



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

GUIA PARA LA VALIDACION DEL PROCESO DE FABRICACION DE TABLETAS MASTICABLES CON ACETAMINOFEN

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA

PRESENTA:
LARISSA VANIA ARISTA MUNGUIA



MEXICO, D. F. EXAMENES PROFESIONALES 2004
FACULTAD DE QUIMICA



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. Ernesto Pérez Santana

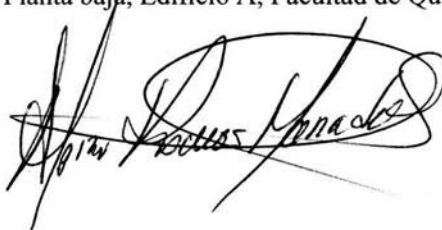
Vocal M. en C. María del Socorro Alpizar Ramos

Secretario Prof. Francisco García Olivares

1er. Suplente Prof. Raúl Lugo Villegas

2º. Suplente Prof. Iván Alejandro Franco Morales

Sitio en donde se desarrolló el tema: Laboratorio de Tecnología Farmacéutica, Planta baja, Edificio A, Facultad de Química.



Asesor del tema: M. en C. María del Socorro Alpizar Ramos



Sustentante: Larissa Vania Arista Munguía.

AGRADECIMIENTOS

A DIOS

A Alejandro y Rubén, por existir, por ser lo más importante de mi vida y la fuerza para enfrentar lo que me encuentre en el camino.

A mis padres, por haberme dado todas sus enseñanzas, por haber hecho todos los sacrificios para poder darme una educación y por hacer de mí un ser humano con valores, pero sobre todo con una infinita gratitud y amor hacia ustedes.

A mi hermana, que siempre ha estado a mi lado en todo momento y que puedo decir que además de mi hermana es mi amiga.

A mis familiares, por estar con nosotros en todos los momentos que los hemos necesitado.

A mis amigos (los del 06), por ser parte importante en mi estancia en la escuela y que sin ellos hubiera sido más difícil el camino.

A La Universidad Nacional Autónoma de México, por permitirme formar parte de ella y de la que me siento muy orgullosa.

Por mi raza hablará el espíritu.....



INDICE

	Pág.
OBJETIVO	2
INTRODUCCIÓN	3
CAPÍTULO 1	5
ASPECTOS GENERALES	
1.1 Tabletas	5
1.2 Fármaco	13
1.2.1 Propiedades farmacológicas.....	13
1.2.2 Farmacocinética y Metabolismo	14
1.2.3 Posología	14
1.3 Validación	15
1.3.1 Tipos de Validación	15
1.3.2 Etapas para la Validación	16
CAPÍTULO 2	22
PROTOCOLO DE VALIDACIÓN	
2.1.0 Objetivo	22
2.2.0 Responsabilidades	22
2.3.0 Alcance	22
2.4.0 Acciones correctivas	23
2.5.0 Precauciones	23
2.6.0 Descripción del Proceso	23
2.7.0 Puntos de Muestreo	28
2.8.0 Criterios de Aceptación	30
2.9.0 Fabricación de lotes	31
2.10.0 Registro de resultados	40
2.11.0 Pruebas de estabilidad	44
CAPITULO 3	45.
RESULTADOS	
3.1 Tamizado	45
3.2 Mezclado	46
3.3 Compresión	49
CAPITULO 4	53
ANÁLISIS DE RESULTADOS	
.....	54
CAPÍTULO 5	54
CONCLUSIONES	
GLOSARIO	55
BIBLIOGRAFIA	56



OBJETIVO:

Elaborar una guía para la validación del proceso de fabricación de tabletas masticables de Acetaminofen, en donde se identificarán los puntos críticos del proceso.



INTRODUCCIÓN

La apertura comercial que ha ido creciendo en estos últimos años a traído como consecuencia la aparición de un nuevo tipo de mercado mundial, sin precedentes en volumen, variedad y calidad de productos.

Las empresas se han visto obligadas a desarrollar sistemas de trabajo más competitivos, que les permita satisfacer las necesidades de sus clientes de una manera rápida, consistente y eficiente, así como desarrollar la capacidad de adaptación a las necesidades cambiantes del mercado.

Para lograr estos objetivos tan ambiciosos, es necesario involucrar a todo el que conforma una empresa, incluyendo todas sus actividades con el fin de que sea posible asegurar la calidad del producto desde las etapas iniciales de su elaboración.

Sin embargo, existen algunos sectores en los que la capacidad de satisfacer las necesidades del mercado no es el único factor que determina el éxito de una industria. Este es el caso de la industria farmacéutica, la cual además de tener las presiones comerciales y de mercado, tiene que atender la importante misión de que los productos que genere tengan como objetivo el conservar y procurar la salud de los individuos, por lo que la responsabilidad es mucho mayor con respecto a otras industrias.

Para poder lograr este objetivo, en la industria farmacéutica ha tomado gran importancia la validación de los procesos, gracias a ello se han podido identificar los puntos críticos de cada una de las operaciones realizadas y establecer los parámetros de trabajo que permitan obtener resultados óptimos y que los procesos se comporten de una manera consistente.

El hecho de tener un proceso validado requiere revisar a fondo todas las etapas involucradas, así como los equipos y el personal que interviene en dichas operaciones. Lo cual traerá como beneficios el garantizar la calidad del producto y sobre todo el incrementar su productividad, ya que al tener controlado el proceso, se optimizarán los costos y el tiempo de fabricación.



El presente trabajo tiene como finalidad el desarrollo de un protocolo de validación para el proceso de fabricación de tabletas masticables de Acetaminofen, describiendo paso a paso cada una de las actividades involucradas, desde el surtido de las materias primas requeridas para su fabricación hasta la compresión de la mezcla y los parámetros que se deben tomar en consideración para la realización de estas operaciones.

Esta tesis se dividirá en varios capítulos, cada uno de los cuales contendrá información relevante para la realización de la validación del proceso de fabricación de tabletas masticables de Acetaminofen. El primer capítulo presenta generalidades de las tabletas, vías de fabricación, pruebas físicas y químicas; Información acerca del fármaco involucrado (Acetaminofen), grupo farmacológico al que pertenece, farmacología y farmacodinamia; y por último información acerca de la validación, su historia, tipos de validación, etapas para la validación; etc. El segundo capítulo está orientado al desarrollo del protocolo de validación, desglosando cada uno de los puntos involucrados en este proceso. Posteriormente, aparecen los resultados y análisis de resultados obtenidos en la validación propuesta; así mismo se generarán las conclusiones de este trabajo.



ASPECTOS GENERALES

1.1 TABLETAS

Las tabletas, de acuerdo a la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) son preparaciones sólidas que contienen una dosis por unidad de uno o más activos adicionados o no de aditivos y que se pueden obtener por diferentes procesos.

Ventajas:

- La dosis es única, exacta
- Cada tableta contiene la cantidad de activo que se indica en el marbete
- Es fácil enmascarar el sabor u olor de ciertas materias primas
- Se pueden obtener diversas formas lo que hace fácil su administración
- Su estabilidad química es mayor con respecto a las otras formas farmacéuticas tales como soluciones, suspensiones, etc.
- Se tiene la posibilidad de hacer identificar de manera visual la dosis de las tabletas, debido a que es posible clasificar por color de acuerdo a la dosis o colocar en la parte superior de la tableta el número que indica la cantidad de miligramos (mg) de activo que contiene

Desventajas:

- La edad es un factor limitante para su administración, ya que los lactantes así como los ancianos no los puedes ingerir.
- La dosis no es exacta en caso de no ingerir una tableta completa o en el caso que se disuelva previamente.

Las tabletas contienen en su formulación agentes aglutinantes, diluyentes, desintegrantes, lubricantes, deslizantes y desecantes, además de poder llevar también colorantes o lacas, saborizantes y edulcorantes.

Los aglutinantes son utilizados para unir los ingredientes de la fórmula para alcanzar la adherencia requerida por la formulación. Los aglutinantes pueden ser adicionados secos o en solución; sin embargo son más efectivos cuando son adicionados en solución. En caso de que el aglutinante se adicione en seco se pueden utilizar sustancias como la celulosa microcristalina, lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol o sal; en caso de que se adicione en solución se pueden utilizar agua, alcohol, pasta de almidón, gelatina, gomas (acacia, celulosa) o povidone.



Los diluyentes son materiales que se adicionan cuando la cantidad del activo es muy pequeña o se dificulta la compresión, se utilizan para aumentar el tamaño y peso de la tableta para ajustarse a las especificaciones del producto específico. Algunos diluyentes se utilizan para favorecer la desintegración. Los diluyentes mas comunes para compresión directa son celulosa microcristalina, Fosfato dibásico de calcio, lactosa anhidra, azúcares para compresión directa o sorbitol. Para el proceso por granulación vía húmeda el diluyente puede ser lactosa hidratada, azúcar, carbonato de calcio, manitol.

Los desintegrantes son materiales que tiene como función el fragmentar las tabletas en gránulos para facilitar la disolución del activo, existen tres mecanismos de acción por el cual los desintegrantes pueden realizar su función:

- Se hinchan en presencia del agua.
- Pueden formar canales de agua hacia el interior de la tableta
- Por reacción química (efervescencia).

La selección y la concentración del desintegrante generalmente depende del tipo de aglutinante que se utilice, si las tabletas son extremadamente duras o se utiliza un aglutinante muy fuerte se requiere un desintegrante efectivo para que sea capaz de contrarrestar este efecto. Algunos ejemplos de desintegrantes son al almidón, alginatos o ácido alginico, carboximetil sódica de almidón, celulosa microcristalina.

Los lubricantes son materiales cuya función es favorecer el flujo del granulado en la matriz, facilitar la expulsión de la tableta de la matriz y ayudar al desprendimiento de la tableta de las caras del punzón. Para poder encontrar un lubricante que realice las tres funciones es muy difícil, generalmente se requiere una mezcla de lubricantes en la mayoría de las formulaciones. Los *estearatos* funcionan de manera adecuada como lubricantes de las caras de los punzones, el *talco* es excelente para facilitar la expulsión de las tabletas de la matriz, el *almidón* es efectivo para facilitar el flujo. Entre los lubricantes más utilizados se encuentran el estearato de magnesio, estearato de calcio, talco, ácido esteárico, almidón, etc. La mayoría de los lubricantes son hidrofóbicos y como tales tienden a reducir la velocidad de desintegración y disolución, por lo que deben evitarse concentraciones excesivas

Los deslizantes son utilizados para facilitar el flujo del granulado a través de la tolva de alimentación y en la matriz. En la tolva se pueden presentar dos fenómenos, la formación de puentes y la compactación del granulado contra las paredes de la tolva en la zona de salida, esto ocasiona que el granulado se apelmace y se interrumpa el flujo hacia el distribuidor o alimentador. Este fenómeno es



ocasionado por la forma o el tamaño de los gránulos lo que hace que obstruyan el alimentador y las matrices no se llenen del granulado. Para disminuir este efecto se pueden utilizar sustancias como el almidón, gel de sílice, estearato de magnesio o talco. Una de las formas de poder reducir este efecto sin tener que adicionar alguna sustancia es el uso de vibradores colocados en las tolvas de alimentación, cuya función es hacer que el granulado se distribuya por efecto de la vibración, permitiendo el flujo continuo de éste a través de la tolva y la matriz.

Por último están los agentes desecantes cuya función es absorber la humedad que penetra en la tableta, se utilizan generalmente cuando los ingredientes activos son higroscópicos. Los materiales como el gel de sílice tienen una superficie grande y pueden absorber de 3 a 4 veces su peso en agua.

Existen tres métodos generales con los que se pueden fabricar tabletas, dichos procesos son granulación por vía húmeda, granulación vía seca o por compresión directa. El método a utilizar dependerá de las características del activo así como de los equipos e instalaciones con las que se cuenten.

- Granulación vía húmeda. La granulación por vía húmeda se requiere generalmente cuando el granulado tiene una concentración alta de un ingrediente activo con propiedades cohesivas deficientes o cuando la concentración del activo es muy baja. En caso de que la cantidad de activo sea muy baja se recomienda realizar una premezcla para diluir el activo y posteriormente integrarla a la mezcla previa. La granulación se realiza con la finalidad de aglomerar los excipientes con tamaño de partícula fino y darles la forma y la adherencia requeridas para la compresión. Generalmente antes de realizar la granulación se realiza un mezclado previo, con el objeto de asegurar que el ingrediente activo se disperse completamente en la mezcla favoreciendo la uniformidad de contenido. Durante la granulación se adiciona una solución aglutinante o granulante a la mezcla previa y se mezcla uniformemente para formar gránulos. La rapidez con que se adiciona la solución es un factor determinante en la obtención de gránulos uniformes ya que si la solución se adiciona muy rápido, la solución no puede ser distribuida a los polvos de manera fácil. El tiempo de mezclado es otro factor importante a considerar ya que un exceso de mezclado origina gránulos extremadamente duros y una falta de mezclado no distribuye el aglutinante de manera uniforme.

Una vez que se ha obtenido el gránulo se debe tamizar con el objeto de reducir los aglomerados formados durante la granulación o para disminuir el tamaño de partícula para obtener una dispersión uniforme durante el mezclado. Posterior al tamizado se debe de realizar el secado, con el objeto de eliminar la humedad de los granulados. Este proceso generalmente se realiza sobre charolas dentro de un horno o dentro de un equipo de lecho fluidificado.



El contenido de humedad es un aspecto crítico ya que un secado excesivo origina un granulado con muchos finos adquiriendo cargas estáticas dificultando su compresión pues se presentan problemas de baja dureza y laminación. Cuando el granulado, por el contrario tiene excesiva humedad se pueden obtener tabletas con aspecto moteado y se adhieren las caras del punzón durante el proceso de compresión, obteniendo tabletas incompletas.

Durante el proceso de secado el tamaño de partícula de los gránulos es muy importante ya que si se forman gránulos grandes pueden causar migración de los ingredientes activos solubles, de los colorantes o de los aglutinantes hacia la superficie del gránulo. Con los aglutinantes esto origina problemas en la compresión, con los colorantes se obtienen tabletas moteadas y con los ingredientes activos se originan problemas de uniformidad de contenido.

El mezclado en seco o mezcla final es el último paso en la preparación de granulados, se utiliza un mezclador en V pues se requiere una acción suave para disminuir la ruptura de los gránulos en finos.

En este paso se lleva a cabo la adición de los lubricantes y solamente se mezclan durante 3 a 5 minutos para evitar que el lubricante recubra a los gránulos dando lugar a gránulos con poca adherencia y a la producción de tabletas con baja dureza y problemas de laminación.

- Granulación seca. Este método se utiliza cuando el activo es sensible a la humedad o no pueden ser tratados a las temperaturas durante el secado. La granulación seca o también llamada por compresión comprende la compactación de los ingredientes por medio de una compactadora de trabajo pesado o con un equipo especialmente diseñado para este propósito. Solamente se debe aplicar la presión necesaria para compactar la masa, los polvos deben estar compactados lo suficientemente firmes de tal forma que en el tamizado siguiente se obtengan gránulos y no se formen cantidades importantes de finos. De manera muy general el proceso consiste en tamizar el activo y excipientes a través de un tamiz con una malla de tamaño mediano y mezclarlos hasta uniformidad, la mezcla obtenida es aglomerada en una compactadora y después es pasada a través de un molino equipado con una malla mas grande. Se adiciona una pequeña cantidad de lubricante a los gránulos y se mezcla entre 3 a 5 minutos.
- Compresión directa. Es el método más sencillo para la manufactura de las tabletas. Las materias primas utilizadas en la compresión directa tienen buenas propiedades de cohesión y de flujo y no requieren de un aglutinante húmedo para obtener tabletas de calidad. Generalmente son gránulos finos y a pesar de no requerir la etapa de tamizado, éste se realiza para dispersar el ingrediente activo. A menos que el ingrediente activo sea bastante compresible, la cantidad por tableta está limitada aproximadamente al 25% del peso de la tableta. Este método no es



aconsejable para granulados que tienen bajas concentraciones de activo ya que la uniformidad de contenido puede verse afectada.

De manera general el proceso se puede conformar de las siguientes etapas, se realiza una mezcla previa en donde se adiciona el activo con aproximadamente dos partes en peso del excipiente de mayor proporción, esto ayuda a diluir al activo y facilita que el mezclado sea uniforme. La mezcla se tamiza o se muele para obtener el mismo tamaño de partícula, se adicionan los excipientes restantes, menos los lubricantes y se mezclan entre 20 y 30 minutos o hasta alcanzar uniformidad.

El lubricante a utilizar debe de ser pasado a través de un tamiz manual y preparar una mezcla previa con la mezcla obtenida en los pasos anteriores, se carga esta mezcla al granel y se realiza una mezcla final de 3 a 5 minutos. Generalmente los lubricantes se mezclan en el intervalo de tiempo mencionado, ya que un tiempo mayor de mezclado da lugar a que el lubricante recubra los gránulos originando tabletas suaves y aumentando los tiempos de desintegración.



FLUJO DE ACTIVIDADES EN UN PROCESO DE GRANULACIÓN POR VÍA HUMEDA





FLUJO DE ACTIVIDADES EN UN PROCESO DE GRANULACIÓN POR VÍA SECA





FLUJO DE ACTIVIDADES EN UN PROCESO POR COMPRESIÓN DIRECTA





1.2 FÁRMACO

El fármaco que se utilizará para la fabricación de estas tabletas masticables es el Acetaminofen, para lo cual es necesario conocer sus generalidades, su estructura química, acción farmacológica, mecanismo de acción, etc.

El Acetaminofen es un fármaco que pertenece al grupo de los antiinflamatorios no esteroideos (NSAID), junto con los derivados de ácido salicílico (Aspirina), Indol (indometacina), ácidos heteroarilacéticos (Diclofenaco), ácidos arilpropiónicos (Naproxeno), ácidos enólicos (Piroxicam), ácidos antranílicos (Acido mefenámico) y alcanolas (Nabumetona).

El mecanismo de acción de estos fármacos es la inhibición de la ciclooxigenasa, que es la enzima encargada de la biosíntesis de las prostaglandinas.

El Acetaminofen o Paracetamol es el metabolito activo de la fenacetina, un analgésico derivado de la anilina (alquitrán de hulla). Su nombre químico es *N-acetil-p-aminofenol*. Y fue utilizado por primera vez en 1893 por Von Mering

Es un fármaco eficaz que puede utilizarse como analgésico y antipirético; sin embargo, como antiinflamatorio posee muy poca actividad.

Haciendo un estudio estructura actividad se ha visto que su actividad antipirética se debe a su estructura aminobenceno. La introducción de otros radicales en el grupo hidroxilo (-OH) del p-aminofenol y el grupo amino libre de la anilina aminora la toxicidad del fármaco sin perder su actividad y de acuerdo a estudios realizados el grupo amida ha presentado la mejor actividad.

1.2.1 PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

El Acetaminofen es analgésico y antipirético y con poca actividad antiinflamatoria; es un inhibidor de la ciclooxigenasa en presencia de altas concentraciones de peróxidos en lesiones inflamatorias.

Como antiinflamatorio inhibe a la enzima ciclooxigenasa y la producción de prostaglandinas. La primera enzima en la vía sintética de prostaglandina es la prostaglandina de endoperóxido sintetasa o ciclooxigenasa de ácidos grasos, esta enzima transforma el ácido araquidónico en productos intermediarios inestables, PGG₂ y PGH₂. Se sabe que hay 2 formas de ciclooxigenasa llamadas ciclooxigenasa-1 (COX-1) y ciclooxigenasa-2 (COX-2), la primera aparece en vasos sanguíneos, estómago y riñones y la segunda se presenta en situaciones de inflamación por citocinas y mediadores inflamatorios. Sin embargo su acción es muy poca ya que al parecer inhibe a la enzima sólo en una zona (como el hipotálamo) con poco peróxido.



Como antipirético interviene en la normalización del punto termorregulador por el hipotálamo. La fiebre se da como resultado de una mayor formación de citocinas IL-1 α , IL-6, interferon α y β y el factor necrosante de tejido (TNF α) por consecuencia de infección, inflamación u otros cuadros patológicos. Las citocinas incrementan las síntesis de PGE₂ en órganos periventriculares cerebrales, en el área hipotalámica preóptica o muy cerca de ella y la PEG₂ al aumentar la cantidad de AMP_c estimula al hipotálamo para elevar la temperatura corporal; el Acetaminofen suprime esta respuesta al inhibir la síntesis de PGE₂.

Como analgésico, el mecanismo de acción es nuevamente a través de la inhibición de la síntesis de prostaglandinas que estimulan la hiperalgesia, es decir, el incremento de la sensibilidad al dolor; las cuales son liberadas por la bradicina que a su vez se libera por las citocinas como la IL-8, el TNF α y el fibrinógeno en procesos de dolor o inflamación..

Las dosis terapéuticas únicas o repetidas no tienen efecto en el aparato cardiovascular ni en el respiratorio, no surgen cambios ácido-base y el producto no irrita el estómago.

1.2.2 FARMACOCINÉTICA Y METABOLISMO

El Acetaminofen se absorbe casi completamente en el tubo gastrointestinal. Su concentración plasmática (Cp) llega a su máximo de 30 a 60 minutos y tiene una vida media (t_{1/2}) en plasma de 2 horas aproximadamente después de haberlo ingerido.

Se distribuye uniformemente en líquidos corporales, su unión a proteínas plasmáticas es variable y sólo un 20% a 50% pueden ligarse en concentraciones que se pueden ligarse en concentraciones que se detectan durante una intoxicación aguda.

Se elimina de un 90% a 100% en orina en las primeras 24 horas después de su conjugación hepática con el ácido glucurónico (60%), ácido sulfínico (35%) o cisteína (3%), también se ha detectado en cantidades pequeñas de metabolitos hidroxilados y desacetilados.

1.2.3 POSOLOGÍA

La dosis habitual es de 325-1000mg, 650mg si es vía rectal y la dosis diaria no debe exceder de 4000mg. En niños, la dosis es de 40-480mg según la edad y el peso y se recomienda no administrar más de 5 dosis en 24 horas.



1.3 VALIDACIÓN

La inclusión de la validación en la industria farmacéutica data desde finales de la década de los 70's, siendo su precursor los Estados Unidos a través de la Food and Drug Administration (FDA) debido a la necesidad de regular y establecer los controles generales en los procesos que se llevaban a cabo en esa época en la fabricación de productos parenterales de gran volumen, así como productos administrados por vía intravenosa, los cuales ocasionaron gran cantidad de muertes y serios problemas de salud a pacientes debido a las desviaciones tan graves a las Buenas Prácticas de Fabricación.

Por más de 15 años las Buenas Prácticas de Manufactura (GMPc) fueron revisadas constantemente con el fin de incluir a la validación dentro de ellas y fue en mayo de 1987 que se publicó una guía donde se señalan los puntos básicos para el desarrollo y control de procesos de manufactura, originándose así los términos de validación, protocolo y calificación.

De acuerdo con este documento, la FDA define al proceso de validación como la evidencia documentada que provee con un alto grado de confianza, que un proceso específico generará un producto de manera consistente, con las mismas características predeterminadas y características de calidad. Para la Comisión Europea, en 1991, la validación se definió como el acto de probar, de acuerdo con las Buenas Prácticas de Manufactura que todo proceso cumple con los resultados esperados; y en el año 2000, en el anexo 15 se complementó esta definición quedando finalmente como la evidencia documentada de que un proceso realizado dentro de los parámetros establecidos puede comportarse de manera reproducible, obteniendo un producto con las especificaciones predeterminadas y atributos de calidad..

Por lo que uniendo ambas ideas se puede generalizar diciendo que la validación es la evidencia documentada de que un proceso se comporta de manera consistente. Al hablar de evidencia documentada se refiere a los experimentos realizados, la información y los resultados analíticos que respaldan la fórmula maestra, las especificaciones en proceso y en producto terminado. Para que sea consistente varios lotes del producto deben ser realizados, utilizando el tamaño de lote real, para esto se requiere la fabricación de al menos 3 lotes.

1.3.1 TIPOS DE VALIDACIÓN

Existen 3 tipos de validación:

Validación prospectiva. Se realiza antes de que un producto nuevo salga al mercado o cuando hay un cambio en el proceso de manufactura que pueda afectar las características



del producto. Se lleva a cabo con al menos 3 lotes sucesivos al tamaño normal, los cuales son analizados y aprobados mediante un reporte y requiere de la calificación del equipo e instalaciones.

- Validación Concurrente. Se lleva a cabo durante la producción normal de un producto, es útil en situaciones excepcionales, como productos que se fabrican de manera esporádica
- Validación Retrospectiva. Implica la revisión de datos de producción generados con anterioridad, asumiendo que la composición, procedimientos y equipos permanecen iguales durante el periodo igualado. Se requiere de por lo menos la información documentada de 20 lotes fabricados de manera consecutiva.

Para llevar a cabo la validación de un proceso es necesario la creación de un grupo multidisciplinario debido a la gran cantidad de información y actividades de diferentes áreas, requeridas para este fin. Primeramente se tiene el área de ingeniería encargado de la instalación, calificación de servicios y equipo, así como de sistemas de apoyo; el área de desarrollo, encargada del diseño, optimización y calificación del proceso de manufactura definiendo límites y especificaciones; el área de manufactura es el encargado de la operación y de proveer de las instalaciones y equipos requeridos para la fabricación del producto; y por último se encuentre el área de control de calidad y control químico, los cuales intervienen en la aprobación del protocolo de validación, asistiendo a la recolección de muestras durante el proceso de fabricación, analizando la(s) muestra(s), auditando y verificando que el proceso cumpla con las especificaciones y requerimientos indicados.

1.3.2 ETAPAS PARA LA VALIDACIÓN.

Debido a que la validación es un proceso muy complejo, se han establecido 4 etapas previas a la etapa donde se realiza el proceso formal de validación. Dichas etapas son, los estudios de preformulación, diseño y desarrollo del producto (también conocida como etapa I), preparación de biolotes (conocida como etapa II), procesos de escalamiento y evaluación (conocida como etapa III) y proceso formal de validación (conocida como etapa IV).

1.3.2.1 Estudios de preformulación. En esta etapa se realiza la caracterización química y física del principio activo así como de los excipientes más importantes de la formulación. Dentro de los cuales están los aglutinantes, diluentes, desintegrantes, lubricantes (ver Tabla 1)

1.3.2.2 Etapa I: Diseño y desarrollo del producto. Una vez realizado la investigación preliminar se procede a elaborar la formulación inicial, utilizando y equipo de fabricación a escala. Aquí se elige el tipo de método de fabricación a utilizar dependiendo de las características de las sustancias a utilizar. (ver Tabla 2).



<p>Principio activo</p> <p>Excipientes</p> <p>Diluentes</p> <p>Aglutinantes</p> <p>Desintegrantes</p> <p>Lubricantes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Compatibilidad química y física • Mínima variación de propiedades entre lote y lote <p>Propiedades a evaluar</p> <ul style="list-style-type: none"> - aspecto: color, olor, sabor, solubilidad - morfología de la partícula - distribución de tamaño de partícula y área de superficie - índice de compactación y densidad del polvo - ángulo de reposo e índice de flujo - espectrofotometría, UV, NMR - contenido de agua, humedad - límites microbianos y metales pesados - análisis por HPLC y determinación de impurezas
--

TABLA 1. OBJETIVOS DE LA FASE DE PREFORMULACIÓN

<p>Decidir el método de fabricación: Compresión directa vs. Granulación por vía húmeda</p> <p>Aumentar la estabilidad física y química</p> <p>Disminuir los costos de proceso</p> <ul style="list-style-type: none"> - Diseño del producto - Caracterización del producto - Selección del producto - Diseño del proceso <p>Seleccionar los excipientes de la lista siguiente:</p> <p>Aglutinante/diluyente/desintegrante Alginatos, fosfato de calcio, celulosa y derivados, dextratos, gelatina, povidone y derivados, almidón y derivados, sorbitol, sucrosa y derivados</p> <p>Lubricantes Dióxido de silicio coloidal, aceite vegetal hidrogenado, aceite mineral, sílica gel, talco, estearatos</p>
--

TABLA 2. OBJETIVOS GENERALES DE LA ETAPA I (TAMAÑO DE LOTE 1-10 KILOS)



1.3.2.3 Etapa II: Preparación de lotes piloto. Esta etapa sirve para realizar un escalamiento a 10X realizando un lote piloto, éste representa el primer lote a escala de la fórmula, el tamaño de lote oscila entre 10-100Kg. Aquí se realiza la caracterización del proceso (ver Tabla 3) y las operaciones unitarias son establecidas y consideradas como críticas para el análisis de las variables del proceso (ver tabla 4).

<p>Establecer la fórmula con las cantidades de activo excipientes</p> <p>Caracterización de proceso</p> <ul style="list-style-type: none">• Definir operaciones unitarias, variables del proceso y parámetros de respuesta• Definir las variables críticas del proceso y parámetros de respuesta utilizando diseños experimentales• Establecer límites de control provisionales para las variables críticas del proceso y los parámetros de respuesta basados en el proceso <p>Mantener la estabilidad del producto</p> <p>Las operaciones unitarias para el desarrollo de una tableta son</p> <ul style="list-style-type: none">• Granulación• Secado• Tamizado• Mezclado• Compresión
--

TABLA 3. OBJETIVOS GENERALES DE LA ETAPA II
(TAMAÑO DE LOTE 10-100KG)



OPERACIÓN UNITARIA	VARIABLES DE PROCESO	RESPUESTA
Granulación	Alimentación Velocidad Cantidad de líquido Tiempo de granulación	Consumo de energía
Secado	Alimentación Temperatura de entrada Cantidad de aire de entrada Tiempo de secado	Contenido de humedad Migración de colorantes
Tamizado	Alimentación Tamaño de malla Velocidad Velocidad de alimentación	Distribución de tamaño de Partícula Densidad del polvo
Mezclado	Alimentación Velocidad Tiempo de mezclado	Uniformidad de mezclado
Compresión	Velocidad de compresión Alimentación Fuerza de precompresión Fuerza de compresión	Peso de la tableta Dureza/Friabilidad Espesor Disolución/Desintegración Uniformidad de contenido Potencia

TABLA 4. PARAMETROS DE CONTROL Y CONSIDERACIONES EN EL DESARROLLO DE UNA FORMA FARMACÉUTICA SÓLIDA



1.3.2.4 Proceso de escalamiento y evaluación: En esta etapa se realiza la fabricación del producto a una escala 100X utilizando el equipo de producción real y sus objetivos son el de calificar y optimizar el proceso. Los documentos técnicos deben incluir la información de preformulación, el reporte del desarrollo del producto, reporte de estabilidad, reporte de métodos analíticos, instrucciones de manufactura, así como las especificaciones en proceso y producto final (ver Tabla 5).

1.3.2.5 Etapa 5: Proceso formal de validación. Su objetivo es establecer la consistencia y reproducibilidad del proceso, en caso de obtener resultados fuera de especificación es necesario regresar a la etapa 2 para realizar los ajustes necesarios. Estas desviaciones deben ser documentadas para tener el precedente. La validación se realiza en 3 lotes consecutivos y la información resultante del proceso es la distribución de partícula o gránulo, la fluidez del polvo, el contenido de humedad, dureza, espesor, friabilidad, peso promedio, potencia, tiempos de desintegración y/o disolución, así como estabilidad de la fórmula (ver Tabla 6).

- Tamaño real del lote en una escala 100X
- Para su uso comercial o clínico
- Se evalúan los parámetros críticos
- Optimización del proceso
 - Tiempos de mezclado
 - Tiempos de secado
 - Operación de molienda
 - Velocidad y fuerza de compresión.
- Calificación del proceso
 - . Determinación de la capacidad del proceso
 - Determinación de los límites de control en proceso
- Mantener la estabilidad del producto

TABLA 5. OBJETIVOS DE LA ETAPA III
(TAMAÑO DE LOTE 100-1000Kg)



<ul style="list-style-type: none"> • Completar el programa establecido así como el reporte de validación • Preparar el protocolo de la validación prospectiva • Completar los requerimientos para su aprobación <p>Dirigir la fabricación de 3 lotes de fabricación con la validación formal del proceso Establecer la reproducibilidad en las operaciones de mezclado y compresión.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Completar la documentación del proceso <ul style="list-style-type: none"> - Reporte de preformulación - Reporte de validación de métodos analíticos. - Reportes de la calificación de las instalaciones (servicios), operaciones y equipos, así como de limpieza - Reporte del desarrollo de la formulación. - Reporte de bioequivalencia - Reporte del desarrollo del producto. - Protocolo de validación del proceso. - Reporte de validación del proceso. - Reporte de la estabilidad del producto

TABLA 6. OBJETIVOS GENERALES DE LA ETAPA IV

Tal y como se describió, la validación de un proceso es una actividad muy compleja y multidisciplinaria donde se debe tener muy claro el objetivo a lograr, para lo cual es necesario la realización del protocolo de validación, documento en donde se condensará la información requerida y específica para el proceso involucrado.

Los puntos básicos que debe contener dicho documento son:

1. Información general
2. Objetivo(s)
3. Información de soporte, tal como reportes de transferencia de tecnología, validaciones anteriores, procedimientos normalizados de operación involucrados; etc.
4. Lista del equipo a utilizar, así como la información acerca de la calificación del equipo.
5. Calificación de las instalaciones o servicios.
6. Diagrama de flujo del proceso
7. Descripción del proceso de fabricación
8. Lista de los parámetros críticos y de los excipientes importantes
9. Muestras, análisis y especificaciones
10. Criterio de aceptación.
11. Autorizaciones correspondientes.



Laboratorio de Tecnología Farmacéutica Facultad de Química, UNAM.			
Guía del protocolo de validación del proceso de fabricación de tabletas masticables de Acetaminofen			
Elaboró:			
Departamento de Validación	Firma:	Fecha:	
Revisó:			
Gerencia de Producción	Firma:	Fecha:	
Gerencia de Control Químico	Firma:	Fecha:	
Gerencia de Validaciones	Firma:	Fecha:	
Gerencia de Aseguramiento de Calidad	Firma:	Fecha:	
Responsable Sanitario	Firma:	Fecha:	
Fecha de elaboración: Octubre 2003	Sustituye a: Nuevo	Clave: PVAL-001	Página 1 de

1.0 Objetivo

- 1.1 Establecer los parámetros necesarios para verificar si el proceso de fabricación de tabletas masticables de Acetaminofen se comporta de manera consistente y cumple las especificaciones preestablecidas.
- 1.2 Documentar la validación del proceso.

2.0 Responsabilidades

- 2.1 Es responsabilidad del departamento de Producción proveer de las áreas, equipo y personal involucrado en la manufactura del producto.
- 2.2 Es responsabilidad del departamento de Validación realizar la solicitud de análisis, el establecimiento de los criterios de aceptación así como la recopilación de toda la documentación generada durante el proceso.
- 2.3 Es responsabilidad del departamento de Control Químico el análisis de las muestras.
- 2.4 Es responsabilidad del departamento de Aseguramiento de Calidad la toma de muestras en las etapas que sea requerido, además de realizar la verificación del cumplimiento de la Buenas Prácticas de Fabricación (GMPc).

3.0 Alcance

Este protocolo aplica para las áreas de Producción y Aseguramiento de la Calidad.



Laboratorio de Tecnología Farmacéutica Facultad de Química, UNAM			
Guía del protocolo de validación del proceso de fabricación de tabletas masticables de Acetaminofen			
Fecha de elaboración: Octubre 2003	Sustituye a: Nuevo	Clave: PVAL-001	Página 1 de

4.0 Acciones Correctivas

En caso de encontrar alguna desviación, se deberá registrar en este protocolo y dar aviso al área de Validación inmediatamente.

5.0 Precauciones

Antes de que se lleve acabo la fabricación del producto será necesario verificar que:

- 5.1 Los procedimientos de operación y limpieza de equipos y áreas involucradas existan y se encuentren vigentes.
- 5.2 Las técnicas analíticas y métodos de muestreo se encuentren validados.
- 5.3 Los instrumentos requeridos se encuentren con calibración vigente.
- 5.4 Las materias primas involucradas deberán estar aprobadas. No se permitirá su uso estando en cuarentena.
- 5.5 Los equipos y sistemas utilizados deberán estar calificados.

6.0 Descripción del proceso

6.1 Escriba el nombre del producto, así como el número de lote y tamaño de lote.

Nombre del producto	No. Lote	Tamaño del lote	Fecha de fabricación	Firma



Laboratorio de Tecnología Farmacéutica Facultad de Química, UNAM			
Guía del protocolo de validación del proceso de fabricación de tabletas masticables de Acetaminofen			
Fecha de elaboración: Octubre 2003	Sustituye a: Nuevo	Clave: PVAL-001	Página 1 de

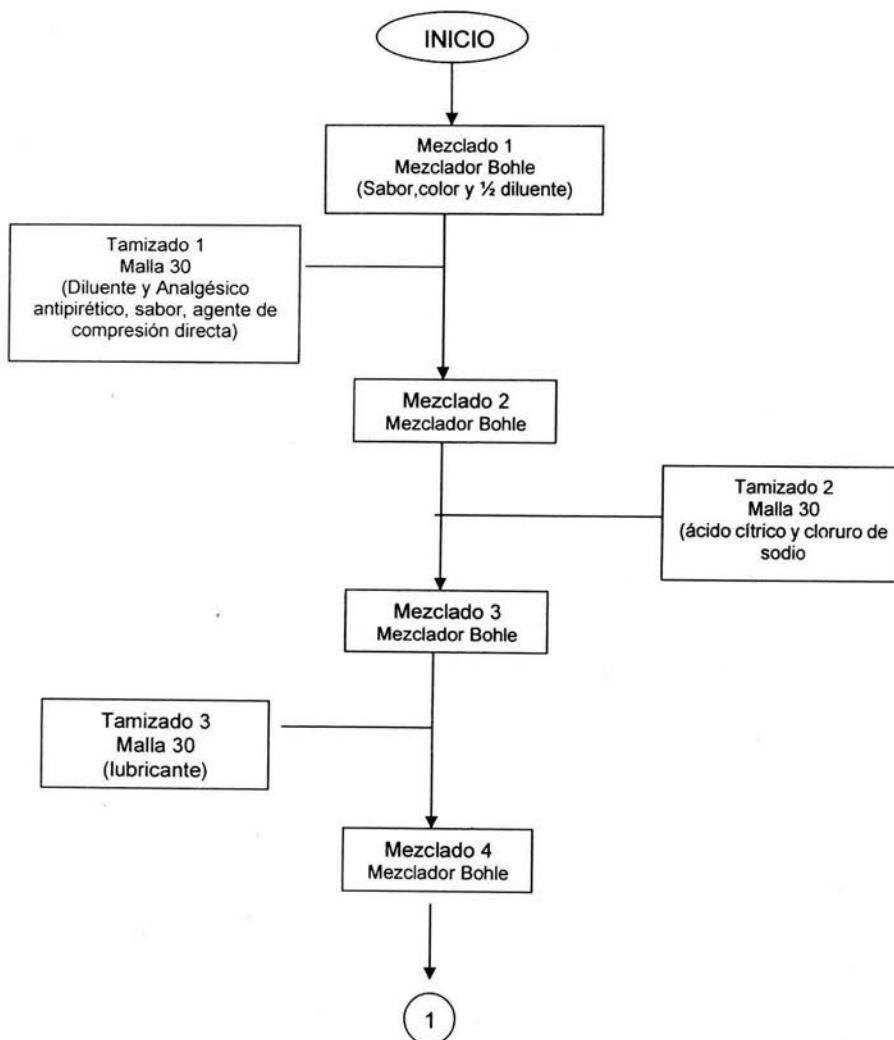
6.2 Comparar el documento maestro las cantidades de cada uno de los componentes de la formulación contra la fórmula unitaria.

Componente	Cantidad (mg)
Fármaco analgésico antipirético	88
Mezcla color	177
Agente compresión directa	6.2
Diluyente	12.1
Lubricante	12.1
Sabor	5.4
Cloruro de sodio	5.0
Ácido cítrico	3.1



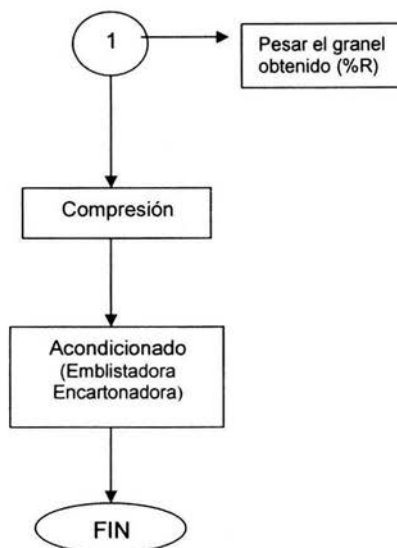
Laboratorio de Tecnología Farmacéutica Facultad de Química, UNAM			
Guía del protocolo de validación del proceso de fabricación de tabletas masticables de Acetaminofen			
Fecha de elaboración: Octubre 2003	Sustituye a: Nuevo	Clave: PVAL-001	Página 1 de

6.3 A continuación se ilustra el diagrama de flujo del proceso de fabricación de tabletas masticables de Acetaminofen.





Laboratorio de Tecnología Farmacéutica Facultad de Química, UNAM			
Guía del protocolo de validación del proceso de fabricación de tabletas masticables de Acetaminofen			
Fecha de elaboración: Octubre 2003	Sustituye a: Nuevo	Clave: PVAL-001	Página 1 de



6.4 En la siguiente tabla se muestran los parámetros a verificar en cada etapa del proceso, así como los equipos involucrados.

ETAPA	PARAMETROS	EQUIPO
Mezclado 1	Tiempo: 5 minutos Velocidad: 6 r.p.m	Mezclador Bohle Bin 2000 l.
Tamizado 1	Malla # 30	Molino Quadro comill
Mezclado 2	Tiempo: 5 minutos Velocidad: 6 r.p.m	Mezclador Bohle Bin 2000 l.
Tamizado 2	Malla # 30	Manual
Mezclado 3	Tiempo: 30 minutos Velocidad: 6 r.p.m	Mezclador Bohle Bin 2000 l.
Tamizado 3	Malla # 30	Molino Quadro comill
Mezclado 4	Tiempo: 3 minutos Velocidad: 6rpm	Mezclador Bohle Bin 2000 l.



Laboratorio de Tecnología Farmacéutica Facultad de Química, UNAM			
Guía del protocolo de validación del proceso de fabricación de tabletas masticables de Acetaminofen			
Fecha de elaboración: Octubre 2003	Sustituye a: Nuevo	Clave: PVAL-001	Página 1 de

Compresión	Punzones: -Tamaño 11/32" -Forma: Redonda, Cóncavo estándar - Marca: Superior Bisectada Inferior Plana Especificaciones: -Peso: 289.5-325.5 mg -Dureza: 8-16 scu -Espesor: 0.191" Velocidad de compresión 5000 tab/min	Tableteadora Fette
Acondicionado	Blister 15 tabletas/caja Paquete de 10 cajas	Emblistadora Encartonadora Enfajilladora

6.5 A Continuación se enlista el equipo e instrumentos utilizados durante la fabricación de las tabletas masticables de Acetaminofen. Verifique el estatus de cada uno de ellos, anotando el número de protocolo del equipo y una ✓ en la parte de calificación de equipo, según sea el caso.

EQUIPO	No. PROTOCOLO	CALIFICADO		FECHA	FIRMA
		Si	No		
Báscula Mettler Toledo 2000Kg.					
Báscula Ohaus 30 Kg.					
Cabina de surtido de flujo laminar					
Molino Quadro comill					
Mezclador Bohle					
Tableteadora Fette					
Emblistadora CAM					
Encartonadora CAM					



Laboratorio de Tecnología Farmacéutica Facultad de Química, UNAM			
Guía del protocolo de validación del proceso de fabricación de tabletas masticables de Acetaminofen			
Fecha de elaboración: Octubre 2003	Sustituye a: Nuevo	Clave: PVAL-001	Página 1 de

7.0 Puntos de muestreo

En la siguiente tabla se indican las etapas en donde se realizará la toma de muestras, así como los puntos de muestreo (ver diagrama), número de muestras y análisis a realizar.

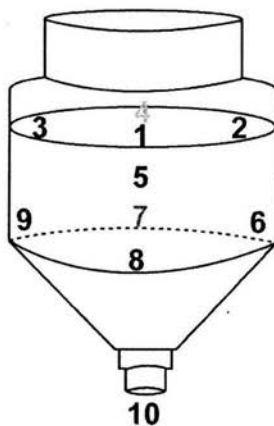
ETAPA	PUNTOS DE MUESTREO	No. MUESTRAS	CANTIDAD POR MUESTRA	MUESTRAS PARA ANALISIS	TOTAL DE MUESTRAS	ANALISIS
Mezclado 3	10	3	10g	10	30	Uniformidad de contenido
Mezclado 4	Superficie Medio Fondo	1	30	3	3	Granulometría
				3		
Compresión (análisis en proceso)	Cada 15 minutos	2 (izq/der)	10	20	*	Peso
			10	20	*	Dureza
			10	20	*	Espesor
Compresión (análisis químico)	Dividir en 6 tiempos	2 (izq/der)	10	12	12	Variación de masa Disolución Valoración



Laboratorio de Tecnología Farmacéutica Facultad de Química, UNAM			
Guía del protocolo de validación del proceso de fabricación de tabletas masticables de Acetaminofen			
Fecha de elaboración: Octubre 2003	Sustituye a: Nuevo	Clave: PVAL-001	Página 1 de

*Tiempo total de proceso de compresión.

DIAGRAMA DE MUESTREO PARA EL CONTENEDOR BIN



Donde:

- | | |
|-------------|------------------------------|
| 1, 2, 3, 4. | Parte superior de la mezcla |
| 5. | Parte media de la mezcla |
| 6, 7, 8, 9. | Parte inferior de la mezcla- |
| 10. | Zona de descarga. |



Laboratorio de Tecnología Farmacéutica Facultad de Química, UNAM			
Guía del protocolo de validación del proceso de fabricación de tabletas masticables de Acetaminofen			
Fecha de elaboración: Octubre 2003	Sustituye a: Nuevo	Clave: PVAL-001	Página 1 de

8.0 Criterios de aceptación.

Los criterios de aceptación establecidos para cada una de las pruebas se presentan en la siguiente tabla.

ETAPA	PRUEBA	CRITERIO DE ACEPTACIÓN
Mezclado 3	Concentración de activo SDPI	1er criterio SDPI ≤ 3.841 2º. Criterio SDPI ≤ 4.403
Mezclado 4	Distribución de Tamaño de Partícula Angulo de reposo Densidad aparente	Informativo Informativo Informativo
Compresión (análisis en proceso)	Peso Dureza Espesor	0.2895g - 0.3255g/ 10 tab 8.16 scu 0.187" - 0.197"
Compresión (análisis químico)	Valoración Identificación Disolución Uniformidad de contenido	83.6mg - 92.4mg Informativo De acuerdo a FEUM De acuerdo a FEUM



Laboratorio de Tecnología Farmacéutica Facultad de Química, UNAM			
Guía del protocolo de validación del proceso de fabricación de tabletas masticables de Acetaminofen			
Fecha de elaboración: Octubre 2003	Sustituye a: Nuevo	Clave: PVAL-001	Página 1 de

9.0 Fabricación de lotes.

PRIMERA CORRIDA

9.1 Anote el número de lote, número de orden, y fecha de fabricación del producto.

No. LOTE	No. ORDEN	FECHA DE FABRICACIÓN	FIRMA

9.2 Verifique el surtido y pesado de las materias primas y que éstas cumplan con lo descrito en el punto 5.4 de este protocolo.

COMPONENTE	NO. CONTROL	POTENCIA	CANTIDAD (mg)	FIRMA
Analgésico antipirético				
Mezcla color				
Agente compresión directa				
Diluyente				
Lubricante				
Sabor				
Cloruro de sodio				
Ácido cítrico				



Laboratorio de Tecnología Farmacéutica Facultad de Química, UNAM			
Guía del protocolo de validación del proceso de fabricación de tabletas masticables de Acetaminofen			
Fecha de elaboración: Octubre 2003	Sustituye a: Nuevo	Clave: PVAL-001	Página 1 de

9.2 Antes de iniciar la fabricación, verifique que el área y los equipos se encuentren limpios y sanitizados de acuerdo a procedimiento. Anote los datos que se solicitan en la siguiente tabla.

ETAPA	PARÁMETROS	OBSERVACIONES
Mezclado 1	Tiempo: _____ Velocidad: _____	
Tamizado 1	Malla: _____	
Mezclado 2	Tiempo: _____ Velocidad: _____	
Tamizado 2	Malla: _____	
Mezclado 3	Tiempo: _____ Velocidad: _____	Toma de muestra
Tamizado 3	Malla: _____	
Mezclado 4	Tiempo: _____ Velocidad: _____	Toma de muestra
Compresión	Tamaño del punzón: _____ Forma del punzón: _____ Marca: _____ Temperatura del área: _____ % Humedad relativa: _____ Velocidad de tableteo: _____	Toma de muestra
Acondicionado	No. Tabletas/blister: _____ No. Blister/caja: _____ Prueba de Hermeticidad: _____	



Laboratorio de Tecnología Farmacéutica Facultad de Química, UNAM			
Guía del protocolo de validación del proceso de fabricación de tabletas masticables de Acetaminofen			
Fecha de elaboración: Octubre 2003	Sustituye a: Nuevo	Clave: PVAL-001	Página 1 de

9.3 Realizar la conciliación de granel después de cada una de las etapas de mezclado, compresión y acondicionamiento.

Mezclado	Peso del granel obtenido: _____	R= $\frac{\text{Peso obtenido} + \text{muestras}}{\text{Peso teórico}}$
	Peso del granel teórico: _____	R x 100 = % Rendimiento
	Cantidad de granel para muestras: _____	% R: _____
	Merma: _____	
Compresión	Peso total de tabletas: _____	R= $\frac{\text{Peso obtenido} + \text{muestras}}{\text{Peso teórico}}$
	Peso promedio: _____	R x 100 = % Rendimiento
	Tabletas para muestras: _____	% R: _____
	Peso de las muestras: _____	
	Cantidad total de tabletas: _____	
	Cantidad teórica de tabletas	
Acondicionado	Merma: _____	
	Cantidad de granel recibido: _____	R= $\frac{\text{Peso obtenido} + \text{muestras}}{\text{Peso teórico}}$
	No. Corrugados: _____	R x 100 = % Rendimiento
	No. Cajas / corrugado: _____	% R: _____
	Presentación: _____	
	Cantidad de granel acondicionado: _____	
	Cantidad teórica de piezas: _____	
	Muestras para hermeticidad: _____	
Merma: _____		



Laboratorio de Tecnología Farmacéutica Facultad de Química, UNAM			
Guía del protocolo de validación del proceso de fabricación de tabletas masticables de Acetaminofen			
Fecha de elaboración: Octubre 2003	Sustituye a: Nuevo	Clave: PVAL-001	Página 1 de

SEGUNDA CORRIDA

9.4 Anote el número de lote, número de orden, y fecha de fabricación del producto.

No. LOTE	No. ORDEN	FECHA DE FABRICACIÓN	FIRMA

9.5 Verifique el surtido y pesado de las materias primas y que éstas cumplan con lo descrito en el punto 5.4 de este protocolo.

COMPONENTE	NO. CONTROL	POTENCIA	CANTIDAD (mg)	FIRMA
Analgésico antipirético				
Mezcla color				
Agente compresión directa				
Diluyente				
Lubricante				
Sabor				
Cloruro de sodio				
Ácido cítrico				



Laboratorio de Tecnología Farmacéutica Facultad de Química, UNAM			
Guía del protocolo de validación del proceso de fabricación de tabletas masticables de Acetaminofen			
Fecha de elaboración: Octubre 2003	Sustituye a: Nuevo	Clave: PVAL-001	Página 1 de

9.6 Antes de iniciar la fabricación, verifique que el área y los equipos se encuentren limpios y sanitizados de acuerdo a procedimiento. Anote los datos que se solicitan en la siguiente tabla.

ETAPA	PARÁMETROS	OBSERVACIONES
Mezclado 1	Tiempo: _____ Velocidad: _____	
Tamizado 1	Malla: _____	
Mezclado 2	Tiempo: _____ Velocidad: _____	
Tamizado 2	Malla: _____	
Mezclado 3	Tiempo: _____ Velocidad: _____	Toma de muestra
Tamizado 3	Malla: _____	
Mezclado 4	Tiempo: _____ Velocidad: _____	Toma de muestra
Compresión	Tamaño del punzón: _____ Forma del punzón: _____ Marca: _____ Temperatura del área: _____ % Humedad relativa: _____ Velocidad de tableteado: _____	Toma de muestra
Acondicionado	No. Tabletas/blister: _____ No. Blister/caja: _____ Prueba de Hermeticidad: _____	



Laboratorio de Tecnología Farmacéutica Facultad de Química, UNAM			
Guía del protocolo de validación del proceso de fabricación de tabletas masticables de Acetaminofen			
Fecha de elaboración: Octubre 2003	Sustituye a: Nuevo	Clave: PVAL-001	Página 1 de

9.7 Realizar la conciliación de granel después de cada una de las etapas de mezclado, compresión y acondicionamiento.

Mezclado	Peso del granel obtenido: _____	R= $\frac{\text{Peso obtenido} + \text{muestras}}{\text{Peso teórico}}$
	Peso del granel teórico: _____	
	Cantidad de granel para muestras: _____	R x 100 = % Rendimiento
	_____	% R: _____
	Merma: _____	
Compresión	Peso total de tabletas: _____	R= $\frac{\text{Peso obtenido} + \text{muestras}}{\text{Peso teórico}}$
	Peso promedio: _____	
	Tabletas para muestras: _____	R x 100 = % Rendimiento
	Peso de las muestras: _____	% R: _____
	Cantidad total de tabletas: _____	
	Cantidad teórica de tabletas	
	Merma: _____	
Acondicionado	Cantidad de granel recibido: _____	R= $\frac{\text{Peso obtenido} + \text{muestras}}{\text{Peso teórico}}$
	No. Corrugados: _____	
	No. Cajas / corrugado: _____	R x 100 = % Rendimiento
	Presentación: _____	% R: _____
	Cantidad de granel acondicionado: _____	

	Cantidad teórica de piezas: _____	
	Muestras para hermeticidad: _____	
	Merma: _____	



Laboratorio de Tecnología Farmacéutica Facultad de Química, UNAM			
Guía del protocolo de validación del proceso de fabricación de tabletas masticables de Acetaminofen			
Fecha de elaboración: Octubre 2003	Sustituye a: Nuevo	Clave: PVAL-001	Página 1 de

TERCERA CORRIDA

9.8 Anote el número de lote, número de orden, y fecha de fabricación del producto.

No. LOTE	No. ORDEN	FECHA DE FABRICACIÓN	FIRMA

9.9 Verifique el surtido y pesado de las materias primas y que éstas cumplan con lo descrito en el punto 5.4 de este protocolo.

COMPONENTE	NO. CONTROL	POTENCIA	CANTIDAD (mg)	FIRMA
Analgésico antipirético				
Mezcla color				
Agente compresión directa				
Diluyente				
Lubricante				
Sabor				
Cloruro de sodio				
Ácido cítrico				



Laboratorio de Tecnología Farmacéutica Facultad de Química, UNAM			
Guía del protocolo de validación del proceso de fabricación de tabletas masticables de Acetaminofen			
Fecha de elaboración: Octubre 2003	Sustituye a: Nuevo	Clave: PVAL-001	Página 1 de

10.0 Antes de iniciar la fabricación, verifique que el área y los equipos se encuentren limpios y sanitizados de acuerdo a procedimiento. Anote los datos que se solicitan en la siguiente tabla.

ETAPA	PARÁMETROS	OBSERVACIONES
Mezclado 1	Tiempo: _____ Velocidad: _____	
Tamizado 1	Malla: _____	
Mezclado 2	Tiempo: _____ Velocidad: _____	
Tamizado 2	Malla: _____	
Mezclado 3	Tiempo: _____ Velocidad: _____	Toma de muestra
Tamizado 3	Malla: _____	
Mezclado 4	Tiempo: _____ Velocidad: _____	Toma de muestra
Compresión	Tamaño del punzón: _____ Forma del punzón: _____ Marca: _____ Temperatura del área: _____ % Humedad relativa: _____ Velocidad de tableteo: _____	Toma de muestra
Acondicionado	No. Tabletas/blister: _____ No. Blister/caja: _____ Prueba de Hermeticidad: _____	



Laboratorio de Tecnología Farmacéutica Facultad de Química, UNAM			
Guía del protocolo de validación del proceso de fabricación de tabletas masticables de Acetaminofen			
Fecha de elaboración: Octubre 2003	Sustituye a: Nuevo	Clave: PVAL-001	Página 1 de

10.1 Realizar la conciliación de granel después de cada una de las etapas de mezclado, compresión y acondicionamiento.

Mezclado	Peso del granel obtenido: _____	R= $\frac{\text{Peso obtenido} + \text{muestras}}{\text{Peso teórico}}$
	Peso del granel teórico: _____	R x 100 = % Rendimiento
	Cantidad de granel para muestras: _____	% R: _____
	Merma: _____	
Compresión	Peso total de tabletas: _____	R= $\frac{\text{Peso obtenido} + \text{muestras}}{\text{Peso teórico}}$
	Peso promedio: _____	R x 100 = % Rendimiento
	Tabletas para muestras: _____	% R: _____
	Peso de las muestras: _____	
	Cantidad total de tabletas: _____	
	Cantidad teórica de tabletas Merma: _____	
Acondicionado	Cantidad de granel recibido: _____	Pzas acondicionadas = (No. Tab por caja) X (No. Cajas/corrugado) X (No. Corrugados)
	No. Corrugados: _____	R= $\frac{\text{Pzas acondicionadas} + \text{muestras}}{\text{Tabletas comprimidas}}$
	No. Cajas / corrugado: _____	R x 100 = % Rendimiento
	Presentación: _____	% R: _____
	Cantidad de granel acondicionado: _____	
	Cantidad teórica de piezas: _____	
	Muestras para hermeticidad: _____	
	Merma: _____	



Laboratorio de Tecnología Farmacéutica Facultad de Química, UNAM			
Guía del protocolo de validación del proceso de fabricación de tabletas masticables de Acetaminofen			
Fecha de elaboración: Octubre 2003	Sustituye a: Nuevo	Clave: PVAL-001	Página 1 de

11.0 Resultados

Una vez que se han realizado la toma de muestra en las etapas especificadas, además de haber realizado las pruebas y análisis indicados es necesario registrar los resultados en la siguiente tabla.

TABLETAS MASTICABLES DE ACETAMINOFEN PRUEBAS	MEZCLADOR BOHLE. BIN 2000L		
	Primer Lote: _____	Segundo Lote: _____	Tercer Lote: _____
Distribución de tamaño de partícula	Anexar las gráficas con los resultados de distribución de tamaño de partícula		
¿Cumple?			
Angulo de reposo	S=	S=	S=
	M=	M=	M=
	F=	F=	F=
	X=	X=	X=
	σ =	σ =	σ =
	c.v=	c.v=	c.v=
¿Cumple?			
Densidad aparente	S=	S=	S=
	M=	M=	M=
	F=	F=	F=
	X=	X=	X=
	σ =	σ =	σ =
	c.v=	c.v=	c.v=
¿Cumple?			

Observaciones:

S: superficie
M: medio
F: fondo
X: media
 σ : desviación estándar
c.v: coeficiente de variación



Laboratorio de Tecnología Farmacéutica Facultad de Química, UNAM			
Guía del protocolo de validación del proceso de fabricación de tabletas masticables de Acetaminofen			
Fecha de elaboración: Octubre 2003	Sustituye a: Nuevo	Clave: PVAL-001	Página 1 de

TABLETAS MASTICABLES DE ACETAMINOFEN PRUEBAS	TABLETEADORA FETTE (Análisis en proceso)					
	Primer Lote:		Segundo Lote:		Tercer Lote:	
Las muestras se toman en 6 tiempos	Anexar las gráficas con los resultados de cada una de las pruebas					
Peso	IZQ.	DER.	IZQ.	DER.	IZQ.	DER.
	1t =	1t =	1t =	1t =	1t =	1t =
	2t =	2t =	2t =	2t =	2t =	2t =
	3t =	3t =	3t =	3t =	3t =	3t =
	4t =	4t =	4t =	4t =	4t =	4t =
	5t =	5t =	5t =	5t =	5t =	5t =
	6t =	6t =	6t =	6t =	6t =	6t =
	X =		X =		X =	
	$\sigma =$		$\sigma =$		$\sigma =$	
	c.v =		c.v =		c.v =	
Cp =		Cp =		Cp =		
¿Cumple?						
Dureza	IZQ.	DER.	IZQ.	DER.	IZQ.	DER.
	1t =	1t =	1t =	1t =	1t =	1t =
	2t =	2t =	2t =	2t =	2t =	2t =
	3t =	3t =	3t =	3t =	3t =	3t =
	4t =	4t =	4t =	4t =	4t =	4t =
	5t =	5t =	5t =	5t =	5t =	5t =
	6t =	6t =	6t =	6t =	6t =	6t =
	X =		X =		X =	
	$\sigma =$		$\sigma =$		$\sigma =$	
	c.v =		c.v =		c.v =	
Cp =		Cp =		Cp =		
¿Cumple?						

Observaciones:

Cp: índice de capacidad del proceso



Laboratorio de Tecnología Farmacéutica Facultad de Química, UNAM			
Guía del protocolo de validación del proceso de fabricación de tabletas masticables de Acetaminofen			
Fecha de elaboración: Octubre 2003	Sustituye a: Nuevo	Clave: PVAL-001	Página 1 de

Espesor	IZQ.	DER.	IZQ.	DER.	IZQ.	DER.
	1t =	1t =	1t =	1t =	1t =	1t =
2t =	2t =	2t =	2t =	2t =	2t =	
3t =	3t =	3t =	3t =	3t =	3t =	
4t =	4t =	4t =	4t =	4t =	4t =	
5t =	5t =	5t =	5t =	5t =	5t =	
6t =	6t =	6t =	6t =	6t =	6t =	
X =	X =		X =		X =	
σ =	σ =		σ =		σ =	
c.v =	c.v =		c.v =		c.v =	
Cp =	Cp =		Cp =		Cp =	
¿Cumple?						

TABLETAS MASTICABLES DE ACETAMINOFEN	TABLETEADORA FETTE (Análisis Químico)							
	PRUEBA		Primer Lote:		Segundo Lote:		Tercer Lote:	
Potencia	IZQ.	DER.	IZQ.	DER.	IZQ.	DER.	IZQ.	DER.
1t =	1t =	1t =	1t =	1t =	1t =	1t =	1t =	1t =
2t =	2t =	2t =	2t =	2t =	2t =	2t =	2t =	2t =
3t =	3t =	3t =	3t =	3t =	3t =	3t =	3t =	3t =
4t =	4t =	4t =	4t =	4t =	4t =	4t =	4t =	4t =
5t =	5t =	5t =	5t =	5t =	5t =	5t =	5t =	5t =
6t =	6t =	6t =	6t =	6t =	6t =	6t =	6t =	6t =
X =	X =		X =		X =		X =	
σ =	σ =		σ =		σ =		σ =	
c.v =	c.v =		c.v =		c.v =		c.v =	
¿Cumple?								

Observaciones:



Laboratorio de Tecnología Farmacéutica Facultad de Química, UNAM			
Guía del protocolo de validación del proceso de fabricación de tabletas masticables de Acetaminofen			
Fecha de elaboración: Octubre 2003	Sustituye a: Nuevo	Clave: PVAL-001	Página 1 de

TABLETAS MASTICABLES DE ACETAMINOFEN PRUEBAS	TABLETEADORA FETTE (Análisis en proceso)					
	Primer Lote:		Segundo Lote:		Tercer Lote:	
Variación de peso	IZQ.	DER.	IZQ.	DER.	IZQ.	DER.
	1t =	1t =	1t =	1t =	1t =	1t =
	2t =	2t =	2t =	2t =	2t =	2t =
	3t =	3t =	3t =	3t =	3t =	3t =
	4t =	4t =	4t =	4t =	4t =	4t =
	5t =	5t =	5t =	5t =	5t =	5t =
	6t =	6t =	6t =	6t =	6t =	6t =
	X =		X =		X =	
	$\sigma =$		$\sigma =$		$\sigma =$	
	c.v =		c.v =		c.v =	
¿Cumple						
% Disolución	IZQ.	DER.	IZQ.	DER.	IZQ.	DER.
	1t =	1t =	1t =	1t =	1t =	1t =
	2t =	2t =	2t =	2t =	2t =	2t =
	3t =	3t =	3t =	3t =	3t =	3t =
	4t =	4t =	4t =	4t =	4t =	4t =
	5t =	5t =	5t =	5t =	5t =	5t =
	6t =	6t =	6t =	6t =	6t =	6t =
	X =		X =		X =	
	$\sigma =$		$\sigma =$		$\sigma =$	
	c.v =		c.v =		c.v =	
¿Cumple?						

Observaciones:



Laboratorio de Tecnología Farmacéutica Facultad de Química, UNAM			
Guía del protocolo de validación del proceso de fabricación de tabletas masticables de Acetaminofen			
Fecha de elaboración: Octubre 2003	Sustituye a: Nuevo	Clave: PVAL-001	Página 1 de

12.0 Pruebas de Estabilidad

Una vez que se hayan fabricado y acondicionado los lotes, se requiere tomar de muestras para estabilidad acelerada, estabilidad a largo plazo y estabilidad en anaquel.

De acuerdo con esto, los estudios de estabilidad que se requieren son:

- Estabilidad acelerada. Son las pruebas que se efectúan con el objetivo de incrementar la velocidad de degradación química o el cambio físico del medicamento por medio del empleo de condiciones exageradas de almacenamiento.
Para el caso de una forma farmacéutica sólida, las condiciones utilizadas serán:
40°C ± 2°C y 75% ±5% de humedad relativa, realizar análisis a las 30, 60 y 90 días.
- Estudios de estabilidad a largo plazo (tiempo real). Son aquellos en los que se evalúan las características del medicamento durante el periodo de caducidad bajo las condiciones de almacenamiento normales establecidas.
Para el caso de una forma farmacéutica sólida, las condiciones utilizadas serán:
Se deben llevar a cabo en tres lotes piloto o de producción a 30°C + 2°C o a las condiciones particulares, por un periodo mínimo igual al periodo de caducidad tentativo, realizar análisis cada tres meses durante el primer año, cada seis meses durante el segundo año y después anualmente.
- Estudios de anaquel. Son aquellos que se han diseñado para verificar la estabilidad del medicamento a partir de lotes de producción ya fabricados y almacenados en condiciones normales establecidas.
Si el número de lotes fabricados al año son de 1 a 20, se analizará un lote fabricado.
Si el número de lotes fabricados por año son más de 20, entonces los lotes analizados serán 2.

Los reportes de los estudios de estabilidad de medicamentos deben proporcionar la siguiente información:

1. Información general del medicamento.
2. Información general, especificaciones y métodos analíticos.
3. Protocolo de estudio.
4. Análisis de los datos y conclusiones
5. Resumen general del procedimiento de manufactura de los lotes empleados en el estudio
6. Bibliografía.



RESULTADOS

Con el objeto de demostrar la secuencia propuesta, se presentan los resultados esperados en este proceso así como la interpretación de ellos.

Los resultados esperados se irán presentando de acuerdo a cada una de las etapas involucradas en el proceso de fabricación de tabletas masticables de Acetaminofen:

a) Tamizado

El tamizado es una operación que se realiza con la finalidad de disgregar los materiales que se encuentren aglomerados o para disminuir el tamaño de partícula con el propósito de tener una dispersión uniforme durante el mezclado.

Para el caso de la fabricación de las tabletas masticables de Acetaminofen la malla 30 fue la utilizada para garantizar la uniformidad del tamaño de partícula, por lo que se necesitó realizar la reología del polvo y de esta manera conocer sus características. La densidad aparente y el ángulo de reposo reflejan la fluidez que posee el polvo.

De acuerdo a Neuman y Carr, la densidad aparente se obtiene determinando la masa contenida en una probeta de 100 mL., al inicio y después de haber golpeado la probeta determinado número de veces para compactar el polvo. Estos datos sirven para calcular el % compresibilidad (%C = $\{1 - (d_a/d_r)\} * 100$) y el valor obtenido se verifica siendo un indicador de las características de cohesión del polvo (ver Tabla 7).

El ángulo de reposo se obtiene de acuerdo a la fórmula desarrollada por Jones y Pipil ($\theta = \arccos(D/L1+L2)$) donde se involucra el diámetro (D) del cono formado por el polvo al dejar caer el polvo a una distancia de 10cm de una superficie y la longitud de los lados opuestos formados (L1 y L2). De acuerdo al valor del ángulo se puede conocer la fluidez del polvo (ver Tabla 8).

% Compresibilidad	Fluidez
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 7. Interpretación del índice de Carr para la fluidez del polvo



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

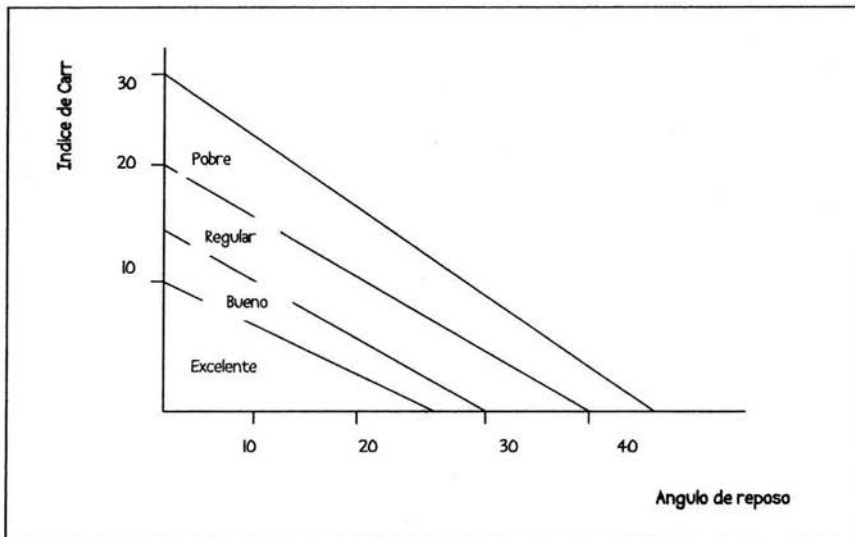


Tabla 8. Relación entre el ángulo de reposo θ y la fluidez del polvo

b) Mezclado

Debido a que el proceso de fabricación de las tabletas masticables de Acetaminofen se realiza por la vía de compresión directa, la etapa de mezclado se convierte en el punto crítico del proceso de fabricación pues factores como la velocidad de rotación del mezclador y el tiempo de mezclado pueden dar lugar a la segregación de los polvos finos por suspensión de las partículas en el aire. De acuerdo a Darr, mezclar se define como el acto de "distribuir uniformemente dos o más sustancias entre sí por medios físicos, esperando que tal mezcla tenga la misma composición en todos sus puntos.

El mezclado del polvo se realizó en un mezclador Bohle con un bin de 2000 L (Figura 1). Este equipo realiza un mezclado por convección, el cual se describe como la transferencia de grupos de partículas adyacentes de un sitio a otro dentro de la mezcla. La toma de muestra se realizó tal y como se indicó en el protocolo, respetando los 10 puntos señalados, tratando de abarcar la mayor parte del recipiente. Es importante señalar que al realizar el muestreo se deben utilizar las



bayonetas, la cual es una barra cilíndrica que se inserta dentro de la mezcla y un volumen pequeño del material cae por su propio peso al interior de una o varas aperturas y que son cerradas antes de que la barra se remueva de la mezcla. Se debe tener cuidado de que al muestrear, la barra se encuentre en posición vertical ya que el ángulo producido puede afectar la dinámica de flujo del polvo.

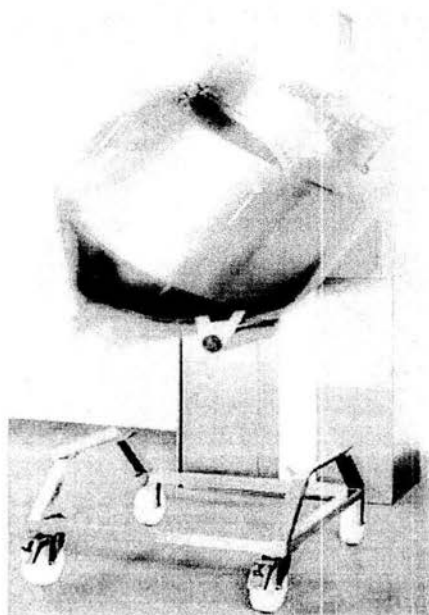


Figura 1. Equipo de mezclado Bohle

Las muestras obtenidas se analizaron químicamente y los resultados se trataron estadísticamente por medio del intervalo de predicción de la desviación estándar (SDPI) y de acuerdo a los criterios de aceptación establecidos previamente inferir el desempeño de la etapa de mezclado (Tabla 9). Los datos de % de compresibilidad (calculado a partir de la densidad del polvo) y el ángulo de reposo, sólo ofrecen resultados cualitativos pues indican las características del polvo previo a la compresión.

Los resultados obtenidos para el % de compresibilidad y de ángulo de reposo se muestran a continuación.

PRUEBA	RESULTADOS		
	Lote 1	Lote 2	Lote 3
% Compresibilidad	15.46 %	16.21%	16.58%
Angulo de reposo	20.30	22.19	18.77



MUESTRA	LOTE 1		LOTE 2		LOTE 3	
	mg/310.0 mg	% Marbete	mg/310.0 mg	% Marbete	mg/310.0 mg	% Marbete
1	85.3	96.9	84.3	95.6	85.7	97.4
2	89.8	102.0	88.9	101.0	89.3	101.5
3	87.7	99.7	87.6	99.5	86.8	98.6
4	84.6	96.1	85.4	97.0	90.0	102.3
5	86.3	98.1	90.1	102.4	88.1	100.1
6	91.1	103.5	86.2	97.9	87.5	99.4
7	90.3	102.6	89.9	101.0	89.8	102.0
8	84	95.5	90.8	103.2	90.5	102.8
9	86.9	98.7	88.3	100.3	91.0	103.4
10	88.7	100.8	90.7	103.1	87.1	98.9
Promedio	87.5	99.4	88.2	110.1	88.6	100.6
V máximo		103.5		103.2		103.4
V mínimo		96.1		95.6		97.4
StDev		2.79		2.59		2.03
Cp		0.44		0.49		0.44

Tabla 9. Concentración de activo contenido en las muestras analizadas y los resultados estadísticos obtenidos.

Criterio de aceptación 1: Para una muestra de $n=10$, la desviación estándar debe ser menor a 3.841.

Criterio de aceptación 2: Para una muestra de $n=30$, la desviación estándar deber ser menor que 4.403.

Indice de Cp < 1.

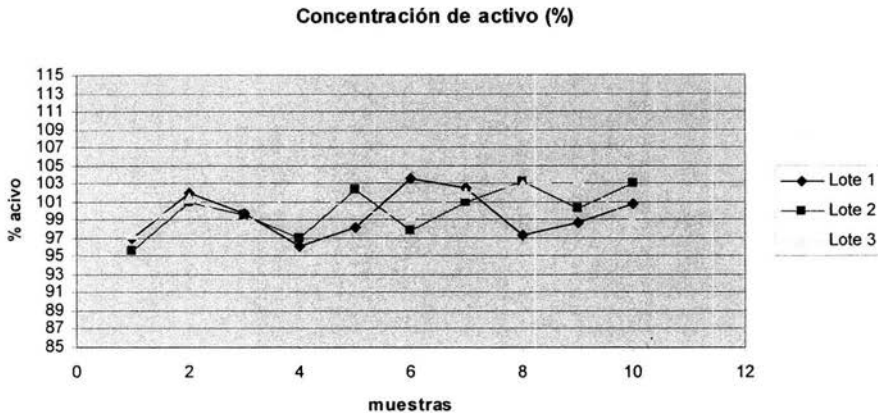


Figura 2. Valores obtenidos del proceso de mezclado indicando la cantidad de activo

c) Compresión

La compresión de las tabletas se llevó a cabo en una tableteadora Fette 301, la cual posee las siguientes características, es una máquina rotatoria de doble cabezal, equipada con 55 punzones, posee un sistema de pre-compresión entre 1.5-2.0 toneladas y un sistema de compresión de 8.5 toneladas, el ajuste de los parámetros se puede realizar de manera manual o automática ya que posee de un data control donde se introducen los parámetros a trabajar y por último tiene la capacidad de producir 486 000 tabletas/hora (Figura 2).



Figura 3. Tableteadora Fette 301



Debido a las características de la máquina se tienen dos lados de expulsión de tabletas por lo que los parámetros a evaluar durante y posterior a la compresión fueron para ambos lados, izquierdo y derecho, promediando al final los resultados que se obtuvieron para cada uno de los lados.

Las pruebas realizadas durante el proceso de compresión son la determinación del peso, el espesor y la dureza; las cuales se miden rutinariamente como un control de lote a lote para la uniformidad del producto. El peso se debe determinar durante el tiempo que dure el proceso tanto por el área de producción como por el personal del área de Calidad ya que es un parámetro crítico pues está directamente relacionado con la cantidad de activo contenido en la tableta. La dureza nos permite conocer la estabilidad mecánica de las tabletas, reflejando la resistencia de éstas a factores externos como la abrasión o rotura durante el transporte o almacenamiento.

Estas características físicas se interrelacionan de tal forma que un cambio en una de ellas puede afectar una o más de las otras características. Por ejemplo, un aumento en el peso de la tableta sin cambio en el espesor podría ocasionar un incremento de dureza y un posible tiempo de desintegración; así como un aumento en la dureza sin cambiar el peso podría ocasionar una disminución del espesor y un posible aumento en el tiempo de desintegración.

Es importante respetar todos los puntos establecidos como críticos ya que un aumento significativo en el tiempo de mezclado puede ocasionar una compresión deficiente, obteniendo tabletas laminadas, fracturadas o tabletas suaves debido al recubrimiento de los gránulos con el lubricante o un aumento significativo en la velocidad de la tableteadora puede originar variaciones en el peso y el despostillamiento de estas cuando chocan con la placa de expulsión.

Por otro lado las determinaciones analíticas se realizan al final de la etapa de compresión para evaluar cuantitativamente el producto y garantizar su uniformidad en la fabricación de lote a lote.

Los resultados de estos análisis deben cumplir con los límites establecidos por algún compendio farmacéutico regulatorio como la FEUM, USP, BSP, etc.

Los resultados obtenidos en proceso y en laboratorio se presentan a continuación:

PRUEBAS EN PROCESO

PRUEBA	RESULTADOS		
	LOTE 1	LOTE 2	LOTE 3
Peso	310.9 mg	311.3 mg	311.1 mg
Cp	0.245	0.514	0.237
Dureza	11.16 scu	11.13 scu	10.95 scu
Cp	0.18	0.15	0.11
Espesor	0.191 in	0.191 in	0.191 in
Cp	0.26	0.37	0.31

Tabla 10. Resultados promedios de los tres lotes sometidos a validación, se incluye el índice de capacidad de proceso (Cp) para cada lote y para cada prueba.

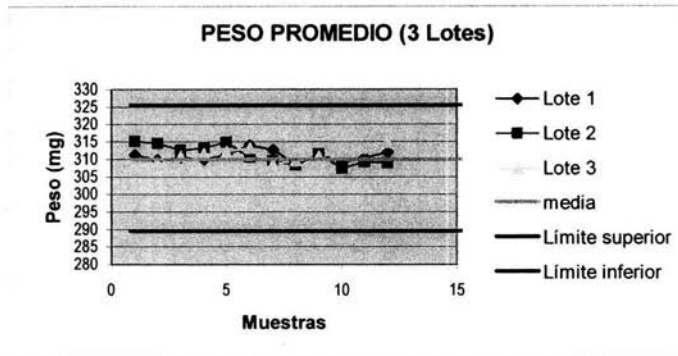


Figura 4. Gráfica de los pesos promedios de los tres lotes obtenidos en el proceso de compresión

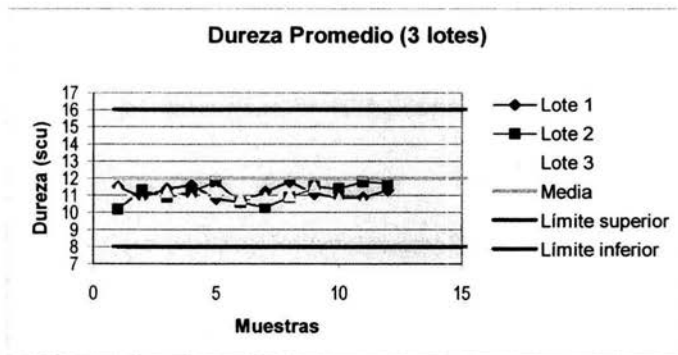


Figura 5. Gráfica de los pesos promedios de los tres lotes obtenidos en el proceso de compresión

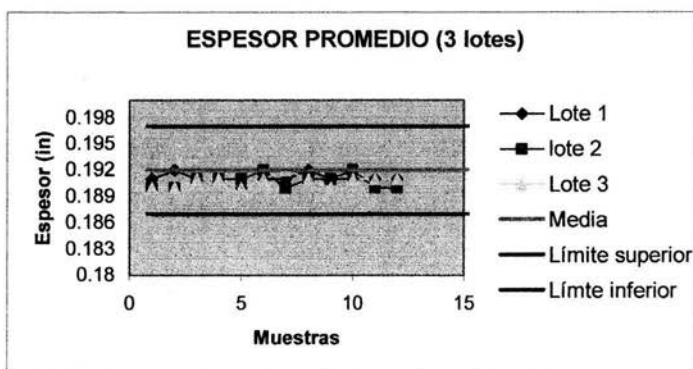


Figura 5. Gráfica de los pesos promedio de los tres lotes obtenidos en el proceso de compresión

DETERMINACIONES ANALÍTICAS

DETERMINACION	RESULTADOS		
	LOTE 1	LOTE 2	LOTE 3
Potencia	87.5 mg/tab	88.8 mg/tab	88.3 mg/tab
Por ciento de disolución	No se realizó	No se realizó	No se realizó
Variación de peso	Cumple	Cumple	Cumple
Identificación	Cumple	Cumple	Cumple

Tabla 11. Resultados obtenidos por el área de control químico, de acuerdo a las muestras tomadas en la etapa de compresión.



ANÁLISIS DE RESULTADOS

La compresión directa es el método más sencillo para la manufactura de tabletas. Las materias primas utilizadas poseen buenas propiedades de cohesión y de flujo. Por lo cual, la etapa de mezclado es crítico para la fabricación de este producto y sus variables como la velocidad de rotación y tiempo de mezclado deben tomarse en consideración.

El proceso de mezclado comienza con un lecho de polvos estáticos y como primer paso se tiene la expansión del lecho como resultado de las fuerzas aplicadas al sistema y posteriormente el mezclado ocurre dependiendo el tipo de equipo utilizado (por difusión, convección o planos de corte). La aplicación de fuerzas mecánicas sobre un lecho de polvos no tiene como única consecuencia el mezclado de los componentes, es mentira que a mayor tiempo de mezclado la calidad de éste sea mejor. La segregación es un fenómeno que se presenta cuando el tiempo de mezclado o la velocidad de rotación (r.p.m) son incorrectos y se define como la "preferencia de las partículas con propiedades similares de ubicarse en un sitio particular del sistema". Cuando las r.p.m. se incrementan, la fuerza centrífuga en los puntos extremos de la cámara de mezclado excede a la fuerza gravitatoria requerida para el mezclado y el polvo gravita sobre las paredes internas del mezclador.

El equipo utilizado provee de un mezclado eficiente y los parámetros de velocidad de rotación y tiempo de mezclado permiten que la distribución del activo sea homogénea en toda la mezcla. Esto se puede observar claramente con los resultados obtenidos en el análisis de concentración de activo en los diferentes puntos muestreados, donde se demuestra la uniformidad del activo en la etapa del mezclado. Los datos de densidad aparente, % de compresibilidad y ángulo de reposo, reflejan las buenas características de cohesión y flujo que presentan el polvo.

En la etapa de compresión los parámetros monitoreados durante el proceso reflejan que se encuentra controlado. El peso, el espesor y la dureza promedio de los tres lotes están muy cercano a lo especificado como la media, Para cada uno de los parámetros verificados durante la compresión se calculó la capacidad de proceso (C_p), el cual es un índice que refleja la habilidad de un proceso para producir productos libres de defectos de una manera controlada y el cual debe ser menor a 1 para considerar que el proceso está controlado. En este caso la C_p obtenida indica que el proceso si se encuentra controlado.

Los resultados analíticos para cada uno de los tres lotes cumplen con las especificaciones del producto, con lo que se obtiene reproducibilidad entre lotes.

Una vez terminada la fabricación y análisis del producto se requiere someterlo a pruebas de estabilidad de acuerdo a la norma oficial mexicana vigente con el fin de comprobar que el producto no sufre modificación alguna en las condiciones con las que se trabajaron; además de que al ser un producto nuevo se requerirán esta información para presentarlo ante la Secretaría de Salud para obtener su aceptación.



CONCLUSIONES

El objetivo general de esta tesis fue desarrollar una guía para la validación del proceso de fabricación de tabletas masticables de Acetaminofen.

En ella se presentó una formulación propuesta, así como el proceso de manufactura, estableciendo los parámetros con los que se trabajarían.

Los resultados obtenidos durante el proceso de mezclado, dieron una respuesta favorable para la formulación, ya que las proporciones en las que se encuentran los excipientes, así como la concentración de activo, dan como resultado una buena distribución del activo en la mezcla y un buen flujo, obteniendo un buen proceso de compresión. Los parámetros verificados a lo largo del proceso comprueban que las condiciones preestablecidas dan lugar a un producto que cumple con las especificaciones del mismo.

Uno de los principales objetivos de la validación es tener la evidencia documentada de todo el trabajo realizado y los resultados obtenidos. Con la elaboración de esta guía se pudo recopilar toda la información requerida para la validación del proceso de fabricación de las tabletas masticables con Acetaminofen y de igual forma se recopiló la información generada durante todo el proceso. Esta guía puede servir de base para la validación de otros procesos de fabricación, tomando en consideración los factores que se mencionaron a lo largo del trabajo y adecuándolos al tipo de proceso a validar.

Con ésta guía, se describieron todos los pasos que se deben realizar previos a la validación prospectiva de la fabricación del producto, tales como, la investigación del fármaco y de las propiedades todos los componentes de la formulación, el diagrama de flujo de los procesos que intervienen y determinar cuales son los puntos críticos en cada etapa del proceso, tales como el tiempo de mezclado, la velocidad de mezclado, velocidad de compresión; así como la determinación de los puntos, número y tiempos de muestreo.

Una vez que se tiene toda esta información se procede a la fabricación del producto y se lleva a cabo la validación, los resultados obtenidos y el análisis de éstos permiten conocer el impacto de cada uno de los factores que se identificaron como críticos.

Ahora bien, como ya se mencionó al inicio, el objetivo general fue el desarrollar una guía con la cual se pudieran observar los puntos a tomar en consideración para realizar la validación de un proceso, los puntos críticos dependerán del proceso a realizar, en el caso de ser un producto fabricado por el método de compresión directa, los factores dependerán del equipo y condiciones de operación.

La importancia de tener un proceso validado es grande ya que no sólo asegura que el producto siempre tenga la calidad que se requiere al ser un producto farmacéutico debido su impacto en la salud de las personas que lo necesiten, sino que para la empresa es de gran beneficio pues reduce significativamente sus tiempos de fabricación y costos de producción, evitando reprocesos que ocasionan altos costos a las empresas por obtener productos fuera de especificación.

De aquí se desprende la confirmación de la idea expuesta al inicio de este trabajo donde se menciona que la validación de un proceso es una actividad multidisciplinaria pues son muchos los factores que intervienen en el desarrollo y éxito de ella. Áreas como Mantenimiento, encargada de los servicios, equipos y áreas, Producción encargada de la manufactura del producto, Validación, encargado del desarrollo del protocolo, Control de Calidad encargada del muestreo y monitoreo del proceso, Control químico encargado del análisis del producto en proceso y del producto final; están detrás de la validación de un proceso y de no ser por ellos, la calidad de un producto farmacéutico no estaría garantizada y todo para un fin común; proveer de un bien al consumidor, la salud.



GLOSARIO

Calidad: Cumplimiento de especificaciones establecidas para garantizar la aptitud de su uso.

Compresión directa: Es el método más sencillo para la manufactura de las tabletas. Las materias primas utilizadas en la compresión directa tienen buenas propiedades de cohesión y de flujo y no requieren de un aglutinante húmedo para obtener tabletas de calidad.

Cp: Índice de capacidad de proceso, indica si el proceso que se está realizando está controlado.

FEUM: Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.

FDA: Food and Drug Administration.

Granulación: Proceso que se realiza con la finalidad de aglomerar los excipientes con tamaño de partícula fino y darles forma y la adherencia requerida para la compresión.

Granulación vía húmeda: Proceso de manufactura de tabletas que involucra el empleo de calor y humedad para la preparación de la solución granulante.

Granulación vía seca: También llamada por compresión comprende la compactación de los ingredientes por medio de una compactadora de trabajo pesado o con un equipo especialmente diseñado para este propósito

Matriz: Molde de acero inoxidable, el cual funciona como depósito para el polvo o granulado cuando los punzones ejercen la fuerza de compresión. La cantidad de polvo o granulado que haya en la matriz determinará el peso de la tableta.

Mezclado: Operación en donde se distribuyen uniformemente dos o más sustancias entre sí por medios físicos esperando que tal mezcla tenga la misma composición en todos sus puntos.

Lote: Cantidad de un medicamento, que se produce en un ciclo de fabricación y cuya característica esencial es su homogeneidad.

Punzón: Unidad básica mecánica para la compresión de tabletas. Es la encargada de dar la forma a la tableta, aplicando una fuerza de compresión al polvo o granulado. Existen dos tipos de punzones, el punzón inferior y el punzón superior.

SD: Desviación Estándar.

Tableta: Es una preparación sólida que contiene una dosis por unidad de uno o más fármacos adicionados o no de aditivos.

Tamizado: Operación que se realiza con la finalidad de disgregar materiales aglomerados o para disminuir el tamaño de partícula y tener una dispersión uniforme durante el mezclado.

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



BIBLIOGRAFIA

1. NASH Robert, "Process Validation: A 17-Year retrospective of Solid-Dosage Form", Drug Development and Industrial pharmacy, 22(1), 1996, 25-34.
2. TETZLAFF Ronald, Shepherd Richard, LeBlanc Armand, "The Validation Story: Perspectives on the Systematic GMP isnoection Approach and validation Development ", Pharmaceutical Technology, 110-116, March 1993.
3. Guide to Inspections of Oral Solid Dosage forms pre/post Approval Issues for Development and Validation, January 1994.
<http://www.fda.gov.ora/inspect-ref/rgs/sond.num>
4. Code of Federal Regulations (CFR) 2001, Title 21, Parts 210, 211, "Current Good Manufacturing practice for Finished Pharmaceuticals.
5. BOEHM G, "Report of the Industry Blend Uniformity Practices survey", Pharmaceutical technology, 15(8), 2001, 20-26.
6. CHAPMAN K.G., "A History of Validation in The United States: Part 1", Pharmaceutical Technology, 15(10), 1991, 82-96.
7. GOODMAN, GILMAN. Las Bases Farmacológicas de la Terapeutica. Ed. Mc Graw Hill Interamericana, ed 9ª, Vol 1 y 2, 1996.
8. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM), 7a ed, Secretaría de Salud, México, 2000.
9. GENNARO A.R, Remington Farmacia, vol. 1,2, 17ª ed, Ed. Panamericana, Estados Unidos, 1987. pp. 2178-2211.
10. LACHMAN, L, et al, The theory and practice of industrial pharmacy, Lea and Febiger, USA, 1970, pp 305-345.
11. TETZLAFF Ronald, "Validation Issues for New Drug Development: Part 1, Review of current FDA Policies", Pharmaceuticakl Technology, (9), 1992, 44-56.
12. United States Pharmacopeia (USP), XXIV edition, National publishing, Philadelphia, PA, 1999.
13. 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, noviembre 1995.
14. Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-1993, Estabilidad de Medicamentos, Diario Oficial de la Federación, marzo 1996.
15. TORBECK, L., "Assay Validation: ruggedness and robustness", Pharmaceutical Technology, (3), 1996, 186-172.
16. STANIFORTH, J., "Order out of chaos", J. Pharm. Pharmacol., (39), 1987, 329-334.



17. STANIFORTH, J., "Order Advances in Powder Mixing and segregation in relation to Pharmaceutical processing", Int. J. Pharm. Tech and Prod Mfr, (3), 1982, 1-12.
18. Lieberman, H.A.; Lachman, L. Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, vol 2, Marcel Dekker Inc. New York, 1981, pp 1-53.
19. FETTE P3000/P3100 General Technical Data.
http://w.w.w.fetteamerica.com/P3000_P3100.html
20. 21CFR Part 11 for Electronic Records and Signatures Fette's Compliance Plan. 2002
<http://www.fetteamerica.com/21cfr.html>
21. KIBBE, Arthur H., Handbook of Pharmaceutical Excipients, 3rd. edition, American Pharmaceutical Association, Pharmaceutical Press, 2000.
22. LÓPEZ Ruiz, Miguel, Normas técnicas y de estilo, 3^a. Ed., México, Universidad Nacional Autónoma de México, 1998, 166 pp.
23. BOHLE Blending System PM. 2004
http://www.lbbohle.de/bohle_usa_produk_t_02/blending_00.html
24. Process capability. 2003
<http://www.isisxsigma.com>