



6
24 302827

UNIVERSIDAD MOTOLINIA A.C.

ESCUELA DE QUIMICA

Con Estudios Incorporados a la UNAM

**"VALIDACION DE LAS OPERACIONES UNITARIAS DE
MEZCLADO Y TABLEADO DE UNA FORMA
FARMACEUTICA ORAL".**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

P R E S E N T A:

MIGUEL ANGEL MORENO HERNANDEZ



**FACULTAD DE
QUIMICA**

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

México, D. F.

1991



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está 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.

INDICE

	Página
CAPITULO I. INTRODUCCION	1
1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	1
1.2. OBJETIVO	2
1.3. HIPOTESIS	2
 CAPITULO II. INFORMACION GENERAL SOBRE EL- TEMA	 3
2.1. VALIDACION DE UN PROCESO EN LA INDUS- TRIA FARMACEUTICA	3
2.2. VALIDACION DEL PROCESO	5
2.3. CRITERIOS PARA LA SELECCION DE PRO- DUCTOS PARA VALIDACION RETROSPECTIVA 6	6
2.4. PROTOCOLO DE VALIDACION	7
 CAPITULO III. PARTE EXPERIMENTAL	 10
3.1. DIAGRAMA EXPERIMENTAL	10
3.2. MATERIAL, REACTIVOS Y EQUIPO	11
3.3. METODOLOGIA	12
3.3.1. VALIDACION DEL PROCESO DE MEZ- CLADO	12
3.3.2. VALIDACION DEL PROCESO DE TA- BLETEADO,	13
3.3.2.1. CUALIFICACION Y CER- TIFICACION DEL EQUIPO	13
3.3.2.2. VALIDACION DEL PROCE- SO DE TABLETEADO ...	15

CAPITULO IV. RESULTADOS Y DISCUSION	16
4.1. RESULTADOS	18
4.2. DISCUSION	35
CAPITULO V. CONCLUSIONES	37
BIBLIOGRAFIA	40

CAPITULO I INTRODUCCION

1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La importancia de la validación de un producto farmacéutico no estéril, es vital y útil, debido a que se puede obtener una serie de beneficios al tener controladas todas aquellas variables que se presentan durante el proceso de fabricación.

También por medio de la validación, se puede conocer hasta donde un producto esta fuera o bajo control.

Conociendo todo esto, se pueden tomar las medidas preventivas o correctivas para garantizar la repetibilidad y calidad entre lote y lote del producto final.

Se sabe que la calidad de un producto no se da, sino se construye durante la fabricación del mismo por lo tanto la validación da una pauta sobre el cumplimiento y aplicación de las buenas prácticas de manufactura. (11)

1.2. OBJETIVO

Mediante el instrumento de la validación, determinar, medir y evaluar las operaciones unitarias de mezclado y tableteado de una forma farmacéutica oral, con el fin de garantizar que el producto final es constante y reproducible entre lote y lote.

1.3. HIPOTESIS

a) De acuerdo a la determinación de las variables: principio activo, uniformidad de contenido, peso promedio, dureza, desintegración, disolución, diámetro, espesor y friabilidad de 3 lotes, las operaciones unitarias del mezclado y tableteado son reproducibles y constantes entre lote y lote, por lo tanto el producto final esta bajo control.

b) De acuerdo a la determinación de las variables: principio activo, uniformidad de contenido, peso promedio, dureza, desintegración, disolución, diámetro, espesor y friabilidad de 3 lotes, las operaciones unitarias del mezclado y tableteado no son reproducibles y constantes entre lote y lote, por lo tanto el producto final esta fuera de control.

CAPITULO II
INFORMACION GENERAL SOBRE EL TEMA

2.1. VALIDACION DE UN PROCESO EN LA INDUSTRIA FARMACEUTICA

Uno de los principios generales en los que se basa la actividad de la industria farmacéutica, es que la calidad de los productos deben ser construida a lo largo de un proceso demanufactura cuyo diseño, evaluación y control, permitan asegurar la reproducción fiel del producto diseñado originalmente. Por ello, el esfuerzo productivo de la moderna empresa farmacéutica debe verse complementado tanto por los avances tecnológicos como sus procedimientos generales de evaluación, operación, manejo y control así como una adecuada administración de los recursos humanos. (14, 3, 12, 19)

Los requisitos para la validación de un proceso están directamente o implícitamente definidos en varias secciones del C I P A M (Guía de procedimientos adecuados de manufactura) para productos farmacéuticos.

Por ejemplo, todo equipo empleado en la manufactura de productos y su manejo, tendrá el diseño, capacidad y localización adecuados para el proceso al cuál será destinado, de forma que se lleven a cabo en el. (10)

El equipo será diseñado, construido y mantenido con materiales cuyas partes destinadas a entrar en contacto con el producto en proceso no alteren la seguridad, identidad, concentración, calidad o pureza del mismo. (9)

De acuerdo a las formas farmacéuticas que se elaboren, se contará con áreas que posean el tamaño, diseño, construcción y servicios adecuados para efectuar los procesos de manufactura correspondientes. (8)

Todos los documentos serán escritos en forma clara y empleando vocabulario sencillo, indicando el tipo, naturaleza, propósito o uso del documento. En caso de contener algunas instrucciones, estas serán escritas en secuencia lógica, continua y numerada. (6)

La documentación de desviaciones y excepciones se mantendrá de tal manera, que la información pueda ser evaluada periódicamente con el objeto de establecer la necesidad de cambios en las especificaciones, procedimientos de manufactura o en sistemas de control de calidad. (7)

Por lo anterior surgen algunas preguntas como: ¿El equipo es el adecuado, los procedimientos de manufactura y control contienen todas las precauciones e información

necesaria para garantizar la consistencia entre lote y lote de un producto?. La respuesta puede lograrse mediante la validación, por lo tanto está es de vital ayuda para asegurar que se estan cumpliendo las "Buenas Prácticas de Manufactura" y además va a ahorrar tiempo, ya que en un proceso validado, los cambios a generar no serán inventados, sino demostrados.

2.2. VALIDACION DEL PROCESO

La validación del proceso es un programa documentado, el cual provee de un alto grado de seguridad para un proceso específico, este se manufacturará consistentemente cumpliendo sus especificaciones predeterminadas y atributos de calidad. (18)

Los elementos de la validación de proceso son:

- 1). Validación prospectiva
- 2). Validación retrospectiva

La validación retrospectiva basándose en las guías generales de validación es la evidencia documentada, con base en los datos acumulados de producción, análisis y control, de que un producto ya en distribución esta siendo fabricado con efectividad. (18)

2.3. CRITERIOS PARA SELECCION DE PRODUCTOS PARA VALIDACION RETROSPECTIVA

Para validación retrospectiva, se requiere principalmente que exista un proceso estable; esto significa que el método de fabricación se haya mantenido sin cambios en el transcurso del tiempo. (2)

1). Selección del producto.

Resumen de los cambios en las técnicas de fabricación que ha habido en los últimos "X" lotes. Este número de lotes "X" es el número teórico que permita que todas las variables estén bajo estudio.

2). Cambios en la técnica

Una historia de cualquiera de los siguientes cambios en la técnica de fabricación:

- A) Cambios en la formulación.
- B) Introducción de nuevo equipo.
- C) Cambios en la técnica de fabricación.
- D) Cambios en la técnica de análisis de control.

2.4. PROTOCOLO DE VALIDACION

El desarrollo de un protocolo de validación constituye el primer paso en cualquier proceso de validación. Es esencial el establecer por adelantado el programa definiendo que es lo que se va hacer, como se van a manejar los datos y cuáles son los resultados esperados. (4)

El protocolo de validación debe especificar el número de replicación de corridas del proceso considerado suficiente para demostrar la reproducibilidad. (4)

La siguiente sección del protocolo es el procedimiento de validación en sí mismo. Esta sección cubre los experimentos y pruebas a ser realizadas, los cuáles demostrarán que el proceso o equipo funciona de una manera satisfactoria y reproducible.

Otra parte del protocolo de validación es el diseño experimental, el más importante ya que si este es incompleto o débil, la validez de los resultados puede ser cuestionable y por lo tanto compromete a la validación entera.

Las pruebas requeridas pueden variar con cada sistema o proceso y dentro de razones científicas, deben estar única-

mente limitadas por la validez de los resultados obtenidos, para soportar las conclusiones en que se basan dichos resultados. (5)

La última sección del protocolo son los criterios de aceptación.

Estás son las especificaciones que deben ser cumplidas si el sistema o proceso esta funcionando en forma adecuada, para producir la calidad del producto deseada. Las pruebas experimentales y el procedimiento de validación se usan para verificar las condiciones reales de operación del proceso. (5)

Si éstas se encuentran dentro de especificaciones previamente establecidas, entonces el criterio de aceptación se ha cumplido y el proceso puede considerarse validado y bajo control. Si los valores obtenidos no están dentro de las especificaciones se pueden tomar varias acciones.

El sistema o proceso pueden ser físicamente modificado para producir el cambio deseado, los parámetros de operación pueden ser ajustados o los criterios de aceptación o especificaciones del proceso, pueden ser cambiados de tal manera que los resultados de la validación caigan dentro

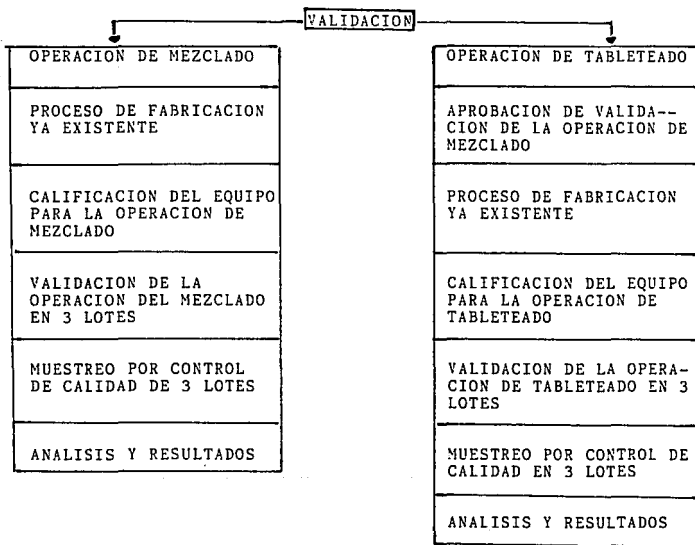
del criterio de aceptación modificado. (15, 16)

El reporte de validación es el punto final de la validación retrospectiva; esta debe incluir:

- 1). Técnicas de manufactura.
- 2). Equipo utilizado.
- 3). Diagrama de flujo del proceso y descripciones.
- 4). Especificaciones del producto.
- 5). Pruebas de métodos analíticos.
- 6). Especificaciones de materia prima.
- 7). Procedimientos de muestreo.
- 8). Copia del protocolo de validación.
- 9). Copia de los resultados y análisis de datos.
- 10). Copia del certificado de validación.
- 11). Una copia del registro de cualquier cambio que afecte al proceso. (20, 21, 13, 17).

CAPITULO III
PARTE EXPERIMENTAL

3.1. DIAGRAMA EXPERIMENTAL



3.2. MATERIAL, REACTIVOS Y EQUIPO

Las muestras tomadas para la validación de las operaciones unitarias de mezclado y tableteado de cada uno de los 3 lotes fabricados en el área de producción, así como los análisis correspondientes del principio activo y pruebas físicas del producto en cuestión, son llevadas a cabo por el laboratorio de control de calidad para posteriormente entregar los resultados al área de producción y en conjunto evaluar y establecer si la validación de dichas operaciones unitarias son o no satisfactorias.

El material y reactivos utilizados son:

Mezclado en "V"

3 lotes del producto con el principio activo a validar.

1 bayoneta para toma de muestras.

6 contenedores para toma de muestras para cada lote.

Máquina tableteadora de 27 estaciones STOKES.

Calibrador Vernier.

3.3. METODOLOGIA

3.3.1. VALIDACION DEL PROCESO DE MEZCLADO

Validar esta operación unitaria en 3 lotes de producto de la siguiente manera:

Una vez establecido el proceso de incorporación de los ingredientes y el tiempo, proceder a realizar la operación de mezclado en cada uno de los 3 lotes en cuestión. Terminado el tiempo de mezcla tomar la muestra del mezclador en "V" en sus partes derecha e izquierda, principio, mitad y final de cada parte. Haciendo uso de la bayoneta de muestreo tomar las muestras y colocarlas dentro de cada uno de los contenedores previamente identificados y limpios.

A continuación el laboratorio de control de calidad realizará las determinaciones de principio activo y uniformidad de contenido de cada una de las muestras; este procedimiento de validación de mezclado se llevará a cabo en los 3 lotes del producto en cuestión.

Una vez reportados los resultados por el laboratorio de control de calidad al área de Producción, revisar y evaluar para decidir si la operación unitaria de mezclado es

correcta o no.

3.3.2. VALIDACION DEL PROCESO DE TABLETEADO

Validar está operación unitaria en 3 lotes de producto de la siguiente manera:

Una vez validada y aceptada la operación unitaria de mezclado pasar a la validación de la operación de tableteado. La cual se divide en 2 partes que son:

- A) Cualificación y Certificación del equipo.
- B) Validación del proceso de tableteado.

3.3.2.1. CUALIFICACION Y CERTIFICACION DEL EQUIPO

Anotar aquellos datos relacionados a la tableteadora como son marca, modelo, No. de estaciones, tabletas por minuto, etc.; para proceder posteriormente a evaluar las partes importantes de la tableteadora como son, los punzones (punzones superiores, punzones inferiores y matrices), para estas mediciones determinar para el caso de los punzones (tanto superior como inferior), longitud y diámetro, y para el caso de las matrices determinar altura, diámetro exterior y diámetro interior. (1, 17)

Cualificación de Punzones y Matrices
de una Máquina Tableteadora

1) OBJETIVO

Verificar que los componentes principales de una tableteadora (punzones superiores, inferiores y matrices) están en condiciones para poder llevar a cabo el proceso de compresión. (1, 17)

2) CONSIDERACIONES TECNICAS

Es necesario mencionar el papel tan importante que juegan durante la operación de compresión los punzones tanto superiores como inferiores, así como las matrices, ya que parte del éxito de esta operación reside en el buen estado y cuidado de estas partes para poder asegurar una buena calidad en la tableta obtenida. También es bien sabido que algunos problemas técnicos de compresión en ocasiones son debido al mal estado y cuidado de los punzones y matrices.

Por lo tanto es necesario verificar que estos elementos reúnan las condiciones adecuadas para asegurar la calidad entre lote y lote.

Para esto llevar a cabo una serie de mediciones de las variables de los componentes con el fin de determinar sus dimensiones reales para poder después establecer sus tolerancias o variaciones tanto máximas como mínimas, así como la periodicidad de éstas mediciones en horas trabajadas por la máquina o por tiempo para garantizar su buen estado y funcionamiento y con ello eliminar todas aquellas variables que puedan afectar la calidad del producto. (1, 17)

3.3.2.2. VALIDACION DEL PROCESO DE TABLETEADO

Validar esta operación unitaria en 3 lotes de producto de la siguiente manera:

Tabletear cada uno de los 3 lotes y determinar las pruebas físicas siguientes: peso promedio, dureza, desintegración, friabilidad, diámetro, espesor y disolución.

Estas pruebas se llevarán a cabo por parte del laboratorio de control de calidad.

Una vez obtenidos los resultados revisar y determinar, si el proceso de tableteado cumple o no con las especificaciones establecidas para el producto. Y por consiguiente si dicho proceso está fuera o bajo control. (1, 17)

CAPITULO IV

RESULTADOS

Los resultados obtenidos de la validación de las Operaciones Unitarias de Mezclado y Tableteado, en los 3 lotes del producto en cuestión se presentan de la siguiente forma:

VALIDACION DEL PROCESO DE MEZCLADO

a) Toma de Muestras y % de contenido de principio activo: En la tabla # 1 se presentan los resultados reportados por el Laboratorio de Control de Calidad de cada una de las Muestras Tomadas en las partes principio, mitad y final, lado derecho y lado izquierdo del equipo de mezclado utilizado, así como las gráficas correspondientes obtenidas a partir de estos datos.

b) Uniformidad de contenido. En la tabla # 2 se muestran los resultados reportados por el Laboratorio de Control de Calidad para esta prueba, analizándose un total de 30 muestras por cada uno de los 3 lotes en estudio, así como las gráficas correspondientes obtenidas a partir de estos datos.

c) Datos Estadísticos: En la tabla # 3 se ilustra

la parte estadística de los resultados de la prueba de uniformidad de contenido, para cada uno de los 3 lotes en estudio.

VALIDACION DEL PROCESO DE TABLETEADO

a) Pruebas Físicas: En la tabla # 4 se presentan los resultados reportados por el Laboratorio de Control de Calidad para cada una de las pruebas físicas ensayadas y que son: peso promedio, dureza, desintegración, disolución y friabilidad de cada uno de los 3 lotes a validar, así como sus gráficas correspondientes obtenidas a partir de éstos datos.

A continuación se muestran los resultados reportados por el Laboratorio de Control de Calidad y las gráficas correspondientes obtenidas a partir de los datos para cada una de las pruebas ya mencionadas en los párrafos anteriores para los 3 lotes del producto en cuestión.

Capítulo IV

RESULTADOS Y DISCUSION

4.1 RESULTADOS

TABLA #1

VALIDACION DE PROCESO, MEZCLADO

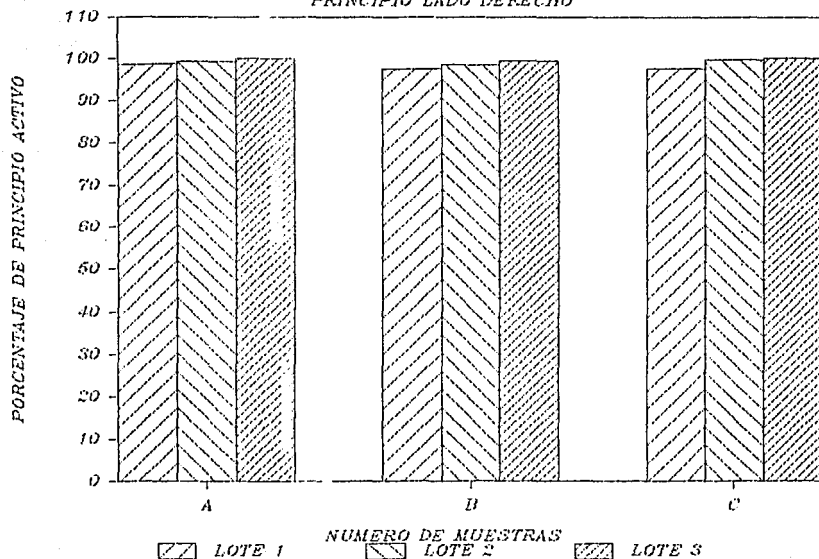
TOMA DE MUESTRAS (% DE CONTENIDO DE PRINCIPIO ACTIVO)
 ESPECIFICACION DE PRINCIPIO ACTIVO 95 - 105 %

		LOTE 1	LOTE 2	LOTE 3	LOTE 1	LOTE 2	LOTE 3
	MUESTRA	LADO DERECHO	LADO DERECHO	LADO DERECHO	LADO IZQUIERDO	LADO IZQUIERDO	LADO IZQUIERDO
PRINCIPIO	A	98.68	99.42	100.13	97.52	98.70	100.68
	B	97.64	98.62	99.63	98.01	99.09	101.08
	C	97.78	99.98	100.22	97.70	99.65	99.47
M174D	A	98.01	99.86	99.57	98.61	99.01	99.29
	B	97.23	98.19	99.09	98.08	98.72	100.84
	C	97.61	98.92	98.17	97.94	98.85	99.07
FINAL	A	99.18	99.23	99.05	98.88	98.05	99.32
	B	98.37	99.63	99.57	98.71	99.93	99.21
	C	99.22	98.78	99.72	100.01	100.20	100.51

GRAFICA 1

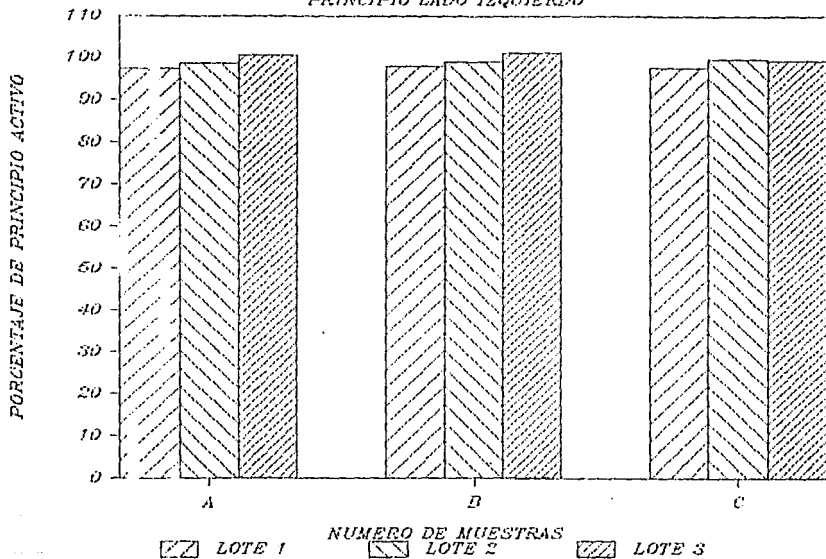
VALIDACION DE PROCESO. MEZCLADO

PRINCIPIO LADO DERECHO



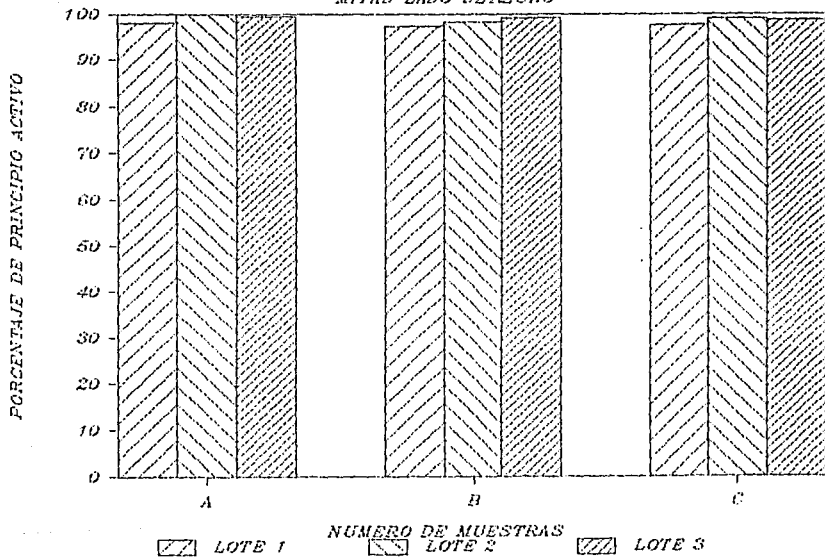
GRAFICA 2

VALIDACION DE PROCESO. MEZCLADO
 PRINCIPIO LADO IZQUIERDO



GRAFICA 3

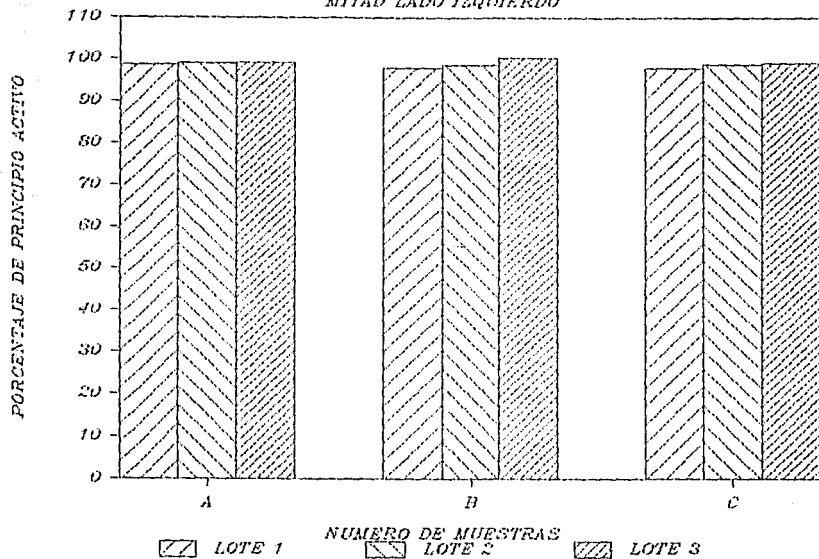
VALIDACION DE PROCESO. MEZCLADO
MITAD LADO DERECHO



GRAFICA 4

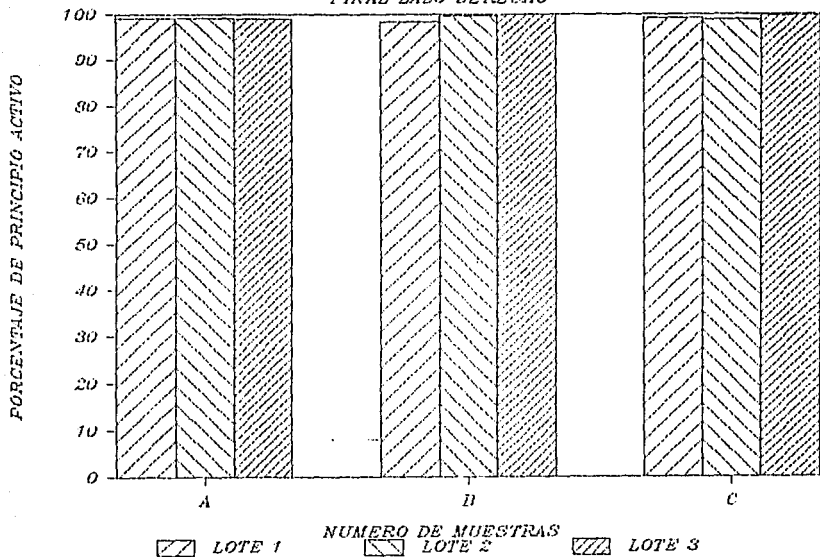
VALIDACION DE PROCESO. MEZCLADO

MITAD LADO IZQUIERDO



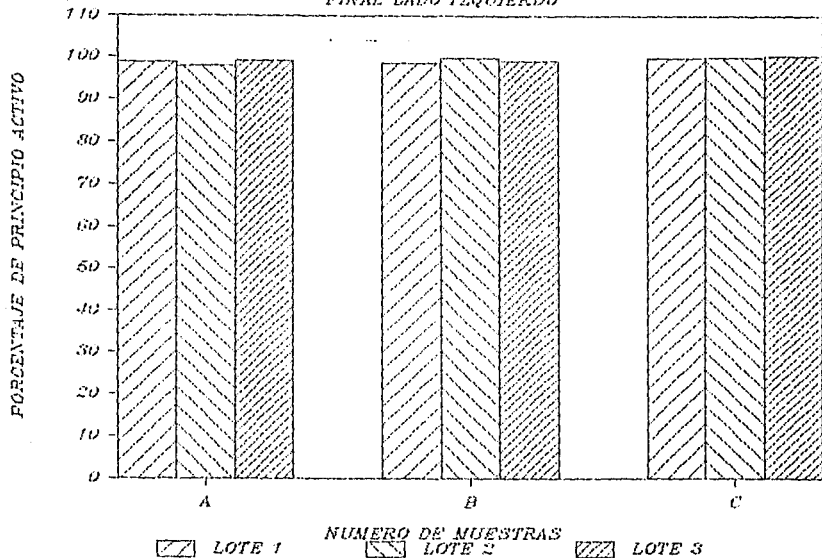
GRAFICA 5

VALIDACION DE PROCESO. MEZCLADO
FINAL LADO DERECHO



GRAPICA 6

VALIDACION DE PROCESO. MEZCLADO
FINAL LADO IZQUIERDO



T A B L A #2

VALIDACION DE PROCESO. MEZCLADO

UNIFORMIDAD DE CONTENIDO
ESPECIFICACION DE PRINCIPIO ACTIVO 95 - 105 %

MUESTRAS	LOTE 1	LOTE 2	LOTE 3	LOTE 1	LOTE 2	LOTE 3
	LADO DERECHO	LADO DERECHO	LADO DERECHO	LADO IZQUIERDO	LADO IZQUIERDO	LADO IZQUIERDO
1	98.94	98.98	98.93	97.14	98.88	99.06
2	97.45	97.22	98.03	97.70	97.83	99.42
3	97.45	97.58	98.06	97.83	97.84	99.62
4	97.54	97.64	98.09	97.84	98.25	99.42
5	97.78	97.88	98.11	98.04	98.38	99.48
6	97.82	97.85	98.13	98.23	98.47	99.48
7	97.93	98.14	98.29	98.29	98.83	99.48
8	97.97	98.15	98.29	98.38	98.77	99.58
9	97.97	98.24	98.32	98.57	98.87	100.11
10	98.10	98.27	98.36	98.62	99.08	100.19
11	98.39	98.39	98.49	98.75	99.08	100.28
12	98.58	98.72	98.71	98.84	99.10	100.28
13	98.58	98.58	98.78	98.88	99.16	100.28
14	98.80	98.88	98.79	98.14	99.20	100.39
15	98.92	98.95	98.85	98.16	99.42	100.51
16	99.02	98.85	98.87	98.18	99.71	100.82
17	99.04	99.07	100.04	98.40	99.83	100.82
18	99.07	99.10	100.90	98.83	99.87	100.86
19	99.27	99.11	100.11	98.88	99.87	100.86
20	99.41	99.13	100.11	98.88	99.93	100.86
21	99.45	99.15	100.11	98.74	99.87	100.87
22	99.47	99.23	100.14	98.82	100.00	100.65
23	99.55	99.39	100.24	100.19	100.15	100.75
24	99.63	99.39	100.27	100.19	100.47	100.75
25	99.79	99.44	100.41	100.41	100.55	100.75
26	100.05	99.80	100.56	100.62	100.87	100.77
27	100.04	99.85	100.57	100.88	100.74	100.77
28	100.22	100.75	100.67	100.88	101.01	101.46
29	100.38	100.70	100.78	101.06	101.37	101.52
30	100.38	100.92	100.92	101.13	101.37	101.82

T A B L A #3

VALIDACION DE PROCESO, HEICLADO

UNIFORMIDAD DE CONTENIDO
RESULTADOS ESTADISTICOS

	LOTE 1	LOTE 2	LOTE 3	LOTE 1	LOTE 2	LOTE 3	
	LADO DERECHO	LADO DERECHO	LADO DERECHO	LADO IZQUIERDO	LADO IZQUIERDO	LADO IZQUIERDO	
RANGO	3.4	3.92	1.99	3.99	4.71	2.76	
\bar{x}	98.84	98.81	99.85	99.25	99.45	100.39	
DS	0.9754	0.9518	0.6082	1.09	1.39	2.54	
IC	MAXIMO	99.22	99.15	100.08	99.55	99.56	101.23
	MINIMO	98.47	98.45	99.63	98.84	98.93	99.44
C.V.	0.9868	0.9633	0.6633	1.098	1.39	2.53	
T DE STUDENT	2.045	2.045	2.045	2.045	2.045	2.045	

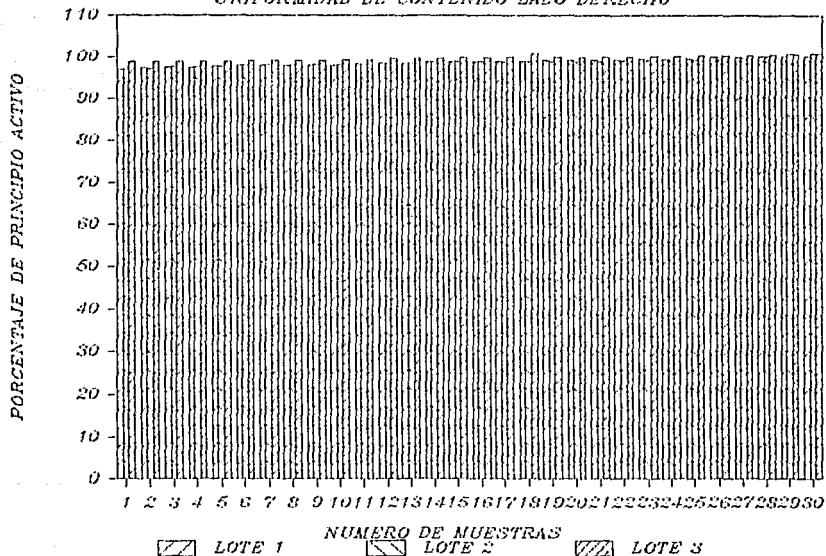
DS= Desviación Standard

IC= Intervalo de confianza

C.V.= Coeficiente de variabilidad

GRAFICA 7

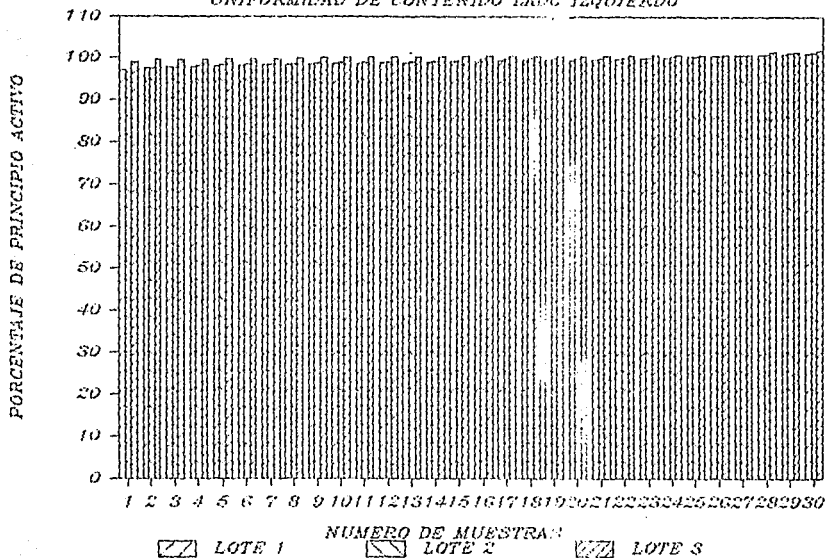
VALIDACION DE PROCESO. MEZCLADO
UNIFORMIDAD DE CONTENIDO LADO DERECHO



GRAFICA 8

VALIDACION DE PROCESO. MEZCLADO

UNIFORMIDAD DE CONTENIDO LARGO IZQUIERDO



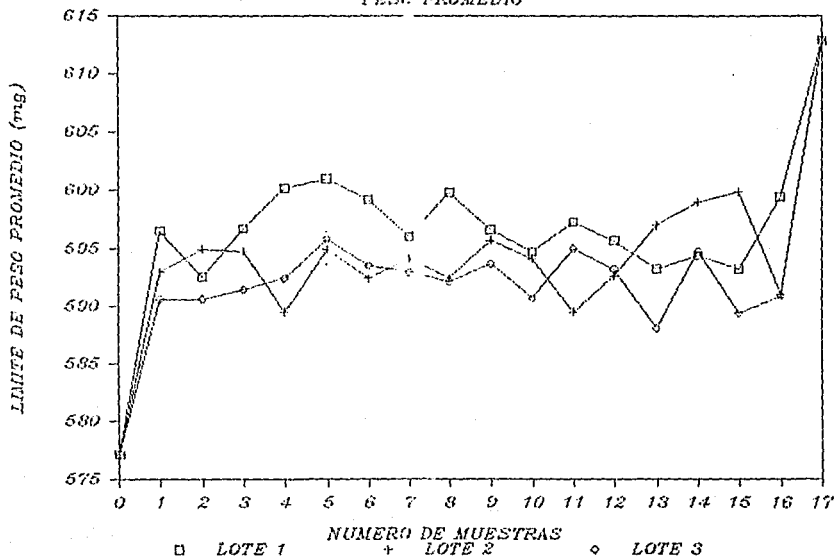
T A B L A I V

VALIDACION DE PROCESO, TABLADO
FRASES FISICAS

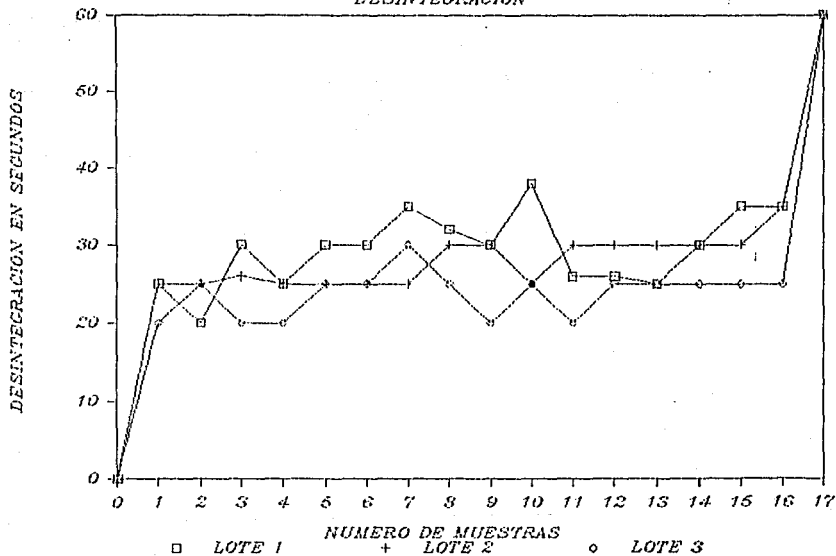
FESO FRECUEN (sp)			DIFERIA (sp)			REINTEGRACION (sp)			DIFERENCIA (sp)			FRASELADO (sp)		
ESPECIFICACION 505 EN			ESPECIFICACION 506 1/2			ESPECIFICACION 507 MAS 1/2			ESPECIFICACION 508 MENOS 1/2			ESPECIFICACION 509 EN 1/2		
L-1	L-2	L-3	L-1	L-2	L-3	L-1	L-2	L-3	L-1	L-2	L-3	L-1	L-2	L-3
591.7	591.8	591.9	7.6	8.6	7.4	22	22	22	24.22	25.45	25.15	0.27	0.59	0.55
592.0	592.1	592.2	7.0	8.2	8.4	20	22	22	25.22	26.22	25.95	0.52	0.51	0.42
592.3	592.4	592.5	6.8	8.0	8.4	20	22	22	24.16	25.62	25.20	0.27	0.72	0.67
592.6	592.7	592.8	7.0	8.2	8.0	22	22	22	24.16	25.15	25.27	1.44	0.60	0.24
592.9	593.0	593.1	7.0	7.2	5.0	20	22	22	24.16	24.15	24.41	0.52	0.45	0.74
593.2	593.3	593.4	8.2	7.4	8.6	22	22	22	24.22	24.45	24.15	0.41	0.46	0.54
593.5	593.6	593.7	6.8	7.0	6.3	22	22	22	24.22	24.20	24.27	0.72	0.52	0.67
593.8	593.9	594.0	7.2	7.0	8.2	22	22	22	24.22	24.24	23.71	0.52	0.21	0.40
594.1	594.2	594.3	7.2	8.2	7.0	22	22	22	24.22	24.25	24.75	0.72	0.67	0.42
594.4	594.5	594.6	6.8	7.2	6.0	22	22	22	24.22	24.25	24.22	1.24	0.27	0.42
594.7	594.8	594.9	7.0	8.8	8.2	22	22	22	24.22	24.22	24.42	0.52	0.44	0.20
595.0	595.1	595.2	7.2	5.0	7.4	22	22	22	24.22	24.22	24.22	0.52	0.52	0.67
595.3	595.4	595.5	7.2	7.8	4.4	22	22	22	24.22	24.22	24.27	0.52	0.28	0.40
595.6	595.7	595.8	8.2	8.4	7.4	22	22	22	24.22	24.22	24.74	0.52	0.50	0.42
595.9	596.0	596.1	8.4	8.4	7.8	22	22	22	24.22	24.42	24.27	0.72	0.68	0.42
596.2	596.3	596.4	8.4	8.4	8.4	22	22	22	24.22	24.22	24.15	0.42	0.24	0.22
596.5	596.6	596.7	8.0	8.0	8.0	22	22	22	24.22	24.22	24.22			
596.8	596.9	597.0							24.22	24.22	24.22			
597.1	597.2	597.3							24.22	24.22	24.22			
597.4	597.5	597.6							24.22	24.22	24.22			
597.7	597.8	597.9							24.22	24.22	24.22			
598.0	598.1	598.2							24.22	24.22	24.22			
598.3	598.4	598.5							24.22	24.22	24.22			
598.6	598.7	598.8							24.22	24.22	24.22			
598.9	599.0	599.1							24.22	24.22	24.22			
599.2	599.3	599.4							24.22	24.22	24.22			
599.5	599.6	599.7							24.22	24.22	24.22			
599.8	599.9	600.0							24.22	24.22	24.22			
600.1	600.2	600.3							24.22	24.22	24.22			
600.4	600.5	600.6							24.22	24.22	24.22			
600.7	600.8	600.9							24.22	24.22	24.22			
601.0	601.1	601.2							24.22	24.22	24.22			
601.3	601.4	601.5							24.22	24.22	24.22			
601.6	601.7	601.8							24.22	24.22	24.22			
601.9	602.0	602.1							24.22	24.22	24.22			
602.2	602.3	602.4							24.22	24.22	24.22			
602.5	602.6	602.7							24.22	24.22	24.22			
602.8	602.9	603.0							24.22	24.22	24.22			
603.1	603.2	603.3							24.22	24.22	24.22			
603.4	603.5	603.6							24.22	24.22	24.22			
603.7	603.8	603.9							24.22	24.22	24.22			
604.0	604.1	604.2							24.22	24.22	24.22			
604.3	604.4	604.5							24.22	24.22	24.22			
604.6	604.7	604.8							24.22	24.22	24.22			
604.9	605.0	605.1							24.22	24.22	24.22			
605.2	605.3	605.4							24.22	24.22	24.22			
605.5	605.6	605.7							24.22	24.22	24.22			
605.8	605.9	606.0							24.22	24.22	24.22			
606.1	606.2	606.3							24.22	24.22	24.22			
606.4	606.5	606.6							24.22	24.22	24.22			
606.7	606.8	606.9							24.22	24.22	24.22			
607.0	607.1	607.2							24.22	24.22	24.22			
607.3	607.4	607.5							24.22	24.22	24.22			
607.6	607.7	607.8							24.22	24.22	24.22			
607.9	608.0	608.1							24.22	24.22	24.22			
608.2	608.3	608.4							24.22	24.22	24.22			
608.5	608.6	608.7							24.22	24.22	24.22			
608.8	608.9	609.0							24.22	24.22	24.22			
609.1	609.2	609.3							24.22	24.22	24.22			
609.4	609.5	609.6							24.22	24.22	24.22			
609.7	609.8	609.9							24.22	24.22	24.22			
610.0	610.1	610.2							24.22	24.22	24.22			
610.3	610.4	610.5							24.22	24.22	24.22			
610.6	610.7	610.8							24.22	24.22	24.22			
610.9	611.0	611.1							24.22	24.22	24.22			
611.2	611.3	611.4							24.22	24.22	24.22			
611.5	611.6	611.7							24.22	24.22	24.22			
611.8	611.9	612.0							24.22	24.22	24.22			
612.1	612.2	612.3							24.22	24.22	24.22			
612.4	612.5	612.6							24.22	24.22	24.22			
612.7	612.8	612.9							24.22	24.22	24.22			
613.0	613.1	613.2							24.22	24.22	24.22			
613.3	613.4	613.5							24.22	24.22	24.22			
613.6	613.7	613.8							24.22	24.22	24.22			
613.9	614.0	614.1							24.22	24.22	24.22			
614.2	614.3	614.4							24.22	24.22	24.22			
614.5	614.6	614.7							24.22	24.22	24.22			
614.8	614.9	615.0							24.22	24.22	24.22			
615.1	615.2	615.3							24.22	24.22	24.22			
615.4	615.5	615.6							24.22	24.22	24.22			
615.7	615.8	615.9							24.22	24.22	24.22			
616.0	616.1	616.2							24.22	24.22	24.22			
616.3	616.4	616.5							24.22	24.22	24.22			
616.6	616.7	616.8							24.22	24.22	24.22			
616.9	617.0	617.1							24.22	24.22	24.22			
617.2	617.3	617.4							24.22	24.22	24.22			
617.5	617.6	617.7							24.22	24.22	24.22			
617.8	617.9	618.0							24.22	24.22	24.22			
618.1	618.2	618.3							24.22	24.22	24.22			
618.4	618.5	618.6							24.22	24.22	24.22			
618.7	618.8	618.9							24.22	24.22	24.22			
619.0	619.1	619.2							24.22	24.22	24.22			
619.3	619.4	619.5							24.22	24.22	24.22			
619.6	619.7	619.8							24.22	24.22	24.22			
619.9	620.0	620.1							24.22	24.22	24.22			
620.2	620.3	620.4							24.22	24.22	24.22			
620.5	620.6	620.7							24.22	24.22	24.22			
620.8	620.9	621.0							24.22	24.22	24.22			
621.1	621.2	621.3							24.22	24.22	24.22			
621.4	621.5	621.6							24.22	24.22	24.22			
621.7	621.8	621.9							24.22	24.22	24.22			
622.0	622.1	622.2							24.22	24.22	24.22			
622.3	622.4	622.5							24.22	24.22	24.22			
622.6	622.7	622.8							24.22	24.22	24.22			
622.9	623.0	623.1							24.22	24.22	24.22			
623.2	623.3	623.4							24.22	24.22	24.22			
623.5	623.6	623.7							24.22	24.22	24.22			
623.8	623.9	624.0							24.22	24.22	24.22			
624.1	624.2	624.3							24.22	24.22	24.22			
624.4	624.5	624.6							24.22	24.22	24.22			
624.7	624.8	624.9							24.22	24.22	24.22			
625.0	625.1	625.2							24.22	24.22	24			

GRAFICA 9

VALIDACION DE PROCESO. TABLETEADO
 PESA: PROMEDIO



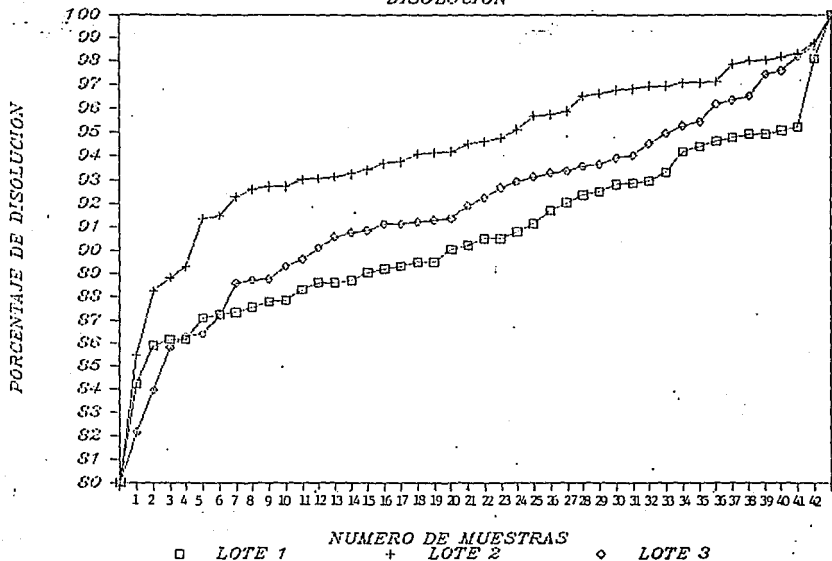
GRAFICA 10
 VALIDACION DE PROCESO. TABLETEADO
 DESINTEGRACION



GRAFICA 11

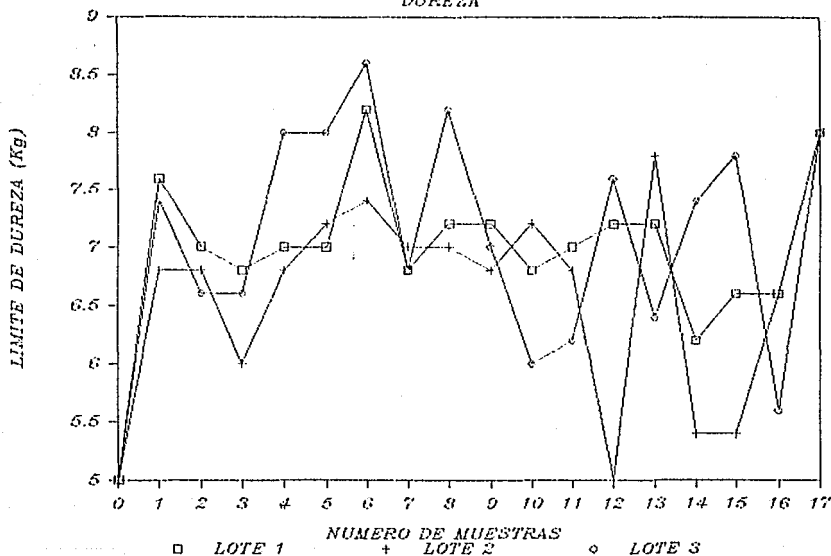
VALIDACION DE PROCESO. TABLETEADO

DISOLUCION

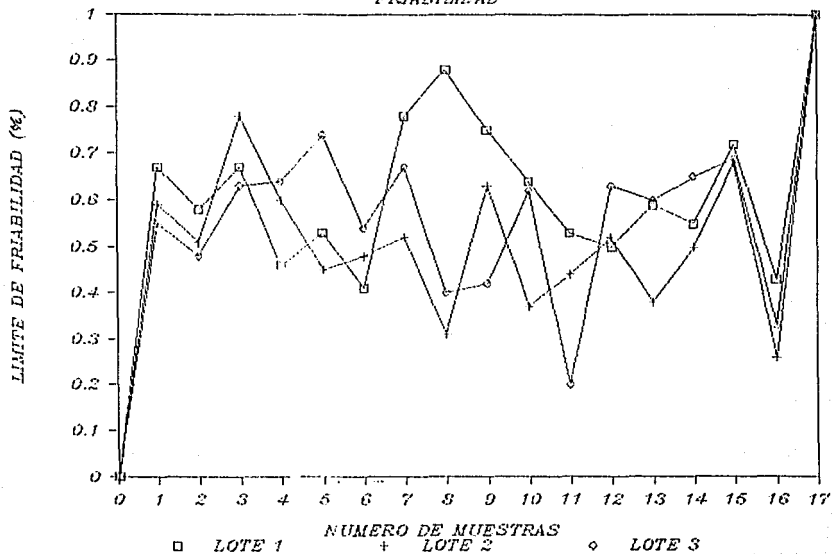


GRAFICA 12

VALIDACION DE PROCESO. TABLETEADO
DUREZA



GRAFICA 13
 VALIDACION DE PROCESO. TABLETEADO
 FRIABILIDAD



4.2 DISCUSION

Como puede observarse en las gráficas resultantes de cada uno de los análisis y pruebas practicadas a la muestras de los tres lotes del producto a validar en sus operaciones unitarias de mezclado y tableteado contra las especificaciones del mismo se tiene:

Por lo que respecta al porcentaje de principio activo de cada una de las muestras reportado por el laboratorio de control de calidad para los tres lotes, en estudio los resultados fueron satisfactorios contra la especificación de principio activo que es de 95-105%; los valores reportado están dentro de los límites, como se muestra en la tabla # 1, encontrándose una ligera variación, lo cuál indica que la operación de mezclado es correcta siempre y cuando se lleve a cabo conforme a la técnica de proceso de fabricación estipulada inicialmente para la validación. Cualquier cambio en la técnica de fabricación o equipo nulifica está y se tendría que volver a realizar la validación de nuevo.

En relación a los resultados reportados por el laboratorio de control de calidad para la prueba de uniformidad de contenido de principio activo para cada uno de los tres lotes efectuada durante la operación de tableteado,

y comparando contra la especificación se encuentran los siguientes datos como lo muestran las tablas 2 y 3, encontrándose que las variaciones están dentro de los límites para la prueba de uniformidad de contenido, por lo tanto los resultados son satisfactorios y la operación de tableteado es correcta.

Por lo que se refiere a las pruebas físicas realizadas a cada uno de los tres lotes durante la operación de tableteado, los datos reportados por el laboratorio de control de calidad y cuyos resultados se muestran en la tabla 4, se observa que estos están dentro de los límites para cada prueba hecha a los tres lotes, por lo tanto la validación para la operación de tableteado es satisfactoria bajo las condiciones iniciales de estudio de ésta.

Se puede inferir entonces que la validación de las operaciones unitarias de mezclado y tableteado son satisfactorias bajo las condiciones iniciales de estudio para cada uno de los tres lotes validados del producto en cuestión.

CAPITULO V
CONCLUSIONES

De acuerdo a lo ya mencionado en el capítulo II, en la sección de criterios de aceptación y el análisis de los datos obtenidos comparados contra las especificaciones ya establecidas, se puede concretar que los resultados obtenidos en los 3 lotes validados en sus operaciones unitarias de mezclado y tableteado están dentro de lo prestablecido, por lo cual dichas operaciones pueden considerarse válidas y bajo control y con ello el producto final contará con la calidad deseada y será reproducible entre lote y lote.

Es importante mencionar que en la actualidad, la validación es de vital ayuda ya que las exigencias para la fabricación de un producto farmacéutico son cada vez mayores; por lo que respecta a la calidad del producto final y a la garantía de la actividad para el cual fue elaborado, que es la de curar.

Además la competencia cada vez es mayor entre las distintas empresas y por lo tanto esto obliga a poner mayor atención en la fabricación de los productos.

También esta validación permite controlar de alguna

manera los materiales que se utilizan en dicha fabricación ya que se sabe que muchos de los proveedores de materias primas no cumplen con el grado de calidad necesaria y que esto influye en la calidad final del producto.

También se puede concluir con este trabajo de tesis que la validación de las operaciones unitarias del mezclado y tableteado resultaron satisfactorias y que dicha validación es un estudio laborioso que requiere de la participación de un grupo de gentes.

Es importante mencionar que cada operación realizada durante un proceso de fabricación es vital, para lo cuál se puede empezar por efectuar una capacitación constante del personal con respecto a sus funciones y participación en la fabricación de un producto que va a servir para curar; es fundamental crear la conciencia en la gente sobre la responsabilidad que tiene, ya que de está manera se tiene resuelto en gran parte, la fabricación del producto.

Por otro lado esta el personal que se encargará de hacer propiamente la validación, si están resueltas estás 2 partes, el producto será un éxito, si una de las partes no esta controlada la validación no resulta; lo importante es hacer las cosas una sola vez y bien.

Por otro lado dicha validación aportará la confiabilidad y constancia de los lotes y por ende dirá la calidad de producto que se esta elaborando; se sabe que la calidad se hace y se va fabricando con la participación de cada individuo; por lo tanto de una validación siempre se obtendrán beneficios; los cuales darán mayor seguridad a la empresa y por ende una mayor posibilidad de ofrecer al consumidor un producto realmente confiable.

BIBLIOGRAFIA

- 1) American Pharmaceutical Association IPT Committes on Specifications. Tableting Specification Manual. Table II pages 1-6. 1981.
- 2) Barry I.R. "Process Validation-a US view point-" Mfg. Chem, Vol. 54, Núm. 1, Enero 1983.
- 3) Buenas prácticas de manufactura para drogas GMP, Manual de contenido IPES, 1984.
- 4) Byers, T.E., "Process Validation in Drug Manufacture" Drug and Cosmetic Industry Vol. 127-2, 1980.
- 5) Catala Y.M. "General Principle of Process Validation" Pharm. Eng. May-June 1984.
- 6) CIPAM. Capítulo II. Documentos y Procedimientos Generales Inciso 1.2. 2a. Edición. Pág. 4. 1986.
- 7) CIPAM. Capítulo II. Documentos y Procedimientos generales Inciso 1.7. 2a. Edición. Pag. 4. 1986.
- 8) CIPAM. Capitulo VI. Sistema de Control de Calidad Areas de Fabricación Inciso 3.1. Requerimientos Generales 2a. Edición. Pág. 21. 1986.
- 9) CIPAM. Capitulo VI. Equipo. Construcción 2a. Edición Pag. 22. 1986.
- 10) CIPAM. Capítulo VI. Equipo. Diseño. Tamaño y Localización 2a. Edición. Pag. 22. 1986.

- 11) Curiel David B. Validación de Procesos Farmacéuticos. Asociación Farmacéutica Mexicana A.C. 1982.
- 12) Current Good Manufacturing Practices in Manufacture, Processing, Packaging or Holding Human and Veterinary Drugs. Federal Register. Vol. 42 - No. 190, september 29, 1978.
- 13) Drug Development and Industrial Pharmacy. 15, 67, 1029-1046 (1989) Optimization and Validation of Manufacturing Processes.
- 14) Guía de procedimientos adecuados de manufactura (CIPAM). Prólogo a la 1a. Edición. 1983.
- 15) Loftus, B.T., Nash, R.A. "Pharmaceutical Process Validation" Marcel Dekker, Inc., York, N.Y. 1984.
- 16) Nash, R.A., "Process Validation for Solid Dosage Forms Pharm. Technology. Jun. 1975.
- 17) Organization & Design of Validation Program - K.G. Chapma México City - 13 August 1990.
- 18) Pharmaceutical Process Validation, Vol. 23 Loftus & Nash; Dekker Inc., 1984.
- 19) Principle of Process Validation. Current Good Manufacturing Practice Working Draft Guideline. Docket No. 82D-0350 (49 FR 29272), July 19, 1984.
- 20) Spiller, B. "Process Validation of Solid Dosage Forms"

Communication "Association of Manufacturers. Seminario
Oct. 1979.

- 21) Talei M "The Validation of Non sterile Dosage Forms"
Pharm. Tech. Conference, Sep. 1981. Abstract.

QUETZALCOATL

Quetzalcóatl, fue quizás el más complejo y fascinante de todos los Dioses mesoamericanos. Su concepto primordial, sin duda muy antiguo en el Área, parece haber sido el de un monstruo serpiente celeste con funciones dominantes de fertilidad y creatividad. A este núcleo se agregaron gradualmente otros aspectos: la leyenda lo había nacido con la vida y los hechos -- del gran Rey sacerdote Topiltzin, cuyo título sacerdotal era el propio nombre del Dios del que fue especial devoto. En el momento de la conquista, Quetzalcóatl, considerado como Dios Único desempeñaba varias funciones: Creador, Dios del viento, Dios del planeta Venus, héroe cultural, arquetipo del sacerdocio, patrón del calendario y de las actividades intelectuales en general, etc. Un análisis adicional es necesario para poder desentrañar los hilos aparentemente independientes que entran al tejido de su complicada personalidad.



IMPRESO EN LOS TALLERES DE:
EDITORIAL QUETZALCOATL, S. A.
MEDICINA No. 37 LOCALES 1 Y 2 (ENTRADA POR PASEO DE LAS
FACULTADES) FRENTE A LA FACULTAD DE MEDICINA DE C. U.
MEXICO 20, D. F. TELÉFONOS 658-71-06 Y 066-70-68