

123
253
302827



UNIVERSIDAD MOTOLINIA, A. C.

ESCUELA DE QUIMICA

CON ESTUDIOS INCORPORADOS A LA U. N. A. M.

CARACTERIZACION DE UN LOTE PILOTO PARA
UNA FORMULACION DE CAPSULAS Y SU
SELECCION COMO LOTE COMERCIAL.

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

P R E S E N T A:

MARTIN OCTAVIO MORENO GARCIA

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

MEXICO, D. F.

1993.



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 Planteamiento del Problema	1
1.2 Objetivos	2
1.3 Hipótesis.	2

CAPITULO II

ANTECEDENTES.

2.1 Formas Farmacéuticas Orales	4
2.1.1 Cápsulas de gelatina dura.	4
2.1.2 Materias primas en una formulación para cápsulas de gelatina dura.	6
2.1.3 Parámetros de control de calidad a lotes piloto de cápsulas de gelatina dura.	8
2.1.4 Maquinaria para el encapsulado.	11
2.2 Control Estadístico en Proceso.	14
2.2.1 Conceptos básicos sobre técnicas estadísticas y gráficas de control.	15
2.2.1.1 Histograma de frecuencias.	15
2.2.1.2 Habilidad potencial y habilidad real	17
2.2.1.3 Gráficas de control.	21

CAPITULO III

PARTE EXPERIMENTAL

3.1 Diagrama de Flujo.	24
3.2 Material, Reactivos y Equipo.	25
3.2.1 Material de laboratorio.	25
3.2.2 Reactivos.	26
3.2.3 Equipo.	26
3.2.4 Preparación de reactivos.	27
3.3 Metodología.	27

CAPITULO IV

RESULTADOS Y DISCUSION.

4.1 Resultados.	33
4.2 Discusiones.	54

CAPITULO V

CONCLUSIONES.

56

BIBLIOGRAFIA

57

CAPITULO I

INTRODUCCION

1.1 Planteamiento del Problema.

Los polvos que se van a dosificar dentro de una cápsula de gelatina dura, necesitan ser formulados con mucho cuidado debido a que se ha comprobado en repetidas ocasiones en pruebas IN VIVO⁽¹⁴⁾ que las cápsulas no necesariamente proporcionan la mejor biodisponibilidad, así mismo las pruebas de disolución (IN VITRO)⁽¹⁴⁾, demuestran que tanto los lubricantes (estearatos metálicos), como los diluyentes (lactosa, fosfato dicálcico, etc.), afectan este proceso, encontrándose que el contenido de la cápsula tiene tendencia a permanecer como una masa compacta, la cual sólo esta humectada exteriormente después del tiempo estipulado para la disolución, demostrándose así la pobre penetrabilidad del agua al lecho del polvo, como consecuencia del estearato de magnesio ⁽⁹⁾.

Uno de los problemas más frecuentes durante el llenado de cápsulas, es la variación de peso, lo que repercute tanto en las operaciones de fabricación como en la producción, provocando en algunas ocasiones la necesidad de reformular el producto, con el fin de mejorar las condiciones de llenado.

La variación de peso, es el resultado de anomalías en las propiedades de los polvos o granulados que pueden afectar la fluidez, densidad aparente y la estabilidad a la compresión, todas estas anomalías se presentan en forma aislada o bien de manera conjunta⁽¹⁵⁾. Por otro lado, la variación de peso también puede ser

afectada por factores externos como la humedad relativa y la temperatura del área donde se efectúa el llenado. Por todo esto cuando se hace una reformulación especialmente de los excipientes es necesario someter los nuevos lotes a ensayos de fluidez y densidad aparente bajo un control estricto, enmarcándolos dentro de límites aceptables ⁽¹⁵⁾.

1.2. OBJETIVO

El objetivo principal de este trabajo es la caracterización de nuevas formulaciones de acuerdo a los siguientes análisis con el fin de seleccionar la mejor formulación para su producción comercial: fluidez y densidad aparente del granulado, habilidad potencial y real en conjunto en cápsula llena, habilidad potencial y real en conjunto en contenido de las cápsulas, cuantificación del principio activo y disolución de las cápsulas.

1.3. HIPOTESIS

HIPOTESIS AFIRMATIVA (Ha)

Si se cambian los excipientes a un medicamento en cápsulas, mejorará la fluidez y densidad del granulado, lo que repercutirá en la disminución de la variación de peso, los datos serán evaluados bajo un control estadístico, esta nueva formulación no afectará la cuantificación del principio activo, ni la disolución del producto terminado.

HIPOTESIS NULA (H₀)

Si se cambian los excipientes a un medicamento de forma farmacéutica cápsula no mejorará la fluidez y densidad del granulado lo que no favorecerá la disminución de la variación de peso en el producto terminado.

CAPITULO II

ANTECEDENTES.

2.1 Formas Farmacéuticas Orales.

En la producción de medicamentos, las formas sólidas tienen una importancia especial dado que son los más usuales, ya que llegan a presentar más de 80% de la producción total de medicamentos, es por ello que su estudio es de vital importancia, ya que todos los laboratorios manejan estas formas farmacéuticas. El conocer las materias primas, técnicas de fabricación, equipo, instalaciones y normas de calidad que se emplean para su elaboración es vital y los cambios tecnológicos que suceden día a día hacen que su estudio sea permanente ⁽¹⁶⁾.

2.1.1 Cápsulas de gelatina dura.

Por su fácil uso y tecnología las cápsulas han venido a ser una forma farmacéutica muy popular de dosificación, ya que al tener una cubierta suave y deslizable las favorece para cubrir sabores y olores, además de ser fáciles de ingerir ⁽¹¹⁾.

La manufactura de las cápsulas presenta varias ventajas, se producen de manera muy económica, en grandes cantidades, consiguiéndose una gran gama de colores, y en general proveen de una buena biodisponibilidad al principio activo ⁽¹⁰⁾.

Se acreditó a los franceses Mother y Dublac, como inventores de la cápsula de gelatina, sus patentes fueron concedidas en 1934 y

cubren un método de producción de Cápsula de Gelatina de una sola pieza, cerrada después del llenado con una gota de gelatina concentrada y caliente. Realmente las cápsulas de gelatina dura de 2 piezas acoplables, fue elaborada por el inglés James Mordock, en 1848 y patentada en 1865 ⁽¹⁶⁾.

Actualmente las cápsulas están hechas principalmente de gelatina conteniendo además, pequeñas cantidades de colorantes, agentes opacantes como el dióxido de titanio, plastificantes, preservativos, y con un contenido final de humedad de aproximadamente 15% ⁽¹³⁾.

Existen varios tamaños de cápsulas, desde el número 4 hasta el 00, en la Tabla 1 se da una idea aproximada de los volúmenes que pueden contener.

TABLA 1, TAMAÑOS DE CAPSULAS

NUMERO DE CAPSULA	00	0	1	2	3	4
VOLUMEN EN cm ³	0.03	0.75	0.55	0.40	0.30	0.23

Deben llevarse a cabo buenas prácticas en el manejo y almacenaje de las cápsulas vacías, sobre todo cuando se utiliza equipo de alta velocidad pues después de que los contenedores han sido abiertos las cápsulas ganan o pierden humedad. Esto es importante ya que cuando absorben excesiva humedad se ablandan y se vuelven pegajosas, y en casos severos, las cápsulas se deforman bajo su

propio peso, mientras que a bajas humedades se vuelven quebradizas y sufren cambios en sus mediciones, las cuales pueden crear problemas en el equipo de llenado ⁽¹¹⁾.

Muchos farmacéuticos consideran la formulación de polvos para encapsular como un paso de la fabricación de tabletas, ello es completamente erróneo ya que estas últimas requieren otros procesos aparte del tamizado y mezclado, además la presencia de agentes aglutinantes puede ser fatal en algunas máquinas del sistema ⁽⁶⁾.

2.1.2 Materias primas de una formulación para cápsulas de gelatina dura ⁽⁶⁾.

Entre las principales materias primas de una formulación de cápsulas de gelatina dura se encuentran las siguientes:

- a) Principios activos (antibióticos, vitaminas, etc.).
- b) Diluyentes. Los fabricantes recomiendan utilizar, talco, lactosa, almidón, etc. por lo menos en un 20%, con el objeto de disminuir, las variaciones de potencia con respecto al peso.
- c) Aglutinantes. Sólo para los equipos de llenado con sistema dosificador de pistón y en bajas concentraciones, suficientes para darle una estabilidad a la compresión a mano.
- d) Lubrificantes: Proporcionan a los polvos cualquiera de las siguientes 3 propiedades: lubricación, antiadherencia y

deslizamiento; es necesario hacer notar que muchas de las sustancias utilizadas como lubricantes reúnen 2 de las propiedades antes mencionadas y, prácticamente ninguno de estos proporciona las tres propiedades de manera conjunta. Entre los más utilizados se encuentran el talco, el almidón, el ácido esteárico, los estearatos metálicos, sílica coloidal (aerosil-o-sil) y otros que se utilizan en la fabricación de tabletas solubles, pero sin embargo, son menos efectivos que las anteriores.

Los deslizantes aumentan la velocidad de flujo y disminuyen el ángulo de reposo. Los antiadherentes evitan que se aglomeren las partículas, a las paredes de la tolva y el gusanillo o pistones, también disminuyen el ángulo de reposo. En algunos casos basta tamizar un polvo de partícula grande por una malla de abertura casi igual al diámetro de la partícula con el objeto de producir finos y autolubricar el polvo ⁽¹⁰⁾.

Los lubricantes requieren mezclarse con cuidado y en cantidades adecuadas con el objeto de que sus propiedades beneficien el polvo, sin alterar la velocidad de disolución del mismo, como en el caso de los estearatos metálicos, donde grandes diferencias (en una concentración del 1%), causa un aumento del 10% en el volumen, también se pueden percibir variaciones mayores en el peso, por la presencia en exceso de finos como en el caso de aerosil y estearatos metálicos, o ausencia del efecto lubricante⁽⁶⁾.

- e) Otros: En ocasiones es recomendable utilizar del 1 al 2% de petrolato líquido para dar cuerpo al polvo, siempre y cuando no se afecte la disolución del polvo y sea compatible con los principios activos ⁽⁹⁾.

Es recomendable antes de hacer las mezclas, tamizar todos los ingredientes por malla 20 o 30 para mezclar, se recomienda utilizar una mezcladora en V o de pantalón, una Stoker de una cuna de listones o cualquier otra para polvos secos ⁽¹⁰⁾. Es recomendable mezclar primero el principio activo con el diluyente, y posteriormente, adicionar las sustancias lubricantes, mezclando con precaución durante un tiempo reducido, con el objeto de que no se vayan a absorber los lubricantes en la superficie de las partículas o introducirse en los poros que presenten, no obteniendo así el efecto deseado. El tiempo de mezclado estará determinado por el coeficiente de reparto de los productos a mezclar de acuerdo a los muestreos de los lotes piloto ⁽¹⁰⁾.

2.1.3 Parámetros de control de calidad a lotes piloto de cápsulas de gelatina dura.

Las determinaciones que se deben hacer a un lote piloto de cápsulas de gelatina dura son:

- a) ANGULO DE REPOSO: Es la medida de las fuerzas de rozamiento de un polvo o granulado; es decir, el mayor ángulo posible que puede formar la superficie de una cantidad de polvo con el plano

horizontal con el cual se apoya. Si a una cantidad de polvo se le agrega mayor cantidad del mismo, este se deslizará descendiendo por los lados hasta que las fuerzas de rozamiento mutuo de las partículas que forman una superficie con un ángulo se equilibren con la fuerza gravitatoria ⁽¹⁰⁾.

La tangente del ángulo de reposo es igual al coeficiente de rozamiento existente entre las partículas, por tanto, cuando más irregulares sean las superficies de las partículas, mayor será el ángulo de reposo ⁽¹⁰⁾.

La determinación práctica se realiza midiendo el ángulo que forma una porción de polvo al levantar el cilindro que lo contiene ⁽¹¹⁾. A un ángulo de reposo mínimo corresponderá una menor variación de peso y mejores propiedades como deslizante, antiadherente y lubricante, así como una mayor velocidad de flujo ⁽¹⁶⁾.

b) VELOCIDAD DE FLUJO: Es la cantidad de polvo que fluye a través de un orificio dado por unidad de tiempo. A la máxima velocidad de flujo, corresponderá menor variación de peso, mejores propiedades como deslizante, antiadherente y lubricante, así como un menor ángulo de reposo y mayor velocidad en la producción ⁽¹⁶⁾.

c) TAMAÑO DE PARTICULA: Existen dos métodos generales para su medición: el microscópico y el de malleo, siendo mejor el primero por ser más exacto y descriptivo. Un polvo de tamaño de partícula grande (granulado malla 20), ocasiona rotura de las cápsulas en

la operación de cierre, un polvo demasiado fino (p.e. malla 80), ocasionará variación de peso, ángulo de reposo mayor, menor velocidad de flujo, cargas electrostáticas y fugas de polvo al exterior de la cápsula llena ⁽¹⁵⁾.

d) DENSIDAD APARENTE DE POLVO: Es la relación que existe entre el peso del polvo y el volumen que ocupa el mismo después de haber eliminado el aire. Una densidad aparente entre 0.5 y 1.0 g/ml aumentará la capacidad de peso de las cápsulas vacías y disminuirá la variación del mismo, cuando es menor de 0.5 g/ml disminuirá la capacidad en peso y aumentará la variación del mismo. ⁽¹²⁾

e) PRESENCIA DE CARGAS ELECTRICAS: Al frotar un polvo colocado en un vaso de vidrio con una varilla de vidrio si hay cargas, las partículas de polvo se pegarán a las paredes del vaso y de la varilla. Su presencia aumentará la variación de peso y la separación de sustancias y/o partículas, produciendo un mal mezclado⁽¹²⁾.

f) ESTABILIDAD A LA COMPRESION: Consiste en que al aplicar una presión a un polvo, éste conserve la forma en que se comprimió. En máquinas manuales y semi-automáticas a medida que aumenta este factor se presentan problemas de equipo por mal uso y por desgaste debido a la fricción lo cual trae como consecuencia una variación de peso. ⁽¹²⁾

En equipos automáticos lo deseable es que exista una ligera estabilidad a la compresión para disminuir la variación de peso.⁽¹⁰⁾

2.1.4 Maquinaria para el encapsulado.

MAQUINAS MANUALES:

A este tipo pertenecen la Cap-Fill y la Irhing, en las cuales se colocan las cápsulas vacías en los orificios de una placa, se sujetan del cuerpo mediante una abrazadera y se levantan las tapas con una pinza adicional, se coloca el polvo encima de los cuerpos y se distribuye con ayuda de una espátula por medio de una lámina se obliga al polvo a entrar, con la espátula se quita el sobrante y se cierran las cápsulas, con esta maquinaria se obtiene una mínima variación de peso y sin ayuda de lubricantes, siendo muy útiles para pruebas piloto y pequeños lotes de investigación. El principio de llenado de la Dott Bonapace y la Zuma, es prácticamente el mismo: La máquina consta de 2 unidades, dos placas en una de las cuales, se colocan las cápsulas vacías, y en las otras se separaran los cuerpos; con ayuda de una lámina se va introduciendo el polvo por gravedad y, por medio de una placa con pernos, se comprime mediante, esta maquinaria da una variación de peso regular y no es muy exigente en cuanto a la concentración de lubricante al terminar el llenado necesitan limpiarse las cápsulas. Esta máquina es muy útil para la producción en pequeño o para lotes de investigación, siendo su producción de aproximadamente 20 a 4000 cápsulas en 8 hrs. ⁽¹⁴⁾

MAQUINAS SEMIAUTOMATICAS:

A este tipo pertenecen la Coltan-Elanco y todos sus similares, cada máquina requiere de un operario exclusivo y pueden producir diariamente de 100 a 150,000 cápsulas. Las cápsulas vacías se colocan en una tolva que por medio de un sistema alimentador llena los discos (anillos) de dos piezas, con una capacidad de 420 cápsulas cada una, con ayuda de vacío se separan los cuerpos sobre la tornamesa; se jala la tolva que contiene el polvo para llenar las cápsulas, se raspa el sobrante del polvo con ayuda de una lámina, se coloca la parte del disco que contiene las tapas sobre la que contiene los cuerpos; se levantan juntas y con cuidado, y se coloca el disco en los pernos de ensamble; ahí, por medio de presión salen las cápsulas llenas por un embudo hacia un recipiente. En un llenado normal, el polvo es impulsado dentro de las cápsulas por un gusanillo. En esta máquina se puede trabajar cualquier polvo, siempre que este adecuadamente formulado, es necesario utilizar lubricantes y, al finalizar el llenado, se deben limpiar las cápsulas; también requiere una vigilancia constante en cuanto al peso del polvo contenido y al tamaño del cierre. ⁽¹⁵⁾

MAQUINAS AUTOMATICAS.

La máquina Zanasi es totalmente automática; las cápsulas vacías se colocan en una tolva y por medio de un alimentador; se van colocando en una matriz giratoria y por medio de vacío se desprende la tapa del cuerpo. Un sistema de punzones toma el polvo a llenar de un receptáculo especial alimentado por una

tolva, lo comprime un poco para formar una tableta suave, la cual se deposita dentro del cuerpo de la cápsula, ésta se acopla con su tapa y es expulsada por una malla hacia un limpiador y seleccionador de cápsulas. Su producción, dependiendo del modelo, varia entre 80 y 800,000 cápsulas por hora. Requiere de polvos bien formulados, un ajuste exacto de los punzones dosificadores y prácticamente, no se requiere limpiar las cápsulas al final del llenado ⁽¹⁵⁾.

Las operaciones de llenado se deben llevar a cabo preferentemente en cuartos con humedad relativa controlada entre 30 y 40% para productos normales y del 25 al 30% para productos higroscópicos y a temperatura ambiente (entre 15 y 25 °C). ⁽¹⁴⁾

La Farmacopea Mexicana y la USP estipulan los siguientes requisitos, en forma resumida, para la variación de peso:

"Un 10% de las cápsulas puede tener una diferencia de peso mayor de 10% del peso promedio, pero nunca mayor del 25%".

Es de hacer notar que, a mayor peso, se debe esperar menor variación en el mismo, y viceversa.

Las cápsulas que van saliendo del equipo de llenado generalmente requieren ciertas operaciones de limpieza y pulido, antes de someterse a la inspección y acondicionamiento, los métodos de limpieza y pulido varían de acuerdo al equipo utilizado para el

llenado, las cualidades del polvo a llenar y los deseos propios del fabricante en cuanto a la presentación ⁽¹⁵⁾.

Posteriormente a las operaciones de limpieza, es necesario efectuar una inspección visual con el objeto de desechar aquellas cápsulas imperfectas o dañadas. ⁽¹¹⁾

2.2 Control Estadístico en Proceso.

El control estadístico de procesos lo integran una serie de herramientas que son de gran utilidad para el análisis de datos obtenidos a través de mediciones específicas en: insumos que recibe la empresa, la manufactura dentro del proceso y el producto terminado, principalmente; para su aplicación es importante la participación del trabajador en las funciones de calidad. Los beneficios al implantar dicho control se reflejan necesariamente en un incremento en la productividad y mejoramiento constante del producto. ⁽⁷⁾

El sistema cuenta con una sección de manejo de datos que le permite al usuario la creación, corrección, eliminación, consulta, limpieza y obtención de reportes. Además, cuenta con las siguientes técnicas de análisis estadístico de procesos y/o calidad ⁽¹³⁾:

- Histogramas de Frecuencia.
- Análisis de Habilidad.
- Diagrama de Pareto.

- Gráficas de Control por Variables.
- Gráficas de Control por Atributos.
- Muestreo de Aceptación de Lotes para Variables.
- Muestreo de Aceptación de Lotes para Atributos.
- Diagramas de Dispersión.

El Sistema de Control Estadístico de Procesos elabora el análisis estadístico de la información obtenida en los procesos productivos, servicios o programas de mejoramiento de calidad, así como también en otras actividades de fabricación, con el fin de tener elementos cuantitativos para la toma de decisiones. ⁽¹⁾

El empleo del control estadístico se enfoca a cualquier empresa o industria que desea asegurar y controlar la calidad de productos, servicios y procesos en laboratorios y plantas. Es también muy útil para aquellas empresas interesadas en exportar productos nacionales, los cuales deberán mostrar evidencia estadística de que dichos productos cumplen con las especificaciones y estándares requeridos por el mercado internacional. ⁽²⁾

2.2.1 Conceptos básicos sobre técnicas estadísticas y gráficas de control.

2.2.1.1 Histograma de frecuencias.

Un histograma de frecuencias se define como: la tabulación o recopilación del número de veces en que se presenta una cierta

2.2.1.2 Habilidad potencial y habilidad real.

Capacidad potencial del proceso (Cp). - La capacidad potencial del proceso se define como la relación entre los límites de especificación o tolerancia y la variabilidad total del proceso dada por el cálculo de la desviación estándar.

Matemáticamente se expresa de la siguiente forma:

$$Cp = \frac{\text{Límite Superior Espec.} - \text{Límite Inferior Espec.}}{6 \text{ veces la desviación estándar}}$$

Ejemplo:

Límite superior de especificación: 5% de humedad.

Límite inferior de especificación: 3% de humedad.

Desviación estándar del proceso 0.40% calculado con los datos obtenidos en el mes pasado.

Sustituyendo estos valores en la fórmula se tiene:

$$Cp = \frac{5 - 3}{6 \times 0.40} = 0.83$$

Cuando resulta un valor menor a la unidad, esto significa que el proceso tiene mayor variabilidad de lo que permite la especificación.

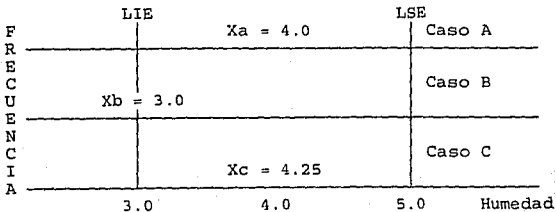
Ahora, se toma acción correctiva sobre una de las causas comunes para reducir la variabilidad y entonces la nueva desviación estándar del proceso = 0.25% de donde:

$$C_p = \frac{5 - 3}{6 \times 0.25} = 1.333$$

Esto indica que la variabilidad de humedad dada por el proceso es menor que la de la tolerancia establecida y por lo tanto el proceso tiene la capacidad potencial de cumplir la especificación.

Como se observa, el índice C_p permite calificar la variabilidad tanto del producto como del proceso, siendo mayor la capacidad de cumplir con la especificación, mientras mayor es el valor de C_p .

En el valor de C_p se ha considerado que el valor promedio de la distribución siempre coincide con el centro de la especificación, pero en la realidad pueden suceder situaciones como las del caso "B" o "C" de la siguiente figura, donde el promedio de la especificación coincide con el centro de la especificación.



LIE: Límite inferior de especificación

LSE: Límite superior de especificación

Xa: Promedio ejemplo A

Xb: Promedio ejemplo B

Xc: Promedio ejemplo C

Es evidente que en el caso "B" hay producto fuera de especificaciones y en el caso "C" la distribución muestra que está a punto de salirse del límite superior de la especificación; sin embargo, de acuerdo a la fórmula de Cp, en los 3 casos "A", "B" y "C", el valor numérico sería de 1.33 ⁽²⁾.

Para considerar esta situación, se usa un índice más significativo que toma en cuenta la posición del centro de la distribución con respecto a la de la especificación, que se llama coeficiente de capacidad de proceso (CCP) o también llamado habilidad de proceso o Cpk, matemáticamente se expresa así ⁽²⁾:

$$CCPlse = \frac{\text{Límite Superior Espec.} - \text{Promedio}}{3 \text{ veces la desviación estándar}}$$

$$CCPlie = \frac{\text{Promedio} - \text{Límite inferior espec.}}{3 \text{ veces la desviación estándar}}$$

CCPlse: Capacidad del proceso en el límite superior de especificación.

CCPlie: Capacidad del proceso en el límite inferior de especificación.

De los valores que se obtengan se toma en cuenta el que resulte más bajo.

Aplicando la fórmula al caso "A" en que el promedio de distribución = 4 se tiene:

$$CCPlse = \frac{5 - 4}{3 \times 0.25} = 1.333$$

$$CCPlie = \frac{4 - 3}{3 \times 0.25} = 1.333$$

En este caso, el promedio de distribución coincide con el centro de los límites especificados, por eso los valores de CCPlse, CCPlie y Cp son todos iguales.

En el caso "B" donde el promedio de distribución = 3, se tiene:

$$CCPlse = \frac{5 - 3}{3 \times 0.25} = 2.666$$

$$CCPlie = \frac{3 - 3}{3 \times 0.25} = 0$$

En este caso, al usar sólo el valor de CCPlse parecería que el proceso está perfecto, pero el valor de CCPlie = 0 indica que el promedio coincide con uno de los límites de especificación y por

lo tanto la mitad del producto está fuera del límite, lo cual coincide con lo que la figura anterior indica.

En el caso "C" se tiene que el promedio de la distribución = 4.35 y por lo tanto:

$$CCPlse = \frac{5 - 4.35}{3 \times 0.25} = 1.0$$

$$CCPlie = \frac{4.35 - 3}{3 \times 0.25} = 1.666$$

En este caso, no se tienen problemas por el límite inferior, pero por el otro lado, el valor CCPlse indica que está en la frontera del límite superior especificado.

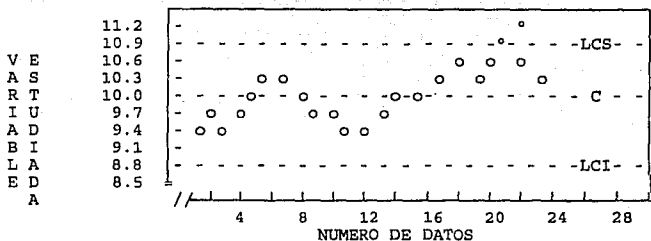
Lo anterior permite concluir que mientras más alto es el valor de CCP, la variabilidad es menor y el promedio de la distribución se acerca al valor central de las especificaciones y por consiguiente es más alta la probabilidad de cumplir con las condiciones que se establecen para un proceso dado, para un insumo, parte, producto, etc..⁽⁷⁾

2.2.1.3 Gráficas de control.

Una gráfica de control consiste en una línea central que corresponde al promedio de los promedios en que se desarrolla el

proceso y dos líneas correspondientes a los límites de control superior e inferior (ver gráfica 2).

GRAFICA 2 GRAFICA DE CONTROL



LCS: Límite de control superior
 LCI: Límite de control inferior
 C: Centro o promedio

Estos límites se escogen de tal forma que los valores que caen dentro de ellos se pueden atribuir al azar, mientras que los valores que caen fuera de ellos deben ser interpretados como indicación de una falla de control ⁽¹⁾.

Marcando los resultados obtenidos de muestras tomadas periódicamente en intervalos frecuentes, es posible verificar, por medio de esta gráfica, si el proceso está bajo control o si en el proceso ha aparecido alguna falla que causa problemas como los indicados anteriormente ⁽¹⁾.

Cuando un punto obtenido cae fuera de los límites de control, se buscan las fallas, pero si aún los puntos quedan dentro de los

límites, la aparición de una tendencia o irregularidad sistemática puede servir como aviso de que se debe tomar alguna acción para evitar problemas serios ⁽¹⁾.

La capacidad para "leer" las gráficas de control y determinar justamente que acción correctiva debe tomarse, es cuestión de experiencia y buen juicio ⁽²⁾.

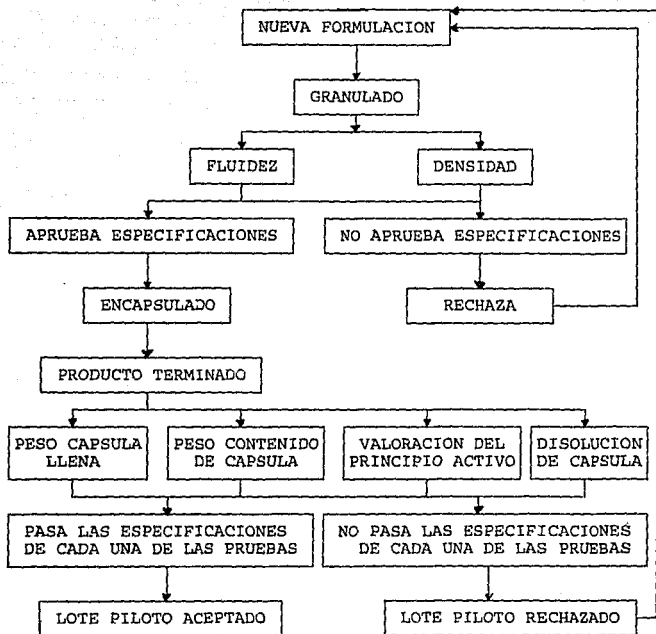
Hay varios tipos de gráficas de control que pueden construirse. Si se obtienen datos para una característica de calidad que puede medirse y expresarse en números, generalmente, se requieren gráficas de control para mediciones de tendencia central y variabilidad, ya que la calidad de un producto, frecuentemente puede resumirse en términos de estas dos cantidades ⁽³⁾.

CAPITULO III

PARTE EXPERIMENTAL

3.1 Diagrama de Flujo.

PARA CADA UNO DE LOS LOTES TRABAJADOS



3.2 Material, Reactivos y Equipos.

3.2.1 Material de laboratorio.

Vasos de precipitado de 100, 250 y 1000 ml.

Embudos de plástico

Matraces de bola de 8000 ml

Matraces volumétricos de 50, 100, 250, 500 y 1000 ml

Probeta graduada de plástico de 100 ml

Pipetas volumétricas de 1, 3, 5, 10, 20 y 25 ml

Pipetas graduadas de 1, 5, 10 y 20 ml

Buretas de 50 ml con llave de teflón

Celdillas de cuarzo

Pinzas para bureta

Espátula

Piseta

Magneto para agitación

Agitador de vidrio

Matraces erlenmeyer de 250 y 500 ml

Brocha para pintar No 4

Filtro millipore HA 0.45 um.

Cánula de plástico

Jeringa de plástico de 10 ml

Portafiltro de metal

Algodón

Gasas

Pinzas depiladoras

Gradillas

Tubos de ensayo de 13 x 100

3.2.2 Reactivos

Agua deionizada *

Agua libre de CO₂ *

Cloroformo *

Etanol *

Hidróxido de sodio *

Fenolftaleína indicador *

Fosfato monobásico de potasio *

Estándar de Principio Activo (Ibuprofeno) de referencia RIKER,
Londres; Inglaterra.

*Todos de grado reactivo, marca: Baker

3.2.3 Equipo

Cronómetro (Casio modelo ME001)

Agitador magnético (Lightin Model-L-L Mirer serie 411923 NY,
U.S.A.)

Parrilla de calentamiento (Perkin Elmer Mod. 400)

Espectrofotómetro (Lambda 3UV/visible (Perkin-Elmer))

Balanza Analítica (Digital Mettler PE-160)

Potenciómetro (E9576 Metrohm Herisau)

Disolutor (ESM tipo 1)

Computadora (IBM, PC II)

Puerto serial (RS-232C)

Impresora, (IBM Graphics Printer)

Calculadora (CASIO College fx-100)

3.2.4 Preparación de reactivos

SOLUCION AMORTIGUADORA DE FOSFATOS pH 7.2 :

- 1) Pesar 47.64 g de KH_2PO_4 disolver en un matraz aforado de 1000 ml y aforar, mezclar y colocarlo en un garrafón de 7 litros, agregar 1 litro más de agua medido en un matraz aforado de 1000 (total 2 litros).
- 2) Pesar 9.92 g de NaOH y disolver en un matraz aforado de 1000 ml y aforar, mezclar con la solución anterior y agregar 4 litros más de agua, medidos un matraz volumétrico de 1000 (total 7 litros). Mezclar muy bien y determinar el pH, el cual debe ser de 7.2 ± 0.05 .

SOLUCION STOCK:

Pesar 20 mg de estándar de referencia y disolver con 200 ml de agua destilada para obtener una concentración final de 0.1 mg/ml.

3.3 Metodología

Para caracterizar las nuevas formulaciones de cada lote, analizar en el granulado, la fluidez y densidad aparente, si el granulado aprueba las especificaciones proceder a analizar el encapsulado. Posterior al análisis del encapsulado de cada lote tomar muestras

para el estudio de disolución y valoración del principio activo, con los resultados de cada lote piloto se procede al estudio de cada uno de ellos para seleccionar cual es el que mejor cumple con las especificaciones y dicho lote será seleccionado como lote comercial.

FLUIDEZ DEL GRANULADO: Pesar 20 g de granulado y hacerlo pasar por un embudo de plástico de orificio estándar, perfectamente seco, medir el tiempo que tarda en fluir el granulado a través del orificio, expresar el resultado en unidades de tiempo (segundos). ⁽⁹⁾

DENSIDAD APARENTE: Pesar aproximadamente 30 g de granulado, y con este llenar una probeta graduada de 100 ml, dejarlo caer suavemente desde una distancia de 2.5 cm, 3 veces sobre una superficie de madera dura, separadas cada vez por intervalos de 2 segundos. El volumen que se lee en la probeta después de esta operación, es el volumen total que le corresponde al granulado. La densidad total es el resultado de dividir la masa del granulado por el volumen total, esto es, por el volumen obtenido experimentalmente llenando la probeta ⁽⁴⁾:

$$\text{Densidad} = \frac{\text{Masa del granulado (g)}}{\text{Volumen total (ml)}}$$

VARIACION DE PESO: Tomar de cada lote 100 cápsulas llenas y marcarlas numéricamente, pesar cada una de ellas, posteriormente

vaciarlas y pesar cada cápsula vacía, calcular el contenido por medio de la siguiente fórmula:

Contenido = Peso de cápsula llena - Peso de cápsula vacía

Para obtener los gráficos de control e histogramas integrar los resultados al programa de computadora SUPERCEP V. SCMS 400 de Ingeniería Industrial. ⁽⁴⁾

VALORACION DEL PRINCIPIO ACTIVO: Pesar no menos de 20 cápsulas, vaciar su contenido en una cápsula de porcelana y homogeneizarlo, transferir a un embudo de separación una cantidad de polvo equivalente a 400 mg del principio activo (aproximadamente una cápsula), extraer con 20 ml de cloroformo durante 20 min, filtrar a través de papel filtro, lavar el residuo 3 veces con 10 ml de cloroformo cada uno. Dejar evaporar el extracto clorofórmico a sequedad en una campana, disolver el residuo con 100 ml de etanol previamente neutralizado y titular con NaOH 0.1 N, usando fenoftaleína como indicador.

Cálculos:

Cada ml de Hidróxido de sodio 0.1 N equivale a 20.63 mg de principio activo.

Porcentaje (%) = $\frac{V \times 20.63 \times F \times X_{20}}{P.M.} = \text{mg/cap} \times 100/400 = \%$
de P.A.

donde:

V = Volumen de NaOH 0. 1N.

20.63 = meq del principio activo.

F = Factor de NaOH 0. 1N.

X_{20} = Peso promedio de 20 cápsulas.

P.M. = Peso de la muestra.

P.A. = Principio activo.

PRUEBA DE DISOLUCION: Para realizar la prueba de disolución efectuar los siguientes pasos:

a) CURVA ESTANDAR: Preparar disoluciones a partir de la solución Stock de acuerdo al siguiente cuadro:

Volumen de Solución Stock	Concentración de Principio Activo
3 ml/100 ml de solución amortiguadora.	0.003 mg/ml
5 ml/100 ml de solución amortiguadora.	0.005 mg/ml
8 ml/100 ml de solución amortiguadora.	0.008 mg/ml
10 ml/100 ml de solución amortiguadora.	0.010 mg/ml

Leer cada una de las disoluciones en un espectrofotómetro a 221 nm y con los valores de las lecturas realizar una curva de calibración ⁽⁵⁾.

b) PREPARACIÓN DE LA MUESTRA:

Colocar exactamente 900 ml de solución amortiguadora de fosfatos a pH 7.2 en cada uno de los 6 vasos del aparato de disolución. Ajustar la temperatura a 37 °C y dejar que el sistema se establezca a dicha temperatura ⁽⁵⁾.

Colocar una cápsula en cada una de las canastillas a 150 rpm teniendo cuidado de excluir burbujas de aire de la superficie de las cápsulas, sumergirlas en los vasos y anotar el tiempo (dejar un lapso de 2 min en cada vaso).

Exactamente a los 30 minutos, con una jeringa de 10 ml equipada con una cánula tomar 10 ml de medio de disolución en la zona media, es decir entre la superficie de disolución y la parte superior de la canastilla.

Reemplazar el tubo de plástico por un portafiltro de metal conteniendo un filtro múltiple (HA 0.45 um), desechar los primeros 5 ml del filtrado y retener los otros 5 ml restantes. Tomar 1 ml de la solución filtrada, llevarla a un matraz aforado de 50 ml y aforar con solución amortiguadora de fosfatos pH 7.2. Leer esta solución a 221 nm e interpolar la lectura en la curva estándar para determinar la concentración de la muestra.

c) CONCENTRACION DE LA MUESTRA: Calcular la concentración de las muestras usando la siguiente ecuación:

$$\text{Porcentaje (\%)} = \frac{C \times 45000 \times 100}{\text{mg de P.A. teórico/cápsula} (400 \text{ mg})}$$

donde:

C = Concentración

45,000=Factor de conversión

P.A.=Principio activo

Especificación:

No menos de 50% (Q) de la cantidad indicada en el marbete disuelto en 30 minutos.

CAPITULO IV

RESULTADOS Y DISCUSION

4.1 Resultados.

Las nuevas formulaciones piloto propuestas y analizadas se presentan en la tabla I, a cada formulación se le aplicaron los criterios de aceptación que se indican en la tabla II.

En la tabla I, se muestran los lotes trabajados, los cuales fueron identificados por medio de letras de la A a la E, los lotes A, B y C, fueron los lotes piloto y los D y E son la misma formulación que el C, el cual fue el que cumplió satisfactoriamente todos los criterios de aceptación, por lo que se realizaron los lotes D y E para comprobar la repetibilidad de los resultados de los criterios de aceptación.

Para caracterizar las nuevas formulaciones se analizó primeramente el granulado en fluidez y densidad aparente, y los resultados se exponen en la tabla III.

Continuando con el esquema de análisis, se encapsularon aquellas formulaciones que cumplieron satisfactoriamente las especificaciones de fluidez y densidad aparente y estos fueron los lotes B y C, a los cuales se les realizaron los análisis de valoración del principio activo, disolución y variación de peso, los resultados se encuentran en la tabla III; en el estudio de variación de peso se analizó cápsula llena y contenido de la misma, obteniéndose los gráficos de control de variables e histogramas de frecuencia, los cuales se citan en las gráficas I a VIII. Estos valores dan la pauta y resultados para calcular la

habilidad real y potencial del proceso como se indica en la tabla III.

Considerando que de los análisis realizados a los lotes B y C, el C es la única formulación que aprobó todas las especificaciones, con base a esto se fabricaron 2 lotes D y E con la misma formulación de C y los resultados de los análisis de fluidez, densidad aparente, valoración del principio activo, disolución, habilidad real y potencial se reportan en la tabla III, a estos lotes D y E también se les realizaron gráficos de control e histogramas de frecuencia las cuales se indican en las gráficas IX a la XVI.

TABLA I

FORMULACIONES PILOTO

FORMULACION LOTE A

PRINCIPIO ACTIVO	400 mg
AVICEL pH 102	20 mg
GRENETINA	15 mg
ALMIDON DE MAIZ	10 mg
ESTEARATO DE MAGNESIO	5 mg

PESO TOTAL 460 mg CONTENIDO POR CAPSULA

FORMULACION LOTE B

PRINCIPIO ACTIVO	400 mg
AVICEL pH 102	20 mg
GRENETINA	35 mg
ALMIDON DE MAIZ	10 mg
ESTEARATO DE MAGNESIO	10 mg

PESO TOTAL 475 mg CONTENIDO POR CAPSULA

FORMULACION LOTE C

PRINCIPIO ACTIVO	400 mg
AVICEL pH 102	20 mg
GRENETINA	35 mg
ALMIDON DE MAIZ	15 mg
ESTEARATO DE MAGNESIO	5 mg

PESO TOTAL 475 mg CONTENIDO POR CAPSULA

TABLA III

RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DE LOTES PILOTO
PARA FORMULACION DE CAPSULAS PRINCIPIO ACTIVO (IBUPROFEN)

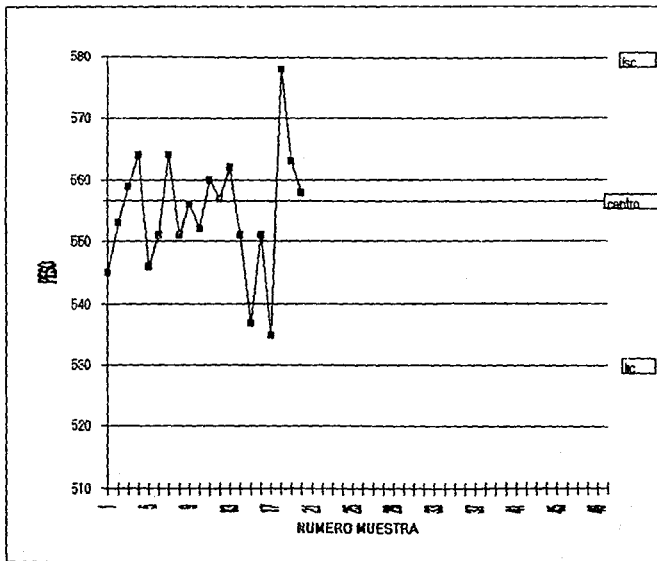
LOTE:	A	B	C	D	E
DENSIDAD	0.8 g/ml	0.555 g/ml	0.500 g/ml	0.550 g/ml	0.572 g/ml
FLUIDEZ	9.10 segs	6 segs	6.19 seg	6.05 segs	6.08 segs
DISOLUCION	NO SE ENCAPSULO	110.25, 95.63 106.88, 106.88 100.13, 106.88	103.50, 93.38 96.75, 103.50 99.00, 104.63	93.38, 104.63 110.25, 104.63 106.88, 114.75	106.88, 101.25 105.75, 106.88 108.00, 96.75
VALORACION DEL PRINCIPIO ACTIVO	NO SE ENCAPSULO	387.72 mg (96.93%)	374.20 mg (93.55%)	385.44 mg (96.36%)	393.89 mg (98.47%)
CAPSULA LLENA Cp Cpk	NO SE ENCAPSULO	0.944 0.843	1.421 1.230	2.081 1.925	1.930 1.790
CONTENIDO Cp Cpk	NO SE ENCAPSULO	0.794 0.671	1.176 1.102	1.694 1.685	1.574 1.557

GRAFICA I

CONTROL DE VARIABLES

LOTE B

RESO: CAPSULA LLEWA



Máximo:	577.600
Prome:	556.860
Mínimo:	534.000
L.S.C.	580.987
Centro:	556.860
L.I.C.	530.733
Ampli:	0
Abaj:	0
Subgrupos	20
TMuestra	6

L.S.C - LIMITE SUPERIOR
DE CONTROL

L.I.C - LIMITE INFERIOR
DE CONTROL

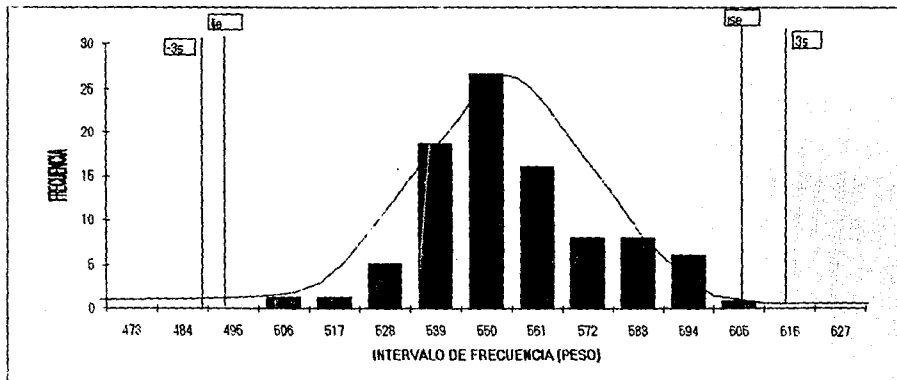
TMuestra TAMAÑO DE
MUESTRA

GRAFICA II

HISTOGRAMA DE FRECUENCIAS

LOTIS B

PESOS CAPSALA LLENA



39

Número de Datos

100

Límite Esp. inf./sup.

495 000 / 605 000

Media

555.660

Especificación:

Dentro

99.34%

Desv. Estándar

19.424

Abajo

0.09%

Capacidad (6σ)

116.540

Arriba

0.67%

Capacidad (Cp = Tol / 6σ)

0.944

Fuera

0.66%

Variable Z_{1σ} / 1σ

3.133 / 2.630

DISTRIBUCION NORMAL

Habilidad (Cpk = Z / 3)

0.849

1σ. Límite superior de especificación

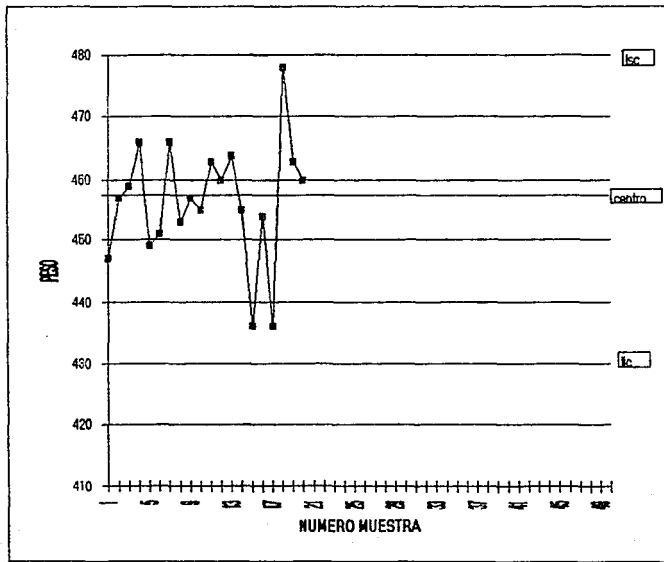
1σ. Límite inferior de especificación

GRAFICA III

CONTROL DE VARIABLES

LOTE B

PESO CONTENIDO CAPSULA



Máximo:	478.600
Promo:	457.140
Mínimo:	437.600
L.S.C.	481.088
Centro:	457.114
L.I.C.	433.196
Amba:	0
Abajo:	0
Subgrupos:	20
T.Muestra:	5

L.S.C. - LIMITE SUPERIOR DE CONTROL

L.I.C. - LIMITE INFERIOR DE CONTROL

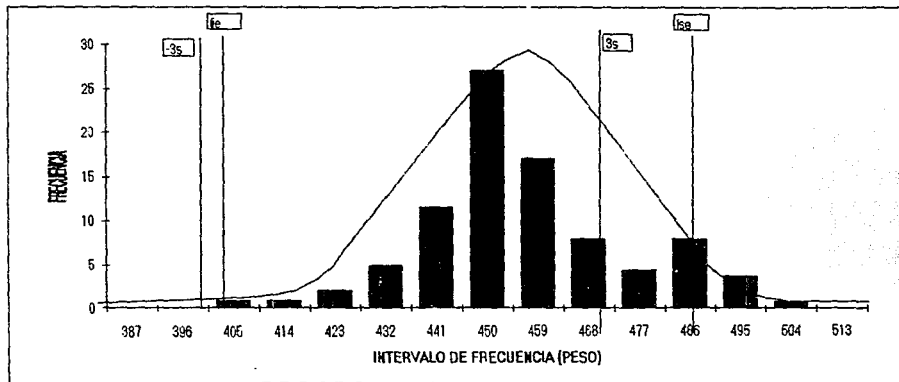
T.Muestra TAMAÑO DE MUESTRA

GRAFICA IV

HISTOGRAMA DE FRECUENCIAS

LOTE B

PESO CONTENIDO CAPSULA



Número de Datos

100

Límite Esp. inf./sup.

405.000 / 495.000

Media

457.140

Especificación:

Dentro

97.50%

Desv. Estándar

18.809

Abajo

0.28%

Capacidad (6s)

112.850

Amba

2.20%

Capacidad (Cp = Tol / 6s)

0.797

Fuera

2.60%

Variable Z_{ls} / lss

2.772 / 2.013

Distribución Normal

Habilidad (Cpk = Z / 3)

0.671

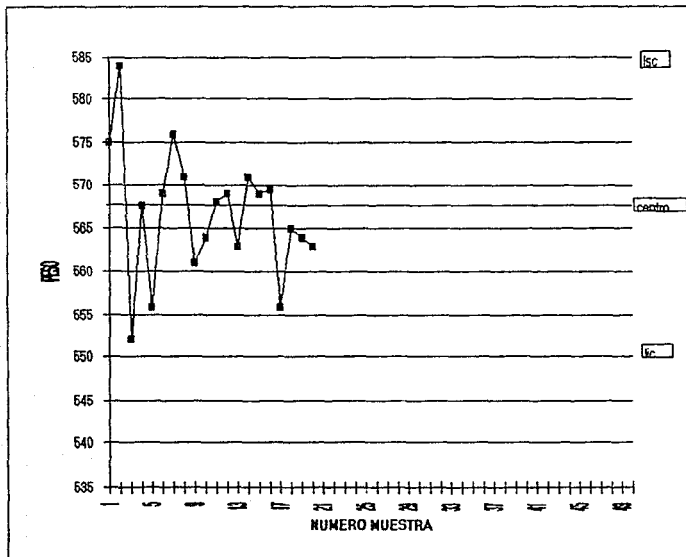
lss: Límite superior de especificación

ls: Límite inferior de especificación

GRAFICA V

CONTROL DE VARIABLES

LOTE C
PESO: CAPSULA LLENA



Máximo:	583.800
Prome.:	567.280
Mínimo:	553.400
L.S.C.	584.214
Centro:	567.280
L.I.C.:	550.345
Arriba:	0
Abajo:	0
Subgrupos:	20
TMuestra:	5

L.S.C. - LIMITE SUPERIOR
DE CONTROL

L.I.C. - LIMITE INFERIOR
DE CONTROL

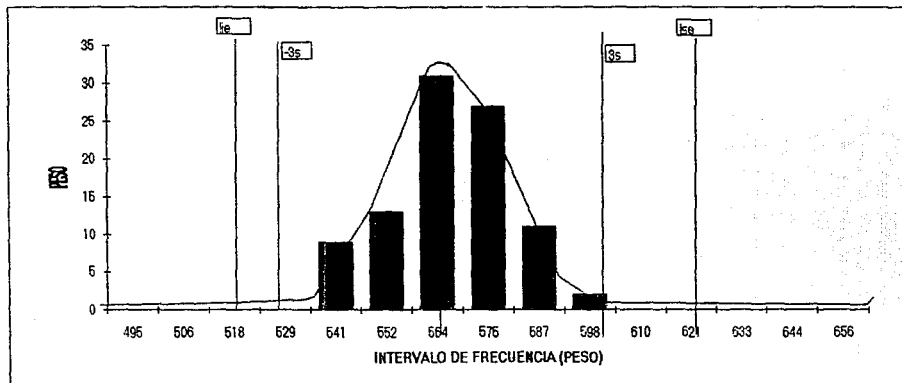
TMuestra: TAMAÑO DE
MUESTRA

GRAFICA VI

HISTOGRAMA DE FRECUENCIAS

LOTE C

PESO: CAPSULA LENA

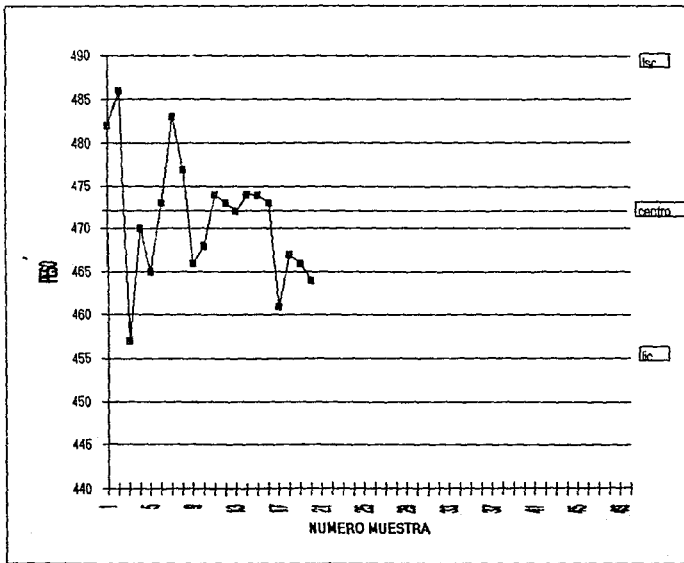


43

Número de Datos	100	Límite Esp. inf./sup.	517.500 / 632.500
Media	567.280		
Desv. Estándar	13.491	Especificación:	Dentro 100.00%
Capacidad (6s)	80.945		Abajo 0.01%
Capacidad (Cp = Tol / 6s)	1.421		Amba 0.00%
Variable Z lse / lse	3.690 / 4.834		Fuera 0.01%
Habilidad (Cpk = Z / 3)	1.230	Distribución Normal	
lse: Límite inferior de especificación		lse: Límite superior de especificación	

GRAFICA VII

CONTROL DE VARIABLES
LOTE C
PESO CONTENIDO CAPSULA



Máximo:	486.000
Prome.:	472.000
Mínimo:	458.200
L.S.C.	489.272
Centro:	472.020
L.I.C.:	454.768
Arriba:	0
Abajo:	0
Subgrupos:	20
TMuestra:	5

L.S.C. - LIMITE SUPERIOR
 DE CONTROL

L.I.C. - LIMITE INFERIOR
 DE CONTROL

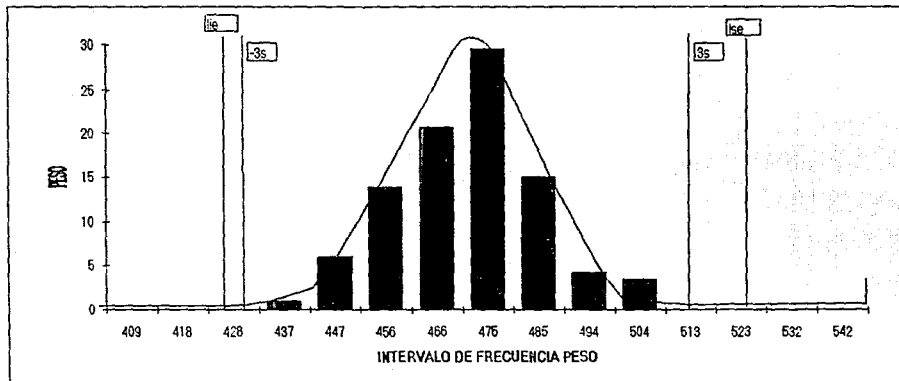
TMuestra. TAMAÑO DE
 MUESTRA

GRAFICA VIII

HISTOGRAMA DE FRECUENCIAS

LOTE C

PESO CONTENIDO CAPSULAS



Número de Datos

100

Límite Esp inf / sup.

427.500 / 522.500

Media

474.500

Especificación:

Dentro

99.94%

Desv. Estándar

13.4661

Abajo

0.05%

Capacidad (6s)

80.764

Amba

0.01%

Capacidad (Cp = Tol / 6s)

1.176

Fuera

0.06%

Variable Z / lse

3.307 / 3.750

Distribución Normal

Habilidad (Cpk = Z / 3)

1.102

lse: Límite superior de especificación

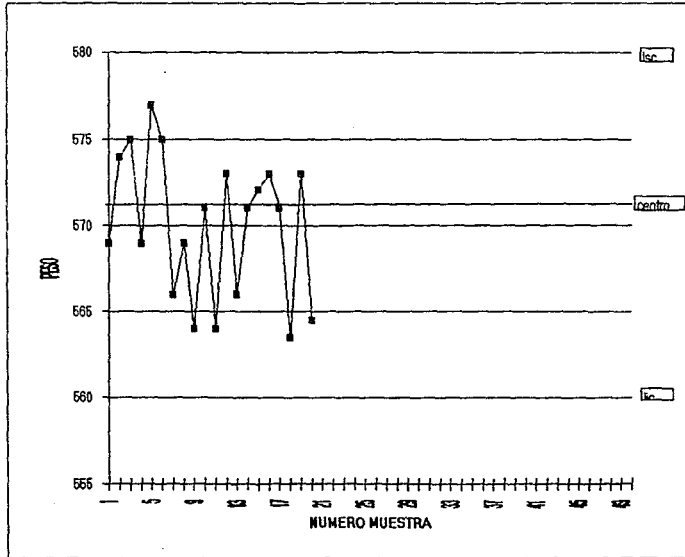
le: Límite inferior de especificación

GRAFICA IX

CONTROL DE VARIABLES

LOTE D

PESO CAPSULA LLENA



Máximo	577.400
Prome.:	570.710
Mínimo:	564.200
L.S.C.	582.509
Centro:	570.710
L.I.C.:	558.911
Arriba	0
Abajo	0
Subgrupos:	20
TMuestra:	5

L.S.C. - LIMITE SUPERIOR
DE CONTROL

L.I.C. - LIMITE INFERIOR
DE CONTROL

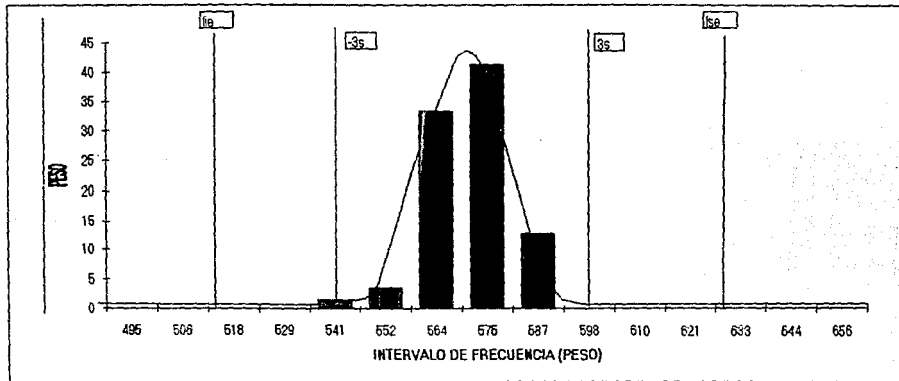
TMuestra: TAMAÑO DE
MUESTRA

GRAFICAX

HISTOGRAMA DE FRECUENCIAS

LOTE D

PESO CAPSULA LLENA



47

Número de Datos

100

Límite Esp. inf./sup.

617.500 / 632.500

Media

570.710

Especificación

Dentro

100.00%

Desv. Estándar

9.212

Abajo

0.00%

Capacidad (6s)

55.270

Amba

0.00%

Capacidad (Cp = Tol / 6s)

2.081

Fuera

0.00%

Variable Z Iie / Ise

5.778 / 6.708

Distribución Normal

Habilidad (Cpk = Z / 3)

1.925

Iie: Límite inferior de especificación

Ise: Límite superior de especificación

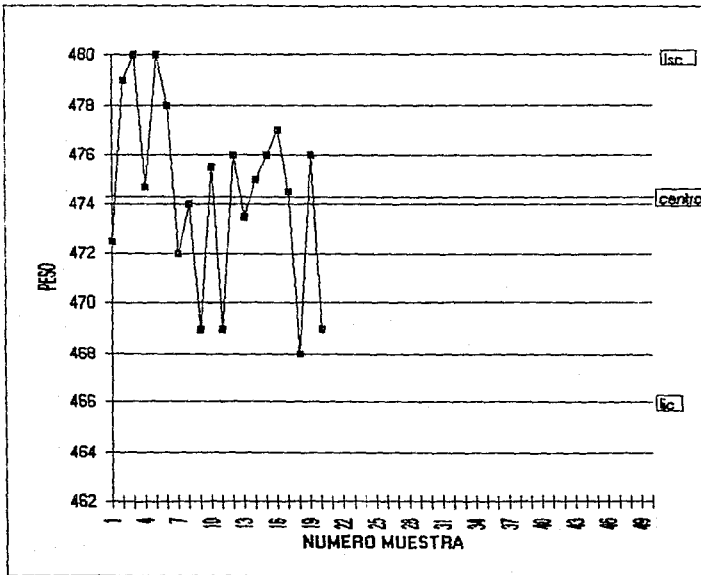
Iie: Límite inferior de especificación

GRAFICA XI

CONTROL DE VARIABLES

LOTE D

PESO: CONTENIDO CAPSULA



Máximo:	480.800
Prome.:	474.740
Mínimo:	468.400
L.S.C.	487.174
Centro:	474.740
L.I.C.:	462.306
Arriba:	0
Abejo:	0
Subgrupos:	20
TMuestra:	5

L.S.C. - LIMITE SUPERIOR DE CONTROL

L.I.C. - LIMITE INFERIOR DE CONTROL

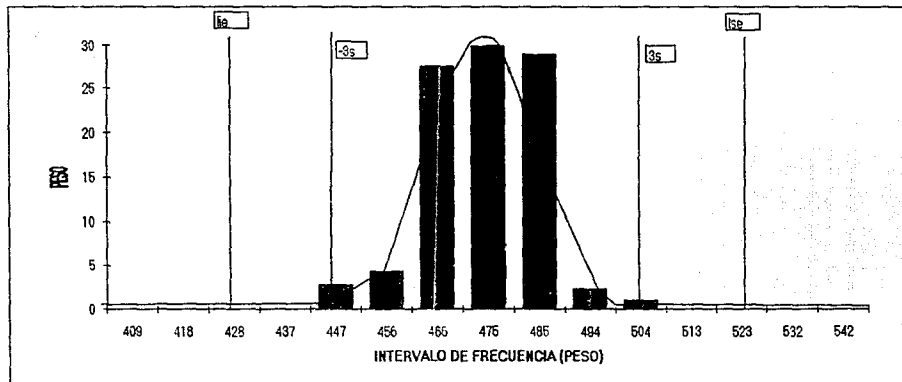
TMuestra: TAMAÑO DE MUESTRA

GRAFICA XII

HISTOGRAMA DE FRECUENCIAS

LOTE D

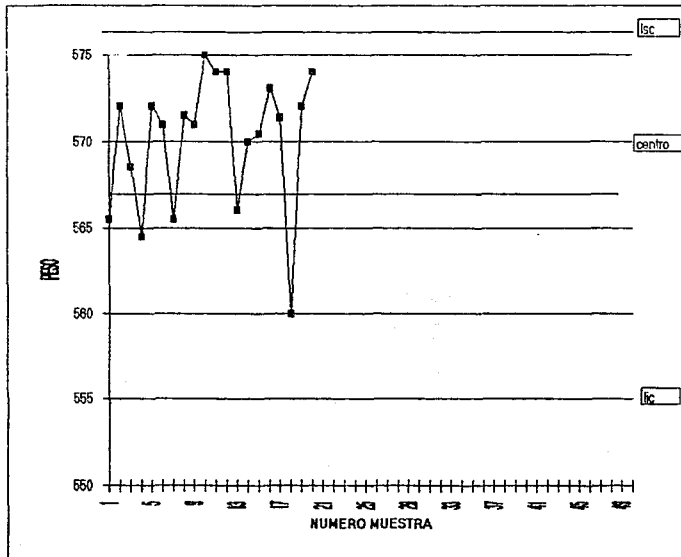
PESO: CONTENIDO CAPSULA



Número de Datos	100	Limite Esp. inf./sup.	427.500 / 522.500
Media	474.500	Especificación	Dentro 100.00%
Desv. Estándar	9.345		Abajo 0.00%
Capacidad (9s)	56.069		Amba 0.00%
Capacidad (Cp = Tol / 6s)	1.694		Fuera 0.00%
Variable Z lie / lse	5.065 / 4.111	Distribución Normal	
Habilidad (Cpk = Z / 3)	1.685	lie: Limite inferior de especificación	lse: Limite superior de especificación

GRAFICA XIII

CONTROL DE VARIABLES
 LOTE E
 PESO CAPSULA LLEVA



Máximo:	575.800
Prome.:	570.830
Mínimo:	561.000
L.S.C.:	584.158
Centro:	570.830
L.I.C.:	557.502
Arriba:	0
Abajo:	0
Subgrupos:	20
TMuestra:	5

L.S.C. - LIMITE SUPERIOR
 DE CONTROL

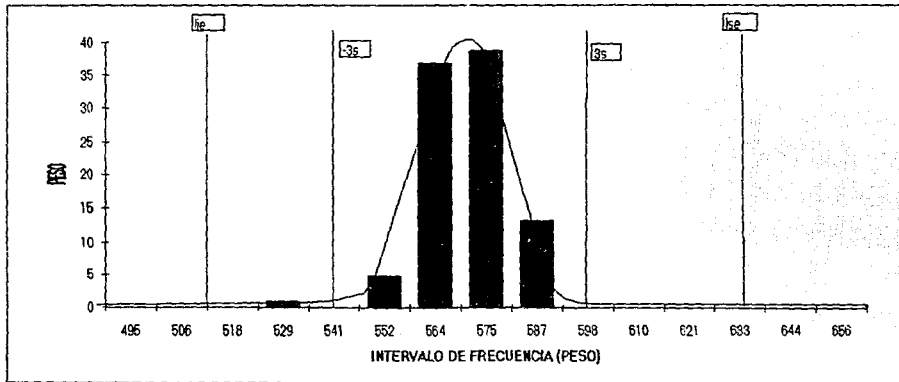
L.I.C. - LIMITE INFERIOR
 DE CONTROL

TMuestra: TAMAÑO DE
 MUESTRA

GRAFICA XIV

HISTOGRAMA DE FRECUENCIAS

LOTE E
PESO: CAPSULA LLENA

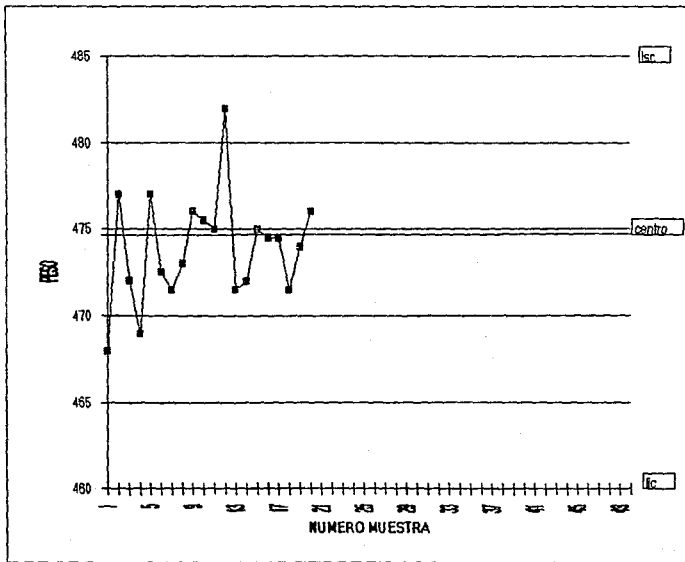


Número de Datos	100	Límite Esp. inf./sup.	517,500 / 632,500
Media	670,830	Especificación:	Dentro 100,00%
Desv. Estándar	9,930		Abajo 0,00%
Capacidad (6s)	59,581		Amba 0,00%
Capacidad (Cp = Tol / 6s)	1,930		Fuera 0,00%
Variable Z _l / lse	6,371 / 6,210	Distribución Normal	
Habilidad (Cpk = Z / 3)	1,790	lse: Límite superior de especificación	
lse: Límite inferior de especificación			

CONTROL DE VARIABLES

LOTE E

PESO CONTENIDO CAPSULA



Máximo:	482.800
Prome.:	474.500
Mínimo:	468.600
L.S.C.	488.261
Centro:	474.500
L.I.C.:	460.739
Arriba:	0
Abajo:	0
Subgrupos:	20
T.Muestra:	5

L.S.C. - LIMITE SUPERIOR
DE CONTROL

L.I.C. - LIMITE INFERIOR
DE CONTROL

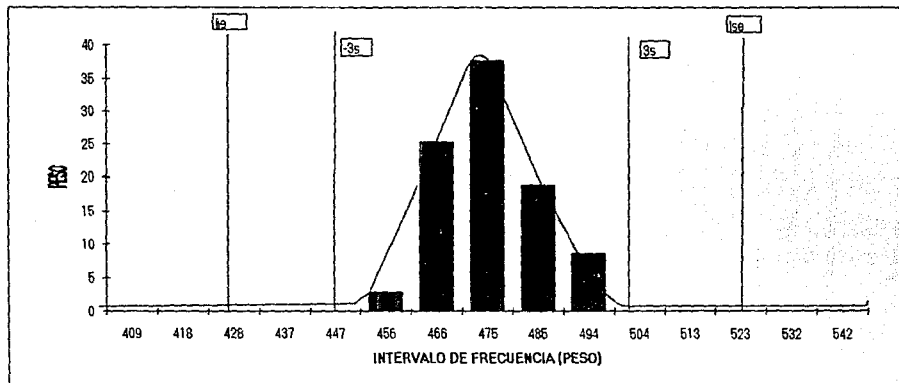
T.Muestra: TAMAÑO DE
MUESTRA

GRAFICA XVI

HISTOGRAMA DE FRECUENCIAS

LOTE E

PESO CONTENIDO CAPSULAS



53

Número de Datos	100	Límite Esp. int./sup.	427.500 / 522.500
Media	474.500	Especificación:	Dentro 100.00%
Desv. Estándar	10.062		Abajo 0.00%
Capacidad (6s)	60.372		Amba 0.00%
Capacidad (Cp = Tot/6s)	1.574		Fuera 0.00%
Variable Z lso / lso	4.671 / 4.770	Distribución Normal	
Habilidad (Cpk = Z/3)	1.557		

4.2 Discusiones.

Se realizaron diferentes formulaciones piloto a las que se les sometió a una serie de criterios de aceptación, los cuales fueron para el granulado; fluidez y densidad aparente y para el encapsulado; valoración del principio activo, disolución, habilidad real y potencial en cápsula llena y contenido de la misma.

Al analizar el granulado del lote A se observó que los valores de fluidez y densidad aparente fueron de 9.10 segundos y 0.8 g/ml respectivamente siendo los valores de aceptación de 5-7 segundos y 0.5-0.6 g/ml respectivamente, por lo cual se ve claramente que no aprueba los criterios de aceptación para el granulado y por consiguiente se rechaza el lote y no se continua con su encapsulado.

El granulado del lote B presentó valores de fluidez y densidad aparente de 6 segundos y 0.55 g/ml respectivamente, al observar los criterios de aceptación se comprueba que sí cumple con los criterios establecidos para el granulado, por lo cual se procedió a su encapsulado y a este se le realizaron las pruebas de valoración del principio activo, disolución, habilidad real y potencial en cápsula llena y contenido de la misma, y comparando estos resultados (tabla III), con los valores de los criterios de aceptación (400 mg \pm 10% por cápsula, al menos 50% disuelto en 30 min, al menos 1.0 para 6σ y \geq 1.0 para 6σ respectivamente), se puede observar claramente que las pruebas de habilidad potencial y real para cápsula llena y contenido de la misma no cumplen con

las especificaciones para el criterio de aceptación, por lo cual se rechaza el lote.

Al realizar las pruebas al granulado del lote C se obtuvieron los valores de 6.19 segundos y 0.50 g/ml para fluidez y densidad aparente respectivamente y comparándolos con los criterios de aceptación se observa que sí cumplen con lo especificado. Al efectuar las pruebas al encapsulado de este lote se obtuvieron los valores de 374.20 mg, 99.3%, 1.421, 1.230, 1.176 y 1.102 para valoración del principio activo, disolución, habilidad real y potencial en cápsula llena y contenido de la misma respectivamente, lo cual indica que el lote si se acepta puesto que cumple con lo especificado en los criterios de aceptación.

De los tres lotes piloto preparados se observa que la formulación que cumple con los criterios de aceptación es la formulación C, lo que indica que la proporción en los excipientes es la óptima para su fabricación.

Una vez realizado el estudio de la formulación que cubre los criterios de aceptación, se procedió a probar su repetibilidad, para lo cual se realizaron los lotes piloto D y E tomando como base la formulación de C, a estos se les efectuaron las pruebas respectivas en el granulado y encapsulado cuyos resultados se muestran en la tabla III, donde se puede observar claramente que si cubren las especificaciones de los criterios de aceptación y por consiguiente se comprueba que la formulación C si es reproducible.

CAPITULO V

CONCLUSIONES

En el diseño de nuevas formulaciones las proporciones en que se encuentren los excipientes guardan una relación directa con los valores de fluidez y densidad aparente del granulado.

La fluidez del granulado afecta las operaciones de encapsulado, cuando es baja la cantidad de polvo en la cápsula es menor y en el caso de una fluidez excesiva es mayor la cantidad del mismo, provocando como consecuencia una variación de peso.

Una nueva formulación debe de ser evaluada por medio de análisis físicos y químicos para poder comprobar su reproducibilidad y de esta manera tener confiabilidad en la misma.

El control estadístico en proceso es una herramienta confiable para la aceptación de nuevas formulaciones farmacéuticas en función de la variación de peso en cápsula llena y contenido.

La disolución y cuantificación del principio activo son parámetros que se deben estudiar en las nuevas formulaciones de cápsulas ya que de estas depende la biodisponibilidad del medicamento.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- ANSI/ASQC A1 American National Standard. Definiciones, Símbolos y Tablas para Gráficas de Control, (1978).
- 2.- ANSI/ASQC A1. American National Standard. Formas, Símbolos y Definiciones para el Muestreo de Aceptación, (1978).
- 3.- Bowker, A. H. y Lieberman, G. J. ENGINEERING STATISTICS. Prentice Hall, Inc., Englewood Cliffs, USA, (1972)
- 4.- FARMACOPEA NACIONAL DE LOS ESTADOS UNIDOS MEXICANOS, 5o. edición. México, (1988)
- 5.- USP XXII, Printed by Marck Printing Co. USA, (1990)
- 6.- Flieger, K. Desarrollo de un nuevo medicamento. parte 2/2 FDA Consumer, 21 (9): p. 11-15, Nov. (1987)
- 7.- Grant, L. E. y Leavenworth, R. S. STATISTICAL QUALITY CONTROL. McGraw-Hill, USA, (1980)
- 8.- Hayes, Glenn E. y Romig, Harry G. MODERN QUALITY CONTROL- Bruce. U.S.A., (1977)
- 9.- Helman J.; FARMACOTECNIA TEÓRICA Y PRÁCTICA, Tomo VII, Segunda edición Compañía Editorial Continental, S.A. Buenos Aires, Argentina, (1982)
- 10.- Jones, B. E. Formulación de Medicamentos Administrados en Cápsula de Gelatina Dura. Pharm. Tech., 9 (9), p. 106-110, Sept. (1985)
- 11.- Jones, B. E. Mejoras en la producción de cápsulas de gelatina Manuf. Chem, 58 (1), p. 277-280, Ene. (1987)
- 12.- Jones, T. M. Excipientes en las propiedades de tabletas y cápsulas. Drug and Cosmetic Ind, 124 (3), p. 40-46, Marzo (1979)

- 13.- Lockhart, R.A., O'Reilly, F. J. y Stephens, M. A. Tests of Fit Based on Normalized Spacings. The Journal of Royal Statistical Society. Series B (Methodological), 48 (3), p. 344-352, Ene. (1986)
- 14.- Pfeifer, W., et al. Control en el llenado automático de cápsulas Drugs Made Ger., 32 (3), p. 115-121, Jul-Sep (1984)
- 15.- Teague, P. Consideraciones en la selección de equipo para llenado de cápsulas. Mtg. Chemist, Aer. Now., 48 (7), p. 28-30, Julio (1977)
- 16.- Young, F. E. Desarrollo de un nuevo medicamento parte 1/2 FDA consumer, 21 (9), p. 11-15, Nov. (1987)