

167

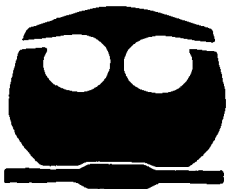


UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

**“PROPUESTA DE PROTOCOLO PARA LA VALIDACIÓN
DEL PROCESO DE FABRICACIÓN DE TABLETAS
RECUBIERTAS”**

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA
P R E S E N T A :
PAMELA MARIANA TREJO OLIVER



MEXICO, D. F.



**EXAMENES PROFESIONALES
FACULTAD DE QUÍMICA**

2002



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: María del Socorro Alpizar Ramos

Vocal: José Jesus Alvarado Pérez

Secretario: Francisco García Olivares

1er. Suplente: Samuel Enoch Estrada Soto

2º. Suplente: Raúl Lugo Villegas

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ TEMA:

Laboratorio de Tecnología Farmacéutica
Facultad de Química, Edificio A, planta baja
Ciudad Universitaria

ASESOR DEL TEMA:



María del Socorro Alpizar Ramos

SUSTENTANTE:



Pamela Mariana Trejo Oliver

AGRADECIMIENTOS

Quiero darle las gracias, antes que nada, a **mis papitos** por haberme enseñado a disfrutar la vida, a sonreír ante todo y a amar todo lo que hago. Gracias por haberme dado tanto amor y por haber sido siempre tan cariñosos y lindos. Gracias por haberme inculcado tantos valores, como el respeto por los demás, por la vida (en todas sus formas) y, sobre todo, por haberme enseñado a valorar tanto a la familia. **Mami:** gracias por darme la vida, por ser tan paciente y cariñosa y por enseñarme a amar hasta el detalle más pequeñito de la vida. **Papito:** gracias por no haberme dejado rendirme, por enseñarme a amar lo que hago y por heredarme tu lado humanitario (y casi todo lo demás: “no lo hurté, lo heredé”).

A mis hermanos, **Karli, Ili, Pepis y Arturo**, por aguantar mis bromas y mis enojos, por ser, cada uno de ustedes, alguien a quien admirar. *Karli:* gracias por enseñarme a ver qué bella es la vida a través del amor que les das a mis güeros. *Ili:* gracias por enseñarme a luchar por lo que uno quiere y por tus pláticas (tan largas...) de las cosas importantes de la vida. *Pepis:* gracias por recordarme lo bonito que es vivir feliz, sin preocuparse por lo trivial, y por disfrutar cada momento de la vida. *Pollo:* gracias por demostrarme con tu tenacidad que hay que luchar en la vida, por ser mi compañero en estos últimos días, que aunque en silencio, nos la pasamos bien juntos.

A **mis abuelitos y a tía**, que donde quiera que estén, me enseñaron a amar la vida y a valorar todos los detalles que la hacen tan bella.

A **Jorge**, por haber crecido junto conmigo y por haberme dado tanto en estos años. Gracias por todas las sonrisas y por tantos momentos tan lindos que compartimos. Gracias por todo el amor que me has dado y por todo lo que he aprendido de ti.

A mis güeros preciosos, **Ethan y Ana Luisa**, porque con sólo existir hacen que valga más la pena vivir y hacen más hermoso todo.

A mi **tía Lolita** y a mi **abuelita Aurora (†)**, por ser tan cariñosas y por tener para nosotros siempre una gran sonrisa y palabras de aliento. Gracias por enseñarme a luchar ante todo.

A mis cuñados, **Amada, Norman y Bob**, por querer y cuidar tanto a mis hermanos y por aguantar y aprender a disfrutar las aventuras de la familia Trejo-Oliver.

A la **familia Ruiz-Suárez**, por estar siempre ahí. Gracias por cuidarme tanto cuando mis papás no están cerca; gracias por sus consejos y por todas las pláticas. Gracias por enseñarme a disfrutar tanto la música.

A Elsa, Luis, Edmundo, Nat, Iván, Bren, Gus y Mich, por ser tan buenos amigos. **Elsix**: gracias por aguantar mis relatos de tantas horas y mis indecisiones; gracias por ser tan buena escuchando y dando consejos y por hacerme reír tanto. **Luisito**: gracias por estar siempre ahí, sobre todo en las malas (jaja); gracias por regañarme cuando meto la pata y por echarme porras cuando no. **Edmundito**: gracias por ser tan buen amigo, por aguantar mis chistes y por las competencias de “cobre”. **Doctor**: gracias por haber sido tan paciente y por intentar calmar tus ataques de ansiedad en las tantas horas de clases que compartimos.

Gracias a mis **amigos de Lilly**, por tener la paciencia para entender mis pláticas y por haberme enseñado tanto en este tiempo. Gracias por saber escuchar y por su compañía en las “vueltas”, que tanto relajan. Gracias por las oportunidades y por reforzar mi amor por esta profesión. Gracias porque en ustedes encontré a grandes amigos; espero que siempre lo sigan siendo.

Gracias a la **Facultad de Química** por permitirme aprender y conocer las maravillas de la Química. Gracias, no sólo por la ciencia, sino porque haber estudiado aquí me permitió crecer como persona.

Gracias a la **UNAM**, por darnos tanto, por hacer de todos nosotros unos mexicanos tan capaces y tan comprometidos con nuestro país.

Gracias a **mis profesores**, por haberme inculcado el amor por esta profesión, por su dedicación y por compartir sus conocimientos y experiencia. Gracias, no sólo por enseñarnos, sino también por formarnos como mejores seres humanos. Gracias, en especial, a la **M. en C. Ma. del Socorro Alpízar Ramos**, por ayudarme con este trabajo y por haber sido de las personas que más contribuyeron a la formación, como personas, de varios de nosotros.

Indice

Contenido	Página
Capítulo I. Objetivos	1
Capítulo II. Introducción	2
Capítulo III. Validación de Procesos Farmacéuticos	4
Capítulo IV. Protocolo de Validación	6
Portada	7
Visión General	8
Características del Producto	10
Características del Proceso	11
Validación del Proceso	16
Registro de Resultados	30
Rendimiento	36
Etapa de Acondicionamiento	37
Estabilidad del Producto	38
Resultado Final	39
Anexo A: Observaciones	42
Anexo B: Acciones correctivas	43
Anexo C: Conclusiones	44
Anexo D: Referencias	45
Aprobación	46
Capítulo V. Análisis de Resultados	47
V.1. Posibles Resultados	47
V.1.3 Granulación	47
V.1.2 Secado	48
V.1.3 Molienda	48
V.1.4 Mezclado	50
V.1.5 Compresión	52
V.1.6 Recubrimiento	54
V.2 Análisis de Resultados	56
Capítulo VI. Conclusiones	60
Capítulo VII. Recomendaciones	62
Capítulo VIII. Referencias bibliográficas	64
Apéndice I	66
Apéndice II	67

Capítulo I. OBJETIVOS

I. Objetivo general

- Desarrollar una guía de validación de tipo prospectiva para procesos farmacéuticos.

II. Objetivos particulares

- Proveer evidencia documentada de que el proceso de fabricación de tabletas recubiertas es confiable y reproducible.
- Mostrar posibles resultados y un análisis detallado de los mismos que sirvan como modelo para la validación de otros procesos.

Capítulo II. INTRODUCCIÓN

Dentro de la industria farmacéutica se maneja el término de Aseguramiento de la Calidad comúnmente como un concepto que engloba todos los detalles que afectan la calidad de un producto, desde su planeación hasta su venta final. El aseguramiento de la calidad implica aplicar las Buenas Prácticas de Fabricación (GMP's = Good Manufacturing Practices), así como manejar adecuadamente todos los demás pasos que implica fabricar un producto, desde su desarrollo hasta su diseño y mercadotecnia. Desde el punto de vista de producción, lo que más se debe cuidar es el seguimiento y apego a las GMP's, con el fin de asegurar la seguridad, identidad, potencia, calidad y pureza de los fármacos.

Las GMP's son aquellas directrices bajo las cuales se deben fabricar los productos farmacéuticos con el fin de garantizar que los procesos de producción de los mismos son consistentes, y de asegurar que en todas las etapas de fabricación el producto cumpla con los estándares o especificaciones establecidas por políticas de cada empresa y/o por las autoridades sanitarias competentes.

Bajo las GMP's todos los procesos farmacéuticos deben estar perfectamente definidos y deben ser capaces de dar resultados consistentes, dando lugar a productos de calidad que cumplan con especificaciones. Para lograr lo anterior, se deben tomar en cuenta los siguientes puntos:

- Todos los pasos críticos del proceso deben estar validados.
- Deben existir procedimientos escritos que contengan las instrucciones para la fabricación del proceso, así como procedimientos que correspondan al manejo de cada uno de los equipos involucrados. Estos procedimientos deben ser claros y deben estar escritos en un lenguaje sencillo.
- Deben haber instalaciones, equipos y servicios adecuados para el proceso, que consideren los tamaños del lote, así como el tipo de principio activo que se va a manejar.
- El personal debe estar capacitado para realizar las operaciones que le han sido asignadas.
- Deben existir registros de todas las etapas de la manufactura, de manera que permitan la rastreabilidad de todo el proceso, en caso necesario (auditorías, quejas, problemas con la disposición final del lote).

Dentro de los puntos más importantes para garantizar que los procesos sean consistentes está la **validación**. El personal de la unidad de Validaciones en cada empresa es responsable de validar todos los procesos de manufactura. Las validaciones son parte fundamental de las GMP's y como tal se deben ejecutar conforme a las GMP's, es decir, deben estar debidamente documentadas. La documentación de las validaciones se lleva a cabo en protocolos preestablecidos de validación, los cuales contemplan los pasos críticos dentro de cada proceso, describen claramente las actividades a realizar durante la validación, e incluyen los criterios de aceptación para cada una de las etapas del proceso de manufactura.

Capítulo III. VALIDACIÓN DE PROCESOS FARMACÉUTICOS

La validación se entiende como el establecimiento de evidencia documentada que nos garantiza que el proceso se comporta de manera consistente, es decir, que el proceso cumple con el propósito para el que fue creado, de manera confiable y repetible. De acuerdo a la FDA (Food and Drug Administration), la validación es “establecer evidencia documentada la cual provee un alto grado de confiabilidad de que un proceso específico producirá consistentemente un producto que cumpla con especificaciones y atributos de calidad predeterminados” (1). Es una parte esencial del aseguramiento de la calidad, siendo un requerimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura. Incluye el estudio sistemático de sistemas, instalaciones y procesos y se enfoca en determinar si éstos llevan a cabo sus funciones preestablecidas de manera precisa.

La validación, en sí, no fue creada para mejorar los procesos, sino para proporcionar evidencia de que el proceso se lleva a cabo de manera adecuada y de que está bajo control.

La validación de los procesos de manufactura ofrece varias ventajas para la empresa. No se debe ver únicamente como un requisito para poder registrar un producto ante la autoridad sanitaria. Dentro de las ventajas que presenta están las siguientes:

- Permite conocer mejor el proceso, ya que durante la validación se pueden detectar los pasos críticos, fundamentales para poder obtener un producto de calidad;
- Un proceso validado disminuye el riesgo de que se presenten problemas durante la manufactura de rutina;
- Disminuye los riesgos de obtener productos defectuosos;
- Disminuye el riesgo de no cumplir con estándares regulatorios;
- Un proceso validado puede requerir menos pruebas de control en proceso, así como del producto final.

Todas estas ventajas finalmente dan lugar a una disminución de desperdicios y de costos, lo cual favorece a las empresas. Así, la validación ha demostrado representar una gran inversión, tanto desde el punto de vista económico como desde el punto de vista de aseguramiento de la calidad (5).

Existen tres maneras principales de llevar a cabo una validación: *prospectiva*, *retrospectiva* y *concurrente*, dependiendo del tipo de proceso que se quiera validar.

A. Validación prospectiva. La *validación prospectiva* se lleva a cabo antes de que un producto nuevo salga a la venta o cuando hay un cambio en el proceso de manufactura que pueda afectar características del producto tales como la uniformidad de dosis o la potencia. Este tipo de validación contempla un análisis del producto desde su etapa de desarrollo, de manera que al llevarlo a la escala de producción se hayan analizado todos los factores de riesgo, así como sus posibles causas y soluciones.

B. Validación retrospectiva. La *validación retrospectiva* implica la revisión de datos de producción generados con anterioridad, asumiendo que la composición, procedimientos y equipos permanecen iguales durante el período evaluado. Esta validación hace uso de información histórica, la cual puede haber sido generada con años de anterioridad. Nunca debe ser aplicada a productos o procesos nuevos; sólo debe ser considerada en casos especiales, como cuando recién se introducen el concepto de validación en una compañía. También puede ser muy útil para generar mayor cantidad de información a la generada por la validación prospectiva de un nuevo producto o proceso. En este último caso, la validación prospectiva mencionada debió ser suficiente para permitir la comercialización del producto. Así, la información adicional generada por la validación retrospectiva servirá para comprobar la adecuabilidad del proceso o determinar si el proceso aún necesita mejoras.

A. Validación concurrente. La *validación concurrente* se lleva a cabo durante la producción normal. Se puede utilizar para establecer que el proceso está cumpliendo con el propósito para el que fue creado. Es especialmente útil en situaciones excepcionales, como con los fármacos “huérfanos” y en el escalamiento inicial de un proceso (4).

Capítulo IV. PROTOCOLO DE VALIDACIÓN

En este capítulo se presenta el protocolo de validación que aplica al proceso de tabletas recubiertas. Este protocolo consiste en un plan escrito de cómo se debe realizar la validación, el cual incluye los parámetros del proceso, el equipo de producción empleado y los criterios de aceptación que deben ser considerados en cada una de las etapas. Incluye además los objetivos perseguidos por la validación, el alcance y responsabilidades de las personas involucradas en la validación. El protocolo contempla el estudio de tres lotes consecutivos del producto de manera que se demuestre la reproducibilidad del proceso.

FACULTAD DE QUÍMICA, UNAM.

Título **Protocolo para la validación del proceso de fabricación de tabletas recubiertas**

Protocolo No. **FQ-09-2001**

Cancela -----
Protocolo No.

Fecha de Efectividad **Septiembre de 2001**

Fecha de Revisión **Septiembre de 2001**

Protocolo Elaborado por **Validación.**

Firma: _____ Fecha: _____

Protocolo Revisado por: **Producción.**

Firma: _____ Fecha: _____

Control Químico.

Firma: _____ Fecha: _____

Gerente de Validación.

Firma: _____ Fecha: _____

Aseguramiento de la Calidad.

Firma: _____ Fecha: _____

Visión General

Objetivo

Los objetivos de esta validación son :

- Comprobar con evidencia documentada, que el proceso de fabricación de tabletas recubiertas genera tabletas que cumplen con las especificaciones del producto.
- Demostrar documentalente que el proceso es reproducible, preciso y exacto.

Responsables

Las áreas involucradas en el desarrollo de la validación son:

- *Producción*: responsable de llevar a cabo las diferentes etapas del proceso de manufactura.
- *Validación*: responsable de la toma de muestras, solicitud de análisis, definición de los criterios de aceptación, análisis de los resultados y documentación del proceso.
- *Control Químico*: responsable de realizar los análisis solicitados de las muestras tomadas en la validación.

Alcance

Este protocolo tiene alcance para las siguientes áreas:

- Aseguramiento de Calidad
- Producción

Continúa en la siguiente página...

Visión General *Continuación...*

Instrucciones

La siguiente tabla muestra la secuencia para completar este protocolo:

PASO	ACCION
1	Escriba la información requerida en cada punto del protocolo.
2	Si alguna información no aplica, entonces escriba la leyenda "No aplica".
3	Al ejecutar el protocolo deberá escribir, en los espacios correspondientes, Sí cumple ó No cumple , según sea el caso.
4	Antes de iniciar las corridas del estudio, identifique las etapas que involucra el proceso a calificar y los parámetros críticos del mismo; con base a ello establezca los puntos de toma de muestra y los análisis a realizar.
5	Para llevar a cabo los análisis y establecer los criterios de aceptación, considere los procedimientos de análisis de cada producto.
6	Verifique la toma e identificación de las muestras para su análisis.
7	Si alguna prueba no cumple con los requerimientos, entonces notifique al departamento de producción para corregirlo.
8	Indique las observaciones pertinentes.
9	Señale las acciones correctivas tomadas.
10	Escriba las conclusiones.
11	Señale cualquier desviación encontrada en este protocolo.
12	Anexe la información que se considere relevante para el seguimiento del protocolo.

Prerrequisitos

Los prerrequisitos para realizar esta validación se mencionan a continuación:

- Las materias primas involucradas deben ser aprobadas conforme a especificaciones.
- Las metodologías analíticas deben estar validadas.
- La calificación de todos los equipos involucrados deberá estar aprobada.
- La evaluación de la limpieza en los equipos involucrados en el proceso de fabricación deberá ser satisfactoria

Continúa en la siguiente página...

Características del producto

Identificación

Nombre del producto : _____

Código del producto : _____

Tamaño del lote : _____

Peso teórico del lote: _____

Fecha de revisión local del
procedimiento de manufactura: _____

No. de Lotes a validar _____

Materias primas y Fórmula teórica unitaria por tableta:

Materia prima	Cantidad en mg
Principio activo	1063.83
Aglutinante	23.99
Desintegrante (almidón)	19.99
Lubricante (Estearato de Magnesio)	6.40
Peso sin recubrir	1114.21
Colorante (Cantidad de sólidos)	19.65
Polimero (Cantidad de sólidos)	4.37
Peso de la tableta en base seca	1138.23

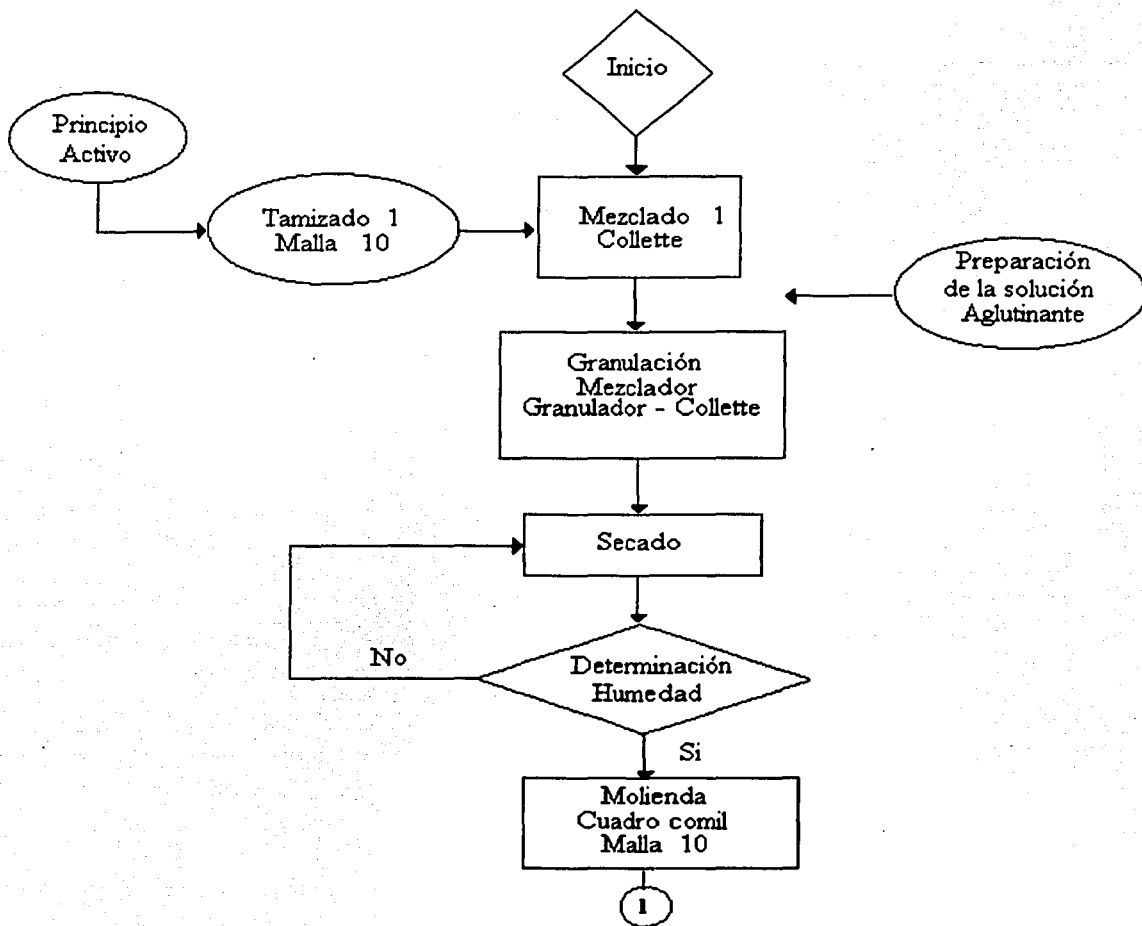
Documentado por : _____ Fecha: _____

Continúa en la siguiente página...

Características del proceso

Diagrama general del proceso

En la siguiente figura se muestra el diagrama general del proceso de fabricación del producto:



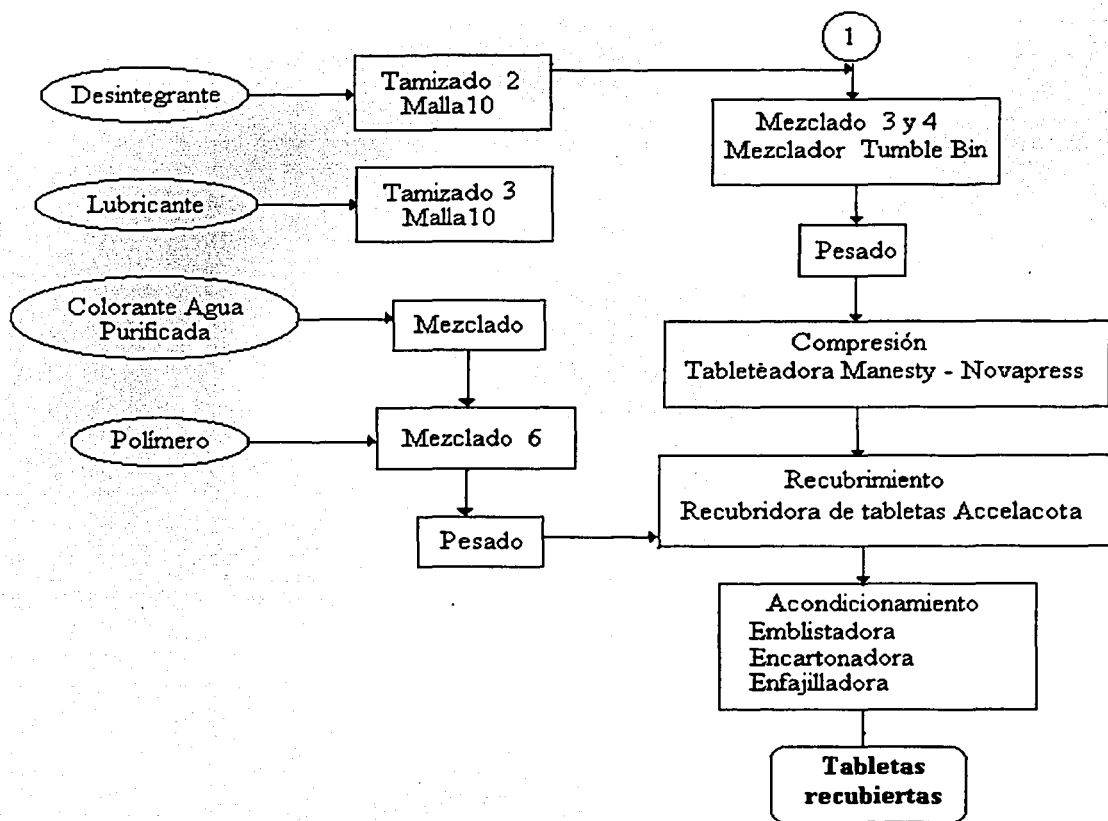
Continúa en la siguiente página...

Características del proceso

Diagrama general del proceso

Continúa...

En la siguiente figura se muestra el diagrama general del proceso de fabricación del producto:



Continúa en la siguiente página...

Características del proceso *Continuación...*

Parámetros del proceso

En la siguiente tabla se indican los parámetros de cada etapa del proceso de manufactura:

Proceso	Parámetros	Equipo
Tamizado 1	Malla # 10	Pneuvac
Mezclado 1	Tiempo: 2 min	Mezclador - Collette
Preparación Sol. granuladora	Hasta disolución completa	Mezclador Ross
Mezclado 2	Tiempo: 5 min Velocidad: 10 rpm	Mezclador - Collette
Granulación	Tiempo de mezclado: 5 min Velocidad del mezclador: 10 rpm Tiempo de granulado: 5 min Velocidad del chopper: 1200 rpm	Mezclador - Collette
Secado	Tiempo: 50-72 hrs % Humedad del polvo: 5.0 -6.0 %	Túneles de secado
Molienda	Malla No. 10, Vel. 300 rpm.	Quadro Comil
Mezclado 3	Tiempo: 5 min Velocidad: 12 rpm	Mezclador Tumble con Bin de 35 pies cúbicos
Mezclado 4	Tiempo: 5 min. Velocidad: 12 rpm	
Compresión	Matriz forma de cápsula No. 10 (0.312" x 0.687"), punzon superior forma No. 10 ranurado. Temperatura: 15-30°C Humedad Relativa: menor a 30% Tabletas en forma de capsulas ranuradas. Velocidad de tableteado: 1450 tabs/min. Dureza promedio: 11 - 22 Kp Espesor de 10 tabletas: 62 - 66 mm Peso promedio de 10 tabletas: 11.086 g Friabilidad: < 1%	Tableteadora Manesty Novapress

Continúa en la siguiente página...

Características del proceso *Continuación...*

Parámetros del proceso
Continuación...

En la siguiente tabla se indican los parámetros de cada etapa del proceso de manufactura:

Proceso	Parámetros	Equipo
	<p><u>Etapa de Pre calentamiento:</u></p> <p>Vel. del bombo: 1.5 rpm Temperatura de entrada: 42 °C Temperatura de la cama de tabletas: 35° C</p> <p><u>Etapa de Recubrimiento:</u></p> <p>Vel. del bombo: 1.5 rpm Velocidad de aspersión: 100 ml/min Temperatura de inyección: 45 °C Flujo de aire: 1600 m³/h Temperatura de la cama de tabletas: 35° C Temperatura de extracción: 42 °C Presión del atomizador: 1.8 bar Presión en la apertura del abanico: 2.2 bar Cantidad total de cobertura aplicada al lote: 33.7 Kg</p> <p><u>Etapa de Secado:</u></p> <p>Velocidad del bombo: 1.5 rpm Temperatura de entrada: 42 °C Temperatura de la cama de tabletas: 35 °C Flujo de aire: 1600 m³/hr</p> <p><u>Después del recubrimiento:</u></p> <p>Peso de 10 tabletas: 10.864 g – 11.308 g Tiempo para abrillantar las tabletas: 15 - 20 min.</p>	<p>Accelacota</p>

Continúa en la siguiente página...

Características del proceso *Continuación...*

Parámetros del proceso
Continuación...

En la siguiente tabla se indican los parámetros de cada etapa del proceso de manufactura:

Proceso	Parámetros	Equipo
<p>Recubrimiento <i>continúa</i></p>	<p><u>Contabilidad de recubrimiento</u> Rendimiento para recubrimiento: 98-101 %</p> <p><u>Pruebas de laboratorio</u></p> <p>Inspección visual: Forma de cápsula, ranurada, color durazno.</p> <p>Potencia: 1.0 g/tab (0.9-1.2 g/ tab) (90 – 120 %).</p> <p>Identificación: Comparable a estándar de referencia</p> <p>Variación de peso: Cumple prueba USP.</p> <p>Espesor de 10 tabletas: 10 tabletas deben medir 62 - 66 mm de espesor.</p> <p>Disolución: Cumple prueba 85.0% en 30 min.</p> <p>Humedad de las tabletas: No mayor del 9 %.</p> <p>Nota: (Las pruebas de Humedad, Potencia, Variación de peso y Disolución, se Llevarán a cabo en el Laboratorio de Control Químico).</p>	<p>Accelacota</p>
<p>Acondicionado</p>	<p>En blisters con 6, 12 ó 20 tabletas. 1 Blister por caja. Tamaño de la caja: 111 X 55 mm. Paquetes de 10 cajas Prueba de Hermeticidad (Proceso)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Impresora - Emblistadora - Encartonadora - Enfajilladora

Continúa en la siguiente página...

Validación del proceso

Caracterización de las materias primas

___ / Verifique que los lotes de materia prima a utilizar cumplan con sus especificaciones.

Anote el número de lotes de materia prima para fabricación:

Materia prima del producto	Lote No.	Lote No.	Lote No.
Principio activo			
Aglutinante			
Desintegrante (almidón)			
Lubricante (Estearato de Magnesio)			
Colorante (Cantidad de sólidos)			
Polímero (Cantidad de sólidos)			

Los lotes de materia prima a utilizar cumplen con las especificaciones
Sí / No _____

Documentado por : _____ Fecha: _____

Nota

En caso de utilizar algún lote de materia prima con aprobación administrativa, especifique y explique su uso en las observaciones

Continúa en la siguiente página...

Validación del proceso *Continuación...*

Calificación de Equipos

A continuación indique si los equipos que intervienen en la fabricación de las tabletas se encuentran calificados:

Equipo	Protocolo No.	Calificado IQ/OQ (Sí/No)	Fecha de aprobación
Báscula Cuarto de Despacho 300 kg	Bas-009-07-94-Op		
	Bas-006-11-94-Mt		
Báscula de Despacho de 40 kg	Bas-009-07-94-Op		
	Bas-006-11-94-Mt		
Campana de Despacho	Des-009-07-94-Op		
	Des-018-08-94-Mt		
Quadro Comil 194S	Mol-009-07-94-Op		
	Mol-035-08-94-Mt		
Mezclador Tumble Bin	Mez-009-07-94-Op		
	Mez-061-12-94-PQ		
	Mez-006-11-94-Mt		
Báscula Tote 2270Kg	Bas-009-07-94-Op		
	Bas-006-11-94-Mt		
Sistema de Bajada Tote	Baj-082-11-94-Op		
Tableteadora Manesty Novapress	Tab-009-07-94-Op		
	Tab-070-09-94-Mt		
Máquina recubridora de tabletas 150 ACS	Rec-062-10-94-Op		
	Rec-088-03-95-Mt		
Emblistadora Uhlmann	Blis-009-07-94-Op		
	Blis-067-10-94-Mt		
Encartonadora Uhlmann	Encar-009-07-94-Op		
	Encar-068-10-94-Mt		
Enfajilladora ASB-38	Enfj-009-07-94-Op		
	Enfj-072-10-94-Mt		

Todos los equipos se encuentran calificados: Sí/No _____

Documentado por: _____ Fecha: _____

Continúa en la siguiente página...

Validación del proceso *Continuación...*

Actividades para toma de muestras

A continuación se muestran las actividades para realizar el muestreo durante la validación:

- Las muestras deberán ser tomadas e identificadas en el área que se indique.
- El personal de Validación deberá enviar las muestras debidamente identificadas al Laboratorio de Control Químico y recoger los resultados para completar la calificación.

Plan de Muestreo

A continuación se presenta la tabla del plan de muestreo para la validación donde están definidas las etapas, los puntos de muestreo en los equipos (ver diagrama), el número de muestras que se deben tomar, la cantidad de muestra; así como el análisis para el cual han sido requeridas.

Etapa Mezclado para lubricación	Puntos de muestreo	No. muestras / punto de muestreo	Cantidad por muestra	Muestras para análisis	Total de muestras	Prueba o análisis
Secado	1a sección	3	5g	6	6	% Humedad
	2a sección					
Molienda	1a sección	1	30g	2	2	Granulometría
	2a sección					
Mezclado para Lubricación	10	3	5 g	10	30	SDPI ("Standard Deviation Prediction Interval")
	Arriba En medio Abajo	1	30g	3	3	Granulometría
	Arriba En medio Abajo	1	150 g	3	3	% Humedad Angulo de reposo Densidad aparente
Compresión (Análisis en Proceso)	Cada 15 minutos	1	10 tab	10	-	Peso
	I, M, F	1	10 tab	30	30	Espesor
	I, M, F	1	10 tab	30	30	Dureza
	I, M, F	1	30 tab	90	90	Friabilidad
	I, M, F	1	6 tab	18	18	Desintegración
Compresión (Análisis en laboratorio)	I, M, F	1	10 tab	30	30	Potencia
	I, M, F	1	1 tab	3	3	Identificación
	I, M, F	1	10 tab	30	30	Variación de peso
	I, M, F	1	12 tab	36	36	Disolución
	I, M, F	1	6 tab	18	18	Humedad
Recubrimiento	1a sección 2a sección	1	12 tab	24	24	Disolución Perfil de disolución
	1a sección 2a sección	1	10 tab	20	20	Variación de peso
	1a sección 2a sección	1	6 tab	12	12	Humedad
	1a sección 2a sección	1	10 tab	20	20	Sustancias relacionadas
	1a sección 2a sección	1	10 tab	20	20	Potencia
	1a sección 2a sección	1	10 tab	20	20	Potencia

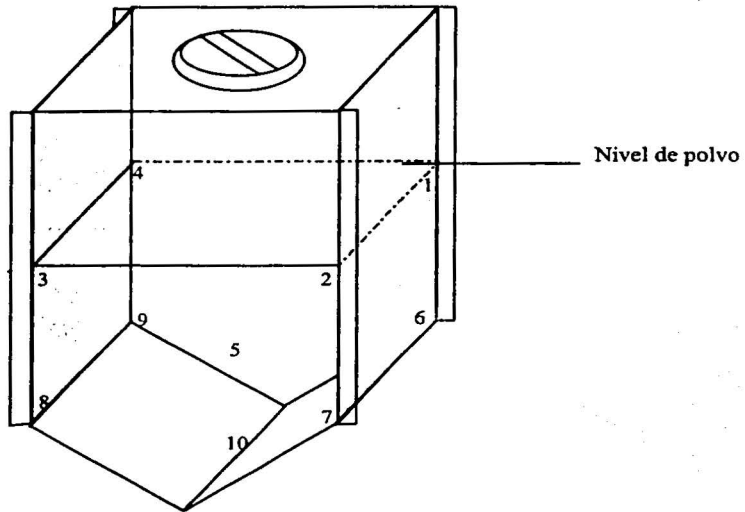
I, M, F (etapas del proceso: I= inicio, M= medio y F= final).

Continúa en la siguiente página...

Diagrama de muestreo

El siguiente diagrama indica los puntos para la toma de muestra en los Bins.

Puntos de muestreo en el Bin



Nº muestreo	Punto de muestreo
1, 2, 3, 4	Esquinas superiores (al nivel del polvo)
5	Parte central del fondo al nivel del polvo
6, 7, 8, 9	Esquinas inferiores
10	Centro de la zona de descarga

Continúa en la siguiente página...

Validación del Proceso *Continuación...*

Criterios de Aceptación

A continuación se presentan los criterios de aceptación para cada una de las pruebas a realizar en las etapas de producción de los lotes de validación de las tabletas recubiertas:

Etapa / Equipo	Prueba o análisis	Criterio de Aceptación
Secado	% Humedad	5.0 – 6.0 %
Mezclado para lubricación	Distribución de Tamaño de Partícula	Informativo
	% Humedad	No mayor a 9%
	Angulo de reposo	Informativo
	Densidad aparente	Informativo
	SDPI	1er criterio : $SDPI \leq 3.841$ 2o. criterio: $SDPI \leq 4.403$
Compresión (Análisis en proceso)	Peso	10.864 – 11.308 g/10tab
	Espesor	62 mm – 66 mm
	Dureza	11 - 22 Kp
	Friabilidad	No más del 1 % de peso perdido
	Desintegración	No más de 20 min en ac. gástrico sim. a 37° con discos
Compresión (Análisis en laboratorio)	Potencia	1.0 g/tab (0.9-1.2 g/ tab)
	Identificación	Informativo
	Variación de peso	Deben cumplir con prueba USP
	Disolución	No menor de 85% en 30 minutos
Recubrimiento	% Humedad	No mayor de 9%
	Disolución	No menor a 85% en 30 min
	Variación de Peso	10 tabletas deben contener entre 85.0-115% de la cantidad indicada en la etiqueta con una desviación estándar relativa (DSR) ≤ 3.45 (Método de Bergum con un 95% de confianza)
	Humedad	No mayor de 9%
	Sustancias Relacionadas	Total no mayor al 5% , Individual no mayor al 1%
Potencia	1.0 g/tab (0.9-1.2 g/ tab)	

Continúa en la siguiente página...

Validación del Proceso *Continuación...*

Parámetros del proceso

Anote los parámetros utilizados para cada una de las etapas del proceso, fecha y hora de inicio.

Primer corrida

Lote:

Proceso	Parámetros	Observaciones
Tamizado 1	Malla _____	
Mezclado 1	Tiempo: _____	
Mezclado 2	Tiempo: _____ Velocidad: _____	
Granulación	Tiempo de mezclado: _____ Velocidad del mezclado: _____ Tiempo de granulado: _____ Velocidad de chopper: _____	
Secado	Tiempo: _____ % Humedad del polvo: _____	
Molienda	Malla No. _____ Vel. _____	
Mezclado 3	Tiempo: _____ Velocidad: _____	
Mezclado 4	Tiempo: _____ Velocidad _____	
Compresión	Matriz _____ Punzon superior _____ Temperatura _____ Humedad Relativa _____ Tabletas en forma de cápsulas ranuradas con Leyenda _____ Velocidad de tableteado: _____ Espesor de 10 tabletas: _____ Peso promedio de 10 tabletas: _____	

Continúa en la siguiente página...

Validación del Proceso *Continuación...*

Parámetros del proceso

Anote los parámetros utilizados para cada una de las etapas del proceso, fecha y hora de inicio.

Primer corrida

Lote: _____

Proceso	Parámetros	Observaciones
Recubrimiento	<p><u>Etapa de Pre calentamiento:</u> Hora de inicio: _____ Vel. del bombo: _____ r.p.m. Temperatura de entrada: _____ °C Temp. de la cama de tabletas: _____ °C</p> <p><u>Etapa de Recubrimiento:</u> Vel. del bombo: _____ r.p.m. Variable a controlar: Velocidad de aspersion: _____ ml/min Temperatura de inyección _____ °C Flujo de aire: _____ m³/h Temp. de la cama de tabletas: _____ °C Temperatura de extracción: _____ °C Presión del atomizador: _____ bar Presión apertura del abanico: _____ bar Cant. total de cobertura aplicada al lote: _____ l</p> <p><u>Etapa de Secado:</u> Velocidad del bombo: _____ r.p.m. Temperatura de entrada: _____ °C Temp. de la cama de tabletas: _____ °C Flujo de aire _____ m³/hr Hora en que se termino: _____</p> <p><u>Después del recubrimiento:</u> Peso de 10 tabletas: _____ Tiempo para abrillantar tabletas: _____ min.</p>	

Continúa en la siguiente página...

Validación del Proceso *Continuación...*

Parámetros del proceso

Anote los parámetros utilizados para cada una de las etapas del proceso. fecha y hora de inicio.

Primer corrida

Lote: _____

Proceso	Parámetros	Observaciones
<p>Recubrimiento <i>Continúa...</i></p>	<p><u>Contabilidad de recubrimiento</u> Rendimiento para recubrimiento: _____ % <u>Pruebas de laboratorio</u> Inspección visual: Cumple Sí / No _____ Potencia: _____ g/tab _____ % Identificación: Cumple Sí / No _____ Variación de peso: _____ Espesor de 10 tabletas: _____ Disolución: _____ % en 30 min. Humedad de las tabletas: _____ % Nota: Las pruebas de Humedad, Potencia, Variación de peso y Disolución, se llevarán a cabo en el Laboratorio de Control Químico).</p>	
<p>Acondicionado</p>	<p>En blisters _____ tabletas. Blister por caja _____ Tamaño de la caja: _____ mm. Paquetes de 10 cajas Prueba de Hermeticidad: _____</p>	

Validación del Proceso *Continuación...*

Parámetros del proceso Anote los parámetros utilizados para cada una de las etapas del proceso. fecha y hora de inicio.

Segunda corrida
Lote: _____

Proceso	Parámetros	Observaciones
Tamizado 1	Malla _____	
Mezclado 1	Tiempo: _____	
Mezclado 2	Tiempo: _____ Velocidad: _____	
Granulación	Tiempo de mezclado: _____ Velocidad del mezclado: _____ Tiempo de granulado: _____ Velocidad del chopper: _____	
Secado	Tiempo: _____ % Humedad del polvo: _____	
Molienda	Malla No: _____ Vel. _____	
Mezclado 3	Tiempo: _____ Velocidad: _____	
Mezclado 4	Tiempo: _____ Velocidad _____	
Compresión	Matriz _____ Punzon superior _____ Temperatura _____ Humedad Relativa _____ Tabletas en forma de capsulas ranuradas con leyenda _____ Velocidad de tableteado: _____ Espesor de 10 tabletas: _____ Peso promedio de 10 tabletas: _____	

Continúa en la siguiente página...

Validación del Proceso *Continuación...*

Parámetros del proceso

Anote los parámetros utilizados para cada una de las etapas del proceso. fecha y hora de inicio.

Segunda corrida
Lote: _____

Proceso	Parámetros	Observaciones
Recubrimiento	<p><u>Etapa de Pre calentamiento:</u> Hora de inicio: _____ Vel. del bombo: _____ r.p.m. Temperatura de entrada: _____ ° C Temp. de la cama de tabletas: _____ ° C</p> <p><u>Etapa de Recubrimiento:</u> Vel. del bombo: _____ r.p.m. Velocidad de aspersion: _____ ml/min Temperatura de inyección _____ ° C Flujo de aire: _____ m³/h Temp. de la cama de tabletas: _____ ° C Temperatura de extracción: _____ ° C Presión del atomizador: _____ bar Presión apertura del abanico: _____ bar Cant. total de cobertura aplicada al lote: _____ l</p> <p><u>Etapa de Secado:</u> Velocidad del bombo: _____ r.p.m. Temperatura de entrada: _____ ° C Temp. de la cama de tabletas: _____ ° C Flujo de aire _____ m³/h Hora en que se terminó: _____</p> <p><u>Después del recubrimiento:</u> Peso de 10 tabletas: _____ Tiempo para abrillantar tabletas: _____ min.</p>	

Continúa en la siguiente página...

Validación del Proceso *Continuación...*

Parámetros del proceso

Anote los parámetros utilizados para cada una de las etapas del proceso. fecha y hora de inicio.

Segunda corrida

Lote: _____

Proceso	Parámetros	Observaciones
<p>Recubrimiento <i>Continúa...</i></p>	<p><u>Contabilidad de recubrimiento</u> Rendimiento para recubrimiento: _____ % <u>Pruebas de laboratorio</u> Inspección visual: Cumple Sí / No _____ Potencia: _____ g/tab _____ % Identificación: Cumple Sí / No _____ Variación de peso: _____ Espesor de 10 tabletas: _____ Disolución: _____ % en 30 min. Humedad de las tabletas: _____ % Nota: Las pruebas de Humedad, Potencia, Variación de peso y Disolución, se Llevarán a cabo en el Laboratorio de Control Químico).</p>	
<p>Acondicionado</p>	<p>En blisters _____ tabletas. Blister por caja _____ Tamaño de la caja: _____ mm. Paquetes de 10 cajas Prueba de Hermeticidad: _____</p>	

Validación del Proceso *Continuación...*

Parámetros del proceso

Anote los parámetros utilizados para cada una de las etapas del proceso, fecha y hora de inicio.

Tercer corrida
Lote _____

Proceso	Parámetros	Observaciones
Tamizado 1	Malla _____	
Mezclado 1	Tiempo: _____	
Mezclado 2	Tiempo: _____ Velocidad: _____	
Granulación	Tiempo de mezclado: _____ Velocidad del mezclado: _____ Tiempo de granulado: _____ Velocidad del chopper: _____	
Secado	Tiempo : _____ % Humedad del polvo: _____	
Molienda	Malla No. _____ Vel. _____	
Mezclado 2	Tiempo: _____ Velocidad: _____	
Mezclado 3	Tiempo: _____ Velocidad _____	
Compresión	Matriz: _____ Punzón superior: _____ Temperatura: _____ Humedad Relativa: _____ Tabletas en forma de capsulas ranuradas con Leyenda: _____ Velocidad de tableteado: _____ Espesor de 10 tabletas: _____ Peso promedio de 10 tabletas: _____	

Continúa en la siguiente página...

Validación del Proceso *Continuación...*

Parámetros del proceso

Tercer corrida

Lote _____

Anote los parámetros utilizados para cada una de las etapas del proceso, fecha y hora de inicio.

Proceso	Parámetros	Observaciones
Recubrimiento	<p><u>Etapa de Pre calentamiento:</u> Hora de inicio: _____ Vel. del bombo: _____ r.p.m. Temperatura de entrada: _____ ° C Temp. de la cama de tabletas: _____ ° C</p> <p><u>Etapa de Recubrimiento:</u> Vel. del bombo: _____ r.p.m. Velocidad de aspersión: _____ ml/min Temperatura de inyección _____ ° C Flujo de aire: _____ m³/h Temp. de la cama de tabletas: _____ ° C Temperatura de extracción: _____ ° C Presión del atomizador: _____ bar Presión apertura del abanico: _____ bar Cant. total de cobertura aplicada al lote: _____ l</p> <p><u>Etapa de Secado:</u> Velocidad del bombo: _____ r.p.m. Temperatura de entrada: _____ ° C Temp. de la cama de tabletas: _____ ° C Flujo de aire _____ m³/h Hora en que se termino: _____</p> <p><u>Después del recubrimiento:</u> Peso de 10 tabletas: _____ Tiempo para abrillantar tabletas: _____ min.</p>	

Continúa en la siguiente página...

Validación del Proceso *Continuación...*

Parámetros del proceso

Anote los parámetros utilizados para cada una de las etapas del proceso, fecha y hora de inicio.

Tercera corrida
Lote _____

Proceso	Parámetros	Observaciones
<p>Recubrimiento <i>Continúa...</i></p>	<p><u>Contabilidad de recubrimiento</u> Rendimiento para recubrimiento: _____ % <u>Pruebas de laboratorio</u> Inspección visual: Cumple Sí / No _____ Potencia: : _____ g/tab _____ % Identificación: Cumple Sí / No _____ Variación de peso: _____ Espesor de 10 tabletas: _____ Disolución: _____ % en 30 min. Humedad de las tabletas: _____ % Nota: Las pruebas de Humedad, Potencia, Variación de peso y Disolución, se Llevarán a cabo en el Laboratorio de Control Químico).</p>	
<p>Acondicionado</p>	<p>En blisters de _____ tabletas. Blister por caja: _____ Tamaño de la caja: _____ mm. Paquetes de 10 cajas Prueba de Hermeticidad: _____</p>	

Registro de resultados

**Etapas de
mezclado para
lubricación**

En la siguiente tabla incluya los resultados correspondientes a la etapa de lubricación para uniformidad de contenido.

Producto: Tabletas recubiertas			
Codigo de producto:			
Equipo	Tumble Bin TOTE Contenido de principio activo (mg / mg equivalentes a 1 tableta)		
Nº	Primera Corrida Lote _____	Segunda Corrida Lote _____	Tercera Corrida Lote _____
1			
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
x			
σ			
C.V			
SDPI			
¿Cumple?			

Observaciones: _____

Documentado por : _____ Fecha: _____

Registro de resultados *Continuación...*

Etapas de Mezclado

En la siguiente tabla incluya los resultados obtenidos correspondientes a las etapas de mezclado (I=inicio, M=medio y F=final).

Producto: Tabletas recubiertas	Tumble bin TOTE (Término del mezclado)		
	Reología (Caracterización)		
	Primera Corrida Lote _____	Segunda Corrida Lote _____	Tercera Corrida Lote _____
Humedad Criterio: No mayor a 9%	I	I	I
	M	M	M
	F	F	F
	$\bar{x} =$	$\bar{x} =$	$\bar{x} =$
	$\sigma =$	$\sigma =$	$\sigma =$
	c.v. =	c.v. =	c.v. =
¿Cumple?			
Distribución de tamaño de partícula Criterio: Informativo	Incluir gráficas de distribución de tamaño de partícula.		
¿Cumple?			
Angulo de reposo Criterio: Informativo	I	I	I
	M	M	M
	F	F	F
	$\bar{x} =$	$\bar{x} =$	$\bar{x} =$
	$\sigma =$	$\sigma =$	$\sigma =$
	c.v. =	c.v. =	c.v. =
¿Cumple?			
Densidad aparente Criterio: Informativo	I	I	I
	M	M	M
	F	F	F
	$\bar{x} =$	$\bar{x} =$	$\bar{x} =$
	$\sigma =$	$\sigma =$	$\sigma =$
	c.v. =	c.v. =	c.v. =
¿Cumple?			

Observaciones:

Documentado por : _____ Fecha: _____

Registro de resultados *Continuación...*

**Etapas de
Compresión**
(Análisis en proceso)

En la siguiente tabla incluya los resultados obtenidos correspondientes a las etapas de compresión (I=inicio, M=medio y F=final).

Producto: Tabletas recubiertas Pruebas	Tableteadora: Manesty Novapress		
	Primera Corrida Lote _____	Segunda Corrida Lote _____	Tercera Corrida Lote _____
Espesor Criterio: 62- 66 mm/ 10 tabs	I	I	I
	M	M	M
	F	F	F
	$\bar{x} =$	$\bar{x} =$	$\bar{x} =$
	$\sigma =$	$\sigma =$	$\sigma =$
	c.v. =	c.v. =	c.v. =
¿Cumple?			
Dureza Criterio: 11 – 22 Kp	I	I	I
	M	M	M
	F	F	F
	$\bar{x} =$	$\bar{x} =$	$\bar{x} =$
	$\sigma =$	$\sigma =$	$\sigma =$
	c.v. =	c.v. =	c.v. =
¿Cumple?			
Friabilidad Criterio: No mas del 1% de peso perdido	I	I	I
	M	M	M
	F	F	F
	$\bar{x} =$	$\bar{x} =$	$\bar{x} =$
	$\sigma =$	$\sigma =$	$\sigma =$
	c.v. =	c.v. =	c.v. =
¿Cumple?			
Desintegración Criterio: No más de 20 min en ac. gástrico simulado a 37° con discos	I	I	I
	M	M	M
	F	F	F
	$\bar{x} =$	$\bar{x} =$	$\bar{x} =$
	$\sigma =$	$\sigma =$	$\sigma =$
	c.v. =	c.v. =	c.v. =
¿Cumple?			

Observaciones:

Documentado por :

Fecha:

Registro de resultados *Continuación...*

**Etapas de
Compresión
(Análisis en proceso)**

En la siguiente tabla incluya los resultados obtenidos del peso efectuado durante la compresión. Anexe la copia del registro del sistema Freeweigh.

Producto: Tabletas recubiertas		Tableteadora: Manesty Novapress		
Prueba	Primera corrida Lote: _____	Segunda corrida Lote: _____	Tercera corrida Lote: _____	
Peso	$\bar{x} =$	$\bar{x} =$	$\bar{x} =$	
Criterio: 10.864 – 11.308 g / 10 tabs	$\sigma =$	$\sigma =$	$\sigma =$	
	C.V.=	C.V.=	C.V.=	
¿Cumple?				

Nota: cada muestra equivale a pesar 30 tabletas diferentes en pesadas de 10 unidades.

Observaciones:

Documentado por : _____ Fecha: _____

Registro de resultados *Continuación...*

**Etapa de
Compresión
(Análisis en lab.)**

En la siguiente tabla incluya los resultados obtenidos por el laboratorio en esta etapa:

Producto: Tabletas recubiertas	Tableteadora: Manesty Novapress		
Pruebas	Primera Corrida	Segunda Corrida	Tercera Corrida
Potencia	I	I	I
Criterio: 1.0 g/tab (0.9 – 1.2 g/tab)	M	M	M
	F	F	F
	\bar{X} total=	\bar{X} total=	\bar{X} total=
	σ total=	σ total=	σ total=
	c.v. total=	c.v. total=	c.v. total=
¿Cumple?			
Identificación			
C criterio: informativo			
¿Cumple?			
Variación de peso	I	I	I
Criterio: 10 tabletas deben contener entre 85.0-115% de la cantidad indicada en la etiqueta	M	M	M
	F	F	F
	\bar{X} total=	\bar{X} total=	\bar{X} total=
	σ total=	σ total=	σ total=
	c.v. total=	c.v. total=	c.v. total=
¿Cumple?			
% de Disolución	I	I	I
Criterio: No menor 85% en 30 minutos	M	M	M
	F	F	F
	\bar{X} total=	\bar{X} total=	\bar{X} total=
	σ total=	σ total=	σ total=
	c.v. total=	c.v. total=	c.v. total=
¿Cumple?			
Humedad	I	I	I
Criterio: No mayor de 9%	M	M	M
	F	F	F
	\bar{X} total=	\bar{X} total=	\bar{X} total=
	σ total=	σ total=	σ total=
	c.v. total=	c.v. total=	c.v. total=
¿Cumple?			

Documentado por :

Fecha:

Registro de resultados *Continuación...*

Etapas de Recubrimiento En la siguiente tabla incluya los resultados obtenidos por el laboratorio en la etapa de recubrimiento.

Producto: Tabletas recubiertas Pruebas	Equipo: Accelacota		
	Primera Corrida	Segunda Corrida	Tercera Corrida
% de Disolución Criterio: No menor a 85% en 30 min	1a Sec.	1a Sec.	1a Sec.
	2a Sec.	2a Sec.	2a Sec.
	\bar{X} total=	\bar{X} total=	\bar{X} total=
	σ total=	σ total=	σ total=
	c.v.total=	c.v.total=	c.v.total=
¿Cumple?			
Variación de peso Criterio: 10 tabletas deben contener entre 85.0-115% de la cantidad indicada en la etiqueta & DSR ≤ 3.45 Método de Bergum con un 95% de confianza	1a Sec.	1a Sec.	1a Sec.
	2a Sec.	2a Sec.	2a Sec.
	\bar{X} total=	\bar{X} total=	\bar{X} total=
	σ total=	σ total=	σ total=
	c.v.total=	c.v.total=	c.v.total=
¿Cumple?			
Humedad Criterio: No mayor de 9%	1a Sec.	1a Sec.	1a Sec.
	2a Sec.	2a Sec.	2a Sec.
	\bar{X} total=	\bar{X} total=	\bar{X} total=
	σ total=	σ total=	σ total=
	c.v.total=	c.v.total=	c.v.total=
¿Cumple?			
Sustancias relacionadas Criterio: Total no mayor al 5% Criterio: Individual no mayor al 1%	1a Sec.	1a Sec.	1a Sec.
	2a Sec.	2a Sec.	2a Sec.
	1a Sec.	1a Sec.	1a Sec.
	2a Sec.	2a Sec.	2a Sec.
¿Cumple?			
Potencia Criterio: 1.0 g/tab (0.9 – 1.2 g/tab)	1a Sec.	1a Sec.	1a Sec.
	2a Sec.	2a Sec.	2a Sec.
	\bar{X} total=	\bar{X} total=	\bar{X} total=
	σ total=	σ total=	σ total=
	c.v.total=	c.v.total=	c.v.total=
¿Cumple?			

Documentado por : _____ Fecha: _____

Rendimiento

Rendimiento

Registre la contabilidad del proceso para calcular el rendimiento con base en los siguientes puntos:

No. Lote:						
Concepto	Primera corrida		Segunda corrida		Tercera corrida	
	Kg	N° Tabletas	Kg	N° Tabletas	Kg	N° Tabletas
A) Desperdicio de polvo						
B) Desperdicio de polvo de compresión						
C) Muestras						
D) Otras pérdidas contables						
E) Tabletas aceptadas						
F) Total de tabletas (Suma: A+B+C+D+E)						
Rendimiento de fabricación						
Rendimiento total contable						
Realizó / Fecha:						
Rendimiento de fabricación: (Tabletas para acondicionar X 100) / 210 000 = _____ %						
Rendimiento total contable: (Cuenta total de tabletas X 100) / 210 000 = _____ %						

Nota: el peso total del polvo puede variar dependiendo del contenido real de humedad de éste.

Observaciones: _____

Documentado por: _____ Fecha: _____

Etapa de Acondicionamiento

**Presentaciones del
Producto**

Escriba todas las presentaciones que tiene el producto:

1. _____
2. _____
3. _____
4. _____
5. _____
6. _____
7. _____
8. _____

Observaciones:

Documentado por: _____ Fecha: _____

Estabilidad del producto

Estudios de Estabilidad

Los estudios de estabilidad incluidos para este producto incluyen tres modalidades:

- Estabilidad en anaquel del producto terminado 25°C/60% HR por 0,1, 2, 3, 6, 9, 12, 18 y 24 meses
- Estabilidad acelerada del producto terminado 30°C/60 %HR por 0, 3, 6, 9, 12, 18 y 24 meses y 40°C/75 %HR por 0,1, 2 y 3 meses

Nota: Los lotes podrán ser liberados después de 3 meses de estabilidad acelerada.

Toma de muestras

Para los tres lotes deberán tomarse muestras para los estudios de estabilidad como se indica a continuación:

- Durante la etapa de recubrimiento, tome de manera aleatoria y a lo largo del proceso, el número de tabletas como lo indica el protocolo de estabilidad (Anexo 1); colóquelas en bolsas de polietileno y envíelas a Estabilidades para que inicie su estudio.
 - Durante el acondicionamiento, tome de manera aleatoria y a lo largo del proceso el número de muestras tal y como lo indica el protocolo de estabilidad (Anexo 1)
-

Requisitos

Es requisito de este protocolo incluir el protocolo de estabilidad, así como las papeletas de todos los resultados obtenidos en cada una de las pruebas de estabilidad.

Pruebas de Estabilidad

Indique el número de los lotes sometidos a estabilidad.

- 1). _____
- 2). _____
- 3). _____

Los datos de estabilidad normal y acelerada fueron revisados y comparados con los límites regulatorios y se encontró que:

-Está dentro de límites Sí/No _____
(En caso de encontrarse fuera de límites proceda conforme al procedimiento de desviaciones y anexe la información al paquete final de validación).

-Se necesita información adicional. Sí/No _____
(En caso afirmativo anexar la misma al paquete final de validación.)

Con base en lo anterior, la fecha de caducidad recomendada para el producto es:

Documentado por: _____ Fecha: _____

Continúa en la siguiente página...

Resultado final

Contenido del paquete final de validación

El paquete final de validación deberá contener al menos lo siguiente:

- Este protocolo de Validación.

- Copia de las pruebas de control de proceso.

- Resultados de las pruebas analíticas.

- Análisis de resultados.
 - Homogenidad Contenido .
 - Parámetros de calidad del producto.
 - Parámetros de proceso.

- Resumen.

- Conclusiones.

Continúa en la siguiente página...

Resultado final *Continuación...*

Resultados

La documentación de validación, para el proceso de fabricación de _____,
con fecha de revisión: _____, es considerada:

_____ Completa

_____ Incompleta (se requiere información adicional)

Explique:

¿El paquete final de validación cumple todos los criterios de aceptación?

¿Cumple? Sí/ No _____

Por lo tanto, el proceso de manufactura de las tabletas recubiertas se considera:

_____ Validado

_____ No Validado

Explique:

Documentado por: _____ Fecha: _____

Revisado por: _____ Fecha: _____

Continúa en la siguiente página...

Resultado final *Continuación...*

**Desviaciones al
Protocolo**

A continuación conteste de manera específica, si durante el desarrollo de calificación se encontraron desviaciones al protocolo:

Sí / No _____

Especifique:

Documentado por: _____ Fecha: _____

Revisado por: _____ Fecha: _____

Anexo D

Referencias A continuación indique las referencias:

- Procedimiento de manufactura de tabletas recubiertas con fecha de efectividad de Oct-1999.
 - United States Pharmacopeia "USP XXIV"
 - Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM), 7a edición.
-

Aprobación

**Aprobado
por:**

_____ **Producción**

Firma: _____ Fecha: _____

_____ **Control Químico**

Firma: _____ Fecha: _____

_____ **Gerente de Validaciones**

Firma: _____ Fecha: _____

_____ **Gerente de Aseguramiento de la Calidad**

Firma: _____ Fecha: _____

Capítulo V. ANÁLISIS DE RESULTADOS

V.1 Posibles resultados

A pesar de que no se obtuvieron resultados experimentales durante el desarrollo de este trabajo de tesis, es importante presentar resultados hipotéticos así como la interpretación de los mismos para poder simular la ejecución de este protocolo con el fin de desarrollar una guía completa de validación.

V.1.1 Granulación

El objetivo primordial de la granulación vía húmeda de un producto es aumentar la cohesividad del polvo y mejorar el flujo del mismo. Las soluciones granuladoras o aglutinantes imparten cohesividad al polvo, lo cual asegura que la tableta se mantenga intacta después de comprimirla y también mejora las cualidades de fluidez mediante la formación de gránulos con la dureza y tamaño deseados (11). Como agentes aglutinantes generalmente se emplean gomas naturales o sintéticas. En este caso se empleó polivinilpirrolidona (Povidona) la cual es una goma sintética.

Después de someter la materia prima al proceso de granulación y de permitir el secado suficiente para eliminar el exceso de agua, se obtiene un granulado conformado por finos y gruesos, cuyo tamaño de partícula es considerablemente mayor que el de la materia prima (Fig. 1).

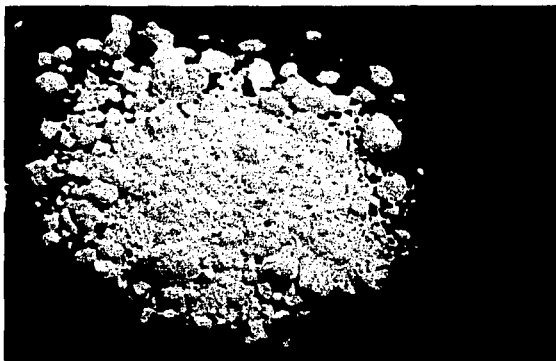


Fig. 1. Fotografía del granulado obtenido en el proceso de fabricación de tabletas recubiertas

V.1.2 Secado

El secado se realiza con el fin de eliminar el exceso de humedad del granulado. Siempre se deben respetar los límites de humedad establecidos para determinado producto. En este caso, se obtuvieron humedades entre 5.0 y 6.0 %. El tiempo de secado de los lotes deberá ser el necesario para llegar a un valor de humedad que cumpla con el criterio establecido.

Los resultados de humedad obtenidos en los tres lotes validados fueron los siguientes:

Lote	Tiempo de secado (hrs)	% Humedad
1er lote	49.5	5.8
2o lote	51	5.7
3er lote	49	5.9

Tabla 1. Tiempos de secado y resultados de humedad para los lotes validados.

Para llegar a estos valores de humedad, los granulados se sometieron a un secado a temperatura ambiente (condiciones controladas de humedad y temperatura). Los tiempos de secado variaron entre un lote y otro, pero la humedad obtenida en los tres casos estuvo dentro de límites (5.0 a 6.0%).

En este caso no se utilizó un equipo en especial para el secado de los lotes, simplemente se colocó el producto sobre charolas de acero inoxidable y se mantuvo en túneles de secado que tienen temperatura y humedad controladas. Sin embargo, existen varios equipos en la industria que permiten secar el producto en menor tiempo, lo cual representa una reducción en tiempos de producción, pero un aumento en costos.

V.1.3 Molienda

Para homogenizar el tamaño de partícula del granulado, una vez que éste está seco, se muele empleando una malla determinada, en este caso, malla 10. Así, garantizamos que el tamaño de partícula de todo el lote sea uniforme en el mismo y de un tamaño definido. El tamaño de la malla a emplear depende del diámetro de la matriz de la tableteadora, ya que cuanto más pequeña es la tableta, más fina debe ser la granulación para permitir un llenado más uniforme de la matriz. Los gránulos grandes producen un llenado irregular para la cavidad de una matriz pequeña (11). Así, se sugiere una malla 12 ó menor de acuerdo a la matriz a emplear en la compresión de este polvo, de acuerdo a la siguiente tabla (Tabla 2):

Diámetro de la matriz (cm/in)	Malla US
Hasta 0.47 cm/ 185"	20
0.55 cm/ 0.217" a 0.8 cm/ 0.315"	16
0.87 cm/ 0.342" a 1.03 cm/ 0.406"	14
1.11cm/ 0.437" ó más	12

Tabla 2. Tabla para determinar el tamaño de malla a emplear en la molienda del granulado seco

Los resultados de la molienda se pueden observar indirectamente por medio del análisis del polvo, posterior a su mezclado. Al llevar a cabo la reología del polvo se pueden observar claramente las características del polvo. El estudio de reología para un polvo incluye la granulometría, la densidad aparente y el ángulo de reposo del mismo; todas ellas son pruebas informativas. La primera prueba refleja la distribución del tamaño de partícula en el polvo obtenido después de la molienda, por lo que se lleva a cabo con una muestra tomada inmediatamente después de la molienda. La densidad aparente y el ángulo de reposo reflejan de manera indirecta la fluidez del polvo, por lo que se lleva a cabo después del mezclado, ya que hasta ese momento el granulado contiene todos los excipientes y así se reflejará más fielmente el comportamiento del polvo.

Los resultados obtenidos se muestran gráficamente en la siguiente figura:

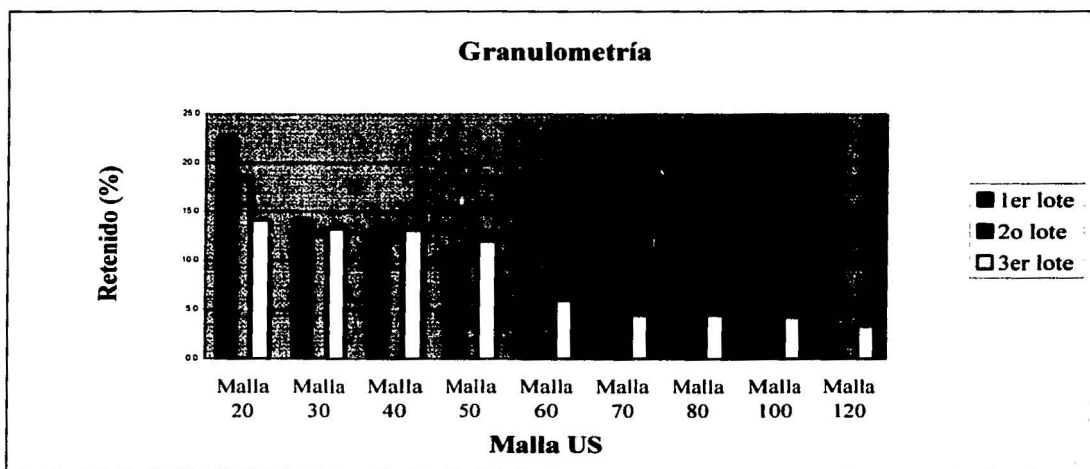


Fig. 2. Gráfica de Distribución de tamaño de partícula después de la molienda del granulado seco.

V.1.4 Mezclado

Después del mezclado se lleva a cabo la prueba de uniformidad de contenido para comprobar que el proceso de mezclado ha logrado homogeneizar el contenido del polvo en todos los puntos del Bin. En este protocolo se sugieren 10 puntos de muestreo en el Bin. Al distribuir el muestreo en distintos puntos del Bin garantizamos que los resultados sean representativos de todo el Bin. Los puntos contemplan la parte superior, media e inferior del Bin y varios puntos en estas zonas de manera que se abarque la mayor parte del recipiente. Los resultados de esta prueba, analizados estadísticamente por medio del intervalo de predicción de la desviación estándar (SDPI= "Standard Deviation Prediction Interval"), reflejan claramente si el desempeño de la etapa de Mezclado fue adecuada.

Además de SDPI, también se llevan a cabo las pruebas de densidad aparente y ángulo de reposo para poder analizar cómo se comporta el polvo, en cuanto a fluidez se refiere. Estas dos pruebas son únicamente informativas, por lo que no deben cumplir con límites de aceptación; sólo se requiere su interpretación.

Los resultados obtenidos para densidad aparente y de ángulo de reposo se muestran a continuación (Tabla 3):

Prueba	Resultados		
	1er lote	2° lote	3er lote
Densidad aparente	16.81 %	15.64 %	16.26 %
Angulo de reposo	19.89	23.84	20.95

Tabla 3. Los resultados de las pruebas reológicas reflejados en estas tablas son los valores promedio de cada una de las pruebas, obtenidos del muestreo en la parte superior, inferior y media del bin.

La interpretación de los resultados de las pruebas de densidad aparente y ángulo de reposo se lleva a cabo de acuerdo a las Tablas 5 y 6.

Los resultados obtenidos para SDPI se muestran a continuación (Tabla 4):

SDPI

Muestra	1er lote		2o lote		3er lote	
	mg/1.1086g	%Marbete	mg/1.1086g	%Marbete	mg/1.1086g	%Marbete
1	984.000	98.4	977.000	97.7	970.000	97.0
2	934.000	93.4	959.000	95.9	932.000	93.2
3	940.000	94.0	960.000	96.0	947.000	94.7
4	977.000	97.7	972.000	97.2	963.000	96.3
5	980.000	98.0	979.000	97.9	921.000	92.1
6	990.000	99.0	964.000	96.4	964.000	96.4
7	970.000	97.0	988.000	98.8	902.000	90.2
8	931.000	93.1	969.000	96.9	907.000	90.7
9	956.000	95.6	940.000	94.0	935.000	93.5
10	981.000	98.1	991.000	99.1	920.000	92.0
Promedio	964.300	96.4	969.900	97.0	936.100	93.6
Min		93.1		94.0		90.2
Max		99.0		99.1		97.0
StDev						
Etiqueta	1000	100.0	1000	100.0	1000	100.0

Tabla 3. Resultados de SDPI para los lotes de validación de tabletas recubiertas.

Criterio de aceptación I: Para una muestra de $n=10$, la desviación estándar (StDev) debe ser menor que 3.841.

En caso de ser insatisfactoria la prueba, será necesario realizar el análisis con una muestra de $n=30$.

Criterio de aceptación II: Para una muestra de $n=30$, la desviación estándar (StDev) debe ser menor que 4.403. (Apéndice I)

Densidad aparente	Compresibilidad
5 a 15	Excelente
16 a 17	Bueno
18 a 21	Regular
22 a 35	Pobre
36 a 38	Muy pobre
Mayor a 40	Pésimo

Tabla 5. Interpretación de resultados obtenidos en la prueba de densidad aparente

Angulo de reposo	Fluidez
Menor a 25	Excelente
25 a 30	Bueno
30 a 40	Regular
Mayor a 40	Pobre

Tabla 6. Interpretación de los resultados obtenidos en la prueba de ángulo de reposo

V.1.5 Compresión

La compresión de las tabletas se llevó a cabo en una tableteadora Manesty Novapress, la cual es de un sólo cabezal. El equipo empleado para la compresión de un producto no tiene tanto impacto sobre la calidad de las tabletas, ya que el principio de la compresión es relativamente sencillo. La elección de una tableteadora se rige más por los tiempos de producción y los costos.

Los parámetros a evaluar después de la compresión se dividen en dos grupos: a) *pruebas en proceso* y b) *pruebas analíticas*, éstas últimas llevadas a cabo en un laboratorio químico. Las primeras se emplean como un control de calidad del proceso de compresión; reflejan cómo se está llevando a cabo el tableteo. Dentro de las pruebas de proceso se encuentran el peso, espesor, la friabilidad, la dureza y la desintegración de las tabletas. Los resultados de estas pruebas nos reflejan el comportamiento de las tabletas obtenidas. El *peso* de las tabletas se debe determinar a lo largo de todo el proceso de compresión, como rutina, para asegurarnos que el tableteo se está llevando a cabo de manera adecuada y de que se tiene un control en el proceso. El *espesor* de las tabletas se determina para asegurarnos que se están produciendo tabletas de aspecto idéntico a lo largo del lote. El espesor puede modificarse sin afectar el peso, debido a una diferencia en la densidad del granulado y en la presión aplicada sobre las tabletas, así como a la velocidad de compresión. La *friabilidad* nos indica que tan susceptibles a la abrasión son nuestras tabletas. Un resultado menor a 1% nos indica que las tabletas son resistentes a la abrasión. La *dureza* nos permite conocer la estabilidad mecánica de las tabletas, reflejando así qué tan resistentes son a factores externos como la picadura, abrasión o rotura durante el transporte, almacenamiento o el recubrimiento mismo. La *desintegración* se refiere al

tiempo que tarda una tableta en desintegrarse en gránulos, sin que esto implique su disolución. Esta prueba nos da un parámetro de control para asegurar que las tabletas se comportan de la misma manera de un lote a otro del producto (11).

Por otro lado, las determinaciones analíticas se llevan a cabo al final de la etapa de compresión para evaluar las cualidades del producto y garantizar su uniformidad en la fabricación de lote a lote. Los resultados de éstas deben cumplir con límites establecidos por el algún compendio farmacéutico regulatorio (i.e. USP, FEUM, etc.). Dentro de estas pruebas están la potencia, el por ciento de disolución, la variación de peso, identificación y contenido de humedad.

Los resultados obtenidos se muestran a continuación:

- **Pruebas en proceso**

Prueba	Resultados		
	1er lote	2o lote	3er lote
Peso de 10 tabletas	11.022 g	11.061 g	11.032
Espesor de 10 tabletas	65 mm	65 mm	65 mm
Dureza	19 Kp	20 Kp	20 Kp
Friabilidad	0.07 %	0.12 %	0.09 %
Desintegración	7 min	8 min	7 min

Tabla 7. Los resultados de las pruebas en proceso reflejados en estas tablas son los valores promedio de cada una de las pruebas, obtenidos del muestreo al inicio, medio y final de la etapa de compresión.

- **Determinaciones analíticas**

Determinación	Resultados		
	1er lote	2o lote	3er lote
Potencia	0.9723 g/tab	0.9805 g/tab	0.9713 g/tab
Porcentaje de disolución	100.38 %	101.21 %	99.75 %
Variación de peso	Cumple	Cumple	Cumple
Humedad	5.7752 %	5.9505 %	6.0146 %
Identificación	Cumple	Cumple	Cumple

Tabla 8. Los resultados de las pruebas en proceso reflejados en estas tablas son los valores promedio de cada una de las pruebas, obtenidos del muestreo al inicio, medio y final de la etapa de compresión.

V.1.6 Recubrimiento

El recubrimiento de las tabletas puede cumplir varios objetivos, como lo son enmascarar sabores u olores desagradables (estético), proteger a los componentes sensibles a la oxidación y retardar la disolución en el líquido gástrico (cubiertas entéricas), ya sea para retardar la liberación del fármaco o para proteger la mucosa. En este caso, el recubrimiento se empleó como un componente meramente estético para darle una presentación adecuada a las tabletas y para enmascarar el olor del principio activo.

Las pruebas que se llevan a cabo después de que las tabletas se han recubierto son: disolución, variación de peso, humedad, sustancias relacionadas y potencia. Estas pruebas son las requeridas por FEUM y/o USP y deberán cumplir con los criterios de aceptación establecidos en dichos compendios.

Los resultados de estas pruebas se muestran a continuación:

Prueba	Resultados		
	1er lote	2o lote	3er lote
Potencia	0.9901 g/tab	0.9897 g/tab	0.9643 g/tab
Disolución	95.43 %	92.83 %	96.97 %
Variación de peso	Cumple	Cumple	Cumple
Humedad	6.0123 %	6.0965 %	6.3067 %
Sust. relacionadas Indiv.:	Indiv: 0.131 %	0.134 %	0.100 %
Totales:	Totales: 0.731 %	0.685 %	0.453 %

Tabla 9. Los resultados reflejados en estas tablas son los valores obtenidos directamente de cada una de las pruebas realizadas después de la etapa de recubrimiento.

Resultados de la Prueba de Bergum

Además de estas pruebas de rutina, se realizó la prueba de Bergum, con un 90% de confianza, para las tabletas recubiertas. Con esta prueba estadística se pretende demostrar que la potencia del producto es uniforme a lo largo de todo el lote. Un análisis estadístico adecuado en esta etapa nos permite apreciar si el desempeño del mezclado fue el adecuado, al mismo tiempo que es un método excelente para demostrar la capacidad de un lote de tabletas para cumplir con los requerimientos de la USP o de FEUM. Los resultados se muestran en la siguiente tabla (Tabla 10):

Muestra	Potencia (g/tab)	% Marbete	Muestra	Potencia (g/tab)	% Marbete
1	0.992	99.20	26	0.964	96.40
2	1.001	100.10	27	0.960	96.00
3	1.089	108.90	28	0.981	98.10
4	0.988	98.80	29	0.966	96.60
5	0.987	98.70	30	0.995	99.50
6	0.978	97.80	31	0.941	94.10
7	0.943	94.30	32	1.005	100.50
8	0.993	99.30	33	0.984	98.40
9	0.987	98.70	34	0.997	99.70
10	0.969	96.90	35	1.009	100.90
11	0.986	98.60	36	1.003	100.30
12	0.939	93.90	37	0.996	99.60
13	1.028	102.80	38	0.998	99.80
14	1.012	101.20	39	0.985	98.50
15	1.091	109.10	40	0.958	95.80
16	0.922	92.20	41	0.988	98.80
17	1.039	103.90	42	0.931	93.10
18	0.995	99.50	43	0.956	95.60
19	0.962	96.20	44	0.986	98.60
20	0.980	98.00	45	0.932	93.20
21	0.987	98.70	46	0.928	92.80
22	0.992	99.20	47	1.008	100.80
23	1.012	101.20	48	1.004	100.40
24	0.987	98.70	49	0.989	98.90
25	0.998	99.80	50	0.999	99.90

Media	0.986 g/tab	98.6 %
Desv. Est.	3.3005	
Límite de Bergum	4.40 %	
¿Cumple	SI	

Tabla 10. Sólo se reportan los resultados de un lote, debido al número tan grande de datos. Sin embargo, con esta tabla se ejemplifica claramente los resultados que se pueden obtener como resultado de esta prueba estadística y la interpretación que se les debe dar, cumpliendo así con el propósito de proporcionar una guía de validación.

Criterio de aceptación: la prueba es satisfactoria si para una media dada, el coeficiente de variación debe ser igual o menor al valor reportado en la tabla de límites de aceptación para Bergum (Apéndice II).

V.2 Análisis de Resultados

La granulación se llevó a cabo de manera adecuada ya que se logró aumentar el tamaño de partícula por medio de la adición de la solución granulante, formando gránulos, y se mejoró la cohesividad del polvo. Al aumentar el tamaño de partícula se mejora el flujo, ya que mientras mayor sea el diámetro de los gránulos, mejor es la fluidez del polvo. Visualmente, se puede determinar que el proceso de granulación fue el adecuado, ya que un granulado bien formado tiene una estructura "floja", lo que permitirá una buena desintegración y disolución de las tabletas a formar. Por el contrario, si el polvo se ha sobregranulado, se observan gránulos duros, difíciles de deshacer al tacto, los cuales darán lugar a una disolución pobre de las tabletas (6).

En general, las características que debe tener un granulado son: 1) contener partículas con forma esférica, ya que así se logra minimizar la fricción entre partículas, además de que están relativamente libres de carga estática; 2) tener una distribución normal de tamaño de partícula, con un porcentaje pequeño de gruesos y finos; 3) favorecer la distribución uniforme de todos los componentes de la formulación y 5) contener componentes compresibles que le confieran fuerza física y forma a las tabletas a formar (15).

En la fotografía del granulado obtenido se puede observar claramente cómo se obtuvieron en su mayoría gránulos de un tamaño mediano y algunos gruesos y finos, lo cual favorecerá la compresión de las tabletas ya que los finos tenderán a llenar los espacios inter-partículas formados por las partículas más grandes y, por lo tanto, mejorarán el llenado de la matriz.

El secado del granulado fue el necesario para obtener un contenido de humedad dentro de límites. Durante el secado del granulado, conviene mantener una cantidad residual de humedad para mantener hidratados a algunos componentes de la formulación, en este caso, al aglutinante y para reducir las cargas estáticas entre partículas (11). Sin embargo, se debe controlar adecuadamente el contenido de humedad, procurando siempre estar dentro de los límites establecidos, ya que un exceso de humedad puede dar lugar a dificultades en la compresión, mientras que un granulado muy seco puede generar muchos finos y gránulos muy duros que al comprimirse se pulvericen. Una humedad residual elevada puede originar moteado en las tabletas por la migración de la humedad o provocar el pegado del material a los punzones. Por el contrario, una humedad muy baja puede dar lugar a tabletas con baja dureza y alta friabilidad o bien, a tabletas laminadas.

En el caso de los resultados de humedad presentados, todos estuvieron dentro de límites, aún cuando el tiempo de secado fue muy largo. Los tiempos de secado tan largos se pueden reducir considerablemente si, en lugar de colocar el granulado húmedo sobre bandejas a temperatura ambiente, se emplea un secado de lecho fluido. Este último método es hasta 15 veces más rápido que el método convencional empleado en el proceso descrito en este protocolo. Además de acortar el tiempo de secado, los equipos de lecho fluido también mejoran el control de la temperatura de secado y permiten mezclar lubricantes y otros materiales directamente. Sin embargo, los costos de equipos de lecho fluido son más elevados, lo cual, en muchos casos, los desfavorece (11).

Después de secar, se redujo el tamaño de las partículas, pasándolas por una malla 10. Así, el tamaño de los gránulos tiende a ser más uniforme. El tamaño de la malla elegida para esta etapa depende del diámetro del punzón a emplear en la compresión del polvo; a mayor diámetro del punzón, menor será el número de la malla. Esto es debido a que cuanto más pequeña sea la tableta, más fino deberá ser el granulado de manera que permita un llenado más uniforme de la matriz. Los gránulos grandes producen un llenado irregular para una matriz pequeña. En este caso en particular, la matriz es bastante grande, por lo que se decidió emplear una malla 10 en la molienda del granulado seco (1).

Los resultados de la granulometría reflejan cómo está distribuido el tamaño de partícula del granulado después de la molienda. En este caso, gran parte del granulado fue retenido en las mallas más grandes, lo que indica que se obtuvieron gránulos relativamente gruesos. Esto concuerda con lo esperado, ya que la matriz que se empleará para la compresión es lo suficientemente grande como para permitir un llenado adecuado con gránulos grandes. Los espacios inter-partículas serán llenados por los finos obtenidos, permitiendo que se llene adecuadamente la cavidad de la matriz.

En cuanto a la etapa de Mezclado, de acuerdo a los resultados de SDPI, se puede decir que el mezclado del producto en los Bins fue adecuado. Este cálculo estadístico es una medida evidente de la uniformidad de contenido del principio activo en el polvo. La distribución del activo en los bins es una medida de la efectividad del mezclado. El criterio de SDPI es recomendado para la validación del proceso de llenado ya que refleja claramente si éste ha sido uniforme. La FDA sugiere un mínimo de 10 muestras para analizar la uniformidad de contenido; sin embargo, se recomienda tener más muestras de retención en caso de que se requiera un análisis más exhaustivo, si el primer criterio no se cumple (12).

Los resultados reportados en este caso cumplen satisfactoriamente con el primer criterio de aceptación para SDPI, lo cual indica que el mezclado de estos tres lotes permitió que el principio activo se distribuyera de manera uniforme en todo el bin. Al cumplir con el criterio de SDPI, garantizamos con un 90% de confianza que se cumplirá con el requerimiento de USP, ya que éste es menos estricto que el manejado por SDPI, siendo el primero de 6% y el segundo de 3.8 %.

En cuanto a los resultados de densidad aparente y ángulo de reposo, éstos reflejan de manera evidente que el polvo obtenido tiene una compresibilidad y una fluidez excelentes, respectivamente. Es importante hacer énfasis en que estos resultados sólo son informativos; nos indican únicamente cómo se está comportando nuestro granulado durante el proceso.

Los parámetros de proceso de compresión son indicativos de que ésta se llevó a cabo satisfactoriamente, ya que todos ellos se encuentran dentro de los límites establecidos para cada uno. Los resultados indican que el proceso está en control, que se obtienen tabletas de gran calidad. Así mismo, los resultados analíticos nos indican que las tabletas producidas cumplen con los criterios de calidad establecidos en los compendios regulatorios de la industria farmacéutica. Aunado a esto, dado que los resultados de los tres lotes cumplen en todos los casos con los criterios de aceptación establecidos, se puede observar que la producción de estas tabletas recubiertas, de lote a lote, es consistente y reproducible, ya que las características de calidad de las tabletas de un lote a otro se mantienen dentro de límites. Lo mismo se podría decir de las tabletas recubiertas, ya que todos los resultados analíticos obtenidos de su análisis estuvieron dentro de límites, siendo reproducibles entre lote y lote.

Los resultados de la prueba de Bergum presentados reflejan que la uniformidad de contenido de las tabletas es la adecuada. Este método es una forma excelente para demostrar la capacidad de un lote de tabletas para cumplir con los requerimientos de uniformidad de contenido. Debido a que los criterios de aceptación de Bergum son mucho más estrictos que los de USP o FEUM, al cumplir con los primeros garantizamos cumplir con los regulatorios, en este caso específico, con un 90% de confianza. Para poder establecer una uniformidad del producto aceptable por medio de Bergum, se recomienda evaluar el producto final con una muestra de 50 unidades mínimo. Si cumplimos con los criterios de aceptación mostrados en las tablas del Apéndice II, para una media dada y un número específico de muestras, garantizamos con un 90% de confianza que el producto tiene un 95% de probabilidad de cumplir con los requerimientos regulatorios.

A pesar de que sólo se incluyen resultados de la prueba de Bergum para un solo lote, éstos reflejan la manera de llevar a cabo los cálculos para esta prueba, así como la manera de interpretar los resultados. En los resultados presentados, se puede ver que el producto obtenido es satisfactorio, en cuanto a uniformidad de contenido se refiere. Al obtener resultados satisfactorios tanto para SDPI como para Bergum, se vuelve evidente que la etapa de mezclado se llevó a cabo adecuadamente, permitiendo la distribución uniforme del principio activo en todo el granulado, en todos los puntos del bin.

Una vez validado el proceso, se deben someter muestras de producto terminado a pruebas de estabilidad, tanto acelerada como normal, para poder someter el registro del nuevo producto o de las modificaciones al producto ante la Secretaría de Salud. Estos resultados se irán obteniendo a lo largo de los períodos establecidos en protocolos de estabilidad creados conforme a la Norma Oficial Mexicana para estabildades de medicamentos (17). Así, se deberá estar a la espera de estos resultados para poder terminar la validación como tal. Se deberá hacer referencia a esta norma para conocer las condiciones y los períodos a los que deberán hacerse los estudios de estabilidad, dependiendo del medicamento que se desee registrar, ya sea nuevo o uno conocido que ha sufrido modificaciones ((i.e. cambio de material de empaque primario, cambios significativos en la fórmula, cambio de proveedor de materia prima, etc.)).

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**

Capítulo VI. CONCLUSIONES

De acuerdo a los resultados obtenidos en la validación de este proceso, se puede concluir que el proceso de fabricación de tabletas está validado, es decir, que el proceso es confiable y reproducible, dando lugar a tabletas recubiertas de calidad. Los resultados de todas las pruebas realizadas a los tres lotes cumplen con los criterios de aceptación señalados en el protocolo por lo que el proceso es reproducible.

La formulación propuesta para este producto dio lugar a tabletas con buenas propiedades fisicoquímicas, lo que nos lleva a decir que esta formulación es la adecuada. Al no detectarse resultados fuera de límites en ninguna de las etapas, se recomienda mantener esta formulación para la producción de lotes subsecuentes. En caso de que se hubiera detectado durante la validación, en cualquiera de las etapas, que el producto no estuviera cumpliendo con los criterios de aceptación, se podrían hacer mejoras a la formulación propuesta, modificando alguno o varios de los componentes, su contenido en la fórmula o variando alguno(s) de los parámetros manejados a lo largo del proceso. Por medio de la validación no sólo confirmamos que nuestro proceso es confiable y reproducible, sino que también es el momento de detectar si la formulación y/o el proceso no son robustos para así poder proponer mejoras, una vez analizados los resultados.

El objetivo general de esta tesis es desarrollar una guía técnica para la validación de un proceso farmacéutico, específicamente, un proceso de fabricación de tabletas recubiertas. No sólo se presentó el formato para realizar un protocolo de validación, sino que al presentar posibles resultados e incluir su análisis, se pretende facilitar la comprensión de la ejecución de un protocolo.

Los planes de muestreo y las pruebas sugeridas pueden ser tan exhaustivos como lo requiera cada compañía, siempre tomando en cuenta que durante la validación se debe retar al proceso para detectar si en realidad es robusto, es decir, que al someterlo a variaciones extremas en cualquiera de los parámetros manejados a lo largo del mismo, el producto sigue manteniendo sus características de calidad, estando éstas dentro de los límites establecidos. De esta manera garantizamos que durante la producción normal, el proceso absorberá cualquier variación que pueda haber y no se verá afectada la calidad del producto.

Las pruebas estadísticas empleadas para el análisis de la uniformidad de contenido, tanto en el granulado como en el producto final, no son un requisito primordial para la validación de un proceso; sin embargo, son herramientas muy útiles que nos reflejan numéricamente si el producto obtenido es uniforme. Su interpretación es relativamente sencilla y su aplicación es de gran ayuda, por lo que se recomienda emplearlas durante la validación.

Capítulo VII. RECOMENDACIONES

El método de granulación húmeda permite convertir polvos en gránulos que tienen propiedades adecuadas de flujo y de cohesividad que permitan su compresión. Este método es altamente recomendable para procesos de producción de tabletas, ya que raramente se cuenta con principios activos que por sí solos tengan las propiedades antes mencionadas. Las ventajas que este método presenta son las siguientes (19):

- Las características físicas del principio activo y de los excipientes generalmente no afectan el proceso;
- Una gran variedad de polvos pueden ser procesados;
- Polvos muy “suelos” o finos pueden manipularse;
- Se pueden dispersar adecuadamente los componentes con concentraciones pequeñas.

Sin embargo, como todos los procesos, la granulación vía húmeda presenta algunas desventajas como:

- Se requieren llevar a cabo un gran número de pasos;
- Los tiempos de proceso se alargan, principalmente por el secado;
- No se pueden manejar fármacos sensibles a la humedad y/o al calor;
- Se puede ver afectada la disolución del principio activo a partir de los gránulos, después de la desintegración de la tableta.

Aún así, la gran ventaja de permitir conferirle propiedades adecuadas de compresibilidad a la mayoría de los principios activos, hace que este método para fabricación de tabletas sea el más empleado en la industria farmacéutica.

Se recomienda emplear los métodos estadísticos de SDPI y de Bergum para el análisis estadístico de la etapa de mezclado y del producto final. Para poder validar la operación de mezclado de un proceso de manera adecuada y confiable es necesario que se tomen en cuenta tanto el mezclado como el producto final y analizarlos con métodos estadísticos como estos. Si los resultados de ambas pruebas son satisfactorios, se puede considerar exitosa la validación. Si los resultados de Bergum indican que el producto no es satisfactorio, la validación debe considerarse sin éxito, sin importar que el mezclado haya sido adecuado. Sin embargo, si el producto arroja resultados satisfactorios mientras que el mezclado no lo es, esto se puede deber a un error en el muestreo, mas no indica que nuestro

proceso de mezclado no sea correcto. Si se obtienen resultados satisfactorios para Bergum, se puede considerar que el mezclado se realizó correctamente.

Es importante tener en mente que al validar un proceso farmacéutico la documentación y análisis de cada uno de los parámetros y pruebas que se realicen será la manera de comprobar que el proceso está validado. No basta con realizar un muestreo exhaustivo ni un sinnúmero de pruebas, sino que es necesario que todos los resultados obtenidos se documentan adecuadamente para que se cumpla con el objetivo primordial de la validación que es proveer *evidencia documentada* que nos garantice que el proceso se comporta de manera consistente, es decir, que el proceso cumple con el propósito para el que fue creado, de manera confiable y repetible. Para poder lograr esto, se recomienda contar con un protocolo de validación preestablecido y revisado por las personas involucradas (i.e. Producción, Validación y Control de Calidad) para garantizar que al momento de realizar la validación se tomarán en cuenta los pasos críticos dentro de cada proceso, las actividades a realizar durante la validación y los criterios de aceptación para cada una de las etapas del proceso de manufactura.

La validación de un proceso farmacéutico no forma parte únicamente de las políticas de calidad de una empresa, sino que los resultados de estabilidad obtenidos de estos lotes son un requisito necesario para poder someter el registro de un producto ante la Secretaría de Salud, por lo que se le debe dar aún más importancia a la documentación ya que es la única manera de comprobar que el proceso es reproducible y confiable y que da lugar a un producto de calidad.

Capítulo VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ANSEL, H.C., Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, 3rd edition, Lea & Febiger, Philadelphia, 1891.
pp. 189-219
2. J.Bergum, "Constructing acceptance limits for multiple stage tests", *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 16(14), 2153-2166 (1990).
3. G. Boehm, "Report on the Industry Blend Uniformity Practices Survey", *Pharm. Technol.*, 15 (8), 20-26 (2001).
4. CARSTENSEN, J.T., Drug Stability: Principles and practices, Marcel Dekker, Inc., North Carolina, 1995.
pp. 1-16
5. CARSTENSEN, J.T., Pharmaceutics of solids and solid dosage forms, John Wiley & Sons, Inc., USA, 1977.
pp.130-174.
6. J.E. Carter, "Quality Policies- Key to GMP Compliance", *Pharm. Technol.*, (10), 102-112 (1998).
7. K.G., Chapman, "A history of validation in the United States: Part I", *Pharm. Technol.*, 15 (10), 82-96 (1991).
8. Code of Federal Regulations (CFR) 2001, Title 21, Parts 210 & 211, "Current Good Manufacturing Practices for Finished Pharmaceuticals".
9. C.V. deSain and C.V. Sutton, "Process Development that supports process validation", *Pharm. Technol.*, (10), 130-136 (1995).
10. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM), 7a edición, Secretaría de Salud, México, 2000.
11. GENNARO, A.R., Remington Farmacia, Vol. 1 y 2, 17ª edición, Ed. Médica Panamericana, Estados Unidos, 1987.
pp. 2178-2211.
12. D. Gonzalez, "Evaluation of blend uniformity", Position paper, Sept. 1996.
13. <http://www.fda.gov/cder/guidance/2882dft.htm>, Guidance for Industry, ANDA's: Blend uniformity Analysis, U.S. Department of Health and Human Services, FDA, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), August 1999.

-
14. Guideline on General Principles of Process Validation, National Center for Drug Evaluation and Research, Center for Biologics Evaluation and Research, and Center for Devices and Radiological Health, Food and Drug Administration, Rockville, Maryland, May 1987.
 15. LACHMAN, L., et al, The theory and practice of industrial pharmacy, Lea & Febiger, USA, 1970. pp. 305-345
 16. Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-1993, Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos, Diario Oficial de la Federación, 24 de noviembre, 1995.
 17. Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-1993, Estabilidad de Medicamentos, Diario Oficial de la Federación, 8 de marzo de 1996.
 18. PMA Validation Advisory Committee, "Process validation concepts for drug products", *Pharm. Technol.* 9 (9), 78-82 (1985).
 19. Problem Solver and Reference Manual, FMC Corporation, Food and Pharmaceutical Products Division, 1984.
 20. J.R. Stoker, "Pharmaceutical Quality: The future- an overall perspective", *Pharm. Technol.*, (3), 152-166 (1996).
 21. R.F., Tetzlaff, "Validation issues for new drug development: Part I, review of current FDA policies", *Pharm. Technol.*, (9), 44-56 (1992).
 22. L.D. Torbeck, "Assay validation: ruggedness and robustness", *Pharm. Technol.*, (3), 168-172 (1996).
 23. United States Pharmacopeia (USP), XXIV edition, National Publishing, Philadelphia, PA, 1999.
 24. <http://www.who.int/medicines/organization/qsm/activities/qualityassurance/gmpcover.html>, Quality Assurance of Pharmaceuticals, Essential Drugs and Medicine Policy, World Health Organization, 2001.
 25. <http://www.who.int/medicines/organization/qsm/activities/qualityassurance/gmp/gmpcover.html>, WHO Good Manufacturing Practices: Main Principles for Pharmaceutical Products, Essential Drugs and Medicines Policy, World Health Organization, 2001.

APÉNDICE I. Límites de aceptación para SDPI

N = Número de muestras de mezclado

N	Máxima Desv. Est.	N	Máxima Desv. Est.	N	Máxima Desv. Est.	N	Máxima Desv. Est.
10	3.841	30	4.403	50	4.519	70	4.570
11	3.916	31	4.413	51	4.523	71	4.572
12	3.979	32	4.421	52	4.526	72	4.573
13	4.033	33	4.429	53	4.529	73	4.575
14	4.079	34	4.437	54	4.532	74	4.577
15	4.119	35	4.445	55	4.535	75	4.578
16	4.154	36	4.451	56	4.538	76	4.580
17	4.185	37	4.458	57	4.541	77	4.581
18	4.213	38	4.464	58	4.544	78	4.583
19	4.238	39	4.470	59	4.546	79	4.584
20	4.260	40	4.476	60	4.549	80	4.586
21	4.280	41	4.481	61	4.551	81	4.587
22	4.299	42	4.486	62	4.554	82	4.588
23	4.316	43	4.491	63	4.556	83	4.590
24	4.331	44	4.496	64	4.558	84	4.591
25	4.346	45	4.500	65	4.560	85	4.592
26	4.359	46	4.504	66	4.562	86	4.593
27	4.371	47	4.508	67	4.564	87	4.595
28	4.383	48	4.512	68	4.566	88	4.596
29	4.393	49	4.516	69	4.568	89	4.597
30	4.403	50	4.519	70	4.570	90	4.598

APÉNDICE II. Límites de aceptación para Uniformidad de Contenido de tabletas

Media (% marbete)	CV (%)	Media (% marbete)	CV (%)	Media (% marbete)	CV (%)	Media (% marbete)	CV (%)
90.1	1.85	95.1	3.49	100.1	4.76	105.1	3.09
90.2	1.90	95.2	3.52	100.2	4.73	105.2	3.06
90.3	1.93	95.3	3.55	100.3	4.71	105.3	3.03
90.4	1.96	95.4	3.58	100.4	4.68	105.4	2.99
90.5	1.99	95.5	3.61	100.5	4.66	105.5	2.96
90.6	2.03	95.6	3.64	100.6	4.62	105.6	2.93
90.7	2.06	95.7	3.67	100.7	4.60	105.7	2.89
90.8	2.09	95.8	3.71	100.8	4.56	105.8	2.85
90.9	2.13	95.9	3.73	100.9	4.54	105.9	2.82
91.0	2.16	96.0	3.76	101.0	4.50	106.0	2.79
91.1	2.20	96.1	3.80	101.1	4.48	106.1	2.75
91.2	2.23	96.2	3.83	101.2	4.45	106.2	2.72
91.3	2.27	96.3	3.85	101.3	4.41	106.3	2.69
91.4	2.30	96.4	3.88	101.4	4.38	106.4	2.65
91.5	2.33	96.5	3.92	101.5	4.34	106.5	2.62
91.6	2.37	96.6	3.94	101.6	4.31	106.6	2.59
91.7	2.40	96.7	3.97	101.7	4.28	106.7	2.56
91.8	2.43	96.8	4.00	101.8	4.24	106.8	2.52
91.9	2.46	96.9	4.04	101.9	4.21	106.9	2.49
92.0	2.50	97.0	4.06	102.0	4.18	107.0	2.46
92.1	2.53	97.1	4.09	102.1	4.14	107.1	2.42
92.2	2.56	97.2	4.12	102.2	4.11	107.2	2.39
92.3	2.60	97.3	4.15	102.3	4.08	107.3	2.36
92.4	2.63	97.4	4.18	102.4	4.03	107.4	2.32
92.5	2.66	97.5	4.21	102.5	4.00	107.5	2.29
92.6	2.69	97.6	4.23	102.6	3.97	107.6	2.26
92.7	2.73	97.7	4.26	102.7	3.93	107.7	2.23
92.8	2.76	97.8	4.29	102.8	3.90	107.8	2.19
92.9	2.79	97.9	4.32	102.9	3.86	107.9	2.16
93.0	2.83	98.0	4.35	103.0	3.83	108.0	2.13
93.1	2.86	98.1	4.37	103.1	3.79	108.1	2.09
93.2	2.89	98.2	4.40	103.2	3.75	108.2	2.06
93.3	2.93	98.3	4.43	103.3	3.72	108.3	2.03
93.4	2.96	98.4	4.45	103.4	3.68	108.4	2.00
93.5	2.98	98.5	4.48	103.5	3.65	108.5	1.96
93.6	3.01	98.6	4.50	103.6	3.61	108.6	1.93
93.7	3.05	98.7	4.52	103.7	3.58	108.7	1.90
93.8	3.08	98.8	4.54	103.8	3.55	108.8	1.87
93.9	3.11	98.9	4.57	103.9	3.51	108.9	1.84
94.0	3.15	99.0	4.59	104.0	3.47	109.0	1.81
94.1	3.18	99.1	4.61	104.1	3.44	109.1	1.78
94.2	3.21	99.2	4.63	104.2	3.41	109.2	1.74
94.3	3.23	99.3	4.64	104.3	3.37	109.3	1.71
94.4	3.27	99.4	4.67	104.4	3.33	109.4	1.68
94.5	3.30	99.5	4.68	104.5	3.30	109.5	1.64
94.6	3.33	99.6	4.70	104.6	3.27	109.6	1.61
94.7	3.37	99.7	4.71	104.7	3.23	109.7	1.59
94.8	3.40	99.8	4.73	104.8	3.20	109.8	1.56
94.9	3.42	99.9	4.74	104.9	3.16	109.9	1.52
95.0	3.45	100.0	4.75	105.0	3.12	110.0	1.49