



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTILÁN

U. N. A. M.
FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES CUAUTILÁN



DESARROLLO Y VALIDACIÓN DE PROCESOS FARMACÉUTICOS

Departamento de
Exámenes Profesionales

VALIDACIÓN PROSPECTIVA DEL PROCESO DE FABRICACIÓN DE BOLOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA DE SULFAMETAZINA SODICA.

INFORME DE SERVICIO SOCIAL TITULACION

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

P R E S E N T A :
J E H O V Á H E C T O R R O J O G A R D U Ñ O

ASESORES: Q.F.B ENRIQUE AMADOR GONZÁLEZ
D.R.A RAQUEL LOPEZ ARELLANO
D.A.R. JUAN JOSÉ DÍAZ ESQUIVEL



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.

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS

DR. JUAN ANTONIO MONTARAZ CRESPO
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN
P R E S E N T E

ATN: Q. Ma. del Carmen García Mijares
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la FES Cuautitlán

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la TESIS:

El informe de Servicio Social: Desarrollo y Validación de Procesos Farmacéuticos:
"Validación Prospectiva del Proceso de Fabricación de Bolos de Liberación
Prolongada de Sulfametazina Sódica".

que presenta el pasante: Jehova Hector Rojo Garduño
con número de cuenta: 9555767-4 para obtener el título de :
Químico Farmacéutico Biólogo

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

ATENTAMENTE
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 13 de Mayo del 2002

PRESIDENTE	<u>M. en C. Luisa Martínez Aguilar</u>	
VOCAL	<u>D.E.S.S. Rodolfo Cruz Rodríguez</u>	
SECRETARIO	<u>Q.F.B. Enrique Amador González</u>	
PRIMER SUPLENTE	<u>Q.F.B. Marina L. Morales Galicia</u>	
SEGUNDO SUPLENTE	<u>Q.F.B. Hector Coss Garduño</u>	

AGRADECIMIENTOS

A DIOS:

Que es la luz de mi vida y la voz que me guía en mi camino.

A MIS PADRES:

Pro que gracias a su cariño y apoyo que depositaron en mí, logre cumplir uno de los sueños más grandes de mi vida, que no solo es mío, que es en gran parte de ustedes, con todo mi agradecimiento y respeto para ustedes.

A MIS HERMANOS:

Mayolo, Maria Elena y Jorge, que siempre estuvieron a mi lado, para darme confianza e impulso para llegar a la meta.

A MARIA LUISA, LUPITA Y ARTURO:

Que siempre estuvieron brindando su apoyo y cariño.

A MARI:

Que me apoyo en gran parte, para que este trabajo lo culminara con todo mi cariño.

A JIM:

Por haber estado apoyándome en este trabajo y que en gran parte es tuyo

A MIS AMIGOS:

Por estar siempre en los momentos difíciles de la carrera ayudándome y apoyándome cuando más lo necesitaba.

GRACIAS:

Dra. Raquel López

Por todo lo que me ha enseñado y ha hecho por mí, espero no decepcionarla.

D.A.R. Juan José Díaz

Por todo su apoyo y consejos que me dio.

D.E.S Rodolfo Cruz

Por todos sus consejos, puntos de vista, confianza que deposito en mí

Quiero agradecer muy especial mente a:

Una persona muy especial que confío en mí y que siempre me apoyo en todo, que me ha enseñado que los sueños y las metas por más grandes que parezcan se pueden alcanzar.

Gracias: Enrique Amador González con todo mi respeto y admiración.

ÍNDICE

1. Abreviaturas.	1
2. Objetivos.	2
3. Introducción.	3
4. Marco teórico.	4
4.1. Control de calidad de procesos de fabricación de comprimidos.	4
4.1.1. Antecedentes y bases regulatorias	4
4.1.1.1. Definición de validación.	7
4.1.1.2. Definiciones Importantes para validación.	8
4.1.1.3. Objetivos de la validación.	12
4.1.1.4. Importancia de la validación.	13
4.1.1.5. Prerrequisitos para la validación.	13
4.1.1.6. Requisitos mínimos para la validación de proceso.	14
4.1.1.7. Beneficios de la validación de procesos.	14
4.1.1.8. Tipos de validación.	15
4.1.1.8.1. Validación retrospectiva.	15
4.1.1.8.2. Validación prospectiva.	16
4.1.1.8.3. Validación concurrente.	18
4.1.1.8.4. Revalidación.	18
4.1.1.9. Recomendaciones para la validación.	19
4.1.1.10. Protocolo de validación.	23
4.1.1.11. Organización para la validación de procesos.	24
4.1.1.11.1. Programa de validación.	24

4.2.	Generalidades de la sulfametazina sódica.	26
4.2.1.	Nombre químico.	26
4.2.2.	Nombre común.	26
4.2.3.	Formula.	26
4.2.4.	Peso molecular.	27
4.2.5.	Color, olor y apariencia.	27
4.2.6.	Propiedades fisicoquímicas.	27
4.2.7.	Solubilidad.	27
4.2.8.	Constante de disociación.	27
4.2.9.	Coeficiente de partición.	27
4.2.10.	Propiedades físicas.	28
4.2.11.	Espectroscopia de infrarrojo (I.R.)	28
4.2.12.	Espectroscopia de ultravioleta (U.V.)	29
4.2.13.	Espectro de resonancia magnética nuclear (RMN)	30
4.2.14.	Espectroscopia de masas (E.M.)	32
4.3.	Propiedades de los excipientes.	34
4.3.1.	Excipientes.	34
4.3.2.	Lubricante.	34
4.3.3.	Estearato de magnesio.	35
4.3.4.	Densificadores.	36
4.3.5.	Hierro reducido.	37
4.3.6.	Retardadores de la velocidad.	37
4.3.7.	Cutina.	38

5. Parte experimental.	40
5.1. Protocolo de calificación y operación de los equipos:	41
5.1.1. Cabezal Erweka-Apparatebau-G.m.b.H	42
5.1.2. Mezclador planetario Erweka modelo PRS	46
5.1.3. Marmita enchaquetada Erweka modelo DE	50
5.1.4. Molino para sólidos Erweka modelo TG2S	53
5.1.5. Granulador oscilante Erweka modelo FGS	56
5.1.6. Mezclador de cubo Erweka modelo KB 15/UG	60
5.1.7. Prensa Carver Modelo C.	63
5.2. Protocolo de validación del proceso.	66
5.2.1. Procedimiento para la elaboración de bolos de sulfametazina sódica.	69
5.3. Materiales y métodos.	77
6. Resultados.	83
7. Conclusiones.	136
8. Anexos.	137
9. Bibliografía	215

INDICE DE TABLAS.

Tabla	Nombre	Pagina.
1	Picos característicos de la Sulfametazina en el espectro de Infrarrojo.	29
2	Componentes de la formulación de Sulfametazina sódica.	66
3	Corridas experimentales en unidades reales y codificadas para los bolos de 3 gramos.	81
4	Corridas experimentales en unidades reales y codificadas para los bolos de 13.94 gramos.	82
5	Resultados obtenidos de los granulados a las diferentes condiciones de fabricación.	84
6	Resultados obtenidos de los bolos de sulfametazina a las diferentes condiciones de fabricación.	85
7	Modelos matemáticos , la R^2 el error estándar obtenidos de los granulados de sulfametazina a las diferentes condiciones de fabricación.	120
8	Modelos matemáticos , la R^2 y el error estándar obtenidos de los Bolos de sulfametazina a las diferentes condiciones de fabricación.	124
9	Diferentes condiciones de fabricación así como la partícula promedio, el área bajo la curva de la partícula y la densidad consolidada.	127
10	Diferentes lotes que se sometieron a disolución.	129
11	Valores obtenidos en la estadística de regresión.	130

ÍNDICE DE FIGURAS.

Figura	Nombre	Página.
1.	Diagrama generalizado de una validación retrospectiva.	20
2.	Diagrama generalizado de una validación prospectiva.	21
3.	Estructura química de la Sulfametazina Sódica.	26
4.	Espectro de infrarrojo de Sulfametazina.	28
5.	Espectro de ultravioleta de soluciones acuosas de sulfametazina.	29
6.	Espectro de Resonancia magnética nuclear .	30
7.	Estructura de la sulfametazina.	31
8.	Espectro de masa de la Sulfametazina.	32
9.	Estructura de la Sulfametazina Sódica disociada.	33
10.	Estructura química del Estearato de magnesio.	35
11.	Estructura química de la cutina.	39
12.	Diagrama de flujo del proceso de fabricación de Bolos de Sulfametazina sódica.	67
13.	Diagrama de flujo del proceso de fabricación de Bolos de Sulfametazina sódica con el equipo utilizado.	68
14.	Fotografías de microscopía electrónica de barrido de sulfametazina sódica.	83
15.	Bolo de sulfametazina sódica granulado Grueso. (a) fuerza de compresión de 3 toneladas. (b) fuerza de compresión de 1 tonelada.	85
16.	Bolo de sulfametazina sódica granulado medio. (a) fuerza de compresión de 3 toneladas. (b) fuerza de compresión de 1 tonelada.	86

Figura	Nombre	Página.
17.	Bolo de sulfametazina sódica granulado fino. (a) fuerza de compresión de 3 toneladas. (b) fuerza de compresión de 1 tonelada.	86
18.	Comportamiento de la velocidad de flujo dinámico en función del tamaño de partícula del granulado.	87
19.	Correlación de los valores experimentales y los valores estimados con el modelo de regresión determinado.	88
20.	Dispersión de los datos de los residuales de la Velocidad de flujo dinámico en función del tamaño de partícula.	88
21.	Diagrama de cajas de la Velocidad de flujo dinámico en función del Tamaño de partícula.	89
22.	Comportamiento de la velocidad de flujo estático en función del tamaño de partícula del granulado.	90
23.	Correlación de los valores experimentales y los valores estimados con el modelo de regresión determinado.	90
24.	Dispersión de los datos de los residuales de la Velocidad de flujo estático en función del tamaño de partícula.	91
25.	Diagrama de cajas de la Velocidad de flujo estático contra Tamaño de partícula.	91
26.	Comportamiento del Angulo de reposo en función del tamaño de partícula del granulado.	92
27.	Correlación de los valores experimentales y los valores estimados con el modelo de regresión determinado.	93
28.	Dispersión de los datos de los residuales del ángulo de reposo en función del tamaño de partícula.	93
29.	Diagrama de cajas del ángulo de reposo en función del Tamaño de partícula.	93

Figura	Nombre	Página.
30.	Comportamiento del Índice de Carr en función del tamaño de partícula del granulado.	94
31.	Correlación de los valores experimentales y los valores estimados con el modelo de regresión determinado.	95
32.	Dispersión de los datos de los residuales del Índice de Carr en función del tamaño de partícula.	95
33.	Diagrama de cajas del Índice de Carr en función del Tamaño de partícula.	96
34.	Comportamiento del Índice de Haussner en función del tamaño de partícula del granulado.	97
35.	Correlación de los valores experimentales y los valores estimados con el modelo de regresión determinado.	97
36.	Dispersión de los datos de los residuales del Índice de Haussner en función del tamaño de partícula.	98
37.	Diagrama de cajas del Índice de Haussner en función del Tamaño de partícula.	98
38.	Comportamiento de la densidad aparente en función del tamaño de partícula del granulado.	99
39.	Correlación de los valores experimentales y los valores estimados con el modelo de regresión determinado.	100
40.	Dispersión de los datos de los residuales de la densidad aparente en función del tamaño de partícula	100
41.	Diagrama de cajas de la densidad aparente en función del Tamaño de partícula.	100
42.	Comportamiento de la densidad consolidada en función del tamaño de partícula del granulado.	101
43.	Correlación de los valores experimentales y los valores estimados con el modelo de regresión determinado.	102

Figura	Nombre	Página.
44.	Dispersión de los datos de los residuales de la densidad consolidada en función del tamaño de partícula.	102
45.	Diagrama de cajas de la densidad consolidada en función del Tamaño de partícula.	103
46.	Comportamiento de la Pendiente de Consolidación 0 a 30 en función del tamaño de partícula del granulado.	104
47.	Correlación de los valores experimentales y los valores estimados con el modelo de regresión determinado.	104
48.	Dispersión de los datos de los residuales de la Pendiente de Consolidación 0 a 30 en función del tamaño de partícula.	105
49.	Diagrama de cajas de la Pendiente de Consolidación 0 a 30 en función del Tamaño de partícula.	105
50.	Comportamiento de la Pendiente de Consolidación 5 a 50 en función del tamaño de partícula del granulado.	106
51.	Correlación de los valores experimentales y los valores estimados con el modelo de regresión determinado.	107
52.	Dispersión de los datos de los residuales de la Pendiente de Consolidación 5 a 50 en función del tamaño de partícula.	107
53.	Diagrama de cajas de la Pendiente de Consolidación 5 a 50 en función del Tamaño de partícula.	108
54.	Comportamiento de la Humedad del granulado en función del tamaño de partícula del granulado.	109
55.	Correlación de los valores experimentales y los valores estimados con el modelo de regresión determinado.	109
56.	Dispersión de los datos de los residuales de Humedad del granulado del granulado en función del tamaño de partícula.	110
57.	Diagrama de cajas del Espesor en función del Tamaño de partícula.	110

Figura	Nombre	Pagina.
58.	Comportamiento del espesor de los bolos en función del tamaño de partícula del granulado.	111
59.	Correlación de los valores experimentales y los valores estimados con el modelo de regresión determinado.	112
60.	Dispersión de los datos de los residuales del espesor de los bolos en función del tamaño de partícula.	112
61.	Diagrama de cajas de la Pendiente de Consolidación 5 a 50 en función del Tamaño de partícula.	113
62.	Correlación de los valores del espesor de los bolos y la temperatura de fusión con respecto a la fuerza de compresión.	113
63.	Comportamiento de la Densidad de los Bolos en función del tamaño de partícula del granulado.	114
64.	Correlación de los valores experimentales y los valores estimados con el modelo de regresión determinado.	115
65.	Dispersión de los datos de los residuales de la Densidad de los Bolos en función del tamaño de partícula.	115
66.	Diagrama de cajas de la Densidad de los Bolos contra Tamaño de partícula.	116
67.	Perfiles de disolución Promedio de lo Observado contra lo Predicho.	117
68.	Dispersión de los datos de los residuales da la disolución de los Bolos en función de los Valores predichos.	118
69.	Perfiles de % Promedio disuelto contra la raíz cuadrada del tiempo .	118
70.	Bolo de sulfametazina sódica de 13.94 g	126
71.	Se muestra la distribución de los tamaños de partícula de los diferentes granulados.	127
72.	Se muestra la Densidad consolidada en porcentiles normales contra residuales.	128

Figura	Nombre	Pagina.
73.	Dominio de estudio de los factores de fabricación considerados para el análisis de los perfiles de disolución de los bolos de sulfametazina sódica.	128
74.	Se muestra los perfiles de disolución de los diferentes lotes de bolos de sulfametazina sódica	130
75.	Se muestra los intervalos de la pendiente de disolución.	131
76.	Percentiles normales contra residuales (valor experimental de ABC_{plasma} menos el valor estimado de ABC_{plasma}). Las estimaciones del ABC_{plasma} se realizaron con el modelo indicado en la gráfica.	133
77.	Nos da las condiciones que se ven relacionadas . Donde las del signo de mas son a 75°C, los cuadros son a 85°C y las cruces son a 95°C.	133
78.	Se muestra como varía el ABC_{plasma} en función de la pendiente del perfil de disolución de los bolos, y de la densidad consolidada del granulado. Los valores que se encuentran en el interior de la gráfica, representan los valores del ABC_{plasma} estimados con el modelo de regresión determinado.	134
79.	Relación entre cada variable considerada en el análisis del ABC_{plasma}	135

1. ABREVIATURAS.

- BPL.** Buenas Prácticas de Laboratorio
BPM. Buenas Prácticas de Manufactura
CLAR. Cromatografía líquida de alta resolución.
EM. Espectroscopia de masas
FDA. Food and Drug Administration
FIP. Federación Internacional Farmacéutica
IR. Infrarrojo
NOM. Normas Oficiales mexicanas.
OMS. Organización Mundial de la Salud
RMN. Resonancia magnética nuclear
Rpm. Revoluciones por minuto.
RRD. Dispositivo retículo ruminal.
TLC. Cromatografía de capa fina.
SS. Secretaría de Salud
UV. Ultravioleta

2. OBJETIVO GENERAL.

Optimizar y validar el proceso de fabricación de bolos de sulfametazina sódica obtenidos a través de granulación por fusión.

OBJETIVO PARTICULARES

1. Calificar los equipos involucrados en el proceso de fabricación de los bolos de sulfametazina.
2. Calificar el desempeño del proceso de fabricación de los bolos de sulfametazina sódica con lotes en los que se varíe temperatura de fusión de la cutina, la fuerza de compresión y el tamaño de partícula.
3. Identificar los factores (condiciones de operación del proceso) que influyen en el comportamiento del proceso y sobre las características de calidad de fabricación de los bolos con sulfametazina sódica (aspecto, dureza, espesor uniformidad de contenido del principio activo y disolución.)
4. Determinar las condiciones de operación del proceso de fabricación de bolos con sulfametazina sódica que permitan obtener la reproducibilidad de dicho proceso y así evidenciar su validación.

3. INTRODUCCIÓN

Debido a la gran trascendencia social que reviste el funcionamiento de la industria farmacéutica se ha puesto un gran interés en la obtención de medicamentos cada vez mejores. Como profesionales del área de la salud, nuestro objetivo principal es obtener medicamentos de buena calidad y que ésta sea consistente de lote a lote, por lo que se ha creado la necesidad de validar los procesos de fabricación, lo cual es un requisito para cualquier empresa que se dedique a la fabricación de algún producto farmacéutico.

A la fecha conceptos como Ingeniería de la Calidad, Control Total de la Calidad, Buenas Prácticas de Manufactura y Validación de Procesos son, sin duda, herramientas que nos permiten conocer nuestros productos y los factores que afectan su calidad, de manera que cuando se aplica adecuadamente nos lleva a lograr el objetivo primordial de cualquier fabricante de medicamentos. Dicho de otra manera, estos conceptos nos permiten “construir la calidad en lugar de controlarla”. El término Validación surge en 1983 y se define como: “Evidencia documentada que provee un alto grado de seguridad de que un proceso específico produce un producto consistentemente con especificaciones y atributos de calidad predeterminados”

La validación prospectiva: Es la evidencia documentada realizada antes de que el producto salga al mercado, demostrando que las operaciones se encuentran bajo control y que a través de un proceso predeterminado se obtienen productos con la calidad diseñada. Se le considera como la parte integral de un programa cuidadosamente planteado y lógico del desarrollo de un producto o proceso.

4. MARCO TEÓRICO

4.1 CONTROL DE CALIDAD DE PROCESOS DE FABRICACIÓN DE COMPRIMIDOS.

4.1.1 ANTECEDENTES Y BASES REGULATORIAS.

Los antecedentes de un proceso de validación, se remontan a 1906, año en que el gobierno norteamericano, al confirmar suposiciones de adulteración en el envasado de carnes, crea la Food and Drug Administration (FDA) cuyo objetivo principal sería el control de medicamentos y alimentos, (Champan; 1984, p.22-28)

Posteriormente un libro llamado "The Jungle" de Upton Sinclair describía que las condiciones de empaque en la industria de alimentos en Chicago eran malas, esto trajo en consecuencia la reducción del consumo de alimentos al 50%.

Preocupado por estos eventos el Presidente Roosevelt pide al congreso la creación de la primera acta de Alimentos y Medicamentos, la cual originó que la FDA haya comunicado un claro mensaje: PREVENIR LA ADULTERACIÓN. (Champan; 1984, p.22-28)

Treinta años después otros eventos dramáticos consternaron a la opinión pública "Las intoxicaciones mortales por ingestión de un elixir de sulfanilamida con dietilenglicol como excipiente", hizo que el congreso respondiera con la creación del acta de alimentos, medicamentos y cosméticos, el mensaje fue: JUSTIFICAR LA SEGURIDAD DEL MEDICAMENTO.

Durante años las regulaciones de la FDA fueron referentes al control de los medicamentos, consistiendo únicamente la toma y análisis de muestras para control, al final del proceso de fabricación con las especificaciones analíticas establecidas, pero no se investigaron así los factores que pudieran influir en la calidad de los medicamentos. Durante ese tiempo las inspecciones en las plantas

de elaboración eran muy escasas y la documentación de los procesos incompleta.

(Cemeli 1985,p.220-226)

En 1962 se promovieron las bases de las “Good Manufacturing Practices” (Buenas Prácticas de Manufactura BPM) que permiten establecer el rechazo de medicamentos si las condiciones de elaboración no son las mínimas aceptables, indicando así que el producto debe ser EFICAZ. (Cemeli 1985, p.220-226)

En 1967 se solicitó a la Organización Mundial de la Salud (OMS) el establecimiento de normas de fabricación y de control de calidad correctas que garanticen la seguridad del medicamento elaborando y recomendando la aplicación de dichas normas a todos los estados miembros de la organización. (Cemeli 1985, p.220-226)

A partir 1970 se da origen a la validación desde el punto de vista regulatorio, pues en estos años se deseaba verificar en forma documentada, la confiabilidad de las técnicas analíticas por lo que no bastaba demostrar la seguridad del lote por el análisis representativo de la muestra final, si no que había que asegurar la calidad durante todo el proceso. En 1971 se establece que las normas recomendadas de fabricación y control de calidad deberían aceptarse como obligatorias.

En 1976 la FDA propuso la revisión de las BPM, dando a conocer que los reglamentos eran muy difíciles de implementar y a las proposiciones que llegaron como acuerdo fueron Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) para medicamentos y nuevos procesos, Good Laboratories Practices (Buenas Prácticas de Laboratorio BPL), las cuales cubren las prácticas de estudios preclínicos. Reafirmandose que los nuevos reglamentos deben ser reales en vez de interpretativos, para facilitar así su implementación. Declarándose en 1979 que el desacato a estas leyes podría

representar un acto criminal perseguible; éstos y otros mensajes condujeron a un nuevo concepto: VALIDACIÓN. (Champan 1983,p.51-57, Champan 1984,p.22-36, Roman 1987,p.17-23).

De 1976 a 1979 se empieza a validar los procesos de esterilización todo esto debido a que se detectaron contaminaciones microbianas en soluciones parenterales.

(Champan 1983,p.51-57).

En 1979 la FDA aplicó este concepto por primera vez en los procesos de esterilización. Y dado el interés de las industrias por el tema, la FDA decide establecer directrices de tipo informativo para orientar a cerca de la validación de procesos desde un punto de vista general. Y a partir de 1983 los procesos no asépticos empiezan a ser validados al igual que los sistemas relacionados a computadoras. Como puede apreciarse hoy en día la validación forma parte esencial de la industria farmacéutica. (Champan 1983,p.51-57).

En 1984 la FDA tiene una audiencia pública para discutir un segundo proyecto el tener un léxico estándar de los términos esenciales para la comunicación efectiva en el proceso de validación. A partir de 1985, dicha administración considera que todo proceso que no esté validado está fuera de control; circunstancias similares se han venido presentando en países de la Comunidad Europea, aunque basada principalmente por lo establecido por la FDA.

En 1987 se publica la versión final de una guía de validación de procesos para la industria farmacéutica. Este documento contiene comentarios de profesionales, académicos e industriales generados después de las publicaciones previas. (Berry 1988,p.377-389).

En 1990 en México, la Dirección General de Control de Insumos para la Salud de la Secretaría Salud por medio del Comité de Elaboración de Guías Oficiales de Validación, emite una nueva técnica la cual describe los principios generales para la validación de los procesos involucrados en la fabricación de medicamentos, productos biológicos y equipos médicos. Su actualización debe ser permanente y estará constituida por: Nuevas técnicas, Módulos específicos para los denominados sistemas críticos, así como para los distintos tipos de producción farmacéutica. (G.G.V

1989, p. 929-958).

4.1.1.1 Definiciones de Validación.

Los avances tecnológicos en los últimos años han obligado a la industria farmacéutica a poner mayor énfasis en el mejoramiento de los sistemas para la producción; para ello es importante el empleo de técnicas y procedimientos de fabricación validados.

El término Validación surge en Marzo de 1983 y se define como:

“Un programa documentado que provee de alto grado de seguridad a un proceso específico que produce constantemente productos desafiando a las especificaciones y atributos de calidad” (Berry, 1986,p.39).

Según la Secretaría de Salud (SS): VALIDACIÓN Es la evidencia documentada que demuestra que a través de un proceso específico se obtiene un producto que cumple consistentemente con las especificaciones y los atributos de calidad establecidos. (NOM-059-SSAI-1991)

4.1.1.2 Definiciones Importantes para Validación.

Como se ha visto anteriormente hablar de validación es hablar de calidad de los medicamentos y éste término se ha convertido en un factor muy importante y básico en la decisión del consumidor tanto en los productos como en los servicios, por consiguiente, la calidad es un factor clave, al crecimiento y a una mejor posición competitiva. Por lo cual, la industria farmacéutica ha realizado algunos programas para asegurar la calidad de los medicamentos de la misma manera que incrementan su productividad y reducen sus costos y de estos programas de aseguramiento se obtienen evidencias necesarias para asegurar que los productos que se ponen al consumo del público tienen las características y requisitos establecidos por las autoridades. (Mongomery, 1991,p.2-13).

Con todo esto lo que se pretende es que día con día se debe mejorar la calidad de los medicamentos, modernizando las prácticas de control de calidad para lo cual primero se debe tener conocimiento de los métodos, herramientas y conceptos que estén relacionados para poder mejorar la calidad. A continuación se darán algunos conceptos relacionados con la calidad y su importancia dentro de la industria.

Acondicionamiento: Son las operaciones por las que un producto a granel tiene que pasar para llegar a ser un producto terminado. (NOM-059-SSAI-1991)

Aseguramiento de calidad: Conjunto de actividades planeadas y sistemáticas que lleva a cabo una empresa, con el objeto de brindar la confianza de que un producto o servicio cumple con los requisitos de calidad especificados. (NOM-059-SSAI-1991)

Buenas Practicas de Fabricación: Conjunto de lineamientos y actividades relacionadas entre sí destinadas a garantizar que los productos farmacéuticos

elaborados tengan y mantengan la identidad, pureza, concentración, potencia e inocuidad requeridas para su uso. (NOM-059-SSAI-1991)

Calibración: Conjunto de operaciones que determinan, bajo condiciones especificadas, la relación entre los valores indicados por un instrumento o sistema de medición, o los valores representados por una medición material y los valores conocidos correspondientes a un patrón de referencia. (NOM-059-SSAI-1991)

Calidad es una palabra que puede tener múltiples significados pues éste término esta relacionado a todo producto o servicio que realice una empresa para satisfacer las necesidades del consumidor algunos de los significados de éste término son:

Conjunto de características de un producto que satisfacen las necesidades de los clientes haciendo satisfactorio el producto. (NOM-059-SSAI-1991)

Consiste en no tener deficiencias.

Cumplimiento de especificaciones establecidas para garantizar la aptitud de uso.

De un producto es el conjunto de propiedades que determinan su aptitud para satisfacer las necesidades para las que fue fabricado.

La totalidad de características de un producto o servicio que con su aptitud, permiten satisfacer una necesidad dada. (Organización Europea para el control de calidad 1981).

Calidad de Conformidad: Es el grado de excelencia que alcanza el producto ante las especificaciones y tolerancias requeridas por el diseño, influyendo también el proceso de manufactura, el adiestramiento, la superación de los trabajadores, el tipo del sistema de aseguramiento de calidad, entre otras cosas (Montgomery, 1991,p.1).

Calificación: Demostración documentada de que un equipo y/o sistema opera consistentemente dentro de los límites preestablecidos (Bradley, 1993,p.108).

Contaminación. Presencia de entidades físicas, químicas o biológicas indeseables.
(NOM-059-SSAI-1991)

Control total de la Calidad: Es una función dentro de la empresa, cuyo objetivo es que el producto se diseñe, fabrique, empaque, acondicione y distribuya en las mejores condiciones y empleando los mejores insumos para obtener mejor calidad a través de todo el proceso. (Juran; 1980,p.3-7, Ishikawa; 1985,p.37-39,44-45).

Costos de la calidad: Son todos aquellos costos necesarios y evitables, para lograr que las cosas se hagan correctamente, esto incluye el costo de corregir lo que se hizo mal. Son los costos precisos para lograr y mantener un nivel óptimo de calidad. (Juran; 1980,p.3-7, Ishikawa; 1985,p.37-39,44-45).

El costo de la calidad incluye todos los costos que proporciona el producto o servicios libres de fallas. Esto incluye:

Los costos de prevención: Son los costos de toda acción destinada asegurar que las cosas no van a fallar (Crosby; 1991,p.18, 99-104, Juran; 1980,p.3-7, Ishikawa; 1985,p.37-39,44-45).

Los costos de evaluación: Son los costos que se realizan al averiguar si las cosas están mal, si es así tomar las medidas necesarias para prevenir o corregir. (Crosby; 1991,p.18, 99-104, Juran; 1980,p.3-7, Ishikawa; 1985,p.37-39,44-45).

Los costos de fallas: Son los costos incurridos cuando un cliente está o estará insatisfecho, la compañía pagará el precio de una reputación dañada, el trabajo repetido, generación de desperdicios y sanciones legales. (Crosby; 1991,p.18, 99-104, Juran; 1980,p.3-7, Ishikawa; 1985,p.37-39,44-45).

Documentación: Es todo material escrito utilizado en la realización y control de cada proceso. Es la información histórica y/o actual que demuestra como realizamos una tarea y cumplimos con las regulaciones de FDA en cuanto a los procesos y procedimientos. Es información escrita o impresa que comprueba que un proceso se completó y se verificó (PMS's Computer 1997,p.34-40).

Fabricación.- Todas las operaciones involucradas en la producción de un medicamento hasta la fase de granel previo a su envasado. (NOM-059-SSAI-1991)

Garantía de Calidad: Sistema que cubre todos los aspectos y está de tal manera diseñado, documentado e implementado con el personal y equipo necesarios para suministrar la garantía de que los productos serán de una calidad apropiada para el uso que se les dará. (Juran; 1980,p.3-7, Ishikawa; 1985,p.37-39,44-45).

Procedimiento normalizado de operación: Son documentos que describen los pasos para una operación de trabajo, que requieren controles de procedimientos y que son necesarios para llevar a cabo de manera reproducible una operación. (NOM-059-SSAI-1991)

Producción o proceso de manufactura: Son todas las operaciones que intervienen en la elaboración de un medicamento.

Revalidación: Repetición parcial o total de un programa de validación con arreglo al grado de las alteraciones introducidas en el procedimiento ya validado, es decir, si existen cambios en producto, equipo, formulación o proceso y en los cambios de los abastecedores de materias primas.

Sistema crítico: Son aquellos que tienen impacto directo en los procesos y/o productos. (NOM-059-SSAI-1991)

Validación de Proceso: Evidencia documentada que proporciona un alto grado de seguridad de que un proceso específico será capaz de producir consistentemente un producto que cumpla con las especificaciones y atributos de calidad diseñados.

4.1.1.3 Objetivos de la Validación

1. Revisar sistemáticamente las instalaciones y las etapas esenciales de trabajo en el desarrollo y producción, inclusive de los controles de productos farmacéuticos para obtener medicamentos de calidad y que estos sean consistentes de lote a lote.
2. Demostrar que un procedimiento determinado, realizado bajo condiciones de producción o control apropiadas, conduce con seguridad a un producto que corresponde a las especificaciones establecidas.
3. Revisar sistemáticamente los procedimientos de: manufactura, instalaciones, y control de la producción.

Por lo que se ha creado la necesidad de validar los procesos, la cual se ha incluido como un requisito para la empresa que se deriva de la ley General de Salud y de las Buenas Prácticas de Manufactura.

4.1.1.4 Importancia de la validación.

La validación de procesos está implícita como un requisito que debe ser cumplido por parte de los laboratorios farmacéuticos y que depende de la Ley General de Salud y de las BPM's.

Existen razones muy importantes por las cuales la industria farmacéutica está preocupada por que sus procesos sean validados:

Normas legales y reglamentos oficiales.

Garantía de calidad.

Reducción de costos.

4.1.1.5 Prerrequisitos para la validación.

Para realizar la validación se requiere:

Contar con un comité de validación que se encargue de planear todo lo relacionado con la validación.

Contar con personal calificado, para realizar las pruebas a equipos, procesos y sistemas involucrados en el proceso.

Contar con la calificación de equipos y sistemas involucrados en el proceso así mismo comprobar que dichos equipos y sistemas funcionen de manera adecuada.

Establecer cuales son los límites de aceptación en el proceso.

Tener un sistema de Buenas Prácticas de Manufactura en operación.

Tener la mayor información del fármaco considerado. (Bayer, 1989,p.1029-1046).

4.1.1.6 Requisitos mínimos para la validación de proceso.

Tener un Sistema de BPM's en operación.

Tener un conocimiento lo más amplio posible del fármaco considerado.

Tener un equipo humano interdisciplinario preparado, capaz de determinar tanto las alternativas de validación como de preparar los procesos a seguir en cada caso particular.

4.1.1.7 Beneficios de la validación de procesos.

Las principales ventajas que se obtienen de la validación de procesos en la Industria Farmacéutica son las siguientes:

Control de proceso.

Asegurar y garantizar la calidad del producto.

Competencia en le mercado.

Reducción de costos.

Optimización de procesos.

Satisfacer los requisitos oficialmente.

Reducción de rechazos y reprocesos.

Menos quejas en fallas relacionadas con el proceso.

Lograr que los equipos funcionen de manera más eficiente.

Fácil mantenimiento preventivo del equipo.

Lograr que el operador tenga más conocimiento sobre el proceso.

La validación de procesos es requerida por las regulaciones generales de las Buenas Prácticas de Manufactura de la FDA para productos farmacéuticos determinados.

4.1.1.8 Tipos de validación.

La validación puede clasificarse en:

Validación retrospectiva.

Validación prospectiva.

Validación concurrente.

Revalidación.

4.1.1.8.1 Validación retrospectiva.

Es la evidencia documentada basada en los datos acumulados de producción (datos históricos), análisis y control de que un producto que ya está siendo fabricado. (Chapman K. 1983,p.51-57).

La validación retrospectiva abarca las situaciones donde un producto se elabora sin proceso de documentación validado, depende de un registro adecuado de datos históricos de los procesos tales como: tiempo de mezclado, equipo utilizado, especificaciones, etc. (Fry E. M. 1984,p. 33-34).

Para que un producto sea considerado para la validación retrospectiva se requiere que tenga un proceso por el cual el método de manufactura permanezca constante o estable, por lo cual es necesario haber trabajado durante un tiempo razonable bajo condiciones correctas de manufactura y tener completa la documentación correspondiente. (Edwards M. 1988,p.1119-1133).

La validación retrospectiva es la forma más ampliamente usada para validar un proceso ya que genera una mayor cantidad de datos altamente significativos y con un costo más efectivo. (Figura 1)

4.1.1.8.2 Validación prospectiva

Es la evidencia documentada realizada antes de que el producto salga al mercado, demostrando que las operaciones se encuentran bajo control y que a través de un proceso predeterminado se obtienen productos con la calidad diseñada. Se le considera como la parte integral de un programa cuidadosamente planeado y lógico del desarrollo de un producto o proceso. (Loftus 1993,p.9-253).

La validación prospectiva se refiere a comprobar que a través de un proceso determinado se obtienen productos con la calidad diseñada. Este tipo de validación requiere un programa planeado y organizado. La organización deberá tener definidos claramente las áreas de responsabilidad y autoridad.

Este tipo de validación lleva a cabo una función técnica, ya que toma en cuenta la documentación de ingeniería y calificación del proceso y del equipo, además puede dar a conocer que condiciones del proceso pueden ser controladas y qué variables pueden ser monitoreadas para mostrar que el proceso de manufactura es controlado; estas variables pueden ser causadas por las instalaciones, equipo, el proceso, las características del producto o la combinación de ambos. (Rifino 1993,p.212)

Un programa efectivo de validación prospectiva deberá de estar apoyado por una documentación extensa generada desde el desarrollo del producto hasta la producción industrial, obteniendo el historial del producto de manera completa; dicha documentación es llamada documentación maestra la cual cuenta con reportes, procedimientos, protocolos, especificaciones, métodos analíticos y algunos otros documentos pertenecientes a la fabricación, los cuales pueden fundamentar los aspectos del proceso del producto. (Loftus 1993,p.9-253, Edwards 1995,p.1119-1133).

Los siguientes aspectos son considerados como los elementos claves en este tipo de validación: equipo y proceso.

Elementos de la validación prospectiva:

1. Características del producto: esto es las características medibles, especificaciones y atributos. (Fry 1984,p.33-34)

Físicas: material extraño, peso, espesor, forma, color, etc.

Químicas: pureza del activo, productos de degradación, uniformidad de contenido.

Potencia: tiempo de disolución, desintegración.

Biológicos: cuenta microbiana.

2. Aceptación del producto basado en uniformidad y consistencia de los atributos del proceso, sistemas sobre bases estadísticas durante el desarrollo inicial y la fase de fabricación. (Fry 1984,p.33-34)

3. Calibración del equipo: demuestra precisión, reproducibilidad y exactitud de cualquier instrumento de medición. (Fry 1984,p.33-34)

4. Calificación de instalaciones: permite establecer que el equipo de proceso y de los sistemas auxiliares son capaces de operar consistentemente en los límites y tolerancias establecidas. (Fry 1984,p.33-34)

5. Documentación. Se deben de realizar de acuerdo a un protocolo escrito, puesto que un programa de validación debe de ser documentado para su revisión (Figura 2). (Fry 1984,p.33-34)

4.1.1.8.3 Validación concurrente.

Es el estudio de un proceso en forma científica y por etapas a un producto que ya está en el mercado. Este tipo de validación es usual en ciertas situaciones excepcionales, tales como en el escalamiento de un proceso de fabricación, en lotes de reproceso y en operaciones tempranas de un proceso continuo.

Este tipo de validación está conducido a productos que pretenden ser distribuidos para su comercialización probándose de manera minuciosa el lote para demostrar el desempeño y cumplimiento de las especificaciones del producto y los criterios de aceptación de validación. (Ortiz. 1995,p.16).

Cuando se valida concurrentemente el proceso en sí esta sujeto a más muestreos y análisis que los que serían necesarios después de que un gran número de lotes se han hecho y se ha establecido evidencia de reproducibilidad.

4.1.1.8.4 Revalidación.

Es la repetición parcial o total de un programa de validación con arreglo al grado de las alteraciones introducidas en el procedimiento ya validado. (Ortiz. 1995,p.16).

Según la Federación Internacional Farmacéutica (FIP), por lo general una revalidación es necesaria:

- En caso de modificación de la composición, del procedimiento o tamaño de lote.
- En caso de cambiar de fabricante o de la calidad de las materias primas.
- En el caso de alteraciones en las instalaciones capaces de incluir en el proceso.
- En caso de utilizar nuevas instalaciones.
- Cuando se modifican parámetros en el proceso.
- Después de revisiones a fondo en máquinas y aparatos.

-Cuando se modifican los métodos de control.

-Y cuando así lo exijan los resultados de los controles en proceso y los controles finales. (Carleton; 1986: cap:1).

A veces se deben realizar estas revalidaciones periódicamente aunque no cambien significativamente los procesos. Esto se realiza con el objeto de buscar desviaciones imprevistas.

La revalidación dependerá de la naturaleza del cambio o como impacta sobre los aspectos de producción que previamente se han validado. Puede no ser necesario revalidar un proceso solamente porque una circunstancia ha cambiado (Cátala; 1990,p.17-23, Fry; 1984,p.33-36, Loftus; 1986,p.99, Nally; 1984,p.21-23).

4.1.1.9 Recomendaciones para la validación.

La validación de procesos requiere de un trabajo de conjunto, por lo que es recomendable tener o crear un DEPARTAMENTO DE VALIDACIÓN el cual asumirá los compromisos del proyecto. Dentro de sus principales funciones se encuentran:

Establecer la política de validación así como su organización. Mediante la adecuada información y capacitación a todo el personal de la empresa sobre la validación de procesos, para que todos tengan conocimiento de: ¿Qué es la validación de procesos?, ¿Cómo se va a implementar?, ¿Qué personas estarán directamente involucradas? y ¿Qué beneficios se obtendrán con este proyecto?.

Dividir los procesos a validar en sus etapas críticas desde las materias primas a los procesos de fabricación, a sistemas relacionados y un círculo completo hasta el análisis del producto terminado, lo cual nos lleva al concepto de validación del proceso total.

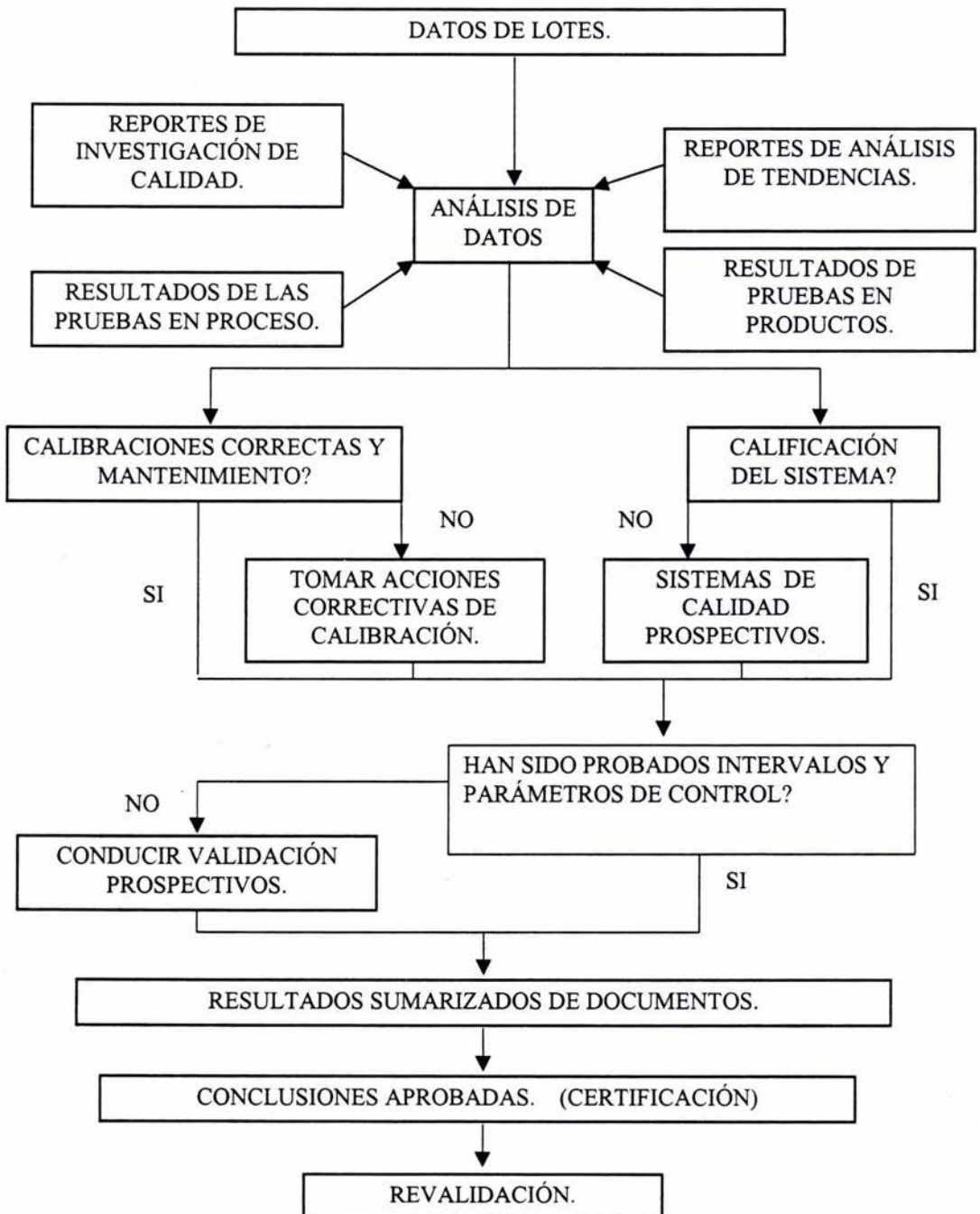


Figura 1 Diagrama generalizado de una validación retrospectiva (Chapman 1993,p.594)

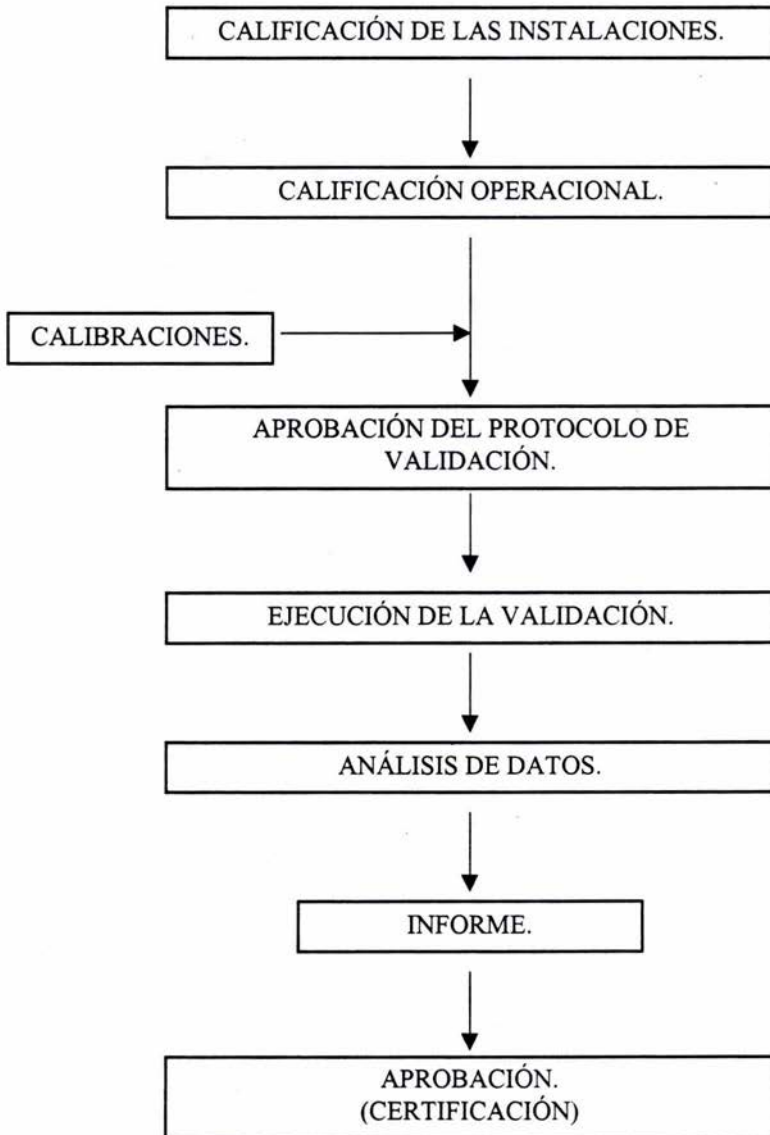


Figura 2 Diagrama generalizado de una validación prospectiva (Chapman 1993,p.591)

Documentar correctamente cada uno de los procedimientos involucrados en la validación de procesos, con la calificación de personal, calificación de equipos y servicios, calibración de instrumentos, entre otros.

Establecer por escrito un protocolo de validación para cada departamento involucrado, el cual debe contener la definición de lo que se va hacer, cómo se van a manejar los datos y cuáles son los resultados esperados.

Establecer prioridades para iniciar una validación, para lo cual se deben tomar en cuenta varios aspectos de los productos y sus procesos y así poder decidir cuales validar en primer término:

Productos que tengan procesos críticos de fabricación y que afecten su seguridad, identidad, pureza, apariencia o calidad.

Los productos que tengan mayores ventas y se fabriquen con mayor frecuencia.

Procesos de fabricación de nuevos productos, para asegurar la calidad desde su etapa de diseño.

Se puede validar de manera simultánea varios procesos que sean similares y al final hacer los ajustes necesarios de acuerdo a las características de cada producto en particular.

Crear sistemas de revalidación oportuna. Se puede revalidar un proceso como parte de un programa periódico estableciendo previamente o cuando se dé un cambio en el equipo, proceso, materia prima o material de empaque. Estas revalidaciones también deben contener protocolos y reportes debidamente documentados. (Lingnau; 1989,p.1029-1046, Roman, 1987,p.2-12, Carleton; 1986,p.10-13).

Éstas recomendaciones se deben ajustar a las necesidades de cada producto.

4.1.1.10 Protocolo de validación.

Antes de comenzar a realizar una validación es necesario desarrollar un protocolo, siendo éste el documento que contiene un programa que defina de manera clara y detallada todos las partes críticas de un proceso de manufactura, los parámetros que deben ser medidos, los rangos permisibles de variabilidad y la manera de cómo el sistema será probado. Deberá especificar el número de corridas suficientes que demostrarán reproducibilidad y proporcionarán una medida exacta de la variabilidad entre corridas sucesivas. (Cátala, 1990,p.17-23).

Los elementos esenciales de un protocolo de validación son:

- Objetivo
- Propósito
- Prerrequisitos: Documentación (Cumplimiento y anexos de calificación).
- Las características pertinentes de diseño del proceso o del equipo.
- Descripción de la fórmula, técnica de manufactura y recomendaciones de seguridad.
- Parámetros de manufactura: Control de condiciones de operaciones críticas retándolas cuando sea posible.
- Descripción de cualquier prueba requerida (tanto del proceso como del producto terminado).
- Indicación de métodos de muestreo, inspección y análisis en cada etapa.
- Responsables y aprobaciones.
- Los resultados esperados o criterios de aceptación.
- Cartas de control para establecer límites.

El protocolo es simplemente el plan experimental a seguirse para probar la hipótesis (Morris 1990,p.1749-2759; Cátala, 1990,p.17-23).

4.1.1.11 Organización para la validación de procesos

4.1.1.11.1 Programa de validación.

El propósito del programa de validación es proporcionar evidencia documentada de que el proceso ha hecho, está haciendo y hará, confiable y repetidamente lo que es su propósito hacer.

La actividad comienza cuando se desarrolla un nuevo producto, se reúnen los datos e información durante la etapa de preformulación, durante el desarrollo y la evaluación de la formulación y durante el escalamiento de manufactura, éstas son evaluadas para determinar que parámetros del proceso pueden emplearse como herramientas para demostrar que el producto está bajo un control apropiado.

Para validar tanto un proceso nuevo como uno existente se debe de contar con los siguientes requisitos:

- Documentación escrita: contar con todos los procedimientos y especificaciones por escrito.
- Elaborar y aprobar un protocolo de validación.
- Que el personal y el equipo estén calificados, en otras palabras las actividades de validación cuentan con que las mediciones y parámetros técnicos y físicos se realicen cuando los instrumentos han sido calibrados y el equipo calificado.
- Una vez hecho esto los principales pasos en el desarrollo del programa de validación son los siguientes:
 - Parámetros de manufactura: seleccionar los parámetros críticos del proceso.
 - Parámetros de prueba: el proceso es evaluado y validado empleando los procedimientos de prueba para demostrar que se satisfacen las especificaciones.

- Controles de proceso: identificar puntos a checar durante el proceso de manufactura. Usando los controles en proceso se demostrará que el proceso es reproducible y se proporcionará una buena justificación para aprobar un lote.
- Prueba al producto final: una vez que cada paso del proceso de manufactura ha sido analizado críticamente que es reproducible se realizará la verificación final del producto para demostrar que es seguro y eficaz. (Ortiz. 1995, p.29-30).

4.2 GENERALIDADES DE LA SULFAMETAZINA SÓDICA.

La Sulfametazina Sódica ha sido estudiada para determinar sus propiedades físicas por diversas técnicas de espectroscopia (UV, IR, EM), su comportamiento en cromatografía (TLC, CLAR), así como su metabolismo:

4.2.1 NOMBRE QUÍMICO:

4 -Amino-N- (4.6-dimetil-2-pirimidin) sulfonamida sódica;

N-4-(4-6-dimetil-2-pirimidil) sulfanilamida sódica;

4,6-dimetil-2-sulfanilamidopirimidina sódica;

(Florey K.1978, p.403).

4.2.2 NOMBRE COMÚN:

Sulfametazina Sódica, Sulfadimetilpirimidina Sódica, Sulfadimidina Sódica.

Sulfamidina Sodica, Sulfadimerazina Sódica, Sulfamidina Sódica. (Clarke's. 1986, p.984)

4.2.3 FÓRMULA:

$C_{12}H_{13}N_4NaO_2S$

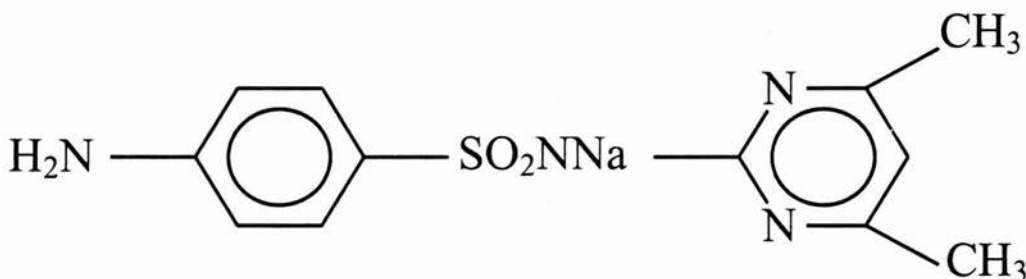


Figura 3 Estructura química de la Sulfametazina Sódica

4.2.4 PESO MOLECULAR

$PM = 300.3 \text{ g/mol}$

C = 47.99%

H = 4.36%

N = 18.66%

O = 7.66%

S = 10.66%

Na = 10.68%

4.2.5 COLOR, OLOR Y APARIENCIA.

Polvo o cristales higroscópicos de color blanco, a exponerse a la luz se decolora , se descompone lentamente; en exposición al aire adsorbe dióxido de carbono y su solubilidad disminuye en agua. (USP 12, p.1289, 1527)

4.2.6 PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS.

4.2.7 SOLUBILIDAD:

1 en 2.5 de agua y 1 en 60 de etanol. (Clarke's. 1986, p.984)

4.2.8 CONSTANTE DE DISOCIACIÓN:

Su constante de disociación a una temperatura de 25°C $pK_a = 7.4$

4.2.9 COEFICIENTE DE PARTICIÓN

$\text{Log } P (\text{octanol}) = 0.3$

4.2.10 PROPIEDADES FÍSICAS

4.2.11 ESPECTROSCOPIA DE INFRARROJO (I.R).

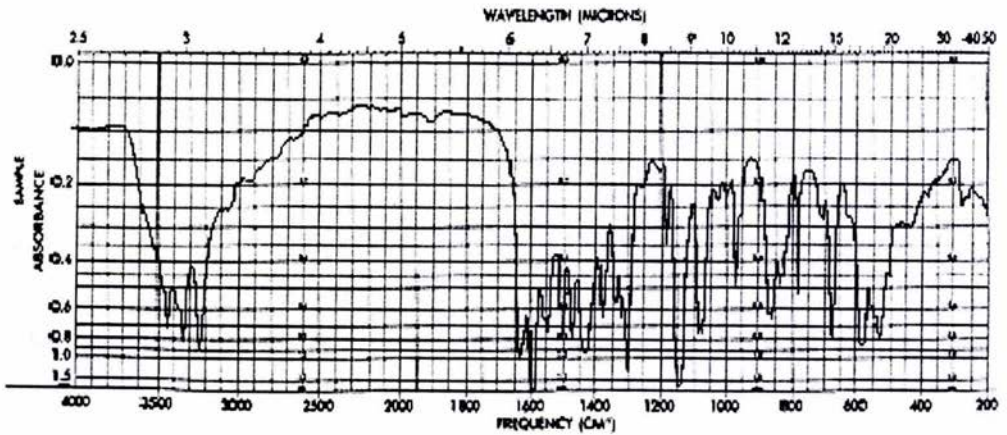


Figura 4 Espectro de infrarrojo de Sulfametazina (KBr pellet) (Florey K.1978, p.404).

En la figura 4, se muestra el espectro de infrarrojo de un estándar de referencia de la USP de Sulfametazina. El espectro se obtuvo en un espectrómetro modelo 621 Perkin Elmer como un comprimido de KBr. (Florey K.1978, p.403).

Se tiene información de picos principales a las siguientes frecuencias: 145, 1595, 1304, 635, 682, 1090, cuando se Comprime con KCl. (Clarke's. 1986, p.984)

Frecuencia (cm ⁻¹)	Pico característico de :
3420	
3320	N-H stretch (NH ₂ + NH)
3220	
1635	
1590	Aromático C = C y
1505	C = N stretch
1500	
1475	
1300	SO ₂
1140	
860	Anillo p-fenil sustituido

Tabla 1. Picos característicos de la Sulfametazina en el espectro de Infrarrojo.

4.2.12 ESPECTROSCOPIA DE ULTRAVIOLETA (U.V)

La Figura 5 muestra el espectro de ultravioleta de soluciones acuosas de sulfametazina en agua pH:6.6, HCl 0.01N, NaOH 0.01N.

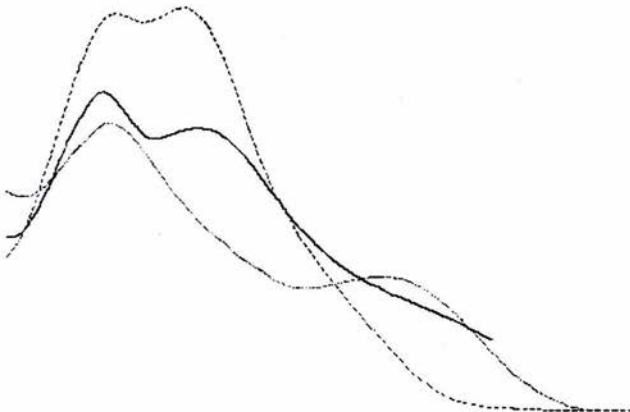


Figura 5 Espectro de ultravioleta de soluciones acuosas de sulfametazina
Espectro de UV de la Sulfametazina. (Florey K.1978, p.408).; en agua (—), en 0.01N
HCl (-----), en 0.01N NaOH (---).(Florey K.1978, p.408).

A pH = 6.6 se observa un pico en 241nm ($E_{1\%}^{1\text{cm}} = 670$). La sulfametazina en (NaOH 0.01N): 243, 257 nm ($E_{1\%}^{1\text{cm}} = 765, 776$); (HCl 0.01N): 241, 297 nm ($E_{1\%}^{1\text{cm}} = 651, 266$). *Indes Merk*

Cuando el fármaco se disuelve en HCl 0.01N, se observan dos picos. uno en 241 y el otro en 297 nm con $E_{1\%}^{1\text{cm}} = 561$ y 266 respectivamente. (Florey K.1978, p.406).

4.2.13 ESPECTRO DE RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR (RMN)

A continuación se muestra el espectro de la Sulfametazina sometida a RMN.

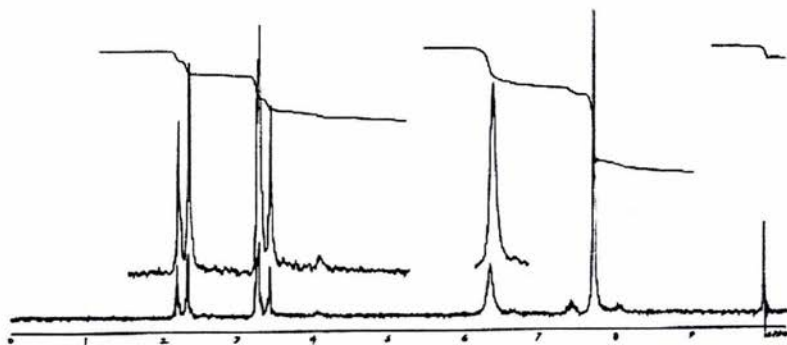


Figura 6 Espectro de Resonancia magnética nuclear

La Figura 6 muestra el espectro de RMN obtenido a 60 Mhz, en dimetil sulfóxido, al utilizar un espectrofotómetro Perkin Elmer R12B, indica la presencia de una resonancia a δ 6.57 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H orto- NH_2) y 7.67 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H orto- SO_2) asignado para los protones del anillo bencénico p-sustituido; δ 6.70 5 (1H) designada al protón heterocíclico; la resonancia de los protones de la amina esta en δ 5.90, la resonancia del protón de SO_2NH en δ 11.05 y la resonancia del metil en δ 2.15. Los datos son consistentes con la estructura 1 ver figura .

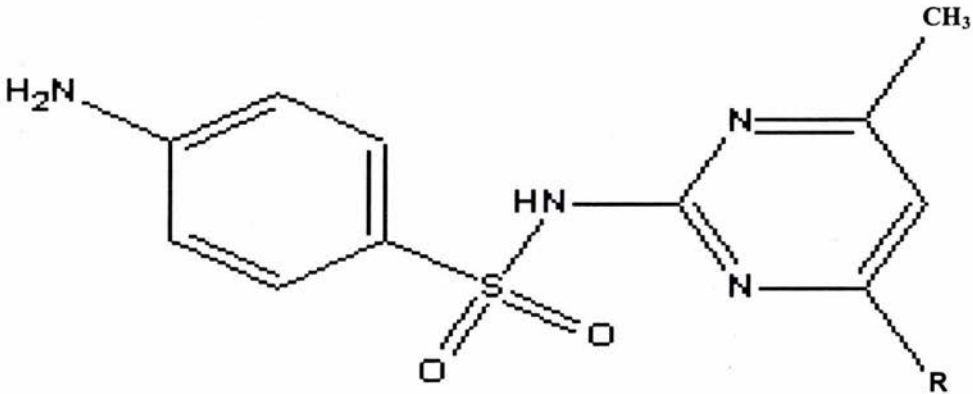


Figura 7 Estructura de la sulfametazina

Estructura 1 = sulfametazina : R = CH₃

Estructura 2 = sulfamerazina : R = H

La comparación de los datos RMN de la sulfametazina, estructura 1 con respecto a la estructura 2, indica la ausencia de resonancia de dos protones heterocíclicos aparejados, como resultado de la sustitución del metilo. La resonancia del metil, en δ 2.15 (6H) indica una sustitución simétrica con respecto a la estructura 1. El cambio químico del resto de los protones del anillo heterocíclico, es ligeramente afectado por la presencia de un grupo metilo adicionado (δ 6.70 (1) sulfametazina contra δ 6.86 de la estructura 2) (Florey K.1978, p.405).

4.2.14 ESPECTROSCOPIA DE MASAS (E.M)

A continuación muestra el espectro de masas

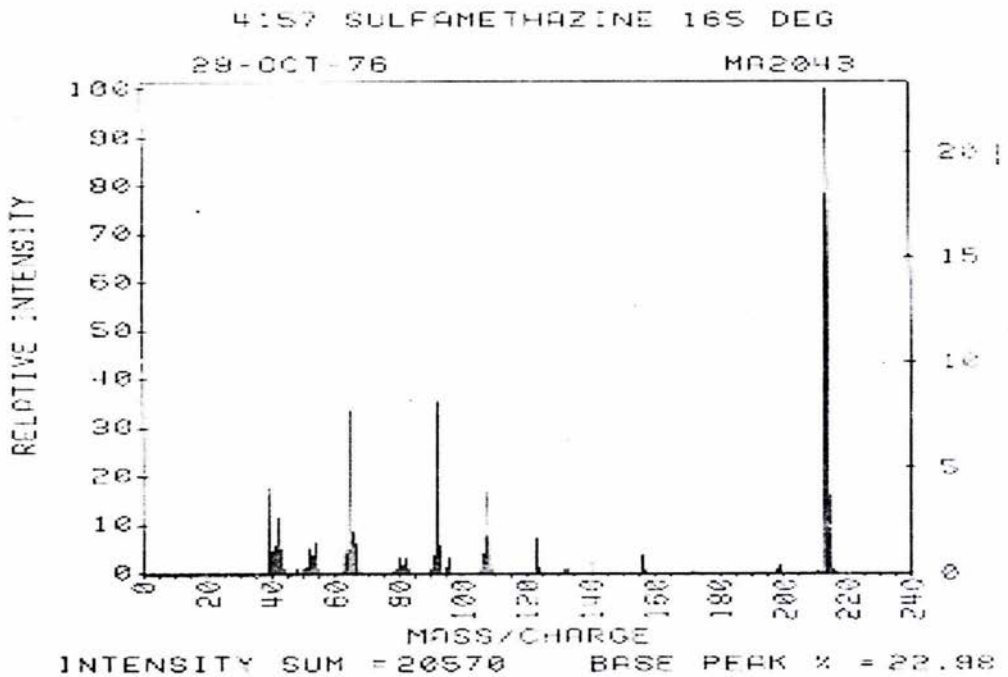


Figura 8 Espectro de masa de la Sulfametazina (Florey K.1978, p.408).

El espectro de masas, (figura 8) se obtuvo en un espectrofotómetro de masas AEI-MS902 a 165°C. El espectro se registró en una cinta magnética y fue procesada en una computadora PDP-11. (Florey K.1978, p.407).

El espectro muestra un ion no molecular, los principales picos a m/e son: 214, que corresponde al ion de la molécula SO_2 . El otro fragmento de los iones es presentado figura. (Florey K.1978, p.407).

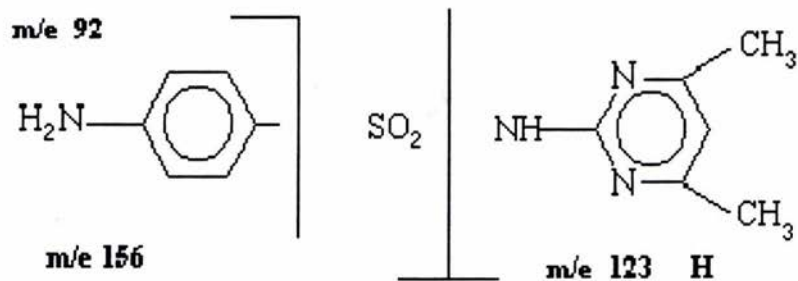


Figura 9 Estructura de la Sulfametazina Sódica disociada

4.3 PROPIEDADES DE LOS EXCIPIENTES UTILIZADOS.

4.3.1 EXCIPIENTES.

Toda formulación para tabletas contiene excipientes que se adicionan a los principios activos. Cada excipiente es seleccionado para cumplir las necesidades del proceso y el uso del producto. (Amador G. 1995) Se expondrá cada uno de los excipientes utilizados en la fabricación de bolos de sulfametazina sódica así como sus principales características y usos.

4.3.2 LUBRICANTE

Uno de los componentes más importantes de las tabletas es el material empleado para lubricar el sistema con el objeto de reducir la fricción que operan durante la formación de una tableta y la eyección de la misma. En otras palabras, los lubricantes mejoran el deslizamiento de la masa a comprimir y disminuye la fricción que puede ser entre dos partes de la máquina (punzón y matriz) o entre el granulado o tableta y partes de la máquina. (Lachman L; 1980., p.88) Es importante señalar que los lubricantes son utilizados para cubrir los gránulos y por ello deben adicionarse a la granulación en el mezclado final de la misma y con esto disminuir la posibilidad de que no se mezclen bien o que se separe.

La función de los lubricantes es interponer una película de baja fuerza de corte como interfase entre la masa tableteada y la pared de la matriz. (Lachman L; 1980, p.80-81)

Los lubricantes pueden ser divididos ampliamente en dos categorías:

- A. Lubricantes hidrofóbicos: como grasas y aceites los cuales son los más ampliamente usados.

B. Lubricantes solubles: los cuales son usados ampliamente para tabletas destinadas a disolverse por efervescencia.

LUBRICANTE UTILIZADO EN LOS BOLOS DE SULFAMETAZINA SÓDICA

El lubricante utilizado en la formulación de bolos de sulfametazina sódica es el estearato de magnesio.

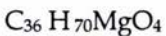
4.3.3 ESTEARATO DE MAGNESIO

El *estearato de magnesio*, conocido como "estearato metálico, sal de magnesio o ácido octadecanoico".

Estructura:



Figura 10 Estructura química del Estearato de magnesio.



- P.M : 591.3 g/mol
- Color y Aspecto: Polvo fino blanco y de baja densidad de bulto.
- Sabor y Olor: Débil pero característico.
- Solubilidad: Insoluble en agua, alcohol y éter, ligeramente soluble en alcohol caliente y en benceno.
- Formas polimórficas: Se ha aislado un trihidrato de forma acicular y un dihidrato de forma laminar.

- **Fluidez:** Polvo cohesivo, con pobre fluidez.
- **Estabilidad y condiciones de almacenamiento:** es estable y debe almacenarse en lugares secos y frescos en contenedores bien cerrados.
- **Incompatibilidades:** es incompatible con sustancias ácidas y sustancias alcalinas.
- **Aplicaciones Farmacéuticas:** es utilizado como lubricante, deslizante o antiadherente en tabletas o cápsulas.
- **Comentarios:** Es necesario recalcar que el estearato de magnesio es de naturaleza hidrofóbica, lo cual puede retardar la liberación del principio activo desde una forma de dosis sólida y por tanto se debe de ser prudente usando concentraciones tan bajas como sea posible. (Handbook of Pharmaceutical Excipients; 1986, p.173-175)

4.3.4 DENSIFICADORES

Una de las característica más importante de las formas farmacéuticas elaboradas para animales rumiantes (bolos) es que deben de permanecer dentro del retículo ruminal, para ello son utilizados los densificadores. Los densificadores son materiales lo suficientemente densos y pesados que permiten que el bolo sea retenido en el saco ruminal por largos periodos de tiempo, mientras que el principio activo es liberado lentamente ya sea por difusión dentro del saco ruminal. (Amador, E. 1999)

Es necesario señalar que existen dos formas de incrementar la densidad de los RRDs (Dispositivos retículo-rumen), la primera que es implementando un elemento de densidad independiente del sistema matriz y la segunda que es mediante la dispersión del densificador dentro del sistema matriz. (Vandamme Th. F.- 1996, p.153-163)

Los densificadores que se dispersan en un sistema matriz son metales pesados que pueden adicionarse solos o como mezclas. Como ejemplos tenemos al óxido de zinc, al óxido de cobre, al trióxido de bismuto y al hierro reducido éstos últimos empleados ampliamente en la elaboración de bolos de sulfametazina sódica.

(Vandamme Th. F.- 1996, p.153-163)

DENSIFICADOR UTILIZADO EN LOS BOLOS DE SULFAMETAZINA SÓDICA

El densificador utilizado en la formulación de bolos de sulfametazina sódica es el hierro reducido.

4.3.5 HIERRO REDUCIDO

Descripción: aspecto blanco o gris, suave, dúctil, maleable, metal un poco magnético. Es estable en aire seco, pero se oxida en presencia de aire húmedo. Es atacado por ácidos minerales diluidos o disuelto por ácidos minerales.

- Peso Molecular: 55.85 g/mol
- Fórmula Condensada: Fe⁺³
- Densidad: 7.87 g/cm³
- Ensayo: 96-98%
- Precauciones: Sólido flamable, sensible a la humedad, polvo dañino, evitar inhalarlo. Almacenar bajo nitrógeno. (The Merck Index; 1996, p.4942-4943)

4.3.6 RETARDADORES DE LA VELOCIDAD

Los retardadores de la velocidad son excipientes cuya función es controlar la velocidad de liberación del principio activo ya sea por el mecanismo de difusión,

erosión o ambos. Entre este tipo de materiales se encuentran los lípidos y las ceras.

(Lanchman Leon. 1976, p.453-455)

El retardador utilizado en la fabricación de bolos de sulfametazina sódica es la cutina.

4.3.7 CUTINA

Descripción: el *Gliceril-trans 1,2-hidroxiestearato* mejor conocido como "aceite de castor hidrogenado" o cutina.

Color y Aspecto: puede presentarse en forma de hojuelas cerosas blancas, como hojuelas o pastillas blancas o ligeramente amarillas o como polvo fino blanco o ligeramente amarillo.

- Punto de fusión 75-78°C
- Valor ácido < al 5%
- Índice de saponificación 176-182
- Contenido de humedad +0.1%
- Gravedad específica 1.023
- Peso Molecular: aproximadamente 934 g/mol (aproximadamente).
- Fórmula Condensada: $C_{57}O_9H_{110}$

Solubilidad: es insoluble en agua y soluble en acetona, tetracloruro de carbono y cloroformo al 10%.

Estabilidad y condiciones de almacenamiento: almacenar en lugares frescos.

Incompatibilidades: la cutina es compatible con la mayoría de las ceras vegetales y animales. No se ha citado ninguna incompatibilidad conocida en la literatura.

Aplicaciones farmacéuticas: como agente para impartir dureza, agente de recubrimiento (para retardar la liberación), así como también para retardar la liberación de activo en una matriz.

Comentarios: hay variación en los productos por diferentes manufacturas. (Handbook of Pharmaceutical Excipients.-1986:49-50pp)

Estructura química:

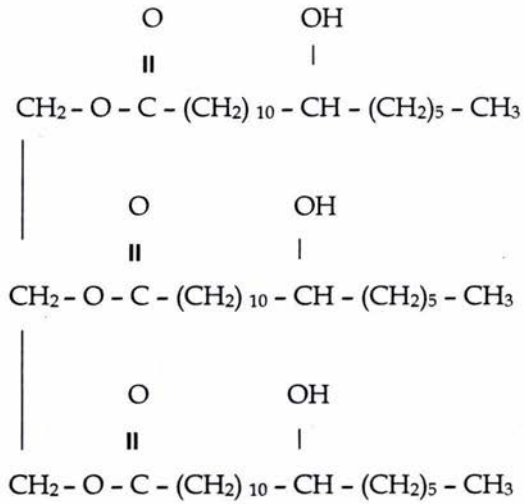


Figura 11 Estructura química de la cutina.

5. PARTE EXPERIMENTAL.

Lo primero que se debe de realizar antes de validar un proceso, es tener un sistema de BPM's en operación, tener un conocimiento lo más amplio posible del fármaco considerado, tener un equipo humano interdisciplinario preparado, capaz de determinar tanto las alternativas de validación como de preparar los procesos a seguir en cada caso.

Se deben analizar todos los factores posibles que pueden ocasionar cambios en el proceso de manufactura, se deben de elaborar diagramas para cada etapa, y de esta manera saber cual de los aspectos son indispensables para así poder controlar, para validar un proceso de comprimidos.

Se procede a verificar físicamente como se realiza el proceso y se inicia la calificación operación de cada uno de los equipos, así como al personal involucrado en el proceso.

Se realizan los procedimientos normalizados de operación para así poder hacer la calificación operacional y de instalaciones de los siguientes equipos:

Cabezal Erweka®-Apparatebau-G.m.b.H

Mezclador planetario Erweka® modelo PRS

Marmita enchaquetada Erweka® modelo DE

Molino para sólidos Erweka® modelo TG2S

Granulador oscilante Erweka® modelo FGS

Mezclador de cubo Erweka® modelo KB 15/UG

Prensa Carver® Modelo C

Se comienzan a validar las etapas del proceso, las cuales son:

Fusión

Mezclado

Reducción del tamaño de partícula

Granulado

Mezclado

Tableteado

PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN Y OPERACIÓN DEL EQUIPO.

Objetivo

Demostrar mediante una evidencia documentada que compruebe y certifique con alto grado de confianza, que el equipo que intervienen en el proceso de fabricación de bolos de Sulfametazina sódica sean confiables, y que el equipo funciona dentro de los parámetros establecidos por los fabricantes en los procesos de:

Fusión

Mezclado

Reducción del tamaño de partícula

Granulado

Mezclado

Tableteado

Metodología.

La calificación se inicia con la inspección visual de los equipos involucrados.

Cabezal Erweka®-Apparatebau-G.m.b.H

Mezclador planetario Erweka® modelo PRS

Marmita enchaquetada Erweka® modelo DE

Molino para sólidos Erweka® modelo TG2S

Granulador oscilante Erweka® modelo FGS

Mezclador de cubo Erweka® modelo KB 15/UG

Prensa Carver® Modelo C

Con esto se pretende detectar posibles fallas, para así tomar las medidas pertinentes, tales como mantenimiento, reemplazo de piezas o efectuar su calibración.

Criterios de aceptación.

Los equipos deben operar y cumplir con las especificaciones de funcionamiento dadas por el fabricante.

La operación y el funcionamiento de los equipos debe ser acordes con los Procedimientos Normalizados de Operación.

	FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN U N A M		
	SECCIÓN DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA		Pág. 1 De. 4
		EN VIGOR: VERSIÓN: SUSTITUYE: PROX. REV:	CODIGO:
	ELABORADO POR: JHRG 09/10/00 INICIALES día/mes/año	REVISADO POR: EAG, RLA, JJDE 13/10/00 INICIALES día/mes/año	APROBADO POR: _____ INICIALES día/mes/año

PROCEDIMIENTO:
PARA LA OPERACIÓN DEL CABEZAL ERWEKA.

Cabezal Erweka®-Apparatebau-G.m.b.H. (Anexo 1)

Tipo: AR-400

Voltaje: 127 Volts

Frecuencia: 50/60 Hz

Hecho en: R.F.A.

Regulador de número de giros electrónico de 0-400 rpm

Potencia del motor eléctrico de corriente continua es de 500 watts

r.p.m máxima de n= 3,500 y 60% E.D.

OBJETIVO.

Describir detalladamente la manera correcta de operar el cabezal Erweka®-Apparatebau-G.m.b.H. AR-400.

ALCANCE.

Este procedimiento se aplica al cabezal Erweka®-Apparatebau-G.m.b.H. AR-400 que existe en la Sección de Tecnología Farmacéutica.

	FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN U N A M				
	SECCIÓN DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA				
	Pág. 2	De. 4			
	EN VIGOR: VERSIÓN: SUSTITUYE: PROX. REV:	CÓDIGO:			
ELABORADO POR: JHRG INICIALES	09/10/00 dia/mes/año	REVISADO POR: EAG, RLA, JJDE INICIALES	13/10/00 dia/mes/año	APROBADO POR: INICIALES	dia/mes/año
PROCEDIMIENTO: PARA LA OPERACIÓN DEL CABEZAL ERWEKA.					

RESPONSABILIDADES.

-Es responsabilidad de toda aquella persona que opere el cabezal Erweka®-Apparatebau-G.m.b.H. AR-400, realizar cada una de las acciones indicadas en este procedimiento, así como reportar por escrito cualquier alteración observada en el instrumento.

-Es responsabilidad del jefe de laboratorio y del jefe de Sección de Tecnología Farmacéutica, dar a cono ser este procedimiento a los usuarios del instrumento (alumnos, tesis, profesores, etc.)

- Es responsabilidad del jefe de laboratorio y del jefe de Sección de Tecnología Farmacéutica verificar que se siga este procedimiento.

INSTRUMENTO Y MATERIAL.

Instrumento.- Cabezal Erweka®-Apparatebau-G.m.b.H. AR-400

Material.- Tela de poliéster que no suelte hilachas o pelusas.

PROCEDIMIENTO DE LIMPIEZA.

- Revise que el equipo esté limpio, en caso contrario haga lo siguiente:
- Desconecte la clavija del suministro de energía
- Limpie con una tela de poliéster ligeramente húmeda con alcohol al 70% para sanitizar los siguientes accesorios:
 - Cabezal,
 - Cordón de la clavija.

ATENCIÓN: Seque con una tela de poliéster la clavija, cuidando de no dejarla húmeda ya que puede producir un corto circuito al momento de hacer contacto.

	FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN UNAM			
	SECCIÓN DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA		Pág. 3	De. 4
		EN VIGOR: VERSIÓN: SUSTITUYE: PROX. REV:	CÓDIGO:	
	ELABORADO POR: JHRG INICIALES	09/10/00 d/m/a EAG, RLA, JJDE INICIALES	13/10/00 d/m/a	APROBADO POR: INICIALES

PROCEDIMIENTO:
PARA LA OPERACIÓN DEL CABEZAL ERWEKA.

PROCEDIMIENTO DE OPERACIÓN.

- Verifique si el equipo cuente con el fusible para su funcionamiento.
- Conecte la clavija al suministro de energía.
- Sitúe la aguja del interruptor en la posición "1".
- Libere el botón de emergencia (NOT-AUS ó Emergency switch) girándolo hacia la derecha.
- La perilla de velocidad de equipo debe estar en cero, de no ser así, gírela totalmente hacia la izquierda.
- Oprima el botón de encendido (EIN ó ON), de color negro.
- En forma gradual aumente la velocidad del equipo, hasta promediar la indicada para la operación en particular.
- Al finalizar la operación indicada, detenga el funcionamiento del equipo. De la siguiente manera:
 - * Oprima el botón de apagado (AUS ó OFF), de color rojo.
 - * Por su seguridad también oprima el botón de emergencia (NOT-AUS ó Emergency switch).
- Repita la operación de limpieza indicada al inicio de este manual.
- Cualquier duda o anomalía repórtela a su asesor.

CRITERIOS DE ACEPTACIÓN.

Se considera que se a cumplido con lo estipulado solo sí:

- Se sigue cada uno de los pasos y se lleve un registro adecuado
- El cabezal Erweka®-Apparatebau-G.m.b.H. AR-400 quede en condiciones optimas, para ser utilizado.

ACCIONES CORRECTIVAS.

- En caso de alguna anomalía en la operación del instrumento, se debe de indicar.
- En caso de que el instrumento no se encuentre apto para seguir operando, el responsable del laboratorio, deberá hacer la solicitud de servicio para la reparación del instrumento.

	FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN <i>UNAM</i>	
	SECCIÓN DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA	Pág. 4 De. 4
	EN VIGOR: VERSIÓN: SUSTITUYE: PROX. REV:	CÓDIGO:
	ELABORADO POR: <u>JHRG</u> <u>09/10/00</u> <small>INICIALES</small> <small> día/mes/año</small>	REVISADO POR: <u>EAG, RLA, JJDE</u> <u>13/10/00</u> <small>INICIALES</small> <small> día/mes/año</small>
		APROBADO POR: <small>INICIALES</small> <small> día/mes/año</small>
PROCEDIMIENTO: PARA LA OPERACIÓN DEL CABEZAL ERWEKA.		

LISTA DE DISTRIBUCIÓN.

- Jefe de Sección de Tecnología Farmacéutica.
- Responsable de laboratorios de la Sección de Tecnología Farmacéutica.

	FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN UNAM		
	SECCIÓN DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA		Pág. 1 De. 4
		EN VIGOR: VERSIÓN: SUSTITUYE: PROX. REV:	CÓDIGO:
	ELABORADO POR: JHRG 16/10/00 INICIALES día/mes/año	REVISADO POR: EAG, RLA, JJDE 20/10/00 INICIALES día/mes/año	APROBADO POR: _____ INICIALES día/mes/año

PROCEDIMIENTO:
PARA LA OPERACIÓN DEL MEZCLADOR PLANETARIO.

MEZCLADOR PLANETARIO: Erweka®-Apparatebau-G.m.b.H. (Anexo 2)

Tipo: PRS.

Hecho en: R.F.A.

OBJETIVO.

Describir detalladamente la manera correcta de operar el mezclador planetario Erweka® PRS.

INFORMACIÓN GENERAL.

El mezclador planetario es un prototipo de equipo que se utiliza en la mezcla de productos de consistencia pastosa o semisólida, propio para ciertas granulaciones, cremas, ungüentos, pomadas y en general de material que requiere de altas concentraciones de solvente, durante su proceso.

Consta de una propela con dos movimientos, uno circular sobre su eje y otro alrededor del contenedor (marmita encaquetada). Apoyado por la acción de una paleta de plástico que sirve para desprender el material que se adhiera las paredes del recipiente. El equipo cuenta con un accesorio auxiliar que permite calentar el material para facilitar la operación.

ALCANCE.

Este procedimiento se aplica al mezclador planetario planetario Erweka® PRS que existe en la Sección de Tecnología Farmacéutica.

RESPONSABILIDADES.

-Es responsabilidad de toda aquella persona que opere el mezclador planetario Erweka® PRS, realizar cada una de las acciones indicadas en este procedimiento, así como reportar por escrito cualquier alteración observada en el instrumento.

	FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN <i>U N A M</i>		
	SECCIÓN DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA		
	Pág. 2 De. 4		
	CODIGO:		
ELABORADO POR:		EN VIGOR: VERSIÓN: SUSTITUYE: PROX. REV:	APROBADO POR:
JHRG 16/10/00 INICIALES día/mes/año		EAG, RLA, JJDE 20/10/00 INICIALES día/mes/año	_____ INICIALES día/mes/año
PROCEDIMIENTO: PARA LA OPERACIÓN DEL MEZCLADOR PLANETARIO.			

-Es responsabilidad del jefe de laboratorio y del jefe de Sección de Tecnología Farmacéutica, dar a cono ser este procedimiento a los usuarios del instrumento (alumnos, tesitas, profesores, etc.)

- Es responsabilidad del jefe de laboratorio y del jefe de Sección de Tecnología Farmacéutica verificar que se siga este procedimiento.

INSTRUMENTO Y MATERIAL.

Instrumento.- El mezclador planetario, Erweka® PRS.

Material.- Tela de poliéster que no suelte hilachas o pelusas.
Brocha o escobillón.

PROCEDIMIENTO DE LIMPIEZA.

- Revise que el equipo esté limpio, en caso contrario haga lo siguiente:
- Desconecte la clavija del suministro de energía
- Limpie con una tela de poliéster ligeramente húmeda con alcohol al 70% para sanitizar:
 - Cabezal
 - Cordón de la clavija
 - Mezclador planetario

ATENCIÓN: Seque con una tela de poliéster la clavija, cuidando de no dejarla húmeda ya que puede producir un corto circuito al momento de hacer contacto.

PROCEDIMIENTO DE OPERACIÓN.

- Coloque el mezclador planetario
- Instale la marmita enchaquetada
- Coloque la propela y posteriormente la rasqueta, verificar que se encuentren ensamblados correctamente.
- Oprima el botón de apagado (OFF), de color rojo en el cabezal.
- Verifique que el cabezal cuente con el fusible para su funcionamiento.
- Deposite en el interior del recipiente el material a mezclar (nota 1)
- Conecte la clavija del cabezal al suministro de energía.
- Sitúe la aguja del interruptor en la posición "1".

	FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN		
	UNAM		
	SECCIÓN DE TECNOLOGÍA FARMACEÚTICA		Pág. 3 De. 4
		EN VIGOR: VERSIÓN: SUSTITUYE: PROX. REV:	CÓDIGO:
ELABORADO POR:	REVISADO POR:	APROBADO POR:	
JHRG INICIALES 16/10/00 día/mes/año	EAG, RLA, JJDE INICIALES 20/10/00 día/mes/año	_____ INICIALES ____ día/mes/año	

PROCEDIMIENTO:
PARA LA OPERACIÓN DEL MEZCLADOR PLANETARIO.

- Libere el botón de emergencia (NOT-AUS ó Emergency switch) girándolo hacia la derecha.
- La perilla de velocidad de equipo debe estar en cero, de no ser así, gírela totalmente hacia la izquierda.
- Oprima el botón de encendido (EIN ó ON), de color negro.
- En forma gradual aumente la velocidad del equipo, hasta promediar la indicada para la operación en particular.
- Al finalizar la operación indicada, detenga el funcionamiento del equipo. De la siguiente manera:
 - * Sitúe el botón de apagado (OFF).
 - * Oprima el botón de apagado (AUS ó OFF), de color rojo.
 - * Por su seguridad también oprima el botón de emergencia (NOT-AUS ó Emergency switch).
- Retire la charola en el cual se recolectó el material.
- Repita la operación de limpieza indicada al inicio de este manual.
- Cualquier duda o anomalía repórtela a su asesor.

NOTA 1.- Es necesario seguir el procedimiento indicado en la orden de producción, para establecer en el momento en que se debe adicionar cada una de las sustancias a mezclar.

CRITERIOS DE ACEPTACIÓN.

Se considera que sé a cumplido con lo estipulado solo si:

- Se sigue cada uno de los pasos y se lleve un registro adecuado
- El mezclador planetario, Erweka® PRS quede en condiciones optimas, para ser utilizado.

ACCIONES CORRECTIVAS.

- En caso de alguna anomalía en la operación del instrumento, se debe de indicar.
- En caso de que el instrumento no se encuentre apto para seguir operando, el responsable del laboratorio, deberá hacer la solicitud de servicio para la reparación del instrumento.

	FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN UNAM	
	SECCIÓN DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA	Pág. 4 De. 4
	EN VIGOR: VERSIÓN: SUSTITUYE: PROX. REV:	CÓDIGO:
	ELABORADO POR: JHRG 16/10/00 INICIALES día mes año	REVISADO POR: EAG, RLA, JJDE 20/10/00 INICIALES día mes año
APROBADO POR: _____ INICIALES día mes año		
PROCEDIMIENTO: PARA LA OPERACIÓN DEL MEZCLADOR PLANETARIO.		

LISTA DE DISTRIBUCIÓN.

- Jefe de Sección de Tecnología Farmacéutica.
- Responsable de laboratorios de la Sección de Tecnología Farmacéutica.

	FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN UNAM			
	SECCIÓN DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA		Pág. 1 De. 3	
	ELABORADO POR:	EN VIGOR: VERSIÓN: SUSTITUYE: PROX. REV:	CÓDIGO:	
JHRG INICIALES	30/10/00 día/mes/año	EAG, RLA, JJDE INICIALES	03/11/00 día/mes/año	APROBADO POR: INICIALES
PROCEDIMIENTO: PARA LA OPERACIÓN DE LA MARMITA ENCHAQUETADA.				

MARMITA ENCHAQUETADA: Erweka®-Apparatebau-G.m.b.H. (Anexo 3)

Tipo: DE.

Watts:500

Voltaje: 110 Volts

Frecuencia: 60 Hz

Hecho en: R.F.A

OBJETIVO.

Describir detalladamente la manera correcta de operar la marmita enchaquetada Erweka® DE.

ALCANCE.

Este procedimiento se aplica a la marmita enchaquetada Erweka® DE, que existe en la Sección de Tecnología Farmacéutica.

RESPONSABILIDADES.

-Es responsabilidad de toda aquella persona que opere la marmita enchaquetada Erweka® DE, realizar cada una de las acciones indicadas en este procedimiento, así como reportar por escrito cualquier alteración observada en el instrumento.

-Es responsabilidad del jefe de laboratorio y del jefe de Sección de Tecnología Farmacéutica, dar a cono ser este procedimiento a los usuarios del instrumento (alumnos, tesisas, profesores, etc.)

- Es responsabilidad del jefe de laboratorio y del jefe de Sección de Tecnología Farmacéutica verificar que se siga este procedimiento.

	FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN UNAM				
	SECCIÓN DE TECNOLOGIA FARMACEUTICA		Pág. 2 De. 3		
		EN VIGOR: VERSIÓN: SUSTITUYE: PROX. REV:	CÓDIGO:		
	ELABORADO POR: JHRG INICIALES	30/10/00 día mes año	EAG, RLA, JJDE INICIALES	03/11/00 día mes año	APROBADO POR: INICIALES

PROCEDIMIENTO:
PARA LA OPERACIÓN DE LA MARMITA ENCHAQUETADA.

INSTRUMENTO Y MATERIAL.

Instrumento.- La marmita enchaquetada Erweka® DE.

Material.- Tela de poliéster que no suelte hilachas o pelusas.
Brocha o escobillón.

PROCEDIMIENTO DE LIMPIEZA.

- Revise que el equipo esté limpio, en caso contrario haga lo siguiente:
- Desconecte la clavija del suministro de energía
- Limpie con una tela de poliéster ligeramente húmeda con alcohol al 70% para sanitizar:
 - Marmita enchaquetada
 - Reóstato
 - Cordón de la clavija

ATENCIÓN: Seque con una tela de poliéster la clavija, cuidando de no dejarla húmeda ya que puede producir un corto circuito al momento de hacer contacto.

PROCEDIMIENTO DE OPERACIÓN.

- Coloque la Marmita enchaquetada
- Sitúe el botón del reóstato en apagado (OFF).
- Deposite en el interior del recipiente el material a mezclar (nota 1)
- Conecte la clavija de la marmita enchaquetada en el reóstato
- La perilla de voltaje del equipo debe estar en cero, de no ser así, gírela totalmente hacia la izquierda
- Conecte la clavija del reóstato al suministro de energía.
- Sitúe el botón del reóstato en encendido (ON)
- En forma gradual aumentar el voltaje del equipo, hasta alcanzar el voltaje indicada para cada material en particular.
- Al finalizar la operación indicada, detenga el funcionamiento del equipo. De la siguiente manera:

	FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN U N A M		Pág. 3	De. 3	
	SECCIÓN DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA		EN VIGOR:		
	ELABORADO POR:		REVISADO POR:		
	APROBADO POR:		CÓDIGO:		
JHRG INICIALES		30/10/00 dia/mes/año	EAG, RLA, JJDE INICIALES	03/11/00 dia/mes/año	

PROCEDIMIENTO:
PARA LA OPERACIÓN DE LA MARMITA ENCHAQUETADA.

- Sitúe el botón de apagado (OFF).
- Desconecte la clavija del réostato al suministro de energía.
- Repita la operación de limpieza indicada al inicio de este manual.
- Cualquier duda o anomalía repórtela a su asesor.

CRITERIOS DE ACEPTACIÓN.

Se considera que sé a cumplido con lo estipulado solo si:

- Se sigue cada uno de los pasos y se lleve un registro adecuado
- La Marmita enchaquetada Erweka® DE quede en condiciones optimas, para ser utilizado.

ACCIONES CORRECTIVAS.

- En caso de alguna anomalía en la operación del instrumento, se debe de indicar.
- En caso de que el instrumento no se encuentre apto para seguir operando, el responsable del laboratorio, deberá hacer la solicitud de servicio para la reparación del instrumento.

LISTA DE DISTRIBUCIÓN.

- Jefe de Sección de Tecnología Farmacéutica.
- Responsable de laboratorios de la Sección de Tecnología Farmacéutica.

	FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN <i>U N A M</i>	
	SECCIÓN DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA	Pág. 1 De. 3
	EN VIGOR: VERSIÓN: SUSTITUYE: PROX. REV:	CÓDIGO:
	ELABORADO POR: JHRG 06/11/00 INICIALES día/mes/año	REVISADO POR: EAG, RLA, JJDE 10/11/00 INICIALES día/mes/año
APROBADO POR: _____ INICIALES día/mes/año		
PROCEDIMIENTO: PARA LA OPERACIÓN DEL MOLINO PARA SÓLIDOS.		

ESPECIFICACIONES

Molino Erweka® (Anexo 4)

Tipo: TG 2 S

Hecho en: R.F.A.

OBJETIVO.

Describir detalladamente la manera correcta de operar el molino Erweka® TG 2 S.

ALCANCE.

Este procedimiento se aplica al molino Erweka® TG 2 S, que existe en la Sección de Tecnología Farmacéutica.

RESPONSABILIDADES.

-Es responsabilidad de toda aquella persona que opere el molino Erweka® TG 2 S, realizar cada una de las acciones indicadas en este procedimiento, así como reportar por escrito cualquier alteración observada en el instrumento.

-Es responsabilidad del jefe de laboratorio y del jefe de Sección de Tecnología Farmacéutica, dar a cono ser este procedimiento a los usuarios del instrumento (alumnos, tesis, profesores, etc.)

- Es responsabilidad del jefe de laboratorio y del jefe de Sección de Tecnología Farmacéutica verificar que se siga este procedimiento.

	FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN UNAM			
	SECCIÓN DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA		Pág. 2 De. 3	
		EN VIGOR: VERSIÓN: SUSTITUYE: PROX. REV:	CÓDIGO:	
	ELABORADO POR: JHRG INICIALES	06/11/00 día/mes/año	REVISADO POR: EAG, RLA, JJDE INICIALES	10/11/00 día/mes/año

PROCEDIMIENTO:
PARA LA OPERACIÓN DEL MOLINO PARA SÓLIDOS.

INSTRUMENTO Y MATERIAL.

Instrumento.- El molino Erweka® TG 2 S.

Material.- Tela de poliéster que no suelte hilachas o pelusas.
Brocha o escobillón.

PROCEDIMIENTO DE LIMPIEZA.

Revise que el equipo esté limpio, en caso contrario haga lo siguiente:

- Desconecte la clavija del suministro de energía
- Retire el material residual que se acumula en las esquinas, uniones, y orillas del molino y rotor. (Preferentemente ésta operación efectúela con una aspiradora o en su defecto escobillón o brocha)
- Limpie con la tela de poliéster ligeramente húmeda con alcohol al 70% para sanitizar: el interior del molino, y en especial las esquinas y orillas, la superficie exterior del molino, cabezal, rotor y el cordón de la clavija.

ATENCIÓN: Seque con una tela de poliéster la clavija, cuidando de no dejarla húmeda ya que puede producir un corto circuito al momento de hacer contacto.

PROCEDIMIENTO DE OPERACIÓN.

- Verifique si el equipo cuenta con el fusible para su funcionamiento.
- Conecte la clavija al suministro de energía.
- Coloque una charola de acero inoxidable en la parte baja del molino, para recibir el granulado.
- Coloque en la parte interna (cámara) del granulador el material a trabajar.
- Sitúe la aguja del interruptor en la posición "1".
- Libere el botón de emergencia (NOT-AUS ó Emergency switch) girándolo hacia la derecha.
- La perilla de velocidad de equipo debe estar en cero, de no ser así, gírela totalmente hacia la izquierda.
- Oprima el botón de encendido (EIN ó ON), de color negro.
- En forma gradual aumente la velocidad del equipo, hasta promediar la indicada para la operación en particular.

	FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN <i>U N A M</i>	
	SECCIÓN DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA	Pág. 3 De. 3
	EN VIGOR: VERSIÓN: SUSTITUYE: PROX. REV:	CODIGO:
ELABORADO POR:	REVISADO POR:	APROBADO POR:
<u>JHRG</u> INICIALES <u>06/11/00</u> día mes año	<u>EAG, RLA, JJDE</u> INICIALES <u>10/11/00</u> día mes año	_____ INICIALES ____ día mes año
PROCEDIMIENTO: PARA LA OPERACIÓN DEL MOLINO PARA SÓLIDOS.		

- * Oprima el botón de apagado (AUS ó OFF), de color rojo.
- * Por su seguridad también oprima el botón de emergencia (NOT-AUS ó Emergency switch).
- Retire la charola en el cual se recolectó el material molido.
- Repita la operación de limpieza indicada al inicio de este manual.
- Cualquier duda o anomalía repórtela a su asesor.

CRITERIOS DE ACEPTACIÓN.

Se considera que se cumplió con lo estipulado solo si:

- Se sigue cada uno de los pasos y se lleva un registro adecuado
- El molino Erweka® TG 2 S quede en condiciones optimas, para ser utilizado.

ACCIONES CORRECTIVAS.

- En caso de alguna anomalía en la operación del instrumento, se debe de indicar.
- En caso de que el instrumento no se encuentre apto para seguir operando, el responsable del laboratorio, deberá hacer la solicitud de servicio para la reparación del instrumento.

LISTA DE DISTRIBUCIÓN.

- Jefe de Sección de Tecnología Farmacéutica.
- Responsable de laboratorios de la Sección de Tecnología Farmacéutica.

	FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN U N A M		Pág. 1	De. 4
	SECCIÓN DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA		CÓDIGO:	
	EN VIGOR: VERSIÓN: SUSTITUYE: PROX. REV:			
	ELABORADO POR: JHRG <small>INICIALES</small>	<u>13/11/00</u> <small>dia/mes/año</small>	REVISADO POR: EAG, RLA, JJDE <small>INICIALES</small>	<u>17/11/00</u> <small>dia/mes/año</small>

PROCEDIMIENTO:
PARA LA OPERACIÓN DEL GRANULADOR OSCILANTE.

ESPECIFICACIONES

Granulador: Erweka®- Apparatebau – G.m.b.H. (*Anexo 5*)

Tipo: FGS

Hecho en: R.F.A.

OBJETIVO.

Describir detalladamente la manera correcta de operar del granulador Erweka® FGS.

ALCANCE.

Este procedimiento se aplica al granulador Erweka® FGS, que existe en la Sección de Tecnología Farmacéutica.

RESPONSABILIDADES.

-Es responsabilidad de toda aquella persona que opere el granulador Erweka FGS, realizar cada una de las acciones indicadas en este procedimiento, así como reportar por escrito cualquier alteración observada en el instrumento.

-Es responsabilidad del jefe de laboratorio y del jefe de Sección de Tecnología Farmacéutica, dar a cono ser este procedimiento a los usuarios del instrumento (alumnos, tesis, profesores, etc.)

- Es responsabilidad del jefe de laboratorio y del jefe de Sección de Tecnología Farmacéutica verificar que se siga este procedimiento.

	FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN UNAM		
	SECCIÓN DE TECNOLOGÍA FARMACEÚTICA		Pág. 2 De. 4
		EN VIGOR: VERSIÓN: SUSTITUYE: PROX. REV:	CODIGO:
	ELABORADO POR: JHRG 13/11/00 INICIALES día/mes/año	REVISADO POR: EAG, RLA, JJDE 17/11/00 INICIALES día/mes/año	APROBADO POR: _____ INICIALES día/mes/año

PROCEDIMIENTO:
PARA LA OPERACIÓN DEL GRANULADOR OSCILANTE.

INSTRUMENTO Y MATERIAL.

Instrumento.- Él. Granulador Erweka® FGS.

Material.- Tela de poliéster que no suelte hilachas o pelusas.

PROCEDIMIENTO DE LIMPIEZA.

Revise que el equipo esté limpio, en caso contrario haga lo siguiente:

- Desconecte la clavija del suministro de energía.
- Retire la guía/tensor.
 - o Retire el seguro - I de la guía/tensor, tirando hacia fuera, después gire hacia la izquierda media vuelta.
 - o Retire el seguro - II de la guía/tensor, girándolo hacia la izquierda.
 - o Tire la guía/tensor de manera centrada y horizontal.
- Retire el rotor de la siguiente forma:
 - o Gire hacia la izquierda el seguro (perilla externa.)
 - o Gire hacia la izquierda la perilla interna.
 - o Y al mismo tiempo, sostenga el rotor para evitar que caiga.
- Retire el material residual que se acumula en las esquinas, uniones, y orillas del granulador y rotor. (Preferentemente ésta operación efectúela con una aspiradora o en su defecto escobillón o brocha.)
- Limpie con la tela de poliéster ligeramente húmeda con alcohol al 70% para sanitizar: el interior del granulador, y en especial las esquinas y orillas, la superficie exterior del granulador, cabezal, rotor y el cordón de la clavija.
- Seque con una tela de poliéster la clavija, cuidando de no dejarla húmeda.

Monte nuevamente el rotor: centre en la posición original al rotor y gire lentamente la perilla interna hacia la derecha, hasta sujetar perfectamente el rotor; Asegure la perilla de engrane, girando la perilla externa hacia la derecha, hasta el tope.

PROCEDIMIENTO DE OPERACIÓN.

- Verifique si el equipo cuenta con el fusible para su funcionamiento.
- Coloque la malla de elección al granulador de la siguiente forma:

	FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN		U N A M	
	SECCION DE TECNOLOGIA FARMACEUTICA		Pág. 3	De. 4
		EN VIGOR: VERSIÓN: SUSTITUYE: PROX. REV:	CÓDIGO:	
ELABORADO POR: JHRG <small>INICIALES</small>	REVISADO POR: EAG, RLA, JJDE <small>INICIALES</small>	APROBADO POR:		
13/11/00 <small> día/mes/año</small>	17/11/00 <small> día/mes/año</small>	_____ <small>INICIALES</small>	_____ <small> día/mes/año</small>	

PROCEDIMIENTO:
PARA LA OPERACIÓN DEL GRANULADOR OSCILANTE.

- Retire el seguro - I de la guía/tensor, tirando hacia fuera, después gire hacia la izquierda media vuelta.
 - Retire el seguro - II de la guía/tensor, girándolo hacia la izquierda.
 - Tire la guía/tensor de manera centrada y horizontal.
 - Antes de sacar completamente la guía/tensor, insertar la orilla de la malla (costilla) en la ranura de la guía/tensor.
 - Regrese a su posición original la guía/tensor.
 - Sujetar una guía/tensor: El seguro-I regréselo media vuelta y sujételo; El seguro – II atorníllelo hacia la derecha.
- Coloque las dos láminas protectoras laterales del granulador.
 - Coloque una charola de acero inoxidable en la parte baja del granulador, para recibir el granulado.
 - Conecte la clavija al suministro de energía.
 - Coloque en la parte interna (cámara) del granulador el material a trabajar.
 - Sitúe la aguja del interruptor en la posición "1".
 - Libere el botón de emergencia (NOT-AUS ó Emergency switch) girándolo hacia la derecha.
 - La perilla de velocidad de equipo debe estar en cero, de no ser así, gírela totalmente hacia la izquierda.
 - Oprima el botón de encendido (EIN ó ON), de color negro.
 - En forma gradual aumente la velocidad del equipo, hasta promediar la indicada para el equipo en particular.
 - Al finalizar la operación indicada, detenga el funcionamiento del equipo. De la siguiente manera:
 - * Oprima el botón de apagado (AUS ó OFF), de color rojo.
 - * Por su seguridad también oprima el botón de emergencia (NOT-AUS ó Emergency switch).
 - Retire la charola en el cual se recolectó el material granulado.
 - Quite las dos láminas protectoras laterales del granulador.
 - Repita la operación de limpieza indicada al inicio de este manual.
 - Cualquier duda o anomalía repórtela a su asesor.

CRITERIOS DE ACEPTACIÓN.

Se considera que se a cumplido con lo estipulado solo si:

- Se sigue cada uno de los pasos y se lleve un registro adecuado
- El granulador Erweka® FGS quede en condiciones optimas, para ser utilizado.

	FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN <i>UNAM</i>		
	SECCIÓN DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA		Pág. 4 De. 4
		EN VIGOR: VERSIÓN: SUSTITUYE: PROX. REV:	CÓDIGO:
	ELABORADO POR: <u>JHRG</u> <u>13/11/00</u> INICIALES día/mes/año	REVISADO POR: <u>EAG, RLA, JJDE</u> <u>17/11/00</u> INICIALES día/mes/año	APROBADO POR: _____ INICIALES día/mes/año
PROCEDIMIENTO: PARA LA OPERACIÓN DEL GRANULADOR OSCILANTE.			

ACCIONES CORRECTIVAS.

- En caso de alguna anomalía en la operación del instrumento, se debe de indicar.
- En caso de que el instrumento no se encuentre apto para seguir operando, el responsable del laboratorio, deberá hacer la solicitud de servicio para la reparación del instrumento.

LISTA DE DISTRIBUCIÓN.

- Jefe de Sección de Tecnología Farmacéutica.
- Responsable de laboratorios de la Sección de Tecnología Farmacéutica.

	FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN U N A M	
	SECCIÓN DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA	
	Pág. 1	De. 3
	EN VIGOR: VERSIÓN: SUSTITUYE: PROX. REV:	
ELABORADO POR:		CODIGO:
<u>JHRG</u> INICIALES	<u>21/11/00</u> día/mes/año	
REVISADO POR:		APROBADO POR:
<u>EAG, RLA, JJDE</u> INICIALES	<u>24/11/00</u> día/mes/año	_____ INICIALES
		_____ día/mes/año
PROCEDIMIENTO: PARA LA OPERACIÓN DEL MEZCLADOR DE CUBO.		

ESPECIFICACIONES.

Mezclador de cubo: Erweka® - Apparatebau - G.m.b.H. (Anexo 6)

Tipo: KS15/UG

Hecho en: R.F.A.

OBJETIVO.

Describir detalladamente la manera correcta de operar el mezclador. Mezclador de cubo Erweka® KS15/UG.

ALCANCE.

Este procedimiento se aplica al mezclador de cubo Erweka® KS15/UG, que existe en la Sección de Tecnología Farmacéutica.

RESPONSABILIDADES.

-Es responsabilidad de toda aquella persona que opere el mezclador de cubo Erweka® KS15/UG, realizar cada una de las acciones indicadas en este procedimiento, así como reportar por escrito cualquier alteración observada en el instrumento.

-Es responsabilidad del jefe de laboratorio y del jefe de Sección de Tecnología Farmacéutica, dar a cono ser este procedimiento a los usuarios del instrumento (alumnos, tesitas, profesores, etc.)

- Es responsabilidad del jefe de laboratorio y del jefe de Sección de Tecnología Farmacéutica verificar que se siga este procedimiento.

	FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN UNAM	
	SECCIÓN DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA	Pág. 2 De. 3
	EN VIGOR: VERSIÓN: SUSTITUYE: PROX. REV:	CODIGO:
ELABORADO POR: JHRG 21/11/00 INICIALES día/mes/año	REVISADO POR: EAG, RLA, JJDE 24/11/00 INICIALES día/mes/año	APROBADO POR: _____ INICIALES día/mes/año
PROCEDIMIENTO: PARA LA OPERACIÓN DEL MEZCLADOR DE CUBO.		

INSTRUMENTO Y MATERIAL.

Instrumento.- El mezclador de cubo Erweka® KS15/UG.

Material.- Tela de poliéster que no suelte hilachas o pelusas.

PROCEDIMIENTO DE LIMPIEZA.

- Revise que el equipo esté limpio, en caso contrario haga el siguiente:
- Desconecte la clavija del suministro de energía
- Limpie con una tela de poliéster ligeramente húmeda con alcohol al 70% para sanitizar los siguientes accesorios:
 - El interior del cubo, principalmente las esquinas
 - Cordón de la clavija
 - La superficie exterior del mezclador y cabezal

ATENCIÓN: Seque con una tela de poliéster la clavija, cuidando de no dejarla húmeda ya que puede producir un corto circuito al momento de hacer contacto.

PROCEDIMIENTO DE OPERACIÓN.

- Verifique si el equipo cuenta con el fusible para su funcionamiento.
- Coloque el adaptador para el mezclador.
- Coloque el mezclador de cubo.
- Coloque el granulado y los demás excipientes.
- Coloque la tapa.
- Fíjela con los seguros.
- Conecte la clavija al suministro de energía.
- Sitúe la aguja del interruptor en la posición "1".
- Libere el botón de emergencia (NOT-AUS ó Emergency switch) girándolo hacia la derecha.

	FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN U N A M		
	SECCIÓN DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA		Pág. 3 De. 3
		EN VIGOR: VERSIÓN: SUSTITUYE: PROX. REV:	CODIGO:
	ELABORADO POR: JHRG 21/11/00 INICIALES día/mes/año	REVISADO POR: EAG, RLA, JJDE 24/11/00 INICIALES día/mes/año	APROBADO POR: _____ INICIALES día/mes/año

PROCEDIMIENTO:
PARA LA OPERACIÓN DEL MEZCLADOR DE CUBO.

- La perilla de velocidad de equipo debe estar en cero, de no ser así, gírela totalmente hacia la izquierda.
- Oprima el botón de encendido (EIN ó ON), de color negro.
- En forma gradual aumente la velocidad del equipo, hasta promediar la indicada para la operación en particular.
- Al finalizar la operación indicada, detenga el funcionamiento del equipo. De la siguiente manera:
 - * Oprima el botón de apagado (AUS ó OFF), de color rojo.
 - * Por su seguridad también oprima el botón de emergencia (NOT-AUS ó Emergency switch).
- Deposite en el interior del recipiente el material a mezclar (nota 1)
- Repita la operación de limpieza indicada al inicio de este manual.
- Cualquier duda o anomalía repórtela a su asesor.

NOTA 1. - Es necesario seguir el procedimiento indicado en la orden de producción, para establecer en el momento en que se debe adicionar cada una de las sustancias a mezclar.

CRITERIOS DE ACEPTACIÓN.

Se considera que sé a cumplido con lo estipulado solo sí:

- Se sigue cada uno de los pasos y se lleve un registro adecuado
- El mezclador de cubo Erweka® KS15/UG quede en condiciones optimas, para ser utilizado.

ACCIONES CORRECTIVAS.

- En caso de alguna anomalía en la operación del instrumento, se debe de indicar.
- En caso de que el instrumento no se encuentre apto para seguir operando, el responsable del laboratorio, deberá hacer la solicitud de servicio para la reparación del instrumento.

LISTA DE DISTRIBUCIÓN.

- Jefe de Sección de Tecnología Farmacéutica.
- Responsable de laboratorios de la Sección de Tecnología Farmacéutica.

	FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN <i>UNAM</i>	
	SECCIÓN DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA	
	Pág. 1	De. 3
	EN VIGOR: VERSIÓN: SUSTITUYE: PROX. REV:	
ELABORADO POR:	REVISADO POR:	APROBADO POR:
<u>JHRG</u> <small>INICIALES</small>	<u>EAG, RLA, JJDE</u> <small>INICIALES</small>	<u> </u> <small>INICIALES</small>
<u>27/11/00</u> <small> día/mes/año</small>	<u>01/11/00</u> <small> día/mes/año</small>	<u> </u> <small> día/mes/año</small>
PROCEDIMIENTO: PARA LA OPERACIÓN DE LA PRENSA CARVER.		

ESPECIFICACIONES

Carver Fred S. Carver® inc. (Anexo 9)

Modelo: C

Hecho en: US

OBJETIVO.

Describir detalladamente la manera correcta de operar la prensa Carver®.

ALCANCE.

Este procedimiento se aplica a la prensa Carver®, que existe en la Sección de Tecnología Farmacéutica.

RESPONSABILIDADES.

-Es responsabilidad de toda aquella persona que opere la prensa Carver®, realizar cada una de las acciones indicadas en este procedimiento, así como reportar por escrito cualquier alteración observada en el instrumento.

-Es responsabilidad del jefe de laboratorio y del jefe de Sección de Tecnología Farmacéutica, dar a cono ser este procedimiento a los usuarios del instrumento (alumnos, tesis, profesores, etc.)

- Es responsabilidad del jefe de laboratorio y del jefe de Sección de Tecnología Farmacéutica verificar que se siga este procedimiento.

	FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN U N A M		
	SECCIÓN DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA		Pág. 2 De. 3
		EN VIGOR: VERSIÓN: SUSTITUYE: PROX. REV:	CÓDIGO:
	ELABORADO POR: JHRG INICIALES 27/11/00 día/mes/año	REVISADO POR: EAG, RLA, JJDE 01/11/00 INICIALES día/mes/año	APROBADO POR: _____ INICIALES día/mes/año

PROCEDIMIENTO:
PARA LA OPERACIÓN DE DE LA PRENSA CARVER.

INSTRUMENTO Y MATERIAL.

Instrumento.- La prensa Carver®

Material.- Tela de poliéster que no suelte hilachas o pelusas.
Brocha o escobillón.

PROCEDIMIENTO DE LIMPIEZA.

Revise que el equipo esté limpio, en caso contrario haga lo siguiente:

- Desconecte la clavija del suministro de energía
- Retire el material residual que se acumula en la base, y orillas de la prensa (Preferentemente ésta operación efectúela con un escobillón o brocha)

PROCEDIMIENTO DE OPERACIÓN.

- Libere la presión girando a la izquierda la válvula
- Apretar la válvula girándolo hacia la derecha.
- Coloque la matriz que contiene el material en la base.
- Aplicar fuerza en la palanca hasta alcanzar la presión desea.
- La presión será detectada en el manómetro.
- Liberar la presión girando la válvula a la izquierda.
- Repita la operación cuantas veces sea necesario para obtener la cantidad deseada.
- Repita la operación de limpieza indicada al inicio de este manual.
- Cualquier duda o anomalía repórtela a su asesor.

CRITERIOS DE ACEPTACIÓN.

Se considera que sé a cumplido con lo estipulado solo si:

- Se sigue cada uno de los pasos y se lleve un registro adecuado
- La prensa Carver® modelo C quede en condiciones optimas, para ser utilizado.

	FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN UNAM	
	SECCIÓN DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA	Pág. 3 De. 3
	EN VIGOR: VERSIÓN: SUSTITUYE: PROX. REV:	CODIGO:
	ELABORADO POR: JHRG 27/11/00 INICIALES día/mes/año	REVISADO POR: EAG, RLA, JJDE 01/11/00 INICIALES día/mes/año
PROCEDIMIENTO: PARA LA OPERACIÓN DE LA PRENSA CARVER.		

ACCIONES CORRECTIVAS.

- En caso de alguna anomalía en la operación del instrumento, se debe de indicar.
- En caso de que el instrumento no se encuentre apto para seguir operando, el responsable del laboratorio, deberá hacer la solicitud de servicio para la reparación del instrumento.

LISTA DE DISTRIBUCIÓN.

- Jefe de Sección de Tecnología Farmacéutica.
- Responsable de laboratorios de la Sección de Tecnología Farmacéutica.

PROTOCOLO DE VALIDACIÓN DEL PROCESO.

Descripción.

Validación: Prospectiva del proceso de fabricación de bolos de liberación prolongada de sulfametazina sódica.

Producto: bolos de liberación prolongada de sulfametazina sódica.

Objetivo: Optimizar y validar el proceso de fabricación de bolos de sulfametazina sódica obtenidos a través de granulación por fusión.

Este documento contiene el protocolo de validación del proceso de fabricación de bolos de sulfametazina sódica. El documento consta de varios apartados que son:

- Información general sobre el producto. (nombre, tamaño de lote, formula, etc.)
- Diagrama de flujo de las etapas.
- Con al menos 5 lotes se evaluara la reproducibilidad del proceso.

2- Información del producto.

Nombre del producto: bolos de sulfametazina sodica

Activo: Sulfametazina Sodica.

Forma farmaceutica: bolos

Tamaño del lote: 4.5 kg

Formula unitaria

P. Activo	- Sulfametazina Sódica	28.5	0.855	3.9729
Función	Componentes del bolo	Cantidad (% p/p)	Cantidad por bolo (3g)	Cantidad por bolo (13.94g)
Excip.	- Cutina HR®	25	0.750	3.4850
Excip.	- Hierro reducido	46	1.380	6.4124
Excip.	- Estearato de magnesio	0.5	0.015	0.0697
	- Total	100	3.000	13.940

Tabla 2 Componentes de la formulación de Sulfametazina sódica.

Diagrama de flujo.

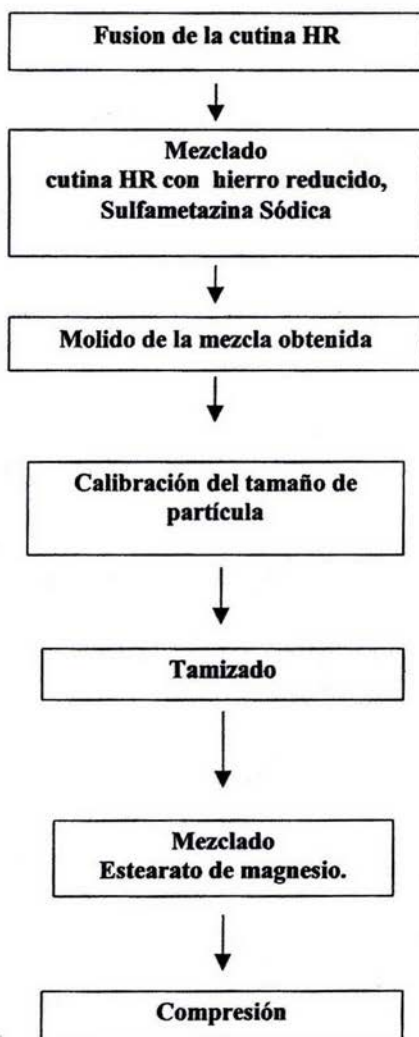


Figura 12 Diagrama de flujo del proceso de fabricación de Bolos de Sulfametazina sódica.

Diagrama de flujo .

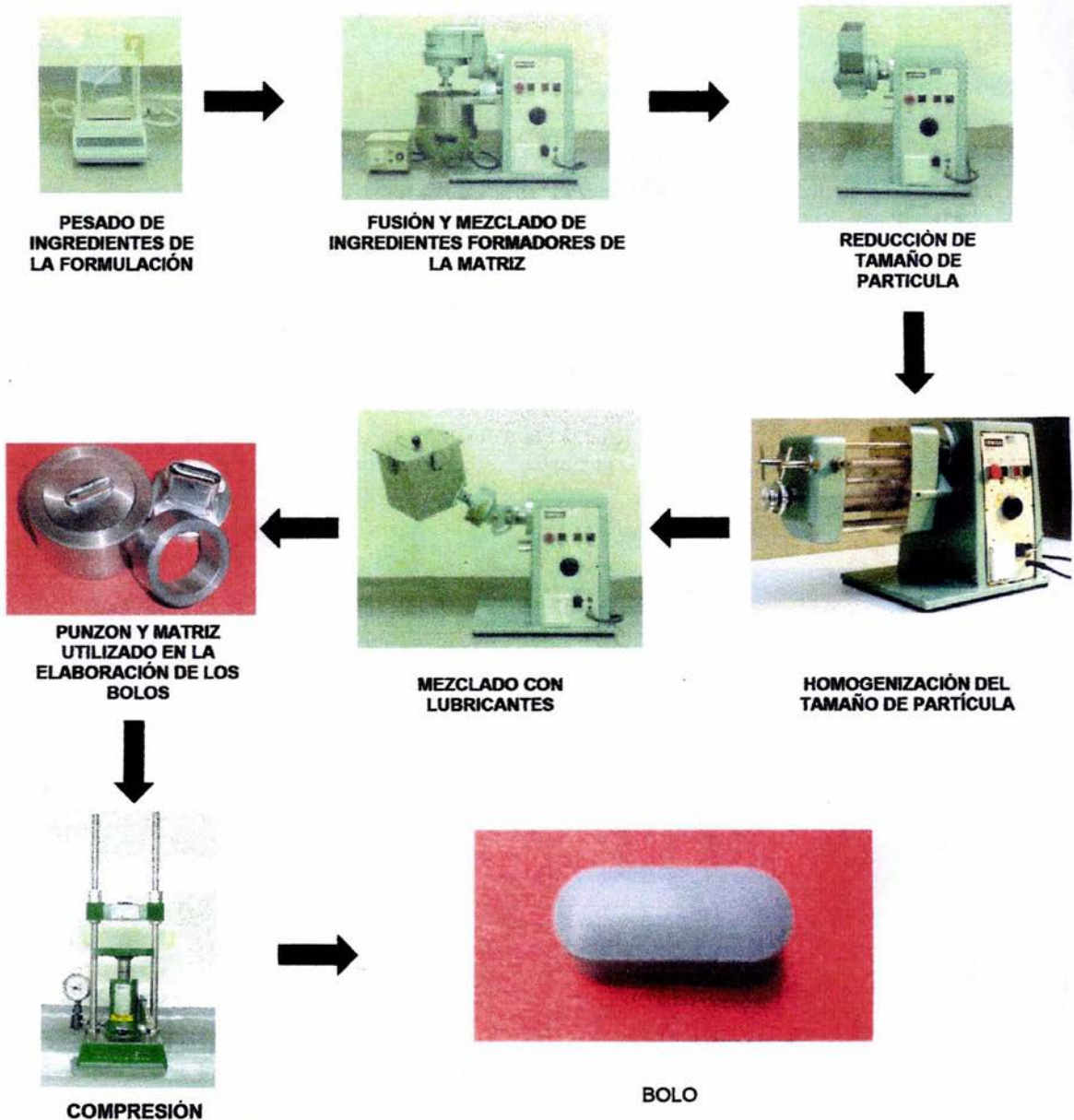


Figura 13 Diagrama de flujo del proceso de fabricación de Bolos de Sulfametazina sódica con el equipo utilizado.

	FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN		
	U N A M		
	SECCIÓN DE TECNOLOGÍA FARMACEUTICA	Pág.. 2	De 8
	EN VIGOR: VERSIÓN: SUSTITUYE: PROX. REV:	CODIGO:	
ELABORADO POR:	REVISADO POR:	APROBADO POR:	
<u>JHRG</u> INICIALES <u>04/12/00</u> día/mes/año	<u>EAG, RLA, JJDE</u> INICIALES <u>15/12/00</u> día/mes/año	_____ INICIALES _____ día/mes/año	
PROCEDIMIENTO:			
PARA LA ELABORACION DE BOLOS DE SULFAMETAZINA SODICA			

-Verificar que el material utilizado este limpio y seco

1. Malla No. 16 de acero inoxidable
2. Vasos de precipitados de 2000 ml de vidrio
3. Vasos de precipitados de 50 ml de vidrio
4. Bolsas de polietileno para 4 Kg
5. Bolsas de polietileno para 1 Kg
6. Cucharones de plástico
7. Charola de acero inoxidable

III. AREA DE TRABAJO

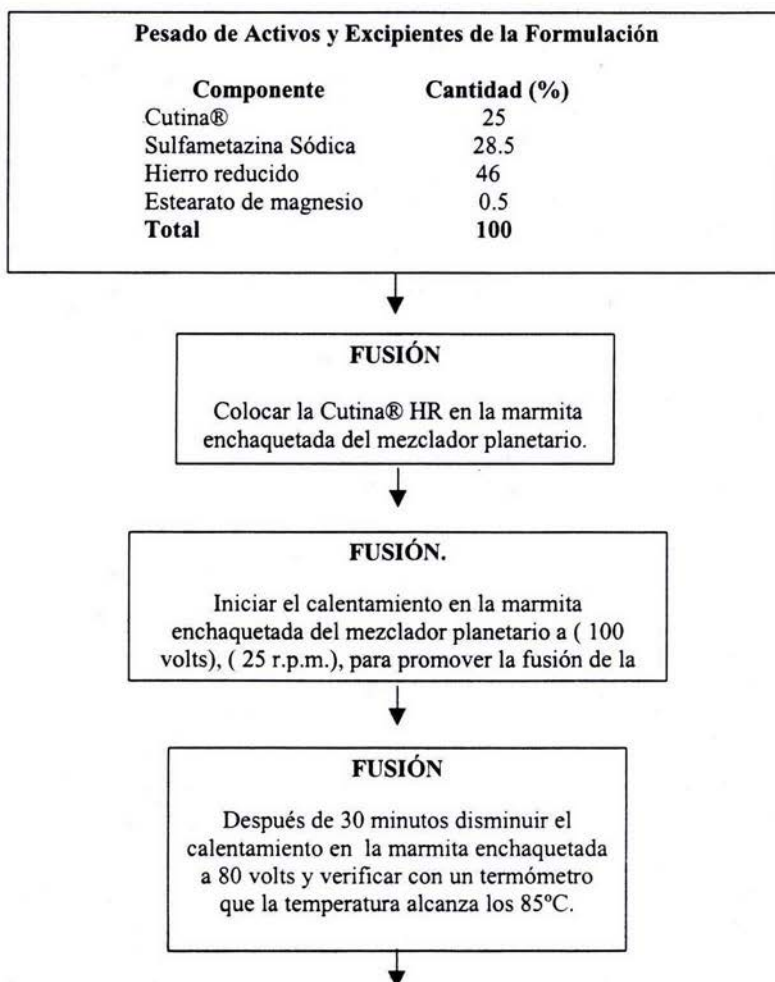
1. Verifique que el área de trabajo este limpia.
2. Verificar que no haya mas de un lote en el área
3. Verifique que presente identificación el área y equipo con la clave, nombre y No. De lote del producto a fabricar
4. Verificar que el área de trabajo se encuentre a condiciones normales (no exceda mas de 30°C de temperatura y 50% de humedad relativa)

IV. PRECAUCIONES

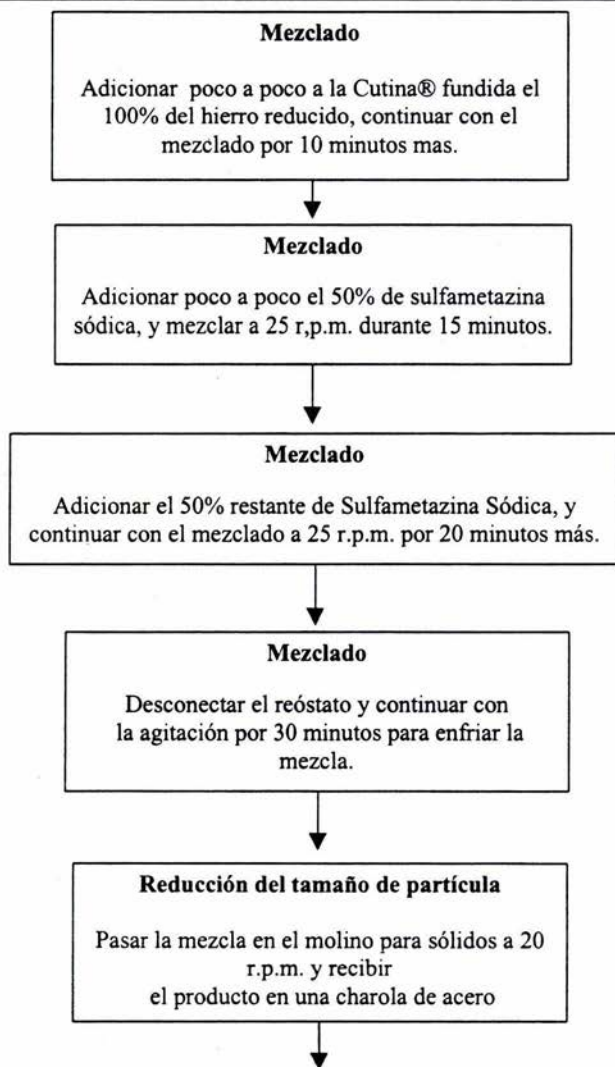
Almacenar en condiciones adecuadas de temperatura y humedad.

	FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN		U N A M	
	SECCION DE TECNOLOGIA FARMACEUTICA		Pág.. 3	De 8
			CÓDIGO:	
	EN VIGOR:			
VERSION:				
SUSTITUYE:				
PROX. REV:				
ELABORADO POR:		REVISADO POR:		APROBADO POR:
<u>JHRG</u> <u>04/12/00</u> <small>INICIALES</small> <small> día/mes/año</small>		<u>EAG, RLA, JJDE</u> <u>15/12/00</u> <small>INICIALES</small> <small> día/mes/año</small>		 <small>INICIALES</small> <small> día/mes/año</small>
PROCEDIMIENTO:				
PARA LA ELABORACION DE BOLOS DE SULFAMETAZINA SODICA				

V. DIAGRAMA DE FLUJO



	FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN	
	U N A M	
	SECCION DE TECNOLOGIA FARMACEUTICA	Pág.. 4 De 8
	EN VIGOR: VERSIÓN: SUSTITUYE: PROX. REV:	CÓDIGO:
ELABORADO POR:	REVISADO POR:	APROBADO POR:
<u>JHRG</u> INICIALES <u>04/12/00</u> día/mes/año	<u>EAG, RLA, JJDE</u> INICIALES <u>15/12/00</u> día/mes/año	_____ INICIALES ____ día/mes/año
PROCEDIMIENTO:		
PARA LA ELABORACION DE BOLOS DE SULFAMETAZINA SODICA		



	FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN U N A M	
	SECCIÓN DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA	Pág.. 5 De 8
	EN VIGOR: VERSIÓN: SUSTITUYE: PROX. REV:	
ELABORADO POR:	REVISADO POR:	APROBADO POR:
JHRG <small>INICIALES</small> 04/12/00 <small> día/mes/año</small>	EAG, RLA, JJDE <small>INICIALES</small> 15/12/00 <small> día/mes/año</small>	 <small>INICIALES</small> <small> día/mes/año</small>
PROCEDIMIENTO: PARA LA ELABORACION DE BOLOS DE SULFAMETAZINA SODICA		

Calibración del tamaño de partícula

El granulado es tamizado en el granulador oscilante, equipado con malla 16 a 20 r.p.m.



Mezclado

Se adicionan a la mezcla anterior el 0.5% de la formulación de Estearato de magnesio al granulado obtenido anteriormente. Se continúa con la operación, 5 minutos, 25 r.p.m. en el mezclador de cubo



Compresión

Pesar _____ g de la mezcla anterior y colocarlos dentro de la matriz. Comprimir a 3 toneladas por 5 segundos utilizando la prensa Carver®

	FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN		
	U N A M		
	SECCIÓN DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA	Pág.. 6	De 8
	EN VIGOR: VERSIÓN: SUSTITUYE: PROX. REV:	CÓDIGO:	
ELABORADO POR: <u>JHRG</u> <u>04/12/00</u> <small>INICIALES</small> <small> día/mes/año</small>	REVISADO POR: <u>EAG, RLA, JJDE</u> <u>15/12/00</u> <small>INICIALES</small> <small> día/mes/año</small>	APROBADO POR: _____ <small>INICIALES</small> <small> día/mes/año</small>	
PROCEDIMIENTO: PARA LA ELABORACION DE BOLOS DE SULFAMETAZINA SODICA			

VI. FORMULA BASE

Función	Componentes del bolo	Numero de Lote	Cantidad (%)	Cantidad por bolo (g)	Cantidad teórica por lote (g)
P. Activo	- Sulfametazina Sódica	0005041.319	28.5		
Excip.	- Cutina® HR	732040	25		
Excip.	- Hierro reducido	B14244	46		
Excip.	- Estearato de magnesio	OKP1142	0.5		
	- Total	-----	100		

* El estearato de magnesio puede variar respecto a la cantidad obtenida de cada fracción del granulado, ajustándolo a la cantidad de un 0.5% de la masa total.

*(Ver diagrama de cómo se debe de montar el equipo ANEXO 8)

PROCEDIMIENTO

1. Verificar que todas las materias primas estén identificadas y que el lote y cantidad sean las que marca la orden de producción.

Fusión de la cutina

2. Colocar el 100% de Cutina® HR en la marmita enchaquetada del mezclador planetario.

3. Iniciar el calentamiento en la canastilla enchaquetada del mezclador planetario por medio del reóstato a (100 volts), (25 r.p.m.), para promover la fusión de la cutina.

4. Después de 30 minutos se disminuye el calentamiento a 80 volts verificar con un termómetro que la temperatura alcanza los 85°C y se mantenga en el rango de 80-90°C.

	FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN U N A M		
	SECCIÓN DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA		
	Pág.. 7 De 8		
	EN VIGOR: VERSIÓN: SUSTITUYE: PROX. REV:		
ELABORADO POR:		REVISADO POR:	APROBADO POR:
<u>JHRG</u> <u>04/12/00</u> INICIALES día mes año		<u>EAG, RLA, JJDE</u> <u>15/12/00</u> INICIALES día mes año	_____ INICIALES día mes año
PROCEDIMIENTO: PARA LA ELABORACION DE BOLOS DE SULFAMETAZINA SODICA			

Mezclado

5. Pasado el tiempo, adicionar poco a poco a la cutina® fundida el 100% del hierro reducido y continuar con el mezclado por 10 minutos más.
6. Detener el mezclador y adicionar poco a poco el 50% de sulfametazina sódica y mezclar a 25 r.p.m. por 15 minutos.
7. Detener el mezclador y adicionar el 50% restante de sulfametazina sódica y continuar con el mezclado a 25 r.p.m. por 20 minutos más.
8. Pasado el tiempo desconectar el reóstato para disminuir la temperatura a (45°C) con agitación constante por 30 minutos, para enfriar a temperatura ambiente.

Reducción del tamaño de partícula

9. Reducción del tamaño de partícula en el molino para sólidos a 20 r.p.m. y recibir el producto en una charola de acero inoxidable.

Calibración del tamaño de partícula

10. Calibrar el tamaño de partícula de el producto en un granulador oscilante equipado con malla No.16 a 20 r.p.m. Recibir el producto en una charola de acero inoxidable.

Evaluación del rendimiento del proceso de granulación

11. Colocar el granulado en bolsas de plástico y pesar.

	FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN		
	U N A M		
	SECCIÓN DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA		Pág.. 8 De 8
		EN VIGOR: VERSIÓN: SUSTITUYE: PROX. REV:	CODIGO:
ELABORADO POR:		REVISADO POR:	APROBADO POR:
<u>JHRG</u> <small>INICIALES</small>	<u>04/12/00</u> <small>dia/mes/año</small>	<u>EAG, RLA, JJDE</u> <small>INICIALES</small>	<u>15/12/00</u> <small>dia/mes/año</small>
		<u> </u> <small>INICIALES</small>	<u> </u> <small>dia/mes/año</small>
PROCEDIMIENTO:			
PARA LA ELABORACION DE BOLOS DE SULFAMETAZINA SODICA			

Mezclado

13. A el granulado obtenido mezclar con el estearato de magnesio correspondiente a el 0.5% de la formulación, en un mezclador de cubo a 25 r.p.m. por 10 minutos.

Compresión

- 14. Pesar ____ g de la mezcla.
- 15. Colocar la mezcla dentro de la matriz.
- 16. Comprimir a __ toneladas durante 5 segundos.

MATERIALES Y MÉTODOS.

Material.

Malla No. 16 de acero inoxidable
Vaso de precipitados de vidrio de 2000 ml
Vaso de precipitados de vidrio de 50 ml
Cucharones de plástico
Charola de acero inoxidable

Equipo.

Balanza analítica Mettler® Toledo modelo AB204-5.
Mezclador planetario Erweka® modelo PRS.
Marmita enchaquetada Erweka® modelo DE.
Molino para sólidos Erweka® modelo TG2S.
Reóstato CRAF.
Granulador oscilante Erweka® modelo FGS.
Mezclador de cubo Erweka® modelo KB 15/UG.
Analizador térmico Mettler® Toledo modelo HR73.
Prensa Carver® Modelo C.
Flujómetro Erweka® modelo GDT.
Floudex Hansson® Modelo 21-100-004.
Cronómetro Timex Modelo JCELL.
Tap Density modelo 50-1000.
Micrómetro digital Mitutoyo® Modelo CD-6 CS.
Durómetro Vanderkamp® modelo 40-2000.
Microscopio electrónico

Reactivos.

Sulfametazina sódica, Astroquim. S.A. de C. V (México). Ver anexo 11.

Hierro reducido, Mallinckrodt Baker, S.A. De C. V., (St Louis Missouri). Ver anexo 10.

Rilanit Especial, Cognis Mexicana, S.A. de C. V. (México). Ver anexo 12.

Estearato de magnesio, Merck. S.A. de C. V (México). Ver anexo 13.

*Los certificados de análisis de la materia prima y los excipientes se encuentran en los anexos .

Los métodos utilizados para la determinación de las pruebas a :

Granulado.

Humedad: Es la cantidad de agua o solvente contenida en el granulado o polvo. El método utilizado para la determinación del contenido de agua fue por medio del Analizador térmico Mettler® Toledo modelo HR73, en el cual se colocó 1 gramo de muestra y se programó para que determinara la humedad del granulado. Ver anexo 26.

Propiedades reológicas.

Se colocan 60 gramos del granulado en la probeta de 100ml, integrada a un equipo compactador Tap Density modelo 50-1000. Se determina el volumen que ocupa el granulado al inicio y con el número de asentamientos de 5, 10, 20, 30, 50, 100, 200, 300 y 500; cada una de las determinaciones se realiza por triplicado. Ver anexo 27.

Con los resultados obtenidos podemos calcular:

Densidad aparente (ρ_a): La masa de una partícula dividida por el volumen de la partícula incluyendo los poros y espacios ocupados por el aire.

$$\rho_a = m / V_o$$

Densidad compactada (ρ_c): La masa de una partícula dividida por el volumen que ocupan las partículas excluyendo los espacios ocupados por el aire, pero aún considera el aire interparticular.

$$\rho_c = m / V_{final}$$

$$\text{Índice de Haussner} = \rho_c / \rho_a$$

$$\text{Índice de Compresibilidad de Carr} = (\rho_c - \rho_a / \rho_c)(100)$$

Velocidad de flujo: La fluidez es definida como la facilidad de flujo y con relación al cambio de posición de las partículas individuales formando al lecho de polvos. La fluidez del polvo está fuertemente relacionada a las propiedades físicas, tales como la fuerza de fricción y fuerza cohesiva. El comportamiento dinámico parece ser determinado básicamente por fuerzas interparticulares y estructura de empaquetamiento.

Velocidad de flujo estático: Se realiza la prueba con "Flodex Hanson Research® modelo 21-100-004 y los Discos del 8 y 10"; llenar el embudo y se toma tiempo, con esto se puede calcular la velocidad en g/s. Ver anexo 28.

Velocidad de flujo dinámico: En esta prueba es realizada con "Flujometro Erweka® GDT"; se deposita el polvo suficiente en el embudo y se toma el tiempo que tarda en pasar el material por el embudo, con esto podemos calcular la velocidad en g/s. Ver anexo 29.

Ángulo de reposo: El ángulo de reposo es definido como el ángulo desde el plano horizontal a la superficie libre de una pila de polvos bajo el campo gravitacional. El ángulo de reposo o ángulo de deslizamiento, es una medición relativa de la fricción entre partículas de polvo, pero es también una medición para muchas partículas en mayor parte, de la cohesividad de finas partículas, también se ve afectado por el tamaño de partícula. Ésta prueba se realiza por medio de cilindro hueco cerrado en su parte inferior con tapón de caucho y se forma la pila del material se forma sobre la superficie del tapón y se mide con ayuda del transportador. Ver anexo 30.

Bolos.

Ancho y Espesor: Se medirá el espesor y el ancho a 80 bolos de cada lote utilizando para ello un micrómetro digital Mitutoyo® Modelo CD-6 CS.

Dureza: La dureza será evaluada al menos a 6 bolos por lote como la resistencia de la ruptura. La determinación se realizará en un durómetro Vankel® VK200. Las unidades son Kiloponds (Kp).

Densidad: Es definida como la relación de masa entre el volumen de una sustancia, se expresa en $\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$ o g/ml. La densidad es evaluada al menos a 6 bolos por lote. La determinación se realizará en una probeta graduada de 25ml.

Determinación de principio activo: El principio activo es determinado por medio del disolutor Vankel® que esta adaptado a un Espectrofotómetro Cary Varian® E1.

Diseño experimental.

Para evaluar el efecto de la temperatura de fusión durante la granulación y el efecto del tamaño de partícula del granulado sobre las características reológicas del mismo y sobre las características de los bolos, se dividió en dos etapas en la primera se variaron las condiciones de fabricación como son temperatura de fusión, tamaño de partícula y fuerza de compresión, las cuales se muestran en la tabla 3; en la segunda etapa se utilizó un diseño factorial 2³ con un punto central con 3 repeticiones, en el punto central del diseño experimental se variaron la temperatura de fusión y velocidad de mezclado, manteniendo constante la fuerza de compresión; como puede observarse en la tabla 4.

Condiciones de operación y fabricación de bolos de sulfametazina sódica.

<i>Lote</i>	<i>Unidades reales</i>			<i>Unidades codificadas</i>		
	<i>Temperatura de fusión (°C)</i>	<i>Tamaño del granulo (µm)</i>	<i>Fuerza de compresión (Ton)</i>	<i>X1</i>	<i>X2</i>	<i>X3</i>
1	75	> 840	3	-1	1	1
2	95	> 840	1	1	1	-1
3	75	> 840	1	-1	1	-1
4	95	> 840	3	1	1	1
5	75	<250	1	-1	-1	-1
6	95	<250	1	1	-1	-1
7	75	<250	3	-1	-1	1
8	95	<250	3	1	-1	1
9	85	840>X>250	3	0	0	1
10	85	840>X>250	1	0	0	-1

Tabla 3 Corridas experimentales de la primera etapa en las condiciones de operación y fabricación de bolos de sulfametazina sódica en unidades reales y codificadas.

<i>Lote</i>	<i>Unidades reales</i>			<i>Unidades codificadas</i>		
	<i>Temperatura de fusión (°C)</i>	<i>Velocidad de mezclado (RPM)</i>	<i>Fuerza de compresión (Ton)</i>	<i>X1</i>	<i>X2</i>	<i>X3</i>
1	85	25	3	0	0	1
2	75	15	3	-1	-1	1
3	75	35	3	-1	1	1
4	85	25	3	0	0	1
5	95	15	3	1	-1	1
6	95	35	3	1	1	1
7	85	25	3	0	0	1

Tabla 4 Corridas experimentales de la segunda etapa en las condiciones de operación y fabricación de bolos de sulfametazina sódica en unidades reales y codificadas.

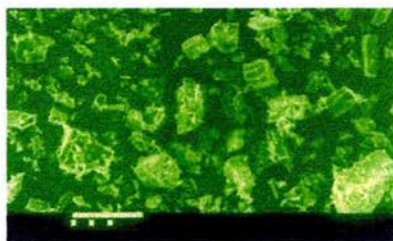
RESULTADOS.

Microscopia Electrónica.

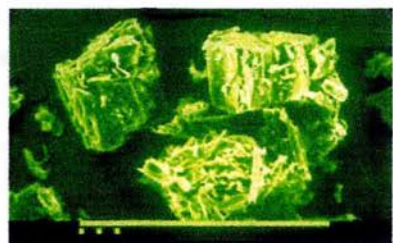
En la figura 14 se muestran las micrografías de las partículas de sulfametazina sódica realizadas por microscopia electrónica de barrido electrónico, la barra corresponde a 100 μ m, con esto podemos darnos una idea de cuanto mide cada una de las partículas.

En la micrografía se muestra una vista general de los polvos, se puede apreciar que son partículas de tamaños y formas variados.

La microscopia electrónica muestra la existencia de una distribución amplia de tamaño de partícula, de forma irregular; con esto existe una elevada fricción y atrapamiento mecánico lo que genera una baja capacidad de flujo.



(a)



(b)

Figura 14 Fotografías de microscopia electrónica de barrido de sulfametazina sódica, la fotografía (a) es a 700X y la fotografía (b) es a 1000X. (Las Fotografías fueron tomadas por: Técnico Rodolfo Robles G; Laboratorio de Microscopia electrónica, FES. Cuautitlan)

Propiedades reológicas de los granulados de sulfametazina sódica de la primera etapa.

Lote	Vel. Flujo. Din (g/s)		Vel. Flu. Est (g/s)		Ang. Rep. (grados)		Índice Carr (%)		Índice Haussner	
	Media	CV (%)	Media	CV (%)	Media	CV (%)	Media	CV (%)	Media	CV (%)
3G75G3T01	11.1853	1.06	9.2324	0.99	37	2.84	4.7	3.32	1.0500	1.67
3G95G1T02	11.0536	2.40	8.5432	6.35	39	1.88	7.6	2.30	1.0822	2.14
3G75G1T03	11.1853	1.06	9.2324	0.99	37	2.84	4.7	3.32	1.0500	1.67
3G95G3T04	11.0536	2.40	8.5432	6.35	39	1.88	7.6	26.30	1.0822	2.14
3G75F1T05	6.2529	26.68	No Fluye		64	2.17	22.8	3.06	1.2952	0.90
3G95F1T06	6.6714	13.33	No Fluye		65	3.39	26.4	1.80	1.3586	0.64
3G75F3T07	6.2529	26.68	No Fluye		64	2.17	22.8	3.06	1.2952	0.90
3G95F3T08	6.6714	13.33	No Fluye		65	3.39	26.4	1.80	1.3586	0.64
3G85M3T09	11.1333	1.37	9.9500	1.33	43	3.39	8.6	3.06	1.0967	0.53
3G85M1T10	11.1333	1.37	9.9500	1.33	43	3.39	8.6	3.06	1.0967	0.53

(a)

Lote	Dens. Ap		Dens. Cons.		Pen. Cin Con 0-30		Pen. Cin Con 5-50		Humedad	
	Media	CV (%)	Media	CV (%)	Media	CV (%)	Media	CV (%)	Media	CV (%)
3G75G3T01	0.9908	1.87	1.0401	0.66	0.1674	0.80	0.0711	0.75	0.1986	5.60
3G95G1T02	0.9544	2.23	1.0326	0.33	0.2325	0.80	0.0583	0.93	0.1300	3.97
3G75G1T03	0.9908	1.87	1.0401	0.66	0.1674	0.80	0.0711	0.75	0.1986	5.60
3G95G3T04	0.9544	2.23	1.0326	0.33	0.2325	0.80	0.0583	0.93	0.1300	3.97
3G75F1T05	0.8254	0.88	1.0689	0.02	0.4492	0.94	0.3068	0.92	0.1655	5.60
3G95F1T06	0.7808	0.64	1.0607	0.01	0.5229	0.94	0.3849	0.90	0.2297	3.97
3G75F3T07	0.8254	0.88	1.0689	0.02	0.4292	0.94	0.3068	0.92	0.1655	5.60
3G95F3T08	0.7808	0.64	1.0607	0.01	0.5229	0.94	0.3849	0.90	0.2297	3.97
3G85M3T09	0.9333	0.53	1.0215	0.31	0.4799	0.61	0.0560	0.91	0.1167	4.74
3G85M1T10	0.9333	0.53	1.0215	0.31	0.4799	0.61	0.0560	0.91	0.1167	4.74

(b)

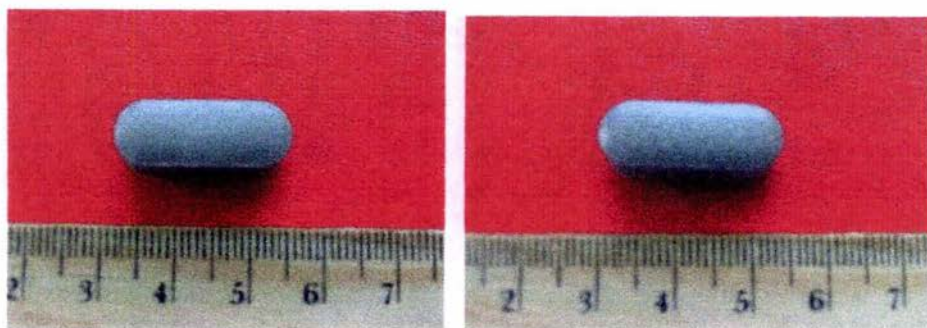
Tabla 5 (a) y (b), se muestran los resultados obtenidos de los granulados a las diferentes condiciones de fabricación.

Lote	Espesor (mm)		Densidad (g/cm ³)	
	Valor promedio	CV (%)	Valor promedio	CV (%)
3G75G3T01	9.20	0.25	1.5000	0.00
3G95G1T02	9.61	0.42	1.5000	0.00
3G75G1T03	9.40	0.45	1.5333	3.37
3G95G3T04	9.38	0.45	1.5500	3.53
3G75F1T05	9.63	0.32	1.5250	2.74
3G95F1T06	9.79	0.30	1.5367	3.23
3G75F3T07	9.46	0.22	1.6167	2.53
3G95F3T08	9.60	0.30	1.6500	3.32
3G85M3T09	9.41	0.14	1.5333	3.37
3G85M1T10	9.61	0.28	1.5500	3.53

Tabla 6 muestran los resultados obtenidos de los bolos de sulfametazina a las diferentes condiciones de fabricación

* Los datos del coeficiente de variación son de 6 determinaciones.

Las condiciones reales de los lotes se encuentran en los Anexos 15,16 y 17.



(a)

(b)

Figura 15 Bolo de sulfametazina sódica granulado mayor de 840 μm .

(a) fuerza de compresión de 3 toneladas.

(b) fuerza de compresión de 1 tonelada.

En la figura 15 se muestran las fotografías de los bolos de granulado mayor de $840\ \mu\text{m}$ que presentan ligeras diferencias en la su superficie y esto es debido a la fuerza de compresión.

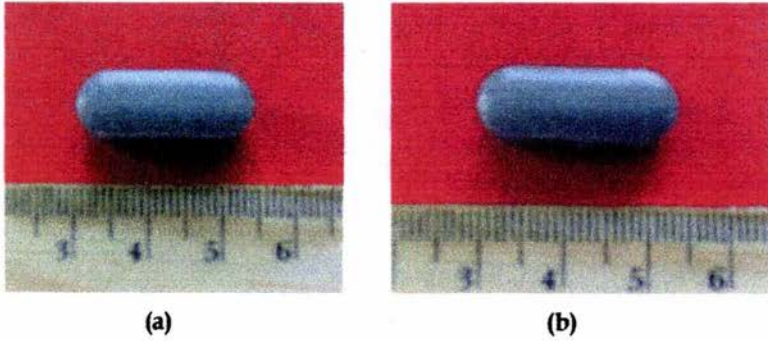


Figura 16 Bolo de sulfametazina sódica granulado entre 250 y $840\ \mu\text{m}$.

(a) fuerza de compresión de 3 toneladas.

(b) fuerza de compresión de 1 tonelada.

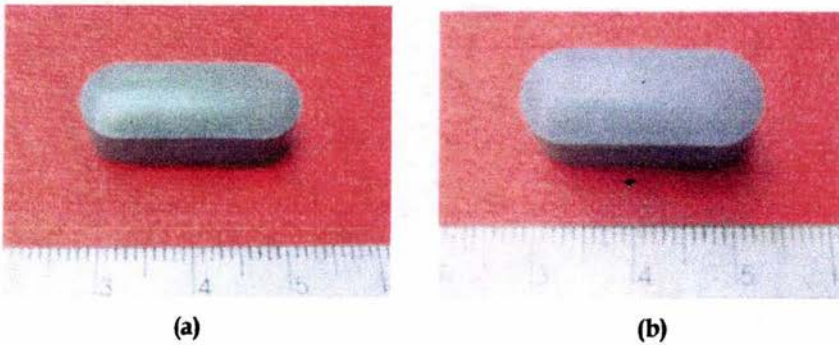


Figura 17 Bolo de sulfametazina sódica granulado menor de $250\ \mu\text{m}$.

(a) fuerza de compresión de 3 toneladas.

(b) fuerza de compresión de 1 tonelada.

En la figura 16 se muestran los bolos elaborados con granulados entre 250 y 840 μm y en la figura 17 se muestran bolos con granulado menor de 250 μm , en ellos no se observa ninguna diferencia en la superficie esto se debe a el tamaño de partícula que aunado a la fuerza de compresión permite formar una matriz mas uniforme. El análisis estadístico se realizo con el programa Statgraphics Plus 4.1.

Velocidad de flujo dinámico.

Análisis de variancia de la Velocidad Flujo Dinámico

Fuente De variación	Suma de cuadrados	g.l.	Cuadrado medio	Fcalculada	P (nivel de significancia)
Modelo	43.3809	1	43.3809	1352.22	0.0000
Residuales	0.1925	6	0.0321		
Total (Corr.)	43.5734		7		

Modelo de regresión:

$$\text{Velocidad de flujo dinámico} = 8.7908 + 2.3286 \text{ partícula}$$

$R^2 = 99.5582 \%$
 R^2 ajustada = 99.4846 %
 Error estándar = 0.179112

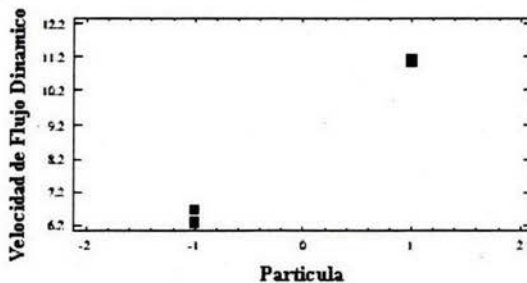


Figura 18 Comportamiento de la velocidad de flujo dinámico en función del tamaño de partícula del granulado. Donde: -1 = < 250 μm ; 0 = > 250 μm partícula < 840 μm ; 1 = > 840 μm

Análisis de los coeficientes del modelo de regresión para la velocidad de flujo dinámico

Parámetros	Estimado	Error Estándar	Límite Inferior	Límite Superior	V.I.F.
CONSTANTE	8.7908	0.0633257	8.63585	8.94575	
Partícula	2.32865	0.0633257	2.1737	2.4836	1.0

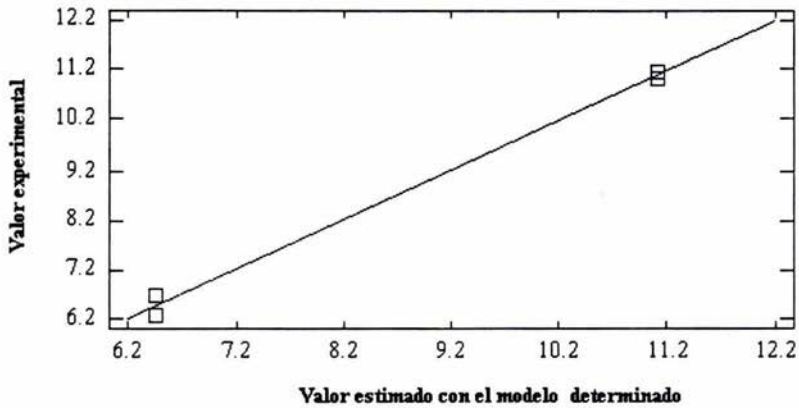


Figura 19 Correlación de los valores experimentales y los valores estimados con el modelo de regresión determinado.

El modelo que se determino para la velocidad de flujo dinámico explica el 99% de variabilidad por tal motivo podemos observamos en la figura 19 que los puntos experimentales se encuentran sobre la recta de regresión que nos representa los valores estimados por el modelo determinado con un intervalo de confianza del 95% que los valores son confiables en este intervalo.

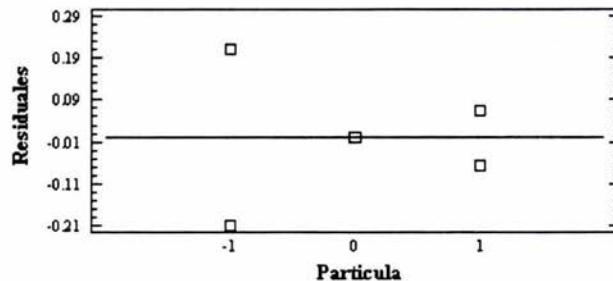


Figura 20 Dispersión de los datos de los residuales de la Velocidad de flujo dinámico en función del tamaño de partícula. Donde: -1 = < 250 μm ; 0 = > 250 μm partícula < 840 μm ; 1 = > 840 μm

Diagrama de cajas

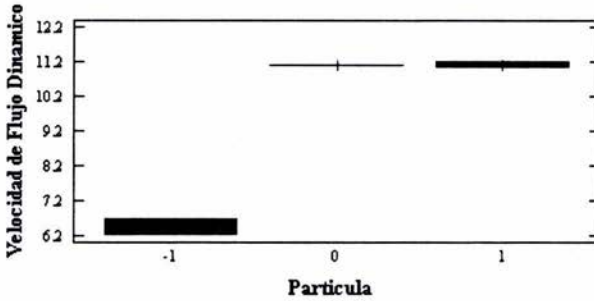


Figura 21 Diagrama de cajas de la Velocidad de flujo dinámico en función del Tamaño de partícula. Donde: -1 = < 250 μm; 0 = > 250 μm partícula < 840 μm ; 1 = > 840 μm

Existe una diferencia significativa entre el mayor tamaño y el menor tamaño de partícula, esto es observado en la figura 21 con respecto a la velocidad de flujo dinámico.

Análisis de las media de la Velocidad de flujo dinámico por cada tamaño de partícula

Partícula	Cuenta	Medio	Error Estándar (pooled s)	Límite Inferior	Límite Superior
P < 250 μm	4	6.4621	0.0829	6.3235	6.6008
250 μm < P < 840 μm	2	11.1333	0.1173	10.9372	11.3294
P > 840 μm	4	11.1195	0.0829	10.9808	11.2581
Total	10	9.2593			

Velocidad de flujo Estático.

Análisis de variancia de la Velocidad Flujo Estático

Fuente De variación	Suma de cuadrados	g.l.	Cuadrado medio	F _{calculada}	P (nivel de significancia)
Modelo	157.9860	1	157.9860	1995.63	0.0000
Residuales	0.4750	6	0.0792		
Total (Corr.)	158.461	7			

Modelo de regresión:

$$\text{Velocidad de flujo estático} = 4.4439 + 4.4439 \text{ partícula}$$

$R^2 = 99.7002 \%$
 $R^2 \text{ ajustada} = 99.6503 \%$
 Error estándar = 0.2814

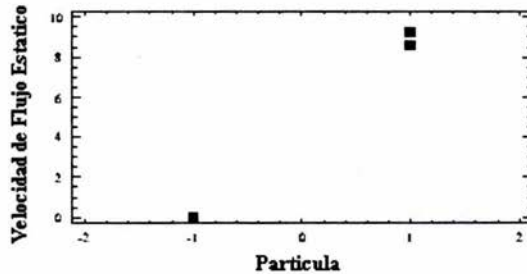


Figura 22 Comportamiento de la velocidad de flujo estático en función del tamaño de partícula del granulado. Donde: -1 = < 250 μm ; 0 = > 250 μm partícula < 840 μm ; 1 = > 840 μm

Análisis de los coeficientes del modelo de regresión para la velocidad de flujo estático

Parámetros	Estimado	Error Estándar	Limite Inferior	Limite Superior	V.I.F.
Constante	4.4439	0.0994775	4.20049	4.68731	
Partícula	4.4439	0.0994775	4.20049	4.68731	1.0

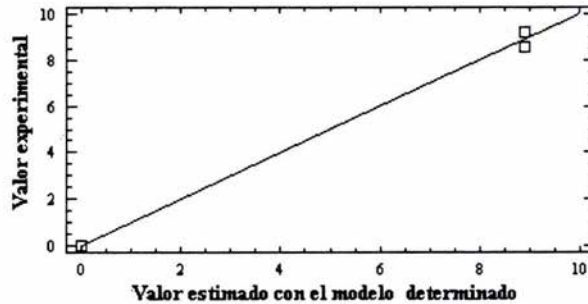


Figura 23 Correlación de los valores experimentales y los valores estimados con el modelo de regresión determinado.

El modelo que se determino para la velocidad de flujo estático explica el 99.70% de su variabilidad por tal motivo podemos observamos en la figura 23 que los puntos experimentales se encuentran sobre la recta de regresión que nos representa los valores estimados por el modelo determinado con un intervalo de confianza del 95% que los valores son confiables en este intervalo.

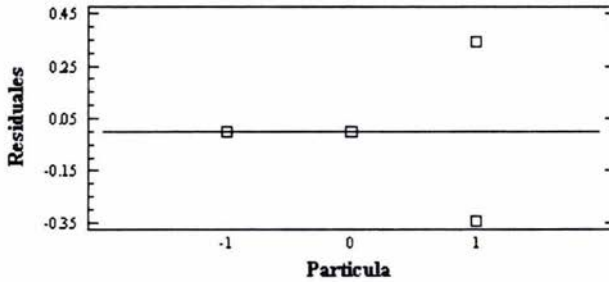


Figura 24 Dispersión de los datos de los residuales de la Velocidad de flujo estático en función del tamaño de partícula. Donde: -1 = < 250 μm ; 0 = > 250 μm partícula < 840 μm ; 1 = > 840 μm

Diagrama de cajas

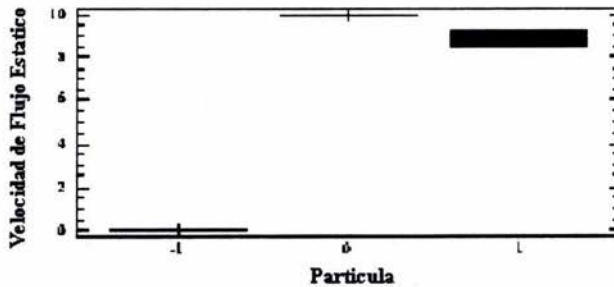


Figura 25 Diagrama de cajas de la Velocidad de flujo estático contra Tamaño de partícula.

Existe una diferencia significativa entre el mayor tamaño y el menor tamaño de partícula, esto es observado en la figura 25 con respecto a la velocidad de flujo dinámico.

Análisis de la media de la Velocidad de flujo dinámico por cada tamaño de partícula

Partícula	Cuenta	Medio	Error Estándar (pooled s)	Límite Inferior	Límite Superior
P < 250 μm	4	0.000	0.1302	-0.2177	0.2177
250 μm < P < 840 μm	2	9.950	0.1841	9.6420	10.2580
P > 840 μm	4	8.880	0.1302	8.6700	9.1055
Total	10	5.545			

Ángulo de reposo.

Análisis de variancia del ángulo de reposo

Fuente	Suma de cuadrados	g.l.	Cuadrado medio	F _{calculada}	P (nivel de significancia)
Modelo	1404.5	1	1404.5000	1685.40	0.0000
Residual	5.0	6	0.8333		
Total (Corr.)		1409.5	7		

Modelo de regresión:

$$\text{Ángulo de reposo} = 51.25 - 13.25 \text{partícula}$$

$R^2 = 99.6453 \%$
 R^2 ajustada = 99.5861 %
 Error estándar = 0.9129

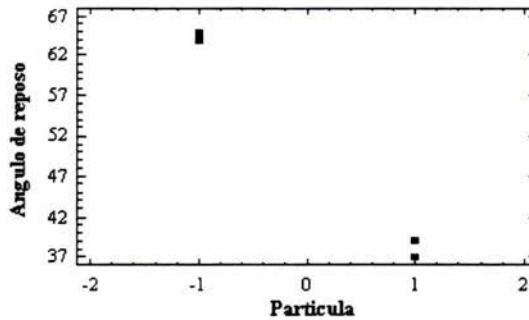


Figura 26 Comportamiento de la Ángulo de reposo en función del tamaño de partícula del granulado. Donde: -1 = < 250 μm ; 0 = > 250 μm partícula < 840 μm ; 1 = > 840 μm

Análisis de los coeficientes del modelo de regresión para la Ángulo de reposo

Parámetros	Estimado	Error Estándar	Límite Inferior	Límite Superior	V.I.F.
CONSTANT	51.25	0.322749	50.4603	52.0397	
Partícula	-13.25	0.322749	-14.0397	-12.4603	1.0

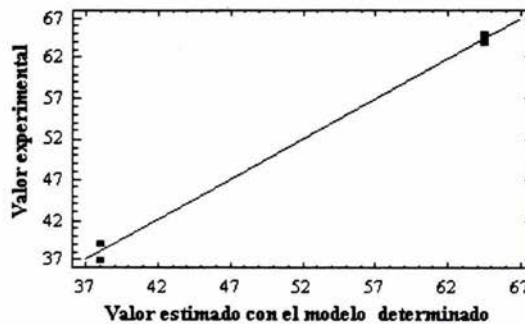


Figura 27 Correlación de los valores experimentales y los valores estimados con el modelo de regresión determinado.

El modelo que se determino para el ángulo de reposo explica el 99.64% de su variabilidad por tal motivo podemos observamos en la figura 27 que los puntos experimentales se encuentran sobre la recta de regresión que nos representa los valores estimados por el modelo determinado con un intervalo de confianza del 95% que los valores son confiables en este intervalo.

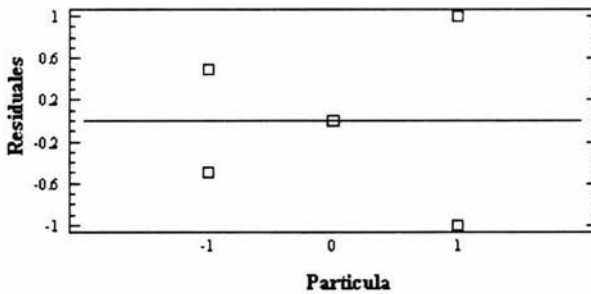


Figura 28 Dispersión de los datos de los residuales del ángulo de reposo en función del tamaño de partícula. Donde: -1 = < 250 μm ; 0 = > 250 μm partícula < 840 μm ; 1 = > 840 μm

Diagrama de cajas

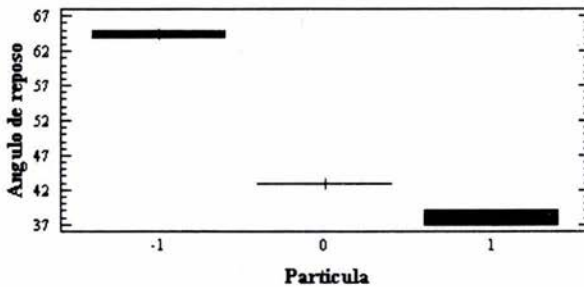


Figura 29 Diagrama de cajas del ángulo de reposo en función del Tamaño de partícula. Donde: -1 = < 250 μm ; 0 = > 250 μm partícula < 840 μm ; 1 = > 840 μm

Existe una diferencia significativa entre el mayor tamaño y el menor tamaño de partícula, esto es observado en la figura 29 con respecto al ángulo de reposo.

Análisis de la media del Angulo de reposo por cada tamaño de partícula

Partícula	Cuenta	Medio	Error Estándar (pooled s)	Límite Inferior	Límite Superior
P < 250 µm	4	64.5	0.4226	63.7934	65.2066
250 µm < P < 840 µm	2	43.0	0.5976	42.0008	43.9992
P > 840 µm	4	38.0	0.4226	37.2934	
Total	10	49.6			

Índice de Carr

Análisis de variancia de la Índice Carr

Fuente De variación	Suma de cuadrados	g.l.	Cuadrado medio	F _{calculada}	P (nivel de significancia)
Modelo	680.805	1	680.8050	57.45	0.0001
Residual	94.811	8	11.8514		
Total (Corr.)	775.616	9			

Modelo de regresión:

$$\text{Índice de Carr} = 14.02 - 9.225 \text{ partícula}$$

$$R^2 = 87.776 \%$$

$$R^2 \text{ ajustada} = 86.248 \%$$

$$\text{Error estándar} = 3.4426$$

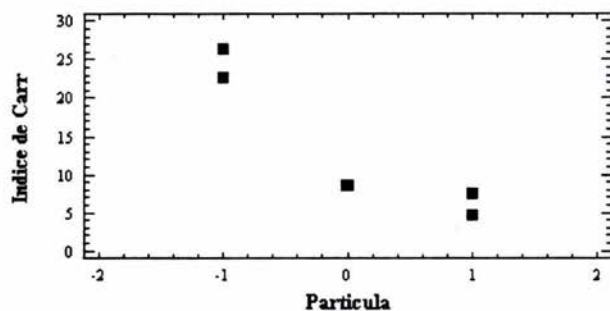


Figura 30 Comportamiento del Índice de Carr en función del tamaño de partícula del granulado.
Donde: -1 = < 250 µm; 0 = > 250 µm partícula < 840 µm; 1 = > 840 µm

Análisis de los coeficientes del modelo de regresión para el índice de Carr

Parámetros	Estimado	Error Estándar	Limite Inferior	Limite Superior	V.I.F.
CONSTANT	14.02	1.0886	11.5096	16.5304	
Particula	-9.225	1.2171	-12.0317	-6.4183	1.0

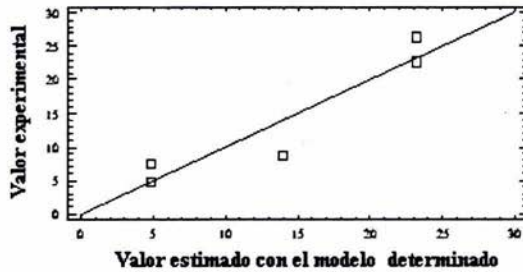


Figura 31 Correlación de los valores experimentales y los valores estimados con el modelo de regresión determinado.

El modelo que se determino para el Índice de Carr explica el 87.76% de su variabilidad por tal motivo podemos observamos en la figura 31 que los puntos experimentales se encuentran sobre la recta de regresión que nos representa los valores estimados por el modelo determinado con un intervalo de confianza del 95% que los valores son confiables en este intervalo.

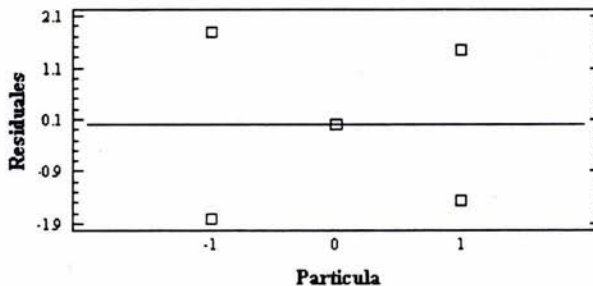


Figura 32 Dispersion de los datos de los residuales del Índice de Carr en función del tamaño de particula. Donde: -1 = < 250 μ m; 0 = > 250 μ m particula < 840 μ m; 1 = > 840 μ m

Diagrama de cajas

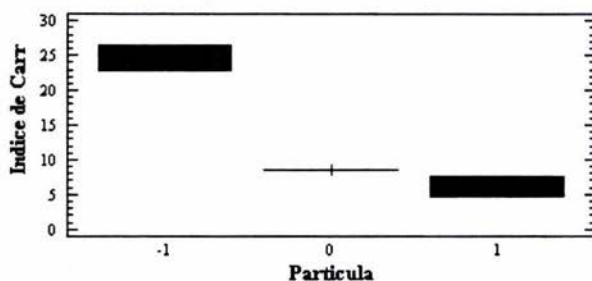


Figura 33 Diagrama de cajas del Índice de Carr en función del Tamaño de partícula.
Donde: -1 = < 250 μm ; 0 = > 250 μm partícula < 840 μm ; 1 = > 840 μm

Existe una diferencia significativa entre el mayor tamaño y el menor tamaño de partícula, esto es observado en la figura 33 con respecto al Índice de Carr.

Análisis de la media del Índice de Carr por cada tamaño de partícula

Partícula	Cuenta	Medio	Error Estándar (pooled s)	Límite Inferior	Límite Superior
P < 250 μm	4	24.6	0.8736	23.1393	26.0607
250 μm < P < 840 μm	2	8.6	1.2350	6.5342	10.6658
P > 840 μm	4	6.15	0.8736	4.6893	7.6107
Total	10	14.02			

Índice de Haussner

Análisis de variancia de la Índice Haussner

Fuente De variación	Suma de cuadrados	g.l.	Cuadrado medio	F _{calculada}	P (nivel de significancia)
Modelo	0.1360	1	0.1360	51.84	0.0001
Residual	0.0209	8	0.0026		
Total (Corr.)	0.1570	9			

Modelo de regresión:

$$\text{Índice de Haussner} = 1.1765 - 0.1304 \text{ partícula}$$

$$R^2 = 86.6312 \%$$

$$R^2 \text{ ajustada} = 84.9601 \%$$

$$\text{Error estándar} = 0.0512$$

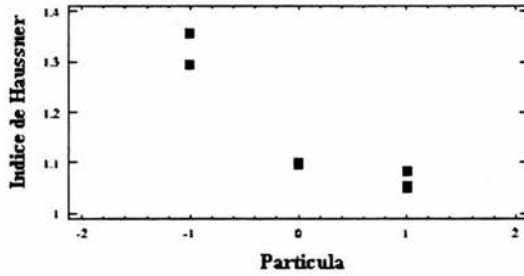


Figura 34 Comportamiento del Índice de Haussner en función del tamaño de partícula del granulado. Donde: $-1 = < 250 \mu\text{m}$; $0 = > 250 \mu\text{m}$ partícula $< 840 \mu\text{m}$, $1 = > 840 \mu\text{m}$

Analisis de los coeficientes del modelo de regresión para el Índice Haussner

Error Parámetros	Límite Estimado	Límite Estándar	Inferior	Superior	V.I.F.
CONSTANT	1.1765	0.0162	1.1392	1.2139	
Particula	-0.1304	0.0181	-0.1722	-0.0886	1.0

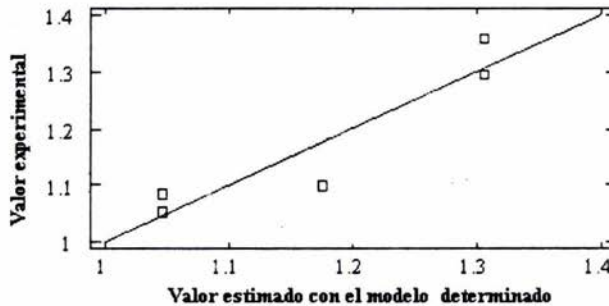


Figura 35 Correlación de los valores experimentales y los valores estimados con el modelo de regresión determinado

El modelo que se determino para el Índice de Haussner explica el 86.63% de su variabilidad por tal motivo podemos observamos en la figura 35 que los puntos experimentales se encuentran sobre la recta de regresión que nos representa los valores estimados por el modelo determinado con un intervalo de confianza del 95% que los valores son confiables en este intervalo.

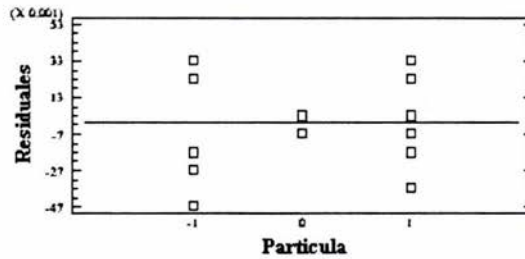


Figura 36 Dispersión de los datos de los residuales del Índice de Hausner en función del tamaño de partícula. Donde: -1 = < 250 μm ; 0 = > 250 μm partícula < 840 μm ; 1 = > 840 μm

Diagrama de cajas

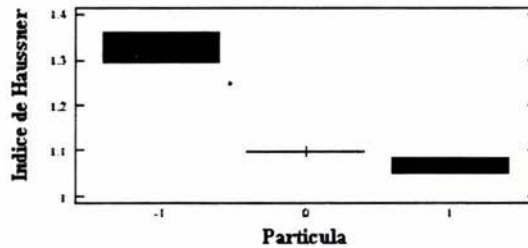


Figura 37 Diagrama de cajas del Índice de Hausner en función del Tamaño de partícula. Donde: -1 = < 250 μm ; 0 = > 250 μm partícula < 840 μm ; 1 = > 840 μm

Existe una diferencia significativa entre el mayor tamaño y el menor tamaño de partícula, esto es observado en la figura 37 con respecto al Índice de Hausner.

Análisis de la media del índice de Hausner por cada tamaño de partícula

Partícula	Cuenta	Medio	Error Estándar (pooled s)	Límite Inferior	Límite Superior
P < 250 μm	6	1.3267	0.0114	1.3051	1.3482
250 μm < P < 840 μm	3	1.0967	0.0162	1.0662	1.1271
P > 840 μm	6	1.0667	0.0114	1.0452	1.0882
Total	15	1.1767			

Densidad Aparente

Análisis de variancia de la Densidad aparente					
Fuente De variación	Suma de cuadrados	g.l.	Cuadrado medio	F _{calculada}	P (nivel de significancia)
Model	0.060741	2	0.0303705	4516.73	0.0000
Residual	0.00003362	5	0.000006724		
Total (Corr.)	0.0607746	7			

Modelo de regresión:

$$\text{Densidad aparente} = 0.88785 - 0.023\text{fusión} + 0.0846 \text{ partícula}$$

$R^2 = 99.9447 \%$
 R^2 ajustada = 99.9226 %
 Error estándar = 0.0026

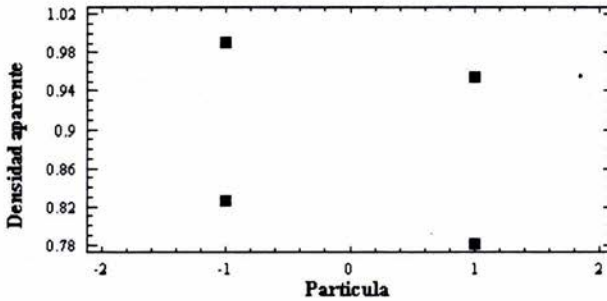


Figura 38 Comportamiento de la densidad aparente en función del tamaño de partícula del granulado. Donde: -1 = < 250 μm; 0 = > 250 μm partícula < 840 μm; 1 = > 840 μm

Análisis de los coeficientes del modelo de regresión para la Densidad aparente

Parámetros	Estimado	Error Estándar	Límite Inferior	Límite Superior	V.I.F.
CONSTANT	0.8878	0.0009	0.8855	0.8903	
Fusión	-0.0202	0.0009	-0.0226	-0.0179	1.0
Partícula	0.0847	0.0009	0.0824	0.0871	1.0

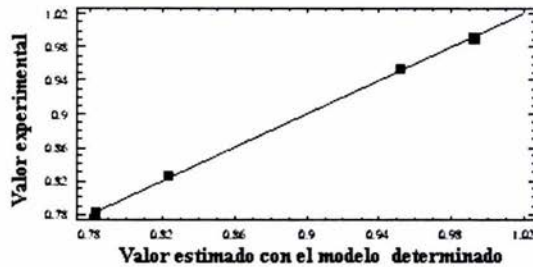


Figura 39 Correlación de los valores experimentales y los valores estimados con el modelo de regresión determinado.

El modelo que se determino para la densidad aparente explica el 99.94% de variabilidad por tal motivo podemos observamos en la figura 39 que los puntos experimentales se encuentran sobre la recta de regresión que nos representa los valores estimados por el modelo determinado con un intervalo de confianza del 95% que los valores son confiables en este intervalo.

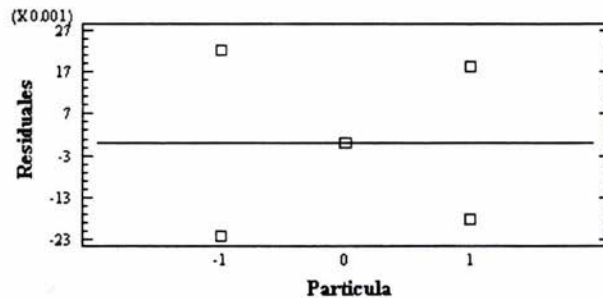


Figura 40 Dispersión de los datos de los residuales de la densidad aparente en función del tamaño de partícula. Donde: -1 = < 250 μm ; 0 = > 250 μm partícula < 840 μm ; 1 = > 840 μm

Diagrama de cajas

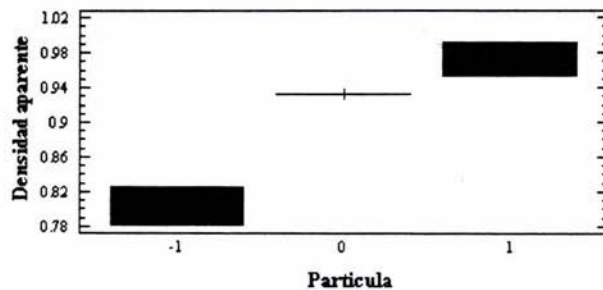


Figura 41 Diagrama de cajas de la densidad aparente en función del Tamaño de partícula. Donde: -1 = < 250 μm ; 0 = > 250 μm partícula < 840 μm ; 1 = > 840 μm

Existe una diferencia significativa entre el mayor tamaño y el menor tamaño de partícula, esto es observado en la figura 41 con respecto a la densidad aparente.

Análisis de la media de la Velocidad de flujo dinámico por cada densidad aparente

Partícula	Cuenta	Medio	Error Estándar (pooled s)	Limite Inferior	Limite Superior
P < 250 µm	4	0.8031	0.0109	0.7849	0.8212
250 µm < P < 840 µm	2	0.9333	0.0154	0.9076	0.9590
P > 840 µm	4	0.9726	0.0109	0.9544	0.9908
Total	10	0.8969			

Densidad Consolidada

Análisis de variancia de la Densidad consolidada					
Fuente	Suma de cuadrados	g.l.	Cuadrado medio	F _{calculada}	P (nivel de significancia)
Model	0.00174205	2	0.000871025	17776.02	0.0000
Residual	2.45E-7	5	4.9E-8		
Total (Corr.)	0.00174229	7			

Modelo de regresión:

$$\text{Densidad consolidada} = 1.0506 - 0.0039\text{fusion} - 0.0142\text{partícula}$$

R² = 99.9859 %
R² ajustada = 99.9803 %
Error estándar = 0.0002

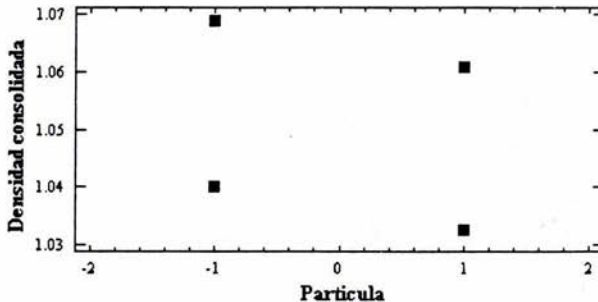


Figura 42 Comportamiento de la densidad consolidada en función del tamaño de partícula del granulado. Donde: -1 = < 250 µm; 0 = > 250 µm partícula < 840 µm; 1 = > 840 µm

Análisis de los coeficientes del modelo de regresión para la Densidad consolidada

Parámetros	Estimado	Error Estándar	Limite Inferior	Limite Superior	V.I.F.
CONSTANT	1.0506	0.0001	1.0504	1.0508	
Fusión	-0.0039	0.0001	-0.0041	-0.0037	1.0
Partícula	-0.0142	0.0001	-0.0144	-0.0140	1.0

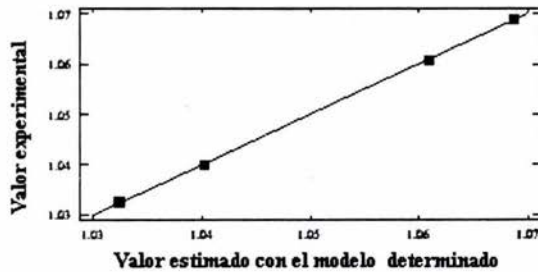


Figura 43 Correlación de los valores experimentales y los valores estimados con el modelo de regresión determinado.

El modelo que se determino para la Densidad consolidada explica el 99.98% de variabilidad por tal motivo podemos observar en la figura 43 que los puntos experimentales se encuentran sobre la recta de regresión que nos representa los valores estimados por el modelo determinado con un intervalo de confianza del 95% que los valores son confiables en este intervalo.

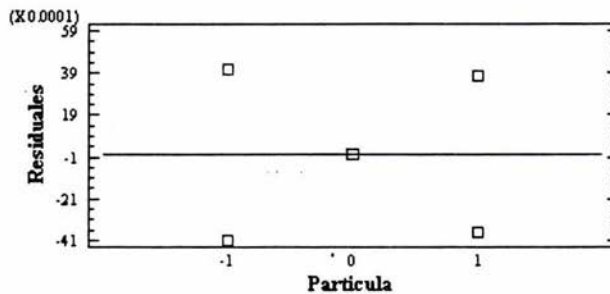


Figura 44 Dispersión de los datos de los residuos de la densidad consolidada en función del tamaño de partícula. Donde: -1 = < 250 μm ; 0 = > 250 μm partícula < 840 μm ; 1 = > 840 μm

Diagrama de cajas

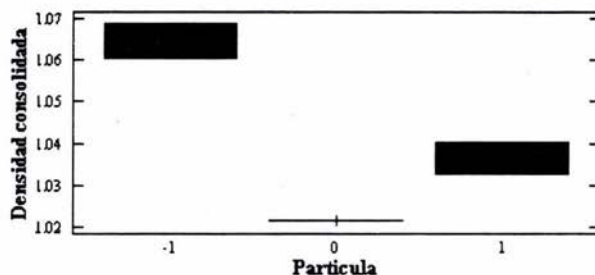


Figura 45 Diagrama de cajas de la densidad consolidada en función del Tamaño de partícula. Donde: -1 = < 250 µm; 0 = > 250 µm partícula < 840 µm; 1 = > 840 µm

Existe una diferencia significativa entre el mayor tamaño y el menor tamaño de partícula, esto es observado en la figura 45 con respecto a la densidad aparente.

Análisis de la media de la densidad consolidada por cada densidad aparente

Partícula	Cuenta	Medio	Error Estándar (pooled s)	Límite Inferior	Límite Superior
P < 250 µm	4	1.0648	0.0021	1.0613	1.0683
250 µm < P < 840 µm	2	1.0215	0.0029	1.0165	1.0265
P > 840 µm	4	1.0363	0.0021	1.0328	1.0398
Total	10	1.0447			

Pendiente de consolidación de 0 a 30 golpes.

Análisis de variancia de la Pendiente de Consolidación 0 a 30

Fuente De variación	Suma de cuadrados	g.l.	Cuadrado medio	F _{calculada}	P (nivel de significancia)
Modelo	0.1580	1	0.1580	29.72	0.0006
Residual	0.0425	8	0.0053		
Total (Corr.)	0.2006	9			

Modelo de regresión:

$$\text{Pendiente de consolidación 0 a 30} = 0.3684 - 0.1405 \text{ partícula}$$

$$R^2 = 78.7927 \%$$

$$R^2 \text{ ajustada} = 76.1418 \%$$

$$\text{Error estándar} = 0.0729$$

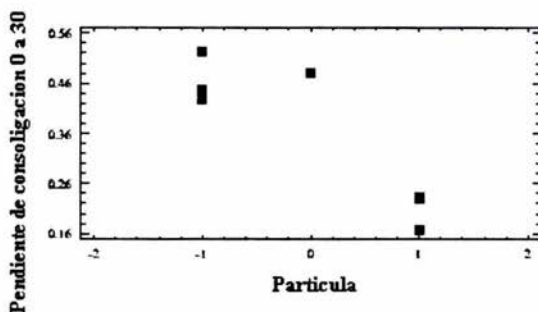


Figura 46 Comportamiento de la Pendiente de Consolidación 0 a 30 en función del tamaño de partícula del granulado. Donde: -1 = < 250 μm ; 0 = > 250 μm partícula < 840 μm ; 1 = > 840 μm

Análisis de los coeficientes del modelo de regresión para la Pendiente de Consolidación 0 a 30

Parámetros	Estimado	Error Estándar	Límite Inferior	Límite Superior	V.I.F.
CONSTANT	0.3684	0.0231	0.3152	0.4215	
Particula	-0.1405	0.0258	-0.1999	-0.0811	1.0

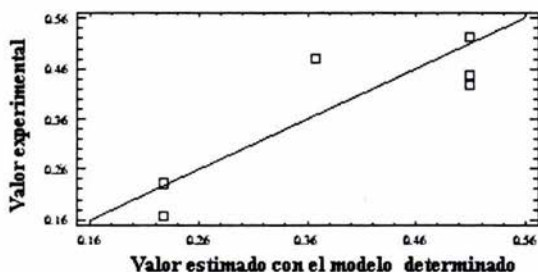


Figura 47 Correlación de los valores experimentales y los valores estimados con el modelo de regresión determinado.

El modelo que se determino para la Pendiente de Consolidación 0 a 30 explica el 78.79% de variabilidad por tal motivo podemos observamos en la figura 47 que los puntos experimentales se encuentran sobre la recta de regresión que nos representa los valores estimados por el modelo determinado con un intervalo de confianza del 95% que los valores son confiables en este intervalo.

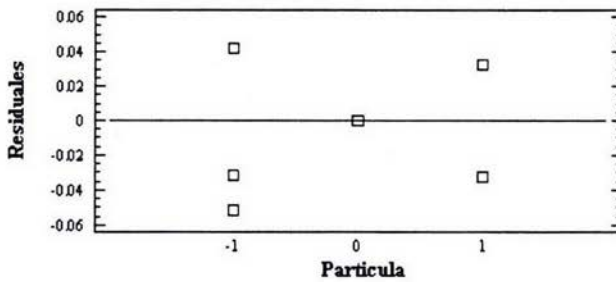


Figura 48 Dispersión de los datos de los residuales de la Pendiente de Consolidación 0 a 30 en función del tamaño de partícula. Donde: -1 = < 250 μm ; 0 = > 250 μm partícula < 840 μm ; 1 = > 840 μm

Diagrama de cajas

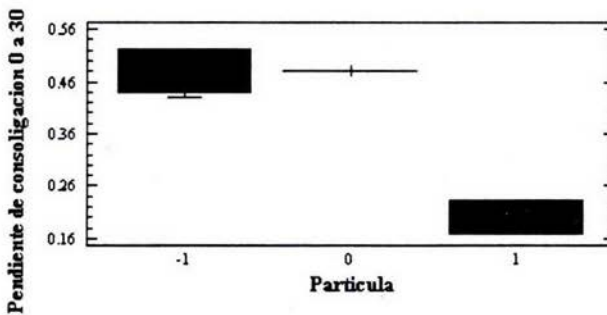


Figura 49 Diagrama de cajas de la Pendiente de Consolidación 0 a 30 en función del Tamaño de partícula. Donde: -1 = < 250 μm ; 0 = > 250 μm partícula < 840 μm ; 1 = > 840 μm

Existe una diferencia significativa entre el mayor tamaño y el menor tamaño de partícula, esto es observado en la figura 49 con respecto a la Pendiente de Consolidación 0 a 30.

Análisis de las media de la Pendiente de Consolidación 0 a 30 por cada tamaño de partícula

Partícula	Cuenta	Medio	Error Estándar (pooled s)	Límite Inferior	Límite Superior
P < 250 μm	4	0.4810	0.0202	0.4472	0.5148
250 μm < P < 840 μm	2	0.4799	0.0286	0.4321	0.5277
P > 840 μm	4	0.1999	0.0202	0.1661	0.2337
Total	10	0.36838			

Pendiente de consolidación de 5 a 50 golpes.

Análisis de la variación para la Pendiente de Consolidación 5 a 50					
Fuente De variación	Suma de cuadrados	g.l.	Cuadrado medio	$F_{calculada}$	P (nivel de significancia)
Modelo	0.1581	1	0.1581	151.44	0.0000
Residual	0.0063	6	0.0010		
Total (Corr.)	0.1643	7			

Modelo de regresión:

$$\text{Pendiente de consolidación 5 a 50} = 0.2053 - 0.1406 \text{ partícula}$$

$R^2 = 96.1891 \%$
 R^2 ajustada = 95.5539 %
 Error estándar = 0.0323

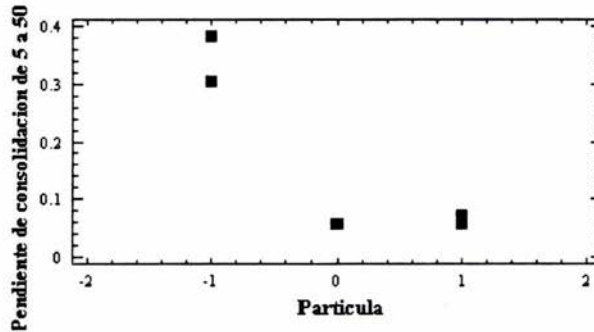


Figura 50 Comportamiento de la Pendiente de Consolidación 5 a 50 en función del tamaño de partícula del granulado. Donde: -1 = < 250 μm ; 0 = > 250 μm partícula < 840 μm ; 1 = > 840 μm

Análisis de los coeficientes del modelo de regresión para la Pendiente de Consolidación 5 a 50

Parámetros	Estimado	Error Estándar	Límite Inferior	Límite Superior	V.I.F.
CONSTANTE	0.2053	0.0114	0.1773	0.2332	
Partícula	-0.1406	0.0114	-0.1686	-0.1126	1.0

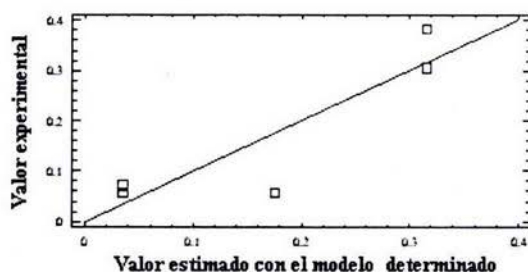


Figura 51 Correlación de los valores experimentales y los valores estimados con el modelo de regresión determinado.

El modelo que se determino para la pendiente de consolidación de 5 a 50 golpes explica el 96.18% de variabilidad por tal motivo podemos observar en la figura 51 que los puntos experimentales se encuentran sobre la recta de regresión que nos representa los valores estimados por el modelo determinado con un intervalo de confianza del 95% que los valores son confiables en este intervalo.

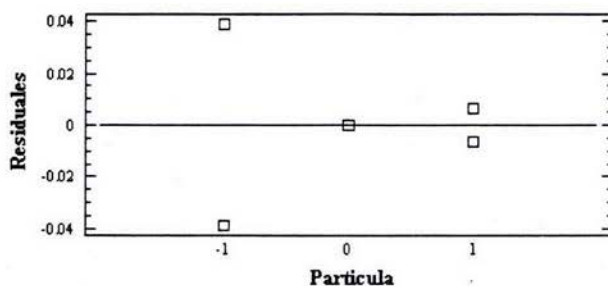


Figura 52 Dispersión de los datos de los residuales de la Pendiente de Consolidación 5 a 50 en función del tamaño de partícula. Donde: -1 = < 250 μm ; 0 = > 250 μm partícula < 840 μm ; 1 = > 840 μm

Diagrama de cajas

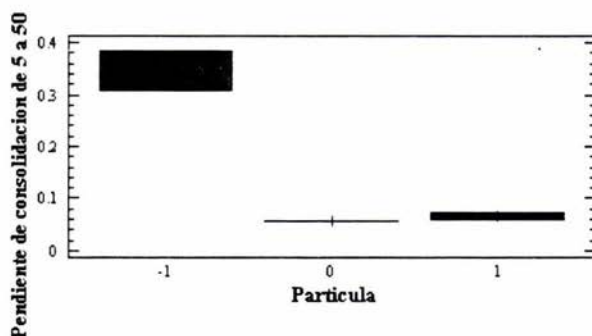


Figura 53 Diagrama de cajas de la Pendiente de Consolidación 5 a 50 en función del Tamaño de partícula. Donde: -1 = < 250 μm; 0 = > 250 μm partícula < 840 μm ; 1 = > 840 μm

Existe una diferencia significativa entre el mayor tamaño y el menor tamaño de partícula, esto es observado en la figura 53 con respecto a la Pendiente de Consolidación 5 a 50.

Análisis de las media de la Pendiente de Consolidación 5 a 50 por cada tamaño de partícula

Partícula	Cuenta	Medio	Error Estándar (pooled s)	Límite Inferior	Límite Superior
P < 250 μm	4	0.3458	0.0149	0.3208	0.3708
250 μm < P < 840 μm	2	0.0560	0.0211	0.0206	0.0914
P > 840 μm	4	0.0647	0.0149	0.0397	0.0897
Total	10	0.17542			

Humedad del granulado.

Análisis de la variación para la Humedad del granulado

Fuente De variación	Suma de cuadrados	g.l.	Cuadrado medio	F _{calculada}	P (nivel de significancia)
Modelo	0.0088	1	0.0088	7.99	0.0223
Residual	0.0088	8	0.0011		
Total (Corr.)	0.0176	9			

Modelo de regresión:

$$\text{Humedad del granulado} = 0.1681 - 0.0302 \text{ fusión} \cdot \text{partícula}$$

$$R^2 = 49.9591 \%$$

$$R^2 \text{ ajustada} = 43.704 \%$$

$$\text{Error estándar} = 0.0332$$

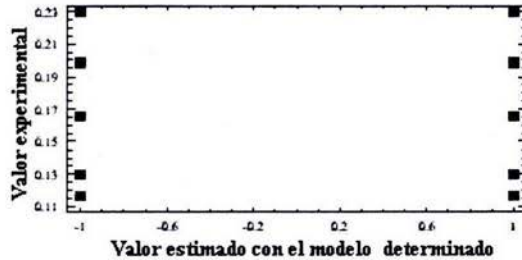


Figura 54 Comportamiento de la Humedad del granulado en función del tamaño de partícula del granulado. Donde: $-1 = < 250 \mu\text{m}$; $0 = > 250 \mu\text{m}$ partícula $< 840 \mu\text{m}$; $1 = > 840 \mu\text{m}$

Análisis de los coeficientes del modelo de regresión para la Humedad del granulado

Parámetros	Estimado	Error Estándar	Límite Inferior	Límite Superior	V.I.F.
CONSTANT	0.1681	0.0105	0.1438	0.1923	
Fusión*Partícula	-0.0332	0.0117	-0.0603	-0.0061	1.0

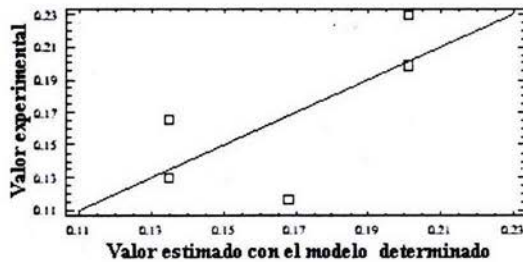


Figura 55 Correlación de los valores experimentales y los valores estimados con el modelo de regresión determinado.

El modelo que se determinó para la humedad del granulado explica el 49.91% de variabilidad por tal motivo podemos observar en la figura 55 que los puntos experimentales se alejan de la recta de regresión que nos representa los valores estimados por el modelo determinado con un intervalo de confianza del 95% que los valores son confiables en este intervalo.

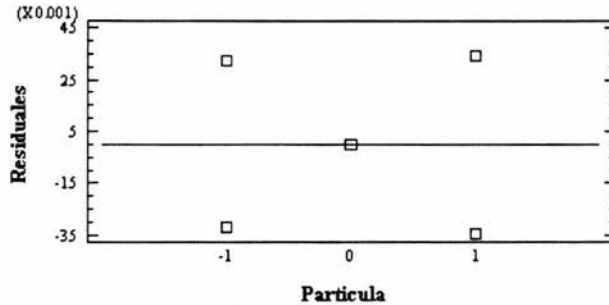


Figura 56 Dispersión de los datos de los residuales de Humedad del granulado en función del tamaño de partícula. Donde: -1 = < 250 μm ; 0 = > 250 μm partícula < 840 μm ; 1 = > 840 μm

Diagrama de cajas

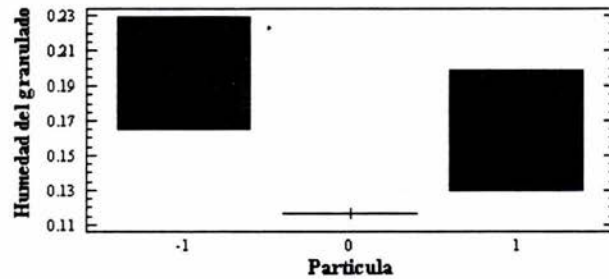


Figura 57 Diagrama de cajas de la humedad del granulado en función del Tamaño de partícula. Donde: -1 = < 250 μm ; 0 = > 250 μm partícula < 840 μm ; 1 = > 840 μm

Existe una diferencia significativa entre el mayor tamaño y el menor tamaño de partícula, esto es observado en la figura 57 con respecto a Humedad del granulado.

Análisis de las media de Humedad del granulado por cada tamaño de partícula

Partícula	Cuenta	Medio	Error Estándar (poqled s)	Límite Inferior	Límite Superior
P < 250 μm	4	0.1976	0.0177	0.1679	0.2273
250 μm < P < 840 μm	2	0.1167	0.0251	0.0747	0.1587
P > 840 μm	4	0.1643	0.0178	0.1346	0.1939
Total	10	0.1681			

Espesor de los Bolos.

Análisis de la variación para el Espesor

Fuente De variación	Suma de cuadrados	g.l.	Cuadrado medio	F _{calculada}	P (nivel de significancia)
Model	0.258472	6	0.0430787	7384.93	0.0000
Residual	0.0000175	3	0.00000583333		
Total (Corr.)	0.25849	9			

Modelo de regresión:

Espesor =

9.5090 - 0.0909 fuerza de compresión - 0.0862 - 0.1112 Tamaño de partícula - 0.0087 fuerza de compresión * Tamaño de partícula - 0.0062 fuerza de compresión * Temperatura de fusión + 0.0112 Temperatura de fusión * Tamaño de partícula

R² = 99.9932 %
R² ajustada = 99.9797 %
Error estándar = 0.0024

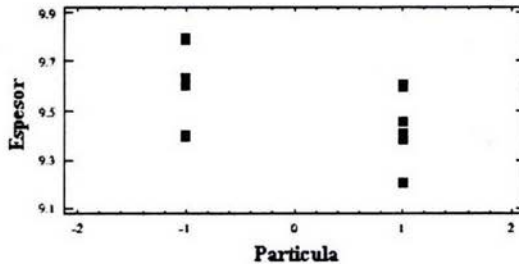


Figura 58 Comportamiento de la Espesor en función del tamaño de partícula del granulado.
Donde: -1 = < 250 µm; 0 = 250 µm partícula < 840 µm ; 1 = > 840 µm

Análisis de los coeficientes del modelo de regresión para el Espesor de los bolos

Parámetros	Estimado	Error Estándar	Limite Inferior	Limite Superior	V. I. F.
CONSTANT	9.5090	0.0008	9.5066	9.5114	
Compresión	-0.0990	0.0008	-0.1014	-0.0966	1.0
Fusión	0.0862	0.0008	0.0835	0.0889	1.0
Partícula	-0.1112	0.0008	-0.1139	-0.1085	1.0
compresión*Particula	-0.0087	0.0008	-0.0114	-0.0060	1.0
compresión*Fusión	-0.0062	0.0008	-0.0089	-0.0035	1.0
Fusión*Particula	0.0112	0.0008	0.0085	0.0139	1.0

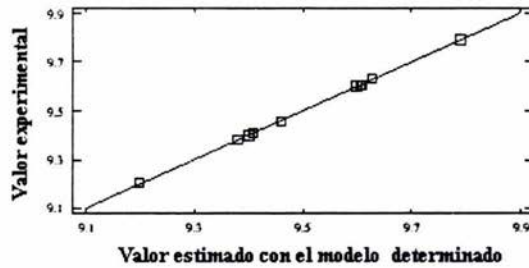


Figura 59 Correlación de los valores experimentales y los valores estimados con el modelo de regresión determinado.

El modelo que se determino para el espesor de los bolos explica el 99.99% de variabilidad por tal motivo podemos observamos en la figura 59 que los puntos experimentales se encuentran sobre la recta de regresión que nos representa los valores estimados por el modelo determinado con un intervalo de confianza del 95% que los valores son confiables en este intervalo.

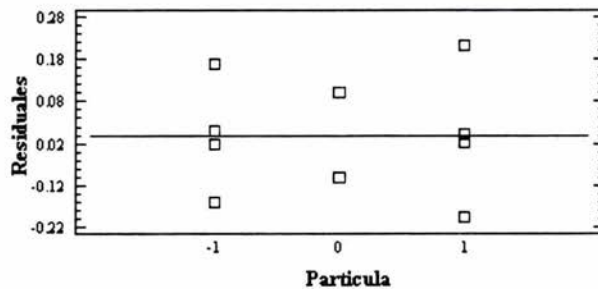


Figura 60 Dispersión de los datos de lo residuales del espesor de los bolos en función del tamaño de partícula. Donde: -1 = < 250 μm ; 0 = > 250 μm partícula < 840 μm ; 1 = > 840 μm

Diagrama de cajas

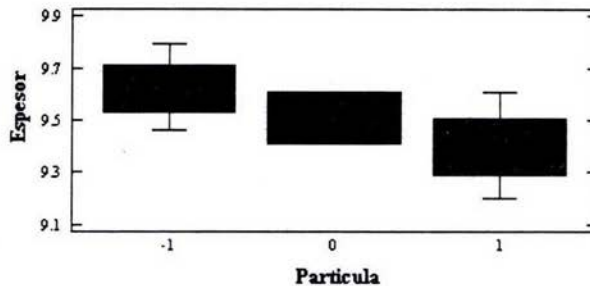


Figura 61 Diagrama de cajas del espesor de los bolos en función del Tamaño de partícula. Donde: -1 = < 250 μm ; 0 = 250 μm partícula < 840 μm ; 1 = > 840 μm

Existe una diferencia significativa entre el granulado mayor de 840 μm y el granulado menor de 250 μm , esto es observado en la figura 61 con respecto a la Humedad del granulado.

Análisis de las media del espesor de los bolos por cada tamaño de partícula

Partícula	Cuenta	Medio	Error Estándar (pooled s)	Límite Inferior	Límite Superior
P < 250 μm	4	9.6200	0.0755	9.4938	9.74619
250 μm < P < 840 μm	2	9.5100	0.1067	9.3315	9.68846
P > 840 μm	4	9.3975	0.0755	9.2713	9.52369
Total	10	9.5090			

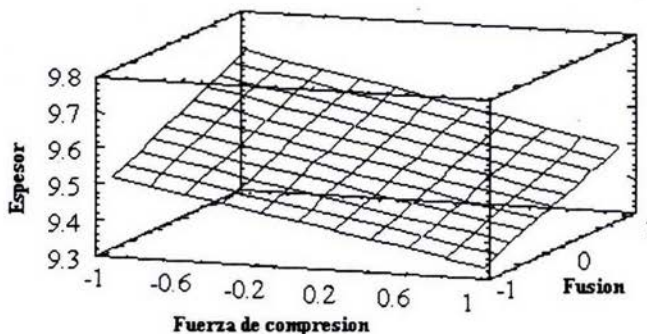


Figura 62 Correlación de los valores del espesor de los bolos y la temperatura de fusión con respecto a la fuerza de compresión.

En las figuras 62 nos proporciona la respuesta que podemos esperar con el cambio de las variables y así poder predecir los resultados con un 95 % de confianza.

Densidad de los Bolos.

Análisis de variancia de la Densidad de los Bolo

Fuente De variación	Suma de cuadrados	g.l.	Cuadrado medio	F _{calculada}	P (nivel de significancia)
Model	0.0165401	2	0.00827005	11.63	0.0086
Residual	0.00426569	6	0.000710948		
Total (Corr.)	0.0208058	8			

Modelo de regresión:

$$\text{Densidad de los Bolos} = 1.5411 - 0.0411 \text{ Tamaño de partícula} - 0.0341 \text{ Fuerza de compresión} * \text{Tamaño de partícula}$$

$$R^2 = 79.4976 \%$$

$$R^2 \text{ ajustada} = 72.6634 \%$$

$$\text{Error estándar} = 0.0267$$

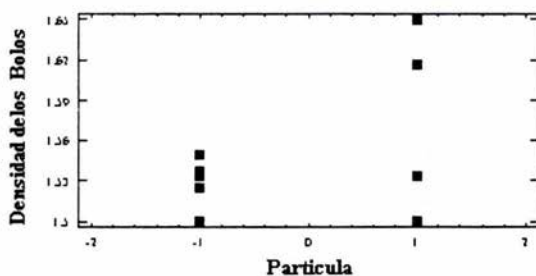


Figura 63 Comportamiento de la Densidad de los Bolos en función del tamaño de partícula del granulado. Donde: -1 = < 250 μm ; 0 = > 250 μm partícula < 840 μm ; 1 = > 840 μm

Análisis de los coeficientes del modelo de regresión para la Densidad de los Bolos

Parámetros	Estimado	Error Estándar	Límite Inferior	Límite Superior	V.I.F.
CONSTANT	1.5411	0.0091	1.5189	1.5632	
Partícula	-0.0411	0.0103	-0.0663	-0.0159	1.0267
compresión *Particul	-0.0341	0.0103	-0.0592	-0.0089	1.0267

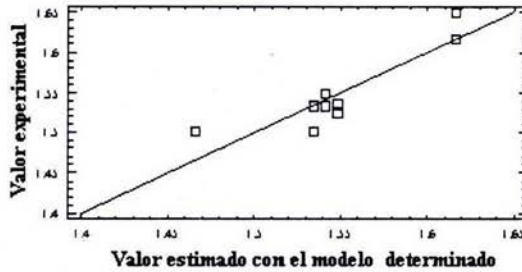


Figura 64 Correlación de los valores experimentales y los valores estimados con el modelo de regresión determinado.

El modelo que se determino para la densidad de los bolos explica el 79.49% de su variabilidad por tal motivo podemos observamos en la figura 64 que los puntos experimentales se encuentran un poco alejados de la recta de regresión que nos representa los valores estimados por el modelo determinado con un intervalo de confianza del 95% que los valores son confiables en este intervalo.

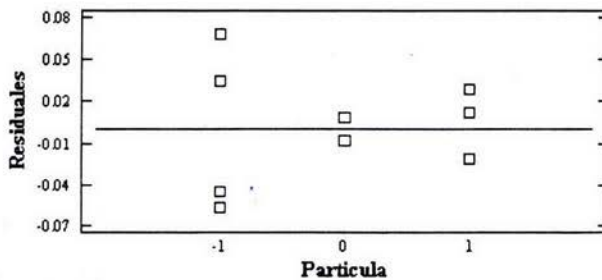


Figura 65 Dispersión de los datos de los residuales de la Densidad de los Bolos en función del tamaño de partícula. Donde: -1 = < 250 μm ; 0 = > 250 μm partícula < 840 μm ; 1 = > 840 μm

Diagrama de cajas

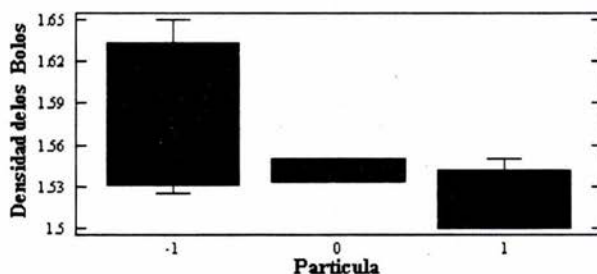


Figura 66 Diagrama de cajas de la Densidad de los Bolos contra Tamaño de partícula. Donde: -1 = < 250 μm ; 0 = > 250 μm partícula < 840 μm ; 1 = > 840 μm

Existe una diferencia significativa entre el granulado mayor de 840 μm y granulado menor de 250 μm , esto es observado en la figura 66 con respecto a la Densidad de los Bolos.

Análisis de la media de la Densidad de los Bolos por cada tamaño de partícula

Partícula	Cuenta	Medio	Error Estándar (pooled s)	Límite Inferior	Límite Superior
P < 250 μm	4	1.5821	0.0217	1.5458	1.6183
250 μm < P < 840 μm	2	1.5416	0.0307	1.4904	1.5929
P > 840 μm	4	1.5208	0.0217	1.4846	1.5570
Total	10	1.5495			

Disolución de los Bolos

El análisis estadístico de los perfiles de disolución fue hecho mediante el módulo SAS-LAB Versión 8.0.

Análisis de Regresión Múltiple de la disolución

Fuente De variación	Suma de cuadrados	g.l.	Cuadrado medio	F _{calculada}	P (nivel de significancia)
Modelo	62824	6	10471	832.9000	0.0000
Error	1722	137		12.5700	
Total (corregido)	64546	143			

Modelo de regresión:

% Disuelto de Sulfametazina Disuelta = -10.74 + 22.5799raíz cuadrada del tiempo + 2.039 Tamaño de partícula *Fuerza de compresión -3.25 Fuerza de compresión

R² = 97.3300 %
R² ajustada = 97.2100 %
Error estándar = 0.0267
C.V = 6.8934

Promedio disuelto					
Fuente De variación	Suma de cuadrados	g.l.	Cuadrado medio	F _{calculada}	P (nivel de significancia)
tiempo ^{1/2}	53614	1	53614	4265	0.0000
compresión *Particula	8041	4	2010	159.9	0.0000
compresión	946.8	1	946.8	75.32	0.0000

El modelo explica el 97% de la variabilidad de los perfiles de disolución, el que es determinado mediante el análisis de regresión múltiple que se presenta.

Perfiles de Disolución promedio

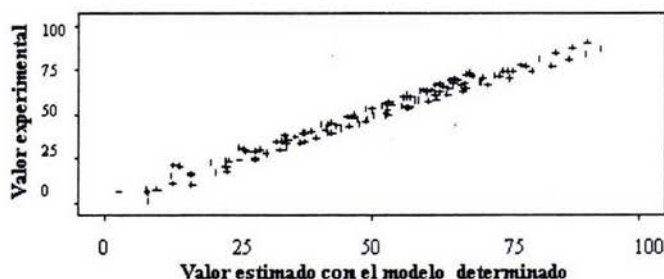


Figura 67 Perfiles de disolución Promedio de lo Observado contra lo Predicho.

En la figura 67 en la cual se encuentran los perfiles de disolución promedio, se nota que existe una fuerte evidencia estadística que explica que las variables en el proceso están relacionadas con los valores esperados del % Disuelto Promedio.

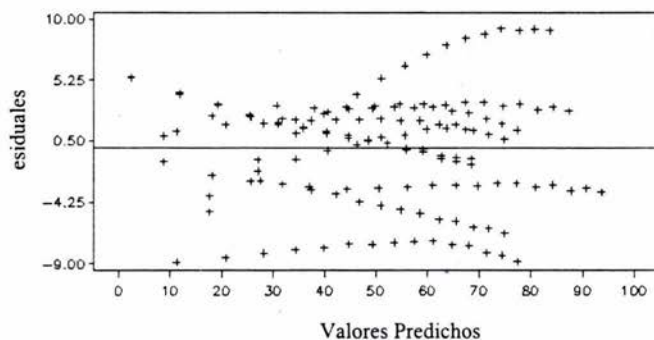


Figura 68 Dispersión de los datos de los residuales da la disolución de los Bolos en función de los Valores predichos.

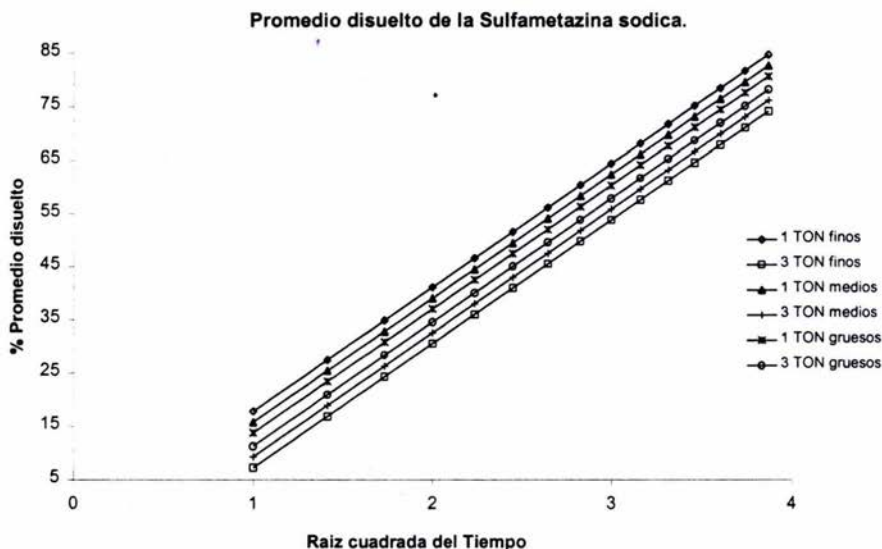


Figura 69 Perfiles de % Promedio disuelto contra la raíz cuadrada del tiempo .

Los perfiles que se muestran en las figuras 69 confirma que no existe diferencia alguna entre cada una de ellas ya que todás se encuentran dentro del intervalo establecido, esto es posible mediante una prueba de comparación de pendientes que las diferentes condiciones de fabricación no afectan debido a que entre ellos no se observa una diferencia significativa.

A partir del modelo que explica el comportamiento de los perfiles de disolución se encontraron los factores que afectan la fabricación significativamente el comportamiento de los perfiles de disolución son: El tiempo de disolución de la prueba, el tamaño de partícula y la interacción tamaño de partícula*fuerza de compresión.

Velocidad de flujo dinámico.

Los granulados obtenidos a las distintas condiciones de fabricación y separados en las diferentes fracciones se puede observar que fluye libremente, esto lo podemos observar en las figuras 18, 19, 20 y 21; los cuales proporcionan una fuerte evidencia estadística de que el modelo de regresión determinado explica la variabilidad de dicha respuesta con un 99.55% .

Velocidad de flujo estático.

Las diferentes fracciones del granulado fluyen libremente y sin ningún problema; la velocidad de flujo se ve afectada con respecto a la fracción de granulado menores de 250 μm que no presenta fluidez y esto es debido al tamaño de partícula esto es observado en las figuras 22, 23, 24 y 25. ; los cuales proporcionan una fuerte evidencia estadística de que el modelo de regresión determinado explica la variabilidad de dicha respuesta con un 99.70% de su variabilidad.

Angulo de reposo.

El ángulo de reposo aumenta con el tamaño de la partícula, esto sugiere que entre mayor es el tamaño de partícula disminuye la fuerza de fricción entre las partículas.

El material con los mayores ángulos de reposo, es el granulado menor de 250 μm , seguido del granulado mayor de 250 μm pero menor de 840 μm y por

ultimo el granulado mayor de 840 μm esto se observa en las figuras 26, 27, 28 y 29; los cuales proporcionan una fuerte evidencia estadística de que el modelo determinado para el ángulo de reposo predice con un 99.64% su variabilidad con un intervalo de confianza del 95%. De acuerdo a los valores reportados por Gold se puede estimar que las mezclas con granulados menor de 250 μm tendrán algunos problemas de flujo durante el llenado de la matriz en una tableteadora rotativa.

RESPUESTA EN LA ETAPA DE GRANULACIÓN.

Respuesta	Modelo	R²	Error estándar
Y₁ = Velocidad de flujo dinámico	Y₁ = 8.7908 + 2.3286 Tamaño de partícula	0.995582	0.1791
Y₂ = Velocidad de flujo estático	Y₂ = 4.4439+ 4.4439 Tamaño de partícula	0.997002	0.2814
Y₃ = Angulo de reposo	Y₃ = 51.25 - 13.25Tamaño de partícula	0.996453	0.9129

Tabla 7 Se muestran los modelos matemáticos, la R² el error estándar obtenidos de los granulados de sulfametazina a las diferentes condiciones de fabricación.

Realizando la comparación de las R² y el error estándar podemos deducir que la respuesta que presenta el menor error estandar es la velocidad de flujo dinámico y esto lo podemos observar en la tabla 7 , sin embargo la velocidad de flujo estático presenta la mayor R² y el error estandar es un poco mayor pero la ventaja de esta última es que no requiere de un equipo especial por lo tanto es la prueba de control que se justifica realizar durante la fabricación del producto junto con la distribución del tamaño de partícula del granulado

Índice de Carr.

De acuerdo a los valores obtenidos podemos interpretar que el índice de carr, las fracciones de granulado grueso y medio presentan excelentes propiedades de flujo pero los granulados finos presentan pobres propiedades de flujo esto es observado

en las figuras 30, 31, 32 y 33, los cuales proporcionan que existe una fuerte evidencia estadística de que el modelo de regresión estadístico explica el 87.76% de su variabilidad, este modelo tiene una probabilidad superior al 95%.

Índice de Hausner.

En general en las diferentes fracciones del granulado no existe ninguna variación considerable entre ellos con esto podemos decir que estas mezclas presentaron buenas propiedades de flujo, las mezclas con el tamaño de partícula menor de 250 μm son los que presentan los valores mas grandes pero presentan buenas propiedades de flujo esto se observa en las figuras 34, 35, 36 y 37; el modelo de regresión determinado para el índice de Hausner tiene una probabilidad superior al 95% y predice el 86.66% de su variabilidad .

Densidad Aparente.

En los diferentes granulados no hubo cambios significativos en el valor de la densidad aparente esto lo podemos corroborar en las figuras 38, 39, 40 y 41; el modelo de regresión determinado para esta respuesta explica el 99.94% de variabilidad por consiguiente se puede predecir la densidad aparente en función de la temperatura de fusión de la cutina durante la granulación y del tamaño de partícula bajo las condiciones de operación de este estudio.

Densidad Consolidada.

El modelo obtenido para la densidad consolidada nos permitió determinar como influye, la temperatura de fusión de la cutina durante la granulación y el tamaño de partícula observándose que conforme se disminuye estos factores aumenta la densidad consolidada del granulado, esto lo podemos observar en las figuras 44 y 45 , las diferencias entre las densidades es mas evidente entre los tamaños de partícula menores a 250 μm y en la partícula mayor de 250 μm pero menor de 840 μm . El modelo de regresión determinado presenta superior a 0.9999 y explica el 99.98% de su variabilidad por lo tanto se puede controlar esta respuesta sin ningún problema en función de las condiciones de operación del presente estudio.

Cinética de Consolidación.

El reacomodo que sufren las partículas al someterlas a una tensión debida al numero de asentamientos. Donde se observa que la mayor reducción de volumen de asentamientos se presentan en los primeros 50 asentamientos y esto lo podemos ver en las figuras 46, 47, 48 ,49, 50, 51, 52 y 53; en las primeras 4 figuras son de 0 a 30 asentamientos y las cuatro restantes son de 5 a 50 asentamientos. De 0 a 30 asentamientos el modelo determinado explica el 78.79% de la variabilidad de la Cinética de consolidación. Sin embargo si consideramos el análisis entre 5 y 50 asentamientos el modelo puede explicar el 96.18% de la variabilidad de dicha respuesta, por lo tanto esta prueba para especificarla como prueba para controlar el proceso se recomienda hacerla en función del último análisis de regresión por que el modelo nos proporciona mayor explicación sobre su variabilidad.

Humedad

En todas las experiencias realizadas no se manifestó ningún problema por la humedad ni en la granulación ni en la compresión y se determinó que la humedad residual del granulado está relacionada con la variabilidad en la temperatura de fusión de la cutina y el tamaño de partícula pero no de manera independiente sino que estos dos factores se interrelacionan uno con otro. Por lo tanto para controlar la humedad del granulado se deberá controlar los dos factores antes mencionados. El modelo determinado para esta respuesta tiene un nivel de significancia de 0.0223 por lo tanto una probabilidad de 0.9777 y como tiene un coeficiente de determinación de 0.4996 se puede explicar sólo el 49.96 % de la variabilidad de la Humedad del granulado de los dos factores antes mencionados.

Resultados de los comprimidos.

Las propiedades evaluadas en los bolos son indicadoras de la calidad del proceso de fabricación. Después de la compresión se evaluaron las características de dureza, espesor densidad de los bolos y tiempo de disolución.

Dureza.

Las durezas no se pudieron determinar, pues en todos los casos sobrepasaron la capacidad de 35 kp del equipo, por lo tanto se reportó en todos los lotes como superior a 35 kp.

Espesor.

Esta característica de los bolos es afectada por los tres factores considerados en el presente estudio (temperatura de fusión de la cutina, tamaño de partícula y fuerza de compresión), como sus coeficientes en el modelo determinado no muestran mucha diferencia podemos estimar que afectan al espesor casi con el mismo grado de importancia. Además como el modelo nos permite explicar 99.99% de la variabilidad del espesor en función de las condiciones de operación

predefinidas para cada lote y por consiguiente esta característica de los bolos es un indicador del comportamiento del proceso de fabricación y de la calidad del producto final. Es importante remarcar que el modelo determinado tiene un nivel de significancia de 0.0000 por lo tanto una probabilidad de 1.0000.

Densidad de los bolos

En la tabla 6. Se muestran los resultados de los bolos elaborados, con su respectivo coeficiente de variación, podemos observar que la densidad de los bolos no se ve afectada por ninguna variación de fabricación esto lo podemos observar en las figuras 63, 64, 65 y 66; las cuales nos proporcionan que existe una fuerte evidencia estadística que explica que el modelo de regresión estadístico que predice con un 79.49% de variabilidad y con un intervalo de confianza del 95% que los valores son confiables en este intervalo para la Densidad de los bolos.

RESPUESTA DE LOS BOLOS.

Respuesta	Modelo	R ²	Error estándar
Y ₄ = Espesor	Y ₄ = 9.5090 - 0.0909 Fuerza de compresion - 0.0862 - 0.1112 Tamaño de partícula - 0.0087 Fuerza de compresión* Tamaño de partícula - 0.0062 Fuerza de compresión* Temperatura de fusión + 0.0112 Temperatura de fusión* Tamaño de partícula	0.999932	0.0024
Y ₅ = Densidad de los Bolos	Y ₅ = 1.5411 - 0.0411 Tamaño de partícula - 0.0341 Fuerza de compresión* Tamaño de partícula	0.794976	0.0267
Y ₆ = % Disuelto de Sulfametazina Disuelta	Y ₆ = -10.74 + 22.5799 raíz cuadrada del tiempo + 2.039 Tamaño de partícula* Fuerza de compresión - 3.25 Fuerza de compresión	0.973300	0.0267

Tabla 8 Muestra los modelos matemáticos, la R² y el error estándar obtenidos de los Bolos de sulfametazina a las diferentes condiciones de fabricación.

Realizando la comparación de las R² y el error estandar podemos deducir que el que presenta la mayor R² y el menor error estandar es el Espesor y esto lo podemos observar en la tabla 8 .

Disolución de los Bolos

% Disuelto de Sulfametazina $Disuelta = -10.74 + 22.5799t^{1/2} + 2.039 \text{ partícula} * fuerza \text{ compresión} - 3.25 \text{ fuerza de compresión}$

El modelo explica el 97% de la variabilidad de los perfiles de disolución, se determina mediante análisis de regresión múltiple los resultados de este análisis se presentan en Tabla siguiente:

Promedio disuelto

Fuente de variación	Suma de cuadrados	g. l.	Cuadrado medio	F _{calculada}	P (nivel de significancia)
raiz2tiempo	53614	1	53614	4265	0.0000
compresión *Particula	8041	4	2010	159.9	0.0000
compresión	946.8	1	946.8	75.32	0.0000

En la figura 67 se observa una alta correlación entre los valores experimentales y los valores estimados con el modelo de regresión del porciento promedio disuelto de sulfametazina , como el valor de R² es de 0.9733 entonces podemos predecir el comportamiento del perfil de disolución controlando el nivel del tamaño de partícula y la fuerza de compresión siempre y cuando se consideren los perfiles de disolución de los bolos en función de la raíz cuadrada del tiempo. Es importante remarcar que la disolución no es influenciada por la temperatura de fusión de la cutina ya que no interviene en el modelo determinado y por consiguiente se recomienda trabajar a 85°C ya que esta facilita la granulación y en caso de tener fluctuaciones en dicha temperatura esta no afectara la disolución siempre y cuando se trabaje entre 75°C y 95°C. El modelo determinado tiene un nivel de significancia de 0.0000 por lo tanto una probabilidad de 1.0000.

En la figura 70 se muestran las fotos de dos bolos en las cuales no se observan ninguna diferencia.

A los granulados se les realizaron las mismas pruebas reológicas que a los de los lotes de la primera etapa. Como se observó en los granulados de la primera etapa que no existe una evidencia estadística significativa entre ellos.

Debido a los resultados obtenidos en los lotes de la primera etapa se pudo observar que el parámetro crítico que puede afectar el proceso de fabricación es la distribución del tamaño de partícula por lo que se realizo y se obtuvo.

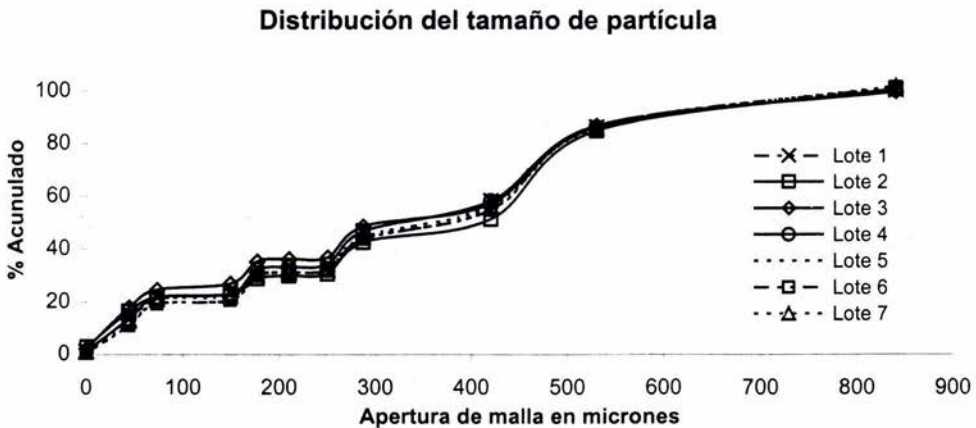


Figura 71 Distribución de los tamaños de partícula de los diferentes granulados.

En esta figura 71 se muestran la distribución del tamaño de partícula en la cual no existe diferencia en los distintos granulados, con esto se determina el tamaño de partícula promedio y el área bajo la curva de la partícula.

Numero de Lote	Temperatura de fusión (°C)	Velocidad de mezclado. (rpm)	Partícula promedio (µm)	ABC de la partícula	Densidad Consolidada
185	85	25	460.8468	5334.4	1.1600
275	75	15	489.8696	5680.2	1.1793
375	75	35	447.0646	5100.7	1.1699
485	85	25	460.8468	5334.4	1.1695
595	95	15	483.4667	5626.9	1.1789
695	95	35	483.4834	5627.6	1.1795
785	85	25	479.6265	5687.9	1.1762

Tabla 9 Diferentes condiciones de fabricación así como la partícula promedio, el área bajo la curva de la partícula y la densidad consolidada.

Densidad consolidada.

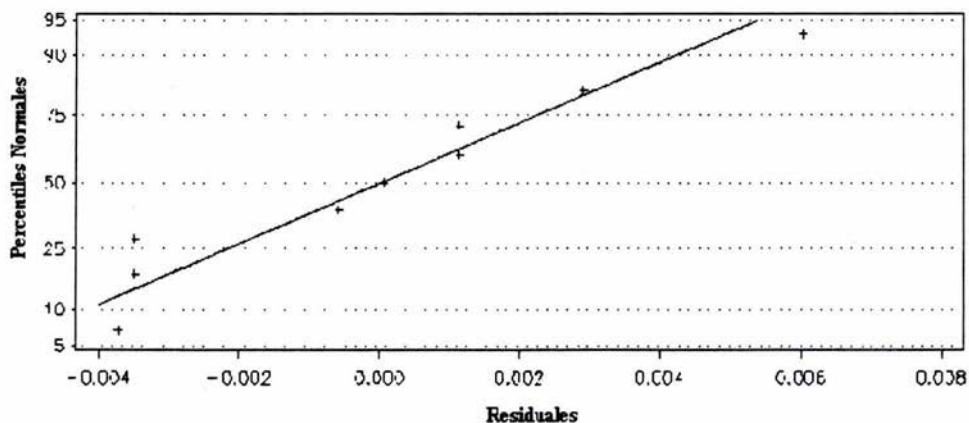


Figura 72 Se muestra la Densidad Consolidada en percentiles normales contra residuales.

Disolución.

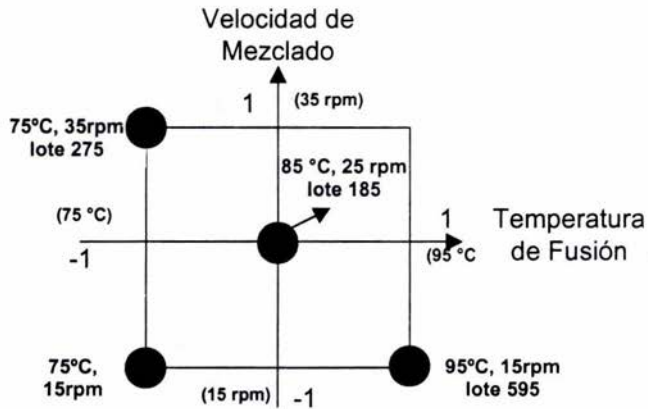


Figura 73. Dominio de estudio de los factores de fabricación considerados para el análisis de los perfiles de disolución de los bolos de sulfametazina sódica.

La disolución de los bolos se realizaron los siguientes lotes:

Numero de Lote	Temperatura de Fusión (°C)	Velocidad de mezclado (rpm)
185	85	25
275	75	15
375	75	35
595	95	15

Tabla 10 Se muestra los lotes que se sometieron a disolución.

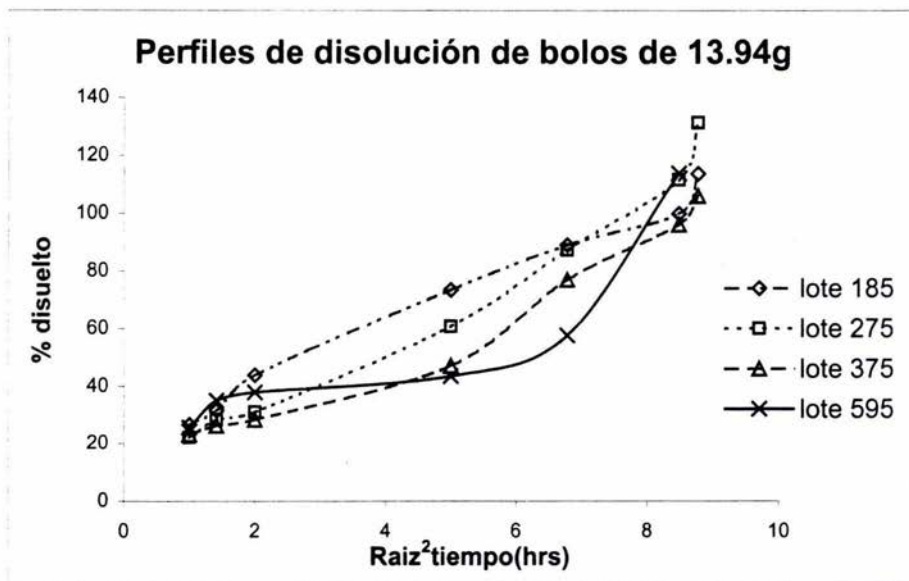


Figura 74 Se muestra los perfiles de disolución de los diferentes lotes de bolos de sulfametazina sódica.

Los resultados obtenidos de los perfiles de disolución se les determino la Estadística de la Regresión, Análisis de varianza así como Análisis de los residuales.

Los cuales se pueden observar en el Anexo 34.

A continuación se muestran alguno de los valores obtenidos en la tabla 11.

Numero de Lote	R ²	Error típico	Probabilidad del modelo	Limite Inferior de confianza al 95% de la pendiente	Limite Superior de confianza al 95% de la pendiente	Intervalo de la pendiente al 95 %
185	0.98636	4.42169	0.99999	8.87537	11.65070	2.77532
275	0.96397	9.04321	0.99992	12.28906	19.31253	7.02347
375	0.96388	7.27125	0.99991	9.86487	15.51214	.564727
595	0.92342	9.86844	0.99774	8.80513	20.53460	11.72947

Tabla 11 Se muestra los resultados del análisis de regresión para los perfiles de disolución de los cuatro lotes que se encuentran delimitando el dominio de estudios de las condiciones de operación del proceso de fabricación de los bolos.

Los resultados que se muestran en la tabla 11 se encuentran representados gráficamente en la figura 74 en los cuales se observa los intervalos de la pendiente de disolución al 95%.

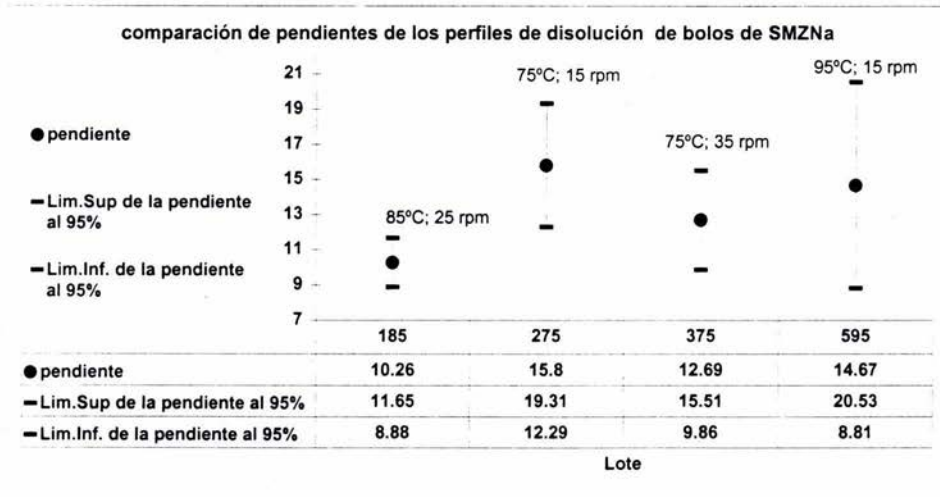


Figura 75 Se muestra los intervalos de la pendiente de disolución.

En la tabla 11 se observa que el perfil de disolución del lote 185 presenta una R^2 mayor así como el error típico mas pequeño y en la figura 75 ese mismo lote presenta un intervalo de estimación de la pendiente más pequeño, es decir que las condiciones de fabricación de dicho lote nos permiten minimizar la variabilidad de la disolución de los bolos de sulfametazina sódica por lo tanto dichas condiciones de operación se consideran como las optimas.

La pendiente de los perfiles de disolución de los bolos en cuestión y la densidad consolidada de los granulados de dichos bolos, se relacionaron con las áreas bajo la curva de los perfiles plasmáticos correspondientes, encontrándose un modelo de regresión que explica el 98.86% de la variabilidad de los perfiles plasmáticos. En consecuencia se infirió que sí controlamos la densidad compactada de los granulados y los perfiles de disolución de los bolos podemos controlar el comportamiento in vivo del producto fabricado y así podemos establecer la correlación in Vitro - in Vivo de nuestro producto en cuestión. Estimando con esto que podemos controlar la biodisponibilidad de los bolos de sulfametazina sódica. A continuación se muestra el modelo de regresión para el área bajo la curva de los perfiles plasmáticos de sulfametazina (ABC_{plasma}):

$$ABC_{plasma} = 1.92 \cdot 10^6 + 7751 \cdot \text{Pendiente de disolución} - 172 \cdot 10^4 \cdot \text{Densidad Compactada}$$

$$R^2 = 98.86 \%$$
$$R^2 \text{ ajustada} = 97.72 \%$$

Análisis de Regresión Múltiple.

Fuente De variación	g.l.	Suma de cuadrados	Cuadrado medio	F _{calculada}	P (nivel de significancia)
Model	2	6.58E7	3.29E7	86.83	0.0114
Error	2	7.71E7	3.85E7		
Total	4	6.66E7			

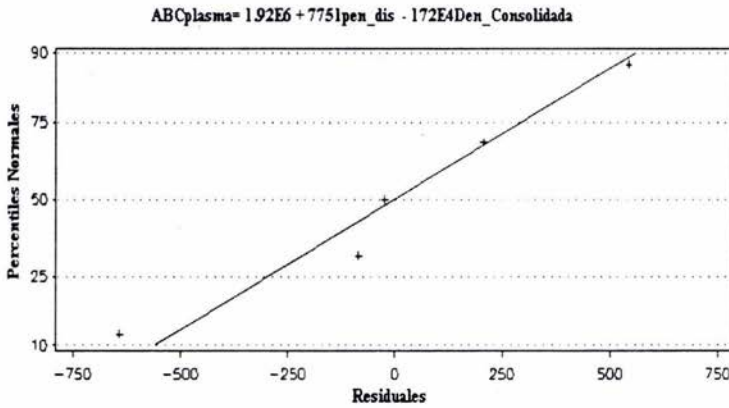


Figura 76. Percentiles normales contra residuales (valor experimental de ABC_{plasma} menos el valor estimado de ABC_{plasma}). Las estimaciones del ABC_{plasma} se realizaron con el modelo indicado en la grafica.

A continuación se muestran la relación de las variables considerados en el análisis del ABC_{plasma} .

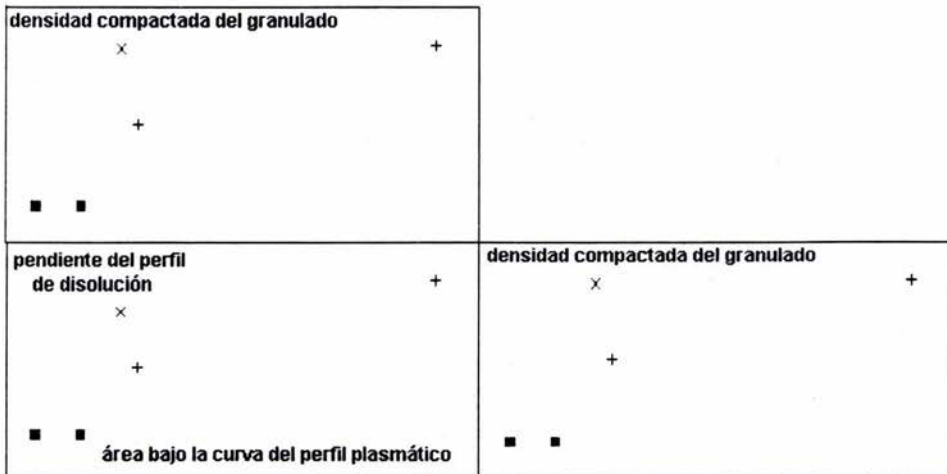


Figura 77 Nos da las condiciones que se ven relacionadas . Donde las del signo de mas son a 75°C, los cuadros son a 85°C y las cruces son a 95°C.

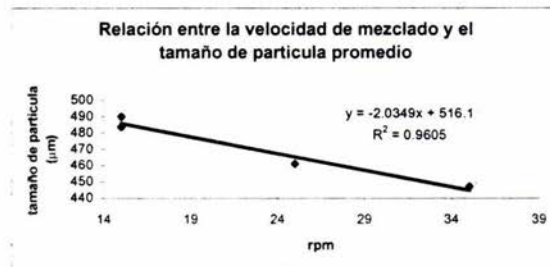
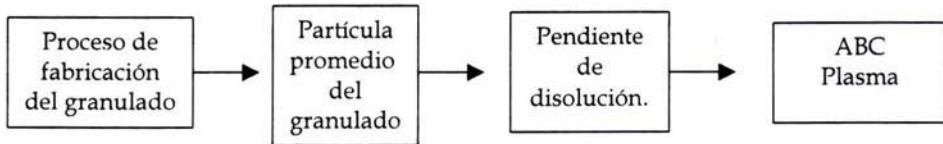
$$ABC_{plasma} = 1.92E6 + 7751Pend_dis - 172E4Dens_Compactada Gra$$



Figura 78 Se muestra como varía el ABC_{plasma} en función de la pendiente del perfil de disolución de los bolos, y de la densidad consolidada del granulado. Los valores que se encuentran en el interior de la gráfica, representan los valores del ABC_{plasma} estimados con el modelo de regresión determinado.

En la figura 78 nos muestra que si se conoce la densidad consolidada del granulado se puede predecir las pendientes en los perfiles de disolución.

Con los parámetros considerados en este estudio se hace una relación en donde:



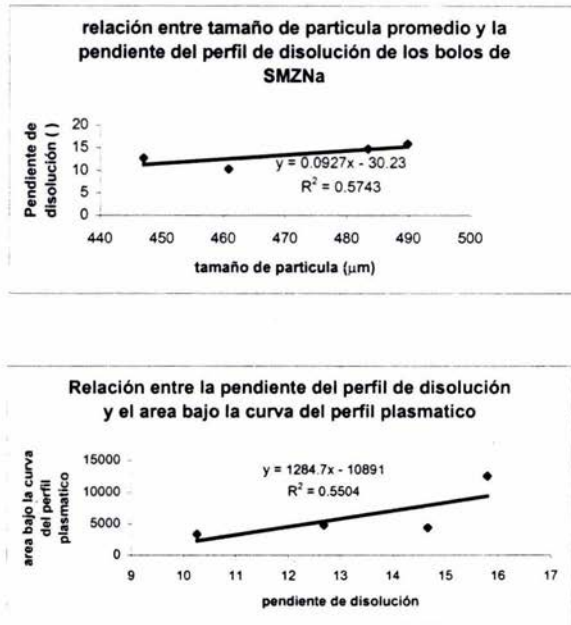


Figura 79 Relación entre cada variable considerada en el análisis del ABC_{plasma}

En la figura 79 se puede observar como se relacionan las características del proceso de fabricación de los bolos (velocidad de mezclado, tamaño promedio de partícula del granulado y pendiente de disolución de los bolos) con el Área bajo la curva de plasma.

Se encontró que tamaños de partícula inferior a 250 µm modifica significativamente el flujo del granulado provocando cambios importantes en el desempeño del proceso de compresión.

CONCLUSIONES

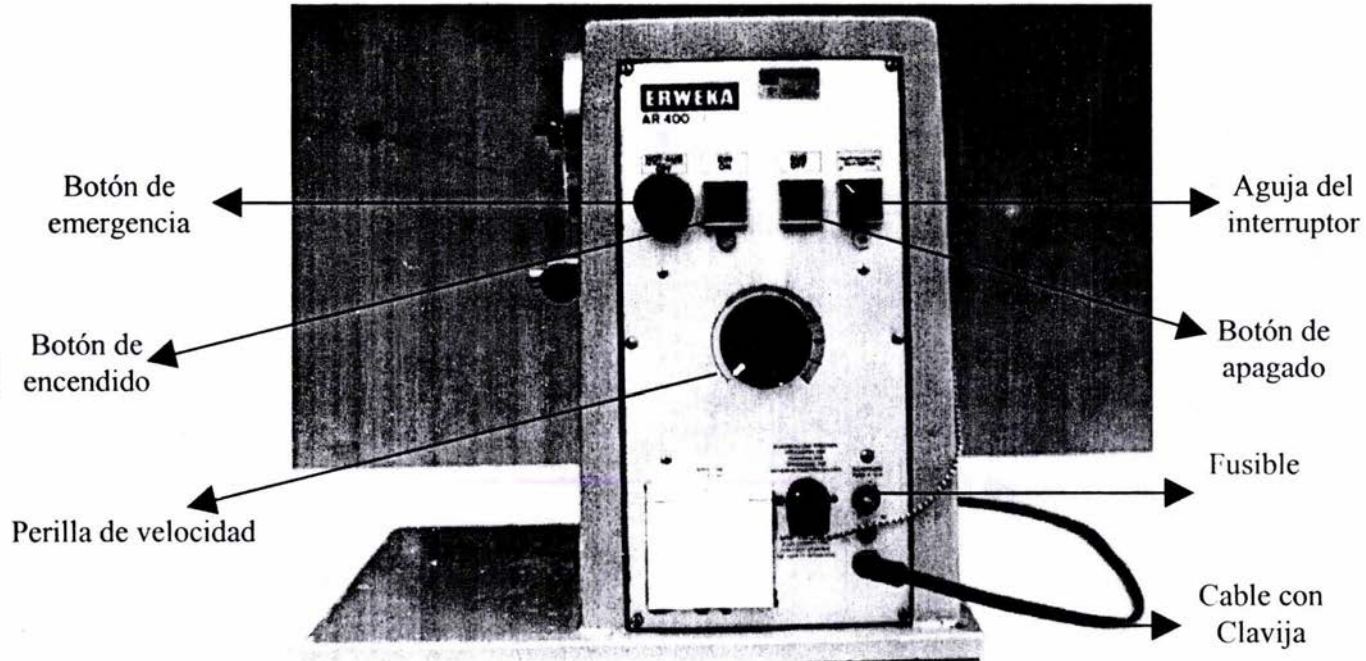
En el presente trabajo se realizó la calificación de instalación, de operación y de desempeño de los equipos involucrados en el proceso de manufactura de bolos de liberación controlada de sulfametazina sódica para el tratamiento de la coccidiosis en cabras y borregos, como resultado del presente trabajo se elaboraron todos los procedimientos normalizados de operación de cada equipo e instrumento involucrado en el proceso de fabricación.

Además el estudio nos permitió realizar la optimización y validación prospectiva del proceso de fabricación de dichos bolos. Las condiciones óptimas del proceso definidas son :

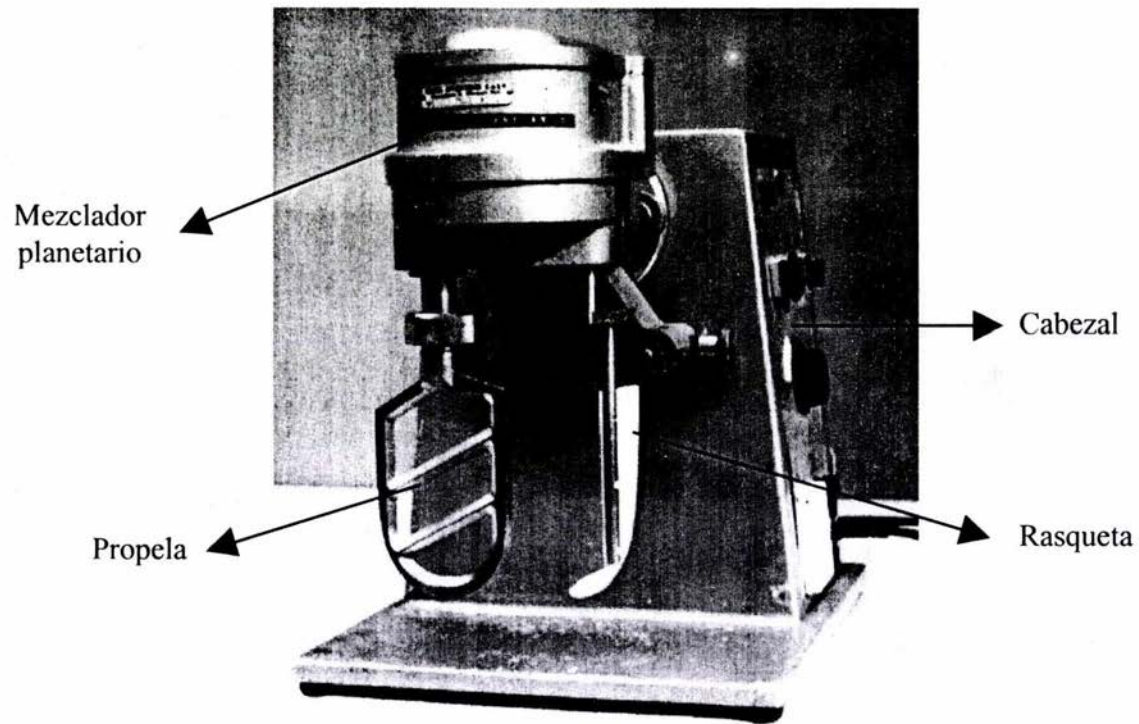
- Temperatura fusión de la cutina de 85°C.
- Velocidad de mezclado de 25 rpm
- Tamaños de partícula entre 250 y 840 micras.
- Fuerza de compresión de 3 toneladas.

Estas condiciones permiten minimizar la variabilidad de las características del granulado y de los bolos logrando con dichas condiciones un proceso reproducible y robusto.

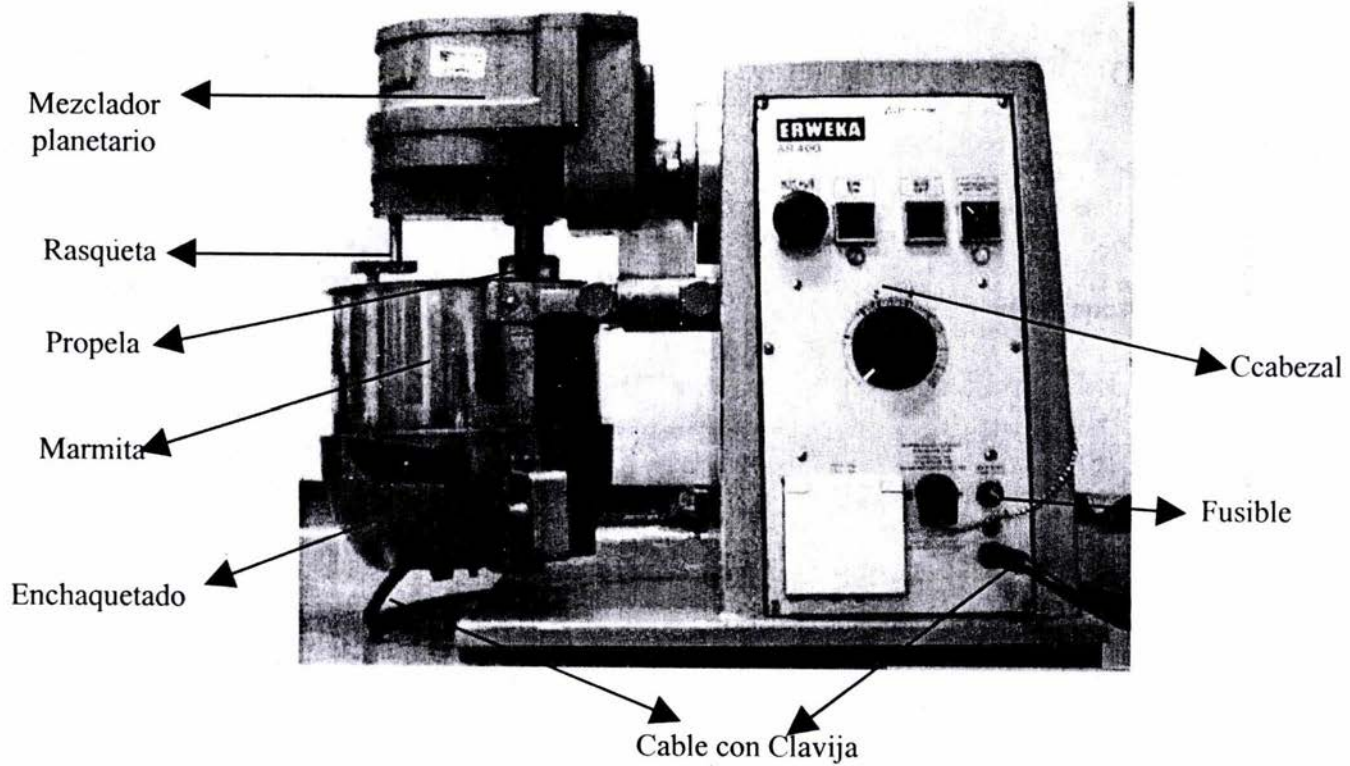
También se determinó que el tamaño de partícula del granulado es un factor crítico del proceso, ya que afecta las propiedades de flujo del granulado provocando diferencias significativas tanto en la velocidad de disolución como en el área bajo la curva de los perfiles plasmáticos de sulfametazina. Por lo tanto se demostró que para controlar el tamaño de partícula del granulado se debe de mantener fija la temperatura de fusión del agente aglutinante durante el proceso de fabricación.



CABEZAL ERWEKA.



MEZCLADOR PLANETARIO

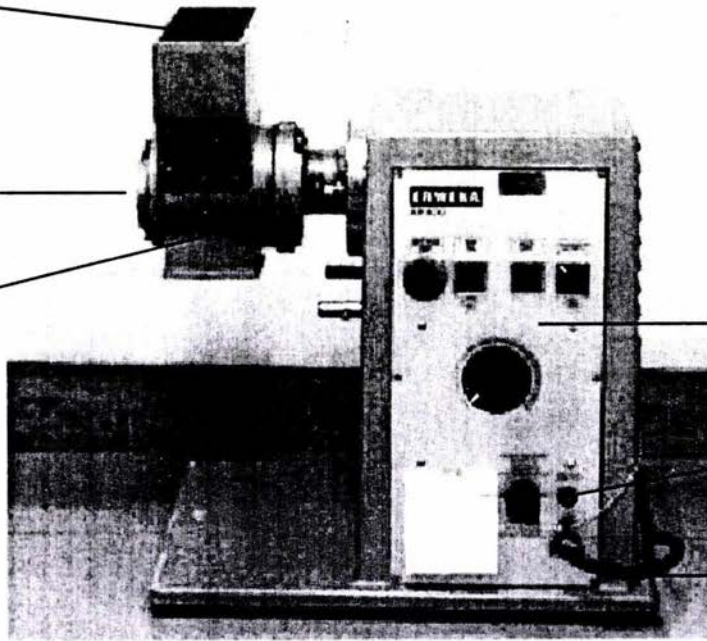


CANASTILLA ENCHAQUETADA

Tolva de alimentación

Engranajes del molino

Molino

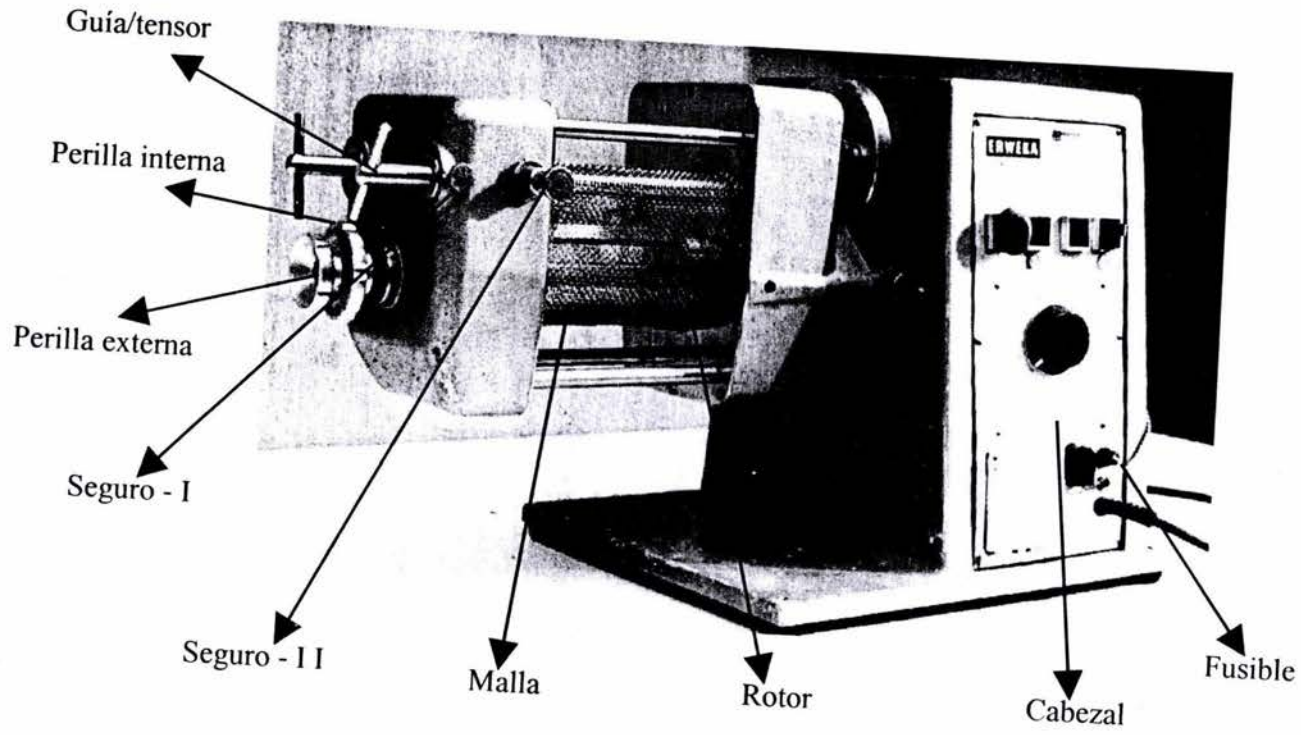


Cabezal

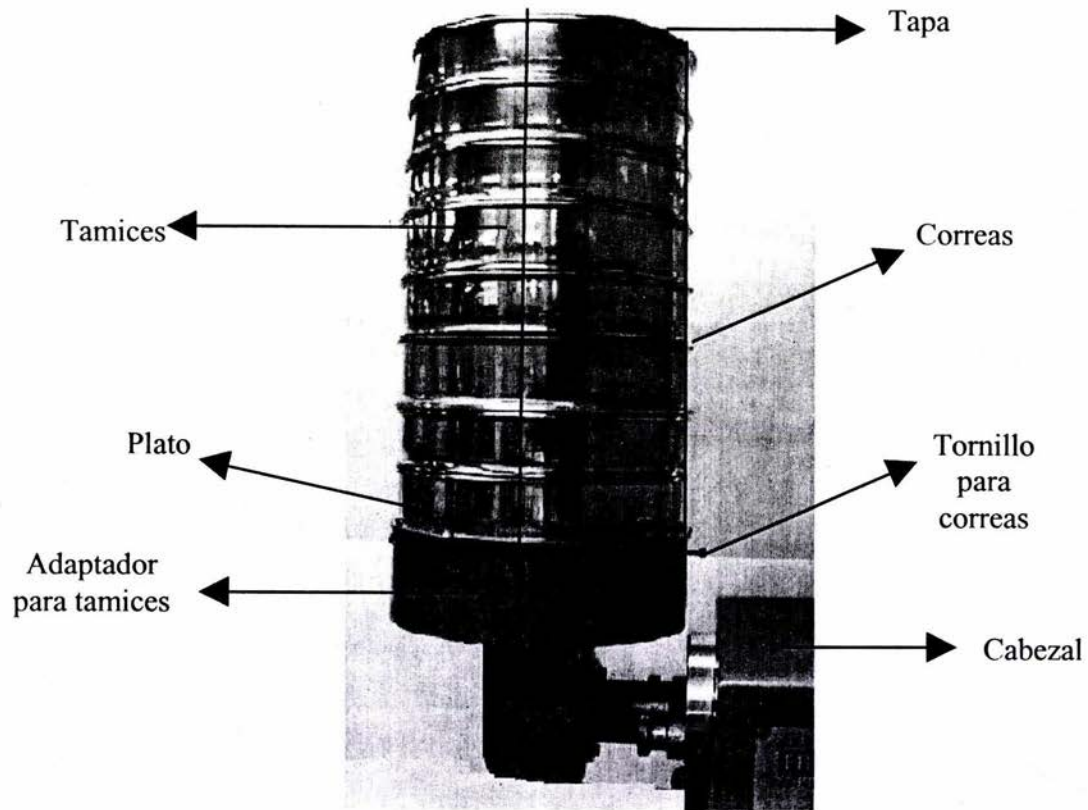
Fusible

Cable con Clavija

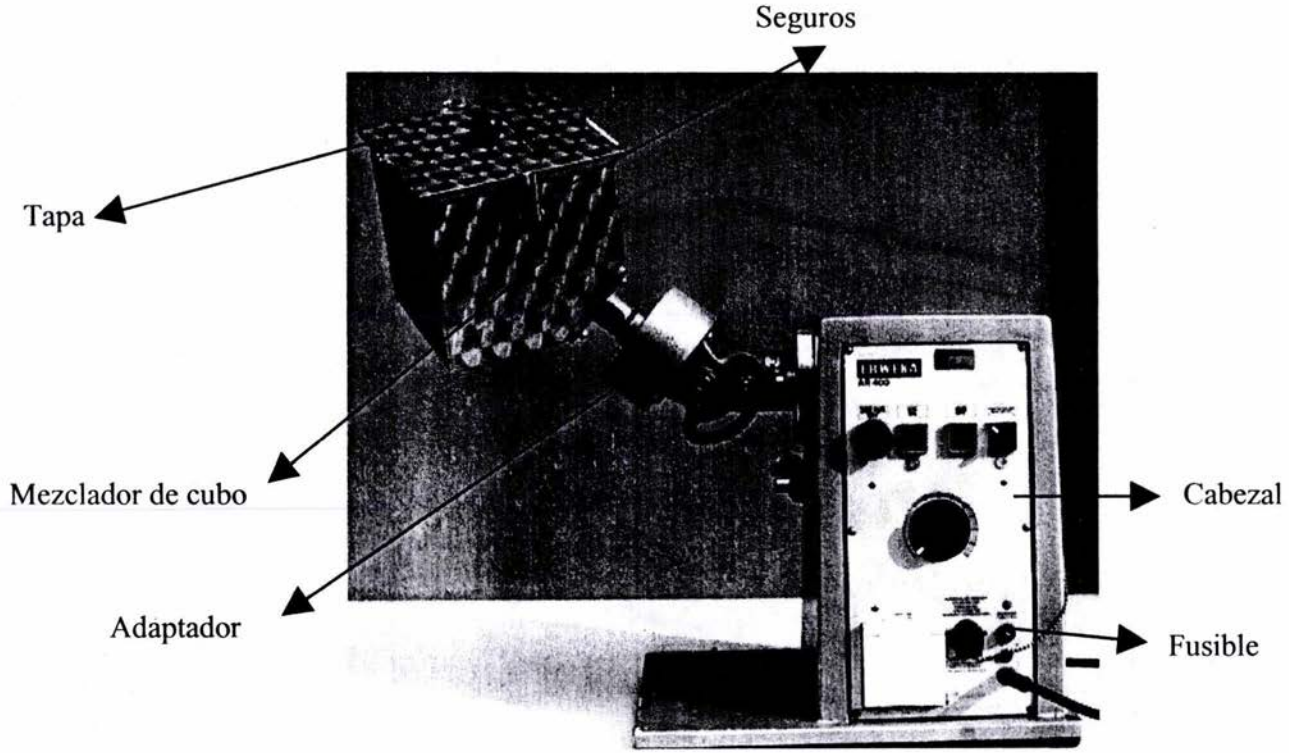
MOLINO PARA SOLIDOS



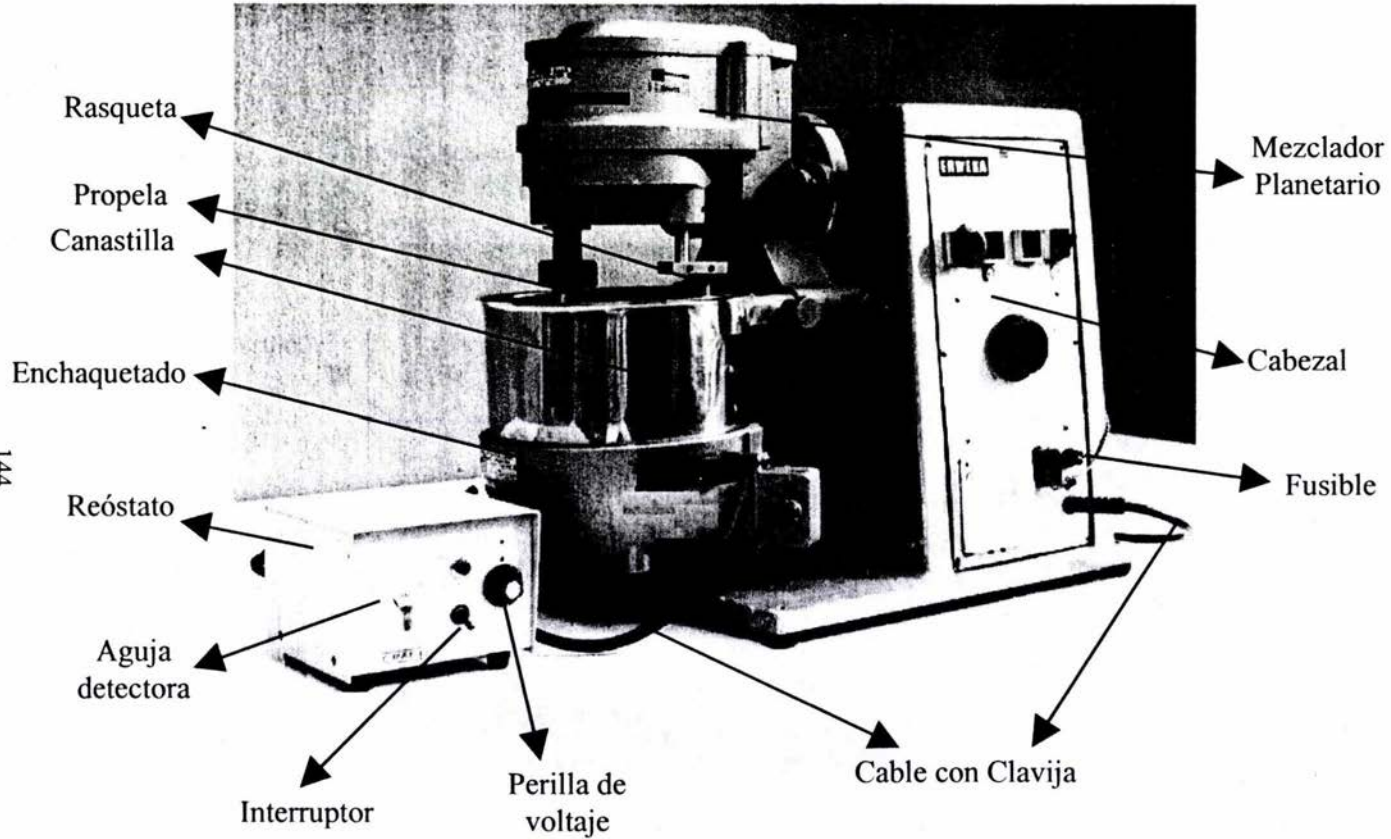
GRANULADOR PARA HÚMEDO



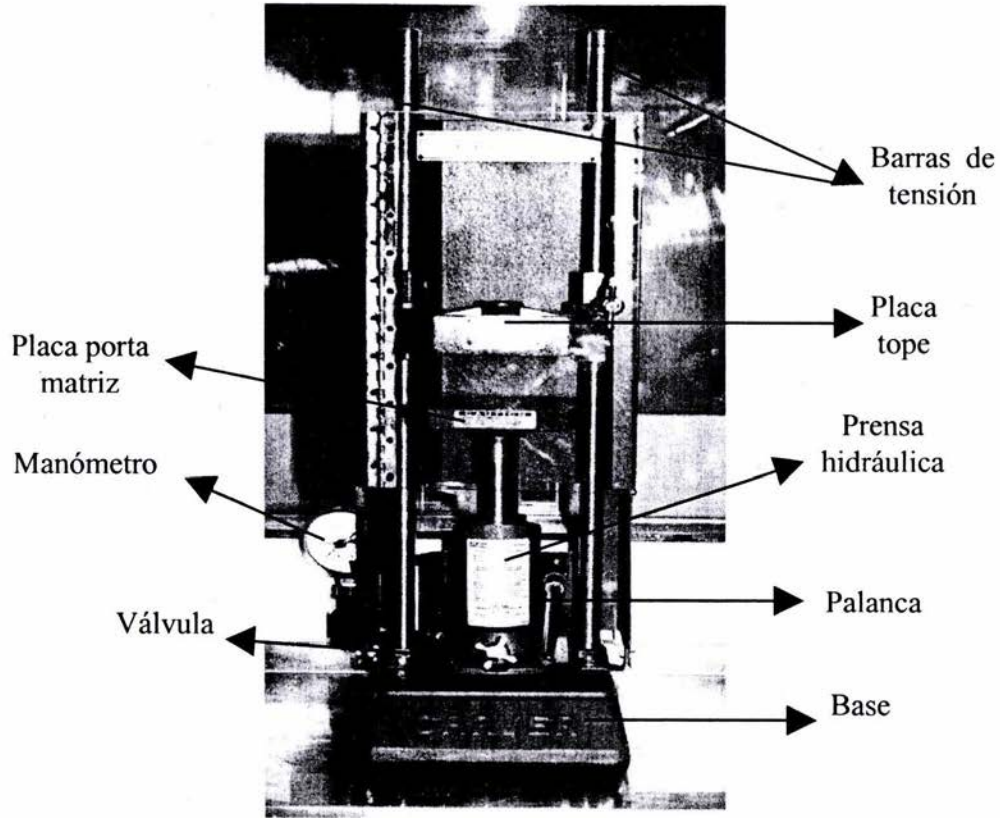
TAMICES



MEZCLADOR DE CUBO



EQUIPO PARA EL PROCESO DE FABRICACIÓN

**LA PRENSA CARVER**

ANEXO 10

Mallinckrodt Baker

A Subsidiary of Mallinckrodt Chemical, Inc.

Mallinckrodt Baker, S.A de C.V.
Plone 2, Frecc. Ind. Est. Nal.
Xalostoc, 55320 Edo. Méx, México.
Teléfono 5569-1100
Fax 5755-2978
Apdo Postal 75-595, Lindavista
97300México, D.F., México.

Diciembre 5, 2000

CERTIFICADO DE ANALISIS

Cliente: FES. Cuautitlan UNAM.
Producto: Hierro Reducido extra fino, polvo
Catálogo: 4348
Lote: B14244

Unidades.	Pruebas	Resultados
Apariencia	Pasa Prueba	
Olor	Pasa Prueba	
Identificación	Pasa Prueba	
Insoluble en Acido	< 1.25	%
Arsénico	< 3	ppm
Plomo	<10	ppm
Mercurio	<5	ppm
Ensayo	98.4	%
Mallaje USTD-352	96.0	%

Por este medio se certifica que los resultados arriba indicados son copia fiel del informe de análisis del lote indicado.

Atentamente



Ing. Jorge Martín del Campo Díaz
Gerente de Aseguramiento de Calidad



ASTROQUIM

ANEXO 11

ASTROQUIM, S.A. DE C.V.

PRODUCTOS QUIMICOS V FARWACEUTICOS

CALLE CHICHIMECAS No. 89 FRACC. CO. AZTECA
55120 ECATEPEC. EDO. DE MEXICO
TEL.: 5775 1331 5774-9747 5776-9492 5774-9582 5 775-5496
FAX: 5775-0589 5775-0700

CERTIFICADO DE ANALISIS

PRODUCTO:	SULFAMETAZINA SODICA
LOTE No:	0005041.319
FECHA DE FABRICACION:	MAYO DEL 2000
FECHA DE REANALISIS:	MAYO DEL 2003

DESCRIPTION	WHITE TO CREAMY WHITE CRYSTALS OR. POWDER ODOURLESS OR ALMOST ODOURLESS HIGROSCOPIC	WHITE CRYSTA LLINE POWDER ODOURLESS
IDENTIFICATION	I-R. REFERENCE SPECTRUM	COMPLTES
ALKALINITY	PH 10 % W/V SOL, 10-11	10.83
MELTING POINT		COMPLIES
COLOUR AND CLARITY	33.3 % W/V CLEAR AND NOT MORE INTENSELY COLOURED THAN Y4	COMPLIES
RELATED SUBST.	T.L.C. ETHANOL 13.5 M AMMONIA 9;1	NMT 0.5 %
HEAVY METALS	MAX. 20 PPM	COMPLIES
SULUBILITY	1 gr/2.5 ml WATER 1 gr/160 ml ETHANOL.	COMPLIES COMPLIES
LOSS ON DRYTNG	2 HRS. AT 105°C MAX. 2 %	1.11 %
ASSAY	AMPERMETRIC TITRATION WITH SODIUM NITRITE 98-101 % CALCULATED ON DRIED BASIS	95.8 %

*ESTOS DATOS SON COPIA FIEL DEL PROPORCIONADO POR NUESTRO PROVEEDOR

I.Q.I. ELIZABETH G. CRUZ MORALES
CONTROL DE CALIDAD

ANEXO 12

cognis.

Cognis Mexicana, S.A. de C. V.
Calz. de la Viga SIN
Fracc. Los Laureles. Loc. Tulpetlac
55090 Ecatepec de Morelos, Edo. de México
Apdo. Postal 10-895 11000 México, D.F.

Certificado de Análisis

No. Cliente 407

CONJUNTO LAR DE MEXICO, S.A. DE C.V.

BOLIVAR NO. 540
ALAMOS
MEXICO, D.F.
C. P. 03400
No. FAX 55197874

Material / Denominación / Sector
HDV07S /RILANIT ESPECIAL / 65

Información de Documentos

Fecha Certif. / Modelo, tipo, versión
23.06.2000 / HDV07S, 2004, 1
Orden de compra / Fecha
20032
Posición de entrega / Fecha
81239679 000010 / 26.06.2000
Posición de orden Vta./Fecha
1136469 000050 / 30.05.2000
*** Impresión de prueba ***

Notas:

Lote 732040 Pos. Lote 000010
Presentación SC 20
Ltinsp. 2004004752del 19.06.2000

Características	Límite inf.	Límite sup.	Val	Uni
Aspecto Escamas de blanco a lig. Crema	-	-	O.K.	-
Olor corresponde al Std.	-	-	O.K.	-
Índice de Hidroxilo Hervir 60 min.	154.00	162.00	156.60	MG/G
Índice de Iodo	0.00	5.00	4.23	CTG/G
Índice de Saponificación	176.00	182.00	179.80	MG/G
Punto de fusión	75.00	78.00	75.00	°C

*** Fin ***

Elaboró:

Quím. José Carlos Ramírez Reyes

Estos datos son resultados de nuestro control de calidad. No eximen al comprador que efectúe su propio control de calidad de entrada, y no tienen el poder de asegurar determinadas propiedades o aptitudes del producto para una utilización concreta.

ANEXO 13



Certificado de Análisis

MATERIA PRIMA: **ESTEARATO DE MAGNESIO**

CLAVE: 362400

LOTE: OKP1142

PROVEEDOR: MERCK MEXICO

CANTIDAD: 20.00 Kg

LOTE PROVEEDOR: K27655776

ENVASE: 1

FECHA DE ENTRADA: 01 - NOV - 2000

FACTURA: 22110

No. DE ANALISIS: 00426

DETERMINACIONES	RESULTADOS OBTENIDOS	ESPECIFICACIONES
DESCRIPCION	CORRECTO	POLVO BLANCO, LIGERO, FINO, INODORO O CON LIGERO OLOR A ACIDO ESTEARICO, UNTUOSO AL TACTO Y SE ADHERE A LA PIEL.
SOLUBILIDAD	CORRECTO	CASI INSOLUBLE EN AGUA, ALCOHOL Y ETHER.
IDENTIFICACION	CORRECTO	SE FORMA UN PRECIPITADO BLANCO CRISTALINO, INSOLUBLE EN SOLUCION 6N DE NH ₄ OH
a)	53°C	PUNTO DE CONGELACION NO MENOR A 52°C
b)	55°C	TEMPERATURA DE SOLIDIFICACION DE LOS ACIDOS GRASOS NO MENOR A 54°C
PERDIDA POR SECADO	3.28%/a	NO MAS DEL 4
Ph	6.78	ENTIRE 6.2 Y 7.4
INDICE DE ACIDEZ DE LOS ACIDOS GRASOS	196	ENTIRE 195 Y 210
PLOMO	CORRECTO	EL COLOR DE LA SOLUCION DE LA MUESTRA NO ES MAS INTENSO QUE EL DE LA SOLUCION CONTROL.
CLORUROS	MENDS DE 250 m	NO MAS DE 250 ppm
SULFATOS	MENDS DE 250 pm	NO MAS DE 250 ppm
ESTEARATO DE ZINC	MENDS DE 0.5 5	NO MAS DE 0.5 %
VALORACION	7.66%	ENTIRE 6.8 % Y 8.0 % DE M O s.b.s.
LIMITES MICROBIANOS	MENDS DE 1000 UFC / g	NO MAS DE 1000 UFC / g
MESOFILICOS AEROBIOS	NEGATIVO	NEGATIVO
E. COLI		

DICTAMEN: _____
 FECHA: 13 - NOV - 2000

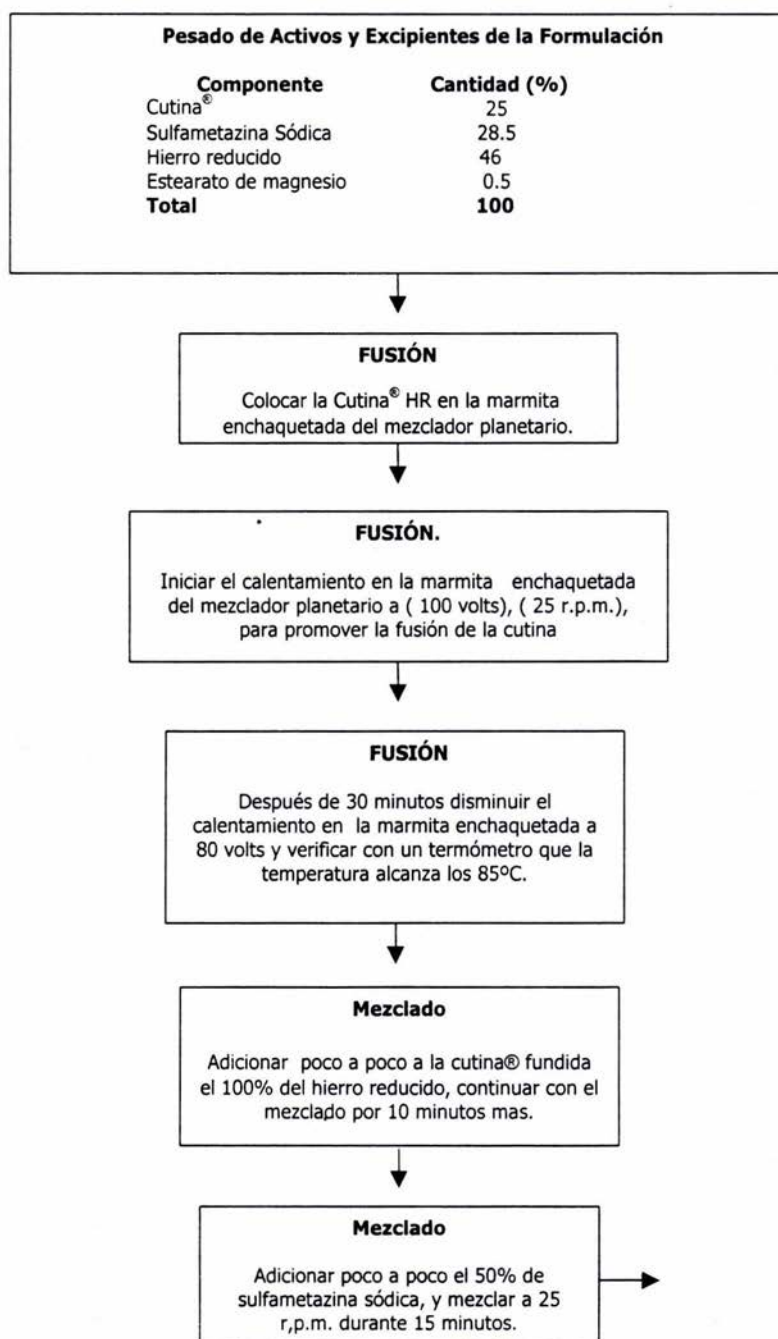
REVISADO POR: EDNA BARRERA D.
 ESPECIFICACION: 362400 - P01

ANALIZO: JULIO MENDOZA V.
 LIBRETA: 2 PAG: 031

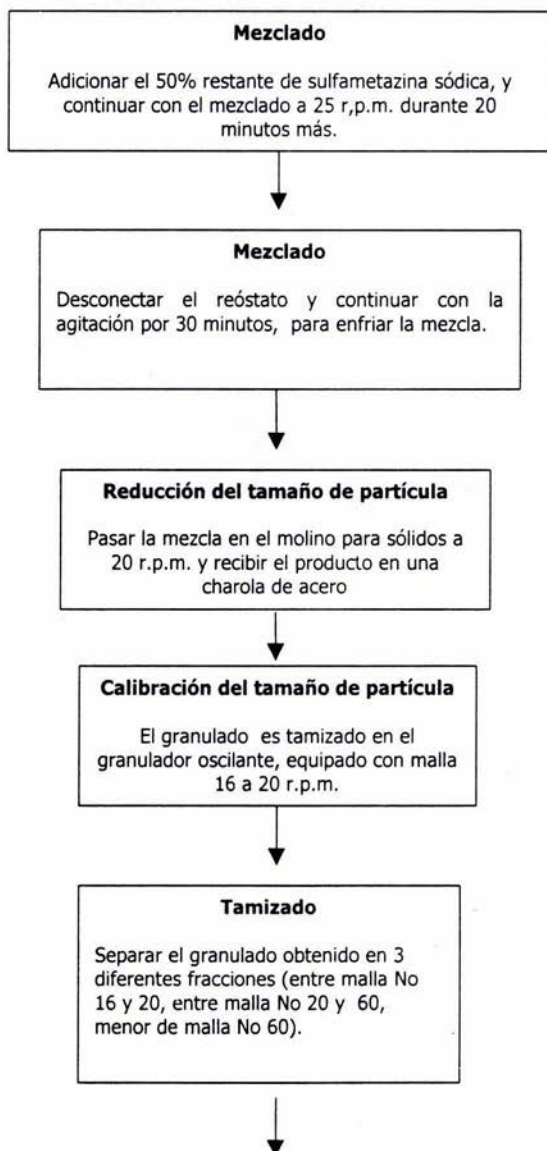
Vo. Bo. CONTROL DE CALIDAD: _____

ANEXO 14

V. DIAGRAMA DE FLUJO BOLOS DE 3g.



ANEXO 14 (continuación)



ANEXO 14 (continuación)

Mezclado

Se adicionan el 0.5% de la formulación de Estearato de magnesio, al granulado obtenido anteriormente. Se continúa con la operación, 5 minutos, 25 r.p.m. en el mezclador de cubo.



Compresión

Pesar 3.000 g de la mezcla anterior y colocarlos dentro de la matriz.

Comprimir a ___ toneladas por 5 segundos utilizando la prensa Carver®.

ANEXO 15 (continuación)

 FES- CUAUTITLAN UNAM	LEM- FARMACIA		Pág. 2	De. 5
	BOLOS DE SULFAMETAZINA SODICA		CÓDIGO:	
	ELABORADO POR:		REVISADO POR:	
	JHRG <small>INICIALES</small>	<u>08/01/01</u> <small> día mes año</small>	EAG, RLA, JJDE <small>INICIALES</small>	<u>20/01/01</u> <small> día mes año</small>
PROCEDIMIENTO DE FABRICACIÓN				LOTE: <u>3G75</u>

-Verificar que el material utilizado este limpio y seco

1. Malla No. 16 de acero inoxidable
2. Vasos de precipitados de vidrio de 2000 ml
3. Vasos de precipitados de vidrio de 50 ml
4. Bolsas de polietileno para 4 Kg
5. Bolsas de polietileno para 1 Kg.
6. Cucharones de plástico
7. Charola de acero inoxidable

Hora de inicio: : 10:35 Hora de Termino: 11:00 Realizado: JHRG Verificado: JJRJ Fecha: 22-05-01

III. AREA DE TRABAJO

1. Verifique que el área de trabajo este limpia.
2. Verificar que no haya mas de un lote en el área
3. Verifique que presente identificación el área y equipo con la clave, nombre y No. De lote del producto a fabricar
4. Verificar que el área de trabajo se encuentre a condiciones normales (no exceda mas de 30°C de temperatura y no más del 50% de humedad relativa)

Hora de inicio: : 11:00 Hora de Termino: 11:30 Realizado: JHRG Verificado: JJRJ Fecha: 22-05-01

IV. PRECAUCIONES

Almacenar en condiciones adecuadas de temperatura y humedad.

ANEXO 15 (continuación)

 FES- CUAUTILAN UNAM	LEM- FARMACIA		Pág. 3 De. 5
	BOLOS DE SULFAMETAZINA SODICA		CODIGO:
	ELABORADO POR:	REVISADO POR:	APROBADO POR:
	JHRG <u>08/01/01</u> <small>INICIALES</small> <small> día/mes/año</small>	EAG, RLA, JJDE <u>20/01/01</u> <small>INICIALES</small> <small> día/mes/año</small>	 <small>INICIALES</small> <small> día/mes/año</small>
PROCEDIMIENTO DE FABRICACIÓN			LOTE: <u>3G75</u>

V. DIAGRAMA DE FLUJO

Ver ANEXO 14.

VI. FORMULA BASE

Función	Componentes del bolo	Numero de Lote.	Cantidad (%)	Cantidad por bolo (g)	Cantidad teórica por lote (g)	Cantidad real por lote (g)
Activo	- Sulfametazina sódica	0005041.319	28.5	0.855	1282.5	1283.0
Excipiente	- Cutina® HR	732040	25.0	0.750	1125.0	1125.0
Excipiente	- Hierro reducido	B14244	46.0	1.380	2070.0	2070.0
Excipiente	- Estearato de magnesio	OKP1142	0.5	0.015	22.5	22.4
	- Total	-----	100.0	3.000	4500.0	4500.4

Hora de inicio : 11:30 Hora de Termino: 12:15 Realizado: JHRG Verificado: JJRJ Fecha: 22-05-01

PROCEDIMIENTO	Hora inicio	Hora Fin	Realizo	Verifico	Fecha
1. Pesar la cutina® HR en un vaso de precipitado de vidrio de 2000 mililitros. Cantidad teórica: 1125 g Cantidad real: <u>1125</u> g	11:40	11:45	JHRG	JJRJ	22-05-01
2. Pesar la sulfametazina sódica en un vaso de precipitado de vidrio de 2000 mililitros. (Considerando la pureza al 100%) Cantidad teórica: 1283.0 g Cantidad real: <u>1283.0</u> g	11:48	11:50	JHRG	JJRJ	22-05-01
3. Pesar el hierro reducido en un vaso de precipitado de vidrio de 1000 mililitros. Cantidad teórica: 2070 g Cantidad real: <u>2070</u> g	11:53	12:03	JHRG	JJRJ	22-05-01
4. Colocar la cutina® HR en la marmita del mezclador planetario.	12:30	12:31	JHRG	JJRJ	22-05-01
5. Iniciar el calentamiento en la marmita del mezclador planetario a (100 volts), (25 r.p.m.), para promover la fusión de la cutina Voltaje real: <u>100</u> volts. Vel. mezclado real: <u>25</u> r.p.m.	12:31	NA	JHRG	JJRJ	22-05-01

ANEXO 15 (continuación)

 FES- CUAUTITLAN UNAM	LEM- FARMACIA		Pág. 4 De. 5
	BOLOS DE SULFAMETAZINA SODICA		CÓDIGO:
	EN VIGOR: VERSIÓN: SUSTITUYE: PROX. REV:		
	ELABORADO POR:	REVISADO POR:	APROBADO POR:
JHRG 08/01/01 <small>INICIALES día/mes/año</small>	EAG, RLA, JJDE 20/01/01 <small>INICIALES día/mes/año</small>	<small>INICIALES día/mes/año</small>	
PROCEDIMIENTO DE FABRICACIÓN			LOTE: <u>3G75</u>

PROCEDIMIENTO	Hora inicio	Hora Fin	Realizo	Verifico	Fecha
6. Después de 30 minutos se disminuye el calentamiento en marmita del mezclador planetario a 85 volts y verificar con un termómetro que la temperatura alcanza los 85°C, el rango debe mantenerse entre los 80-90°C. Tiempo real: <u>30</u> min. Voltaje real: <u>80</u> volts. Temperatura real: <u>75</u> °C.	13:01	NA	JHRG	JJRJ	22-05-01
7. Detener el mezclador planetario, adicionar poco a poco a la cutina fundida el 100% del hierro reducido, continuar con el mezclado por 10 minutos más. Tiempo real: <u>9</u> min.	13:10	13:21	JHRG	JJRJ	22-05-01
8. Detener el mezclador y adicionar poco a poco el 50% de sulfametazina sódica, y mezclar a 25 r.p.m. por 5 minutos. Vel. mezclado real: <u>25</u> r.p.m. Tiempo real: <u>5</u> min.	13:21	13:26	JHRG	JJRJ	22-05-01
9. Detener el mezclador y adicionar el 50% restante de sulfametazina sódica, y continuar con el mezclado a 25 r.p.m. por 20 minutos más. Vel. mezclado real: <u>25</u> r.p.m. Tiempo real: <u>20</u> min.	13:26	13:46	JHRG	JJRJ	22-05-01
10. Pasado el tiempo desconectar el reóstato dejar enfriar a temperatura ambiente (45°C) con agitación constante. Temperatura real: <u>44</u> °C. Vel. mezclado real: <u>25</u> r.p.m.	13:48	14:28	JHRG	JJRJ	22-05-01
11. Granular con el molino para sólidos a 20 r.p.m. y recibir el producto en una charola de acero inoxidable. Vel. del molino real: <u>20</u> r.p.m.	14:35	14:45	JHRG	JJRJ	22-05-01
12. Calibrar el producto en un granulador oscilante con una malla numero No.16 a 20 r.p.m. y recibir el producto en una charola de acero inoxidable. Vel. del granulador real: <u>25</u> r.p.m.	14:50	15:10	JHRG	JJRJ	22-05-01
13. Separar el granulado obtenido en 3 diferentes tamaños de partícula (entre malla No 16 y 20, entre malla No 20 y 60, menor de malla No 60).	9:10	14:30	JHRG	JJRJ	23-05-01
14. Colocar la fracción del granulado (entre malla No 16 y 20) en una bolsa de plástico y pesar. Peso real : <u>739</u> Kg	9:00	9:06	JHRG	JJRJ	24-05-01
15. Colocar la fracción del granulado (entre malla No 20 y 60) en una bolsa de plástico y pesar. Peso real : <u>2530</u> Kg	9:10	9:15	JHRG	JJRJ	24-05-01

ANEXO 15 (continuación)

 FES- CUAUTILAN UNAM	LEM- FARMACIA		Pág. 5	De. 5
	BOLOS DE SULFAMETAZINA SODICA		CODIGO:	
	ELABORADO POR:	REVISADO POR:	APROBADO POR:	
JHRG <small>INICIALES</small>	08/01/01 <small>dia mes año</small>	EAG, RLA, JJDE <small>INICIALES</small>	20/01/01 <small>dia mes año</small>	<small>INICIALES</small> <small>dia mes año</small>
PROCEDIMIENTO DE FABRICACIÓN				LOTE: <u>3G75</u>

PROCEDIMIENTO	Hora Inicio	Hora Fin	Realizo	Verifico	Fecha
16. Colocar la fracción del granulado (menor de malla No 60) en una bolsa de plástico y pesar. Peso real : <u>1209</u> Kg	9:20	9:26	JHRG	JJRJ	24-05-01
17. Pesar el estearato de magnesio en un vaso de precipitado sin graduación de 50 mililitros para la fracción entre malla No 16 y 20. Cantidad teórica: 0.5% de la formulación Cantidad real : <u>3.7</u> g	9:40	9:45	JHRG	JJRJ	24-05-01
18. Pesar el estearato de magnesio en un vaso de precipitado sin graduación de 50 mililitros para la fracción entre malla No 20 y 60. Cantidad teórica: 0.5% de la formulación Cantidad real : <u>12.6</u> g	9:46	9:50	JHRG	JJRJ	24-05-01
19. Pesar el estearato de magnesio en un vaso de precipitado sin graduación de 50 mililitros para la fracción menor de malla No 60. Cantidad teórica: 0.5% de la formulación Cantidad real : <u>6.0</u> g	10:00	10:05	JHRG	JJRJ	24-05-01
20. Mezclar la fracción del granulado entre malla No 16 y 20 con la cantidad de estearato de magnesio que le corresponda en un mezclador de cubo a 25 r.p.m. por 5 minutos. Vel. Mezclado real: <u>25</u> r.p.m. Tiempo real: <u>5</u> min.	10:10	10:15	JHRG	JJRJ	24-05-01
21. Mezclar la fracción del granulado entre malla No 20 y 60 con la cantidad de estearato de magnesio que le corresponda en un mezclador de cubo a 25 r.p.m. por 5 minutos. Vel. Mezclado real: <u>25</u> r.p.m. Tiempo real: <u>5</u> min.	10:30	10:35	JHRG	JJRJ	24-05-01
22. Mezclar la fracción del granulado menor de malla No 60 con la cantidad de estearato de magnesio que le corresponda en un mezclador de cubo a 25 r.p.m. por 5 minutos Vel. Mezclado real: <u>25</u> r.p.m. Tiempo real: <u>5</u> min.	11:10	11:15	JHRG	JJRJ	24-05-01
23. Pesar 3.00 g de la mezcla. Cantidad real: <u>**</u> g	NA	NA	NA	NA	NA
24. Colocar la mezcla dentro de la matriz.	NA	NA	NA	NA	NA
25. Comprimir a 3 toneladas por 5 segundos Fuerza real: <u>***</u> Toneladas.	NA	NA	NA	NA	NA

NA No aplica

** La cantidad real cambia de bolo a bolo ya que se realizan 80 por lote.

*** La fuerza de compresión cambia dependiendo del lote de fabricación.

ANEXO 16 (continuación)

 FES- CUAUTITLAN UNAM	LEM- FARMACIA		Pág. 2 De. 5	
	BOLOS DE SULFAMETAZINA SODICA		CÓDIGO:	
	ELABORADO POR:	EN VIGOR: VERSIÓN: SUSTITUYE: PROX. REV:	APROBADO POR:	
	<u>JHRG</u> <small>INICIALES</small> <u>08/01/01</u> <small> día mes año</small>	<u>EAG, RLA, JJDE</u> <small>INICIALES</small> <u>20/01/01</u> <small> día mes año</small>	<small>INICIALES</small> <small> día mes año</small>	
PROCEDIMIENTO DE FABRICACIÓN			LOTE: <u>3G85</u>	

-Verificar que el material utilizado este limpio y seco

1. Malla No. 16 de acero inoxidable
2. Vasos de precipitados de vidrio de 2000 ml
3. Vasos de precipitados de vidrio de 50 ml
4. Bolsas de polietileno para 4 Kg.
5. Bolsas de polietileno para 1 Kg.
6. Cucharones de plástico
7. Charola de acero inoxidable

Hora de inicio : 10:30 Hora de Termino: 11:05 Realizado: JHRG Verificado: JJRJ Fecha: 5-06-01

III. AREA DE TRABAJO

1. Verifique que el área de trabajo este limpia.
2. Verificar que no haya mas de un lote en el área
3. Verifique que presente identificación el área y equipo con la clave, nombre y No. De lote del producto a fabricar
4. Verificar que el área de trabajo se encuentre a condiciones normales (no exceda mas de 30°C de temperatura y no más del 50% de humedad relativa)

Hora de inicio : 11:20 Hora de Termino: 11:50 Realizado: JHRG Verificado: JJRJ Fecha: 5-06-01

IV. PRECAUCIONES

Almacenar en condiciones adecuadas de temperatura y humedad.

ANEXO 16 (continuación)

 FES- CUAUTITLAN UNAM	LEM- FARMACIA		Pág. 3 De. 5
	BOLOS DE SULFAMETAZINA SODICA		CÓDIGO:
	ELABORADO POR:	REVISADO POR:	APROBADO POR:
	<u>JHRG</u> <small>INICIALES</small>	<u>08/01/01</u> <small> día mes año</small>	<u>EAG, RIA, JJDE</u> <small>INICIALES</small>
PROCEDIMIENTO DE FABRICACIÓN			LOTE: <u>3G85</u>

V. DIAGRAMA DE FLUJO

Ver ANEXO 14.

VI. FORMULA BASE

Función	Componentes del bolo	Numero de Lote.	Cantidad (%)	Cantidad por bolo (g)	Cantidad teórica por lote (g)	Cantidad real por lote (g)
Activo	- Sulfametazina sódica	0005041.319	28.5	0.855	1282.5	1282.5
Excipiente	- Cutina® HR	732040	25.0	0.750	1125.0	1125.0
Excipiente	- Hierro reducido	B14244	46.0	1.380	2070.0	2071.0
Excipiente	- Estearato de magnesio	OKP1142	0.5	0.015	22.5*	22.9
	- Total	-----	100.0	3.000	4500.0	4501.4

Hora de inicio: : 12:00 Hora de Termino: 12:50 Realizado: JHRG Verificado: JJRJ Fecha: 5-06-01

PROCEDIMIENTO	Hora inicio	Hora Fin	Realizo	Verifico	Fecha
1. Pesar la cutina® HR en un vaso de precipitado de vidrio de 2000 mililitros. Cantidad teórica: 1125 g Cantidad real: <u>1125</u> g	12:20	12:23	JHRG	JJRJ	5-06-01
2. Pesar la sulfametazina sódica en un vaso de precipitado de vidrio de 2000 mililitros.(Considerando la pureza al 100%) Cantidad teórica: 1282.5 g Cantidad real: <u>1282.5</u> g	12:30	12:33	JHRG	JJRJ	5-06-01
3. Pesar el hierro reducido en un vaso de precipitado de vidrio de 1000 mililitros. Cantidad teórica: 2070 g Cantidad real: <u>2071</u> g	12:40	12:43	JHRG	JJRJ	5-06-01
4. Colocar la cutina® HR en la marmita del mezclador planetario.	13:20	13:21	JHRG	JJRJ	5-06-01
5. Inicia: el calentamiento en la marmita del mezclador planetario a (100 volts), (25 r.p.m.), para promover la fusión de la cutina Voltaje real: <u>100</u> volts. Vel. mezclado real: <u>25</u> r.p.m.	13:21	NA	JHRG	JJRJ	5-06-01

ANEXO 16 (continuación)

 FES- CUAUTITLAN UNAM	LEM- FARMACIA	
	BOLOS DE SULFAMETAZINA SODICA	
	Pág. 3	De. 5
	CODIGO:	
EN VIGOR: VERSIÓN: SUSTITUYE: PROX. REV:		
ELABORADO POR:	REVISADO POR:	APROBADO POR:
<u>JHRG</u> INICIALES <u>08/01/01</u> día mes año	<u>EAG, RLA, JJDE</u> INICIALES <u>20/01/01</u> día mes año	_____ INICIALES ____ día mes año
PROCEDIMIENTO DE FABRICACIÓN		LOTE: <u>3G85</u>

PROCEDIMIENTO	Hora inicio	Hora Fin	Realizo	Verifico	Fecha
6. Después de 30 minutos se disminuye el calentamiento en la marmita del mezclador planetario a 85 volts y verificar con un termómetro que la temperatura alcanza los 85°C, el rango debe mantenerse entre los 80-90°C. Tiempo real: <u>30</u> min. Voltaje real: <u>85</u> volts. Temperatura real: <u>85</u> °C.	12:51	NA	JHRG	JJRJ	5-06-01
7. Detener el mezclador planetario, adicionar poco a poco a la cutina fundida el 100% del hierro reducido, continuar con el mezclado por 10 minutos más. Tiempo real: <u>10</u> min.	13:01	13:11	JHRG	JJRJ	5-06-01
8. Detener el mezclador y adicionar poco a poco el 50% de sulfametazina sódica, y mezclar a 25 r.p.m. por 5 minutos. Vel. mezclado real: <u>25</u> r.p.m. Tiempo real: <u>5</u> min.	13:11	13:16	JHRG	JJRJ	5-06-01
9. Detener el mezclador y adicionar el 50% restante de sulfametazina sódica, y continuar con el mezclado a 25 r.p.m. por 20 minutos más. Vel. mezclado real: <u>25</u> r.p.m. Tiempo real: <u>21</u> min.	13:16	13:37	JHRG	JJRJ	5-06-01
10. Pasado el tiempo desconectar el reóstato dejar enfriar a temperatura ambiente (45°C) con agitación constante. Temperatura real: <u>45</u> °C. Vel. mezclado real: <u>25</u> r.p.m.	13:37	14:17	JHRG	JJRJ	5-06-01
11. Granular con el molino para sólidos a 20 r.p.m. y recibir el producto en una charola de acero inoxidable. Vel. del molino real: <u>20</u> r.p.m.	14:27	14:37	JHRG	JJRJ	5-06-01
12. Calibrar el producto en un granulador oscilante con una malla numero No.16 a 20 r.p.m. y recibir el producto en una charola de acero inoxidable. Vel. del granulador real: <u>25</u> r.p.m.	14:47	15:05	JHRG	JJRJ	5-06-01
13. Separar el granulado obtenido en 3 diferentes tamaños de partícula (entre malla No 16 y 20, entre malla No 20 y 60, menor de malla No 60).	9:00	14:50	JHRG	JJRJ	6-06-01
14. Colocar la fracción del granulado (entre malla No 16 y 20) en una bolsa de plástico y pesar. Peso real: <u>741</u> Kg	9:30	9:40	JHRG	JJRJ	7-06-01
15. Colocar la fracción del granulado (entre malla No 20 y 60) en una bolsa de plástico y pesar. Peso real: <u>2529</u> Kg	9:45	9:52	JHRG	JJRJ	7-06-01

 FES- CUAUTITLAN UNAM	LEM- FARMACIA		Pág. 3 De. 5
	BOLOS DE SULFAMETAZINA SODICA		CÓDIGO:
	ELABORADO POR:	EN VIGOR: VERSIÓN: SUSTITUYE: PROX. REV:	APROBADO POR:
JHRG INICIALES	<u>08/01/01</u> día mes año	EAG, RLA, JJDE INICIALES	<u>20/01/01</u> día mes año
PROCEDIMIENTO DE FABRICACIÓN		LOTE: <u>3G85</u>	

PROCEDIMIENTO	Hora Inicio	Hora Fin	Realizo	Verifico	Fecha
16. Colocar la fracción del granulado (menor de malla No 60) en una bolsa de plástico y pesar. Peso real: <u>1211</u> Kg	10:00	10:06	JHRG	JJRJ	7-06-01
17. Pesar el estearato de magnesio en un vaso de precipitado sin graduación de 50 mililitros para la fracción entre malla No 16 y 20. Cantidad teórica: 0.5% de la formulación Cantidad real: <u>3.705</u> g	10:15	10:17	JHRG	JJRJ	7-06-01
18. Pesar el estearato de magnesio en un vaso de precipitado sin graduación de 50 mililitros para la fracción entre malla No 20 y 60. Cantidad teórica: 0.5% de la formulación Cantidad real: <u>12.645</u> g	10:20	10:23	JHRG	JJRJ	7-06-01
19. Pesar el estearato de magnesio en un vaso de precipitado sin graduación de 50 mililitros para la fracción menor de malla No 60. Cantidad teórica: 0.5% de la formulación Cantidad real: <u>6.055</u> g	10:30	10:35	JHRG	JJRJ	7-05-01
20. Mezclar la fracción del granulado entre malla No 16 y 20 con la cantidad de estearato de magnesio que le corresponda en un mezclador de cubo a 25 r.p.m. por 5 minutos. Vel. mezclado real: <u>25</u> r.p.m. Tiempo real: <u>5</u> min.	10:40	10:45	JHRG	JJRJ	7-05-01
21. Mezclar la fracción del granulado entre malla No 20 y 60 con la cantidad de estearato de magnesio que le corresponda en un mezclador de cubo a 25 r.p.m. por 5 minutos. Vel. mezclado real: <u>25</u> r.p.m. Tiempo real: <u>5</u> min.	11:00	11:05	JHRG	JJRJ	7-05-01
22. Mezclar la fracción del granulado menor de malla No 60 con la cantidad de estearato de magnesio que le corresponda en un mezclador de cubo a 25 r.p.m. por 5 minutos Vel. mezclado real: <u>25</u> r.p.m. Tiempo real: <u>5</u> min.	11:30	11:35	JHRG	JJRJ	7-05-01
23. Pesar 3.00 g de la mezcla. Cantidad real: <u>**</u> g	NA	NA	NA	NA	NA
24. Colocar la mezcla dentro de la matriz.	NA	NA	NA	NA	NA
25. Comprimir a 3 toneladas por 5 segundos Fuerza real: <u>***</u> Toneladas.	NA	NA	NA	NA	NA

NA No aplica

** La cantidad real cambia de bolo a bolo ya que se realizan 80 por lote.

*** La fuerza de compresión cambia dependiendo del lote de fabricación.

ANEXO 17 (continuación)

 FES- CUAUTILAN UNAM	LEM- FARMACIA		Pág. 2	De. 5		
	BOLOS DE SULFAMETAZINA SODICA		CÓDIGO:			
	ELABORADO POR:		REVISADO POR:		APROBADO POR:	
	JHRG <small>INICIALES</small>	08/01/01 <small>di/mes/año</small>	EAG, RLA, JJDE <small>INICIALES</small>	20/01/01 <small>di/mes/año</small>	_____ <small>INICIALES</small>	_____ <small>di/mes/año</small>
PROCEDIMIENTO DE FABRICACIÓN				LOTE: <u>3G95</u>		

-Verificar que el material utilizado este limpio y seco

1. Malla No. 16 de acero inoxidable
2. Vasos de precipitados de vidrio de 2000 ml
3. Vasos de precipitados de vidrio de 50 ml
4. Bolsas de polietileno para 4 Kg
5. Bolsas de polietileno para 1 Kg.
6. Cucharones de plástico
7. Charola de acero inoxidable

Hora de inicio: : 10:30 Hora de Termino: 11:00 Realizado: JHRG Verificado: JJRJ Fecha: 15-06-01

III. AREA DE TRABAJO

1. Verifique que el área de trabajo este limpia.
2. Verificar que no haya mas de un lote en el área
3. Verifique que presente identificación el área y equipo con la clave, nombre y No. De lote del producto a fabricar
4. Verificar que el área de trabajo se encuentre a condiciones normales (no exceda mas de 30°C de temperatura y no más del 50% de humedad relativa)

Hora de inicio: : 11:00 Hora de Termino: 11:25 Realizado: JHRG Verificado: JJRJ Fecha: 15-06-01

IV. PRECAUCIONES

Almacenar en condiciones adecuadas de temperatura y humedad.

ANEXO 17 (continuación)

 FES- CUAUTILAN UNAM	LEM- FARMACIA		Pág. 3 De. 5	
	BOLOS DE SULFAMETAZINA SODICA		CÓDIGO:	
	ELABORADO POR:	EN VIGOR: VERSIÓN: SUSTITUYE: PROX. REV:	APROBADO POR:	
	JHRG <u>08/01/01</u> <small>INICIALES</small> <small> día mes año</small>	EAG, RLA, JJDE <u>20/01/01</u> <small>INICIALES</small> <small> día mes año</small>	<small>INICIALES</small> <small> día mes año</small>	
PROCEDIMIENTO DE FABRICACIÓN			LOTE: <u>3G95</u>	

V. DIAGRAMA DE FLUJO

Ver ANEXO 14.

VI. FORMULA BASE

Función	Componentes del bolo	Numero de Lote.	Cantidad (%)	Cantidad por bolo (g)	Cantidad teórica por lote (g)	Cantidad real por lote (g)
· Activo	- Sulfametazina sódica	0005041.319	28.5	0.855	1282.5	1283.0
Excipiente	- Cutina® HR	732040	25.0	0.750	1125.0	1126.0
Excipiente	- Hierro reducido	B14244	46.0	1.380	2070.0	2070.0
Excipiente	- Estearato de magnesio	OKP1142	0.5	0.015	22.5	22.9
	- Total	-----	100.0	3.000	4500.0	4501.9

Hora de inicio : 11:30 **Hora de Termino:** 12:40 **Realizado:** JHRG **Verificado:** JJRJ **Fecha:** 15-06-01

PROCEDIMIENTO	Hora inicio	Hora Fin	Realizo	Verifico	Fecha
1. Pesar la cutina® HR en un vaso de precipitado de vidrio de 2000 mililitros. Cantidad teórica: 1125 g Cantidad real: <u>1126</u> g	12:20	12:25	JHRG	JJRJ	15-06-01
2. Pesar la sulfametazina sódica en un vaso de precipitado de vidrio de 2000 mililitros. (Considerando la pureza al 100%) Cantidad teórica: 1283.0 g Cantidad real: <u>1283.0</u> g	12:28	12:32	JHRG	JJRJ	15-06-01
3. Pesar el hierro reducido en un vaso de precipitado de vidrio de 1000 mililitros. Cantidad teórica: 2070 g Cantidad real: <u>2070</u> g	12:35	12:38	JHRG	JJRJ	15-06-01
4. Colocar la Cutina® HR en la marmita del mezclador planetario.	12:40	12:41	JHRG	JJRJ	15-06-01
5. Iniciar el calentamiento en la marmita del mezclador planetario a (100 volts), (25 r.p.m.), para promover la fusión de la cutina Voltaje real: <u>100</u> volts. Vel. Mezclado real: <u>25</u> r.p.m.	12:41	NA	JHRG	JJRJ	15-06-01

ANEXO 17 (continuación)

 FES- CUAUTITLAN UNAM	LEM- FARMACIA		
	BOLOS DE SULFAMETAZINA SODICA		Pág. 4 De. 5
		EN VIGOR: VERSIÓN: SUSTITUYE: PROX. REV:	CODIGO:
	ELABORADO POR:	REVISADO POR:	APROBADO POR:
	JHRG 08/01/01 <small>INICIALES día/mes/año</small>	EAG, RLA, JJDE 20/01/01 <small>INICIALES día/mes/año</small>	<small>INICIALES día/mes/año</small>
PROCEDIMIENTO DE FABRICACIÓN			LOTE: <u>3G95</u>

PROCEDIMIENTO	Hora inicio	Hora Fin	Realizo	Verifico	Fecha
6. Después de 30 minutos se disminuye el calentamiento en la marmita del mezclador planetario a 85 volts y verificar con un termómetro que la temperatura alcanza los 85°C, el rango debe mantenerse entre los 80-90°C. Tiempo real: <u>30</u> min. Voltaje real: <u>90</u> volts. Temperatura real: <u>95</u> °C.	13:11	NA	JHRG	JJRJ	15-06-01
7. Detener el mezclador planetario, adicionar poco a poco a la cutina fundida el 100% del hierro reducido, continuar con el mezclado por 10 minutos más. Tiempo real: <u>10</u> min.	13:21	13:31	JHRG	JJRJ	15-06-01
8. Detener el mezclador y adicionar poco a poco el 50% de sulfametazina sódica, y mezclar a 25 r.p.m. por 5 minutos. Vel. mezclado real: <u>25</u> r.p.m. Tiempo real: <u>6</u> min.	13:31	13:37	JHRG	JJRJ	15-06-01
9. Detener el mezclador y adicionar el 50% restante de sulfametazina sódica, y continuar con el mezclado a 25 r.p.m. por 20 minutos más. Vel. mezclado real: <u>25</u> r.p.m. Tiempo real: <u>20</u> min.	13:37	13:57	JHRG	JJRJ	15-06-01
10. Pasado el tiempo desconectar el reóstato dejar enfriar a temperatura ambiente (45°C) con agitación constante. Temperatura real: <u>44</u> °C. Vel. mezclado real: <u>25</u> r.p.m.	13:57	14:37	JHRG	JJRJ	15-06-01
11. Granular con el molino para sólidos a 20 r.p.m. y recibir el producto en una charola de acero inoxidable. Vel. del molino real: <u>20</u> r.p.m.	14:38	14:45	JHRG	JJRJ	15-06-01
12. Calibrar el producto en un granulador oscilante con una malla numero No.16 a 20 r.p.m. y recibir el producto en una charola de acero inoxidable. Vel. del granulador real: <u>25</u> r.p.m.	14:50	15:10	JHRG	JJRJ	15-06-01
13. Separar el granulado obtenido en 3 diferentes tamaños de partícula (entre malla No 16 y 20, entre malla No 20 y 60, menor de malla No 60).	9:10	14:30	JHRG	JJRJ	16-06-01
14. Colocar la fracción del granulado (entre malla No 16 y 20) en una bolsa de plástico y pesar. Peso real : <u>738</u> Kg	9:00	9:06	JHRG	JJRJ	17-06-01
15. Colocar la fracción del granulado (entre malla No 20 y 60) en una bolsa de plástico y pesar. Peso real : <u>2531</u> Kg	9:10	9:15	JHRG	JJRJ	17-06-01

ANEXO 17 (continuación)

 FES- CUAUTITLAN UNAM	LEM- FARMACIA		
	BOLOS DE SULFAMETAZINA SODICA		Pág. 5 De. 5
			CODIGO:
	ELABORADO POR: <u>JHRG</u> <small>INICIALES</small>	08/01/01 <small>dia mes año</small>	EN VIGOR: VERSIÓN: SUSTITUYE: PROX. REV: REVISADO POR: <u>EAG, RLA, JJDE</u> <small>INICIALES</small>
		APROBADO POR:	<u> </u> <small>INICIALES</small>
PROCEDIMIENTO DE FABRICACIÓN			LOTE: <u>3G95</u>

PROCEDIMIENTO	Hora Inicio	Hora Fin	Realizo	Verifico	Fecha
16. Colocar la fracción del granulado (menor de malla No 60) en una bolsa de plástico y pesar. Peso real : <u>1209</u> Kg	9:20	9:26	JHRG	JJRJ	17-06-01
17. Pesar el estearato de magnesio en un vaso de precipitado sin graduación de 50 mililitros para la fracción entre malla No 16 y 20. Cantidad teórica: 0.5% de la formulación Cantidad real : <u>3.69</u> g	9:40	9:45	JHRG	JJRJ	17-06-01
18. Pesar el estearato de magnesio en un vaso de precipitado sin graduación de 50 mililitros para la fracción entre malla No 20 y 60. Cantidad teórica: 0.5% de la formulación Cantidad real : <u>12.655</u> g	9:46	9:50	JHRG	JJRJ	17-06-01
19. Pesar el estearato de magnesio en un vaso de precipitado sin graduación de 50 mililitros para la fracción menor de malla No 60. Cantidad teórica: 0.5% de la formulación Cantidad real : <u>6.045</u> g	10:00	10:05	JHRG	JJRJ	17-06-01
20. Mezclar la fracción del granulado entre malla No 16 y 20 con la cantidad de estearato de magnesio que le corresponda en un mezclador de cubo a 25 r.p.m. por 5 minutos. Vel. mezclado real: <u>25</u> r.p.m. Tiempo real: <u>5</u> min.	10:15	10:20	JHRG	JJRJ	17-06-01
21. Mezclar la fracción del granulado entre malla No 20 y 60 con la cantidad de estearato de magnesio que le corresponda en un mezclador de cubo a 25 r.p.m. por 5 minutos. Vel. mezclado real: <u>25</u> r.p.m. Tiempo real: <u>5</u> min.	10:40	10:45	JHRG	JJRJ	17-06-01
22. Mezclar la fracción del granulado menor de malla No 60 con la cantidad de estearato de magnesio que le corresponda en un mezclador de cubo a 25 r.p.m. por 5 minutos Vel. mezclado real: <u>25</u> r.p.m. Tiempo real: <u>5</u> min.	11:25	11:30	JHRG	JJRJ	17-06-01
23. Pesar 3.00 g de la mezcla. Cantidad real: <u>**</u> g	NA	NA	NA	NA	NA
24. Colocar la mezcla dentro de la matriz.	NA	NA	NA	NA	NA
25. Comprimir a 3 toneladas por 5 segundos Fuerza real: <u>***</u> Toneladas.	NA	NA	NA	NA	NA

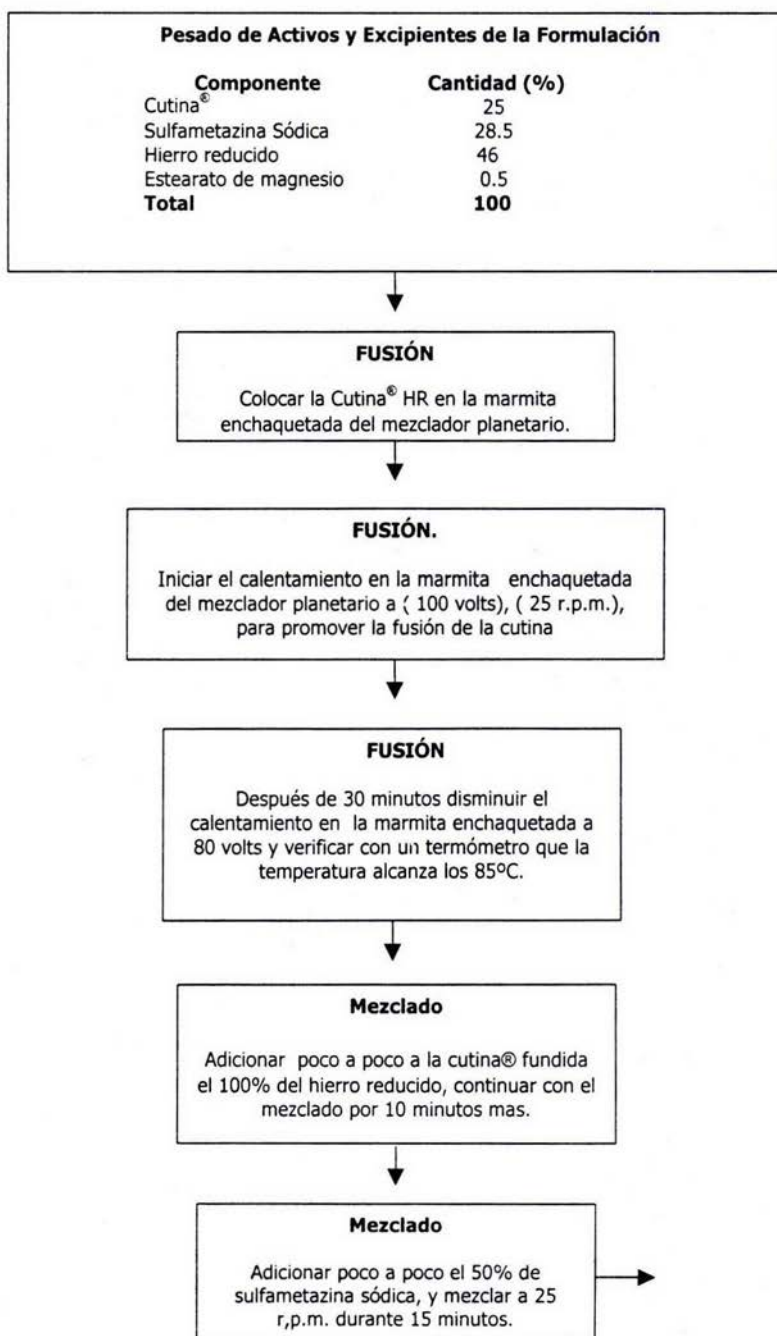
NA No aplica

** La cantidad real cambia de bolo a bolo ya que se realizan 80 por lote.

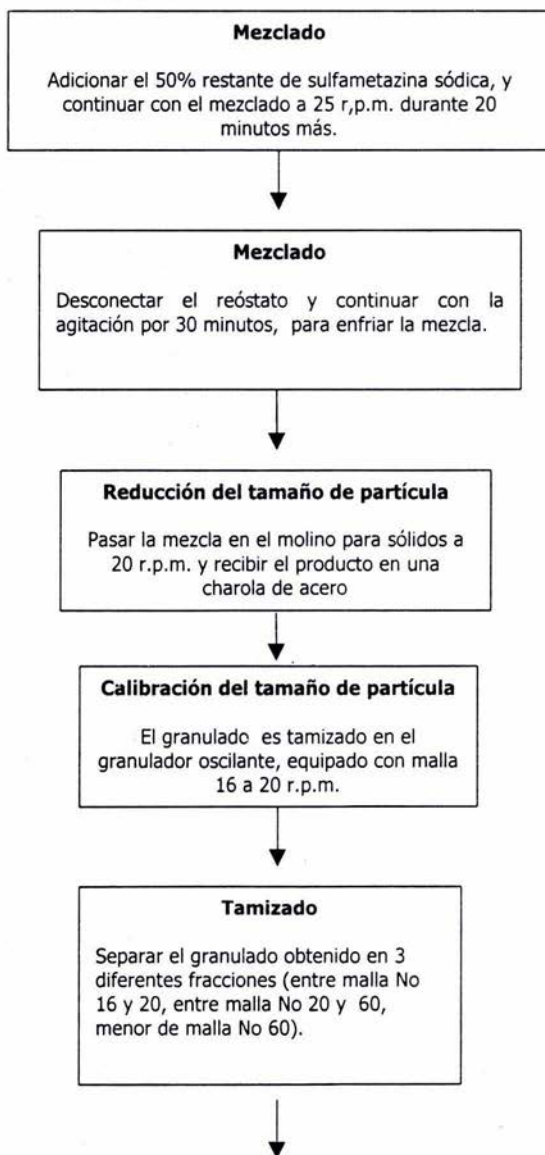
*** La fuerza de compresión cambia dependiendo del lote de fabricación.

ANEXO 18

V. DIAGRAMA DE FLUJO BOLOS DE 13.940 g.



ANEXO 14 (continuación)



ANEXO 14 (continuación)

Mezclado

Se adicionan el 0.5% de la formulación de Estearato de magnesio, al granulado obtenido anteriormente. Se continúa con la operación, 5 minutos, 25 r.p.m. en el mezclador de cubo.



Compresión

Pesar 13.940 g de la mezcla anterior y colocarlos dentro de la matriz.
Comprimir a 3 toneladas por 5 segundos utilizando la prensa Carver®.

ANEXO 19 (continuación)

 FES- CUAUTITLAN UNAM	LEM- FARMACIA		Pág. 2 De. 5
	BOLOS DE SULFAMETAZINA SODICA		CÓDIGO:
		EN VIGOR: VERSIÓN: SUSTITUYE: PROX. REV:	
	ELABORADO POR:	REVISADO POR:	APROBADO POR:
JHRG <small>INICIALES</small>	08/01/01 <small>dia mes año</small>	EAG, RLA, JJDE <small>INICIALES</small>	20/01/01 <small>dia mes año</small>
PROCEDIMIENTO DE FABRICACIÓN			LOTE: <u>185</u>

-Verificar que el material utilizado este limpio y seco

1. Malla No. 16 de acero inoxidable
2. Vasos de precipitados de vidrio de 2000 ml
3. Vasos de precipitados de vidrio de 50 ml
4. Bolsas de polietileno para 4 Kg.
5. Bolsas de polietileno para 1 Kg.
6. Cucharones de plástico
7. Charola de acero inoxidable

Hora de inicio : 10:25 Hora de Termino: 10:50 Realizado: JHRG Verificado: JJRJ Fecha: 10-07-01

III. AREA DE TRABAJO

1. Verifique que el área de trabajo este limpia.
2. Verificar que no haya mas de un lote en el área
3. Verifique que presente identificación el área y equipo con la clave, nombre y No. De lote del producto a fabricar
4. Verificar que el área de trabajo se encuentre a condiciones normales (no exceda mas de 30°C de temperatura y no más del 50% de humedad relativa)

Hora de inicio : 11:05 Hora de Termino: 11:35 Realizado: JHRG Verificado: JJRJ Fecha: 10-07-01

IV. PRECAUCIONES

Almacenar en condiciones adecuadas de temperatura y humedad.

V. DIAGRAMA DE FLUJO

Ver ANEXO 18 .

ANEXO 19 (continuación)

 FES- CUAUTITLAN UNAM	LEM- FARMACIA	
	BOLOS DE SULFAMETAZINA SODICA	
	Pág. 3	De. 5
	CODIGO:	
EN VIGOR: VERSIÓN: SUSTITUYE: PROX. REV:		
ELABORADO POR:	REVISADO POR:	APROBADO POR:
<u>JHRG</u> INICIALES <u>08/01/01</u> día mes año	<u>EAG, RLA, JJDE</u> INICIALES <u>20/01/01</u> día mes año	_____ INICIALES ____ día mes año
PROCEDIMIENTO DE FABRICACIÓN		LOTE: <u>185</u>

VI. FORMULA BASE

Función	Componentes del bolo	Numero de Lote.	Cantidad (%)	Cantidad por bolo (g)	Cantidad teórica por lote (g)	Cantidad real por lote (g)
Activo	- Sulfametazina sódica	0005041.319	28.5	3.9729	997.5	998
Excipiente	- Cutina® HR	732040	25.0	3.4850	875	875
Excipiente	- Hierro reducido	B14244	46.0	6.4124	1610	1610
Excipiente	- Estearato de magnesio	OKP1142	0.5	0.0697	17.5	17.6
	- Total	-----	100.0	13.940	3500.0	3500.6

Hora de inicio: 11:40 Hora de Terminó: 12:40 Realizado: JHRG Verificado: JJRJ Fecha: 10-07-01

PROCEDIMIENTO	Hora inicio	Hora Fin	Realizo	Verifico	Fecha
1. Pesar la cutina® HR en un vaso de precipitado de vidrio de 2000 mililitros. Cantidad teórica: 875 g Cantidad real: <u>875</u> g	12:00	12:03	JHRG	JJRJ	10-07-01
2. Pesar la sulfametazina sódica en un vaso de precipitado de vidrio de 2000 mililitros.(Considerando la pureza al 100%) Cantidad teórica: 997.5 g Cantidad real: <u>997.5</u> g	12:10	12:13	JHRG	JJRJ	10-07-01
3. Pesar el hierro reducido en un vaso de precipitado de vidrio de 1000 mililitros. Cantidad teórica: 1610 g Cantidad real: <u>1610</u> g	12:20	12:23	JHRG	JJRJ	10-07-01
4. Pesar el estearato de magnesio en un vaso de precipitado sin graduación de 50 mililitros. Cantidad teórica: 0.5% de la formulación Cantidad real: <u>17.5</u> g	12:30	12:33	JHRG	JJRJ	10-07-01
5. Colocar la Cutina® HR en la marmita del mezclador planetario.	13:00	13:01	JHRG	JJRJ	10-07-01
6. Iniciar el calentamiento en la marmita del mezclador planetario a (100 volts), (25 r.p.m.), para promover la fusión de la cutina Voltaje real: <u>100</u> volts. Vel. mezclado real: <u>25</u> r.p.m.	13:03	NA	JHRG	JJRJ	10-07-01

ANEXO 19 (continuación)

 FES- CUAUTITLAN UNAM	LEM- FARMACIA		
	BOLOS DE SULFAMETAZINA SODICA		Pág. 4 De. 5
		EN VIGOR: VERSIÓN: SUSTITUYE: PROX. REV:	CÓDIGO:
	ELABORADO POR: <u>JHRG</u> <u>08/01/01</u> <small>INICIALES</small> <small>dia/mes/año</small>	REVISADO POR: <u>EAG, RLA, JJDE</u> <u>20/01/01</u> <small>INICIALES</small> <small>dia/mes/año</small>	APROBADO POR: <small>INICIALES</small> <small>dia/mes/año</small>
PROCEDIMIENTO DE FABRICACIÓN			LOTE: <u>185</u>

PROCEDIMIENTO	Hora Inicio	Hora Fin	Realizo	Verifico	Fecha
7. Después de 30 minutos se disminuye el calentamiento en la marmita del mezclador planetario a 85 volts y verificar con un termómetro que la temperatura alcanza los 85°C, el rango debe mantenerse entre los 80-90°C. Tiempo real: <u>30</u> min. Voltaje real: <u>80</u> volts. Temperatura real: <u>85</u> °C.	13:33	NA	JHRG	JJRJ	10-07-01
8. Detener el mezclador planetario, adicionar poco a poco a la cutina fundida el 100% del hierro reducido, continuar con el mezclado por 10 minutos más. Tiempo real: <u>10</u> min.	13:43	13:53	JHRG	JJRJ	10-07-01
9. Detener el mezclador y adicionar poco a poco el 50% de sulfametazina sódica, y mezclar a 25 r.p.m. por 5 minutos. Vel. mezclado real: <u>25</u> r.p.m. Tiempo real: <u>5</u> min.	13:53	13:58	JHRG	JJRJ	10-07-01
10. Detener el mezclador y adicionar el 50% restante de sulfametazina sódica, y continuar con el mezclado a 25 r.p.m. por 20 minutos más. Vel. mezclado real: <u>25</u> r.p.m. Tiempo real: <u>20</u> min.	13:58	14:18	JHRG	JJRJ	10-07-01
11. Pasado el tiempo desconectar el reóstato dejar enfriar a temperatura ambiente (45°C) con agitación constante. Temperatura real: <u>45</u> °C. Vel. mezclado real: <u>25</u> r.p.m.	14:18	14:38	JHRG	JJRJ	10-07-01
12. Granular con el molino para sólidos a 20 r.p.m. y recibir el producto en una charola de acero inoxidable. Vel. del molino real: <u>20</u> r.p.m.	14:40	14:50	JHRG	JJRJ	10-07-01
13. Calibrar el producto en un granulador oscilante con una malla numero No.16 a 20 r.p.m. y recibir el producto en una charola de acero inoxidable. Vel. del granulador real: <u>25</u> r.p.m.	16:00	16:25	JHRG	JJRJ	10-07-01
14. Mezclar la fracción del granulado con el estearato de magnesio en un mezclador de cubo a 25 r.p.m. por 5 minutos. Vel. Mezclado real: <u>25</u> r.p.m. Tiempo real: <u>5</u> min.	16:30	16:35	JHRG	JJRJ	10-07-01
15. Colocar la fracción del granulado en una bolsa de plástico y pesar. Peso real: <u>3498.5</u> Kg	16:40	16:43	JHRG	JJRJ	10-07-01

ANEXO 19 (continuación)

 FES- CUAUTITLAN UNAM	LEM- FARMACIA		Pág. 5 De. 5
	BOLOS DE SULFAMETAZINA SODICA		CODIGO:
		EN VIGOR: VERSIÓN: SUSTITUYE: PROX. REV:	
	ELABORADO POR:	REVISADO POR:	APROBADO POR:
JHRG <small>INICIALES</small>	08/01/01 <small>dia mes año</small>	EAG, RLA, JJDE <small>INICIALES</small>	20/01/01 <small>dia mes año</small>
PROCEDIMIENTO DE FABRICACIÓN			LOTE: <u>185</u>


PROCEDIMIENTO	Hora Inicio	Hora Fin	Realizo	Verifico	Fecha
16. Pesar 13.94 g de la mezcla. Cantidad real: ** g	NA	NA	NA	NA	NA
17. Colocar la mezcla dentro de la matriz.	NA	NA	NA	NA	NA
18. Comprimir a 3 toneladas por 5 segundos Fuerza real: *** Toneladas.	NA	NA	NA	NA	NA

NA No aplica

** La cantidad real cambia de bolo a bolo ya que se realizan 220 por lote.

*** La fuerza de compresión cambia .

ANEXO 20 (continuación)

 FES- CUAUTILAN UNAM	LEM- FARMACIA		Pág. 2 De. 5
	BOLOS DE SULFAMETAZINA SODICA		CODIGO:
	ELABORADO POR:	REVISADO POR:	
	JHRG 08/01/01 <small>INICIALES día/mes/año</small>	EN VIGOR: VERSIÓN: SUSTITUYE: PROX. REV:	EAG, RLA, JJDE 20/01/01 <small>INICIALES día/mes/año</small>
PROCEDIMIENTO DE FABRICACIÓN			LOTE: <u>275</u>

-Verificar que el material utilizado este limpio y seco

1. Malla No. 16 de acero inoxidable
2. Vasos de precipitados de vidrio de 2000 ml
3. Vasos de precipitados de vidrio de 50 ml
4. Bolsas de polietileno para 4 Kg.
5. Bolsas de polietileno para 1 Kg.
6. Cucharones de plástico
7. Charola de acero inoxidable

Hora de inicio : 9:55 Hora de Termino: 10:15 Realizado: JHRG Verificado: JJRJ Fecha: 17-07-01

III. AREA DE TRABAJO

1. Verifique que el área de trabajo este limpia.
2. Verificar que no haya mas de un lote en el área
3. Verifique que presente identificación el área y equipo con la clave, nombre y No. De lote del producto a fabricar
4. Verificar que el área de trabajo se encuentre a condiciones normales (no exceda mas de 30°C de temperatura y no más del 50% de humedad relativa)

Hora de inicio : 10:20 Hora de Termino: 10:35 Realizado: JHRG Verificado: JJRJ Fecha: 17-07-01

IV. PRECAUCIONES

Almacenar en condiciones adecuadas de temperatura y humedad.

V. DIAGRAMA DE FLUJO

Ver ANEXO 19.

ANEXO 20 (continuación)

 FES- CUAUTILAN UNAM	LEM- FARMACIA		Pág. 3	De. 5
	BOLOS DE SULFAMETAZINA SODICA		CÓDIGO:	
	ELABORADO POR:		APROBADO POR:	
	<u>JHRG</u> <small>INICIALES</small>	<u>08/01/01</u> <small> día mes año</small>	<u>EAG, RLA, JJDE</u> <small>INICIALES</small>	<u>20/01/01</u> <small> día mes año</small>
PROCEDIMIENTO DE FABRICACIÓN				LOTE: <u>275</u>

VI. FORMULA BASE

Función	Componentes del bolo	Numero de Lote.	Cantidad (%)	Cantidad por bolo (g)	Cantidad teórica por lote (g)	Cantidad real por lote (g)
Activo	- Sulfametazina sódica	0005041.319	28.5	3.9729	997.5	997.5
Excipiente	- Cutina [®] HR	732040	25.0	3.4850	875	875
Excipiente	- Hierro reducido	B14244	46.0	6.4124	1610	1610
Excipiente	- Estearato de magnesio	OKP1142	0.5	0.0697	17.5	17.6
	- Total	-----	100.0	13.940	3500.0	3500.1

Hora de inicio : 10:40 Hora de Termino: 11:25 Realizado: JHRG Verificado: JJRJ Fecha: 17-07-01

PROCEDIMIENTO	Hora inicio	Hora Fin	Realizo	Verifico	Fecha
1. Pesar la cutina [®] HR en un vaso de precipitado de vidrio de 2000 mililitros. Cantidad teórica: 875 g Cantidad real: <u>875</u> g	11:00	11:03	JHRG	JJRJ	17-07-01
2. Pesar la sulfametazina sódica en un vaso de precipitado de vidrio de 2000 mililitros.(Considerando la pureza al 100%) Cantidad teórica: 997.5 g Cantidad real: <u>997.5</u> g	11:05	11:08	JHRG	JJRJ	17-07-01
3. Pesar el hierro reducido en un vaso de precipitado de vidrio de 1000 mililitros. Cantidad teórica: 1610 g Cantidad real: <u>1610</u> g	11:10	11:13	JHRG	JJRJ	17-07-01
4. Pesar el estearato de magnesio en un vaso de precipitado sin graduación de 50 mililitros. Cantidad teórica: 0.5% de la formulación Cantidad real: <u>17.6</u> g	11:15	11:17	JHRG	JJRJ	17-07-01
5. Colocar la cutina [®] HR en la marmita del mezclador planetario.	11:30	11:31	JHRG	JJRJ	17-07-01
6. Iniciar el calentamiento en la marmita del mezclador planetario a (100 volts), (25 r.p.m.), para promover la fusión de la cutina Voltaje real: <u>100</u> volts. Vel. Mezclado real: <u>15</u> r.p.m.	11:40	NA	JHRG	JJRJ	17-07-01

ANEXO 20 (continuación)

 FES- CUAUTITLAN UNAM	LEM- FARMACIA		Pág. 4	De. 5
	BOLOS DE SULFAMETAZINA SODICA		CODIGO:	
	EN VIGOR: VERSIÓN: SUSTITUYE: PROX. REV:			
	ELABORADO POR: JHRG <small>INICIALES</small>	08/01/01 <small>dia mes año</small>	REVISADO POR: EAG, RLA, JJDE <small>INICIALES</small>	20/01/01 <small>dia mes año</small>
PROCEDIMIENTO DE FABRICACIÓN			LOTE: <u>275</u>	

PROCEDIMIENTO	Hora Inicio	Hora Fin	Realizo	Verifico	Fecha
7. Después de 30 minutos se disminuye el calentamiento en la marmita del mezclador planetario a 85 volts y verificar con un termómetro que la temperatura alcanza los 85°C, el rango debe mantenerse entre los 80-90°C. Tiempo real: <u>30</u> min. Voltaje real: <u>70</u> volts. Temperatura real: <u>75</u> °C.	13:10	NA	JHRG	JJRJ	17-07-01
8. Detener el mezclador planetario, adicionar poco a poco a la cutina fundida el 100% del hierro reducido, continuar con el mezclado por 10 minutos más. Tiempo real: <u>10</u> min.	13:21	13:31	JHRG	JJRJ	17-07-01
9. Detener el mezclador y adicionar poco a poco el 50% de sulfametazina sódica, y mezclar a 25 r.p.m. por 5 minutos. Vel. mezclado real: <u>15</u> r.p.m. Tiempo real: <u>5</u> min.	13:31	13:36	JHRG	JJRJ	17-07-01
10. Detener el mezclador y adicionar el 50% restante de sulfametazina sódica, y continuar con el mezclado a 25 r.p.m. por 20 minutos más. Vel. mezclado real: <u>15</u> r.p.m. Tiempo real: <u>20</u> min.	13:36	13:56	JHRG	JJRJ	17-07-01
11. Pasado el tiempo desconectar el reóstato dejar enfriar a temperatura ambiente (45°C) con agitación constante. Temperatura real: <u>45</u> °C. Vel. mezclado real: <u>15</u> r.p.m.	13:56	14:26	JHRG	JJRJ	17-07-01
12. Granular con el molino para sólidos a 20 r.p.m. y recibir el producto en una charola de acero inoxidable. Vel. del molino real: <u>20</u> r.p.m.	14:26	14:36	JHRG	JJRJ	17-07-01
13. Calibrar el producto en un granulador oscilante con una malla numero No.16 a 20 r.p.m. y recibir el producto en una charola de acero inoxidable. Vel. del granulador real: <u>25</u> r.p.m.	15:30	15:55	JHRG	JJRJ	17-07-01
14. Mezclar la fracción del granulado con el estearato de magnesio en un mezclador de cubo a 25 r.p.m. por 5 minutos. Vel. Mezclado real: <u>25</u> r.p.m. Tiempo real: <u>5</u> min.	16:00	16:05	JHRG	JJRJ	17-07-01
15. Colocar la fracción del granulado en una bolsa de plástico y pesar. Peso real: <u>3498.4</u> Kg	16:10	16:13	JHRG	JJRJ	17-07-01

ANEXO 20 (continuación)

 FES- CUAUTITLAN UNAM	LEM- FARMACIA		Pág. 5	De. 5		
	BOLOS DE SULFAMETAZINA SODICA		CODIGO:			
	ELABORADO POR:		REVISADO POR:		APROBADO POR:	
	<u>JHRG</u> <small>INICIALES</small>	<u>08/01/01</u> <small>dia mes año</small>	<u>EAG, RLA, JJDE</u> <small>INICIALES</small>	<u>20/01/01</u> <small>dia mes año</small>	<small>INICIALES</small>	<small>dia mes año</small>
PROCEDIMIENTO DE FABRICACIÓN				LOTE: <u>275</u>		

PROCEDIMIENTO	Hora Inicio	Hora Fin	Realizo	Verifico	Fecha
16. Pesar 13.94 g de la mezcla. Cantidad real: <u>**</u> g	NA	NA	NA	NA	NA
17. Colocar la mezcla dentro de la matriz.	NA	NA	NA	NA	NA
18. Comprimir a 3 toneladas por 5 segundos Fuerza real: <u>***</u> Toneladas.	NA	NA	NA	NA	NA

NA No aplica

** La cantidad real cambia de bolo a bolo ya que se realizan 220 por lote.

*** La fuerza de compresión cambia .

ANEXO 21 (continuación)

 FES- CUAUTILAN UNAM	LEM- FARMACIA		Pág. 2 De. 5
	BOLOS DE SULFAMETAZINA SODICA		CÓDIGO:
	EN VIGOR: VERSIÓN: SUSTITUYE: PROX. REV:		
	ELABORADO POR:	REVISADO POR:	APROBADO POR:
<u>JHRG</u> INICIALES	<u>08/01/01</u> día mes año	<u>EAG, RLA, JJDE</u> INICIALES	<u>20/01/01</u> día mes año
PROCEDIMIENTO DE FABRICACIÓN			LOTE: <u>375</u>

-Verificar que el material utilizado este limpio y seco

1. Malla No. 16 de acero inoxidable
2. Vasos de precipitados de vidrio de 2000 ml
3. Vasos de precipitados de vidrio de 50 ml
4. Bolsas de polietileno para 4 Kg.
5. Bolsas de polietileno para 1 Kg.
6. Cucharones de plástico
7. Charola de acero inoxidable

Hora de inicio : 9:50 Hora de Termino: 10:10 Realizado: JHRG Verificado: JJRJ Fecha: 28-07-01

III. AREA DE TRABAJO

1. Verifique que el área de trabajo este limpia.
2. Verificar que no haya mas de un lote en el área
3. Verifique que presente identificación el área y equipo con la clave, nombre y No. De lote del producto a fabricar
4. Verificar que el área de trabajo se encuentre a condiciones normales (no exceda mas de 30°C de temperatura y no más del 50% de humedad relativa)

Hora de inicio : 10:15 Hora de Termino: 10:30 Realizado: JHRG Verificado: JJRJ Fecha: 28-07-01

IV. PRECAUCIONES

Almacenar en condiciones adecuadas de temperatura y humedad.

V. DIAGRAMA DE FLUJO

Ver ANEXO 15.

ANEXO 21 (continuación)

 FES- CUAUTITLAN UNAM	LEM- FARMACIA		
	BOLOS DE SULFAMETAZINA SODICA		Pág. 3 De. 5
		EN VIGOR: VERSIÓN: SUSTITUYE: PROX. REV:	CÓDIGO:
	ELABORADO POR:	REVISADO POR:	APROBADO POR:
JHRG 08/01/01 INICIALES día mes año	EAG, RLA, JJDE 20/01/01 INICIALES día mes año	_____ INICIALES día mes año	
PROCEDIMIENTO DE FABRICACIÓN			LOTE: <u>375</u>

VI. FORMULA BASE

Función	Componentes del bolo	Numero de Lote.	Cantidad (%)	Cantidad por bolo (g)	Cantidad teórica por lote (g)	Cantidad real por lote (g)
Activo	- Sulfametazina sódica	0005041.319	28.5	3.9729	997.5	998
Excipiente	- Cutina [®] HR	732040	25.0	3.4850	875	875
Excipiente	- Hierro reducido	B14244	46.0	6.4124	1610	1610
Excipiente	- Estearato de magnesio	OKP1142	0.5	0.0697	17.5	17.5
	- Total	-----	100.0	13.940	3500.0	3500.5

Hora de inicio : 10:35 Hora de Termino: 11:20 Realizado: JHRG Verificado: JJRJ Fecha: 28-07-01

PROCEDIMIENTO	Hora inicio	Hora Fin	Realizo	Verifico	Fecha
1. Pesar la cutina [®] HR en un vaso de precipitado de vidrio de 2000 mililitros. Cantidad teórica: 875 g Cantidad real: <u>875</u> g	11:00	11:03	JHRG	JJRJ	28-07-01
2. Pesar la sulfametazina sódica en un vaso de precipitado de vidrio de 2000 mililitros.(Considerando la pureza al 100%) Cantidad teórica: 997.5 g Cantidad real: <u>998</u> g	11:05	11:08	JHRG	JJRJ	28-07-01
3. Pesar el hierro reducido en un vaso de precipitado de vidrio de 1000 mililitros. Cantidad teórica: 1610 g Cantidad real: <u>1610</u> g	11:10	11:13	JHRG	JJRJ	28-07-01
4. Pesar el estearato de magnesio en un vaso de precipitado sin graduación de 50 mililitros. Cantidad teórica: 0.5% de la formulación Cantidad real: <u>17.5</u> g	11:15	11:17	JHRG	JJRJ	28-07-01
5. Colocar la cutina [®] HR en la vasija encaquetada del mezclador planetario.	11:30	11:31	JHRG	JJRJ	28-07-01
6. Iniciar el calentamiento en la marmita del mezclador planetario a (100 volts), (25 r.p.m.), para promover la fusión de la cutina Voltaje real: <u>100</u> volts. Vel. mezclado real: <u>35</u> r.p.m.	11:40	NA	JHRG	JJRJ	28-07-01

ANEXO 21 (continuación)

 FES- CUAUTITLAN UNAM	LEM- FARMACIA		
	BOLOS DE SULFAMETAZINA SODICA		Pág. 4 De. 5
			CÓDIGO:
	ELABORADO POR:	REVISADO POR:	APROBADO POR:
JHRG 08/01/01 <small>INICIALES día mes año</small>	EAG, R.I.A. JJDE 20/01/01 <small>INICIALES día mes año</small>	_____ <small>INICIALES día mes año</small>	
PROCEDIMIENTO DE FABRICACIÓN			LOTE: <u>375</u>

PROCEDIMIENTO	Hora Inicio	Hora Fin	Realizo	Verifico	Fecha
7. Después de 30 minutos se disminuye el calentamiento en la marmita del mezclador planetario a 85 volts y verificar con un termómetro que la temperatura alcanza los 85°C, el rango debe mantenerse entre los 80-90°C. Tiempo real: <u>30</u> min. Voltaje real: <u>90</u> volts. Temperatura real: <u>95</u> °C.	13:10	NA	JHRG	JJRJ	28-07-01
8. Detener el mezclador planetario, adicionar poco a poco a la cutina fundida el 100% del hierro reducido, continuar con el mezclado por 10 minutos más. Tiempo real: <u>10</u> min.	13:21	13:31	JHRG	JJRJ	28-07-01
9. Detener el mezclador y adicionar poco a poco el 50% de sulfametazina sódica, y mezclar a 25 r.p.m. por 5 minutos. Vel. mezclado real: <u>15</u> r.p.m. Tiempo real: <u>5</u> min.	13:31	13:36	JHRG	JJRJ	28-07-01
10. Detener el mezclador y adicionar el 50% restante de sulfametazina sódica, y continuar con el mezclado a 25 r.p.m. por 20 minutos más. Vel. mezclado real: <u>35</u> r.p.m. Tiempo real: <u>20</u> min.	13:36	13:56	JHRG	JJRJ	28-07-01
11. Pasado el tiempo desconectar el reóstato dejar enfriar a temperatura ambiente (45°C) con agitación constante. Temperatura real: <u>45</u> °C. Vel. mezclado real: <u>35</u> r.p.m.	13:56	14:26	JHRG	JJRJ	28-07-01
12. Granular con el molino para sólidos a 20 r.p.m. y recibir el producto en una charola de acero inoxidable. Vel. del molino real: <u>20</u> r.p.m.	14:26	14:36	JHRG	JJRJ	28-07-01
13. Calibrar el producto en un granulador oscilante con una malla numero No.16 a 20 r.p.m. y recibir el producto en una charola de acero inoxidable. Vel. del granulador real: <u>25</u> r.p.m.	16:00	16:25	JHRG	JJRJ	28-07-01
14. Mezclar la fracción del granulado con el estearato de magnesio en un mezclador de cubo a 25 r.p.m. por 5 minutos. Vel. Mezclado real: <u>25</u> r.p.m. Tiempo real: <u>5</u> min.	16:30	16:35	JHRG	JJRJ	28-07-01
15. Colocar la fracción del granulado en una bolsa de plástico y pesar. Peso real: <u>3498.7</u> Kg	16:40	16:45	JHRG	JJRJ	28-07-01

ANEXO 21 (continuación)

 FES- CUAUTILAN UNAM	LEM- FARMACIA		
	BOLOS DE SULFAMETAZINA SODICA		Pág. 5 De. 5
		EN VIGOR: VERSION: SUSTITUYE: PROX. REV:	CÓDIGO:
	ELABORADO POR: <u>JHRG</u> <u>08/01/01</u> <small>INICIALES</small> <small> día mes año</small>	REVISADO POR: <u>EAG, RLA, JJDE</u> <u>20/01/01</u> <small>INICIALES</small> <small> día mes año</small>	APROBADO POR: _____ <small>INICIALES</small> <small> día mes año</small>
PROCEDIMIENTO DE FABRICACIÓN		LOTE: <u>375</u>	

PROCEDIMIENTO	Hora Inicio	Hora Fin	Realizo	Verifico	Fecha
16. Pesar 13.94 g de la mezcla. Cantidad real: <u>**</u> g	NA	NA	NA	NA	NA
17. Colocar la mezcla dentro de la matriz.	NA	NA	NA	NA	NA
18. Comprimir a 3 toneladas por 5 segundos Fuerza real: <u>***</u> Toneladas.	NA	NA	NA	NA	NA

NA No aplica

** La cantidad real cambia de bolo a bolo ya que se realizan 220 por lote.

*** La fuerza de compresión cambia .

ANEXO 22 (continuación)

 FES- CUAUTITLAN UNAM	LEM- FARMACIA	
	BOLOS DE SULFAMETAZINA SODICA	
	EN VIGOR: VERSIÓN: SUSTITUYE: PROX. REV:	Pág. 2 De. 5 CÓDIGO:
ELABORADO POR: JHRG <small>INICIALES</small>	REVISADO POR: EAG, RLA, JJDE <small>INICIALES</small>	APROBADO POR: <small>INICIALES</small>
08/01/01 <small> día mes año</small>	20/01/01 <small> día mes año</small>	día mes año
PROCEDIMIENTO DE FABRICACIÓN		LOTE: <u>485</u>

-Verificar que el material utilizado este limpio y seco

1. Malla No. 16 de acero inoxidable
2. Vasos de precipitados de vidrio de 2000 ml
3. Vasos de precipitados de vidrio de 50 ml
4. Bolsas de polietileno para 4 Kg.
5. Bolsas de polietileno para 1 Kg.
6. Cucharones de plástico
7. Charola de acero inoxidable

Hora de inicio: 10:20 Hora de Termino: 10:55 Realizado: JHRG Verificado: JJRJ Fecha: 31-07-01

III. AREA DE TRABAJO

1. Verifique que el área de trabajo este limpia.
2. Verificar que no haya mas de un lote en el área
3. Verifique que presente identificación el área y equipo con la clave, nombre y No. De lote del producto a fabricar
4. Verificar que el área de trabajo se encuentre a condiciones normales (no exceda mas de 30°C de temperatura y no más del 50% de humedad relativa)

Hora de inicio: 11:10 Hora de Termino: 11:40 Realizado: JHRG Verificado: JJRJ Fecha: 31-07-01

IV. PRECAUCIONES

Almacenar en condiciones adecuadas de temperatura y humedad.

V. DIAGRAMA DE FLUJO

Ver ANEXO 18.

ANEXO 22 (continuación)

 FES- CUAUTITLAN UNAM	LEM- FARMACIA			
	BOLOS DE SULFAMETAZINA SODICA		Pág. 3 De. 5	
			CODIGO:	
	ELABORADO POR:	EN VIGOR: VERSIÓN: SUSTITUYE: PROX. REV:	REVISADO POR:	APROBADO POR:
<u>JHRG</u> <small>INICIALES</small>	<u>08/01/01</u> <small>dia mes año</small>	<u>EAG, RLA, JJDE</u> <small>INICIALES</small>	<u>20/01/01</u> <small>dia mes año</small>	<u> </u> <small>INICIALES</small>
PROCEDIMIENTO DE FABRICACIÓN			LOTE: <u>485</u>	

VI. FORMULA BASE

Función	Componentes del bolo	Numero de Lote.	Cantidad (%)	Cantidad por bolo (g)	Cantidad teórica por lote (g)	Cantidad real por lote (g)
Activo	- Sulfametazina sódica	0005041.319	28.5	3.9729	997.5	997.5
Excipiente	- Cutina® HR	732040	25.0	3.4850	875	875
Excipiente	- Hierro reducido	B14244	46.0	6.4124	1610	1610
Excipiente	- Estearato de magnesio	OKP1142	0.5	0.0697	17.5	17.5
	- Total	-----	100.0	13.940	3500.0	3500.0

Hora de inicio : 12:05 **Hora de Termino:** 13:50 **Realizado:** JHRG **Verificado:** JJRJ **Fecha:** 31-07-01

PROCEDIMIENTO	Hora inicio	Hora Fin	Realizo	Verifico	Fecha
1. Pesar la cutina® HR en un vaso de precipitado de vidrio de 2000 mililitros. Cantidad teórica: 875 g Cantidad real: <u>875</u> g	12:25	12:28	JHRG	JJRJ	31-07-01
2. Pesar la sulfametazina sódica en un vaso de precipitado de vidrio de 2000 mililitros.(Considerando la pureza al 100%) Cantidad teórica: 997.5 g Cantidad real: <u>997.5</u> g	12:30	12:33	JHRG	JJRJ	31-07-01
3. Pesar el hierro reducido en un vaso de precipitado de vidrio de 1000 mililitros. Cantidad teórica: 1610 g Cantidad real: <u>1610</u> g	12:35	12:38	JHRG	JJRJ	31-07-01
4. Pesar el estearato de magnesio en un vaso de precipitado sin graduación de 50 mililitros. Cantidad teórica: 0.5% de la formulación Cantidad real: <u>17.5</u> g	12:40	12:43	JHRG	JJRJ	31-07-01
5. Colocar la cutina® HR en la marmita del mezclador planetario.	13:00	13:01	JHRG	JJRJ	31-07-01
6. Iniciar el calentamiento en la marmita del mezclador planetario a (100 volts), (25 r.p.m.), para promover la fusión de la cutina Voltaje real: <u>100</u> volts. Vel. Mezclado real: <u>25</u> r.p.m.	13:03	NA	JHRG	JJRJ	31-07-01

ANEXO 22 (continuación)

 FES- CUAUTITLAN UNAM	LEM- FARMACIA		Pág. 4	De. 5
	BOLOS DE SULFAMETAZINA SODICA		CODIGO:	
	EN VIGOR: VERSIÓN: SUSTITUYE: PROX. REV:		APROBADO POR:	
	ELABORADO POR: JHRG 08/01/01 INICIALES día mes año	REVISADO POR: EAG, RLA, JJDE 20/01/01 INICIALES día mes año	_____ INICIALES día mes año	
PROCEDIMIENTO DE FABRICACIÓN			LOTE: <u>485</u>	

PROCEDIMIENTO	Hora Inicio	Hora Fin	Realizo	Verifico	Fecha
7. Después de 30 minutos se disminuye el calentamiento en la marmita del mezclador planetario a 85 volts y verificar con un termómetro que la temperatura alcanza los 85°C, el rango debe mantenerse entre los 80-90°C. Tiempo real: <u>30</u> min. Voltaje real: <u>80</u> volts. Temperatura real: <u>85</u> °C.	13:33	NA	JHRG	JJRJ	31-07-01
8. Detener el mezclador planetario, adicionar poco a poco a la cutina fundida el 100% del hierro reducido, continuar con el mezclado por 10 minutos más. Tiempo real: <u>10</u> min.	13:43	13:53	JHRG	JJRJ	31-07-01
9. Detener el mezclador y adicionar poco a poco el 50% de sulfametazina sódica, y mezclar a 25 r.p.m. por 5 minutos. Vel. mezclado real: <u>25</u> r.p.m. Tiempo real: <u>5</u> min.	13:53	13:58	JHRG	JJRJ	31-07-01
10. Detener el mezclador y adicionar el 50% restante de sulfametazina sódica, y continuar con el mezclado a 25 r.p.m. por 20 minutos más. Vel. mezclado real: <u>25</u> r.p.m. Tiempo real: <u>20</u> min.	13:58	14:18	JHRG	JJRJ	31-07-01
11. Pasado el tiempo desconectar el reóstato dejar enfriar a temperatura ambiente (45°C) con agitación constante. Temperatura real: <u>45</u> °C. Vel. mezclado real: <u>25</u> r.p.m.	14:18	14:48	JHRG	JJRJ	31-07-01
12. Granular con el molino para sólidos a 20 r.p.m. y recibir el producto en una charola de acero inoxidable. Vel. del molino real: <u>20</u> r.p.m.	14:50	15:00	JHRG	JJRJ	31-07-01
13. Calibrar el producto en un granulador oscilante con una malla numero No.16 a 20 r.p.m. y recibir el producto en una charola de acero inoxidable. Vel. del granulador real: <u>25</u> r.p.m.	16:00	16:25	JHRG	JJRJ	31-07-01
14. Mezclar la fracción del granulado con el estearato de magnesio en un mezclador de cubo a 25 r.p.m. por 5 minutos. Vel. Mezclado real: <u>25</u> r.p.m. Tiempo real: <u>5</u> min.	16:30	16:35	JHRG	JJRJ	31-07-01
15. Colocar la fracción del granulado en una bolsa de plástico y pesar. Peso real: <u>3498.5</u> Kg	16:40	16:43	JHRG	JJRJ	31-07-01

ANEXO 22 (continuación)

 FES- CUAUTITLAN UNAM	LEM- FARMACIA		
	BOLOS DE SULFAMETAZINA SODICA		Pág. 5 De. 5
		EN VIGOR: VERSIÓN: SUSTITUYE: PROX. REV:	CODIGO:
	ELABORADO POR: <u>JHRG</u> <u>08/01/01</u> <small>INICIALES</small> <small> día mes año</small>	REVISADO POR: <u>EAG, RLA, JJDE</u> <u>20/01/01</u> <small>INICIALES</small> <small> día mes año</small>	APROBADO POR: <small>INICIALES</small> <small> día mes año</small>
PROCEDIMIENTO DE FABRICACIÓN			LOTE: <u>485</u>

PROCEDIMIENTO	Hora Inicio	Hora Fin	Realizo	Verifico	Fecha
16. Pesar 13.94 g de la mezcla. Cantidad real: <u>**</u> g	NA	NA	NA	NA	NA
17. Colocar la mezcla dentro de la matriz.	NA	NA	NA	NA	NA
18. Comprimir a 3 toneladas por 5 segundos Fuerza real: <u>***</u> Toneladas	NA	NA	NA	NA	NA

NA No aplica

** La cantidad real cambia de bolo a bolo ya que se realizan 220 por lote.

*** La fuerza de compresión cambia .

ANEXO 23

 FES- CUAUTILAN UNAM	LEM- FARMACIA		
	BOLOS DE SULFAMETAZINA SODICA		Pág. 1 De. 5
			CODIGO:
ELABORADO POR:		EN VIGOR: VERSIÓN: SUSTITUYE: PROX. REV:	
<u>JHRG</u> <u>08/01/01</u> <small>INICIALES</small> <small> día mes año</small>		<u>EAG, RLA, JJDE</u> <u>20/01/01</u> <small>INICIALES</small> <small> día mes año</small>	APROBADO POR: <small>INICIALES</small> <small> día mes año</small>
PROCEDIMIENTO DE FABRICACIÓN			LOTE: <u>575</u>

NOMBRE DEL PRODUCTO: BOLOS DE SULFAMETAZINA SODICA

Tamaño del lote: 3.5 Kg 220 bolos

Fecha de inicio: 6-Agosto-01 Fecha termino: 11-Agosto-01

Lugar de elaboración: Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán - UNAM

I. PRECAUCIONES Y MEDIDAS DE SEGURIDAD

1. Todas las operaciones de fabricación deben de efectuarse observando siempre las prácticas adecuadas de manufactura.
2. Los operadores deben usar el siguiente equipo de trabajo:
 - Uniforme limpio
 - Bata de manga larga
 - Cofia
 - "Goggles"
 - Zapatos de seguridad
 - Mascarilla
 - Guantes
3. Conocer los procedimientos de operación del equipo

Hora de inicio: 9:05 **Hora de Termino:** 9:25 **Realizado:** JHRG **Verificado:** JJRJ **Fecha:** 6-08-01

II. EQUIPO

-Verificar que el equipo a utilizar este limpio y seco.

1. Balanza granataria (Triple Beam Balance, OHAUS®, Serie 700, Capacidad 2610g)
 2. Balanza analítica Mettler® Toledo modelo AB204-5
 3. Mezclador planetario Erweka® modelo PRS
 4. Marmita Erweka® modelo DE
 5. Molino para sólidos Erweka® modelo TP2S6
 6. Reóstato CRAF®
 7. Granulador oscilante Erweka® modelo FGS.
 8. Mezclador de cubo Erweka® modelo KB 15/UG.
 9. Mezclador cilíndrico, altura 24.5cm, diámetro 14.3cm.
 10. Analizador térmico Mettler® Toledo modelo HR73.
- Prensa Carver® Modelo C

Hora de inicio: 9:30 **Hora de Termino:** 9:45 **Realizado:** JHRG **Verificado:** JJRJ **Fecha:** 6-08-01

ANEXO 23 (continuación)

 FES- CUAUTILAN UNAM	LEM- FARMACIA		Pág. 2 De. 5
	BOLOS DE SULFAMETAZINA SODICA		CODIGO:
	ELABORADO POR:	EN VIGOR: VERSIÓN: SUSTITUYE: PROX. REV:	APROBADO POR:
	JHRG 08.01/01 <small>INICIALES día mes año</small>	EAG, RLA, JJDE 20/01/01 <small>INICIALES día mes año</small>	_____ <small>INICIALES día mes año</small>
PROCEDIMIENTO DE FABRICACIÓN			LOTE: <u>595</u>

-Verificar que el material utilizado este limpio y seco

1. Malla No. 16 de acero inoxidable
2. Vasos de precipitados de vidrio de 2000 ml
3. Vasos de precipitados de vidrio de 50 ml
4. Bolsas de polietileno para 4 Kg.
5. Bolsas de polietileno para 1 Kg.
6. Cucharones de plástico
7. Charola de acero inoxidable

Hora de inicio : 9:50 Hora de Termino: 10:10 Realizado: JHRG Verificado: JJRJ Fecha: 6-08-01

III. AREA DE TRABAJO

1. Verifique que el área de trabajo este limpia.
2. Verificar que no haya mas de un lote en el área
3. Verifique que presente identificación el área y equipo con la clave, nombre y No. De lote del producto a fabricar
4. Verificar que el área de trabajo se encuentre a condiciones normales (no exceda mas de 30°C de temperatura y no más del 50% de humedad relativa)

Hora de inicio : 10:15 Hora de Termino: 10:30 Realizado: JHRG Verificado: JJRJ Fecha: 6-08-01

IV. PRECAUCIONES

Almacenar en condiciones adecuadas de temperatura y humedad.

V. DIAGRAMA DE FLUJO

Ver ANEXO 18.

ANEXO 23 (continuación)

 FES- CUAUTITLAN UNAM	LEM- FARMACIA		Pág. 3	De. 5	
	BOLOS DE SULFAMETAZINA SODICA		CÓDIGO:		
	ELABORADO POR:	EN VIGOR: VERSIÓN: SUSTITUYE: PROX. REV:	REVISADO POR:		APROBADO POR:
	<u>JHRG</u> <small>INICIALES</small>	<u>08/01/01</u> <small>dia mes año</small>	<u>FAG, RLA, JJDE</u> <small>INICIALES</small>	<u>20/01/01</u> <small>dia mes año</small>	<u> </u> <small>INICIALES</small>
PROCEDIMIENTO DE FABRICACIÓN			LOTE: <u>595</u>		

VI. FORMULA BASE

Función	Componentes del bolo	Numero de Lote.	Cantidad (%)	Cantidad por bolo (g)	Cantidad teórica por lote (g)	Cantidad real por lote (g)
Activo	- Sulfametazina sódica	0005041.319	28.5	3.9729	997.5	998
Excipiente	- Cutina® HR	732040	25.0	3.4850	875	875
Excipiente	- Hierro reducido	B14244	46.0	6.4124	1610	1610
Excipiente	- Estearato de magnesio	OKP1142	0.5	0.0697	17.5	17.6
	- Total	-----	100.0	13.940	3500.0	3500.6

Hora de inicio : 10:45 **Hora de Termino:** 11:10 **Realizado:** JHRG **Verificado:** JJRJ **Fecha:** 6-08-01

PROCEDIMIENTO	Hora inicio	Hora Fin	Realizo	Verifico	Fecha
1. Pesar la cutina® HR en un vaso de precipitado de vidrio de 2000 mililitros. Cantidad teórica: 875 g Cantidad real: <u>875</u> g	10:50	10:53	JHRG	JJRJ	6-08-01
2. Pesar la sulfametazina sódica en un vaso de precipitado de vidrio de 2000 mililitros.(Considerando la pureza al 100%) Cantidad teórica: 997.5 g Cantidad real: <u>998</u> g	10:55	10:58	JHRG	JJRJ	6-08-01
3. Pesar el hierro reducido en un vaso de precipitado de vidrio de 1000 mililitros. Cantidad teórica: 1610 g Cantidad real: <u>1610</u> g	11:00	11:03	JHRG	JJRJ	6-08-01
4. Pesar el estearato de magnesio en un vaso de precipitado sin graduación de 50 mililitros. Cantidad teórica: 0.5% de la formulación Cantidad real: <u>17.6</u> g	11:05	11:07	JHRG	JJRJ	6-08-01
5. Colocar la cutina® HR en la marmita del mezclador planetario.	11:10	11:11	JHRG	JJRJ	6-08-01
6. Iniciar el calentamiento en la marmita del mezclador planetario a (100 volts), (25 r.p.m.), para promover la fusión de la cutina Voltaje real: <u>100</u> volts. Vel. mezclado real: <u>15</u> r.p.m.	11:20	NA	JHRG	JJRJ	6-08-01

 FES- CUAUTITLAN UNAM	LEM- FARMACIA		Pág. 4 De. 5
	BOLOS DE SULFAMETAZINA SODICA		CODIGO:
	EN VIGOR: VERSIÓN: SUSTITUYE: PROX. REV:		
	ELABORADO POR:	REVISADO POR:	APROBADO POR:
<u>JHRG</u> <small>INICIALES</small>	<u>08/01/01</u> <small> día mes año</small>	<u>EAG, RLA, JJDE</u> <small>INICIALES</small>	<u>20/01/01</u> <small> día mes año</small>
PROCEDIMIENTO DE FABRICACIÓN		LOTE: <u>595</u>	

PROCEDIMIENTO	Hora Inicio	Hora Fin	Realizo	Verifico	Fecha
7. Después de 30 minutos se disminuye el calentamiento en la marmita del mezclador planetario a 85 volts y verificar con un termómetro que la temperatura alcanza los 85°C, el rango debe mantenerse entre los 80-90°C. Tiempo real: <u>30</u> min. Voltaje real: <u>70</u> volts. Temperatura real: <u>75</u> °C.	12:50	NA	JHRG	JJRJ	6-08-01
8. Detener el mezclador planetario, adicionar poco a poco a la cutina fundida el 100% del hierro reducido, continuar con el mezclado por 10 minutos más. Tiempo real: <u>10</u> min.	13:01	13:11	JHRG	JJRJ	6-08-01
9. Detener el mezclador y adicionar poco a poco el 50% de sulfametazina sódica, y mezclar a 25 r.p.m. por 5 minutos. Vel. mezclado real: <u>15</u> r.p.m. Tiempo real: <u>5</u> min.	13:11	13:16	JHRG	JJRJ	6-08-01
10. Detener el mezclador y adicionar el 50% restante de sulfametazina sódica, y continuar con el mezclado a 25 r.p.m. por 20 minutos más. Vel. mezclado real: <u>15</u> r.p.m. Tiempo real: <u>20</u> min.	13:16	13:36	JHRG	JJRJ	6-08-01
11. Pasado el tiempo desconectar el reóstato dejar enfriar a temperatura ambiente (45°C) con agitación constante. Temperatura real: <u>45</u> °C. Vel. mezclado real: <u>15</u> r.p.m.	13:36	14:06	JHRG	JJRJ	6-08-01
12. Granular con el molino para sólidos a 20 r.p.m. y recibir el producto en una charola de acero inoxidable. Vel. del molino real: <u>20</u> r.p.m.	14:06	14:16	JHRG	JJRJ	6-08-01
13. Calibrar el producto en un granulador oscilante con una malla numero No.16 a 20 r.p.m. y recibir el producto en una charola de acero inoxidable. Vel. del granulador real: <u>25</u> r.p.m.	15:20	15:45	JHRG	JJRJ	6-08-01
14. Mezclar la fracción del granulado con el estearato de magnesio en un mezclador de cubo a 25 r.p.m. por 5 minutos. Vel. Mezclado real: <u>25</u> r.p.m. Tiempo real: <u>5</u> min.	15:55	16:00	JHRG	JJRJ	6-08-01
15. Colocar la fracción del granulado en una bolsa de plástico y pesar. Peso real: <u>3498.8</u> Kg	16:10	16:13	JHRG	JJRJ	6-08-01

ANEXO 23 (continuación)

 FES- CUAUTITLAN UNAM	LEM- FARMACIA		Pág. 5	De. 5
	BOLOS DE SULFAMETAZINA SODICA		CODIGO:	
	EN VIGOR: VERSIÓN: SUSTITUYE: PROX. REV:			
	ELABORADO POR: <u>JHRG</u> <small>INICIALES</small>	<u>08/01/01</u> <small> día mes año</small>	REVISADO POR: <u>EAG, RLA, JJDE</u> <small>INICIALES</small>	<u>20/01/01</u> <small> día mes año</small>
PROCEDIMIENTO DE FABRICACIÓN				LOTE: <u>595</u>

PROCEDIMIENTO	Hora Inicio	Hora Fin	Realizo	Verifico	Fecha
16. Pesar 13.94 g de la mezcla. Cantidad real: <u>**</u> g	NA	NA	NA	NA	NA
17. Colocar la mezcla dentro de la matriz.	NA	NA	NA	NA	NA
18. Comprimir a 3 toneladas por 5 segundos Fuerza real: <u>***</u> Toneladas.	NA	NA	NA	NA	NA

NA No aplica

** La cantidad real cambia de bolo a bolo ya que se realizan 220 por lote.

*** La fuerza de compresión cambia .

ANEXO 24

LEM- FARMACIA		
 FES- CUAUTITLAN UNAM	BOLOS DE SULFAMETAZINA SODICA	
	Pág. 1 De. 5	
EN VIGOR: VERSIÓN: SUSTITUYE: PROX. REV:		CODIGO:
ELABORADO POR: JHRG 08/01/01 INICIALES dia mes año	REVISADO POR: EAG, RLA, JJDE 20/01/01 INICIALES dia mes año	APROBADO POR: INICIALES dia mes año
PROCEDIMIENTO DE FABRICACIÓN		LOTE: <u>695</u>

NOMBRE DEL PRODUCTO: BOLOS DE SULFAMETAZINA SODICA
Tamaño del lote: 3.5 Kg 220 bolos
Fecha de inicio: 13-Agosto-01 Fecha termino: 20-Agosto-01
Lugar de elaboración: Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán - UNAM

I. PRECAUCIONES Y MEDIDAS DE SEGURIDAD

1. Todas las operaciones de fabricación deben de efectuarse observando siempre las prácticas adecuadas de manufactura.
2. Los operadores deben usar el siguiente equipo de trabajo:
 - Uniforme limpio
 - Bata de manga larga
 - Cofia
 - "Goggles"
 - Zapatos de seguridad
 - Mascarilla
 - Guantes
3. Conocer los procedimientos de operación del equipo

Hora de inicio: 9:05 Hora de Termino: 9:30 Realizado: JHRG Verificado: JJRJ Fecha: 13-08-01

II. EQUIPO

- Verificar que el equipo a utilizar este limpio y seco.
 1. Balanza granataria (Triple Beam Balance, OHAUS®, Serie 700, Capacidad 2610g)
 2. Balanza analítica Mettler® Toledo modelo AB204-5
 3. Mezclador planetario Erweka® modelo PRS
 4. Marmita Erweka® modelo DE
 5. Molino para sólidos Erweka® modelo TP2S6
 6. Reóstato CRAF®
 7. Granulador oscilante Erweka® modelo FGS.
 8. Mezclador de cubo Erweka® modelo KB 15/UG.
 9. Mezclador cilíndrico, altura 24.5cm, diámetro 14.3cm.
 10. Analizador térmico Mettler® Toledo modelo HR73.
- Prensa Carver® Modelo C

Hora de inicio: 9:35 Hora de Termino: 9:50 Realizado: JHRG Verificado: JJRJ Fecha: 13-08-01

ANEXO 24 (continuación)

 FES- CUAUTITLAN UNAM	LEM- FARMACIA		
	BOLOS DE SULFAMETAZINA SODICA		Pág. 2 De. 5
		EN VIGOR VERSIÓN: SUSTITUYE: PROX. REV:	CODIGO:
	ELABORADO POR: <u>JHRG</u> <u>08/01/01</u> <small>INICIALES</small> <small> día mes año</small>	REVISADO POR: <u>EAG, RLA, JJDE</u> <u>20-01-01</u> <small>INICIALES</small> <small> día mes año</small>	APROBADO POR: _____ <small>INICIALES</small> <small> día mes año</small>
PROCEDIMIENTO DE FABRICACIÓN			LOTE: <u>695</u>

-Verificar que el material utilizado este limpio y seco

1. Malla No. 16 de acero inoxidable
2. Vasos de precipitados de vidrio de 2000 ml
3. Vasos de precipitados de vidrio de 50 ml
4. Bolsas de polietileno para 4 Kg.
5. Bolsas de polietileno para 1 Kg.
6. Cucharones de plástico
7. Charola de acero inoxidable

Hora de inicio : 9:55 Hora de Termino: 10:15 Realizado: JHRG Verificado: JJRJ Fecha: 13-08-01

III. AREA DE TRABAJO

1. Verifique que el área de trabajo este limpia.
2. Verificar que no haya mas de un lote en el área
3. Verifique que presente identificación el área y equipo con la clave, nombre y No. De lote del producto a fabricar
4. Verificar que el área de trabajo se encuentre a condiciones normales (no exceda mas de 30°C de temperatura y no más del 50% de humedad relativa)

Hora de inicio : 10:20 Hora de Termino: 10:25 Realizado: JHRG Verificado: JJRJ Fecha: 13-08-01

IV. PRECAUCIONES

Almacenar en condiciones adecuadas de temperatura y humedad.

V. DIAGRAMA DE FLUJO

Ver ANEXO 18.

ANEXO 24 (continuación)

 FES- CUAUTITLAN UNAM	LEM- FARMACIA		Pág. 3	De. 5
	BOLOS DE SULFAMETAZINA SODICA		CODIGO:	
	ELABORADO POR:	REVISADO POR:	APROBADO POR:	
<u>JHRG</u> <small>INICIALES</small>	<u>08/01/01</u> <small> día mes año</small>	<u>EAG, R.LA, JJDE</u> <small>INICIALES</small>	<u>20/01/01</u> <small> día mes año</small>	 <small>INICIALES</small> <small> día mes año</small>
PROCEDIMIENTO DE FABRICACIÓN			LOTE: <u>695</u>	

VI. FORMULA BASE

Función	Componentes del bolo	Numero de Lote.	Cantidad (%)	Cantidad por bolo (g)	Cantidad teórica por lote (g)	Cantidad real por lote (g)
Activo	- Sulfametazina sódica	0005041.319	28.5	3.9729	997.5	998
Excipiente	- Cutina® HR	732040	25.0	3.4850	875	875
Excipiente	- Hierro reducido	B14244	46.0	6.4124	1610	1610
Excipiente	- Estearato de magnesio	OKP1142	0.5	0.0697	17.5	17.5
	- Total	-----	100.0	13.940	3500.0	3500.5

Hora de inicio : 10:55 **Hora de Termino:** 11:20 **Realizado:** JHRG **Verificado:** JJRJ **Fecha:** 13-08-01

PROCEDIMIENTO	Hora inicio	Hora Fin	Realizo	Verifico	Fecha
1. Pesar la cutina® HR en un vaso de precipitado de vidrio de 2000 mililitros. Cantidad teórica: 875 g Cantidad real: <u>875</u> g	11:00	11:03	JHRG	JJRJ	13-08-01
2. Pesar la sulfametazina sódica en un vaso de precipitado de vidrio de 2000 mililitros.(Considerando la pureza al 100%) Cantidad teórica: 997.5 g Cantidad real: <u>998</u> g	11:05	11:08	JHRG	JJRJ	13-08-01
3. Pesar el hierro reducido en un vaso de precipitado de vidrio de 1000 mililitros. Cantidad teórica: 1610 g Cantidad real: <u>1610</u> g	11:10	11:13	JHRG	JJRJ	13-08-01
4. Pesar el estearato de magnesio en un vaso de precipitado sin graduación de 50 mililitros. Cantidad teórica: 0.5% de la formulación Cantidad real: <u>17.5</u> g	11:15	11:17	JHRG	JJRJ	13-08-01
5. Colocar la cutina® HR en la marmita del mezclador planetario.	11:30	11:31	JHRG	JJRJ	13-08-01
6. Iniciar el calentamiento en la marmita del mezclador planetario a (100 volts), (25 r.p.m.), para promover la fusión de la cutina Voltaje real: <u>100</u> volts. Vel. Mezclado real: <u>35</u> r.p.m.	11:40	NA	JHRG	JJRJ	13-08-01

ANEXO 24 (continuación)

 FES- CUAUTITLAN UNAM	LEM- FARMACIA		Pág. 4 De. 5	
	BOLOS DE SULFAMETAZINA SODICA		CÓDIGO:	
	ELABORADO POR: JJRG <small>INICIALES</small>	EN VIGOR: VERSION: SUSTITUYE: PROX. REV: 08/01/01 <small> día mes año</small>	REVISADO POR: EAG, RLA, JJDE <small>INICIALES</small>	APROBADO POR: <small>INICIALES</small>
	20/01/01 <small> día mes año</small>	20/01/01 <small> día mes año</small>	695	
PROCEDIMIENTO DE FABRICACIÓN			LOTE: <u>695</u>	

PROCEDIMIENTO	Hora Inicio	Hora Fin	Realizo	Verifico	Fecha
7. Después de 30 minutos se disminuye el calentamiento en la marmita del mezclador planetario a 85 volts y verificar con un termómetro que la temperatura alcanza los 85°C, el rango debe mantenerse entre los 80-90°C. Tiempo real: <u>30</u> min. Voltaje real: <u>90</u> volts. Temperatura real: <u>95</u> °C.	13:10	NA	JHRG	JJRJ	13-08-01
8. Detener el mezclador planetario, adicionar poco a poco a la cutina fundida el 100% del hierro reducido, continuar con el mezclado por 10 minutos más. Tiempo real: <u>10</u> min.	13:21	13:31	JHRG	JJRJ	13-08-01
9. Detener el mezclador y adicionar poco a poco el 50% de sulfametazina sódica, y mezclar a 25 r.p.m. por 5 minutos. Vel. mezclado real: <u>35</u> r.p.m. Tiempo real: <u>5</u> min.	13:31	13:36	JHRG	JJRJ	13-08-01
10. Detener el mezclador y adicionar el 50% restante de sulfametazina sódica, y continuar con el mezclado a 25 r.p.m. por 20 minutos más. Vel. mezclado real: <u>35</u> r.p.m. Tiempo real: <u>20</u> min.	13:36	13:56	JHRG	JJRJ	13-08-01
11. Pasado el tiempo desconectar el reóstato dejar enfriar a temperatura ambiente (45°C) con agitación constante. Temperatura real: <u>45</u> °C. Vel. mezclado real: <u>35</u> r.p.m.	13:56	14:26	JHRG	JJRJ	13-08-01
12. Granular con el molino para sólidos a 20 r.p.m. y recibir el producto en una charola de acero inoxidable. Vel. del molino real: <u>20</u> r.p.m.	14:26	14:36	JHRG	JJRJ	13-08-01
13. Calibrar el producto en un granulador oscilante con una malla numero No.16 a 20 r.p.m. y recibir el producto en una charola de acero inoxidable. Vel. del granulador real: <u>25</u> r.p.m.	16:00	16:25	JHRG	JJRJ	13-08-01
14. Mezclar la fracción del granulado con el estearato de magnesio en un mezclador de cubo a 25 r.p.m. por 5 minutos. Vel. Mezclado real: <u>25</u> r.p.m. Tiempo real: <u>5</u> min.	16:30	16:35	JHRG	JJRJ	13-08-01
15. Colocar la fracción del granulado en una bolsa de plástico y pesar. Peso real: <u>3498.75</u> Kg	16:40	16:45	JHRG	JJRJ	13-08-01

ANEXO 24 (continuación)

 FES- CUAUTITLAN UNAM	LEM- FARMACIA		
	BOLOS DE SULFAMETAZINA SODICA		Pág. 5 De: 5
		EN VIGOR: VERSIÓN: SUSTITUYE: PROX. REV:	CODIGO:
	ELABORADO POR: <u>JHRG</u> <u>08/01/01</u> <small>INICIALES</small> <small>dia mes año</small>	REVISADO POR: <u>EAG, RLA, JJDE</u> <u>20/01/01</u> <small>INICIALES</small> <small>dia mes año</small>	APROBADO POR: <small>INICIALES</small> <small>dia mes año</small>
PROCEDIMIENTO DE FABRICACIÓN		LOTE: <u>695</u>	

PROCEDIMIENTO	Hora Inicio	Hora Fin	Realizo	Verifico	Fecha
16. Pesar 13.94 g de la mezcla. Cantidad real: <u>**</u> g	NA	NA	NA	NA	NA
17. Colocar la mezcla dentro de la matriz.	NA	NA	NA	NA	NA
18. Comprimir a 3 toneladas por 5 segundos Fuerza real: <u>***</u> Toneladas.	NA	NA	NA	NA	NA

NA No aplica

** La cantidad real cambia de bolo a bolo ya que se realizan 220 por lote.

*** La fuerza de compresión cambia.

ANEXO 25

 FES- CUAUTITLAN UNAM	LEM- FARMACIA		Pág. 1	De. 5
	BOLOS DE SULFAMETAZINA SODICA		CODIGO:	
	EN VIGOR: VERSIÓN: SUSTITUYE: PROX. REV.:		APROBADO POR:	
	ELABORADO POR:	REVISADO POR:	INICIALES día mes año	
<u>JHRG</u> <u>08/01/01</u> <small>INICIALES</small> <small>día mes año</small>		<u>EAG, RLA, JJDE</u> <u>20/01/01</u> <small>INICIALES</small> <small>día mes año</small>		_____ <small>INICIALES</small> <small>día mes año</small>
PROCEDIMIENTO DE FABRICACIÓN			LOTE: <u>785</u>	

NOMBRE DEL PRODUCTO: BOLOS DE SULFAMETAZINA SODICA

Tamaño del lote: 3.5 Kg

220 bolos

Fecha de inicio: 21-Agosto-01

Fecha termino: 24-Agosto-01

Lugar de elaboración: Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán - UNAM

I. PRECAUCIONES Y MEDIDAS DE SEGURIDAD

1. Todas las operaciones de fabricación deben de efectuarse observando siempre las prácticas adecuadas de manufactura.
2. Los operadores deben usar el siguiente equipo de trabajo:
 - Uniforme limpio
 - Bata de manga larga
 - Cofia
 - "Goggles"
 - Zapatos de seguridad
 - Mascarilla
 - Guantes
3. Conocer los procedimientos de operación del equipo

Hora de inicio: 9:15 Hora de Termino: 9:40 Realizado: JHRG Verificado: JJRJ Fecha: 21-08-01

II. EQUIPO

-Verificar que el equipo a utilizar este limpio y seco.

1. Balanza granataria (Triple Beam Balance, OHAUS®, Serie 700, Capacidad 2610g)
 2. Balanza analítica Mettler® Toledo modelo AB204-5
 3. Mezclador planetario Erweka® modelo PRS
 4. Marmita Erweka® modelo DE
 5. Molino para sólidos Erweka® modelo TP2S6
 6. Reóstato CRAF®
 7. Granulador oscilante Erweka® modelo FGS.
 8. Mezclador de cubo Erweka® modelo KB 15/UG.
 9. Mezclador cilíndrico, altura 24.5cm, diámetro 14.3cm.
 10. Analizador térmico Mettler® Toledo modelo HR73.
- Prensa Carver® Modelo C

Hora de inicio: 9:45 Hora de Termino: 10:10 Realizado: JHRG Verificado: JJRJ Fecha: 21-08-01

ANEXO 25 (continuación)

 FES- CUAUTILAN UNAM	LEM- FARMACIA		Pág. 2 De. 5
	BOLOS DE SULFAMETAZINA SODICA		CÓDIGO:
	ELABORADO POR:	REVISADO POR:	APROBADO POR:
	JHRG <small>INICIALES</small>	08/01/01 <small> día mes año</small>	EAG, RLA, JJDE <small>INICIALES</small>
PROCEDIMIENTO DE FABRICACIÓN			LOTE: <u>785</u>

-Verificar que el material utilizado este limpio y seco

1. Malla No. 16 de acero inoxidable
2. Vasos de precipitados de vidrio de 2000 ml
3. Vasos de precipitados de vidrio de 50 ml
4. Bolsas de polietileno para 4 Kg.
5. Bolsas de polietileno para 1 Kg.
6. Cucharones de plástico
7. Charola de acero inoxidable

Hora de inicio : 10:15 Hora de Termino: 10:50 Realizado: JHRG Verificado: JJRJ Fecha: 21-08-01

III. AREA DE TRABAJO

1. Verifique que el área de trabajo este limpia.
2. Verificar que no haya mas de un lote en el área
3. Verifique que presente identificación el área y equipo con la clave, nombre y No. De lote del producto a fabricar
4. Verificar que el área de trabajo se encuentre a condiciones normales (no exceda mas de 30°C de temperatura y no más del 50% de humedad relativa)

Hora de inicio : 11:05 Hora de Termino: 11:35 Realizado: JHRG Verificado: JJRJ Fecha: 21-08-01

IV. PRECAUCIONES

Almacenar en condiciones adecuadas de temperatura y humedad.

V. DIAGRAMA DE FLUJO

Ver ANEXO 18.

ANEXO 25 (continuación)

 FES- CUAUTITLAN UNAM	LEM- FARMACIA				
	BOLOS DE SULFAMETAZINA SODICA			Pág. 3	De 5
				CODIGO:	
	ELABORADO POR:		REVISADO POR:		APROBADO POR:
JHRG <small>INICIALES</small>		<u>08/01/01</u> <small> día mes año</small>	EAG, RLA, JJDE <small>INICIALES</small>		<u>20/01/01</u> <small> día mes año</small>
PROCEDIMIENTO DE FABRICACIÓN					LOTE: <u>785</u>

VI. FORMULA BASE

Función	Componentes del bolo	Numero de Lote.	Cantidad (%)	Cantidad por bolo (g)	Cantidad teórica por lote (g)	Cantidad real por lote (g)
Activo	- Sulfametazina sódica	0005041.319	28.5	3.9729	997.5	998
Excipiente	- Cutina [®] HR	732040	25.0	3.4850	875	875
Excipiente	- Hierro reducido	B14244	46.0	6.4124	1610	1610
Excipiente	- Estearato de magnesio	OKP1142	0.5	0.0697	17.5	17.5
	- Total	-----	100.0	13.940	3500.0	3500.5

Hora de inicio: 12:05 Hora de Termino: 12:40 Realizado: JHRG Verificado: JJRJ Fecha: 21-08-01

PROCEDIMIENTO	Hora inicio	Hora Fin	Realizo	Verifico	Fecha
1. Pesar la cutina [®] HR en un vaso de precipitado de vidrio de 2000 mililitros. Cantidad teórica: 875 g Cantidad real: <u>875</u> g	12:15	12:18	JHRG	JJRJ	21-08-01
2. Pesar la sulfametazina sódica en un vaso de precipitado de vidrio de 2000 mililitros.(Considerando la pureza al 100%) Cantidad teórica: 997.5 g Cantidad real: <u>998</u> g	12:20	12:23	JHRG	JJRJ	21-08-01
3. Pesar el hierro reducido en un vaso de precipitado de vidrio de 1000 mililitros. Cantidad teórica: 1610 g Cantidad real: <u>1610</u> g	12:25	12:28	JHRG	JJRJ	21-08-01
4. Pesar el estearato de magnesio en un vaso de precipitado sin graduación de 50 mililitros. Cantidad teórica: 0.5% de la formulación Cantidad real: <u>17.5</u> g	12:30	12:33	JHRG	JJRJ	21-08-01
5. Colocar la cutina [®] HR en la marmita del mezclador planetario.	12:40	12:41	JHRG	JJRJ	21-08-01
6. Iniciar el calentamiento en la marmita del mezclador planetario a (100 volts), (25 r.p.m.), para promover la fusión de la cutina Voltaje real: <u>100</u> volts. Vel. mezclado real: <u>25</u> r.p.m.	13:00	NA	JHRG	JJRJ	21-08-01

ANEXO 25 (continuación)

 FES- CUAUTITLAN UNAM	LEM- FARMACIA		Pág. 4	De. 5		
	BOLOS DE SULFAMETAZINA SODICA		CODIGO:			
	ELABORADO POR:		REVISADO POR:		APROBADO POR:	
	<u>JHRG</u> <small>INICIALES</small>	<u>08/01/01</u> <small> día mes año</small>	<u>EAG, RLA, JJDE</u> <small>INICIALES</small>	<u>20/01/01</u> <small> día mes año</small>	<small>INICIALES</small>	<small> día mes año</small>
PROCEDIMIENTO DE FABRICACIÓN				LOTE: <u>785</u>		

PROCEDIMIENTO	Hora Inicio	Hora Fin	Realizo	Verifico	Fecha
7. Después de 30 minutos se disminuye el calentamiento en la marmita del mezclador planetario a 85 volts y verificar con un termómetro que la temperatura alcanza los 85°C, el rango debe mantenerse entre los 80-90°C. Tiempo real: <u>30</u> min. Voltaje real: <u>80</u> volts. Temperatura real: <u>85</u> °C.	13:30	NA	JHRG	JJRJ	31-07-01
8. Detener el mezclador planetario, adicionar poco a poco a la cutina fundida el 100% del hierro reducido, continuar con el mezclado por 10 minutos más. Tiempo real: <u>10</u> min.	13:40	13:50	JHRG	JJRJ	31-07-01
9. Detener el mezclador y adicionar poco a poco el 50% de sulfametazina sódica, y mezclar a 25 r.p.m. por 5 minutos. Vel. mezclado real: <u>25</u> r.p.m. Tiempo real: <u>5</u> min.	13:50	13:55	JHRG	JJRJ	31-07-01
10. Detener el mezclador y adicionar el 50% restante de sulfametazina sódica, y continuar con el mezclado a 25 r.p.m. por 20 minutos más. Vel. mezclado real: <u>25</u> r.p.m. Tiempo real: <u>20</u> min.	13:55	14:15	JHRG	JJRJ	31-07-01
11. Pasado el tiempo desconectar el reóstato dejar enfriar a temperatura ambiente (45°C) con agitación constante. Temperatura real: <u>45</u> °C. Vel. mezclado real: <u>25</u> r.p.m.	14:15	14:45	JHRG	JJRJ	31-07-01
12. Granular con el molino para sólidos a 20 r.p.m. y recibir el producto en una charola de acero inoxidable. Vel. del molino real: <u>20</u> r.p.m.	14:47	14:55	JHRG	JJRJ	31-07-01
13. Calibrar el producto en un granulador oscilante con una malla numero No.16 a 20 r.p.m. y recibir el producto en una charola de acero inoxidable. Vel. del granulador real: <u>25</u> r.p.m.	16:00	16:25	JHRG	JJRJ	31-07-01
14. Mezclar la fracción del granulado con el estearato de magnesio en un mezclador de cubo a 25 r.p.m. por 5 minutos. Vel. Mezclado real: <u>25</u> r.p.m. Tiempo real: <u>5</u> min.	16:30	16:35	JHRG	JJRJ	31-07-01
15. Colocar la fracción del granulado en una bolsa de plástico y pesar. Peso real: <u>3498.75</u> Kg	16:40	16:43	JHRG	JJRJ	31-07-01

ANEXO 25 (continuación)

 FES- CUAUTILAN UNAM	LEM- FARMACIA		
	BOLOS DE SULFAMETAZINA SODICA		Pág. 5 De. 5
		EN VIGOR: VERSIÓN: SUSTITUYE: PROX. REV:	CODIGO:
	ELABORADO POR: JHRG 08/01/01 INICIALES día mes año	REVISADO POR: EAG, RLA, JJDE 20/01/01 INICIALES día mes año	APROBADO POR: _____ INICIALES día mes año
PROCEDIMIENTO DE FABRICACIÓN		LOTE: <u>785</u>	

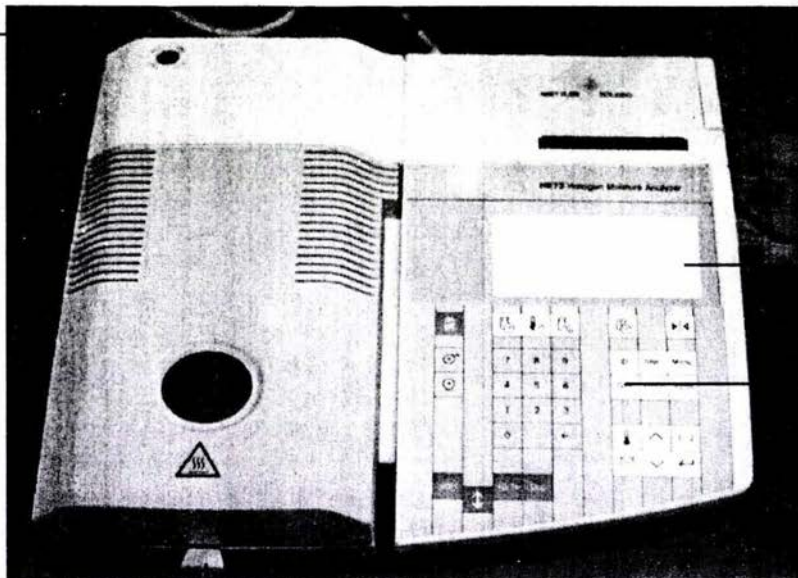
PROCEDIMIENTO	Hora Inicio	Hora Fin	Realizo	Verifico	Fecha
16. Pesar 13.94 g de la mezcla. Cantidad real: <u>**</u> g	NA	NA	NA	NA	NA
17. Colocar la mezcla dentro de la matriz.	NA	NA	NA	NA	NA
18. Comprimir a 3 toneladas por 5 segundos Fuerza real: <u>***</u> Toneladas.	NA	NA	NA	NA	NA

NA No aplica

** La cantidad real cambia de bolo a bolo ya que se realizan 220 por lote.

*** La fuerza de compresión cambia.

Burbuja de calibración

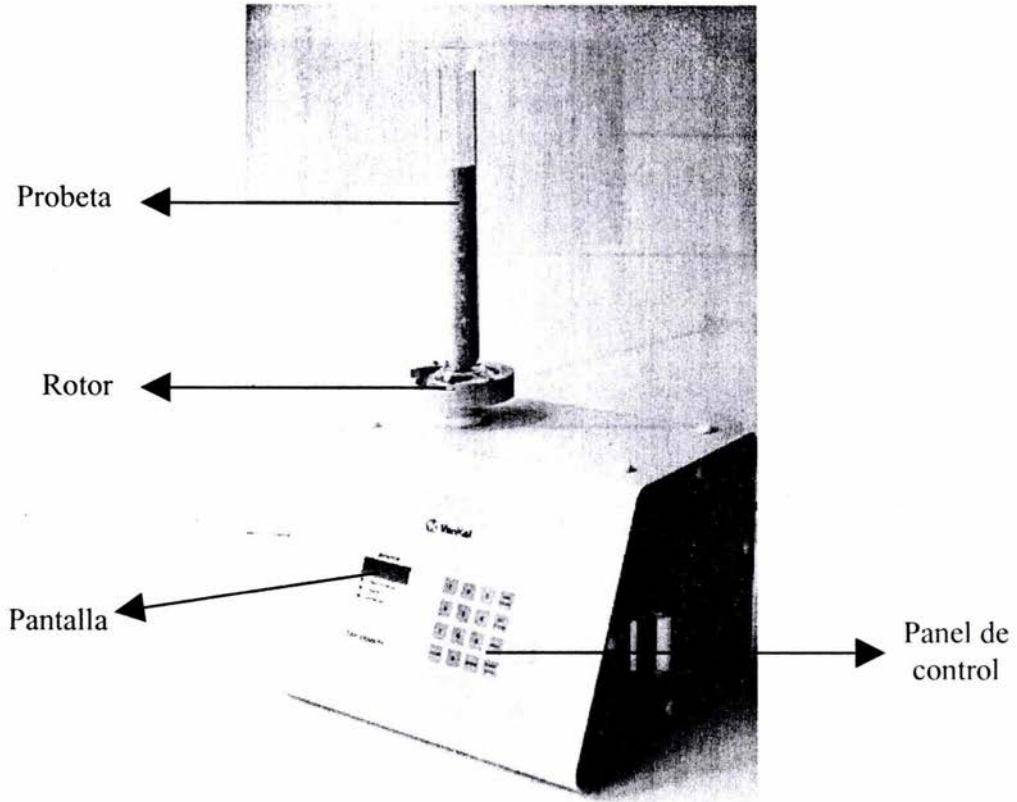


Pantalla

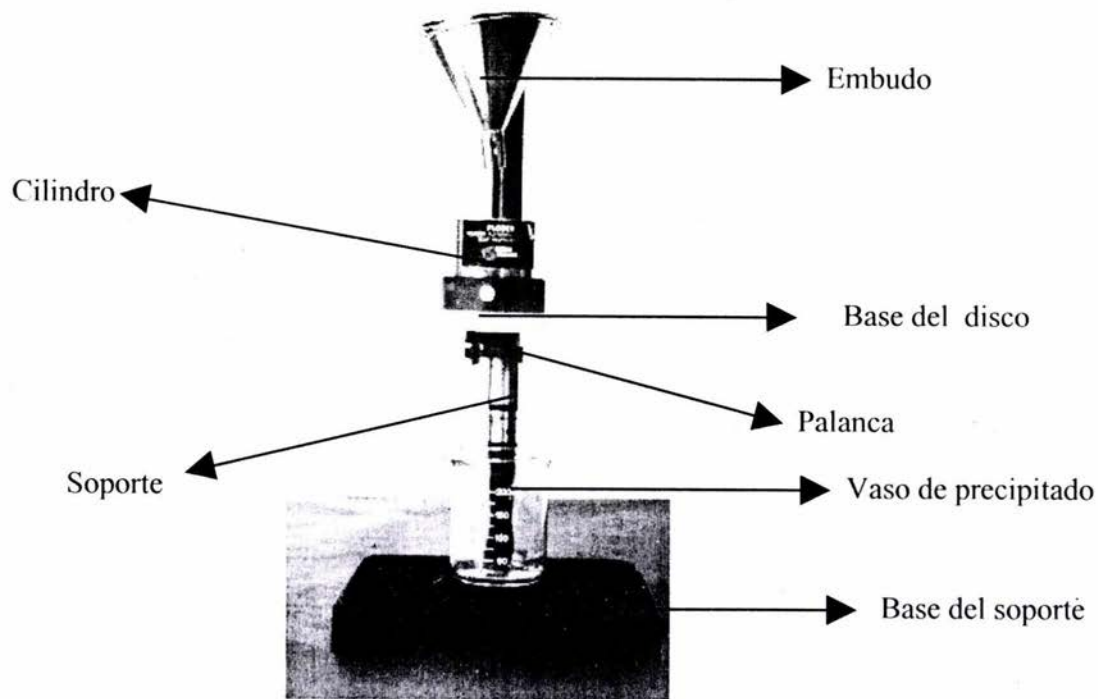
Panel

Platina

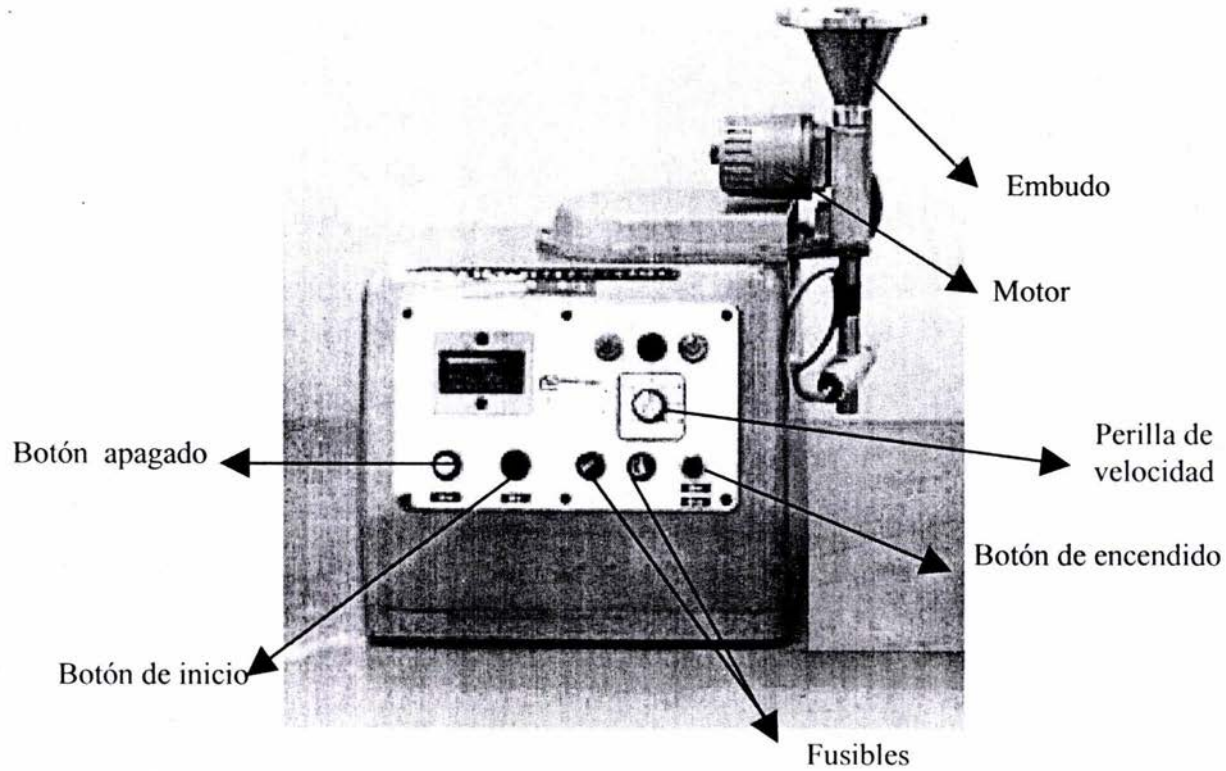
ANALIZADOR TÉRMICO



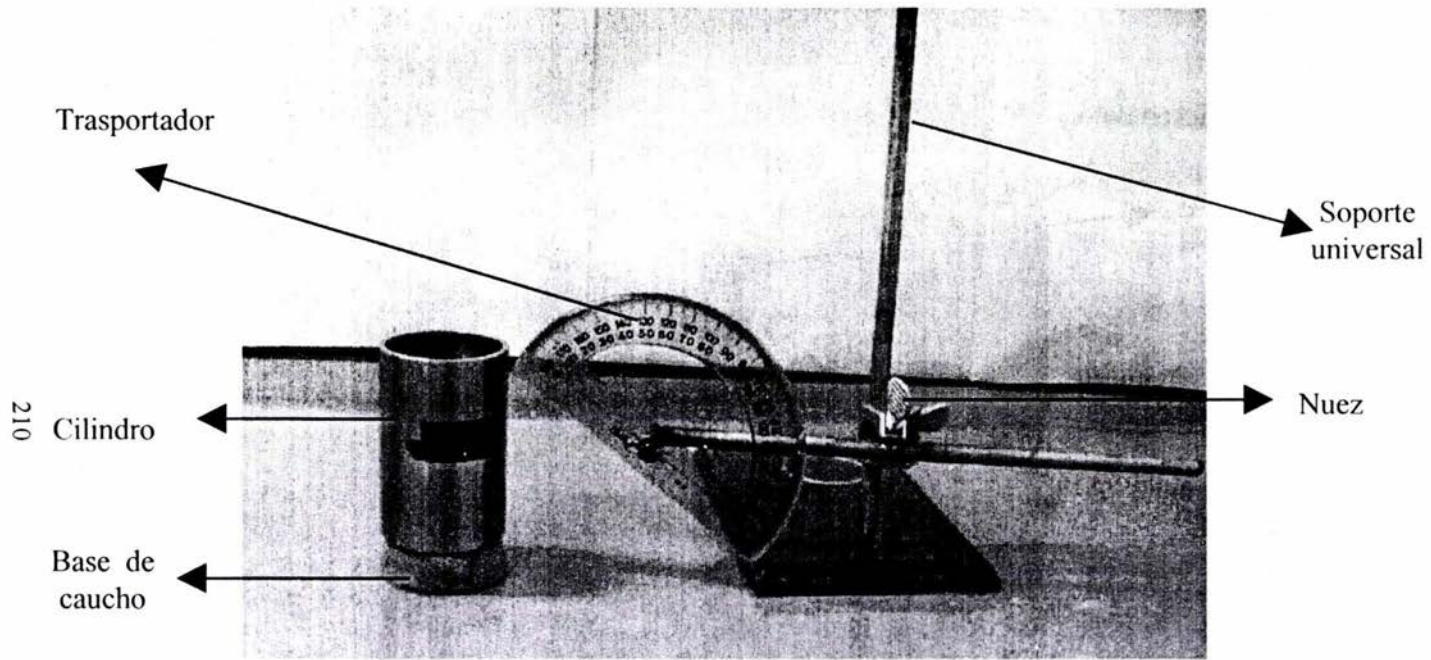
COMPACTADOR VANKEL



FLODEX



FLUJOMETRO



ANEXO 30

ANGULO DE REPOSO

ANEXO 31

Resumen lote 1

<i>Estadísticas de la regresión</i>	
Coefficiente de correlación múltiple	0.99
Coefficiente de determinación R ²	0.99
R ² ajustado	0.98
Error típico	4.42
Observaciones	7.00

ANÁLISIS DE VARIANZA

	<i>Grados de libertad</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Valor crítico de F</i>	<i>probabilidad del modelo</i>
Regresión	1.00	7066.78	7066.78	361.45	0.00	1.00
Residuos	5.00	97.76	19.55			
Total	6.00	7164.54				

	<i>Coefficientes</i>	<i>Error típico</i>	<i>Estadístico t</i>	<i>Probabilidad Inferior 95%</i>	<i>Superior 95%</i>
Intercepción	19.19	3.07	6.24	0.00	11.29
Variable X 1	10.26	0.54	19.01	0.00	8.88

<i>Análisis de los residuales</i>		
<i>Observación</i>	<i>Pronóstico para Y</i>	<i>Residuos</i>
1.00	29.45	-2.81
2.00	33.70	-2.06
3.00	39.71	4.09
4.00	70.50	2.92
5.00	88.80	0.12
6.00	106.27	-6.50
7.00	109.25	4.25

ANEXO 31(continuación)

Resumen lote 2

<i>Estadísticas de la regresión</i>	
Coefficiente de correlación múltiple	0.98
Coefficiente de determinación R ²	0.96
R ² ajustado	0.96
Error típico	9.04
Observaciones	7.00

ANÁLISIS DE VARIANZA

	<i>Grados de libertad</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Valor crítico de F</i>	<i>probabilidad del modelo</i>
Regresión	1.00	10940.09	10940.09	133.78	0.00	1.00
Residuos	5.00	408.90	81.78			
Total	6.00	11348.99				

	<i>Coefficientes</i>	<i>Error típico</i>	<i>Estadístico t</i>	<i>Probabilidad Inferior 95%</i>	<i>Superior 95%</i>
Intercepción	2.02	6.61	0.31	0.77	-14.98 19.02
Variable X 1	15.80	1.37	11.57	0.00	12.29 19.31

<i>Análisis de los residuales</i>		
<i>Observación</i>	<i>Pronóstico para Y</i>	<i>Residuos</i>
1.00	24.37	-2.20
2.00	33.62	-5.17
3.00	40.73	-9.72
4.00	46.71	14.04
5.00	79.43	7.88
6.00	111.49	0.05
7.00	136.10	-4.88

ANEXO 31 (continuación)

Resumen lote 3

<i>Estadísticas de la regresión</i>	
Coefficiente de correlación múltiple	0.98
Coefficiente de determinación R ²	0.96
R ² ajustado	0.96
Error típico	7.27
Observaciones	7.00

ANÁLISIS DE VARIANZA

	<i>Grados de libertad</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Valor crítico de F</i>	<i>probabilidad del modelo</i>
Regresión	1.00	7054.79	7054.79	133.43	0.00	1.00
Residuos	5.00	264.36	52.87			
Total	6.00	7319.14				

	<i>Coefficientes</i>	<i>Error típico</i>	<i>Estadístico t</i>	<i>Probabilidad Inferior 95%</i>	<i>Superior 95%</i>
Intercepción	5.09	5.32	0.96	0.38	-8.58 18.76
Variable X 1	12.69	1.10	11.55	0.00	9.86 15.51

Análisis de los residuales		
<i>Observación</i>	<i>Pronóstico para Y</i>	<i>Residuos</i>
1.00	23.03	0.06
2.00	30.47	-4.22
3.00	36.17	-7.76
4.00	40.98	6.08
5.00	67.25	9.68
6.00	93.00	2.99
7.00	112.75	-6.83

ANEXO 31 (continuación)

Resumen lote 5

<i>Estadísticas de la regresión</i>	
Coefficiente de correlación múltiple	0.96
Coefficiente de determinación R ²	0.92
R ² ajustado	0.90
Error típico	9.87
Observaciones	6.00

ANÁLISIS DE VARIANZA

	Grados de libertad	Suma de cuadrados	Promedio de los cuadrados	F	Valor crítico de F	probabilidad del modelo
Regresión	1.00	4697.12	4697.12	48.23	0.00	1.00
Residuos	4.00	389.54	97.39			
Total	5.00	5086.67				

	Coeficientes	Error típico	Estadístico t	Probabilidad	Inferior 95%	Superior 95%
Intercepción	2.00	8.27	0.24	0.82	-20.97	24.96
Variable X 1	14.67	2.11	6.94	0.00	8.81	20.53

Análisis de los residuales		
Observación	Pronóstico para Y	Residuos
1.00	23.03	0.06
2.00	30.47	-4.22
3.00	36.17	-7.76
4.00	40.98	6.08
5.00	67.25	9.68
6.00	93.00	2.99
7.00	112.75	-6.83

BIBLIOGRAFIA.

- AMADOR, E. 1995.** "Caracterización física y mecánica de lactosas para compresión directa". *Tesis de licenciatura*. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán-UNAM. pp.24, 118-120.
- AMADOR, E. 1999.** "Fabricación de un Bolo de Liberación Prolongada con Sulfametazina Sódica para el Tratamiento de Coccidiosis en Cabras", Tesina, Especialización en Procesos Farmacéuticos, FES-Zaragoza, UNAM.
- BLANCO, V. E. 1992.** Tesis Validación de un Proceso de Fabricación de un Producto Sólido (comprimido). FES-Cuautitlán UNAM. p. 5-80. Cuautitlán 1992.
- BERRY, I.R. 1986.** Practical Process Validation of Pharmaceutical Products. *Drug & Cosmetic Industry*. Vol. 139 no. 3, p. 39-43 September 1986
- BRADLEY, M.C; HERNANDEZ H.A. 1993.** Tesis Guía practica para la Validación de procesos en la manufactura de Cosméticos, UNAM FES-Cuautitlán p. 1-38, 64-74, 1993.
- CARLETON; F.J. AND AGALLOCO; J.P. 1986.** Validation of aseptic pharmaceutical processes, Marcel DEKKER INC. Capitulo 1 USA 1986.
- CARTENSEN; J.T. AND DALI; M.V. 1996.** Blending Validation and Content Uniformity of Low Content, Noncohesive Powder Blends. *Drug Development and Industrial Pharmacy* 22 (4) p.285-290 1996.
- CÁTALA; Y.M. 1990.** Validación de procesos en la Industria Farmacéutica; *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*, 21 (1), p.17-23. 1990.
- CEMELI; J. 1985.** La validación una filosofía y un sistema. Conferencia de la AEFI, Pamplona, p- 220-226 España 1985.
- CLARKE'S. 1986,**" Isolation and identifications of Drugs" 2^{da} edición, Editorial The press Great Britain, Inglaterra, p.984
- CROSBY, P.B. 1991.** La Calidad no Cuesta, CECSA p. 18, 99-104, México 1991.
- CHAPMAN, K.G. 1983.** Aseggested validation lexicon; *Pharmaceutical Technology*, august. p. 51-57 1983.
- EDWARDS, M.C. 1989.** Validation of solid dosage forms the FDA view. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 15 p. 1119-1133. 1989

- 4TH EUROPEAN SEMINAR ON QUALITY CONTROL IN THE PHARMACEUTICAL AND COSMETIC INDUSTRIES; 1980** Validation of manufacturing processes, University of Geneva; Switzerland, p. 8-66, September 1980.
- FLOREY, K. 1978.** " Analytical Profiles of Drug Substances ". Vol. 7 . Editorial Academic Press, INC. USA. New York. pp.403.
- FRY; M.E. 1984.** General Principles of Process Validation, *Pharmaceutical Engineering*, p-33-36, Mayo-June 1984.
- GARCÍA, E. 1998.** "Caracterización del Quitosán como excipiente de compresión directa". *Tesis licenciatura*. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán-UNAM. pp. 12-17, 20.
- G.G.V. (Guías Generales de Validación) 1989** Dirección General de Control de Insumos para la Salud, S.S. y A.F.M. p. 929-958 y 1073-1102, México 1989.
- HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL EXCIPIENTS.1986.** 80-81pp
- ISHIKAWA, K.LU. 1985.** What is total Quality Control? The Japanese Way, USA, p.37-39, 44-45; 1985.
- JURAN, J.M; LUNDVALL, D.M. 1990.** Costes de la Calidad, 2ª. Edición, editorial Reverté S.A. p. 69 – 87 España 1990.
- LACHMAN L, 1976.** The theory and Practice of industrial Pharmacy. Lea Febiger Philadelphia .Second edition.
- LIEBERMAN, H.A & LACHMAN, L. 1980.**"Pharmaceutical Dosage forms: Tablets". Marcel Dekker, INC. Vol 1. New York. pp 88, 97, 109, 113-115.
- LIEBERMAN, H.A & LACHMAN, L. 1981.** "Pharmaceutical Dosage forms: Tablets". Marcel Dekker, INC. Vol 2. New York. pp 186-187, 451-455.
- LINGNAU; J. 1989.** Optimization and validation of non-sterile product forms, *Drug Development and Industrial Pharmacy* 16 (6&8) p. 1029-1046, 1989
- LOFTUS; B.T. AND NASH; R.A. 1984.** Pharmaceutical Process Validation, Marcel Dekker Inc. p. 99-201, New York 1986.
- MANUAL DE VALIDACIONES BOEHRINGER INGELHEIM; 1990.** Frmeverdband Boehringer Ingelheim p. 22-28 y 51-57, 1990.

- MONTGOMERY; D.C. 1991.** Control Estadístico de la Calidad. Editorial Iberoamericana. 1-400, México 1991.
- MORRIS; J.M. 1990.** Development Pharmaceutics and process validation; *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 16, p.1749-1759, 1990.
- NALLY; J.D. 1984.** Validation Guidelines Industry's Perspective, *Pharmaceutical Engineering*, mayo-junio p. 21-31, 1984.
- Norma Oficial Mexicana. NOM--059-SSAI-1991.** "Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos".
- ORTIZ; C.M. 1995.** Tesis Validación de procesos farmacéuticos de comprimidos a base de metronidazol. FES-Cuautitlán, p. 7-43, 1995.
- PMA'S COMPUTER SYSTEMS VALIDATION COMMITTEE; 1998.** Validation concepts for computer systems used in the manufacture of drug products, *Pharmaceutical Technology*, marzo - abril p. 13-35 1998.
- QUINTANAR, G.D; GAMEM, R.A. 1991.** Buenas Practicas de Manufactura en la Industria Farmacéutica, Mercado de la Industria Química, no.8 p. 7-9, 1991.
- RIFINO; C.B. 1993.** Process Validation and Quality Assurance en: Berry, I.R.; Nash, R.A. (Editors). *Pharmaceutical Process Validation*. Second edition, revised and expanded. Marcel Dekker, Inc. p.189-225, 1993.
- ROMÁN; G.F 1987.** Validación de Procesos Farmacéuticos para productos no estériles. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas* 1 (1), p. 17-23, 1987
- RUDOLPH; J.S. 1993.** Validation of Solid Dosage Forms en: Berry, I.R.; Nash, R.A. (Editors). *Pharmaceutical Process Validation*. Second edition, revised and expanded. Marcel Dekker, Inc. p.167-187, 1993.
- The Merck Index.1996,** Ed Merck and company INC, edición, Estados Unidos de América, pp. 4942-4943
- YLLA, C.M. 1990.** Validación de Procesos en la Industria Farmacéutica, *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas* 21 (1), p. 17-23, 1991.