



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA



EXAMENES PROFESIONALES FACULTAD DE QUIMICA

PROPUESTA DE VALIDACION DEL PROCESO DE MANUFACTURA DE TABLETAS RECUBIERTAS POR FILM COATING PARA UN ANTIBIOTICO B-LACTAMICO.

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE: QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO PRESENTA: CESAR GAYTAN PAREDES





Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

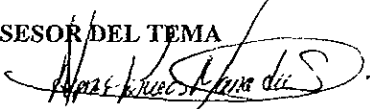
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

## JURADO ASIGNADO

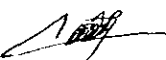
PRESIDENTE	Prof. Norma Trinidad González Monzón
VOCAL	Prof. Ma. Socorro Alpizar Ramos
SECRETARIO	Prof. Ana Ingrid Keller Wurtz
1er SUPLENTE	Prof. Samuel Enoch Estrada Soto
2' SUPLENTE	Prof. Ernestina Hernández García

Esta tesis se desarrolló en los Laboratorios Farmacéuticos de Smithkline Beecham

ASESOR DEL TEMA

  
Prof. Ma. Socorro Alpizar Ramos

SUSTENTANTE

César Gaytán Paredes 

## AGRADECIMIENTOS

A Dios y a mi madre por haberme dado la oportunidad de vivir,  
 gracias a ti madre llegué a alcanzar esta meta,  
 por tu lucha incansable, tu buen ejemplo, educación  
 y dedicación para con nosotros a lo largo de tu vida.

A mis grandes hermanos: Gabriela, Leopoldo, Susana,  
 Martín, Adriana, Jorge Alberto, Mario y Alejandro;  
 gracias por todo el apoyo que me han manifestado  
 en su conjunto y de manera personal, estoy agradecido  
 porque son para mí un ejemplo a seguir, son mi admiración  
 y tenacidad por la vida, saben que esto lo logré por  
 ustedes, de antemano gracias de todo corazón. Y claro  
 también a Don Rafay y a mi tía Consuelo.

A Norma Angélica, por ser una persona especial para mí,  
 y que juntos hemos creado nuestro futuro.

A los amigos de toda la carrera, Antonio, Ivan, Net,  
 Luis Ramón, Rivelino, Baldomero, Alejandro, Leo,  
 Alfredo, Eduardo, Héctor, Jesús, Alvaro  
 Frausto, Sandín, Aldo, Weto, Mao, ... y demás;  
 que he convivido muy buenas situaciones y que  
 ésta amistad perdure para siempre.

A mi maestra y asesora Socorro Alpizar  
 por sus enseñanzas, alegría y buena disposición  
 para la realización de este trabajo.

## INDICE

INTRODUCCIÓN	1
OBJETIVOS	2
HIPÓTESIS	3
ANTECEDENTES	4
PROTOCOLO DE VALIDACIÓN	24
PARTE EXPERIMENTAL	34
RESULTADOS	42
ANÁLISIS	72
CONCLUSIONES	75
BIBLIOGRAFÍA	76

## INTRODUCCIÓN

El presente trabajo muestra una propuesta para la validación del proceso de manufactura de tabletas recubiertas para un antibiótico Beta-Lactámico.

La validación de un proceso de manufactura significa comprobar a través de procedimiento formal y documentado que en condiciones preestablecidas y con todos los parámetros significativos bajo control se obtiene un producto de calidad que cumple con normas oficiales y del fabricante.

La validación prospectiva incluye la calificación de la instalación, equipos, materias primas, proceso de manufactura, sistemas críticos y el análisis de materia prima, producto a granel y producto final (producto terminado).

## OBJETIVOS

### 1. -OBJETIVO GENERAL

Determinar experimentalmente si el proceso de fabricación de tabletas recubiertas de un antibiótico Beta-Lactámico se comporta consistentemente y cumple con la normalización nacional vigente y la normalización del fabricante.

### 2. - OBJETIVO ESPECÍFICO

Evaluar y determinar si las áreas, equipos, sistemas y personal se encuentran calificados, y si la documentación es la correcta para la fabricación del producto.

Determinar las condiciones adecuadas para proceso de fabricación.

Validar el proceso de fabricación para determinar si se tiene un proceso confiable, controlado y reproducible de lote a lote, que cumpla con las Buenas Prácticas de Fabricación y que garantice que el producto cumpla con los requisitos de calidad establecidos.

## **HIPÓTESIS**

Para realizar la validación de un proceso de fabricación se requiere de la participación de los diferentes departamentos involucrados y es necesario que las etapas previas estén completadas con efectividad como es la calificación de áreas, equipos, sistemas, personal, documentación, control estadístico de calidad, control analítico; obteniéndose un producto confiable, controlado y reproducible.



## ANTECEDENTES

El objetivo de la Industria Farmacéutica es elaborar productos que cumplan con las especificaciones de calidad establecidas. Anteriormente esto era asegurado por la evaluación de muestras de producto terminado que eran muestreadas al azar durante el proceso de fabricación por el Departamento de Control de Calidad.

En la actualidad esto es diferente, pues el intercambio a nivel mundial, el desarrollo de la tecnología así como de técnicas más avanzadas nos dan la posibilidad de ser más eficientes en las determinaciones y de llevar un control más estricto de las variables que afectan el proceso de manufactura.

El objetivo de la validación de un proceso de manufactura es que se conozcan todas las etapas y que se controlen, de tal manera, que se tenga la confianza de que las variables que afectan la calidad, eficacia y seguridad de los medicamentos, se mantienen controladas y el producto terminado cumple constantemente con todas las especificaciones de efectividad, seguridad y confiabilidad.

Existen tres objetivos principales del porqué la industria farmacéutica desea que sus procesos sean validados:

a) **Cumplir con normas y reglamentaciones oficiales.** La Norma Oficial Mexicana (NOM)-059-SSA1-1993“ Buenas prácticas de fabricación de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos” ha publicado un apartado en la que menciona que los procesos de producción deben ser validados en base a protocolos que tomen en cuenta aspectos de áreas, equipos, personal, materias primas y sistemas generales (10).

b) **Tener la seguridad de la calidad del producto.** Sin la evidencia documental resultado de la validación de proceso, no se esta con la certeza que el proceso esta bien entendido y controlado, no será posible confiar en la calidad del producto farmacéutico. Las Buenas

Prácticas de Fabricación y la validación de proceso, son dos herramientas que se complementan para obtener garantía de calidad en los medicamentos. (5)

c) **Reducción de costos.** Un proceso validado es un proceso más eficiente, que produce menos reprocesos, rechazos y pérdidas, incrementando productividad y competitividad. Una validación en proceso es asegurar la calidad a un bajo costo. Debido al interés puesto por la industria sobre la garantía de calidad y las mejoras de la productividad, la validación de proceso es una parte esencial de un programa de garantía de calidad y fundamental para conseguir una eficiente operación de producción. (5)

Otros beneficios que se obtienen de la validación de proceso son: sistemas de trabajo organizados, interrelación departamento y personas, trabajo orientado hacia objetivos claros, desarrollo de la compañía, desarrollo de personal y buena administración de proyectos.

La Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-1993 Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos define a la validación como:

Es la evidencia documentada que demuestra que a través de un proceso específico se obtiene un producto que cumple consistentemente con las especificaciones y atributos de calidad establecidos. (10)

**Buenas Prácticas de Fabricación/Manufactura:** Conjunto de procedimientos y normas destinadas a garantizar en todo momento la producción uniforme de lotes de medicamentos que satisfagan las normas de identidad, actividad, pureza, etc.

Validación Prospectiva: Consiste en comprobar de manera documentada que a través de un proceso predeterminado, se obtienen productos con la calidad diseñada, de manera consistente de lote a lote. El proceso se desarrolla emitiendo un protocolo para ejecutar la evaluación durante el proceso y evaluando físicamente el comportamiento de todos los elementos involucrados en la validación (personal, equipos, áreas, instrumentos, proceso y documentación).

Calificación: Es la evaluación de las características de los elementos del proceso (personal, equipos, áreas, servicios).

Por su parte FDA (Food and Drug Administration) la define como: Programa documentado que prevé con un alto grado de seguridad que un proceso específico podrá producir en forma homogénea y repetida un producto que cumple con las especificaciones y atributos de calidad predeterminados.

Otro organismo internacional la FIP (Federation Internationale Pharmaceutique) nos indica que validación comprende la revisión de las instalaciones y de las etapas esenciales de trabajo en el desarrollo y producción, con el objeto de asegurar que los productos farmacéuticos sean elaborados con seguridad y puedan ser reproducidos con la calidad deseada si se observan los métodos establecidos de producción y control.

Para CIPAM ( Comisión Interinstitucional de Prácticas Adecuadas de Manufactura) La validación es el método científico que proporciona la evidencia documental para demostrar la confiabilidad, reproducibilidad y efectividad de cualquier operación o proceso que se encuentre bajo control.

Ningún método de validación de procesos es apropiado para todas las situaciones, sin embargo, dependiendo de las circunstancias en que se lleve a cabo la validación, éstas se clasifican en: (1)

- a) Validación prospectiva
- b) Validación retrospectiva
- c) Validación concurrente
- d) Revalidación

### **VALIDACIÓN PROSPECTIVA**

Consiste en establecer mediante un protocolo experimental la evidencia documentada de que un proceso determinado, produce productos con la calidad establecida el diseñado. Se realiza basándose en un protocolo de validación planeado.

Para poder realizar la validación prospectiva son necesarios tres lotes consecutivos a escala de producción para demostrar la consistencia y confiabilidad en los resultados.

#### **Requisitos para poder efectuarla:**

- Trabajo previo de Buenas Prácticas de Fabricación
- Programa de calificación de áreas, equipos, personal y sistemas
- Programa de calibración y mantenimiento continuo
- Datos previos del escalamiento del producto indicando parámetros críticos, tiempo de mezclado, secado, etc.
- Información suficiente y confiable de registros de producción y controles en proceso
- Procedimientos de toma de muestra de los diferentes puntos de muestreo indicando a que tiempos se debe muestrear
- Resultados analíticos del producto dentro de especificaciones y uniformidad por lo menos de tres lotes
- Uso del mismo proceso, equipo y materiales durante un periodo de más de un año
- Conservar muestras de retención y resultados de estabilidad en el mercado
- Que sus métodos analíticos se encuentren validados
- Tener un sistema que asegure la revalidación periódica

## **VALIDACION RETROSPECTIVA**

Es la evidencia documentada, basada en los datos acumulados de producción y análisis de control de que un producto ya en distribución esta siendo fabricado con calidad establecida. Para aplicar la validación retrospectiva se requiere de un proceso muy estable.

El objetivo es demostrar que el proceso de manufactura se ha realizado satisfactoriamente y consistente durante el transcurso del tiempo y por lo tanto si no tiene cambios en el proceso mantendrá el producto la misma calidad en el futuro.

Para aplicar la validación retrospectiva se requiere de un proceso muy estable, tener una fabricación del producto frecuente, la utilización de 8-10 lotes de producto para realizar la validación.

## **VALIDACIÓN CONCURRENTENTE**

Evidencia documentada de que determinado sistema hace lo que tiene el propósito de hacer, basado en la información durante la actual implementación del proceso. Es un caso particular en donde los lotes son pocos o distantes, en este caso se realiza un muestreo extenso en cada lote hasta obtener suficientes datos para demostrar la confiabilidad del proceso.

## **REVALIDACIÓN**

Se desarrolla en procesos ya validados donde se ha efectuado una modificación, es decir, es la repetición del proceso de validación.

### **Cambios que ameritan revalidación:**

- Cambio en el proveedor de materia prima crítica (principio activo)
- Cambio de equipo o modificación significativa del equipo original
- Nuevo equipo y/o instalaciones
- Cambios en atributos o especificaciones del producto
- Cambios de formulación

## ELEMENTOS EN LA VALIDACION

- a) Proveedores
- b) Servicios
- c) Instalaciones
- d) Equipos
- e) Métodos Analíticos
- f) Instrumentos
- g) Documentación
- h) Personal
- i) Auditorías

## ETAPAS DE LA VALIDACIÓN

1. **Calificación de diseño:** Proceso a través del cual se definen las especificaciones que requiere cumplir una instalación, operación o equipo para obtener un producto final con las características establecidas por el cliente(usuario).
2. **Calificación de instalación:** Proceso a través del cual se compara la situación real de la instalación o equipo contra lo definido como condición óptima en la calificación de diseño y lo indicado por el fabricante.
3. **Calificación de operación:** Proceso a través del cual se evalúa si los elementos de operación de un equipo o sistema funcionan de una manera satisfactoria. Es en esta fase donde se definen los intervalos óptimos para el desarrollo de cualquier operación.
4. **Calificación de funcionamiento o desempeño:** Proceso a través del cual se evalúa el funcionamiento global del proceso con la finalidad de determinar su capacidad, estabilidad y reproducibilidad bajo condiciones ya controladas.

Los procesos deben ser validados en base a protocolos que tomen en cuenta los aspectos de personal, áreas, materias primas, equipos y sistemas generales

**Protocolo de validación:** Documento de un plan prospectivo experimental, que cuando es llevado a cabo es orientado a producir evidencia documentada de que un proceso o sistema ha sido validado.

#### **Elementos de un Protocolo de Validación:**

- ❖ Objetivo
- ❖ Antecedentes
- ❖ Prerrequisitos (anexos de calificación de equipos)
- ❖ Frecuencia y condiciones de revalidación
- ❖ Responsables y aprobaciones
- ❖ Procedimiento detallado de fabricación (diagrama de flujo)
- ❖ Control de condiciones de operaciones críticas, retándolas cuando sea posible bajo un diseño experimental adecuado
- ❖ Descripción de pruebas selectivas de insumos, producto en proceso, producto terminado, y de sus especificaciones o valores esperados
- ❖ Indicación de métodos de muestreo, inspección y análisis en cada etapa
- ❖ Criterios de aceptación
- ❖ Gráficas de control para proceso
- ❖ Formato de reporte
- ❖ Bibliografía
- ❖ Anexos

#### **REPORTE DE VALIDACIÓN**

- Una copia de los resultados colectados
- Análisis de dichos resultados
- Gráficas de resultados
- Conclusiones y recomendaciones

## **VENTAJAS DE LA VALIDACIÓN DE PROCESOS**

La validación del proceso total prevé ventajas en costos, calidad, y cumplimiento de regulaciones. Las ventajas que da una validación de proceso son:

- Optimiza el proceso, para conseguir la máxima eficiencia manteniendo la calidad.
- Determina las variables particulares del mismo, marca límites para estas variables y establece los controles de proceso adecuados.
- Es un sistema documentado que da una alta seguridad, de que un proceso dado, producirá en forma consistente un producto que cumple con las especificaciones y atributos de calidad previamente establecidos.
- El valor de la validación, es el beneficio que se obtiene en costos de calidad, en prevención de fallas y evaluación. Para mejorar el proceso y que la validación sea efectiva, éste deberá estudiarse muy a fondo para encontrar la optimización y que sea tan útil como sea posible, al mínimo costo.
- Mejora en las especificaciones para producto y componentes como resultado de cuestionar y desafiar las especificaciones mismas.

## **LIMITACIONES DE LA VALIDACION DE PROCESOS**

Existen desventajas que limitan una validación en proceso y que son significativas si no se toman en cuenta algunas de estas son: Personal, el operador debe estar entrenado y capacitado para que siga las instrucciones de los procedimientos, tal cual, y realice su trabajo sin errores. La tecnología inadecuada, costos, imposibilidad de instalaciones y equipos así como las deficiencias de los supervisores y jefes, son las más significativas.



## ORGANIZACIÓN DE LA VALIDACIÓN

La validación prospectiva necesita de una adecuada organización donde se definan responsabilidades. Para programar un proyecto de validación es necesario del apoyo de la alta dirección. La organización de la validación dependerá en la formación técnica del personal y áreas involucradas. Los departamentos involucrados comúnmente son:

- a) Dirección General
- b) Producción
- c) Control de Calidad
- d) Validación
- e) Ingeniería y mantenimiento
- f) Desarrollo
- g) Documentación
- h) Compras
- i) Planeación

Todos estos departamentos tendrán su responsabilidad con respecto a la validación y definirán la estrategia más conveniente en cuanto a prioridades y secuencia de trabajo.

## CERTIFICACIÓN DE LA VALIDACIÓN

*Al hablar de validación aparece el término de certificación. La certificación representa la aceptación por escrito y firmada por el nivel gerencial adecuado, de que los componentes del plan de validación han sido cumplidos.*

El proceso que existe, cumple satisfactoriamente con los requerimientos mínimos establecidos por normas oficiales y del fabricante, que garantiza la reproducibilidad y efectividad de la operación.

El objetivo de una certificación a un proceso de fabricación, es el asegurar la obtención de un producto aceptable en forma continua.

Así una certificación no debe incluir únicamente aquellos requerimientos específicos asociados con un proceso o equipo en particular, sino todos los sistemas y controles, incluyendo la auditoría, que aseguran la continuidad de la calidad del producto. (5)

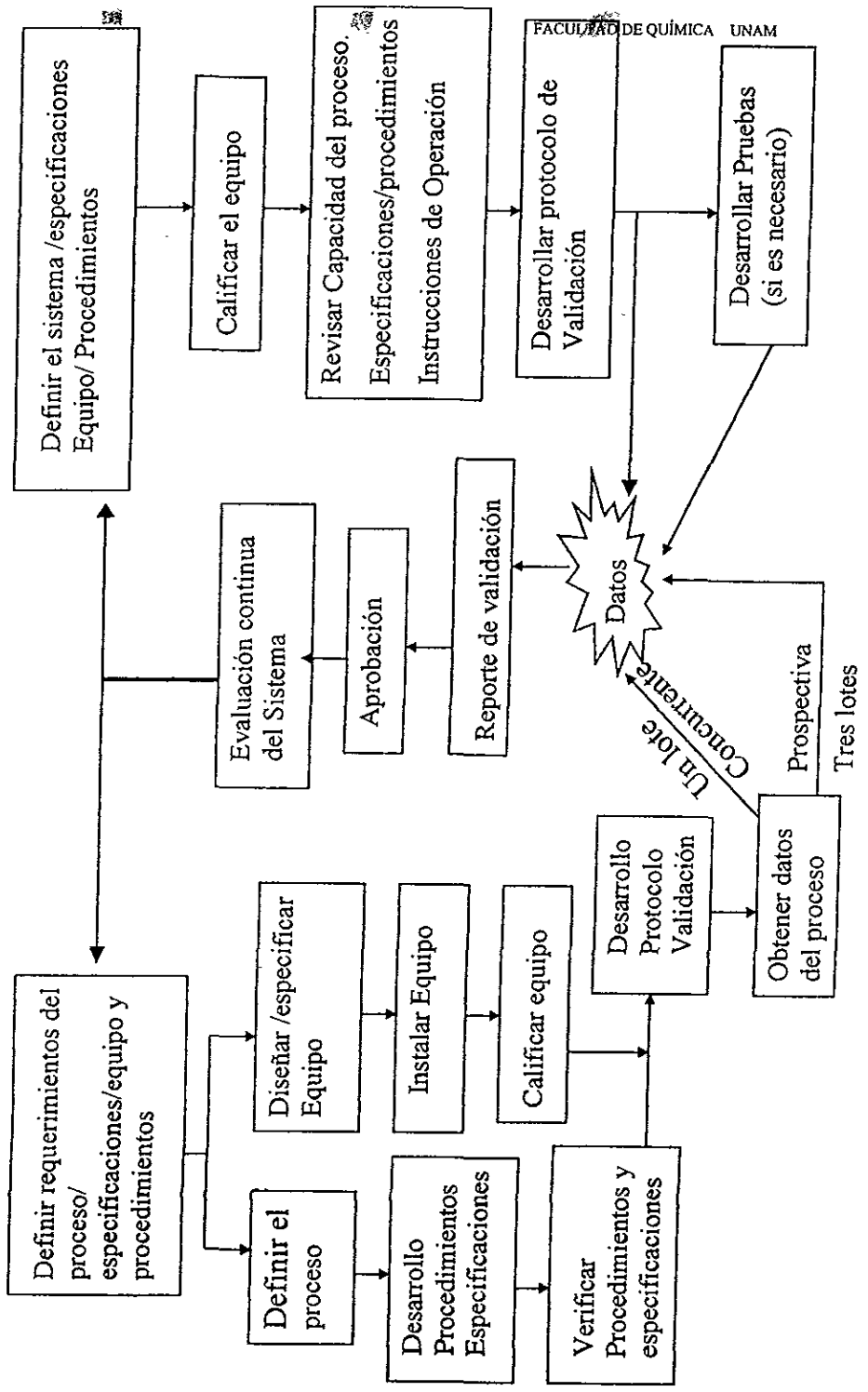
PROCESO-PRODUCTO  
NUEVO/REVISADO

CICLO DE VIDA

PROCESO-PRODUCTO  
EXISTENTE

PROSPECTIVA/CONCURRENTE

RETROSPECTIVA



## CARACTERÍSTICAS DE POLVOS, TABLETAS Y GRAGEAS

### GRANULADO

Las tabletas presentan con frecuencia problemas de variación de peso derivados de las características físicas del granulado.

La variación excesiva de peso es el resultado de anomalías en las propiedades de los granulados, tales como ángulo de reposo, velocidad de flujo, distribución de tamaño de partícula, densidad real y aparente y la humedad que contiene el granel, estas se presentan de manera aislada o de manera conjunta, produciendo los resultados negativos antes mencionados. También puede influir factores externos como la humedad relativa .

Tomando en cuenta lo anterior, es necesario someter dichos parámetros a un estricto control, dentro de los límites precisos, con el objeto de mantener la variación de peso dentro de los límites aceptables.

#### Caracterización reológica

a) **Ángulo 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 granel con el plano horizontal con el cual se apoya. Si a una cantidad de granel se le agrega mayor cantidad del mismo, éste se deslizará descendiendo por los lados hasta la fuerza de rozamiento mutuo de las partículas que forman una superficie con un ángulo se equilibren con la fuerza gravitatoria.

La tangente del ángulo de reposo es igual al coeficiente de rozamiento existente entre las partículas, por lo tanto, cuanto más toscas y más irregulares sean las superficies de las partículas, mayor será el ángulo de reposo.

La determinación práctica se hará midiendo el ángulo que forma un montículo de polvo al levantar el cilindro que lo contiene.

$$\text{InvTg} = h/r$$

b) **Velocidad de flujo:** Es la cantidad de polvo que fluye a través de un orificio dado por unidad de tiempo, generalmente se expresa como g/min.

c) **Distribución de tamaño de partícula:** Consiste de varias mallas con diferentes tamaños de abertura. Es procedimiento mecánico de sacudidas de una muestra a través de una serie sucesiva de pequeñas mallas y el pesado de cada porción retenida en cada tamiz. El tipo de movimiento influye en el tamizado, el movimiento vibratorio seguido de golpeteo es más eficiente.

En un análisis de tamaño por medio de tamices, el tipo de movimiento y tiempo de tamizado debe estandarizarse.

El tamaño de las partículas para la muestra retenida es arbitraria, pero por convención el tamaño de las partículas retenidas es de la siguiente forma, por ejemplo un polvo que pasa a través de malla 30 y es retenido sobre malla 40, el tamaño asignado es 30/40.

d) **Densidad compactada del polvo:** Es la relación que existe entre el peso del polvo y el volumen que ocupa el mismo, después de haber eliminado el aire.

e) **Densidad aparente del polvo:** Es la relación que existe entre el peso del polvo y el peso que ocupa el mismo, sin haber eliminado el aire.

f) **Contenido de humedad:** Algunos principios activos son sensibles a la humedad y debido a ello pierden potencia. Y por otra los materiales granulares fluyen con dificultad y tienden a empastarse cuando el contenido de humedad es alto.

g) **Índice de compresibilidad:** Es la relación matemática entre la densidad aparente y la densidad compactada, que indica el grado de acomodamiento entre las partículas.

## **TABLETAS**

**Definición:** Son formas farmacéuticas sólidas de dosificación unitaria, preparadas mediante moldeo o compresión, que contienen principios activos y excipientes. (3)

### **GENERALIDADES**

Las tabletas se fabrican en diferentes formas: redondas, y entre ellas planas, cóncavas profundas, en forma de triángulo, ovaladas, en forma de cápsulas y en general, pueden tomar cualquier forma.

Estas pueden ser bisectadas, coloreadas, revestidas en diferentes colores, para ser disgregadas en el estómago o en diferentes secciones del intestino; para disolverse debajo de la lengua, o ser masticadas y otras para disolverse en la vagina, disolverse en el agua para aplicación tópica, tabletas estériles para soluciones parenterales y para implantación debajo de la piel. Por lo tanto, la tableta es la forma farmacéutica de mayor diversificación. (3,4,6,7,8).

### **COMPOSICIÓN GENERAL**

Las tabletas son formadas por compresión de principios activos en polvo, cristales o gránulos, los cuales se han combinado con materiales inertes o excipientes.

#### **TABLETAS**

a) Fármaco

b) Excipientes: Diluyente, aglutinante, desintegrante, lubricante, antiadherente, deslizante, colorante, saborizante.

**Fármaco:** Toda sustancia natural, sintética o biotecnológica que tenga alguna actividad farmacológica y que se identifique por sus propiedades físicas, químicas o acciones biológicas, que no se presente en forma farmacéutica y que reúna condiciones para ser empleada como medicamento o ingrediente en un medicamento.

**Excipiente:** Sustancia que, en las concentraciones presentes en una forma farmacéutica no tiene actividad farmacológica, se emplea a fin de dotar a dicha forma farmacéutica de características que aseguren la estabilidad, biodisponibilidad, aceptabilidad y facilidad de administración de uno o más principios activos. En la medida en que los excipientes afectan la liberación del principio activo, ellos pueden afectar la actividad farmacológica del producto medicamentoso a través de cambios en su biodisponibilidad.

No todos estos ingredientes se usarán para hacer una tableta; los tres últimos son opcionales y los demás dependerán de las características físico-químicas del fármaco y de los excipientes usados, puesto que algunos cumplen con varias funciones.

Las tabletas continúan siendo la forma farmacéutica más popular por las ventajas que ofrecen al fabricante y al paciente:

**Ventajas al fabricante:**

- Sencillez en su manufactura
- Estabilidad y fácil manejo
- Fácil para transportar y vender
- Susceptibles de fabricación a gran escala con rapidez
- Costo de fabricación relativamente bajo.
- 

**Ventajas al paciente:**

- Exactitud de dosis
- Facilidad de administración
- Facilidad de transporte

**Desventajas:**

- No pueden administrarse a pacientes: inconscientes, bebés, ancianos y aquellos que sufren trastornos gástricos.
- Algunos principios activos pueden presentar problemas de biodisponibilidad.
- Fármacos líquidos con dificultad pueden ser presentados en forma de tabletas.
- Fármacos que tienen una dosis alta o muy pequeña se dificulta la uniformidad o la compresión.
- Fármacos higroscópicos presentan dificultad en la preparación como tabletas.

**CARACTERÍSTICAS DE LAS TABLETAS**

- Las tabletas deben ser fuertes para resistir golpes y la abrasión que sufrirán durante la manufactura, empaque, envío y uso. Esta característica es medida por dos pruebas, dureza y friabilidad.
- El contenido del fármaco y del peso de la tableta debe ser uniforme. Esto es medido por la determinación de variación de peso y contenido.
- El contenido del fármaco debe estar disponible, para verificar esto realizamos la determinación del % disolución y el tiempo de desintegración.
- Las tabletas deben ser elegantes, para evaluar esto consideramos aspectos como su color, dimensiones, la presencia de logos y variedad de formas.
- Las tabletas deben de mantenerse estables.



## ASPECTOS QUE DEBEMOS DE CONSIDERAR AL FORMULAR UNA TABLETA

- Dosis o cantidad del principio activo.
- Estabilidad del principio activo.
- Solubilidad del principio activo.
- Densidad real del principio activo.
- Compresibilidad del principio activo.
- Selección de excipientes.
- Método de granulación.
- Caracterización de la granulación.
- Capacidad, dimensiones y tipo de tableteadora por emplear.
- Condiciones ambientales (humedad relativa y temperatura).
- Estabilidad final del producto.
- Biodisponibilidad del principio activo.

## MÉTODOS DE FABRICACIÓN DE TABLETAS

Para obtener tabletas de calidad es indispensable contar con un granulado que cumpla con las siguientes características:

- Buena fluidez y lubricación.
- Presentar suficiente resistencia mecánica y adecuada compresibilidad.
- Debe desintegrarse de acuerdo a la especificación de diseño de la tableta.
- Presentar un grado de dispersión de tamaño de gránulo lo más estrecho posible y no contener más del 10% de polvo libre.

Considerando estas características contamos con tres métodos para fabricación de tabletas comprimidas:

a) **Granulación vía húmeda:** Es el proceso más tradicional y más usado por las industrias farmacéuticas para la fabricación de tabletas; éste método presenta el inconveniente de involucrar muchas etapas y materiales pero permite la manipulación de sustancias que no son adecuadas para compresión directa. Es el método convencional para transformar polvos en gránulos confiriendo propiedades de flujo y cohesividad a los materiales con el fin de comprimirlos.

b) **Compresión directa:** Es el proceso por el cual las tabletas se obtienen al comprimir directamente, *sin tratamiento previo, mezclas del fármaco y excipientes tales como diluyentes, desintegrantes y lubricantes.*

c) **Granulación vía seca:** Se emplea cuando los fármacos poseen suficientes características de compresibilidad, así como cuando son sensibles al proceso de secado y al empleo de solventes.

Los gránulos se pueden obtener mediante precompresión de los polvos en la propia tableteadora con unas matrices de gran tamaño (medallones) y punzones planos a una presión superior a la que van a fabricar las tabletas para evitar destruir el ganulado obtenido, posteriormente los medallones son molidos y granulados en seco, la reducción del tamaño de los gránulos es por molienda gruesa utilizando molinos de martillo con malla del tamaño que se requiera.

Otro método de obtener gránulos es mediante la compactación de los polvos mediante el uso de compactadores que presan los polvos entre dos rodillos giratorios en sentido inverso, el polvo obligado a pasar entre los cilindros sale como una placa más o menos dura que son granuladas en seco.

En resumen el proceso involucra: Surtido de materias primas, tamizado, mezclado, precompresión, molienda, tamizado y compresión.

#### Ventajas de la granulación vía seca

- No se requiere de soluciones aglutinantes.
- Pocas etapas, personal, equipo y espacio.
- Los fármacos no son expuestos a la presencia de solventes y al secado posterior.
- *Menores costos al menor empleo de excipientes, de horas hombre y equipo.*
- Ayuda a mejorar la desintegración.

#### Desventajas de la granulación vía seca

- El usar una presión de granulación demasiado alta puede prolongar el tiempo de desintegración de los gránulos.
- Se pueden mejorar escamas de gránulos en la superficie de la tableta final, estas escamas son de lenta disolución.
- El proceso tiende a obtener tabletas con mayor posibilidad de laminación, alta friabilidad y baja dureza.

### GRAGEAS

Las grageas son formas farmacéuticas sólidas recubiertas que se administran por vía oral.

En la actualidad el recubrimiento de núcleos se realiza por dos métodos: Convencional (gragea con azúcar) y el de Película fina (film coating). Este último con grandes ventajas en tiempo, presentación, facilidad de proceso y en nuestros días con bases solubles en agua lo que elimina el principal inconveniente que se tenía de él (por seguridad industrial y manejo de desechos). (8)

## VENTAJAS DE LAS GRAGEAS

- Enmascaran malos sabores y olores. Lo que implica una mayor aceptación por parte del usuario.
- Protege al (los) principio (s) activo (s)
- Previene al paciente del contacto con algún fármaco irritante que puede ser agresivo para el estómago.
- Evita incompatibilidades entre sus componentes activos.
- Permite el controlar la liberación del principio activo.
- Da al núcleo una apariencia agradable.

## PROPUESTA DE PROTOCOLO DE VALIDACIÓN

**Objetivo:** Desarrollar la metodología que permita validar el proceso de manufactura de tabletas recubiertas para un antibiótico Beta-Lactámico.

### **Fórmula:**

Antibiótico  $\beta$ -Lactámico

Ácido Clavulánico

Excipientes

**Número de lotes a validar:** 3 lotes consecutivos a nivel producción

### **Validación del proceso:**

Consiste en generar y documentar las condiciones en que se realiza cada operación o etapa del proceso, y las características de los productos intermedios y finales resultantes.

Se realiza una vez llevado a cabo la calificación y la prevalidación, no se deben realizar modificaciones a la formulación, proceso de fabricación y/o documentación.

### **Dirección de Manufactura y Diagrama de flujo**

#### **Operaciones a llevar a cabo y verificar**

- Documentación: Verificar que la Directiva de Manufactura sea igual a la del expediente maestro y tenga las modificaciones aprobadas sobre la base del reporte de prevalidación.
- Surtido de Materias Primas: Verificar que se realicen de acuerdo a las PAM'S y los procedimientos específicos.
- Áreas, equipos y personal: Verificar que la limpieza de áreas y equipos estén aprobados por control de calidad y los operadores utilicen la indumentaria adecuada.

- Procedimiento de Manufactura: Revisar que la fabricación se realice como indica la Directiva de Manufactura, siguiendo las prácticas adecuadas de manufactura. Anotar en el reporte los resultados que se piden para cada operación unitaria: Tamizado y molienda, mezclado, precompactación, mezclado final, tableteado y grageado.

Llevar acabo las acciones y verificar los parámetros seleccionados de cada etapa.

### **Resultados y análisis de resultados**

Analizar estadísticamente los resultados, elaborar tablas y gráficas con los resultados obtenidos para facilitar su interpretación.

### **Revalidación**

La revalidación se llevará acabo anualmente o antes si existe algún cambio significativo en el proceso (cambio de: proceso, materia prima, equipo, formulación, especificaciones).

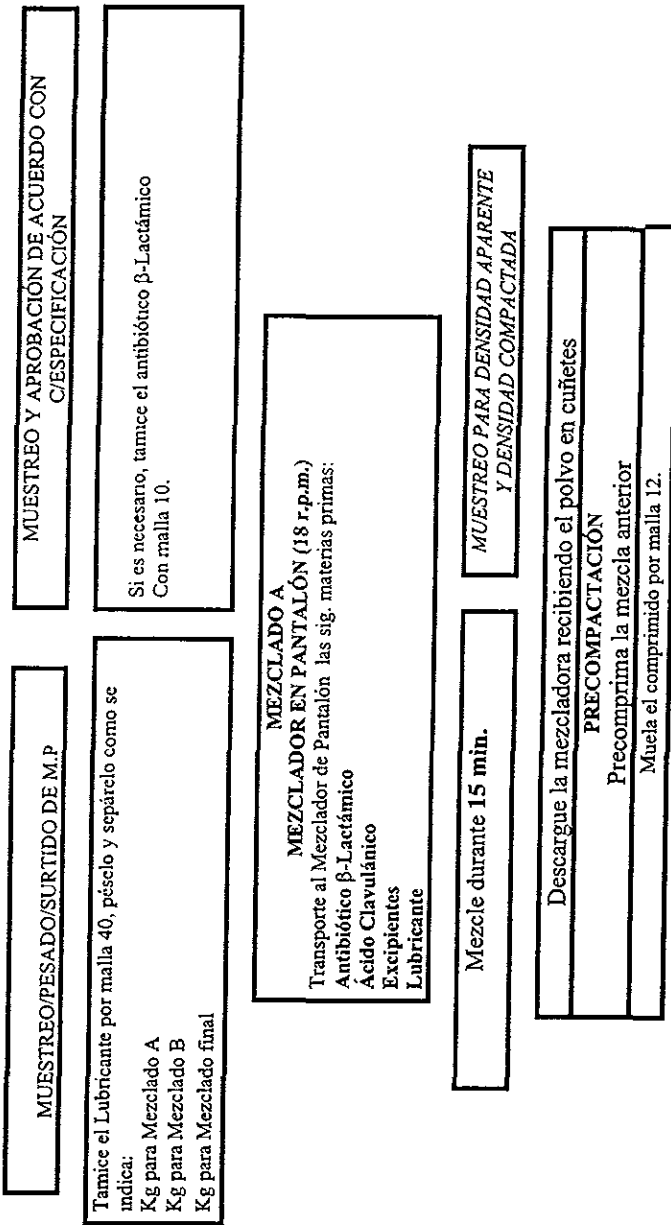
La revalidación se realizará utilizando el protocolo de validación inicial, cambiando únicamente la parte del proceso que lo requiera.

- Calificación de servicios e instalaciones
- Calificación de equipos
- Calificación de personal
- Calificación de proveedores
- Calibración de instrumentos de medición
- Métodos analíticos validados

DIAGRAMA DE FLUJO PARA LA VALIDACIÓN DEL PROCESO

MANUFACTURA

Humedad Relativa: Menor al 25 %



<b>MEZCLADO B</b> Transporte al mezclador el granulado anterior y adicione: Lubrificante Mezcle durante 5 min.	<b>DENSIDAD APARENTE</b> <b>DENSIDAD COMPACTADA</b>
<b>PRECOMPACTACIÓN</b> Precomprima nuevamente la mezcla, separando finos por malla 10 Triture el producto anterior por malla 12	
<b>PRECOMPACTACIÓN DE FINOS</b> Precomprima los finos que separó Triture el producto anterior por malla 12	
Tamice el producto anterior	
<b>MEZCLADO FINAL</b> Transporte el granulado anterior y adicione: Lubrificante	
Mezcle durante 15 min.	
<b>MUESTREO PARA ANÁLISIS REOLÓGICO</b>	<b>MUESTREO PARA VALORACIÓN QUÍMICA</b> ESPECIFICACIÓN: ACIDO CLAYULÁNICO 90-120 % ANTIBIÓTICO B-LACTÁMICO. 90-120 %
	<b>RENDIMIENTO</b> Descargue el mezclador recibiendo el polvo en cuñetes y determine



**MUESTREO PARA ANÁLISIS FÍSICOQUÍMICO**

**ESPECIFICACIONES:**  
**IDENTIFICACIÓN: POSITIVA**  
**HUMEDAD (KF): MÁXIMO 10.0 %**  
**POLVO GRANUL: SATISFACE**  
**VALORACIÓN QUÍMICA: ÁCIDO CLAVULÁNICO: 90-120 %**  
**ANTIBIÓTICO  $\beta$ -LACTÁMICO: 90-120 %**  
**VALORACIÓN MICROBIOLÓGICA: ANTIBIÓTICO  $\beta$ -LACTÁMICO: 90-120 %**

<b>CONTROL EN PROCESO:</b> <b>PESO TEÓRICO: 1.050g<math>\pm</math>5% (1.018-1.081g).</b> <b>DESINTEGRACIÓN: NO MÁS DE 30 MIN.</b> <b>DUREZA: <math>\geq</math>14 Kp</b> <b>FRIABILIDAD : MÁXIMO 0.5%</b> <b>CPK<math>\geq</math>1.33</b>	<b>TABLETEADO</b> Ajuste la máquina para obtener núcleos con las características especificadas	<b>VALIDACION</b> MUESTREO PARA U. DE CONTENIDO
---	---	--

Verifique que todas las condiciones se cumplan y realizar tableteado

Descargue los núcleos y determine **RENDIMIENTO**

**MUESTREO PARA ANÁLISIS FÍSICOQUÍMICO DE NÚCLEOS**

**ESPECIFICACIONES:**  
**HUMEDAD (KF): MÁXIMO 10.0 %**  
**DUREZA: = 14 KP**  
**FRIABILIDAD: MÁXIMO 0.5 %**  
**DESINTEGRACIÓN: MÁXIMO 30 min.**  
**VARIACIÓN DE PESO: 1.05 g  $\pm$  3 %**  
**U. DE CONTENIDO: ÁCIDO CLAVULÁNICO: REP. RESULTADO.**  
**ANTIBIÓTICO  $\beta$ -LACTÁMICO: D.E.R. MÁX. 6.0%**

**RECUBRIMIENTO POR FILM COATING**  
**SUSPENSIÓN RECUBRIDORA**  
Trasvase la suspensión al tanque de aplicación

Sistema de iny/ext. Encienda y ajuste a:  
Comp. extrac: Mínimo  
Comp. iny: 3/4 abertura  
Temp. entrada: 65-80 °C  
Velocidad del bombo: 10 %

Cargue el bombo con núcleos y caliéntelos a una Temp. 35-40 °C  
Inicie el recubrimiento de los núcleos bajo las sig. cond. :  
Comp. extracción: 10-30 %  
Comp. iny. : 70-90 %  
Temp. entrada: 65-100 °C  
Presión de bomba: 1.0-4.0 BAR  
Vel. bombo: 20-55%  
Temp. núcleo: 35-40 °C  
Dist. pistola al núcleo: 18-20 cm  
Cant. Susp. aplicada: 450-600 mg/mL

**CONTROLES:**

Temperatura de núcleos: 35-40 °C  
Temp. entrada: 65-100 °C  
Cant. susp. aplicada: 450-600 mg/mL

MUESTREO PARA DISOLUCION  
ESPECIFICACION: ACIDO CLA VULÁNICO-REP. RESULTADO  
ANTIBIÓTICO β-LACTÁMICO. MÍNIMO 85%

Descargue las grazeas y determine **RENDIMIENTO**

## PROCEDIMIENTO DE MANUFACTURA

1. Utilizar el uniforme adecuado para esta área, limpieza y aprobación de áreas y equipos por Control de Calidad.

2. Verificar la limpieza y el funcionamiento correcto del equipo y áreas a utilizar, así como la calibración de los instrumentos de medición este vigente

### 3. Proceso de mezclado:

- Verificar humedad relativa menor al 25 %
- Tamice por malla 40 el lubricante y separarlo en tres partes.

#### MEZCLADO A

MEZCLADOR TIPO PANTALÓN (capacidad útil: 60%, 18 r.p.m.)

- Transporte las siguientes materias primas:

Antibiótico  $\beta$ -Lactámico

Ácido Clavulánico

Excipientes

La mitad del lubricante

- Mezclar durante 15 min.

#### PRECOMPACTACIÓN

- Precomprima la mezcla anterior
- Triture el producto anterior por Malla 12

#### MEZCLADO "B"

MEZCLADOR TIPO PANTALÓN

- Agregue el *granulado del paso anterior* y agregue la *otra mitad del lubricante*
- Mezcle durante: 5 min.
- Tamice el producto anterior por Malla 12

#### PRECOMPACTACIÓN DE FINOS

- Precomprima los finos que separó
- Triture y tamice el producto anterior por malla 12

MEZCLADO FINAL MEZCLADOR TIPO PANTALÓN

Adicione el granulado anterior y agregue:

Más lubricante (tamizado por malla 40) y mezcle por 15 min.

**4. - Proceso de tableteado**

Verificar humedad relativa menor al 25 %

**TABLETEADORA**

- Ajuste la tableteadora para obtener tabletas con las siguientes condiciones:

Variación de peso:  $1.050 \text{ g} \pm 3\%$

Desintegración: no más de 30 min.

Dureza:  $\geq 14 \text{ Kp}$

Friabilidad: no más de 0.5 %

**5. - Proceso de grageado**

Verificar humedad relativa menor al 25 %

Inicie el sistema de inyección bajo las sig. condiciones:

Compuerta de extracción: 10-30%

Compuerta de inyección: 70-90%

Temperatura de entrada: 65-100 °C

Presión de la bomba: 1.0-4.0 BAR

Velocidad del bombo: 20-55%

Temperatura del núcleo: 35-40°C

Distancia de la pistola al núcleo: 18-20 cm

Cantidad de suspensión aplicada: 450-600 g/mL

**ÁREAS**

Las dimensiones de las diferentes áreas deben ser función de la capacidad de producción, de la diversidad de productos y tipo de producto al que se destine cada una. Se debe contar con áreas que posean el tamaño, diseño y construcción para efectuar los procesos de fabricación correspondientes, así como permitir un flujo de materiales y personal que no ponga en riesgo la calidad de los productos y procesos, y garantice su seguridad y

eficiencia. Los interiores de las áreas de producción deben contar con acabados sanitarios. Las instalaciones de conductos de ventilación, líneas de energía eléctrica y otros servicios inherentes a las áreas de producción deben encontrarse ocultas o fuera de éstas, su ubicación debe ser tal que permita su mantenimiento.

Las áreas deben estar iluminadas y ventiladas y contar, en caso de que así lo requieran, *con control de aire, polvo, temperatura y humedad*. Las lámparas de las áreas de producción deben estar diseñadas y construidas de tal forma que eviten acumulación de polvo y permitan su limpieza (10).

#### ÁREAS:

Pesado de materias primas

Fabricación del granulado

Tableteado

Grageado

#### EQUIPOS

Se debe contar con el equipo que posea el diseño y tamaño correspondientes a los procesos de fabricación y estar localizados de tal manera que facilite su operación, limpieza y mantenimiento. El equipo debe estar construido de tal forma que facilite su desmontaje, limpieza, montaje y mantenimiento. Construido de tal manera que las superficies en contacto con los componentes de la fórmula, los materiales del proceso o los productos, no sean reactivos, aditivos o absorbentes como para alterar la seguridad, identidad, potencia, calidad o pureza del producto. El equipo debe permanecer limpio, protegido e identificado cuando no se esté utilizando. Debe estar calificado para el producto que se va a fabricar. Deben ser calibrados e inspeccionados de acuerdo con un programa escrito diseñado para asegurar su funcionamiento, las operaciones de calibración e inspección debe documentarse. (10)

### **EQUIPOS CALIFICADOS:**

Mezclador de Pantalón  
Molino Tornado  
Oscilador Stokes  
Compactador Chilsonator  
Transportador Pnew-vac  
Tableteadora Manesty D3B  
Llenadora Lakso con sopleteadora  
Engargoladora Borgo  
Etiquetadora Libra

### **INSTRUMENTOS DE MEDICIÓN CALIBRADOS:**

Medidor de humedad relativa  
Básculas de plataforma y de precisión

### **SERVICIOS AUXILIARES:**

Sistema HVAC  
Sistema de aire comprimido

## **PARTE EXPERIMENTAL**

### **METODOLOGÍA A SEGUIR PARA REALIZAR EL ESTUDIO DE VALIDACIÓN DEL PROCESO DE MANUFACTURA**

**ETAPA 1: MEZCLADO DE ACTIVOS Y EXCIPIENTES**

**ETAPA 2: COMPACTADO DE POLVOS, MOLIENDA Y TAMIZADO**

**ETAPA 3: MEZCLADO FINAL**

**ETAPA 4: TABLETEADO**

**ETAPA 5: GRAGEADO**

## ETAPA I: MEZCLADO DE ACTIVOS Y EXCIPIENTES

En ésta etapa se realiza una prueba al proceso tomando muestras en diferentes puntos del mezclador Pantalón a los 10 y 15 minutos. A los 15 minutos tomar muestra para densidad real y densidad aparente.

Después de agregar lubricante y de mezclar, tomar muestra de cuñetes para densidad real y densidad aparente.

Analizar la concentración de la muestra de los principios activos presentes (Antibiótico  $\beta$ -Lactámico y Ácido Clavulánico).

### PARÁMETROS A CONTROLAR

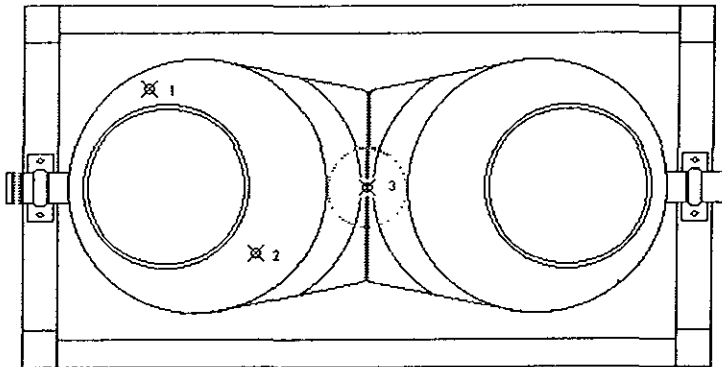
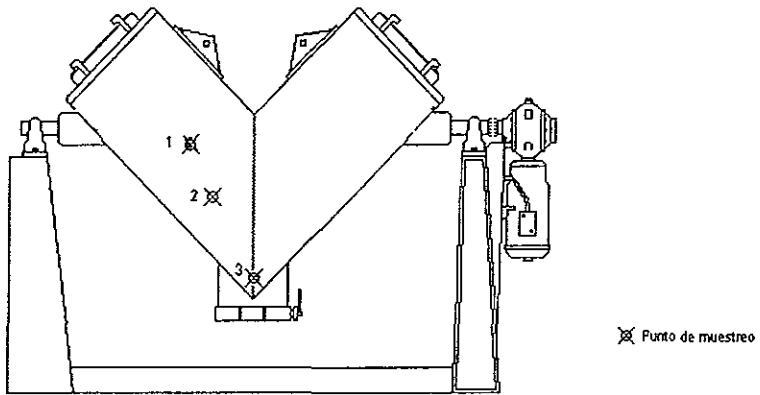
CARACTERÍSTICA	PARAMETRO
Humedad relativa	Menor al 25%
Tamaño de carga	60% de capacidad
Velocidad de mezclado	18 RPM
Tiempo de mezclado	15 min.
Tiempo de mezclado al lubricar	5 min.

### ESPECIFICACIONES DE LA VALORACIÓN DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS

ANÁLISIS	CRITERIO DE ACEPTACIÓN
<b>ANTIBIÓTICO <math>\beta</math>-LACTÁMICO</b>	
Valoración Química	90-120%
Valoración Microbiológica	90-120%
<b>ÁCIDO CLAVULÁNICO</b>	
Valoración Química	90-120%



MEZCLADOR DE PANTALÓN  
 DIAGRAMA DE PUNTOS DE MUESTREO



## ETAPA 2: COMPACTADO DE POLVOS, MOLIENDA Y TAMIZADO

En ésta etapa se realizan diferentes compactaciones según el diagrama de flujo, separando los polvos finos para realizarles otra compactación hasta tener un tamaño de partícula adecuado para el tableteado, Triture el producto por molino tornado con malla 12.

### PARÁMETROS A CONTROLAR

#### COMPACTACIÓN DE POLVOS

VARIABLE	PARÁMETRO
Velocidad de rodillos	15 RPM
Velocidad sinfin alimentación vertical	250 RPM
Velocidad sinfin alimentación horizontal	60 RPM
Presión de compactación	2000 PSI
Presión de Booster	60 PSI

#### COMPACTACIÓN DE POLVOS FINOS

VARIABLE	PARÁMETRO
Velocidad de rodillos	15 RPM
Velocidad sinfin alimentación vertical	120 RPM
Velocidad sinfin alimentación horizontal	30 RPM
Presión de compactación	800 PSI
Presión de Booster	30 PSI

PARAMETRO	CRITERIO DE ACEPTACION
Aspecto Físico	Los compactados obtenidos deben ser barras firmes y compactas del tamaño del canal del rodillo, sin exceso de polvo.

### PARÁMETROS A CONTROLAR EN EL MEZCLADO Y TAMIZADO

VARIABLE	PARAMETRO
Tipo de cuchilla	Corte
RPM	1700
No. de malla	12

### ETAPA 3: MEZCLADO FINAL

Realizar según el diagrama de flujo, al terminar tomar muestra de cada lote a validar con bayoneta y con espátula en cuñetes para analizar el granulado obtenido.

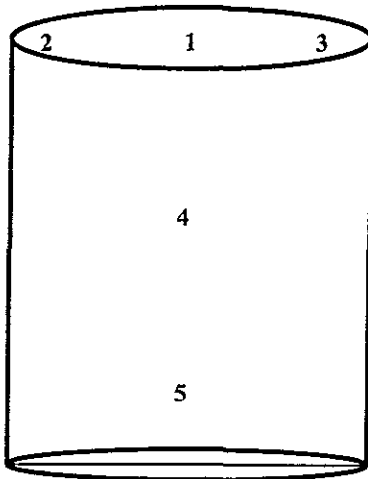
VARIABLE	PARAMETRO
Tamaño de carga %	60
Tiempo de mezclado (min.)	15
Velocidad de mezclado (RPM)	18

## CARACTERIZACIÓN DEL GRANULADO

PRUEBA	CRITERIO DE ACEPTACIÓN
Descripción	Polvo granulado de color ligeramente amarillo, libre de materia extraña.
Identificación	Positiva
Humedad (KF)	Máximo 10.0%
Ángulo de reposo	55-65 °
Valoración Química	
Antibiótico $\beta$ -Lactámico	90-120%
Ácido Clavulánico	90-120%
Valoración microbiológica	
Antibiótico $\beta$ -Lactámico	90-120%

## DISTRIBUCIÓN DEL TAMAÑO DE PARTÍCULA

No. DE MALLA	ABERTURA DE MALLA
MENOR A 30	0.32
30-40	0.42
40-60	0.25
60-80	0.177
80-100	0.149
100-120	0.125
MAYOR A 120	0.074

**FORMA DE MUESTREAR EN CUÑETES****ETAPA 4: TABLETEADO**

Realizar según el diagrama de flujo y tomar muestra cada 15 minutos para determinar variación de peso y CPK.

Tomar muestra al inicio, en medio y al final del proceso para realizar la prueba de uniformidad de contenido, y muestras a lo largo del proceso para realizar pruebas correspondientes al tableteado.

PRUEBA	CRITERIO DE ACEPTACIÓN
Descripción	Tabletas de forma oblonga de color ligeramente amarillo
Humedad (KF)	Máximo 10.0%
Dureza	$\geq 14$ Kp
Friabilidad	Máximo 0.5%
Desintegración	Máximo 30 min.
CPK	$\geq 1.33$
Variación de peso	$1.05 \pm 3.0\%$
Uniformidad de contenido	
Antibiótico $\beta$ -Lactámico	DER $\leq 6.0\%$
Ácido Clavulánico	DER $\leq 6.0\%$

### ETAPA 5: GRAGEAS

Realizar de acuerdo al diagrama de flujo, tomar muestras cada 15 minutos para determinar variación de peso.

Tomar muestras a lo largo del proceso para realizar pruebas correspondientes al grageado.

PRUEBA	DESCRIPCIÓN
Descripción	Grageas de forma oblonga de color blanco
Humedad (KF)	Máximo 10.0%
Variación de peso	$1.08 \pm 5.0\%$
DISOLUCIÓN	
Antibiótico $\beta$ -Lactámico	Mínimo 85 %
Ácido Clavulánico	Mínimo 85 %

RESULTADOS

Y

GRÁFICAS

**ETAPA I: MEZCLADO DE ACTIVOS Y EXCIPIENTES**

**TABLA I**

CARACTERÍSTICA	LOTE 001	LOTE 002	LOTE 003
Humedad relativa(%)	14.1	11.9	13.5
Tamaño de carga(%)	60	60	60
Velocidad de mezclado(RPM)	18	18	18
Tiempo de mezclado(min.)	15	15	15
Tiempo de mezclado al lubricar(min.)	5	5	5



MUESTREO Y RESULTADOS DE VALIDACIÓN DEL POLVO A GRANUL (MEZCLADO A)

LOTE:001

TABLA 2

PUNTO MUESTREADO	A. β-LACTÁMICO %	ACIDO CLAVULÁNICO %
PANTALÓN 10 min.		
SUPERIOR	101.58	105.32
MEDIO	102.46	104.78
INFERIOR	100.51	102.98
PROMEDIO	101.51	104.36
PANTALÓN 15 min.		
SUPERIOR	100.65	101.55
MEDIO	100.81	103.46
INFERIOR	100.46	102.79
PROMEDIO	100.64	102.6

PUNTO MUESTREADO	A. β-LACTÁMICO %	ACIDO CLAVULÁNICO %
CUÑETE 1		
SUPERIOR	115.25	110.36
MEDIO	113.45	118.16
INFERIOR	119.74	115.12
PROMEDIO	116.14	114.54
CUÑETE 2		
SUPERIOR	118.86	118.61
MEDIO	119.83	118.53
INFERIOR	114.54	116.84
PROMEDIO	117.74	117.99

DENSIDAD A LOS 15 MINUTOS

DENSIDAD APARENTE: 0.52 g/mL

DENSIDAD COMPACTADA: 0.80 g/mL

DENSIDAD DESPUÉS DE LA LUBRICACIÓN

DENSIDAD APARENTE: 0.40 g/mL

DENSIDAD COMPACTADA: 0.52 g/mL

MUESTREO Y RESULTADOS DE VALIDACIÓN DEL POLVO A GRANUL (MEZCLADO A)

LOTE:002

TABLA 3

PUNTO MUESTREADO	A-β-LACTÁMICO %	ÁCIDO CLAVULÁNICO %
PANTALÓN 10 min.		
SUPERIOR	100.05	103.85
MEDIO	98.14	103.32
INFERIOR	100.69	102.94
PROMEDIO	99.62	103.37
PANTALÓN 15 min.		
SUPERIOR	99.48	104.98
MEDIO	100.08	103.22
INFERIOR	99.89	102.35
PROMEDIO	99.81	103.51

DENSIDAD A LOS 15 MINUTOS  
 DENSIDAD APARENTE: 0.57 g/mL  
 DENSIDAD COMPACTADA: 0.75 g/mL

PUNTO MUESTREADO	A-β-LACTÁMICO %	ÁCIDO CLAVULÁNICO %
CUNETE 1		
SUPERIOR	113.84	119.16
MEDIO	115.46	117.15
INFERIOR	114.15	116.56
PROMEDIO	114.48	117.62
CUNETE 2		
SUPERIOR	114.54	119.48
MEDIO	115.16	116.49
INFERIOR	117.96	117.02
PROMEDIO	115.88	117.66

DENSIDAD DESPUÉS DE LA LUBRICACIÓN  
 DENSIDAD APARENTE: 0.36 g/mL  
 DENSIDAD COMPACTADA: 0.46 g/mL

MUESTREO Y RESULTADOS DE VALIDACIÓN DEL POLVO A GRANUL (MEZCLADO A)

LOTE:003

TABLA 4

PUNTO MUESTREADO	A. $\beta$ -LACTÁMICO %	ÁCIDO CLA VULÁNICO %
PANTALÓN 10 min.		
SUPERIOR	99.86	100.98
MEDIO	104.43	106.73
INFERIOR	100.54	104.80
PROMEDIO	101.61	104.17
PANTALÓN 15 min.		
SUPERIOR	110.17	115.14
MEDIO	112.86	112.45
INFERIOR	114.70	114.37
PROMEDIO	112.57	113.98

PUNTO MUESTREADO	A. $\beta$ -LACTÁMICO %	ÁCIDO CLA VULÁNICO %
CUNETE 1		
SUPERIOR	118.40	119.94
MEDIO	115.00	118.22
INFERIOR	116.84	119.65
PROMEDIO	116.74	119.27
CUNETE 2		
SUPERIOR	119.78	109.41
MEDIO	118.65	106.17
INFERIOR	112.72	105.34
PROMEDIO	117.05	106.97

DENSIDAD A LOS 15 MINUTOS  
 DENSIDAD APARENTE: 0.58 g/mL  
 DENSIDAD COMPACTADA: 0.75 g/mL

DENSIDAD DESPUÉS DE LA LUBRICACIÓN  
 DENSIDAD APARENTE: 0.31 g/mL  
 DENSIDAD COMPACTADA: 0.54 g/mL

$$\text{Densidad aparente } (\rho_a) = \frac{\text{Peso neto de la muestra}}{\text{Volumen inicial}}$$

$$\text{Densidad compactada } (\rho_c) = \frac{\text{Peso neto de la muestra}}{\text{Volumen final}}$$

TERMINO DESCRIPTIVO	INDICE CARR
1. Excelente	5 a 15
2. Bueno	12 a 16
3. Pasable	18 a 21
4. Pobre	23 a 25
5. Muy pobre	33 a 38
6. Mucho muy pobre	> 40

$$\% \text{ Compresibilidad} = \frac{(\rho_c - \rho_a) \cdot 100}{\rho_c}$$

$$\text{Ángulo de reposo} = \text{inv. Tan } h / r$$

Donde: h = altura  
r = radio

FLUJO	ÁNGULO DE REPOSO
1. Excelente	< 25°
2. Bueno	25° - 30°
3. Pasable	30° - 40°
4. Muy pobre	> 40°

**ETAPA 2: COMPACTADO DE POLVOS, MOLIENTA Y TAMIZADO  
RESULTADOS:**

**COMPACTACIÓN DE POLVOS**

**TABLA 1**

VARIABLE	LOTE 001	LOTE 002	LOTE 003
Velocidad de rodillos (RPM)	15	15	15
Velocidad sinfin alimentación vertical(RPM)	250	250	250
Velocidad sinfin alimentación horizontal(RPM)	60	60	60
Presión de compactación(PSI)	1900	2000	1900
Presión de Booster(PSI)	64	68	64

**COMPACTACIÓN DE POLVOS FINOS**

**TABLA 2**

VARIABLE	LOTE 001	LOTE 002	LOTE 003
Velocidad de rodillos (RPM)	15	15	15
Velocidad sinfin alimentación vertical(RPM)	124	124	127
Velocidad sinfin alimentación horizontal(RPM)	28	26	26
Presión de compactación(PSI)	750	800	750
Presión de Booster (PSI)	28	28	29

TABLA 3

ESPECIFICACIONES	LOTE 001	LOTE 002	LOTE 003
BARRAS FIRMES Y COMPACTAS DEL TAMAÑO DEL CANAL DEL RODILLO	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE
PRODUCTO COMPACTADO SIN EXCESO DE POLVOS FINOS	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE

PARÁMETROS A CONTROLAR EN EL TAMIZADO

TABLA 4

VARIABLE	LOTE 001	LOTE 002	LOTE 003
Tipo de cuchilla	Corte	Corte	Corte
RPM	1700	1700	1700
No. de malla	12	12	12

ETAPA 3: MEZCLADO FINAL

TABLA 1

VARIABLE	LOTE 001	LOTE 002	LOTE 003
Tamaño de carga %	60	60	60
Tiempo de mezclado(min.)	15	15	15
Velocidad de mezclado(RPM)	18	18	18

## CARACTERIZACIÓN DEL GRANULADO

TABLA 2

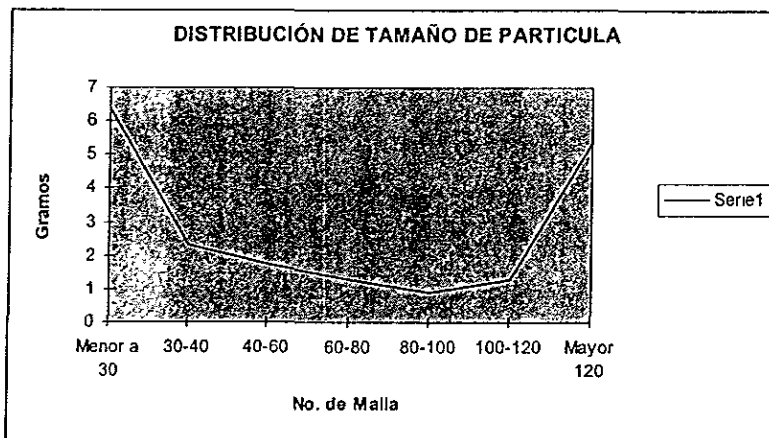
PRUEBA	LOTE 001	LOTE 002	LOTE 003
Descripción	Positiva	Positiva	Positiva
Identificación	Positiva	Positiva	Positiva
Humedad (KF)	7.49	8.04	8.00
Densidad aparente	0.46	0.47	0.47
Densidad compactada	0.60	0.59	0.58
Tamaño promedio de partícula	0.24	0.24	0.23
% Compresibilidad	23.33	20.34	18.97
Ángulo de reposo	48.37	46.80	46.79
Valoración Química			
Antibiótico $\beta$ -Lactámico	106.78	104.30	102.94
Ácido Clavulánico	106.20	105.19	105.01
Valoración microbiológica			
Antibiótico $\beta$ -Lactámico	100.76	101.14	101.09

ANÁLISIS REOLÓGICO

LOTE 001

TAMAÑO DE PARTICULA	CANTIDAD RETENIDA g	%
Menor a 30	6.3736	33.20
30-40	2.3033	12.00
40-60	1.7696	9.22
60-80	1.2574	6.55
80-100	0.8841	4.61
100-120	1.2894	6.72
Mayor 120	5.3212	27.72

DENSIDAD APARENTE g/ml                    0.46  
 DENSIDAD COMPACTADA g/ml                0.60  
 % DE COMPRESIBILIDAD :                    23.33  
 ANGULO DE REPOSO :                        48.37



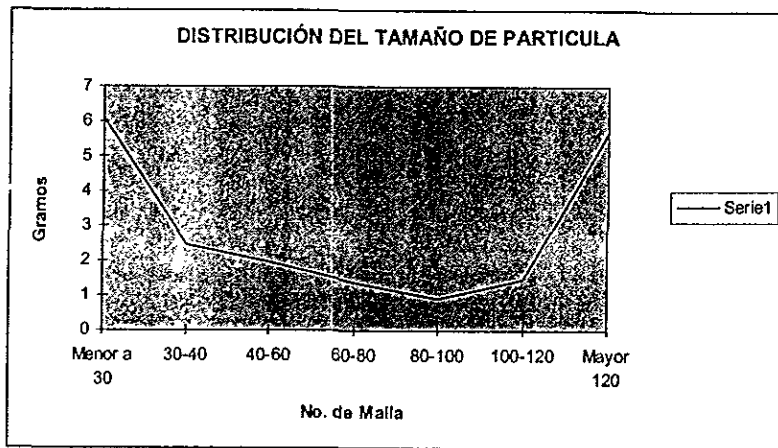


## ANÁLISIS REOLÓGICO

LOTE:002

TAMAÑO DE PARTICULA	CANTIDAD RETENIDA g	%
Menor a 30	6.0698	30.42
30-40	2.4701	12.38
40-60	1.9585	9.81
60-80	1.3688	6.86
80-100	0.9234	4.63
100-120	1.4766	7.40
Mayor 120	5.6876	28.50

DENSIDAD APARENTE g/ml 0.47  
 DENSIDAD COMPACTADA g/ml 0.58  
 % DE COMPRESIBILIDAD 18.97  
 ANGULO DE REPOSO : 46.79

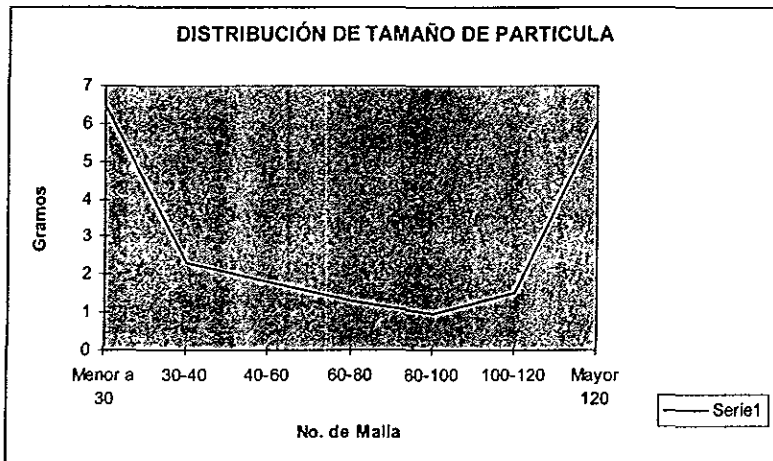


ANÁLISIS REOLÓGICO

LOTE:003

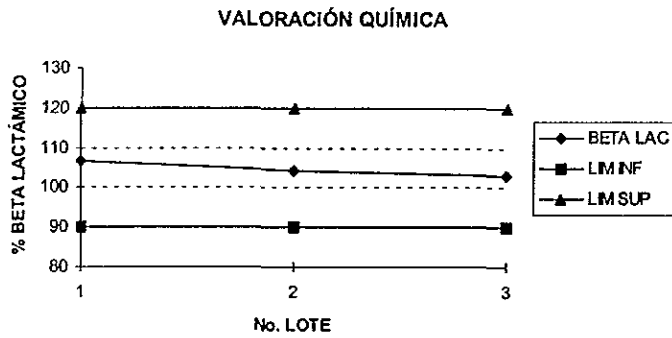
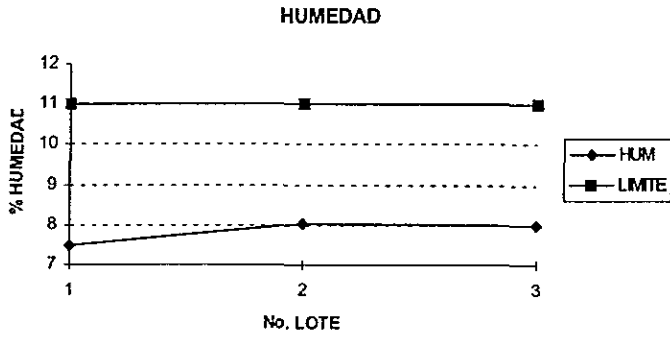
TAMAÑO DE PARTICULA	CANTIDAD RETENIDA g	%
Menor a 30	6.4882	31.82
30-40	2.2992	11.28
40-60	1.7864	8.76
60-80	1.3147	6.45
80-100	0.9451	4.64
100-120	1.5014	7.36
Mayor 120	6.0543	29.69

DENSIDAD APARENTE g/ml                    0.47  
 DENSIDAD COMPACTADA g/ml                0.59  
 % DE COMPRESIBILIDAD :                    20.34  
 ANGULO DE REPOSO :                        46.80

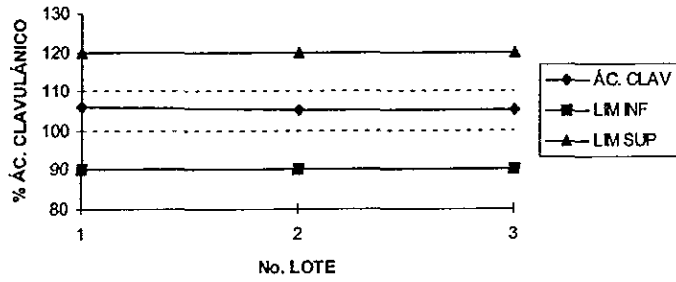


RESULTADOS DE ANÁLISIS FÍSICOQUÍMICO PARA APROBACIÓN DE POLVO A GRANEL

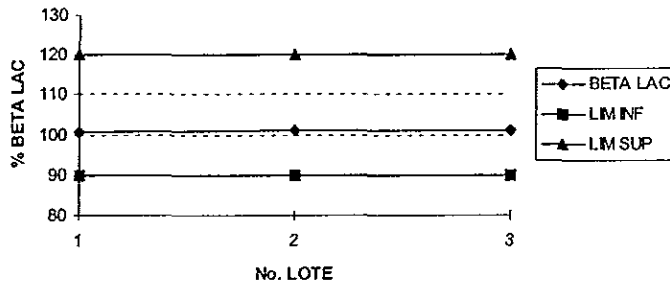
PROCESO: FABRICACIÓN DE POLVO A GRANEL



VALORACIÓN QUÍMICA



VALORACIÓN MICROBIOLÓGICA



**MUESTREO DEL MEZCLADO FINAL DEL POLVO A  
GRANEL PARA VALIDACIÓN**

**TABLA 3**

LOTE	CUNETE/PTO. MUESTREADO	BETA LACTÁMICO %	ACIDO CLAVULÁNICO %
001	1		
	SUPERIOR	104.23	104.37
	MEDIO	107.21	105.62
	INFERIOR	107.35	104.99
	EXT. SUP. IZQ.	105.32	104.27
	EXT. SUP. DER.	104.80	104.11
	3		
	SUPERIOR	104.69	104.01
	MEDIO	103.06	101.25
	INFERIOR	103.75	104.87
	EXT. SUP. IZQ.	105.52	105.84
	EXT. SUP. DER.	105.79	105.55
X		105.17	104.49
DS		1.38	1.31
CV		1.31	1.25

**MUESTREO DEL MEZCLADO FINAL DEL POLVO A  
GRANEL PARA VALIDACIÓN**

**TABLA 4**

LOTE	CUNETE/PTO. MUESTREADO	BETA LACTÁMICO %	ÁCIDO GLUCUÍNICO %
002	1		
	SUPERIOR	108.59	108.79
	MEDIO	107.11	107.00
	INFERIOR	103.77	104.40
	EXT. SUP. IZQ.	106.59	105.03
	EXT. SUP. DER.	104.29	103.63
	3		
	SUPERIOR	108.38	108.61
	MEDIO	104.66	105.68
	INFERIOR	105.73	105.70
	EXT. SUP. IZQ.	107.01	104.95
	EXT. SUP. DER.	105.46	104.99
$\bar{X}$		106.16	105.88
DS		1.65	1.73
CV		1.56	1.63

**MUESTREO DEL MEZCLADO FINAL DEL POLVO A  
GRANEL PARA VALIDACIÓN**

**TABLA 5**

LOTE	CUNETE/PTO. MUESTREADO	BETA LACTAMICO %	ACIDO CLAVULANICO %
003	1		
	SUPERIOR	104.99	105.51
	MEDIO	106.48	107.18
	INFERIOR	104.71	104.88
	EXT. SUP. IZQ.	103.52	100.76
	EXT. SUP. DER.	104.28	104.75
	3		
	SUPERIOR	103.17	103.23
	MEDIO	103.68	104.31
	INFERIOR	104.66	106.11
	EXT. SUP. IZQ.	104.88	107.74
	EXT. SUP. DER.	103.49	101.44
X		104.39	104.59
DS		0.98	2.27
CV		0.94	2.17

## ETAPA 4: TABLETEADO

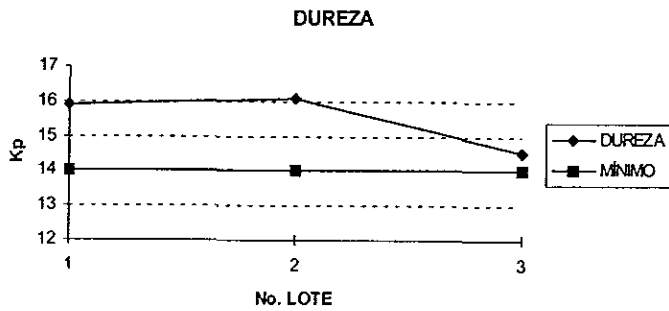
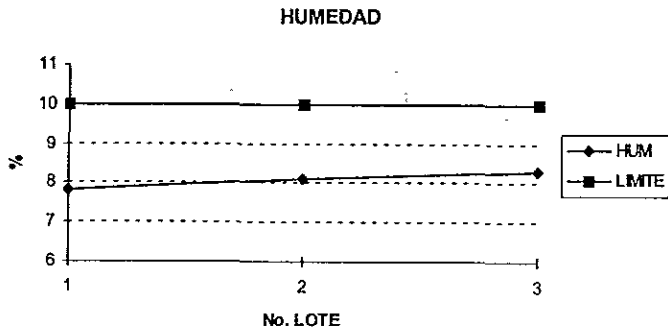
TABLA I

PRUEBA	LOTE 001		LOTE 002		LOTE 003	
		CUMPLE		CUMPLE		CUMPLE
Descripción						
Humedad (KF)		7.82		8.11		8.28
Dureza		15.9		16.1		14.51
Friabilidad		0.040		0.045		0.092
Desintegración		12		12.51		12.26
CPK		1.48		1.96		1.79
Variación de peso		1.044		1.045		1.046
Uniformidad de contenido						
Antibiótico $\beta$ -Lactámico		1.03		0.874		2.16
Ácido Clavulánico		0.607		0.926		2.18

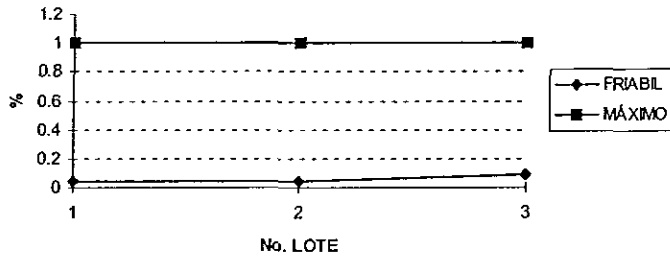


## RESULTADOS DE ANÁLISIS FÍSICOQUÍMICO PARA APROBACIÓN DE NÚCLEOS

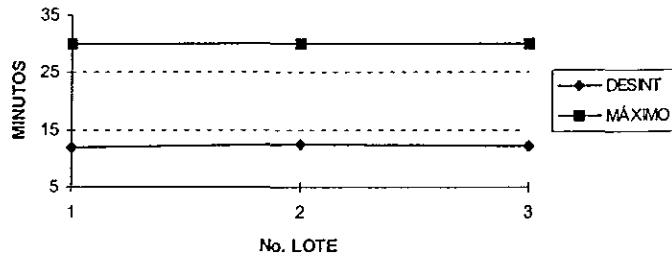
PROCESO: TABLETEADO



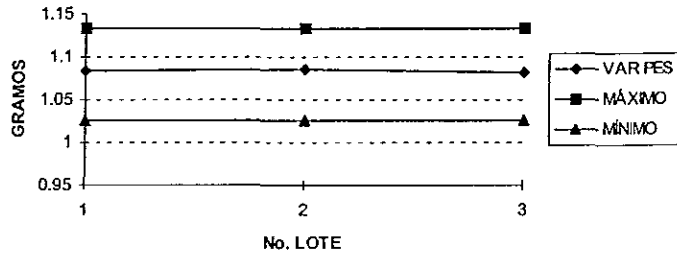
**FRIABILIDAD**



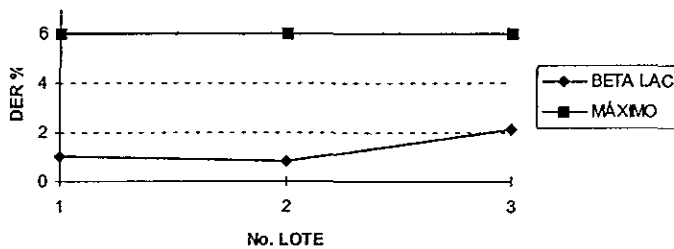
**DESINTEGRACIÓN**



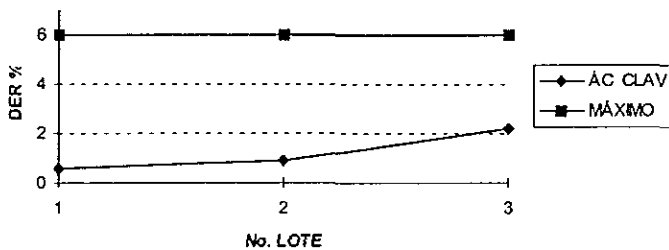
**VARIACIÓN DE PESO**



UNIFORMIDAD DE CONTENIDO



UNIFORMIDAD DE CONTENIDO



LOTE: 1  
 PROCESO DE: TABLETEADO

PROMEDIOS RANGOS  
 LSC = X + A2R LSC = D4R  
 LIC = X - A2R LIC = D3R

DS = R / d2  
 Cp = LSE - LIE / 6 DS

VALORES DE CADA SUBGRUPO DE 10 UNIDADES

LIMITES	1.081	1.050	1.018	
No. MTA.	PESO MAX g	PESO PROM g	PESO MIN g	R
1	1.062	1.048	1.037	0.025
2	1.063	1.047	1.035	0.028
3	1.055	1.044	1.036	0.019
4	1.046	1.041	1.038	0.008
5	1.052	1.046	1.041	0.011
6	1.060	1.044	1.038	0.022
7	1.065	1.056	1.047	0.018
8	1.065	1.048	1.038	0.027
9	1.057	1.044	1.035	0.022
10	1.060	1.046	1.031	0.029
11	1.048	1.041	1.036	0.012
12	1.042	1.034	1.028	0.014
13	1.055	1.047	1.036	0.019
14	1.060	1.048	1.038	0.022
15	1.060	1.048	1.038	0.022
16	1.053	1.043	1.039	0.014
17	1.061	1.049	1.026	0.035
18	1.054	1.042	1.037	0.017
19	1.045	1.040	1.033	0.012
20	1.045	1.038	1.032	0.013

PROMEDIOS  
 LSC = 1.045 + (0.308 \* 0.019) = 1  
 LIC = 1.045 - (0.308 \* 0.019) = 1

RANGOS  
 LSC = 1.777 \* 0.019 = 0.034  
 LIC = 0.223 \* 0.019 = 0.004

R =  $\frac{R1+R2+R3+...+R20}{20}$  0.019  
 DS =  $\frac{R}{d_2}$  0.019 / 3.078 = 0.0

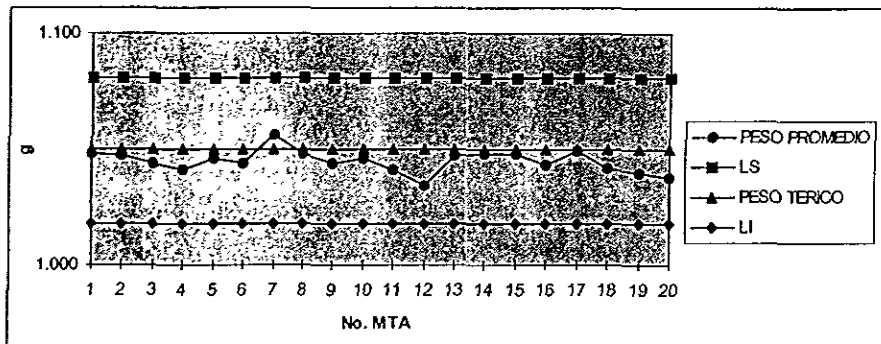
CP =  $\frac{MAX-MIN}{6*\&}$  1.75

CPi =  $\frac{PROMEDIO-LI}{3*\&}$  1.48

CPs =  $\frac{LS-PROMEDIO}{3*\&}$  2.02

PROMEDIO 1.055 1.045 1.036 0.019

CPK = VALOR MENOR DE CPI Y CPs = 1.48



LOTE: 2  
 PROCESO DE: TABLEADO

PROMEDIOS  
 LSC = X + A2R  
 LIC = X - A2R

RANGOS  
 LSC = D4R  
 LIC = D3R

DS = R / d2  
 Cp = LSE - LIE / 6 DS

VALORES DE CADA SUBGRUPO DE 10 NIDADES

LIMITES	1.081	1.050	1.018	
No. MTA	PESO MAX g	PESO PROM g	PESO MIN g	R
1	1.053	1.045	1.030	0.023
2	1.056	1.043	1.032	0.024
3	1.062	1.054	1.046	0.016
4	1.047	1.037	1.032	0.015
5	1.052	1.044	1.034	0.018
6	1.052	1.045	1.037	0.015
7	1.056	1.049	1.041	0.015
8	1.052	1.045	1.036	0.016
9	1.060	1.049	1.043	0.017
10	1.050	1.042	1.035	0.015
11	1.047	1.044	1.039	0.008
12	1.057	1.046	1.040	0.017
13	1.056	1.044	1.040	0.016
14	1.064	1.058	1.044	0.020
15	1.067	1.053	1.041	0.026
16	1.052	1.042	1.039	0.013
17	1.060	1.055	1.049	0.011
18	1.062	1.049	1.040	0.022
19	1.064	1.054	1.047	0.017
20	1.059	1.050	1.043	0.016

PROMEDIOS  
 LSC = 1.047 + (0.308 \* 0.017) = 1.052  
 LIC = 1.047 - (0.308 \* 0.017) = 1.042

RANGOS  
 LSC = 1.777 \* 0.017 = 0.030  
 LIC = 0.223 \* 0.017 = 0.004

R = (R1+R2+R3+...+R20) / 20 = 0.017  
 DS = R/d2 = 0.017 / 3.078 = 0.005

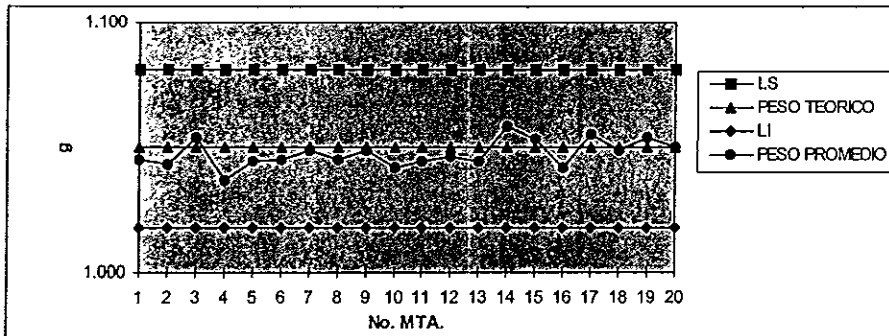
CP = (MAX-MIN) / (6 \* R) = 2.10

CPi = (PROMEDIO-LI) / (3 \* R) = 1.96

CPs = (LS-PROMEDIO) / (3 \* R) = 2.24

PROMEDIO 1.056 1.047 1.039 0.017

CPK = VALOR MENOR DE CPi Y CPs = 1.96



LOTE: 3  
 PROCESO DE: TABLETEADO

PROMEDIOS RANGOS  
 LSC = X + A2R LSC = D4R  
 LIC = X - A2R LIC = D3R

DS = R / d2  
 Cp = LSE - LIE / 6 DS

VALORES DE CADA SUBGRUPO DE 10 NIDADES

LIMITES	1.081	1.050	1.018	
No. MTA.	PESO MAX g	PESO PROM g	PESO MIN g	R
1	1.057	1.043	1.031	0.026
2	1.050	1.044	1.034	0.016
3	1.044	1.039	1.034	0.010
4	1.052	1.040	1.031	0.021
5	1.052	1.043	1.034	0.018
6	1.054	1.045	1.037	0.017
7	1.051	1.048	1.044	0.007
8	1.064	1.055	1.043	0.021
9	1.050	1.041	1.033	0.017
10	1.055	1.046	1.040	0.015
11	1.054	1.045	1.034	0.020
12	1.053	1.045	1.040	0.013
13	1.057	1.042	1.042	0.015
14	1.048	1.041	1.030	0.018
15	1.056	1.048	1.039	0.017
16	1.060	1.049	1.040	0.020
17	1.055	1.044	1.039	0.016
18	1.050	1.046	1.043	0.007
19	1.058	1.043	1.035	0.023
20	1.060	1.050	1.040	0.020

PROMEDIO 1.054 1.045 1.037 0.017

PROMEDIOS

LSC = 1.050 + (0.308 \* 0.017) = 1  
 LIC = 1.050 - (0.308 \* 0.017) = 1

RANGOS

LSC = 1.777 \* 0.017 = 0.030  
 LIC = 0.223 \* 0.017 = 0.004

R = (R1+R2+R3+...+R20) / 20 = 0.017

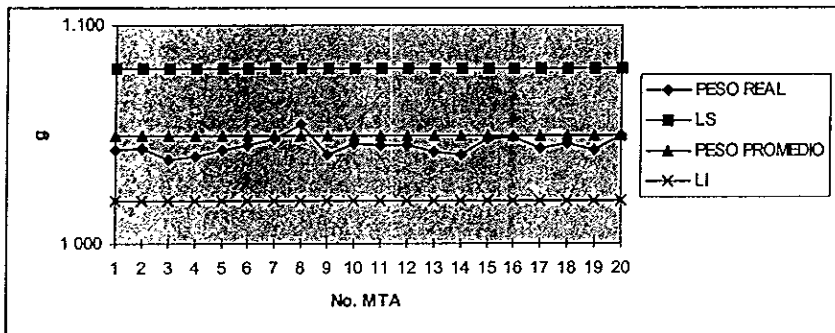
DS = R/d2 = 0.017 / 3.078 = 0.

CP = (MAX-MIN) / (6 \* R) = 2.10

CPI = (PROMEDIO-LI) / (3 \* R) = 1.79

CPs = (LS-PROMEDIO) / (3 \* R) = 2.41

CPK = VALOR MENOR DE CPI Y CPs = 1.79



Constantes Utilizadas de Acuerdo al Tamaño de Muestra

Observaciones en la Muestra n	Diagrama para Medias			Diagrama para Desviaciones Estándares			Diagrama para Amplitudes												
	A	A <sub>2</sub>	A <sub>1</sub>	C <sub>3</sub>	1/C <sub>4</sub>	C <sub>2</sub>	B <sub>1</sub>	B <sub>2</sub>	B <sub>3</sub>	B <sub>4</sub>	B <sub>5</sub>	d <sub>2</sub>	1/d <sub>3</sub>	d <sub>4</sub>	D <sub>1</sub>	D <sub>2</sub>	D <sub>3</sub>	D <sub>4</sub>	D <sub>5</sub>
2	2.121	1.890	2.659	0.7979	1.2553	0	3.267	0	2.608	1.128	0.8655	0.653	0	3.656	0	3.761	0	3.261	0
3	1.732	1.023	1.954	0.8682	1.1284	0	2.588	0	2.276	1.693	0.5907	0.898	0	4.358	0	4.574	0	4.184	0
4	1.500	0.729	1.828	0.9213	1.0654	0	2.268	0	2.068	2.059	0.4857	0.900	0	4.698	0	4.982	0	4.594	0
5	1.342	0.677	1.427	0.9400	1.0658	0	2.099	0	1.964	2.328	0.4299	0.964	0	4.918	0	5.214	0	4.814	0
6	1.225	0.683	1.287	0.9515	1.0510	0.030	1.970	0.029	1.874	2.534	0.3946	0.948	0	5.078	0	5.394	0	4.978	0
7	1.134	0.619	1.182	0.9594	1.0423	0.118	1.892	0.113	1.808	2.704	0.3698	0.933	0.034	5.204	0.076	5.520	0.076	5.124	0.076
8	1.081	0.573	1.099	0.9650	1.0363	0.185	1.815	0.179	1.751	2.847	0.3512	0.920	0.368	5.306	0.138	5.622	0.138	5.222	0.138
9	1.000	0.537	1.032	0.9683	1.0317	0.239	1.761	0.232	1.707	2.970	0.3367	0.908	0.847	5.383	0.184	5.696	0.184	5.296	0.184
10	0.949	0.508	0.975	0.9727	1.0281	0.284	1.716	0.276	1.668	3.078	0.3248	0.787	0.887	5.469	0.223	5.771	0.223	5.371	0.223
11	0.905	0.295	0.927	0.9754	1.0252	0.321	1.679	0.313	1.637	3.173	0.3152	0.787	0.911	5.535	0.256	5.844	0.256	5.444	0.256
12	0.866	0.266	0.886	0.9776	1.0229	0.354	1.646	0.346	1.610	3.258	0.3089	0.776	0.922	5.584	0.289	5.911	0.289	5.491	0.289
13	0.832	0.249	0.850	0.9794	1.0210	0.382	1.618	0.374	1.585	3.336	0.2998	0.770	1.025	5.647	0.307	6.007	0.307	5.557	0.307
14	0.802	0.233	0.817	0.9810	1.0194	0.406	1.594	0.399	1.563	3.407	0.2935	0.763	1.118	5.696	0.328	6.072	0.328	5.612	0.328
15	0.775	0.223	0.789	0.9823	1.0180	0.428	1.572	0.421	1.544	3.472	0.2880	0.756	1.203	5.741	0.347	6.133	0.347	5.663	0.347
16	0.750	0.212	0.763	0.9835	1.0168	0.446	1.552	0.440	1.526	3.532	0.2831	0.750	1.282	5.782	0.363	6.187	0.363	5.707	0.363
17	0.728	0.203	0.739	0.9845	1.0157	0.466	1.534	0.458	1.511	3.588	0.2787	0.744	1.356	5.820	0.378	6.222	0.378	5.742	0.378
18	0.707	0.194	0.718	0.9854	1.0148	0.482	1.518	0.475	1.496	3.640	0.2747	0.739	1.424	5.856	0.391	6.253	0.391	5.769	0.391
19	0.688	0.187	0.698	0.9862	1.0140	0.497	1.503	0.490	1.483	3.689	0.2711	0.734	1.487	5.891	0.403	6.281	0.403	5.797	0.403
20	0.671	0.180	0.680	0.9869	1.0133	0.510	1.490	0.504	1.470	3.735	0.2677	0.729	1.549	5.921	0.415	6.306	0.415	5.821	0.415
21	0.655	0.173	0.663	0.9876	1.0126	0.523	1.477	0.516	1.459	3.778	0.2647	0.724	1.605	5.951	0.425	6.328	0.425	5.842	0.425
22	0.640	0.167	0.647	0.9882	1.0119	0.534	1.466	0.528	1.448	3.819	0.2618	0.720	1.658	5.979	0.434	6.348	0.434	5.860	0.434
23	0.628	0.162	0.633	0.9887	1.0114	0.545	1.455	0.539	1.438	3.858	0.2592	0.716	1.710	6.006	0.443	6.365	0.443	5.877	0.443
24	0.612	0.157	0.619	0.9892	1.0109	0.555	1.445	0.549	1.429	3.895	0.2567	0.712	1.759	6.031	0.451	6.379	0.451	5.891	0.451
25	0.600	0.153	0.606	0.9896	1.0105	0.565	1.435	0.559	1.420	3.931	0.2544	0.708	1.806	6.056	0.458	6.391	0.458	5.901	0.458

Para n > 25

$$A = \frac{3}{\sqrt{n}} \quad , \quad A_2 = \frac{3}{C_1 \sqrt{n}} \quad , \quad C_4 = \frac{4(n-1)}{4n-3}$$

$$B_3 = 1 - \frac{C_4 \sqrt{2(n-1)}}{3} \quad , \quad B_4 = 1 + \frac{3}{C_4 \sqrt{2(n-1)}}$$

$$B_5 = C_4 - \frac{3}{\sqrt{2(n-1)}} \quad , \quad B_6 = C_4 + \frac{3}{\sqrt{2(n-1)}}$$

UNIFORMIDAD DE CONTENIDO AL INICIO, EN MEDIO Y AL FINAL DEL PROCESO.  
MUESTREO PARA VALIDACIÓN

ETAPA DE PROCESO: NÚCLEOS

LOTE	MUESTRA	VALORACIÓN PROMEDIO BETALACTAMICO% /DER%	VALORACIÓN PROMEDIO ACIDO CLAVULANICO% / DER%
001	INICIO	104.42 / 1.57	103.86 / 1.61
	MEDIO	103.25 / 1.03	103.96 / 1.58
	FINAL	102.22 / 1.74	104.12 / 2.58
002	INICIO	102.67 / 1.34	104.16 / 1.01
	MEDIO	104.34 / 0.93	103.84 / 2.24
	FINAL	102.52 / 1.99	100.08 / 3.01
003	INICIO	101.72 / 0.44	102.46 / 0.47
	MEDIO	102.25 / 0.61	102.71 / 0.60
	FINAL	100.49 / 0.63	101.42 / 0.83



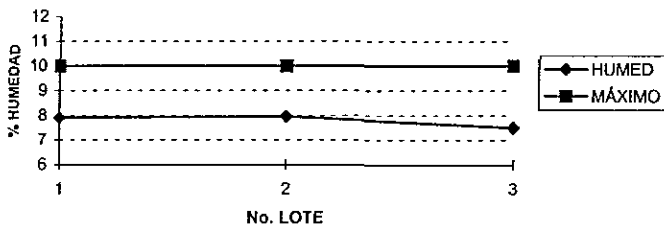
## ETAPA 5: GRAGEADO

PRUEBA	LOTE 001	LOTE 002	LOTE 003
Descripción	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE
Humedad (KF)	7.90	7.95	7.50
Variación de peso	1.083	1.085	1.082
DISOLUCIÓN			
Antibiótico $\beta$ -Lactámico	103.41	105.00	102.16
Ácido Clavulánico	103.10	104.75	104.34

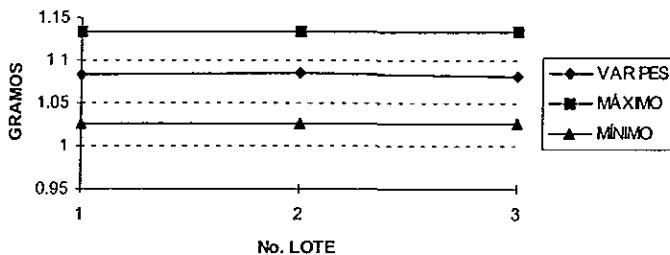
RESULTADOS DE ANÁLISIS FÍSICOQUÍMICO PARA APROBACIÓN DE GRAGEAS

PROCESO: GRAGEADO

HUMEDAD

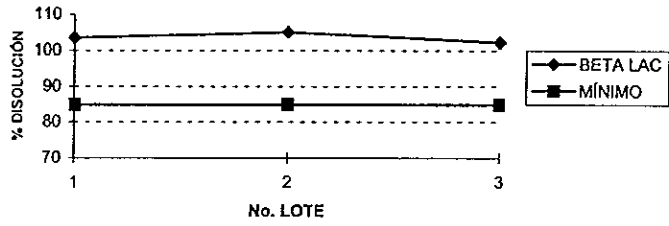


VARIACIÓN DE PESO

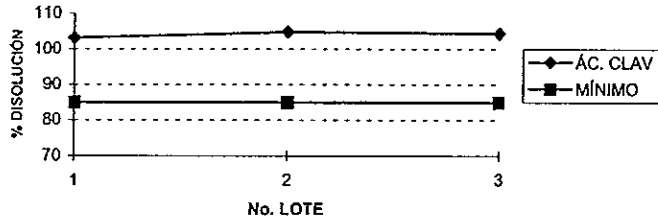


ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

DISOLUCIÓN



DISOLUCIÓN



PRUEBA DE DISOLUCIÓN DEL PROCESO DE GRAGEADO

MUESTREO PARA VALIDACIÓN

PRUEBA	LOTE 001	LOTE 002	LOTE 003
VALORACIÓN			
BETA-LACTÁMICO	103.91 / 0.98	101.44 / 3.37	102.31 / 2.64
ÁCIDO CLAVULÁNICO	101.48 / 1.15	103.37 / 2.74	101.95 / 2.10

## ANÁLISIS DE RESULTADOS

### ETAPA I: MEZCLADO DE ACTIVOS Y EXCIPIENTES

La tabla 1 de mezclado de activos y excipientes muestra los siguientes resultados; la humedad relativa estuvo por debajo del 25% establecido inicialmente, la capacidad útil del mezclador que es del 60% se mantuvo de acuerdo al tamaño de carga, la velocidad del mezclador fue constante de 18 r.p.m. tanto a los 15 como a los 5 minutos, cumpliéndose para los tres lotes.

Los resultados de los análisis de los principios activos correspondientes a la etapa de mezclado inicial son los siguientes:

Para el mezclado A lote 001 Tabla 2, a los 10 y 15 minutos de mezclado se obtuvieron resultados alrededor del 100 % del contenido de principio activo en los tres puntos muestreados en el mezclador de Pantalón que son el superior, medio e inferior (según diagrama, Página 35), por lo que el tiempo de mezclado en esta etapa inicial puede ser de 10 o 15 minutos (Tabla 2,3 y 4); al realizarse la lubricación por 5 minutos, el muestreo se llevó acabo en cuñetes en la parte superior, medio e inferior, los resultados de concentración de los principios activos aumentaron para los dos activos, esta misma tendencia se observa para los tres lotes en estudio cumpliendo con los parámetros de especificación para producto intermedio de 90%-120%.

### ETAPA 2: COMPACTADO DE POLVOS, MOLIENDA Y TAMIZADO

Se controlaron los parámetros del compactador de polvos (Tabla 1 y 2) obteniéndose resultados similares para los tres lotes en estudio.

Se obtuvieron (Tabla 3) barras firmes y compactadas del tamaño del rodillo, con polvo fino los cuales se separaron para volverlos a compactar, cumpliéndose con los parámetros establecidos para la compactación. Es importante controlar la cantidad de polvos finos ya que esto afecta a la siguiente etapa de tableteado dando problemas de variación de peso. El tamizado (Tabla 4) se cumple obteniéndose resultados homogéneos para los tres lotes.

### ETAPA 3. MEZCLADO FINAL

En la Tabla 1 de mezclado final muestra que el tamaño de carga se mantiene de 60 % de carga establecido inicialmente, el tiempo de mezclado final de 15 minutos y la velocidad del mezclador de Pantalón de 18 r.p.m., cumpliéndose para los tres lotes en estudio.

En cuanto a la caracterización del granulado (Tabla 2) cumple con las especificaciones de calidad, el granulado en propiedades reológicas (páginas: 48, 50-52) presenta una compresibilidad de pasable a pobre, mientras que para el ángulo de reposo es muy pobre, por lo que se recomienda una mejor lubricación para disminuir ángulo de reposo, compresibilidad y aumento de velocidad de flujo.

En la gráfica para la aprobación del polvo a granel los parámetros de humedad, valoración química y microbiológica cumplen para los tres lotes de acuerdo a las especificaciones.

El muestreo realizado por parte de validación para el Departamento de Validación para el granel final según diagrama (página 39) se observan resultados satisfactorios que cumplen con especificaciones de calidad para los principios activos.

### ETAPA 4. TABLETEADO

Los resultados de la Tabla 1 muestran que cumplen con todos los parámetros de calidad para los núcleos, que son representados gráficamente con sus límites de especificación, se observa además que cumple con la Capacidad de Proceso de Tableteado obteniéndose resultados mayor a 1.33 (página 62-64).

En el muestreo realizado por parte del Departamento de Validación (Tabla 2) cumple con el contenido de activos para núcleos que es de 90%-120%.

**ETAPA 5. GRAGEADO**

En los resultados de la Tabla 1 se observa que las pruebas realizadas a las grageas se encuentran dentro de especificaciones que son representados de manera gráfica. Los mismos resultados de aprobación se tienen con el Departamento de Validación.

## CONCLUSIONES

La validación del proceso de fabricación se llevó con éxito debido a que las etapas previas se completaron con efectividad como son: calificación de diseño, calificación de instalación, calificación de operación y calificación de funcionamiento o desempeño.

Se estableció evidencia de la validación del proceso de fabricación, con la aplicación de Buenas Prácticas de Fabricación y un control estadístico.

Al validar un proceso de fabricación es necesario de la colaboración y responsabilidad de todos los departamentos involucrados, obteniéndose un producto con resultados confiables, de calidad, a bajo costo y que cumple con las normas oficiales vigentes y del fabricante.



**BIBLIOGRAFÍA**

- 1.- Curso: Aplicación de la Validación en procesos farmacéuticos, Fundación Roberto Medellín, S.C. QFB Joaquín González Robledo. Marzo 2000.
2. - Estados Unidos. CFR Food and drug. "Current good manufacturing practice in manufacturing, processing, or holding of drugs, general. Part 206 to 299. 75-78. Revised as of april 1, 1989.
- 3.- Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 6ª Edición. México
- 4.- Fernando D. Roman. Innovación y desarrollo farmacéutico. 1ª Edición. Asociación farmacéutica mexicana. Pags 241-272. 1990. México.
5. - Kiefter, R.G. "Guideline of process validation". Parenteral drug association. 26 (67) 209-1, 209-7 1989.
- 6.- Lachman L. Pharmaceutical dosage forms: Tablets. Vol. 1 y 2. New York, Marcel Dekker Inc. 1980.
- 7.- Lachman L and Liesberman H. A. , The theory and practice of industrial pharmacy. 3ª Edición. Philadelphia, Lea & Febiger. Págs 293-345. 1986
- 8.- Ma. del Socorro Alpizar, Joaquín Pérez Ruelas. Manual de prácticas de laboratorio de tecnología farmacéutica. Departamento de farmacia. Facultad de Química. UNAM. Págs. 35-36.
- 9.- Remington y colaboradores. Farmacia. Volumen 2. 1998. USA
10. - Secretaría de Salud. La Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-1993 Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos. pág. 19,30. Julio 1998.