a 70°C (solo para el caso de la novata BCF).</p> <p>5.3. Incorporar el(los) principio(s) activo(s) a la base fundida, con agitación constante por medio de un agitador mecánico Caframo, manteniendo la temperatura.</p> <p>5.4. Lubricar el interior de los moldes con talco o aceite mineral.</p> <p>5.5. Calentar ligeramente los moldes.</p> <p>5.6. Verter la mezcla de la base y principio(s) activo(s), sobre el interior de los moldes, procurando mantenerlos bien sellados.</p> <p>5.7. Introducir los moldes en el hielo hasta la solidificación total de los supositorios.</p>		

5.8. Extraer cuidadosamente los supositorios de los moldes.																								
<p>6. Pruebas de control a producto terminado.</p>																								
<p>6.1. Temperatura de fusión: introducir un supositorio en el espiral del aparato de fisión Erweka Apparatebau G.m.b.h. modelo SSP, previamente acoplado al circular de agua Brinkmanfl Instruments modelo Lauda K – 4IRD. Aumentar progresivamente la temperatura del dispositivo midiendo la temperatura a la cual ascienda el primer glóbulo de base disperso en el agua circulante.</p> <p>Temperatura de fusión: _____ °C</p>																								
<p>6.2. Dureza: introducir un supositorio en el aparato de dureza Erweka Apparatebau modelo SB. Añadir una a una las pesas, dejando transcurrir un minuto entre cada turno. Sumar al valor 600 al peso de cada uno de las pesas necesarias para fracturar el supositorio. Cuando el supositorio se fracture durante los primero 20s posteriores a la adición de la pesa, se descartara de la suma el peso de la misma. Si la fractura ocurre de los 20s a los 40s posteriores a la adición de la última pesa, la suma total solo tomara en cuenta la mitad del peso de la misma. Finalmente si la fractura ocurre entre los 40s y los 60s posteriores a la adición de la pesa, se tomara en cuenta el peso de la misma.</p>																								
<table border="1" data-bbox="284 1606 1136 1732"> <tr> <td>Supositorio</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>3</td> <td>4</td> <td>5</td> <td>6</td> <td>7</td> <td>8</td> <td>9</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>Dureza (gf)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table>			Supositorio	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Dureza (gf)										
Supositorio	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10														
Dureza (gf)																								
<p>Dureza promedio: _____ gf</p>																								

<p>6.3. Variación de masa: Pesar individualmente 10 supositorios y calcular el promedio y coeficiente de variación.</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <tr> <td style="width: 15%;">Supositorio</td> <td style="width: 5%;">1</td> <td style="width: 5%;">2</td> <td style="width: 5%;">3</td> <td style="width: 5%;">4</td> <td style="width: 5%;">5</td> <td style="width: 5%;">6</td> <td style="width: 5%;">7</td> <td style="width: 5%;">8</td> <td style="width: 5%;">9</td> <td style="width: 5%;">10</td> </tr> <tr> <td>Masa (g)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table> <p>Masa promedio: _____ g</p> <p>Coeficiente de variación: _____ %</p> <p>6.4. Aspecto: _____</p> <p>_____</p> <p>6.5. Textura: _____</p> <p>_____</p>	Supositorio	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Masa (g)												
Supositorio	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10														
Masa (g)																								

Evaluación

1. Anexar todos los formularios para el registro de datos y los gráficos.
2. Efectuar todos los cálculos y análisis estadísticos (determinados con anterioridad) necesarios.
3. Comparar con los criterios de aceptación.

Preparar el informe de desviaciones

1. (Incluyendo la justificación de la aceptación y la repercusión sobre el proceso.)

Preparar un informe de validación del proceso

Éste debe incluir para cada ciclo de validación lo siguiente: fecha de inicio del estudio; fecha de finalización; observaciones efectuadas; problemas encontrados;

integridad de la información recogida; resumen del informe de desviaciones de las pruebas; y los análisis estadísticos; concordancia de los resultados con los criterios de aceptación; ubicación de los datos originales; otra información pertinente al estudio.

Se formularán las conclusiones con respecto a la validez del proceso en cada ciclo individual y en los tres Ciclos consecutivos de validación.

Informe de desviaciones

Debe contener:

1. Desviaciones.
2. Justificación de la aceptación.
3. Impactos sobre el proceso.

Control de cambios:

Debe contener:

1. Departamento de origen.
2. Equipo/ sistema No.
3. Localización.
4. Título o nombre.
5. Descripción del cambio y propósito.
6. Originado por.
7. Fecha.

Informe de validación del proceso

Debe contener:

1. Resultados.
2. Conclusiones.

5.0 CONCLUSIONES

Mediante la recopilación y selección de información, se logró elaborar una propuesta Flexible, que tome en cuenta los alcances del LEMF y que desarrolle iniciativa, ya que los alumnos tienen cierto grado de libertad para modificar aspectos de la experimentación. También se logró crear un material que fomente la integración de conocimientos, mediante la elaboración de formas farmacéuticas conocidas, así como la Formación de hábitos de buena documentación y buenas prácticas de manufactura.

BIBLIOGRAFIA:

COMISIÓN FEDERAL PARA LA PROTECCIÓN CONTRA RIESGOS

SANITARIOS, MÉXICO Última modificación: 20/08/2014 14:36 por:
Christian Rentería.

<http://www.cofepris.gob.mx/cofepris/Paginas/Historia.aspx> consultada el
25/4/2015.

Crujeiras P. (2015). Desafíos planteados por las actividades abiertas de indagación en laboratorio: articulación de conocimientos teóricos y prácticos en las prácticas científicas. *Enseñanza de las ciencias*, 33.1, 63-84.

Fernández N. (2008). Diseños de experimentos en tecnología y control de los medicamentos. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*, Abril-Junio, 28-40.

Furió C. 2005 ¿Cuál es el papel del trabajo experimental en la educación científica? En: Gil D. y otros (edits.). ¿Cómo promover el interés por la cultura científica? Una propuesta didáctica fundamentada para la educación científica de jóvenes de 15 a 18 años, p. 81-102 (OREALC/UNESCO-Santiago).

García M (2001). Optimización, Validación y modelización de un proceso de fabricación de comprimidos. Desarrollo de una aplicación interactiva multimedia. Barcelona, España.: universidad de Barcelona, Facultad de Farmacia.

Godínez R. (2011). La regulación del medicamento industrial en México (1926-1937). 15 diciembre 2011, de Universidad Autónoma Metropolitana-Xochimilco Sitio web: <http://www.redalyc.org/pdf/579/57924376006.pdf> consultada el 5/06/15.

Gutiérrez P. (2012). Análisis y diseño de experimentos (3 Ed.). México

Gutiérrez V. (2002) EL APRENDIZAJE DE LA CIENCIA Y DE LA INFORMACIÓN CIENTÍFICA EN LA EDUCACIÓN SUPERIOR, PÁGS. 197-212. México.

Guzmán C. (2005). Sustentante Desarrollo e implementación del Plan maestro para la validación del proceso de limpieza empleando el método TOC (carbono orgánico total), en procesos farmacéuticos solidos orales.

Miranda E. (2007). Optimización de procesos de fabricación en la industria farmacéutica. México D.F.: FES. Zaragoza.

Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2013, Buenas prácticas de fabricación de medicamentos. Publicada en el Diario Oficial de la Federación el 22/07/2013

Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-2005, Estabilidad de fármacos y medicamentos (modifica a la NOM-073-SSA1-1993, Estabilidad de medicamentos, publicada el 3 de agosto de 1996). Publicada en el Diario Oficial de la Federación el 26/02/2015

Otero, J. (1985) El aprendizaje de los conceptos científico en los niveles medio y superior de la enseñanza, Revista Educación, No. 278, Sep.-Dic., Madrid.

Reséndiz R. (2005). Aplicación de métodos estadísticos para la optimización durante el desarrollo de procesos farmacéuticos. México D.F.: Facultad de estudios superiores Zaragoza.

ANEXOS

Anexo 1. Reglamento interno del LEMF



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTILÁN
LABORATORIOS DE INVESTIGACIÓN

REGLAMENTO DE HIGIENE Y SEGURIDAD DEL LABORATORIO EXPERIMENTAL MULTIDICIPLINARIO FARMACIA.(LEMF)

Generalidades

1. El presente reglamento es aplicable en todas las áreas adscritas a LEMF
 2. El presente reglamento podrá ser modificado o corregido en el momento en que los profesores o administrativos que laboran LEMF lo consideren pertinente. Las modificaciones o correcciones propuestas podrán ser realizadas sólo de manera colegiada, con el conocimiento, consenso y aprobación del personal que labora en la Sección.
 3. Los profesores deberán planear sus proyectos y cualquier actividad a realizar en el laboratorio teniendo en cuenta el presente reglamento.
1. Es necesario que todo el personal (profesores y administrativos) conozca todas las medidas de seguridad establecidas en LEMF. El personal que trabaje en los

laboratorios debe de cumplir con estas medidas y vigilar su cumplimiento por parte de los alumnos o cualquier persona que ingrese a los mismos.

2. Todas las actividades que se realicen en los laboratorios deberán estar supervisadas por el asesor de tesis o servicio social, el responsable del proyecto, o en su defecto por el responsable del laboratorio. En lo que se refiere a las prácticas de laboratorio, el personal académico deberá presentarse puntualmente a sus sesiones, permaneciendo en el área y horarios asignados.
3. Al realizar actividades experimentales nunca deberá estar una persona completamente sola en los laboratorios. El mínimo de personas será invariablemente de dos.
4. Los usuarios de los laboratorios no deberán realizar ninguna actividad que ponga en riesgo su propia seguridad o la de otras personas.
5. El asesor de tesis o servicio social, o responsable de proyecto, debe conocer la localización de extinguidores, regaderas de emergencia, botiquín, lavaojos, salidas de emergencia y puntos de reunión, y darlo a conocer a los estudiantes.
6. El incumplimiento de cualquiera de los puntos del presente reglamento deberá ser reportado al responsable correspondiente.
7. Las personas a quienes se sorprenda haciendo mal uso (incumplimiento de lo señalado en el manual o instrucciones de uso proporcionadas por el fabricante o distribuidor, o realizando actividades que pongan en riesgo la seguridad de terceros) de equipos, materiales, instalaciones, etc., propias de los laboratorios, serán sancionadas conforme a la Legislación Universitaria, según la gravedad de la falta cometida.

Ingreso, uso de recursos y seguridad dentro de las áreas

1. No se admite el ingreso de personas ajenas o visitas al interior del laboratorio o almacenes. Podrán ingresar al laboratorio o almacenes aquellas personas encargadas del mantenimiento de instalaciones, equipos y materiales, siempre y cuando haya una orden de solicitud previa y el Responsable del Laboratorio.
2. En los casos que a continuación se enumeran, aquellos profesores o alumnos que requieran ocupar un laboratorio, deberán contar con la autorización previa:
 - i) En fines de semana o vacaciones.
3. Al inicio y al término de una sesión, los laboratoristas, los alumnos y el profesor responsable, deberán verificar que el área de trabajo se encuentre limpia, ordenada y en buenas condiciones (esto es, debe recibirse limpia y en orden, y debe entregarse en el mismo estado).
4. Al utilizar cualquier equipo es necesario llenar la bitácora correspondiente con los datos que en ella se solicitan.
5. Es obligatorio que para trabajar en el laboratorio los estudiantes y profesores usen bata 100 % algodón, lentes de seguridad (en caso de personas que utilicen lentes graduados, se pedirá que sean de vidrios endurecidos e inastillables y uso de protectores laterales) y en donde se requiera, guantes, zapatones, cofia y cubre bocas. En el caso del personal académico y laboratoristas, el equipo de protección personal lo dictaminará la comisión mixta de higiene y seguridad. Este equipo será de uso obligatorio. Sin excepción alguna, la persona que no cuente

con la protección adecuada no podrá permanecer en el laboratorio, siendo su responsabilidad contar con el equipo mencionado.

6. En los laboratorios queda estrictamente prohibido fumar, consumir alimentos o bebidas, portar objetos tales como lentes de contacto, anillos, pulseras, collares, etc., y el uso de zapatos abiertos o cualquier otro calzado que ponga en riesgo su seguridad. Así mismo, en caso de portar cabello largo, este deberá estar debidamente recogido.
7. Todas las sustancias, equipos, materiales, etc., deberán ser manejados con el máximo cuidado, atendiendo a las indicaciones de etiquetas o manuales, según sea el caso.
8. Para transferir líquidos con pipetas deberá utilizarse una perilla adecuada. Queda prohibido pipetear con la boca.
9. En el manejo de cualquier sustancia se deben tener en cuenta las precauciones indicadas por el fabricante o proveedor. El profesor responsable debe asegurarse de conocer las medidas de seguridad a tomar al manejar cualquier sustancia potencialmente riesgosa. Para ello, debe de contar con las hojas de seguridad de todos aquellos materiales o sustancias que utilice dentro del laboratorio y que representen un potencial riesgo.
10. Queda estrictamente prohibido tirar cualquier sustancia que pudiera resultar tóxica o contaminante en las tarjas, o bien aquellas que puedan dañar o tapar las tuberías. El profesor responsable está obligado a conocer y hacerse cargo del manejo y almacenamiento adecuado de los residuos, debiendo informar,

orientar y vigilar a los estudiantes de la asignatura, servicio social, tesis o proyecto, para que den cumplimiento a este punto.

11. Los frascos con soluciones de trabajo y residuos deben ser rotulados llenando los datos que se piden en la etiqueta.
12. Las puertas de acceso y salidas de emergencia deberán estar siempre libres de obstáculos, accesibles y en posibilidad de ser utilizadas ante cualquier eventualidad.
13. Los extinguidores, regaderas y lavaojos deberán funcionar correctamente y situarse libres de todo obstáculo que impida su uso correcto. Debe asignarse a un responsable encargado de verificar esto al menos una vez a la semana.
14. Al terminar cada sesión de laboratorio, el asesor de tesis o proyecto, director de servicio social o cualquier persona a cargo de vigilar el trabajo que se esté realizando, deberá corroborar que todo quede en orden.
15. Como medida de seguridad, al terminar cada sesión práctica, los alumnos deberán lavarse las manos antes de abandonar el laboratorio.
16. Queda estrictamente prohibido el almacenamiento de reactivos, solventes, excipientes, principios activos o cualquier otra sustancia, así como material de vidrio o algún otro material de laboratorio, en áreas que no estén destinadas para ello (e.g., cubículos u oficinas).

Anexo 3. Acuse de conformidad

	UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN DEPARTAMENTO DE INGENIERÍA Y TECNOLOGÍA SECCIÓN TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA	CÓDIGO: FPE-IT-DEX-01-
	ACUSE DE CONFORMIDAD DEL ALUMNO SOBRE EL REGLAMENTO DE LABORATORIO	No. de Revisión: 1

Doy constancia de que recibí y leí el reglamento del laboratorio y estoy enterado de las disposiciones que ahí se mencionan. Así mismo, se me entregó el manual de prácticas o la lista de proyectos y el calendario de actividades para el semestre.

ASIGNATURA:


GRUPO:

PROFESOR:

SEMESTRE:

Nombre	No. Cuenta	Firma(Como aparece en la Credencial de la UNAM)	Fecha

Anexo 4. Registro de evaluación de los alumnos

	UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN DEPARTAMENTO DE INGENIERÍA Y TECNOLOGÍA SECCIÓN TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA	
	REGISTRO DE EVALUACIÓN DE ALUMNOS	CÓDIGO: FPE-IT-DEX-01- No. de Revisión: 1

NOMBRE DE LA ASIGNATURA:

NOMBRE DEL (LOS) PROFESORES:

GRUPO: SEMESTRE:

Nombre del Alumno	No. De Cuenta	Calif Lab.	Calif. Teoría	Calificación Promedio	Observac.

Anexo 5 Procedimiento de fabricación de tabletas, por granulación vía húmeda.

	UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN DEPARTAMENTO DE INGENIERÍA Y TECNOLOGÍA SECCIÓN TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA	
	Procedimiento de fabricación de tabletas por granulación vía húmeda.	CÓDIGO: PF-TF-001 No. de Revisión: 1
REVISADA POR: _____ AUTORIZADA POR: _____ REALIZADA POR: _____ FECHA DE INICIO: _____		

1. SEGURIDAD	HORA	FIRMA
Ingresar al laboratorio con la indumentaria adecuada, (bata, guantes, cubre boca, lentes de seguridad, zapatones desechables, cofia.) antes mencionada en este manual.		
2. LIMPIEZA		
Verificar que el área, materiales y equipos se encuentren limpios y en buen estado antes de comenzar con la validación.		

	UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN DEPARTAMENTO DE INGENIERÍA Y TECNOLOGÍA SECCIÓN TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA	
	Procedimiento de fabricación de tabletas por granulación vía húmeda.	CÓDIGO: PF-TF-001 No. de Revisión: 1

3. IDENTIFICACION	HORA	FIRMA
Identificar el área de trabajo de forma adecuada. Mencionando el producto, número de lote, fecha de fabricación, etc.(consultar el anexo)		
4. PROCEDIMIENTO 4.1. Surtido de materias primas. 4.2. Verificar la limpieza del área de balanzas y que las mismas se encuentren calibradas. 4.3. Verificar que el laboratorista entregue todas las materias primas sin excepción, y en buen estado. 4.4. Identificar por medio de pasquín tape y marcador indeleble o bolígrafo las bolsas o contenedores donde se pesaran los polvos 4.5. Pesar las materias primas de acuerdo al lote que se esté trabajando, tomando como guía los datos de la tabla 4. 4.6. Registrarse en la bitácora de cada balanza que se uso 4.7. Trasladar las materias primas al área establecida para trabajar		

	UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTILÁN DEPARTAMENTO DE INGENIERÍA Y TECNOLOGÍA SECCIÓN TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA	
	Procedimiento de fabricación de tabletas por granulación vía húmeda.	CÓDIGO: PF-TF-001 No. de Revisión: 1

4.8. Verificar el orden y la limpieza del área de pesado una vez concluida la pesada.	HORA	FIRMA
5. MANUFACTURA A GRANEL FABRICACIÓN 5.1. Verificar identidad y peso de las materias primas. 5.2. Tamizar con malla No. 20 en el vibrador Erweka las materias primas que presenten algún aglomerado. 5.3. Mezclar la cafeína, lactosa y el 50% de glicolato sodico de almidon en el mezclador que indica la tabla 4 de acuerdo al lote. Velocidad de mezclado: 25rpm 5.4. Tiempo de mezclado: Establecido por las instrucciones previas de la práctica y el lote. 5.5. Preparar la solución aglutinante de la siguiente forma. <ul style="list-style-type: none"> • Calentar 100mL de agua destilada • Adicionar y mezclar lentamente el HPMC al agua caliente. 5.6. Verificar que el HPMC se encuentre completamente disuelto. 5.7. Formar con la mezcla de lactosa, cafeína y explosol, una fuente parecida a cuando se amasa un pastel.		

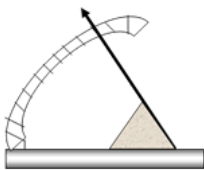
	UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTILÁN DEPARTAMENTO DE INGENIERÍA Y TECNOLOGÍA SECCIÓN TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA	
	Procedimiento de fabricación de tabletas por granulación vía húmeda.	CÓDIGO: PF-TF-001 No. de Revisión: 1


	HORA	FIRMA
<p>5.8. Adicionar en el centro de la mezcla la solución aglutinante y mezclarlo más uniformemente posible con las manos, realizar este proceso hasta conseguir la humectación total de la mezcla.</p> <p>5.9. Tamizar con el granulador oscilante marca Erweka la mezcla ya humectada, usar la malla que ésta indicada en la tabla1, de acuerdo al lote que se esté trabajando. El granulado debe recibirse en una charola de acero inoxidable que se colocara debajo del granulador.</p> <p>5.10. Depositar la charola que contiene el granulado húmedo (bien distribuido) en el horno de lecho fijo marca Veco.</p> <p>La charola debe tener los siguientes datos: Producto: Grupo: Fecha: Numero de equipo:</p> <p>5.11. Accionar el horno una vez que esté perfectamente cerrado y dejarlo funcionar por un periodo aproximado de 1 hora.</p> <p>5.12. Recibir instrucciones del asesor sobre la espera y el retiro de la o las mezclas del horno.</p> <p>Al sacar el granulado del horno:</p>		

	UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTILÁN DEPARTAMENTO DE INGENIERÍA Y TECNOLOGÍA SECCIÓN TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA	
	Procedimiento de fabricación de tabletas por granulación vía húmeda.	CÓDIGO: PF-TF-001 No. de Revisión: 1

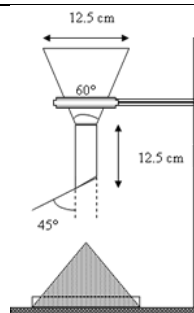
	HORA	FIRMA
<p>5.13. Evaluar la humedad del granulado utilizando la termobalanza Ohaus. Registrar el valor obtenido en la hoja de datos destinada a este lote</p> <p>Cantidad de muestra: 1g.</p> <p>Rango de humedad: 1.0 – 2.5%</p> <p>5.14. Tamizar el granulado adicionándolo poco a poco al granulador oscilante. Seleccionar la malla de acuerdo a la tabla 1, con el lote que se esté manejando. Recibir el granulado en una charola de acero inoxidable.</p> <p>5.15. Colocar el granulado en el mezclador seleccionado por la tabla 1, de acuerdo al lote.</p> <p>5.16. Adicionar el 50% del glicolato sodico de almidon restante espolvoreándolo en la mezcla, mezclar por el tiempo y tipo de mezclador indicado en la tabla 1, de acuerdo al lote.</p> <p style="padding-left: 40px;">NOTA: El mezclador de cubo se maneja a 25rpm</p> <p style="padding-left: 80px;">Tipo de mezclado: _____</p> <p style="padding-left: 80px;">Tiempo de mezclado: _____</p> <p>5.17. Adicionar a la mezcla anterior el estearato de magnesio (lubricante) y mezclar por 3 minutos más con el mezclador seleccionado por la tabla, de acuerdo al lote.</p>		

	UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN DEPARTAMENTO DE INGENIERÍA Y TECNOLOGÍA SECCIÓN TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA	
	Procedimiento de fabricación de tabletas por granulación vía húmeda.	CÓDIGO: PF-TF-001 No. de Revisión: 1

	HORA	FIRMA
FECHA DE INICIO DE LA EVALUACION DEL GRANULADO: _____		
<p>6. EVALUACION DE LA CALIDAD DEL GRANULADO:</p> <p>6.1. ANGULO DE REPOSO:</p> <ul style="list-style-type: none"> Angulo de reposo estático: <p>Colocar 100g. del granulado dentro de un cilindro de acero inoxidable tapando la base con un tapón de plástico y liberar el granulado por la elevación del cilindro. Medir utilizando un transportador el ángulo que forma el granulado al retirar el cilindro.</p> <div style="text-align: right;">  </div> <p>Realizar la prueba por triplicado y anotar los resultados en la hoja de datos asignada al lote.</p>		

	UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTILÁN DEPARTAMENTO DE INGENIERÍA Y TECNOLOGÍA SECCIÓN TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA
Procedimiento de fabricación de tabletas por granulación vía húmeda.	CÓDIGO: PF-TF-001 No. de Revisión: 1

	HORA	FIRMA
<p> <ul style="list-style-type: none"> • Angulo de reposo dinámico. Colocar 100 g. de granulado en un embudo que se encuentre a 12.5 cm de la superficie de un tapón de hule. Medir el ángulo que forma el granulado y el tiempo que tarda (velocidad de flujo estática) </p> <p>Realizar la prueba por triplicado y anotar los resultados en la hoja de datos asignada al lote.</p> <p>6.2. VELOCIDAD DE FLUJO</p> <p> <ul style="list-style-type: none"> • Velocidad de flujo estática. Medir utilizando un cronometro el tiempo que tarda en caer el granulado en el montaje anterior. </p> <p>Realizar la prueba por triplicado y anotar los resultados en la hoja de datos asignada al lote.</p> <p> <ul style="list-style-type: none"> • Velocidad de flujo dinámica Llenar el embudo del a Medidor de velocidad de flujo granular marca Erweka (sin compactar el polvo) accionarlo y tomar el </p>		



	UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN DEPARTAMENTO DE INGENIERÍA Y TECNOLOGÍA SECCIÓN TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA	
	Procedimiento de fabricación de tabletas por granulación vía húmeda.	CÓDIGO: PF-TF-001 No. de Revisión: 1


	HORA	FIRMA
<p>tiempo con ayuda de un cronometro. Al finalizar pesar la muestra.</p> <p>Realizar la prueba por triplicado y anotar los resultados en la hoja de datos asignada al lote.</p>		
<p>6.3. DENSIDAD</p> <ul style="list-style-type: none"> Densidad aparente y consolidada. <p>Colocar en una probeta de 100ml el granulado suficiente para llegar a la línea de 100ml; sin compactarlo, equilibrar la superficie del granulado con un ligero movimiento circular.</p> <p>Pesar el granulado contenido en la probeta para obtener la densidad, es decir los gramos de granulado por estos 100ml (DENSIDAD APARENTE).</p> <p>Colocar un arillo de metal a 10cm de distancia de la base de un soporte universal.</p>		

	UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTILÁN DEPARTAMENTO DE INGENIERÍA Y TECNOLOGÍA SECCIÓN TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA	
	Procedimiento de fabricación de tabletas por granulación vía húmeda.	CÓDIGO: PF-TF-001 No. de Revisión: 1

	HORA	FIRMA
<p>Colocar la probeta llena hasta la línea de 100ml de granulado y realizar 200 asentamientos tomando como límite de elevación el arillo de metal y medir nuevamente en volumen (DENSIDAD CONSOLIDADA)</p> <p>Realizar la prueba por triplicado y anotar los resultados en la hoja de datos asignada al lote.</p>		
<p>6.4. POROSIDAD:</p> $\epsilon = \left[1 - \left(\frac{V_c}{V_a} \right) \right] \times 100$ <p>Dónde: Vc= volumen consolidado Va= Volumen aparente</p> <p>Realizar los cálculos y anotar los resultados en la hoja de datos asignada al lote.</p>		
<p>6.5 FACTOR DE COMPRESIBILIDAD</p> $C = \left[\frac{P - A}{P} \right] \times 100$ <p>Dónde: C= Factor de compresibilidad P=Densidad consolidada A= Densidad aparente</p>		

	UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN DEPARTAMENTO DE INGENIERÍA Y TECNOLOGÍA SECCIÓN TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA	
	Procedimiento de fabricación de tabletas por granulación vía húmeda.	CÓDIGO: PF-TF-001 No. de Revisión: 1

Realizar los cálculos y anotar los resultados en la hoja de datos asignada al lote.	HORA	FIRMA
<p>6.6. DISTRUBUCIÓN DE TAMAÑO DE PARTICULA.</p> <p>Pesar cada uno de los tamices y acomodarlos de la malla más abierta a la más cerrada. Colocar 100g. de granulado en el superior de la serie de tamices, ensamblados al vibrador de la marca Erweka. Accionar el aparato por 10 minutos y al finalizar pesar nuevamente cada tamiz, calcular el peso del granulado por diferencia de pesos.</p> <p>Calcular el diámetro promedio aritmético por peso del granulado y su desviación estándar aritmética según las formulas.</p> $Dar = \frac{\sum[(Di)(Pi)]}{100}$ $Sar = \frac{\sqrt{\sum[(Pci)(Di)^2] - [\sum(Pci)(Di)]^2}}{99}$ <p>Realizar la experimentación y anotar los resultados en la hoja de datos asignada al lote.</p>		

	UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN DEPARTAMENTO DE INGENIERÍA Y TECNOLOGÍA SECCIÓN TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA	
	Procedimiento de fabricación de tabletas por granulación vía húmeda.	CÓDIGO: PF-TF-001 No. de Revisión: 1

	HORA	FIRMA
FECHA DE INICIO DE LA COMPRESIÓN: _____		
<p>7. COMPRESION</p> <p>Para llevar a cabo esta operación unitaria es necesario que el asesor revise los datos de evaluación del granulado, los cuales deben ser aprobatorios (requisito) para que se autorice el tableteado. El asesor deberá supervisar el tableteado, el cual se realizara con una masa promedio de 650mg \pm 5% y una dureza de 7.5 Kpa.</p> <p>Realizar la calibración de la tableteadora con los primeros comprimidos del lote, asegurándose así de que tenga las medidas de peso y dureza adecuadas.</p>		
FECHA DE INICIO DE LA EVALUACIÓN A LOS COMPRIMIDOS: _____		

	UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN DEPARTAMENTO DE INGENIERÍA Y TECNOLOGÍA SECCIÓN TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA	
	Procedimiento de fabricación de tabletas por granulación vía húmeda.	CÓDIGO: PF-TF-001 No. de Revisión: 1

	HORA	FIRMA
<p>8. EVALUACIÓN DE LOS COMPRIMIDOS.</p> <p>8.1. Masa: pesar 20 comprimidos individualmente. Obtener la media desviación estándar y coeficiente de variación, anotar los datos y realizar los cálculos en la hoja de datos seleccionada para este lote.</p>		
<p>8.2. Diámetro y espesor: se evalúa el diámetro y espesor a 20 comprimidos utilizando un vernier. Anotar los datos en la hoja de datos seleccionada para este lote.</p>		
<p>8.3. Dureza: Determinar la dureza de 10 comprimidos utilizando un durómetro marca Erweka. Obtener la media desviación estándar y coeficiente de variación, anotar los datos y realizar los cálculos en la hoja de datos seleccionada para este lote.</p>		

	UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN DEPARTAMENTO DE INGENIERÍA Y TECNOLOGÍA SECCIÓN TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA	
	Procedimiento de fabricación de tabletas por granulación vía húmeda.	CÓDIGO: PF-TF-001 No. de Revisión: 1

	HORA	FIRMA
<p>8.4. Friabilidad: Pesar 10 comprimidos en conjunto, ante de ser sometidos al desgaste del friabilizador marca Erweca. Accionar el friabilizador por 4 minutos a 25 rpm. Al finalizar pesar las tabletas nuevamente.</p> <p>Peso inicial – peso final = diferencia</p> $\%Friabilidad = \frac{\text{diferencia} \times 100}{\text{peso inicial}}$ <p>Anotar los datos y realizar los cálculos en la hoja de datos seleccionada para este lote.</p>		
<p>8.5. Tiempo de desintegración</p> <p>Calentar 900 mL de agua destilada a 37°C ± 1. Insertar la canastilla con los 6 comprimidos previamente colocados en la misma, al accionamiento del aparato debe ser simultáneo al sumergimiento de la canastilla. Tomar el tiempo en que tarda en desintegrarse cada tableta.</p> <p>Anotar los datos en la hoja de datos seleccionada para este lote.</p>		

Anexo 6. Formato de registro de datos para evaluación de granulado de tabletas por granulación vía húmeda.

	UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN DEPARTAMENTO DE INGENIERÍA Y TECNOLOGÍA SECCIÓN TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA	
	Formato de registro de datos para evaluación de granulado, fabricación de tabletas por granulación vía húmeda.	CÓDIGO: FPF-TF-001-01 No. de Revisión: 1
REVISADA POR: _____ AUTORIZADA POR: _____ REALIZADA POR: _____ FECHA DE INICIO: _____		

EVALUACION AL GRANULADO

ANGULO DE REPOSO ESTATICO:

Ángulo de reposo	Ángulo de reposo	Ángulo de reposo
1.-	1.-	1.-
2.-	2.-	2.-
3.-	3.-	3.-
Promedio:	Promedio:	Promedio:

ANGULO DE REPOSO DINAMICO:

Ángulo de reposo dinámico
1.-
2.-
3.-
Promedio:

VELOCIDADES DE FLUJO:

Velocidad de flujo estática	Velocidad de flujo dinámica
1.-	1.-
2.-	2.-
3.-	3.-
Promedio:	Promedio:

DENSIDAD:

<i>1</i>	<i>Inicial</i>	<i>Final</i>
<i>Peso</i>		
<i>Volumen</i>		

<i>2</i>	<i>Inicial</i>	<i>Final</i>
<i>Peso</i>		
<i>Volumen</i>		

<i>3</i>	<i>Inicial</i>	<i>Final</i>
<i>Peso</i>		
<i>Volumen</i>		

Densidad aparente	Densidad consolidada
1.-	1.-
2.-	2.-
3.-	3.-
Promedio:	Promedio:

POROSIDAD:

$$\varepsilon = \left[1 - \left(\frac{V_c}{V_a} \right) \right] \times 100$$

Dónde: Vc= volumen consolidado

Va= Volumen aparente

porosidad:

<i>Porosidad:</i>
1.-
2.-
3.-
Promedio: _____

Cálculos:

FACTOR DE COMPRESIBILIDAD:

$$C = \left[\frac{P - A}{P} \right] \times 100$$

Dónde: C= Factor de compresibilidad

CALCULOS:

P=Densidad consolidada

A= Densidad aparente

Factor de compresibilidad:

<i>Factor de compresibilidad</i>
1.-
2.-
3.-
Promedio:

DISTRUBUCION DEL TAMAÑO DE PARTICULA:

Distribución de tamaño de partícula:

No de malla	Peso del tamiz solo	Peso del tamiz con polvo	% Retenido
10			
20			
30			
50			
60			
80			
100			
Σ			

$$Dar = \frac{\sum[(Di)(Pi)]}{100}$$

$$Sar = \frac{\sqrt{\sum[(Pci)(Di)^2] - [\sum(Pci)(Di)]^2}}{99}$$

Dar: _____

Sar: _____

Cálculos:

Anexo 7. Formato de registro de la evaluación al producto terminado, de tabletas por granulación vía húmeda.

	UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN DEPARTAMENTO DE INGENIERÍA Y TECNOLOGÍA SECCIÓN TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA	
	Formato de registro de la evaluación al producto terminado, de tabletas por granulación vía húmeda.	CÓDIGO: PPF-TF-001-02 No. de Revisión: 1
REVISADA POR: _____ AUTORIZADA POR: _____ REALIZADA POR: _____ FECHA DE INICIO: _____		

EVALUACION DE LA CALIDAD DE LOS COMPRIMIDOS:

Masa:

Peso de las tabletas(gr):			
1.-	6.-	11.-	16.-
2.-	7.-	12.-	17.-
3.-	8.-	13.-	18.-
4.-	9.-	14.-	19.-
5.-	10.-	15.-	20.-
Promedio:			

$\sigma =$ _____

C.V.: _____ %

Diámetro:

<i>Diámetro de las tabletas(mm)</i>	
1.-	6.-
2.-	7.-
3.-	8.-
4.-	9.-
5.-	10.-
Promedio:	

$\sigma =$ _____

C.V.: _____ %

Espesor:

<i>Espesor de las tabletas(mm):</i>	
1.-	6.-
2.-	7.-
3.-	8.-
4.-	9.-
5.-	10.-
Promedio:	

$\sigma =$ _____

C.V.: _____ %

Dureza:

<i>Dureza de las tabletas(Kp):</i>	
1.-	6.-
2.-	7.-
3.-	8.-
4.-	9.-
5.-	10.-
Promedio:	

$\sigma =$ _____

C.V.: _____ %

Desintegración:

<i>Tiempo de desintegración de la tableta(min):</i>
1.-
2.-
3.-
4.-
5.-
6.-
<i>Promedio:</i>

Aspecto:

<i>Defecto:</i>	<i>% de comprimidos</i>

Anexo 8. Procedimiento de fabricación de tabletas por compresión directa.

	UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN DEPARTAMENTO DE INGENIERÍA Y TECNOLOGÍA SECCIÓN TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA	
	Procedimiento de fabricación de tabletas por compresión directa.	CÓDIGO: FPF-TF-002 No. de Revisión: 1
REVISADA POR: _____ AUTORIZADA POR: _____ REALIZADA POR: _____ FECHA DE INICIO: _____		

1. SEGURIDAD	HORA	FECHA
Ingresar al laboratorio con la indumentaria adecuada, (bata, guantes, cubre boca, lentes de seguridad, zapatones desechables, cofia.) antes mencionada en este manual.		
2. LIMPIEZA		
Verificar que el área, materiales y equipos se encuentren limpios y en buen estado antes de comenzar con la validación.		

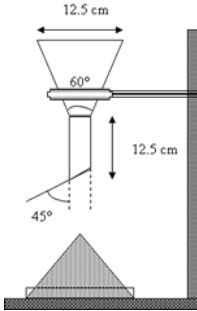
	UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTILÁN DEPARTAMENTO DE INGENIERÍA Y TECNOLOGÍA SECCIÓN TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA	
	Procedimiento de fabricación de tabletas por compresión directa.	CÓDIGO: FPF-TF-002 No. de Revisión: 1

3. IDENTIFICACION	HORA	FECHA
Identificar el área de trabajo de forma adecuada. Mencionando el producto, número de lote, fecha de fabricación, etc.		
4. PROCEDIMIENTO 4.1. Surtido de materias primas. 4.2. Verificar la limpieza del área de balanzas y que las mismas se encuentren calibradas. 4.3. Verificar que el laboratorista entregue todas las materias primas sin excepción, y en buen estado. 4.4. Identificar por medio de pasquín tape y marcador indeleble o bolígrafo las bolsas o contenedores donde se pesaran los polvos. 4.5. Pesar las materias primas de acuerdo Al lote que se esté trabajando, tomando como guía los datos de la tabla 4. 4.6. Registrarse en la bitácora de cada balanza que se usó. 4.7. Trasladar las materias primas al área establecida para trabajar.		

	UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN DEPARTAMENTO DE INGENIERÍA Y TECNOLOGÍA SECCIÓN TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA	
	Procedimiento de fabricación de tabletas por compresión directa.	CÓDIGO: FPF-TF-002 No. de Revisión: 1

	HORA	FECHA
4.8. Verificar el orden y la limpieza del área de pesado una vez concluida la pesada.		
5. MANUFACTURA A GRANEL FABRICACIÓN 5.1. Verificar identidad y peso de las materias primas. 5.2. Tamizar con malla No. 40 en el vibrador Erweka la lactosa, el avicel y el explosol y acetaminofén. 5.3. Mezclar 5 minutos, a 20 rpm la lactosa, el avicel y el acetaminofén en el mezclador que indica la tabla 8 de acuerdo al lote.(1) 5.4. Tamizar en malla No. 20 el encompress y estearato (2). 5.5. Agregar (2) a (1) y mezclar 3 minutos en el mezclador anterior		
FECHADE INICIO DE LA EVALUACIÓN DEL POLVO: _____		

	<p>UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN DEPARTAMENTO DE INGENIERÍA Y TECNOLOGÍA SECCIÓN TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA</p>
<p>Procedimiento de fabricación de tabletas por compresión directa.</p>	<p>CÓDIGO: FPF-TF-002 No. de Revisión: 1</p>

	HORA	FECHA
<p>6. EVALUACION DE LA CALIDAD DELPOLVO:</p> <p>6.1. ANGULO DE REPOSO:</p> <ul style="list-style-type: none"> Angulo de reposo estático: <p>Colocar 100g del granulado dentro de un cilindro de acero inoxidable tapando la base con un tapón de plástico y liberar el granulado por la elevación del cilindro. Medir con ayuda de un transportador el ángulo que forma el granulado al retirar el cilindro.</p> <p>Realizar la prueba por triplicado y anotar los resultados en la hoja de datos asignada al lote.</p>		
<ul style="list-style-type: none"> Angulo de reposo dinámico. <p>Colocar 100 gramos de granulado el un embudo que se encuentre a 12.5 cm de la superficie de un tapón de hule. Medir el ángulo que forma el granulado y el tiempo que tarda(velocidad de flujo estática)</p>		

	UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN DEPARTAMENTO DE INGENIERÍA Y TECNOLOGÍA SECCIÓN TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA	
	Procedimiento de fabricación de tabletas por compresión directa.	CÓDIGO: FPF-TF-002 No. de Revisión: 1

	HORA	FECHA
<p>Realizar la prueba por triplicado y anotar los resultados en la hoja de datos asignada al lote.</p>		
<p>6.2. VELOCIDAD DE FLUJO</p> <ul style="list-style-type: none"> • Velocidad de flujo estática. <p>Medir utilizando un cronometro el tiempo que tarda en caer el granulado en el montaje anterior.</p> <p>Realizar la prueba por triplicado y anotar los resultados en la hoja de datos asignada al lote.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Velocidad de flujo dinámica <p>Llenar el embudo del a Medidor de velocidad de flujo granular marca Erweka (sin compactar el polvo) accionarlo y tomar el tiempo con ayuda de un cronometro. Al finalizar pesar la muestra.</p> <p>Realizar la prueba por triplicado y anotar los resultados en la hoja de datos asignada al lote.</p>		

	UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN DEPARTAMENTO DE INGENIERÍA Y TECNOLOGÍA SECCIÓN TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA	
	Procedimiento de fabricación de tabletas por compresión directa.	CÓDIGO: FPF-TF-002 No. de Revisión: 1

6.3. DENSIDAD	HORA	FECHA
<ul style="list-style-type: none"> Densidad aparente y consolidada. <p>Colocar en una probeta de 100ml el granulado suficiente para llegar a la línea de 100ml; sin compactarlo, equilibrar la superficie del granulado con un ligero movimiento circular.</p> <p>Pesar el granulado contenido en la probeta para obtener la densidad, es decir los gramos de granulado por estos 100ml (DENSIDAD APARENTE).</p> <p>Colocar un arillo de metal a 10cm de distancia de la base de un soporte universal.</p> <p>Colocar la probeta llena hasta la línea de 100ml de granulado y realizar 200 asentamientos tomando como límite de elevación el arillo de metal y medir nuevamente en volumen (DENSIDAD CONSOLIDADA)</p> <p>Realizar la prueba por triplicado y anotar los resultados en la hoja de datos asignada al lote.</p>		

	UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN DEPARTAMENTO DE INGENIERÍA Y TECNOLOGÍA SECCIÓN TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA	
	Procedimiento de fabricación de tabletas por compresión directa.	CÓDIGO: FPF-TF-002 No. de Revisión: 1

	HORA	FECHA
<p>6.4. POROSIDAD:</p> $\varepsilon = \left[1 - \left(\frac{V_c}{V_a} \right) \right] \times 100$ <p>Dónde: Vc= volumen consolidado Va= Volumen aparente</p> <p>Realizar los cálculos y anotar los resultados en la hoja de datos asignada al lote.</p>		
<p>6.5. FACTOR DE COMPRESIBILIDAD</p> $C = \left[\frac{P - A}{P} \right] \times 100$ <p>Dónde: C= Factor de compresibilidad P=Densidad consolidada A= Densidad aparente</p> <p>Realizar los cálculos y anotar los resultados en la hoja de datos asignada al lote.</p>		

	UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTILÁN DEPARTAMENTO DE INGENIERÍA Y TECNOLOGÍA SECCIÓN TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA	
	Procedimiento de fabricación de tabletas por compresión directa.	CÓDIGO: FPF-TF-002 No. de Revisión: 1

6.6. DISTRUBUCION DE TAMAÑO DE PARTICULA.	HORA	FECHA
<p>Pesar cada uno de los tamices y acomodarlos de la malla más abierta a la más cerrada. Colocar 100g de granulado en el superior de la serie de tamices, ensamblados al vibrador de la marca Erweka. Accionar el aparato por 10 minutos y al finalizar pesar nuevamente cada tamiz, calcular el peso del granulado por diferencia de pesos.</p> <p>Calcular el diámetro promedio aritmético por peso del granulado y su desviación estándar aritmética según las formulas.</p> $Dar = \frac{\sum[(Di)(Pi)]}{100}$ $Sar = \frac{\sqrt{\sum[(Pci)(Di)^2] - [\sum(Pci)(Di)]^2}}{99}$ <p>Realizar la experimentación y anotar los resultados en la hoja de datos asignada al lote.</p>		

	UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN DEPARTAMENTO DE INGENIERÍA Y TECNOLOGÍA SECCIÓN TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA	
	Procedimiento de fabricación de tabletas por compresión directa.	CÓDIGO: FPF-TF-002 No. de Revisión: 1

	HORA	FECHA
FECHA DE INICIO DE LA COMPRESIÓN: _____		
7. COMPRESIÓN La compresión se llevará a cabo en una tableteadora monopunzonica carver press. El asesor deberá dar la instrucción y adiestramiento para el uso correcto de la misma. La fuerza de compresión será de 1tonelada/5 seg		
FECHA DE INICIO DE LA EVALUACIÓN A LOS COMPRIMIDOS: _____		
8. EVALUACIÓN DE LOS COMPRIMIDOS. 8.1. Masa: pesar 20 comprimidos individualmente. Obtener la media desviación estándar y coeficiente de variación, anotar los datos y realizar los cálculos en la hoja de datos seleccionada para este lote.		

	UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN DEPARTAMENTO DE INGENIERÍA Y TECNOLOGÍA SECCIÓN TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA	
	Procedimiento de fabricación de tabletas por compresión directa.	CÓDIGO: FPF-TF-002 No. de Revisión: 1

	HORA	FECHA
<p>8.2. Diámetro y espesor: se evalúa el diámetro y espesor a 20 comprimidos utilizando un vernier.</p> <p>Anotar los datos en la hoja de datos seleccionada para este lote.</p>		
<p>8.3. Dureza: Determinar la dureza de 10 comprimidos utilizando el durómetro marca Erweka.</p> <p>Obtener la media desviación estándar y coeficiente de variación, anotar los datos y realizar los cálculos en la hoja de datos seleccionada para este lote.</p>		
<p>8.4. Friabilidad: Pesar 10 comprimidos en conjunto, ante de ser sometidos al desgaste del friabilizador marca Erweka. Accionar el friabilizador por 4 minutos a 25 rpm. Al finalizar pesar las tabletas nuevamente.</p> <p>Peso inicial – peso final = diferencia</p> $\%Friabilidad = \frac{\text{diferencia} \times 100}{\text{peso inicial}}$		

	UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN DEPARTAMENTO DE INGENIERÍA Y TECNOLOGÍA SECCIÓN TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA	
	Procedimiento de fabricación de tabletas por compresión directa.	CÓDIGO: FPF-TF-002 No. de Revisión: 1

Anotar los datos y realizar los cálculos en la hoja de datos seleccionada para este lote.	HORA	FECHA
<p>8.5. Tiempo de desintegración</p> <p>Calentar 900 mL de agua destilada a $37^{\circ}\text{C} \pm 1$. Insertar la canastilla con los 6 comprimidos previamente colocados en la misma, al accionamiento del aparato debe ser simultáneo al sumergimiento de la canastilla. Tomar el tiempo en que tarda en desintegrarse cada tableta.</p> <p>Anotar los datos en la hoja de datos seleccionada para este lote.</p>		
<p>8.6. Aspecto: Evaluar a 20 comprimidos.</p> <p>Anotar los datos en la hoja de datos seleccionada para este lote.</p>		

Anexo 9. Formato de registro de datos para evaluación del polvo.

	UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN DEPARTAMENTO DE INGENIERÍA Y TECNOLOGÍA SECCIÓN TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA	
	Formato de registro de la evaluación al polvo de tabletas por compresión directa.	CÓDIGO: FPF-TF-002-01 No. de Revisión: 1
REVISADA POR: _____ AUTORIZADA POR: _____ REALIZADA POR: _____ FECHA DE INICIO: _____		

EVALUACION AL GRANULADO

ANGULO DE REPOSO ESTATICO:

Ángulo de reposo	Ángulo de reposo	Ángulo de reposo
1.-	1.-	1.-
2.-	2.-	2.-
3.-	3.-	3.-
Promedio:	Promedio:	Promedio:

ANGULO DE REPOSO DINAMICO:

Ángulo de reposo dinámico
1.-
2.-
3.-
Promedio:

VELOCIDADES DE FLUJO:

Velocidad de flujo estática	Velocidad de flujo dinámica
1.-	1.-
2.-	2.-
3.-	3.-
Promedio:	Promedio:

DENSIDAD:

<i>1</i>	<i>Inicial</i>	<i>Final</i>
<i>Peso</i>		
<i>Volumen</i>		

<i>2</i>	<i>Inicial</i>	<i>Final</i>
<i>Peso</i>		
<i>Volumen</i>		

<i>2</i>	<i>Inicial</i>	<i>Final</i>
<i>Peso</i>		
<i>Volumen</i>		

Densidad aparente	Densidad consolidada
1.-	1.-
2.-	2.-
3.-	3.-
Promedio:	Promedio:

POROSIDAD:

$$\epsilon = \left[1 - \left(\frac{V_c}{V_a} \right) \right] \times 100$$

Dónde: Vc= volumen consolidado

Va= Volumen aparente

porosidad:

<i>Porosidad:</i>
1.-
2.-
3.-
Promedio: _____

Cálculos:

FACTOR DE COMPRESIBILIDAD:

$$C = \left[\frac{P - A}{P} \right] \times 100$$

Dónde: C= Factor de compresibilidad

CALCULOS:

P=Densidad consolidada

A= Densidad aparente

Factor de compresibilidad:

<i>Factor de compresibilidad</i>
1.-
2.-
3.-
Promedio:

DISTRUBUCION DEL TAMAÑO DE PARTICULA:

Tabla 7 distribución de tamaño de partícula:

No de malla	Peso del tamiz solo	Peso del tamiz con polvo	% Retenido
10			
20			
30			
50			
60			
80			
100			
Σ			

$$Dar = \frac{\sum[(Di)(Pi)]}{100}$$

$$Sar = \frac{\sqrt{\sum[(Pci)(Di)^2] - [\sum(Pci)(Di)]^2}}{99}$$

Dar: _____

Sar: _____

Cálculos:

Anexo 10. Formatos de registro de datos para evaluaciones del producto a granel

	UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN DEPARTAMENTO DE INGENIERÍA Y TECNOLOGÍA SECCIÓN TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA	
	Formato de registro de la evaluación al producto terminado de tabletas por compresión directa.	CÓDIGO: FPF-TF-002-02 No. de Revisión: 1
REVISADA POR: _____ AUTORIZADA POR: _____ REALIZADA POR: _____ FECHA DE INICIO: _____		

EVALUACION DE LA CALIDAD DE LOS COMPRIMIDOS:

Masa:

Peso de las tabletas(gr):			
1.-	6.-	11.-	16.-
2.-	7.-	12.-	17.-
3.-	8.-	13.-	18.-
4.-	9.-	14.-	19.-
5.-	10.-	15.-	20.-
Promedio:			

$\sigma =$ _____

C.V.: _____ %

Diámetro:

<i>Diámetro de las tabletas(mm)</i>	
1.-	6.-
2.-	7.-
3.-	8.-
4.-	9.-
5.-	10.-
Promedio:	

$\sigma =$ _____

C.V.: _____ %

Espesor:

<i>Espesor de las tabletas(mm):</i>	
1.-	6.-
2.-	7.-
3.-	8.-
4.-	9.-
5.-	10.-
Promedio:	

$\sigma =$ _____

C.V.: _____ %

Dureza:

<i>Dureza de las tabletas(Kp):</i>	
1.-	6.-
2.-	7.-
3.-	8.-
4.-	9.-
5.-	10.-
Promedio:	

$\sigma =$ _____

C.V.: _____ %

Desintegración:

<i>Tiempo de desintegración de la tableta(min):</i>
1.-
2.-
3.-
4.-
5.-
6.-
Promedio:

Aspecto:

<i>Defecto:</i>	<i>% de comprimidos</i>