UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA

DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLÁN

Validación del Proceso de Fabricación de Bolos Intrarruminales de Selenio Inorgánico

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

PRESENTA

ÁNGEL RODRÍGUEZ GALINDO

ASESORES:

DRA. RAQUEL LÓPEZ ARELLANO
DAR. JUAN JOSÉ DÍAZ ESQUIVEL
DESS. RODOLFO CRUZ RODRÍGUEZ

CUAUTITLÁN IZCALLI, EDO. DE MÉXICO. 2006

Universidad Nacional Autónoma de México
UNAM
Biblioteca Central
Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

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.

VNIVERSIDAD NACIONAL AVFNOMA DE MEXICO

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

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN

DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES

DRA. SUEMI RODRIGUEZ ROMO
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN
P R E S E N T E

ATN: L. A. ARACELI HERRERA HERNANDEZ
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 :

Validación del Proceso de Fabricación de Bolos Intrarruminales de Selenio Inorgánico

que presenta el **pasante:** Ángel Rodríguez Galindo
con número de cuenta: 40004847-1 **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.

A T E N T A M E N T E
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"
Cuautitlán Izcalli, Méx. a 4 **de** Julio **de** 2006.

PRESIDENTE	Dra. Raquel López Arellano	
VOCAL	QFB. José Antonio Garduño Rosas	
SECRETARIO	MC. Marina Lucia Morales Galicia	
PRIMER SUPLENTE	MVZ. Angel Germán Martínez Sosa	
SEGUNDO SUPLENTE	MFC. Beatriz de Jesús Maya Monroy	

AGRADECIMIENTOS

A mis padres
Francisco Jorge Rodríguez y Engracia Galindo
Por el apoyo incondicional que me han brindado a lo largo de mi vida, por su cariño, amor y comprensión que se traducen en el impulso para alcanzar mis metas. Los quiero mucho.

A la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán
Por haber sido fundamental en mi formación profesional, académica y humana, a través de sus instalaciones y planta docente.

A mis asesores de tesis:

Dra. Raquel López
Por toda la dedicación en tiempo y conocimientos que me brindó a lo largo de este trabajo, muy agradecido estaré siempre con usted.

DAR. Juan José Díaz
Por todo su apoyo y buen humor, que me hizo más placentero el desarrollo de la tesis, así como mi estancia en el LEM Farmacia.

DESS. Rodolfo Cruz
Por todos los consejos y puntos de vista que me permitieron hacer un mejor trabajo.

A la Dra. Alma Revilla

Por ser una extraordinaria persona que me ayudó y apoyó en todo momento durante mi estancia en la nave 3000. Siempre estaré infinitamente agradecido

Al proyecto PAPIME EN215404 y PAPIIT IN212903-3
Porque gracias a ellos se pudo realizar este proyecto.

A los laboratoristas del LEM-F

Por el trato cordial y amable que siempre recibí de ellos, especialmente del señor Baldo.

DEDICATORIAS

A mis padres Francisco y Engracia, por todos sus innumerables consejos y apoyo que he tenido de su parte en todo momento, por hacer de mí una persona que no se rinde para alcanzar sus metas. Aquí esta la culminación de una de las más importantes etapas de mi vida que gracias a ustedes he logrado.

A mis hermanos Mirna y Francisco, por ser parte de mi vida y apoyarme con su cariño y comprensión desde pequeño. Muchas gracias. A mis cuñados, **Eduardo y Delfina**, por formar parte de mi familia y ser personas a las que estimo mucho.

A mis sobrinos Uris, Lalito, Luisito y en memoria del pequeño Edgar por recordarme que los niños dan la alegría y el amor que son los mejores sentimientos que puede haber en esta vida. Son adorables, los quiero mucho.

A todos mis amigos que han estado conmigo en todo momento en el aspecto académico y personal, **Vero, Caro, Xochitl, Mashe, Les, Vivi, Angélica, Carlos, Lalo, Omar, Javier, Marco, Mirian y Andrea.**

Al odontólogo **Jesús,** por ser un gran amigo y una excelente persona
A todos **mis compañeros maestros Sixto, Luz, Rosario, Meche, Cosme, Esperanza, Paco, Leopoldo, Adriana,** por su sincera amistad. En especial al **Sr. Enrique Matías Carranza**, ya que gracias a su apoyo he alcanzado una de mis más grandes metas.

A todos mis compañeros de la isla del LEM Farmacia, por ser grandes amigos con los que compartí el lugar de trabajo, **Dra. Eli, Lupita, Aidee, Araceli, Adriana, Claudia, Pablo, Oscar y Pedro.**

A los señores **José Paz García y Leticia Montoya**, por el magnífico trato que he recibido de su parte desde que los conozco.

A **Liviert, Octavio, Luis y Elizabeth**, por ser personas a las que aprecio mucho, a **Kim, Fer e Isaac** por ser unos niñitos muy lindos a quienes quiero mucho.

A ti **Lety** por tu apoyo, amor y comprensión, por formar parte de mi vida y estar conmigo en todo momento, por compartir mis sueños y anhelos.
Eres una persona increíble. Te amo.

ÍNDICE

Pág.
Índice ……..…….... I
Índice de figuras..... V
Índice de tablas..... VI
Abreviaturas 1

1. Objetivos 2

2. Introducción 3

3. Marco teórico..... 5

3.1 Aspectos fundamentales de las formas farmacéuticas orales..... 5

3.1.1 Diluentes..... 5
3.1.2 Aglutinantes..... 5
3.1.3 Desintegrantes..... 6
3.1.4 Deslizantes..... 6
3.1.5 Lubricantes 6
3.1.6 Método de manufactura..... 7
3.1.6.1 Granulación por fusión 7
3.1.6.2 Mezclado 9
3.1.6.2.1 Eficiencia de mezclado 9
3.1.6.2.2 Factores que influyen en la homogeneidad de una mezcla… 9
3.1.6.2.2.1 Factores dependientes de los componentes a mezclar… 9
3.1.6.2.2.1.1 Naturaleza química de los componentes ……9
3.1.6.2.2.1.2 Forma y tamaño de las partículas ……...…9
3.1.6.2.2.2 Factores dependientes del mezclador…….....……...10
3.1.6.2.2.2.1 Carga del mezclador ……..……10
3.1.6.2.2.2.2 Tipo de mezclador……10
3.1.6.2.2.2.3 Velocidad de rotación……10
3.1.6.3 Elaboración de comprimidos 10
3.1.6.4. Bolo 10
3.1.6.4.1 Bolos intrarruminales de liberación lenta prolongada 11
3.1.7 Parámetros de control de calidad ……..... 12
3.1.7.1 Tamaño..... 12
3.1.7.2 Forma..... 13
3.1.7.3 Peso..... 13
3.1.7.4 Apariencia..... 14
3.1.7.5 Desintegración..... 14
3.1.7.6 Dureza..... 15
3.1.7.7 Friabilidad..... 16
3.1.7.8 Disolución …… 16
3.1.7.9 Uniformidad de contenido..... 17

Pág
3.2 Selenio..... 18

3.2.1 Generalidades..... 18
3.2.2 Aplicaciones..... 18
3.2.3 Actividad biológica..... 19
3.2.4 Selenoproteínas..... 20
3.2.5 Efectos benéficos y perjudiciales del selenio en la salud..... 21
3.2.5.1 Desórdenes reproductivos..... 21
3.2.5.2 Mecanismo de acción en la intoxicación por selenio…..... 22

3.3 Validación..... 24

3.3.1 Introducción 24
3.3.2 Principios básicos de las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM)…….... 24
3.3.3 Definición de validación..... 24
3.3.3.1 Razones de la validación 25
3.3.3.2 Tipos de procesos de validación..... 25
3.3.3.2.1 Validación prospectiva..... 25
3.3.3.2.2 Validación concurrente 26
3.3.3.2.3 Validación retrospectiva..... 27
3.3.3.2.4 Revalidación..... 27
3.3.4 Validación de procesos.....28
3.3.4.1 Descripción del proceso..... 28
3.3.4.2 Protocolo de validación..... 28

3.4 Espectrofotometría de Absorción Atómica …….……31

3.4.1 Introducción 31
3.4.2 Fundamento de la absorción atómica 32
3.4.3 Sistemas de atomización 32
3.4.3.1 Sistema de atomización por flama 33
3.4.4 Cuantificación de Se en bolos de selenito de sodio por absorción atómica 33

3.5 Generalidades del Selenito de Sodio..... 34

3.6 Generalidades de los excipientes..... 35

3.6.1 Hierro 35
3.6.2 Cutina 35
3.6.3 Estearato de Magnesio 37
3.6.4 Talco 38

Pág.
4. Parte experimental 40

4.1 Materiales, equipos y reactivo..... 40

4.2 Protocolo de calificación y operación de los equipos..... 41
4.2.1 Balanza Granataria OHAUS 42
4.2.2 Balanza Analítica Mettler Toledo 45
4.2.3 Cabezal Erweka - Apparatebau – G.m.b.H. AR- 400 …..... 48
4.2.4 Mezclador Planetario Erweka 51
4.2.5 Marmita enchaquetada Erweka..... 54
4.2.6 Granulador en seco Erweka..... 57
4.2.7 Granulador en húmedo Erweka 61
4.2.8 Mezclador de Cubo Erweka 65
4.2.9 Tableteadora automática monopunzónica Korsch 68

4.3 Protocolo de validación del proceso fabricación de bolos de selenito de sodio 72
4.3.1 Procedimiento para la elaboración de bolos de selenito de sodio de 7.2 gramos 74
4.3.2 Procedimiento para la elaboración de bolos de selenito de sodio de 13 gramos 82

4.4 Métodos 91
4.4.1 Para la elaboración del granulado 91
4.4.2 Para la evaluación al granulado 91
4.4.3 Para la evaluación a los bolos 92
4.4.4 Validación del método analítico para la cuantificación de selenio en bolos 93
4.4.4.1 Precisión del sistema 93
4.4.4.2 Linealidad del sistema 94
4.4.4.3 Especificidad del método 94
4.4.4.4 Linealidad del método 95
4.4.4.5 Exactitud y repetibilidad 97
4.4.4.6 Reproducibilidad del método 97
4.4.5 Procedimiento para preparar la muestra del bolo de selenito de sodio para su cuantificación por absorción atómica..... 98

5. Resultados 100

5.1 Validación del método analítico para la cuantificación de selenio en bolos intrarruminales 100
5.1.1 Criterios de aceptación para la validación 100
5.1.2 Linealidad del sistema 101
5.1.3 Precisión del sistema 104
5.1.4 Especificidad del sistema 104
5.1.5 Linealidad del método 105
5.1.6 Exactitud y repetibilidad del método..... 109
5.1.7 Precisión y reproducibilidad del método..... 110

Pág.
5.2 Validación del proceso de fabricación de bolos de selenito de sodio 112

5.2.1 Análisis de las propiedades reológicas para los diferentes granulados…. 125
5.2.1.1 Humedad 125
5.2.1.2 Ángulo de reposo 125
5.2.1.3 Velocidad de flujo estático 125
5.2.1.4 Velocidad de flujo dinámico 126
5.2.1.5 Cinética de consolidación 126
5.2.1.6 Densidad aparente 126
5.2.1.7 Densidad compactada 126
5.2.1.8 Índice de Carr 127
5.2.1.9 Índice de Haussner 127
5.2.1.10 Distribución del tamaño de partícula 127

5.2.2 Análisis de las evaluaciones de los bolos de 7.2g y 13g fabricados ….. 128
5.2.2.1 Dimensiones 128
5.2.2.2 Peso 128
5.2.2.3 Apariencia 128
5.2.2.4 Densidad 128
5.2.2.5 Dureza 129
5.2.2.6 Uniformidad de contenido 129

5.2.3 Correlación granulado- bolo 129

5.2.4 Cartas control y capacidad del proceso de fabricación 133

6. Conclusiones 140

7. Anexos 141
Certificados de análisis 141
Equipos 146
PNOS para bolos de selenito de sodio de 7.2g con talco 154
PNOS para bolos de selenito de sodio de 7.2g sin talco 172
PNOS para bolos placebo de 7.2g sin talco 190
PNOS para bolos placebo de 7.2g con talco 196
PNOS para bolos placebo de 13 g con talco 202
PNOS para bolos placebo de 13 g sin talco 208
PNOS para bolos de selenito de sodio de 13 g con talco 214
PNOS para bolos de selenito de sodio de 13 g sin talco 232
Evaluación de los granulados y bolos por lote 250
Análisis de varianza del granulado de 2.16 kg con y sin talco …..... 253
Análisis de varianza del granulado de 3.9 kg con y sin talco 256
Análisis de varianza de los bolos de 7.2 g con y sin talco 259
Análisis de varianza de los bolos de 13 g con y sin talco 261

8. Bibliografía 262

ÍNDICE DE FIGURAS

Núm.	Título	Pág.
1	Diagrama general del proceso de granulación por fusión	8
2	Dispositivos utilizados para la administración de los bolos (tirabolos)	11
3	Forma característica y dimensiones que tiene un bolo comercial para el ganado vacuno	12
4	Diagrama de flujo para la validación de procesos	30
5	Espectrofotómetro de absorción atómica AA-620	31
6	Estructura química de la Cutina	35
7	Diagrama de flujo para la elaboración de bolos de selenito de sodio	73
8	Diagrama de flujo de la validación del proceso de fabricación de bolos intrarruminales de selenito de sodio	90
9	Diagrama de flujo del método para preparar la muestra del bolo de selenio inorgánico para su cuantificación por absorción atómica	98
10	Cuadro metodológico para la elaboración de bolos de selenito de sodio	99
11	Gráfica de regresión lineal del sistema	102
12	Gráfica de residuales del sistema	102
13	Gráfica de la absorbancia estimada vs la absorbancia teórica para el sistema	103
14	Gráfica de regresión para el modelo lineal de la concentración adicionada vs la concentración recuperada	106
15	Gráfica de residuales del método	107
16	Gráfica de la absorbancia estimada vs la absorbancia observada para el método	108
17	Intervalo de medias del porcentaje de selenio recuperado entre analistas (a) y entre días (b)	111
18	Bolos de selenito de sodio de 7.2 g (a) con talco y (b) sin talco	113
19	Bolos de selenito de sodio de 13 g (c) con talco y (d) sin talco	114
20	Punzones utilizados en la fabricación de los bolos de selenito de sodio	114
21	Efecto del porcentaje de talco y selenito de sodio sobre las características de calidad del granulado para lotes de 2.16 kg	115
22	Medias de los parámetros que se ven afectados por la adición de talco en el granulado de los lotes de 2.16 kg con selenito de sodio	117
23	Efecto del porcentaje de talco y selenito de sodio sobre las características de calidad del granulado para lotes de 3.9 kg	118
24	Medias de los parámetros que se ven afectados por la adición de talco en el granulado de los lotes de 3.9 kg con selenito de sodio	120
25	Efecto del talco y selenito de sodio sobre los bolos de 7.2g elaborados a partir del granulado de 2.16 kg	121
26	Medias de los parámetros que se ven afectados por la adición de talco en los bolos de 7.2g fabricados a partir de lotes de 2.16 kg con selenito de sodio	122
27	Efecto del talco y selenito de sodio sobre los bolos de 13g elaborados a partir del granulado de 3.9 kg	123
28	Medias de los parámetros que se ven afectados por la adición de talco en los bolos de 13g fabricados a partir de lotes de 3.9 kg con selenito de sodio	124
29	Correlación entre el granulado de 2.16 kg y el bolo de 7.2g	130
30	Correlación entre el granulado de 3.9 kg y el bolo de 13g	132
31	Cartas control y capacidad del proceso para los distintos parámetros evaluados a los bolos de 7.2g	134
32	Cartas control y capacidad del proceso para los distintos parámetros evaluados a los bolos de 13g con talco	137

ÍNDICE DE TABLAS

Número	Título	Pág.
1	Enfermedades relacionadas a la deficiencia de selenio	22
2	Tipos de peligros generados por el selenio en almacenamiento y en humanos	23
3	Prioridades para la validación de procesos	29
4	Usos de la cutina en formas farmacéuticas	36
5	Especificaciones farmacopeicas para la cutina	36
6	Usos del talco en formas farmacéuticas	38
7	Componentes de la formulación de bolos de selenito de sodio	72
8	Soluciones para evaluar la especificidad del método	95
9	Cantidades de los excipientes en los sistemas para evaluar la especificidad	95
10	Criterios de aceptación para los parámetros analíticos a evaluar del método para cuantificar selenio en bolos	100
11	Concentración – propiedad medida de las soluciones de la curva de calibración	101
12	Parámetros estadísticos de la regresión del sistema	102
13	Análisis de Varianza del sistema	103
14	Análisis de regresión- Modelo lineal: Y= a + b*X	104
15	Propiedad medida a los sistemas preparados a una misma concentración de selenio	104
16	Propiedad medida a los diferentes sistemas preparados para determinar la especificidad	105
17	Porcentaje de recobro de los sistemas preparados a 80%, 100% y 120% de concentración de selenio	105
18	Análisis de varianza para el selenio recuperado	106
19	Parámetros estadísticos de la regresión del método	107
20	Análisis de regresión para el modelo lineal Se rec= -0.305556 + 0.9875* Se adic	108
21	Parámetros estadísticos del porcentaje de selenio recuperado para evaluar la linealidad del método	108
22	Porcentaje de recobro de los sistemas preparados a una misma concentración de selenio	109
23	Parámetros estadísticos del porcentaje de selenio recuperado para evaluar la exactitud y repetibilidad del método	109
24	Porcentaje de selenio recuperado por día y analista para determinar la precisión y reproducibilidad del sistema	110
25	Análisis de varianza anidado del porcentaje de selenio recuperado	110
26	Evaluación de las propiedades reológicas para los diferentes granulado	112
27	Resultados de la evaluación de los diferentes bolos de selenito de sodio	113
28	Niveles de clasificación para el ángulo de reposo	125
29	Niveles de clasificación para el índice de Carr	127
30	Valores del índice de capacidad del proceso (ICP) en relación a la habilidad para cumplir con las especificaciones	133

1.- LISTA DE ABREVIATURAS

[Se]	Concentración de selenio
α	nivel de significancia
AA.	Absorción Atómica
Abs.	Absorbancia
b	ordenada al origen o intercepto
BMP.	Buenas Prácticas de Manufactura
Conc.	Concentración
CV	Coeficiente de variación
$CV_{y/x}$	Coeficiente de variación para la regresión
DW	Durbin-Watson
EAA	Espectrofotometría por Absorción Atómica
F_{cal}	F calculada
$F_{crít}$	F crítica o teórica
g	gramo
G.L.	Grados de libertad
GSH-Px	Glutatión Peroxidasa
Ho	Hipótesis nula
H_1	Hipótesis alternativa
IC	índice de Carr o índice de compresibilidad
ICb	Intervalo de confianza para la ordenada al origen
Icm	Intervalo de confianza para la pendiente
IH	índice de Haussner
IQ	Instalation Qualification (Calificación de Instalación)
Kg	Kilogramo
Kp.	Kilopound
LCI	límite de confianza inferior
LCS	límite de confianza superior
μ	media poblacional
μg/ml ó mcg/ml	microgramo/ mililitro
m	pendiente
mg	miligramo
μm	micrómetro
NOM	Normas Oficiales Mexicanas
PNO	Proceso Normalizado de Operación
QA	Quality Assurance (aseguramiento de la calidad)
r	coeficiente de correlación
r^2	coeficiente de determinación
rpm	revoluciones por minuto
RSD ó s	Standart Desviation, desviación estándar
SC	Strong-Cobb
Se	Selenio
SI	Sistema Internacional
t_{cal}	t calculada
$t_{crít}$	t crítica o teórica
USP	United States Pharmacopeia

1.- OBJETIVO GENERAL

Validar un proceso de fabricación de granulación por fusión de bolos intrarruminales de selenio inorgánico para su escalamiento en lotes a nivel piloto.

OBJETIVOS PARTICULARES

1. Revisar y realizar procedimientos normalizados de operación para cada equipo a utilizar en el proceso de fabricación.

2. Realizar procedimientos normalizados de operación para el proceso de fabricación de bolos de selenito de sodio.

3. Analizar el desempeño que tiene la formulación de bolos de selenito de sodio, al momento de comprimir en una tableteadora monopunzónica.

4. Validar el método analítico a emplear en la cuantificación de selenio en bolos por espectrofotometría de absorción atómica por flama.

5. Realizar un estudio de correlación granulado-bolo para identificar los parámetros críticos del granulado que influyen sobre las características de los bolos de selenito de sodio con la finalidad de establecer pruebas de calidad antes de la compresión.

6. Elaborar cartas control y determinar el índice de capacidad de proceso, para determinar si el proceso de fabricación se encuentra dentro de los límites de control establecidos estadísticamente.

2.- INTRODUCCIÓN

En la elaboración de formas farmacéuticas sólidas orales, es de gran importancia conocer las características de cada uno de los componentes de la formulación, para poder determinar la manera en la que influyen en un mal o buen tableteo en el equipo al momento de comprimir.

Las tableteadoras monopunzónicas tienen básicamente una matriz donde se va introduciendo el polvo a comprimir desde una tolva. La diferencia que existe con una tableteadora rotativa, es el mayor número de punzones que tiene ésta última.

El principio de fabricación de los bolos es simple, pero su aplicación plantea bastantes problemas habitualmente. No basta con colocar la cantidad necesaria de polvo o granulado en la matriz de una tableteadora y compactarlo entre dos punzones; es preciso que ese granulado reúna una serie de condiciones: por un lado, las partículas han de aglutinarse suficientemente para resistir golpes y manipulaciones tras la compresión, y, a la vez, deben deslizarse sin resistencia por la matriz y no adherirse a los punzones.

Dicho granulado debe tener unas propiedades adecuadas para que todos los comprimidos se dosifiquen de la misma manera, lo que requiere sobre todo gran fluidez. Esto se consigue utilizando excipientes lubricantes como talco, estearato de magnesio, almidón o parafina.

"A los lubricantes a veces se les denomina, de manera global, agentes antifricción, pues una de sus funciones principales consiste en reducir o eliminar la fricción entre la mezcla para comprimir y la superficie de la matriz y los punzones (acción antiadherente)" (Hernández Francisco, 2001, p. 57-59). Al formarse el bolo en la matriz de la tableteadora, los lubricantes facilitan la eyección, es decir, que éste salga fácilmente al ser empujado por el punzón inferior.

También actúan como reguladores de flujo de la mezcla en la cámara de compresión lo que constituye propiamente su efecto deslizante. La acción lubricante radica en la disminución de la fricción entre las partículas durante la compresión, mejorando así la transmisión de la fuerza de compresión en la masa de polvo o granulado. El lubricante más usado es el estearato de magnesio

Una de las técnicas usadas para elaborar bolos es la granulación por fusión la cual "es un proceso en el cual el granulado se logra mediante la adición de un agente aglutinante que es sólido a temperatura ambiente y funde a temperaturas relativamente bajas (50-80 °C)" (Royce, 1996, p. 22).

Este procedimiento de granulación es usado como una alternativa al uso de disolventes, cuando, debido a la naturaleza del producto, no es posible utilizar agua como líquido humectante. Además "puede aplicarse a la obtención de formulaciones de liberación sostenida, mediante una adecuada selección de los excipientes y el agente aglutinante empleado" (Royce, 1996, p. 22).

Actualmente la industria farmacéutica presenta gran interés por el desarrollo de procesos continuos, en un solo paso, es una tecnología que presenta numerosas ventajas.

"El selenio es un elemento esencial para los humanos y los animales que es incorporado dentro de la molécula de la enzima glutatión peroxidasa la cual es vital para proteger a los glóbulos rojos y membranas celulares contra las reacciones indeseables con peróxidos solubles" (Coppes, 1998).

La deficiencia de selenio es un problema que afecta significativamente la producción ganadera, en los rumiantes bajo condiciones de pastoreo es indispensable el suministro de selenio (cuando este es deficiente) ya que se mejora la producción de leche, y se reducen los problemas reproductivos y sanitarios, principalmente.

En las vacas lecheras la deficiencia de selenio puede manifestarse en muerte embrionaria, disminución de la resistencia a enfermedades, infecciones, neonatos débiles, enfermedad de músculo blanco, retención de placenta así como desórdenes de la fertilidad.

Algunas de estas enfermedades afectan al ganado en varias regiones del centro y norte de la república mexicana. Las preparaciones comerciales de selenio incluyen selenio inorgánico (selenito de sodio) y varios compuestos orgánicos de selenio. "Estudios comparativos entre selenito de sodio, selenocistina y selenometionina han mostrado resultados en donde los seleno-aminoácidos muestran aparentemente un mayor rango de toxicidad, aún cuando con el caso de selenocistina se pudo observar efectos adversos en el sistema succinoxidasa del hígado" (Coppes, 1998).

3. MARCO TEÓRICO

3.1 ASPECTOS FUNDAMENTALES DE LAS FORMAS FARMACÉUTICAS ORALES.

Las tabletas o comprimidos contienen una cantidad de materiales conocidos como excipientes, los cuales tienen que cumplir con una serie de propiedades como: porosidad, densidad de partículas, propiedad de flujo, compactación y otros.

Este grupo de características juega un papel importante dentro de la formulación de comprimidos cumpliendo funciones básicas como compactación, fluidez, lubricación, desintegración y disolución. Entre estos excipientes se encuentran los diluentes, aglutinantes, desintegrantes, deslizantes y lubricantes.

3.1.1 Diluentes

Los diluentes se incorporan cuando el principio activo está en pequeña cantidad en la formulación y su volumen no alcanza a formar un comprimido de forma satisfactoria. Están destinados a darle volumen al comprimido (Guía de trabajos prácticos, 2004, p.13).

Es fundamental, que el diluente presente adecuadas características de compresión, las cuales van a depender de factores, tales como cristalinidad, agua de cristalización y estructura macro y microscópica.

Muchos de los diluentes clásicos para tabletas han sido modificados para proveer fluidez y compresibilidad, lo cual permite tener una deformación plástica en muchos casos como el tamaño de gránulos formados durante la granulación húmeda. Algunos ejemplos de este tipo de excipientes son la lactosa, sucrosa, manitol, fosfato de calcio.

3.1.2 Aglutinantes

Sirven para que la mezcla conserve su forma granular y a la vez proporcionarle dureza y solidez necesaria al comprimido, para que durante las manipulaciones posteriores a la comprensión no se desintegren. (Guía de trabajos prácticos, 2004, p.13)

Los aglutinantes dan adhesividad al polvo durante la granulación preliminar y la compresión de los comprimidos; pueden agregarse secos pero son más efectivos cuando se agregan en solución.

Los aglutinantes comunes son: acacia, gelatina, azúcar, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, pasta de almidón hidrolizado, alginato de sodio, dextrina, alcohol polivinílico, carbopol, polietilenglicoles 4000 y 6000, silicatos coloidales, bentonita, caolín etc. En la preparación de comprimidos por compresión directa el aglutinante más efectivo es la celulosa microcristalina.

3.1.3 Desintegrantes

Son sustancias o mezclas de ellas, que promueven en un comprimido su disgregación en un medio acuoso, incrementando su superficie y permitiendo la rápida liberación de la sustancia activa.

Las sustancias activas deben liberarse de la matriz del comprimido, tan efectivamente como sea posible, rompiéndose las uniones formadas durante la compresión como las fuerzas de Van der Waals, uniones capilares, puentes de hidrógeno, uniones de fusión o disolución parcial de superficies con recristalización (Bazalar, 2002, p.11).

Dentro del mecanismo de acción de un desintegrante, se tiene: el intercambio de calor producido durante el proceso de hidratación, hinchamiento, porosidad, deformación y ruptura de uniones fisicoquímicas. Algunos ejemplos de este tipo de excipientes son almidones, almidones modificados, celulosas microcristalinas (carboximetilcelulosa), alginato de sodio, veegum (silicatos de aluminio y magnesio coloidal), bentonita (silicato de aluminio hidratado).

3.1.4 Deslizantes

Son sustancias que mejoran las características de flujo de una mezcla de polvos, donde es importante optimizar el orden de la adición y el proceso de mezclado de estos materiales con el objeto de maximizar su efecto.

Los deslizantes se diferencian según sus propiedades como: reguladores de flujo o deslizantes y antiadherentes. En relación a los reguladores de flujo, su utilización es casi exclusiva para la compresión directa. Suelen presentar un tamaño de partícula pequeño y de forma esférica, siendo clasificados según su mecanismo de acción, en dos tipos: los que hacen las superficies de las partículas del polvo más regulares y aquellos que forman una capa protectora sobre las partículas, oponiéndose a la fricción durante el flujo (Bazalar, 2002, p.11)

Algunos ejemplos de deslizantes son almidón, talco, dióxido de sílice coloidal y varios silicatos.

3.1.5 Lubricantes

Los lubricantes cumplen varias funciones, donde la principal es evitar el pegado de las tabletas en la superficie de los punzones y reducir la fricción entre las partículas; donde el tiempo y la velocidad de mezclado con el granulado son muy importantes para que cumpla su función. Para tener una buena lubricación se necesita: una adecuada selección del lubricante, la optimización de la concentración, el tiempo de mezcla, el tipo de mezclador y la velocidad empleada. (Bazalar, 2002, p.11)

Algunos ejemplos de este tipo de excipientes son estearato de magnesio, el talco, almidón y parafina.

Las funciones del lubricante se resumen como:

- Facilita la eyección desde la matriz
- Reduce la adhesión a los punzones
- Reduce el gasto de las herramientas
- Elimina la carga estática externa de las partículas.
- Cubre la superficie rugosa de las partículas haciendo que se disminuya la fricción y rugosidad de éstas.
- Evita la cohesión y fricción entre las partículas al reducir las fuerzas de interacción de Van der Waals.

Para seleccionar un lubricante se debe de considerar la afinidad física y química por el granulado, grado de mezclado, proporción y contenido de humedad de los materiales. Una característica primordial para el lubricante es que debe de tener un tamaño de partícula muy pequeño para que este sea capaz de cubrir completamente las rugosidades de superficie de las partículas.

La cantidad de lubricante a adicionar debe ser muy controlada, ya que si se agrega en exceso, el flujo del granulado tenderá a disminuir porque se aumentarían las fuerzas de cohesión del material (H. Margreiter, 2001, pp 1- 4).

3.1.6 Método de manufactura

3.1.6.1 Granulación por fusión

La granulación por fusión es un proceso en el cual el granulado se consigue mediante la adición de un agente aglutinante que es sólido a temperatura ambiente y funde a temperaturas relativamente bajas (50-80°C). Este procedimiento de granulación puede ser una alternativa al uso de disolventes cuando, debido a la naturaleza del producto, no es posible utilizar agua como líquido humectante. Además puede aplicarse a la obtención de formulaciones de liberación sostenida, mediante una adecuada selección de los excipientes, y el agente aglutinante empleado (Royce, 1996, p. 22).

Entre los excipientes empleados para la obtención de formulaciones de liberación sostenida se encuentran los derivados celulósicos del tipo hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) que se hidratan en contacto con el agua formando un gel que permite controlar la liberación del principio activo (Ochoa, 2001, p. 333-335).

La biodisponibilidad de fármacos administrados oralmente puede ser mejorada por formulaciones con lípidos. El mecanismo de tales efectos lipídicos pueden ser biológicos (alteración en el tiempo de paso gastrointestinal), físicos (solubilización o partición en el interior del organismo) y químicos (formación de complejos) (Kieran, 2000, p. 9-17).

Entre los componentes lipídicos que son utilizados en formulaciones de liberación prolongada elaboradas por la técnica de granulación por fusión están: el aceite de castor hidrogenado, oleato de propanolol, polietilenglicol 4000, ceras microcristalinas, ácido esteárico, gliceril estearato, glicerol monoestearato, palmitoestearato (Perissutti, 2003; p.53-63).

Existen similitudes entre la granulación por vía húmeda y la granulación por fusión en cuanto a los equipos que son empleados para ambas, sin embargo se tienen fundamentales diferencias entre éstas. Por ejemplo la ausencia de una fase líquida en la granulación por fusión, da por resultado diferentes proporciones de líquido unido al substrato sólido. El propósito de que los materiales a fundirse estén en un rango de temperatura de 45-100°C, es que sean materiales ligantes adecuados para la granulación por fusión (Kieran, 2000, p. 9-17).

Granulación por fusión

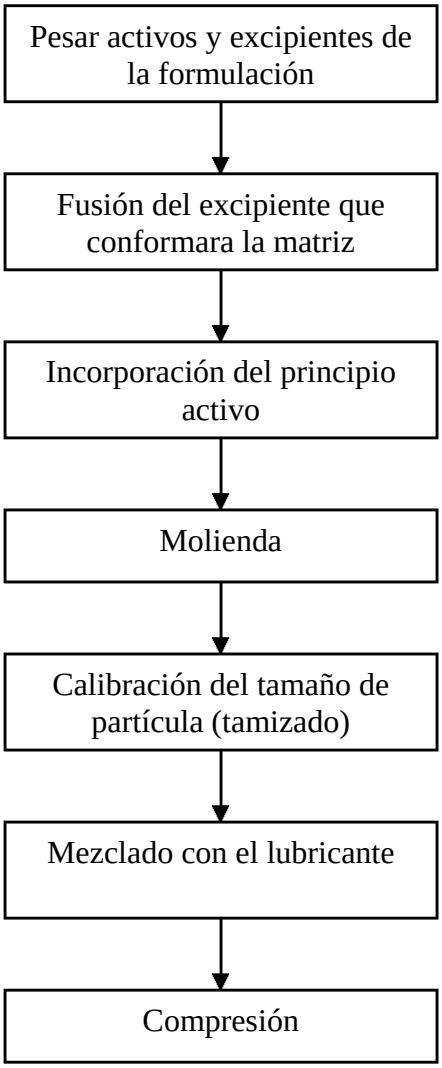


Figura 1 Diagrama general del proceso de granulación por fusión

3.1.6.2 Mezclado

Una de las etapas importantes en la manufactura de las formas farmacéuticas sólidas, la constituye el proceso de mezclado de los polvos. Cuando se realiza en pequeña escala, se lleva a cabo empleando el mortero o en un mezclador a escala piloto. A nivel industrial, en cambio, este proceso requiere de mezcladores especiales (por ejemplo: cúbico, tipo pantalón, bicónico, etc). El objetivo de este proceso es obtener una mezcla de polvos en la cual el principio activo se encuentre uniformemente repartido, de modo de asegurar su correcta dosificación en la forma farmacéutica que se elaborará posteriormente. Lo anterior tiene una mayor importancia para aquellas formas farmacéuticas con una cantidad muy pequeña de principio activo con respecto a los excipientes.

3.1.6.2.1 Eficiencia del Mezclado

En la industria farmacéutica, la homogeneización de los polvos, se realiza en mezcladores mecánicos. Cuando el mezclado no es uniforme, pueden generarse dos tipos de problemas:

- Formas farmacéuticas con exceso de principio activo (efectos tóxicos).
- Formas farmacéuticas con menor principio activo (sin efecto terapéutico) (Guía de trabajos prácticos, 2004, p.7).

3.1.6.2.2 Factores que influyen en la homogeneidad de una mezcla

La efectividad del proceso depende de numerosos factores entre los cuales pueden mencionarse: naturaleza de los componentes al ser mezclados, tipo de mezclador, número de rotaciones, tiempo de mezclado.

En general pueden clasificarse en dos grandes grupos:

3.1.6.2.2.1 Factores dependientes de los componentes a mezclar

3.1.6.2.2.1.1 Naturaleza química de los componentes

La estabilidad de una mezcla puede verse afectada en función de las características químicas de ellos.

3.1.3.2.2.1.2 Forma y tamaño de las partículas

La forma esférica y la superficie lisa son propiedades ideales para obtener una mezcla homogénea. Esto no indica que no puedan obtenerse buenas mezclas si no se cumple con estos requisitos, sino que deben modificarse las condiciones de mezclado para poder lograrlo, por ejemplo tiempo y velocidad del proceso. Cuando la superficie es rugosa, la fluidez disminuye debido a que se producen "anclajes" entre las partículas (Guía de trabajos prácticos, 2004, p.7).

Las partículas de mayor tamaño (250-2000 μm) tienden a fluir mejor que las partículas más pequeñas (75-100 μm), éste factor debe ser también considerado durante el mezclado.

3.1.6.2.2.2 Factores dependientes del mezclador

3.1.6.2.2.2.1 Carga del mezclador

Existe una cantidad óptima para que se pueda obtener un mezclado homogéneo. Una cantidad pequeña no es adecuada ya que impide que las partículas puedan moverse y mezclarse entre sí. Se recomienda no ocupar más de los dos tercios de la capacidad del mezclador.

3.1.6.2.2.2.2 Tipo de mezclador

Cada mezclador posee características propias, las que deben de estudiarse para obtener un buen mezclado. Factores como geometría y diseño del mezclador, potencia del motor, facilidad de limpieza, etc., deben de tenerse en cuenta para optimizar el proceso de mezclado.

3.1.6.2.2.2.3 Velocidad de rotación

Se ha podido establecer que existe una velocidad óptima en mezcladores de uso común, que fluctúa entre 30 y 100 rpm (Guía de trabajos prácticos, 2004, p.13).

3.1.6.3 Elaboración de comprimidos

Las tabletas son producidas por compresión usando una máquina tableteadora. Las tableteadoras monopunzónicas tienen básicamente dos punzones (superior e inferior) y un cilindro dosificador (matriz) donde se va introduciendo el granulado a comprimir, desde una tolva. El punzón superior realiza la compresión y controla la dureza, mientras que el punzón inferior expulsa el comprimido y controla el peso.

El granulado debe tener propiedades adecuadas para que todos los comprimidos se dosifiquen de la misma manera, lo que requiere sobre todo de gran fluidez. Esto se consigue utilizando excipientes lubricantes.

3.1.6.4 Bolo

El bolo es una forma farmacéutica veterinaria que tiene como forma de elaboración el mismo proceso de las tabletas, tiene forma cilíndrica; son de gran utilidad ya que se pueden transportar grandes cantidades de dosis en poco espacio. Además son relativamente fáciles de administrar ya sea de forma manual o con un dispositivo llamado “tirabolos” y si el animal los rechaza, pueden ser readministrados sin que se pierda nada del producto; por otra parte, tienen la ventaja de no ser adulterables.

Los bolos son una forma de dosificación útil para los rumiantes como el borrego, la cabra y las vacas, son ampliamente utilizados en los Estados Unidos y en otros países del mundo. En México se ha empezado a hacer gran uso de esta forma farmacéutica, en zonas donde se producen grandes cantidades de forraje deficiente de selenio, como son Coajomulco (Morelos) y en Ixtlahuaca (Estado de México) (Blanco, 200, p.122). El peso de los bolos comerciales es de 10 g y su contenido comprende un rango de 245-300 mg de selenio (Sarabia, 2004, p.35).

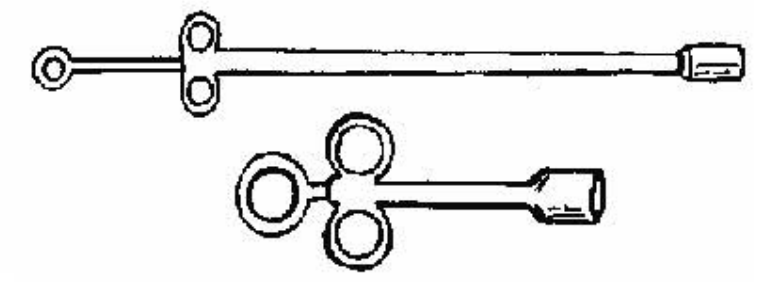


Figura 2 Dispositivos utilizados para la administración de los bolos (tirabolos)

3.1.6.4.1 Bolos intrarruminales de liberación prolongada

Se trata de un comprimido en forma de cilindro, de aproximadamente 10 cm de largo, el cual permite el paso de los líquidos estomacales, lo cual hace posible que el principio activo del producto se difunda y pase al tracto gastrointestinal durante un período largo de tiempo (meses) post-administración.

La liberación prolongada se puede lograr controlando la densidad de la formulación o el tamaño del dispositivo. Se considera que es deseable un rango de densidades de 1.5 a 8.0 (Sarabia, 2004, p.36). La administración oral de comprimidos minerales intrarruminales puede proporcionar cantidades adecuadas durante varios años (Blanco, 2000, p.121).

Existen diferentes tipos de matrices utilizadas para retardar la liberación del fármaco, entre las más utilizadas comercialmente están las que contienen alguno de los siguientes compuestos: cemento dental, vidrio y polietilenglicol. Otros componentes que han sido empleados para elaborar formas farmacéuticas de liberación prolongada por granulación por fusión comprenden al ácido esteárico, gliceril estearato, monoestearato, palmitoestearato (Kieran,2000, p. 9-17). Algunos otros autores reportan el uso de acero inoxidable (Zingerman, 1997, p.1-11), ácido poliláctico (Parrot,1990, p. 2614-2621), polietileno (Laby, 1974), polímero de trilaminato cubierto con una capa de etileno-vinilacetato (Boettner, 1988, p. 23-30).

Los comprimidos de selenio intrarruminales pueden utilizarse para suplementar selenio a los ovinos en pastoreo, a bajo costo y que un solo comprimido pueda ser efectivo durante varios años. Se han fabricado varios tamaños de bolos como de 17 g para corderos, 35g para ovinos adultos y de 100 g para bovinos. Es recomendable el uso de comprimidos intrarruminales y hechos con 4.6% de Se y de 5 g de peso, para corderas en crecimiento (Blanco, 2000, p.121).

3.1.7 Parámetros de Control de Calidad

Los controles de calidad se llevan a cabo con la finalidad de realizar los ajustes necesarios de la forma farmacéutica durante el proceso de fabricación, y poder corregir cualquier parámetro que no se encuentre dentro de las especificaciones establecidas. Dentro de los controles están:

3.1.7.1 Tamaño

Las dimensiones son importantes para fabricar tabletas o bolos de aspecto idéntico, asegurando así una reproducibilidad y condiciones óptimas de fabricación que cumplan con los requerimientos establecidos en la Farmacopea Mexicana y en la Farmacopea de los Estados Unidos.

El diámetro y la altura generalmente son medidos con un vernier que da lecturas en décimas de milímetro. Variaciones significativamente altas en dichas medidas pueden generar dificultades al momento de empacar los comprimidos, tanto en el blisteado como en el llenado de recipientes de dosis múltiples. Los bolos pueden ser elaborados de diferentes tamaños dependiendo del animal al cual vayan a ser administrados, por ejemplo para el ganado vacuno suelen fabricarse bolos de 2.54 cm de ancho y 8.8 cm de largo (Zingerman, 1997, p.1-11).

La tableteadora debe ajustarse y mantenerse a una presión constante, provocando que el grosor cambie según las variaciones durante el llenado de la matriz, repercutiendo lo anterior en el peso del comprimido. Las dimensiones físicas del material junto con la densidad de los materiales en la formulación de las tabletas determinarán su peso. Las medidas deben tener máximo una variación del 5% del valor estandarizado (Alexander, 2001, p. 1-18).

Los factores que influencian el grosor de las tabletas son:

a) Las propiedades físicas de las materias primas incluyendo la forma cristalina y la densidad verdadera y aparente.
b) Las longitudes de los punzones superiores e inferiores.
c) Las propiedades del granulado incluyendo la densidad, el tamaño de partícula y distribución del tamaño de partícula (Alexander, 2001, p. 1-18).

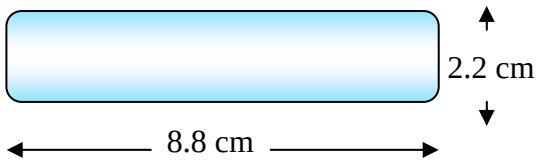


Figura 3 Forma característica y dimensiones que tiene un bolo comercial para el ganado vacuno

3.1.7.2 Forma

El tamaño y la forma del comprimido fabricado determinan el tipo de empaque, y de tableteadora a utilizar para optimizar los costos de producción. Debido a que las medidas de los punzones y las matrices son estándar (armonizadas por la IPT Standard Specifications and Control of Tools, 1971 by the Pharmaceutical Sciences), la forma del punzón y la matriz respectiva determinarán la forma de los comprimidos (Alexander, 2001, p. 1-18).

3.1.7.3 Peso

Es el llenado volumétrico de la cavidad de la matriz, el cual se controla de manera periódica en forma manual o electrónica para asegurar que este se mantiene adecuado durante el proceso (Remington, 1998).

La prueba de variación de peso es buena para corroborar la uniformidad de dosis si el contenido del fármaco dentro de las tabletas comprende del 50-100% del peso de tabletas. La variación de peso se debe a problemas de granulación y problemas mecánicos (Swarbrick, 1990).

El peso de las tabletas se determina por el tamaño y forma de la matriz y los punzones, también es importante conocer que la capacidad de flujo del granulado puede causar llenados inadecuados en la matriz.

El mal mezclado del aglutinante influye también. Si el tamaño del gránulo es muy grande influye negativamente en el llenado de las matrices. Si el granulado tiene un amplio tamaño de distribución de partícula, tendrán localizadas no uniformidades y estratificación (poco mezclado o mucha vibración) en la tolva (Swarbrick, 1990).

Otras causas de la variación de peso son:

- Tamaño y forma irregular del granulado (falta de uniformidad)
- Exceso de finos
- Humedad excesiva
- Exceso de velocidad de compresión
- Punzón inferior flojo

De acuerdo con la USP 26, se pesan individualmente 10 comprimidos (utilizados para el ensayo) en forma individual, obteniendo la media de los valores y comparando los pesos individuales con este parámetro.

No más de 2 tabletas deben quedar por fuera del límite de 5%, y ninguna tableta debe diferir en más del doble del límite de porcentaje.

3.1.7.4 Apariencia

Para el caso de los bolos, el color se utiliza como una forma de identificación y presentación de la forma farmacéutica. En algunos casos, los componentes de la formulación le proporcionan un color característico al bolo, el cual puede presentar un aspecto "agradable" al comprador, como ejemplo están los bolos que contienen Hierro, los cuales presentan un color gris oscuro.

Sin embargo también pueden ser utilizados algunos colorantes para recubrir bolos que no tengan un buen aspecto físico y que además tengan un color (conferido por la formulación) poco intenso o claro, fácil de enmascarar.

Para que la apariencia de un bolo sea aceptable, no debe de tener motas, grietas, micro-cráteres, partículas reflectoras y polvo suelto sobre la superficie.

El moteado es asociado como un acabado no estético y como falta de uniformidad de contenido. Aparte del color, el olor es un factor importante ya que cambios en él indican contaminación microbiana especialmente cuando se utilizan excipientes como el almidón, celulosa, lactosa, etc. Para esta prueba se acostumbra destapar varios contenedores y percibir de inmediato el olor, o si se puede calentar una muestra hasta que se desprenda olor (Swarbrick, 1990).

3.1.7.5 Desintegración

La prueba de desintegración es sólo una medida del tiempo necesario, bajo un conjunto de condiciones, para que un grupo de comprimidos se desintegre en partículas (Remington, 1998).

Para el caso de tabletas, esta prueba mide el tiempo que tarda una tableta en desintegrarse pasando las partículas a través de un tamiz de malla 10; el tiempo máximo es de 30 minutos para seis tabletas inicialmente.

Para el caso de bolos, al ser éstos de aplicación veterinaria y por tanto no muy fácil de administrar, se pretende que sean de liberación prolongada y por tanto su "tiempo de desintegración" sea de meses. Por lo tanto lo indicado es evaluar la disolución (porcentaje disuelto del fármaco vs el tiempo) en lugar de la desintegración (ver 3.1.7.8).

3.1.7.6 Dureza

Esta prueba evalúa la fuerza requerida para romper una tableta, al aplicar sobre ésta una fuerza diametral. La resistencia del comprimido al quebrantamiento, al desgaste por roce y a la ruptura bajo condiciones de almacenamiento, transporte y manipulación, antes de su utilización depende de la dureza (Remington, 1998).

La dureza es un término que se ha utilizado para describir fuerza de la tableta, pero significa realmente la fuerza compresiva de la tableta (Cooper, 2002). Las pruebas de dureza se realizan sobre los comprimidos no recubiertos, ya que para los recubiertos la resistencia mecánica puede aumentar dependiendo del tipo de agente de recubrimiento.

En el caso de los bolos, los valores de dureza a lo ancho sobrepasan los 35 Kp cuando se comprime el granulado a una presión de 1-3 toneladas; para medir este parámetro se coloca el bolo en forma vertical en el durómetro, sin importar si tienen algún tipo de recubrimiento.

Las unidades más utilizadas para expresar este parámetro son:

- Kilogramo (kg) - El kilogramo es reconocido por el sistema del SI como la unidad primaria de la masa.

- Newton (N) - El Newton es la unidad del SI de la fuerza para la prueba de la dureza de la tableta. 9,807 Newtons = 1 kilogramo.

- libra (lb) – Es una unidad de masa pero también se puede utilizar para medir la fuerza (libra-fuerza). Utilizada a veces para la prueba de la fuerza de la tableta en Norteamérica, pero no es una unidad del SI. 1 kilogramo = 2,204 libras.

- Kilopound (kp) - Es una unidad de la fuerza también llamada un kilogramo de fuerza. Todavía utilizado hoy en día para algunas mediciones, pero no reconocido por SI. 1 kilopound = 1 kgf.

- Strong-Cobb (SC) - El Strong-Cobb es una de las primeras unidades empleadas para medir la dureza de la tableta, es una unidad arbitraria, nunca reconocida por el sistema del SI. 1,4 Strong-Cobs equivalen aproximadamente a 1 kilogramo, aunque este factor de la conversión no tiene ninguna definición científica (Cooper, 2002).

Un comprimido requiere una cierta cantidad de dureza para soportar el choque mecánico por la manipulación durante su fabricación, empaque, distribución y uso. Por esta razón, se debe regular la presión y velocidad de compresión durante el proceso.

3.1.7.7 Friabilidad

Se relaciona con la capacidad de los comprimidos para resistir los golpes y abrasión durante el proceso de manufactura, empaque, transporte y uso. Antiguamente la prueba de friabilidad se hacía agitando los comprimidos por pocos segundos dentro de un recipiente y estas no debían mostrar las orillas gastadas (Esquivel, 2004).

La USP 26 exige que se tomen 10 tabletas si su peso es superior a 650 mg, éstas se limpian y pesan exactamente, luego se someten a los efectos de abrasión y golpes a 25 rpm por 4 minutos. Si al final de la prueba queda alguna tableta partida, resquebrajada la prueba no se cumple.

Valores aceptables de friabilidad se encuentran por debajo del 1%. Si la friabilidad es mayor al 1%, se debe de repetir la prueba dos veces más y el promedio de las 3 pruebas no debe de exceder el 1%. Para los bolos se aplica el mismo criterio, cumpliéndolo satisfactoriamente en la mayoría de los casos debido al alto valor de dureza que debe de tener esta forma farmacéutica veterinaria.

3.1.7.8 Disolución

Es una prueba in vitro, que evalúa el porcentaje del fármaco que tarda en entrar en solución, a una temperatura adecuada, en un medio pre-establecido bajo condiciones controladas (Remington, 1998)**.**

Como la prueba de desintegración no garantiza que la formulación libere el fármaco, se realiza la prueba de disolución ya que los comprimidos deben primero disolverse en el tracto gastrointestinal para absorberse. Frecuentemente la velocidad de absorción de un fármaco es determinada por la velocidad de disolución de las tabletas. Los objetivos de disolución son que el fármaco se libere lo más cercano al 100% y que la velocidad de liberación del lote sea uniforme para que éstos sean clínicamente efectivos (UNITED STATES PHARMACOPOEIA, 2005, p. 1-6).

Para los bolos de liberación prolongada, esta prueba puede requerir de semanas e inclusive meses para poder efectuarse, se debe prestar especial cuidado en que el disolutor funcione adecuadamente durante ese periodo de tiempo, para evitar así algún posible error al momento de cuantificar el porcentaje de principio activo liberado, ya que de éste parámetro depende en parte la optimización en la formulación del bolo.

4.1.7.9 Uniformidad de Contenido

Ésta prueba se realiza con el objeto de asegurar que cada unidad posea la cantidad de principio activo determinada, con poca variación dentro de un lote (Remington, 1998).

La uniformidad de dosificación es una prueba oficial, descrita en la Farmacopea de los Estados Unidos (USP 26), que se realiza sobre diversas formas farmacéuticas y que está orientada a determinar la cantidad de principio activo que contiene cada unidad, puede realizarse por dos métodos:

- Variación de peso: cuando los comprimidos contienen 50 mg de activo o más de principio activo, el cual corresponde al 50% o más en peso de la forma farmacéutica. Se aplica para cápsulas blandas, duras y comprimidos.
- Uniformidad de contenido: puede aplicarse a todos los casos y para todas las formas farmacéuticas (grageas, suspensiones, cápsulas blandas, comprimidos, etc.) (Guía de trabajos prácticos, 2004, p. 4- 15).

Para la prueba la U.S.P 26 exige que se pesen 10 comprimidos no recubiertos y el %RSD (desv. estandar/media) no debe exceder el 6%. El contenido del fármaco debe estar entre 85-115%. Si una unidad está fuera del 85-115% pero no es mayor del 75-125% y/o RSD es mayor al 6% se debe repetir la prueba con otros 20 comprimidos adicionales, de estos ninguno podrá exceder el 75-125%, y la RSD no podrá ser mayor del 7.8%. El muestreo se hace a varios tiempos del proceso de tableteado (UNITED STATES PHARMACOPOEIA, 2005, p. 1-6).

La uniformidad de contenido depende de: La uniformidad del fármaco en la mezcla del granulado, segregación del polvo o granulado durante varios procesos de manufactura y variación del peso de las tabletas (UNITED STATES PHARMACOPOEIA, 2005, p. 1-6).

3.2 SELENIO

3.2.1 Generalidades

El selenio (Se) es un elemento mineral natural, ampliamente distribuido en la naturaleza en la mayoría de las rocas y suelos. En forma pura, existe como cristales hexagonales gris metálicos a negros, pero en la naturaleza generalmente está combinado con minerales de sulfuro o con minerales de plata, cobre, plomo y níquel.

El selenio presenta varias formas alotrópicas. El selenio amorfo existe en dos formas, la vítrea, negra, obtenida al enfriar rápidamente el selenio líquido, funde a 180 ºC y tiene una densidad de 4,28 g/cm³, la roja, coloidal, se obtiene en reacciones de reducción; el selenio gris cristalino de estructura hexagonal, la forma más común, funde a 220,5 ºC y tiene una densidad de 4,81 g/cm³; y la forma roja, de estructura monoclínica, funde a 221 ºC y tiene una densidad de 4,39 g/cm³.

Forma ácido selenioso (H_2SeO_3) y ácido selénico (H_2SeO_4), cuyas sales respectivas se denominan selenitos y seleniatos. El selenio gris tiene un punto de fusión de 217 °C, un punto de ebullición de 685 °C y una densidad relativa de 4,81. La masa atómica del selenio es 78,96.

El Selenio tiene propiedades antioxidantes, neutralizador de radicales libres, inmunoestimulante y antiinflamatoria. Su acción se basa en que forma parte de la enzima glutationperoxidasa, ejerciendo una acción inhibidora sobre la acumulación de mutaciones celulares, acumulación de errores en la síntesis de proteínas e impide la peroxidación de las bicapas de las membranas celulares y de otros lípidos implicados en funciones metabólicas. (enciclopedia.us.es/index.php.Selenio)

3.2.2 Aplicaciones

El selenio gris es conductor de la electricidad; esta conductividad aumenta con la luz y disminuye en la oscuridad. Esta propiedad se aprovecha en el funcionamiento de diversos aparatos fotoeléctricos (Xerografía). En forma de selenio rojo o seleniuro de sodio, se utiliza para colorear de rojo escarlata vidrios, barnices y esmaltes.

También se emplea a gran escala para eliminar colores en el vidrio, ya que neutraliza el tinte verdoso producido por compuestos de hierro (ferrosos). A menudo se añaden pequeñas cantidades de selenio al caucho vulcanizado para aumentar su resistencia a la abrasión. El selenito de sodio también se emplea en la industria del vidrio y como aditivo para suelos pobres en selenio y el selenito de amonio en la fabricación de vidrio y esmalte rojos.

El seleniato de sodio se usa como insecticida para las plantas, especialmente para crisantemos y claveles, esparciéndose alrededor de las raíces para alcanzar toda la planta a través de la savia. El sulfuro de selenio se emplea en el tratamiento de la caspa, acné, eccemas, dermatitis seborreica y otras enfermedades de la piel (www.prodigyweb.net.mx).

La mayor parte del selenio que se procesa es usado en la industria electrónica, pero también es usado: como suplemento nutritivo; como componente de pigmentos en plásticos, pinturas, esmaltes, tinturas y caucho; en la preparación de medicamentos; como aditivo nutricional en alimentos para aves de corral y el ganado; en formulaciones de pesticidas; en la producción de caucho; como ingrediente en shampoo contra la caspa; y como componente de fungicidas. El selenio radioactivo es usado en medicina de diagnóstico (www.atsdr.cdc.gov).

3.2.3 Actividad biológica

La más importante actividad biológica del selenio es a través de la enzima Glutatión peroxidasa (GSH-Px), la cual en cooperación con la vitamina E y algunos otros agentes antioxidantes son capaces de reducir los efectos destructivos sobre las células vivas de las reacciones peroxidativas. Los efectos antioxidantes del selenio y la vitamina E son diferentes, pero no menos complementarios. La vitamina E previene la formación de peróxidos grasos por secuestro de radicales libres antes de que ellos inicien la peroxidación grasa.

Un radical libre es cualquier molécula que contiene uno o más electrones no pareados. En las células aeróbicas existen diversas vías que conducen a la producción de radicales libres derivados del oxígeno; las fuentes principales son la NADPH- oxidasa y el citocromo P-450.

El Selenio como parte esencial del GSH-Px, reduce peróxidos formados a alcoholes menos reactivos. El porcentaje de Se total varía grandemente de un tejido a otro y de especie a especie, así por ejemplo en eritrocitos humanos únicamente el 10% del Se está presente en GSH-Px. comparado al 75% en ovinos y 100% en ratas (Pherson, 1993).

Los radicales libres son protagonistas de numerosas enfermedades que provocan reacciones en cadena; estas reacciones sólo son eliminadas por la acción de otras moléculas que se oponen a este proceso tóxico en el organismo, los llamados sistemas antioxidantes defensivos. Un primer grupo trabaja sobre la cadena del radical inhibiendo los mecanismos de activación, un segundo grupo neutraliza la acción de los radicales libres ya formados, por tanto detiene la cadena de propagación. En este grupo pueden encontrarse enzimas detoxificadoras notables como la superóxido dismutasa y la catalasa (Sahnoun, 1997, p. 250-271).

La GSH-Px se reconoce generalmente por su función antioxidante. Hay, sin embargo, diferentes formas de esta enzima, las cuales funcionan en diferentes sitios (Citosólica, Plasmática, Hidroperóxido fosfolípido, intestinal y pulmonar), cada una con especificidad al sistema antioxidante necesitado por este tejido.

El hidroperóxido fosfolípido GSH-Px parece estar envuelto con actividad antioxidante a nivel de la membrana celular; mientras la GSH-Px citoplasmática se asocia con actividad antioxidante dentro del citoplasma celular. La distribución de los tipos GSH-Px difiere por tejido y por especie, consecuentemente los síntomas de deficiencia de las especies animales podrían reflejar diferentes distribuciones de los sistemas antioxidantes GSH-Px en estas especies (Anzola, 1999).

3.2.4 Selenoproteínas

De las selenoproteínas las cuales han sido caracterizadas cuatro son Glutatión peroxidasas. Estas enzimas metabolizan peróxido de Hidrógeno y lipoperóxidos (Peróxidos de lípidos) en diferentes compartimentos de la célula.

La GSH-Px fosfolípido hidroperóxido, protege la membrana celular de lipohidroperóxido.

SELENOPROTEÍNAS EN MAMÍFEROS

- (c GSH-Px) Glutatión peroxidasa citosólica.
- (ph GSH-Px) Glutatión peroxidasa fosfolípido hidroperóxido.
- (e GSH-Px) Glutatión peroxidasa intracelular.
- (gi GSH-Px) Glutatión peroxidasa gastrointestinal.
- (ID I, ID II, ID III) Tipos I, II y III de Iodotironina deiodinasas.

La primera selenoproteína funcional en ser caracterizada en mamíferos fue la GSH -Px citosólica (c GSH -Px) La pérdida de la actividad de la c GSH -Px permite la producción incrementada de especies de oxígeno reactivo, con el daño subsecuente a ácidos grasos insaturados en membranas y proteínas esenciales en toda la célula.

Las selenoproteínas Iodotironina deiodinasas (ID I, II y III) regulan la conversión de tiroxina (T4) a 3, 3, 5 - triyodotironina (T4) la hormona tiroidea activa o la hormona triyodotironina reversible (rT3) y la hormona tiroidea inactiva. La ID tipo I (ID I) se encuentra en el hígado, riñón, cerebro, pituitaria y tejido adiposo café en rumiantes.

La ID tipo II (ID II) se encuentra en el tejido adiposo café en humanos. La ID II cataliza la conversión de T4 a T3. La ID III convierte de T4 a T3 y T3 a diyodotironina, se encuentra en cerebro, piel y placenta y su función es desactivar las hormonas tiroideas (Arthur, 1995, p. 143-14-54).

Un efecto característico de la deficiencia de selenio en las hormonas tiroideas plasmáticas causado por los descensos en la actividad de ID I es un incremento marcado (superior al doble) en la concentración de T4 y un descenso más pequeño en la concentración de T3.

Cuando ocurren deficiencias simultáneas de selenio y yodo se incrementan los efectos, dando como resultado un aumento en las concentraciones plasmáticas de TSH y T4 igual que cuando cualquier elemento es individualmente deficiente.

Sin embargo, en deficiencias de selenio prolongadas, las concentraciones de la hormona tiroidea plasmática pueden retornar a los niveles control a pesar del gran descenso en la actividad de la ID I en el hígado y riñón (Arthur, 1995, p. 143-14-54).

3.2.5 Efectos benéficos y perjudiciales del selenio en la salud

El selenio tiene efectos tanto benéficos como perjudiciales. El selenio es necesario en bajas dosis para mantener una buena salud. Sin embargo, la exposición a altos niveles puede producir efectos adversos sobre la salud. La exposición breve a altas concentraciones de selenio puede producir náuseas, vómito y diarrea. La exposición crónica a altas concentraciones de compuestos de selenio puede producir una enfermedad llamada selenosis. Los signos principales de ésta enfermedad son pérdida del cabello, uñas quebradizas y anormalidades neurológicas (por ejemplo, adormecimiento y otras sensaciones extrañas en las extremidades).

La deficiencia de selenio en mamíferos como ganado ovino y vacuno produce una enfermedad congénita conocida como "la enfermedad del músculo blanco," una forma de distrofia muscular inducida nutricionalmente. Otros efectos de la deficiencia en selenio han sido estudiados y entre ellos se pueden citar la necrosis de hígado en ratas, un desorden de sangrado interno en gallinas, una necrosis celular del hígado, riñones, y los músculos del corazón de los ratones, resultando, éste último, en fallas cardiacas y muerte (Fishbein, 1983,p. 411-419).

Los estudios en animales han demostrado que niveles muy altos de selenio pueden afectar la producción de espermatozoides y el ciclo reproductivo de las hembras. El esperma de los animales con deficiencia de selenio tiene pobre motilidad con características de desarrollo anormal en la cola (Mahan, 1994, p. 4).

3.2.5.1 Desórdenes reproductivos

La reproducción es afectada en todas las especies, machos y hembras, citando algunos ejemplos se tiene que las consecuencias reproductivas incluyen:

- Aves de postura: decremento en la producción de huevos e incubabilidad.
- Cerdos: se perjudica el desempeño reproductivo, porcentaje de concepción, tamaño de la camada y mortalidad de los lechones.
- Rumiantes: alta mortalidad embrionaria y retención placentaria.

Tabla 1.- Enfermedades relacionadas a la deficiencia de selenio

ENFERMEDADES	ESPECIE
Necrosis hepática	Rata, conejo, cerdo, pollo
Distrofia muscular	Cerdos, vacas, ovejas
Fibrosis pancreática	Pollos
Retención placentaria	Vacas
Enfermedad de Keshan	Hombre
Cáncer y enfermedad cardiovascular	Hombre
Enfermedades relacionados con el sistema inmunocompetente	Todas las especies

3.2.5.2 Mecanismo de acción en la intoxicación por selenio.

El selenio ejerce su efecto tóxico mediante inhibición enzimática de los sistemas de oxido-reducción del organismo. Cuando el selenio se administra en forma de seleniato, entra al organismo y se reduce a selenito; así es llevado por la corriente sanguínea al hígado, y al bazo en donde es reducido a selenio elemental, por la glucosa.

El selenio elemental no es tóxico. Cuando el organismo no puede reducir el selenito por deficiencia de glucosa o exceso de él, se produce el ataque a las células destruyéndolas. El Selenito inhibe aparentemente algunos sistemas enzimáticos tales como la succinato-deshidrogenasa (Rosenfeld et al. (1953, 1964), citados por Buck ,1981).

Existe también una reducción importante de metionina en el hígado, debido a la oxidación de los grupos sulfhidrilo. El selenio ingerido por los animales llega hasta la sangre, que lo lleva a todos los tejidos, excepto a los grasos.

El selenio está ligado a las proteínas principalmente globulinas. Se encuentra distribuido por todo el cuerpo, pero hay algunos órganos en los que se deposita en mayor proporción y son: hígado, riñones, bazo, y corazón. En los cerdos, ovejas, terneros y caballos el selenio se acumula en el hígado y los riñones principalmente (Benavides, Bogotá, p. 151).

La eliminación del selenio es considerable y se ejecuta de manera relativamente rápida. Sin embargo tiende a acumularse y a causar lesiones en los tejidos; no adquiriéndose tolerancia.

Tabla 2.-Tipos de peligros generados por el selenio en almacenamiento y en humanos

	PELIGROS/ SÍNTOMAS AGUDOS	**PREVENCIÓN**	**PRIMEROS AUXILIOS/ LUCHA CONTRA INCENDIOS**
INCENDIO	Combustible. En caso de incendio se producen humos (o gases) tóxicos e irritantes	Evitar las llamas. No poner en contacto con oxidantes.	Polvo, dióxido de carbono
EXPLOSIÓN	Riesgo de incendio y explosión con oxidantes.	No poner en contacto con oxidantes.	En caso de incendio en el entorno se utilizarán medios de extinción apropiados.
EXPOSICIÓN		Evitar la dispersión del polvo, higiene estricta.	
INHALACIÓN	Irritación nasal, tos, vértigo, dolor de cabeza, dificultad respiratoria, náuseas, dolor de garganta, vómitos, debilidad. Los síntomas no se ponen de manifiesto hasta pasadas algunas horas.	Ventilación, extracción localizada o protección respiratoria.	Aire limpio, reposo y proporcionar asistencia médica.
PIEL	Enrojecimiento, quemaduras cutáneas, dolor. Decoloración.	Guantes protectores y traje de protección.	Aclarar la piel con agua abundante o ducharse y proporcionar asistencia médica. Quitar y aislar las ropas contaminadas.
OJOS	Enrojecimiento, dolor, visión borrosa	Gafas de protección de seguridad o protección ocular combinada con la protección respiratoria.	Enjuagar con agua abundante durante varios minutos (quitar las lentes de contacto si puede hacerse con facilidad) y proporcionar asistencia médica.
INGESTIÓN	Sabor metálico, diarrea, escalofríos, fiebre.	No comer, ni beber, ni fumar durante el trabajo.	Enjuagar la boca, provocar el vómito (únicamente en personas conscientes) y proporcionar asistencia médica.

3.3 VALIDACIÓN

3.3.1 Introducción

Actualmente en la industria farmacéutica se desarrolla la calidad de los productos de tal manera que cumplan con las características esperadas para satisfacer las necesidades del consumidor.

Para obtener la calidad de un producto es necesario unificar criterios, esto se consigue mediante la aplicación de las Buenas Prácticas de Manufactura, verificándose así la reproducibilidad de lote en lote. En el avance por conseguir un dominio total de la calidad surge el proceso de validación, el cual se considera como uno de los objetivos principales de las BPM. (Flores, 2002, p.6)

3.3.2 Principios básicos de las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM)

Parte esencial de las BPM

- ♣ Protocolos predeterminados
- ♣ Informes escritos
- ♣ Procesos y procedimientos
- ♣ Revalidación periódica
- ♣ Atención específica
    - ✓ Procesamiento
    - ✓ Ensayo
    - ✓ Limpieza

3.3.3 Definición de Validación

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-1993).

La validación de un proceso o equipo asegura:

A) El resultado del mismo es reproducible.
B) La reducción de costos y aumento de productividad
C) El mantenimiento de las propiedades de un proceso, producto o equipo.
D) El cumplimiento de las regulaciones gubernamentales

3.3.3.1 Razones de la validación

- La calidad, inocuidad y eficacia se construyen en el producto.
- Cada paso de un proceso se debe controlar para alcanzar los requerimientos de calidad.
- La efectividad está basada en la reproducibilidad de los productos y controles.
- La calidad no se puede ensayar o inspeccionar en el producto final.

Beneficios de la validación

- ✓ Cumplir con los requerimientos.
- ✓ Disminuir el muestreo y el control.
- ✓ Optimizar el uso de equipos y personal en procesos críticos.
- ✓ Incremento en el conocimiento del proceso y del producto.

3.3.3.2 Tipos de Procesos de Validación

- Enfoque experimental
  - Validación prospectiva
  - Validación concurrente
- Análisis de datos históricos
  - Validación retrospectiva
  - Revalidación
  - Revalidación periódica
  - Revalidación después de cambios

3.3.3.2.1 Validación prospectiva

La validación prospectiva es la evidencia documentada realizada antes de que el producto salga al mercado que demuestra que las operaciones se encuentran bajo control. Esta validación es la parte integral de un programa cuidadosamente planeado y lógico del desarrollo de un producto o proceso (Mariano, 2002, p. 31).

La validación prospectiva se realiza:

-Para la fabricación de nuevos productos.
-Cuando hay cambios fundamentales en un proceso.
-Cuando se incorpora un equipo.

Por lo tanto:

-Asegura el éxito del proceso antes de su implementación
-Se pueden elegir y controlar las variables a ensayar en el proceso.

La validación prospectiva debe de incluir lo siguiente:

- Breve descripción del proceso.
- Resumen de las fases críticas del proceso de fabricación que se va a investigar.
- Listado de los equipos o instalaciones que se van a utilizar junto con su estado de calificación.
- Especificaciones del producto terminado para su aprobación.
- Listado de métodos analíticos según corresponda.
- Propuesta de controles durante el proceso, junto con sus criterios de aceptación y la validación analítica.
- Plan de muestreo.
- Métodos de registro y evaluación de los resultados.
- Funciones y responsabilidades.
- Calendario propuesto.

Mediante el proceso así definido, incluidos los componentes especificados, se debe elaborar una serie de lotes del producto final en condiciones de rutina. En teoría, el número de repeticiones del proceso y de las observaciones realizadas deberá bastar para que se pueda establecer el margen normal de variación y las tendencias para facilitar datos suficientes para su evaluación. Se considera como validación aceptable no menos de tres lotes o repeticiones consecutivas que cumplan con los parámetros especificados. Los lotes realizados para la validación deben de ser del mismo tamaño que los lotes previstos a escala operacional (www.anvisa.gov.br).

La validación prospectiva de un proceso de fabricación significa controlar el proceso de fabricación con un mayor número de muestras y ensayos de los productos, en cada una de las operaciones fundamentales o críticas del proceso (Flores, 2002, p.15).

3.3.3.2.2 Validación concurrente

Es el establecimiento de una evidencia documentada de que un proceso específico cumple con su propósito, basado en información obtenida de procesos que se encuentran en marcha en la cual se ha introducido alguna variación (Flores, 2002, p.15). Por lo tanto, la validación concurrente:

- Es la que se realiza durante la producción normal.
- Es efectiva sólo si el desarrollo del proceso permite asegurar su comprensión total para la ejecución.
- Se deben de monitorear tan profundamente como sea posible los tres primeros lotes de producción.

Este tipo de validación esta 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 (Ortiz, 1995, p. 16).

3.3.3.2.3 Validación retrospectiva

Consiste en establecer una evidencia documentada de la idoneidad de un producto o proceso basándose en la evaluación de los datos históricos acumulados existentes del mismo, por tanto siendo aceptable para procesos ya establecidos, siempre y cuando no se hayan modificado los procedimientos, las maquinarias, tamaño de lote y características de las sustancias empleadas (Flores, 2002, p.15).

La validación retrospectiva es utilizada:

- Para procesos/ productos ya en uso o disponibles antes de requerir la validación.
- Para asegurar la calidad de un proceso/ producto.

Los datos empleados para esta validación se deben extraer, entre otras fuentes, de los archivos de elaboración y de acondicionamiento de lotes, diagramas de control de proceso, cuadernos de mantenimiento, registros de cambio de personal, estudios de adecuación de proceso, datos sobre productos terminados.

Los lotes seleccionados para la validación retrospectiva deben ser representativos de todos los lotes fabricados durante el periodo de revisión, incluidos los que no cumplan las especificaciones, y su número será suficiente para demostrar la consistencia del proceso (www.anvisa.gov.br).

3.3.3.2.4 Revalidación

La 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).

Los protocolos deben establecer cuando se necesitará realizar la revalidación del sistema o de un proceso. La revalidación esta vinculada al control de procesos y el control de cambios. El propósito es mantener el proceso validado, los cambios son inevitables y siempre acabarán por aparecer; se deben identificar las fuentes y mantener procedimientos adecuados para su control.

La revalidación debe de efectuarse cuando se tienen:

- Cambios en los parámetros del proceso (composición, tamaño de lote, etc.)
- Cambios en los materiales iniciales (densidad, granulometría, etc.)
- Cambios en el equipo (instalaciones, maquinaria, etc.)
- Cambio en las técnicas analíticas
- Cambio en las especificaciones (Flores, 2002, p.16)

3.3.4 Validación de procesos

La validación implica esencialmente una determinación de las variables críticas y la distancia aceptable de éstas variables, seguido por el control continuo de éstas variables. (Mariano, 2002, p. 105)

La validación de procesos incluye:

- ✯ Calificación de equipos e instalaciones.
- ✯ Definir el origen de los materiales a utilizar.
- ✯ Validación de los procesos.

Elementos de la validación de procesos

- ➢ Descripción del proceso
- ➢ Protocolo de Validación
- ➢ Revalidación

3.3.4.1 Descripción del proceso

La validación de un proceso no es posible sin establecer previamente una descripción precisa del mismo.

- Describir todos los subprocesos dentro del proceso incluyendo los sistemas de apoyo.
- Explicar cual es el propósito del proceso.
- Debe incluir un diagrama de flujo para demostrar como se aplicará el proceso.
- Involucra a todos los elementos y/o procesos que puedan afectar potencialmente el proceso a validar o el producto resultante.
- El proceso debe de estar optimizado, pues la validación no es el medio para detectar o corregir problemas (www.anvisa.gov.br).

3.3.4.2 Protocolo de Validación

El propósito de este protocolo es demostrar que el proceso es reproducible y está normalizado de manera que los resultados que provee sean comparables a los de otro proceso en un lugar diferente y viceversa.

El protocolo deberá especificar:

•La manera de hacer la validación.
•La documentación requerida.
•Los análisis a realizar.
•Los resultados estadísticos esperados.
•Las responsabilidades.
•La programación y la calibración de los instrumentos (www.anvisa.gov.br).

Tabla 3.- Prioridades para la validación de procesos

Tipo de Proceso	Requisito
Nuevo	Todo procedimiento nuevo antes de ser aprobado para ser usado rutinariamente
Existente	
a)Productos estériles	Todos los procesos que afecten la esterilidad, y el ambiente de manufactura incluyendo la etapa de esterilización.
b)Productos no-estériles	
Tabletas y cápsulas: (de bajas dosis)	mezclado y granulación; uniformidad de contenido (y otros parámetros)
Otras tabletas y cápsulas	uniformidad de masa (y otros parámetros)

El protocolo debe incluir:

- Título.
- Objetivo.
- Descripción del proceso.
- Actividades de validación.
  Equipos. PNO´s a utilizar. Personal. Muestras y parámetros a medir. Procedimiento para los ensayos.
- Criterio de aceptación.
- Resultado de los ensayos.
- Resumen de los resultados.
- Revisión: Aprobado / Reprobado.
- Fechas y firmas autorizadas (www.anvisa.gov.br).

VALIDACIÓN DE PROCESOS

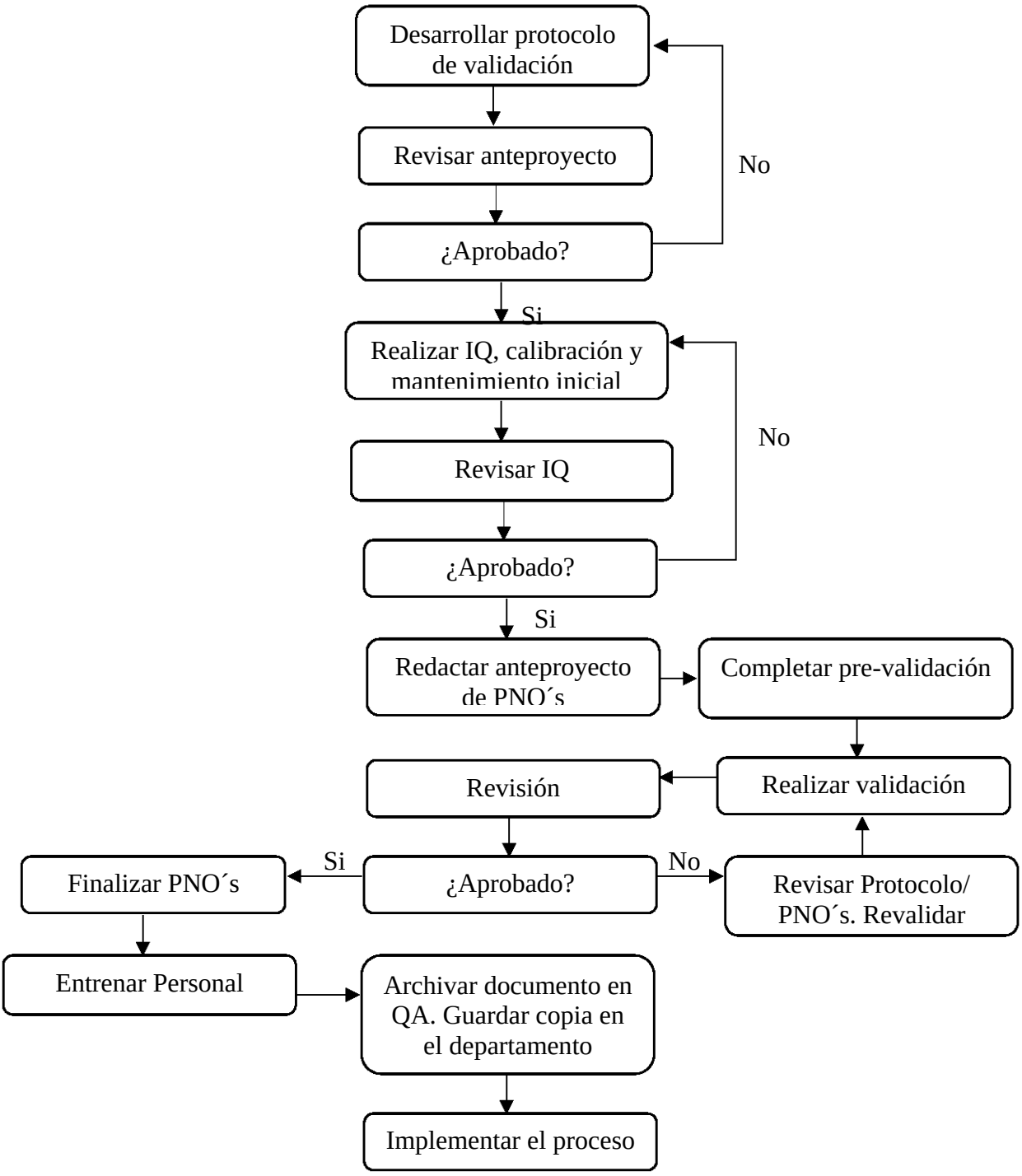


Figura 4 Diagrama de flujo para la validación de procesos

3.4 ESPECTROFOTOMETRÍA DE ABSORCIÓN ATÓMICA

3.4.1 Introducción

Debido a la demanda de análisis en trabajos de investigación orientados a la determinación y cuantificación de metales, se ha hecho gran uso de instrumentos de absorción atómica para evaluar la cantidad y concentración de ellos.

La tecnología de nuestra época ofrece diferentes opciones al analista para llevar a cabo éstas mediciones, en la actualidad se cuenta con instrumentos analíticos como el plasma de emisión óptica, fluorescencia de rayos X para llevar a cabo análisis de metales. Sin embargo el costo que generan para su mantenimiento y operación es muy alto.

Por ello los instrumentos de absorción atómica se han convertido en las herramientas analíticas más económicas, precisas y rápidas para llevar a cabo la mayor parte de éstos trabajos analíticos, en los cuales la precisión, reproducibilidad y bajos límites de detección son requeridos.

La aplicación de la absorción atómica es muy diversa, se emplea en el análisis de aguas, análisis de suelos, bioquímica, toxicología, medicina, industria farmacéutica, industria alimenticia, industria petroquímica, etc.

Más de 60 elementos químicos pueden determinarse cuantitativamente por Espectroscopia de Absorción Atómica (EAA), siendo su sensibilidad del orden de partes por millón (ppm o mg/L) o partes por billón (ppb o µg/L) según el sistema de atomización. Esta técnica se basa en la absorción de radiaciones electromagnéticas por las partículas atómicas de la muestra, que ocurren en la zona del espectro ultravioleta y visible. Se requiere atomizar la muestra, en un proceso en el cual las moléculas constituyentes se descomponen y se convierten en partículas gaseosas elementales. El espectro es de líneas discretas a longitudes de onda características para cada elemento (Valenzuela, 1999).

Figura 5 Espectrofotómetro de absorción atómica Varian; SpectraAA 800,Varian Australia

3.4.2 Fundamento de la absorción atómica

Una muestra acuosa que contiene metales asociados a sales inorgánicas, al ser aspirada en una llama caliente de un quemador, la mayor parte de ella se reduce al estado elemental o eventualmente a iones monoatómicos. Como consecuencia, en la llama se produce un plasma o solución gaseosa que contiene las partículas de dichos elementos. En el análisis se emplea la absorción de radiación electromagnética de estas partículas. En EAA la radiación de una fuente apropiada pasa por la muestra atomizada y por la ranura de un medidor de luz (fotómetro). El grado de absorción es proporcional a la concentración del metal en la muestra. Un espectro de AA de llama consta predominantemente de "líneas de resonancia", debido a movimientos o transiciones del estado base a estados excitados o superiores (Valenzuela, 1999).

La EAA es muy específica para cada metal a analizar, dado que las líneas de absorción son muy estrechas y porque las energías de transición electrónicas son únicas para cada elemento. Esto obliga a usar como fuente de radiación una lámpara que emite una línea de la misma longitud de onda que la del análisis de absorción de cada elemento. Esto significa que para cada elemento a analizar, se debe tener la lámpara específicamente construida para dicho elemento (Valenzuela, 1999).

3.4.3 Sistemas de atomización

El objetivo principal de los sistemas de atomización, es llevar los elementos en solución a átomos libres en estado basal en forma de vapor y hacerlos incidir a través del haz de luz para que se lleve a cabo el fenómeno de absorción. Los sistemas de atomización existentes son: Flama, Horno de Grafito y Generador de Hidruros (Nonato, 1997, p. 11).

El tipo de llama se debe seleccionar de acuerdo con la clase de elemento a analizar:

a) Para elementos fácilmente atomizables como cobre, plomo, potasio y sodio se debe emplear llama de aire-acetileno.
b) Para elementos que forman compuestos refractarios y que no se descomponen en la llama aire-acetileno como aluminio, silicio y tungsteno se debe emplear llama de óxido nitroso (oxidante)-acetileno (combustible).
c) Para determinar elementos tales como arsénico, calcio, cromo, magnesio, molibdeno, osmio, selenio o estroncio, pueden ser empleados indistintamente ambos tipos de llama (http://infoleg.mecon.gov.ar).

3.4.3.1 Sistema de atomización por flama

El proceso consiste en tomar una solución con el analito y calentarla a una temperatura lo suficientemente alta para disociar el mismo. Éste proceso se lleva a cabo en varias etapas:

- Nebulización: formación de una nube o spray a partir de la muestra en solución.
- Mezclado: Mezcla la muestra en forma de spray con los gases formadores de la flama.
- Evaporación: Eliminación del (los) disolvente(s) de la muestra.
- Fusión: fusión de las partículas sólidas resultantes de la evaporación
- Vaporización y disociación: Vaporizar partículas sólidas y disociación de las mismas para su posterior liberación.
- Atomización: Obtención de átomos en vapor y libres (Nonato, 1997, p. 13).

3.4.4 Cuantificación de selenio en bolos de selenito de sodio por absorción atómica

Se cuantificará la cantidad de selenio en los bolos de selenito de sodio, para evaluar la uniformidad de contenido de éstos. Para ello se pulveriza un bolo en el mortero y se toman 0.045 g de polvo, al cual se le agregan 30ml de ácido acético 1M, se agita manualmente y se filtra, en un matraz de 50 ml, completando el volumen de éste con ácido acético 1M. Finalmente se procede a leer en el espectrofotómetro de absorción atómica.

El ácido acético es utilizado para preparar la muestra del bolo de selenito de sodio, debido a que se obtiene una solución incolora, solubilizándose perfectamente la sal de selenio y por otro lado el hierro es insoluble.

3.5 GENERALIDADES DEL SELENITO DE SODIO

El selenito de sodio también es nombrado como sal ácida disódica de selenio.

Fórmula molecular: Na_2SeO_3
Peso molecular: 172.94
Porcentaje en composición: Na 26.59%, O 27.76%, Se 45.66%
Densidad relativa de vapor (aire = 1): 5.96
Solubilidad: soluble en agua, insoluble en alcohol

Preparado por evaporación en solución acuosa de hidróxido de sodio y selenio ácido entre 60 y 100 °C o por calentamiento de una mezcla de cloruro de sodio y óxido de selenio.

Toxicidad
Dosis Letal 50: oral en ratas 7mg/Kg.

Propiedades: Cristales aciculares. Sólido higroscópico. Pérdida de agua en cristales por aire seco.
Uso: remueve el color verde del vidrio durante su manufactura, es un agente básico (The Merck Index, 2001).

Incompatibilidades
En contacto con superficies calientes o con llamas esta sustancia se descompone formando gases tóxicos. La solución en agua es moderadamente básica. Reacciona con agua, ácidos fuertes, originando riesgo tóxico.

Seguridad

Irritante a los ojos, la piel y el tracto respiratorio. La inhalación del polvo puede originar edema pulmonar. El selenito de sodio puede tener efectos sobre el hígado, los riñones, el corazón, el sistema nervioso y el tracto gastrointestinal.

Efectos de exposición prolongada o repetida: puede tener efectos sobre los dientes, huesos y sangre (www.mtas.es).

3.6 GENERALIDADES DE LOS EXCIPIENTES EMPLEADOS EN LA FORMULACIÓN DE BOLOS DE SELENITO DE SODIO

3.6.1 Hierro Reducido

Descripción: aspecto blanco, 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 (nítrico, clorhídrico, sulfúrico).

- Peso molecular: 55.85 g/mol
- Fórmula condensada: Fe^{2+}
- Densidad: 7.87 g/cm^3
- Ensayo: 96- 98 %
- Precauciones: sólido flamable, sensible a la humedad, polvo dañino, evitar inhalarlo. Almacenar bajo nitrógeno. (Rojo, 2002, p. 37)
- Solubilidad: insoluble en agua, poco solubles en soluciones ácidas.

Es utilizado ampliamente por la industria de los alimentos en los países industrializados por ser bastante inerte y tener efectos muy pequeños sobre las propiedades sensoriales de los alimentos (Guías para América latina y el caribe, 2002, p. 4). El exceso de hierro en el cuerpo provoca un gradual deterioro de los órganos, tales como el hígado, el páncreas y el corazón.

3.6.2 Cutina

La cutina es también conocida como aceite de castor hidrogenado.
Nombre químico: tri-gliceril (12-hidroxiestearato)
Fórmula empírica: $C_{57}O_9H_{110}$
Peso molecular: 939.50
Descripción: El aceite de castor hidrogenado es un polvo u hojuelas de color blanco.

Fórmula estructural

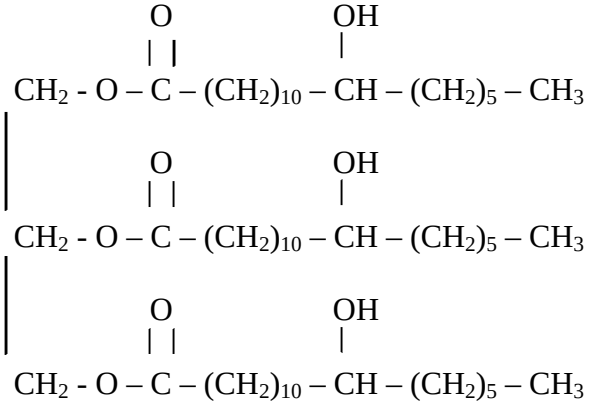


Figura 6 Estructura química de la cutina

Categoría funcional:
Agente retardador de liberación del fármaco, lubricantes de tabletas y cápsulas.

Aplicaciones en formulaciones farmacéuticas.

El aceite de castor hidrogenado es una cera dura, con un alto punto de fusión, usado en formulaciones farmacéuticas orales y tópicas. En éstas primeras, es utilizado para retardar la liberación en tabletas del principio activo, agregándose a la formulación o como agente de recubrimiento de la matriz sólida. Adicionalmente es ocupado como lubricante en las prensas para las tabletas y similarmente como un lubricante en los procesos alimenticios.

Tabla 4.- Usos de la cutina en formas farmacéuticas

USO	CONCENTRACIÓN (%)
Agente de recubrimiento	5-20
Retardador en la liberación del fármaco de la matriz	5-20
Lubricante en tabletas	0.1-2

Propiedades

Índice de acidez: $\leq$5
Densidad: 0.98-1.1 g/cm^3
Distribución del tamaño de partícula: 97.7% $\geq$1000 µm en tamaño de hojuelas.
Solubilidad: insoluble en agua; soluble en acetona y cloroformo, éter, metanol y muy soluble en etanol (95%) y éter de petróleo.

Tabla 5.- Especificaciones farmacopeicas para la cutina

PRUEBA	USP 26
Rango de fusión	85-88 °C
Metales pesados	$\leq$0.001%
Índice de Hidroxilo	154-162
Índice de Yodo	$\leq$5
Índice de saponificación	176-182

Estabilidad y condiciones de almacenamiento

El aceite de castor hidrogenado es inestable a temperaturas mayores a 150 °C; es claro y estable en soluciones de cloroformo que contengan arriba de 15%. Puede ser disuelto a temperaturas mayores a 90°C en solventes polares y mezclas de solventes polares y aromáticos, pero el aceite de castor hidrogenado puede precipitar al bajar la temperatura de 80°C.

Incompatibilidades
Es compatible con muchas ceras animales y vegetales.

Seguridad
El aceite de castor hidrogenado es un material esencialmente no irritante ni tóxico (Handbook of pharmaceutical excipients, 2000. p. 305-306).

3.6.3 Estearato de Magnesio

El estearato de magnesio es también nombrado octadecanoato de magnesio, ácido octadecanoico, sal de magnesio o sal ácida esteárica de magnesio.

Fórmula empírica: $C_{36}H_{70}MgO_4$,
Peso Molecular: 591.34

La USP 26 describe el estearato de magnesio como un componente de magnesio con una mezcla de ácidos orgánicos sólidos y que consisten principalmente de proporciones variables de estearato de magnesio y palmitato de magnesio. ($C_{32}H_{62}MgO_4$). La Farmacopea Europea lo describe como estearato de magnesio con proporciones variables de palmitato de magnesio y oleato de magnesio.

Fórmula Estructural $\left(CH_3(CH_2)_{16}COO\right)_2 Mg$

Categoría funcional: lubricante en cápsulas y tabletas.
Aplicaciones en formulaciones farmacéuticas o tecnológicas

El estearato de magnesio es ampliamente usado en cosméticos, alimentos y formulaciones farmacéuticas. Principalmente es usado como lubricante en la manufactura de cápsulas y tabletas en concentraciones de 0.25-5.0%.

Descripción

El estearato de magnesio es un polvo fino, blanco, precipitado o molido, de baja densidad de bulto. Tiene un olor casi imperceptible de ácido esteárico y característico al gusto. Su textura es grasienta al tacto con buena adherencia a la piel.

Propiedades.

Formas cristalinas: alta pureza del estearato de magnesio ha sido aislada, como un trihidrato, dihidrato y anhidro.
Densidad a granel: 0.159 g/cm^3
Densidad aparente: 0.286 g/cm^3
Densidad verdadera: 1.092 g/cm^3
Rango de fusión: 117-150 °C (muestras comerciales)
126-130 °C (alta pureza de estearato de magnesio)

Solubilidad: Prácticamente insoluble en etanol (95%), éter y agua, ligeramente soluble en benceno caliente y etanol caliente.

Estabilidad y condiciones de almacenamiento
El estearato de magnesio es estable y puede ser almacenado en contenedores cerrados, en un lugar seco y fresco.

Incompatibilidades

Es incompatible con ácidos fuertes, bases y sales metálicas. Se evita mezclarlo con materiales fuertemente oxidantes. El estearato de magnesio no puede ser usado en productos que contienen aspirina, algunas vitaminas y más sales básicas.

Medidas preventivas

Las medidas preventivas que deben tenerse dependen en parte de la cantidad de material que se está utilizando, es recomendable evitar el contacto con ojos y manos.
La excesiva inhalación del polvo puede causar altas molestias respiratorias y ahogamiento (Handbook of pharmaceutical excipients, 2000. p. 94-95).

3.6.4 Talco

El talco es silicato de magnesio, cuya fórmula es $Mg_6(Si_2O5)_4(OH)_4$, puede contener pequeñas cantidades de silicato de aluminio y de hierro.

Categoría funcional: diluente y lubricante en tabletas y cápsulas.

Aplicaciones en formulaciones farmacéuticas o tecnológicas

El talco puede ser usado como lubricante y diluente en formulaciones farmacéuticas sólidas orales. También puede ser utilizado como un retardante en la disolución de productos de liberación controlada. Dado que el talco es un material natural puede que frecuentemente contenga microorganismos y debería de ser esterilizado cuando es usado como polvo. Es adicionalmente usado para aclarar líquidos y por sus propiedades lubricantes es utilizado en cosméticos y productos alimenticios.

Tabla 6.- Usos del talco en formas farmacéuticas

USO	CONCENTRACIÓN (%)
Polvo	90-99
Lubricante en tabletas	1-10
Diluente en tabletas y cápsulas	5-30

Descripción

El talco es un polvo fino, de color blanco, inodoro, impalpable, cristalino, es un buen adherente a la piel, es suave al tacto, y libre de sólidos.

Propiedades

Acidez/alcalinilidad
pH= 6.5-10 para una dispersión al 20% de peso/volumen

Higroscopicidad: el talco absorbe insignificantes cantidades de agua a 25°C y humedad relativa cercana al 90%.

Distribución del tamaño de partícula.
Varía según el tipo de material. Dos típicas clasificaciones son ≥99% a través de 74 µm o ≥99% a través de 44 µm.

Índice de refracción: 1.54-1.59
Solubilidad: prácticamente insoluble en ácidos y bases diluidas, solventes orgánicos, y agua.
Gravedad específica: 2.7-2.8

Estabilidad y condiciones de almacenamiento
El talco es un material estable y puede ser esterilizado por calentamiento a 160°C por no menos de una hora. También puede ser esterilizado por exposición a óxido de etileno o irradiación gama.

Incompatibilidades: con componentes de amonio cuaternario.

Medidas preventivas

El talco es irritante si es inhalado por un tiempo prolongado de exposición, puede causar neumoconiosis. En la Gran Bretaña, los límites de exposición al talco son de 10mg/m^3 en un largo plazo de inhalación (8 horas). Al trabajar por un periodo largo con él, es recomendable utilizar guantes, protección en los ojos, y un respirador (Handbook of pharmaceutical excipients, 2000. p. 555-556).

4. PARTE EXPERIMENTAL

4.1 MATERIALES, EQUIPOS Y REACTIVOS

Materiales

- Malla No. 16 de acero inoxidable
- Vasos de precipitado de acero inoxidable de 2 litros
- Vasos de precipitado de acero inoxidable de 1 litro
- Vasos de precipitado de acero inoxidable de 500 ml
- Vasos de precipitado de 50 ml ***
- Vasos de precipitado de 150 ml***
- Vasos de precipitado de 250 ml***
- Vasos de precipitado de 600 ml***
- Cucharones de acero inoxidable
- Cucharones de plástico
- Espátulas de acero inoxidable
- Charola de acero inoxidable
- Embudo de vidrio grande y chico
- Probeta graduada de 10 ml**
- Probeta graduada de 25 ml**
- Bolsas de polietileno para 4Kg
- Bolsas de polietileno para 1Kg
- Pizeta
- Matraz volumétrico de 10 ml*
- Matraz volumétrico de 25 ml*
- Matraz volumétrico de 50 ml*
- Matraz volumétrico de 100 ml
- Matraz volumétrico de 1000 ml
- Mortero con pistilo
- Botes de plástico de 100ml
- Botes de plástico de 50 ml
- Cronómetro
- Termómetro
- Micropipeta de 1-5 ml Finnpipette Labsystems

* Tipo A, Kimax de México ** Vidrio Borosilicato, Kimax de México *** Pyrex,USA

Equipos

- Balanza Granataria (triple Beam Balance, OHAUS, Serie 700, Capacidad 2610g)
- Balanza Analítica Mettler Toledo modelo AB-204-S
- Mezclador Planetario Erweka modelo PRS
- Marmita Erweka modelo DE
- Granulador en seco Erweka modelo TP2S6
- Granulador en húmedo Erweka modelo FGS
- Mezclador de Cubo Erweka modelo KB 15/UG
- Termobalanza con lámpara de halógeno Mettler Toledo modelo HR73
- Flujómetro Flodex Hanson Research modelo 21-100-004 con disco 8
- Flujómetro Erweka GDT
- Equipo Compactador Tap Density modelo 50-1000
- Tableteadora monopunzónica Korsch
- Micrómetro digital Mitutoyo Modelo CD-6 CS
- Durómetro Vankel VK200
- Espectrofotómetro de Absorción Atómica Varian; Spectral AA 800,Varian Australia

Reactivos

- Selenito de Sodio, Valno, S.A de C.V.
- Hierro Reducido Mallinckrodt Baker S.A de C.V.
- Rilanit Especial, DPS Mexicana S.A de C.V.
- Estearato de Magnesio, Merck S.A de C.V
- Talco Nutrer, S.A de C.V
- Ácido Acético Glacial JT Baker
- Gas Óxido Nitroso, AGA de México
- Gas Acetileno, AGA de México
- Aire comprimido
- Agua desionizada

4.2 PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN Y OPERACIÓN DEL EQUIPO UTILIZADO EN LA ELABORACIÓN DE BOLOS DE SELENITO DE SODIO

Objetivo

Demostrar por medio de evidencia documental previamente certificada, que el equipo empleado en el proceso de fabricación de bolos de selenito de sodio sea confiable y opere consistentemente dentro de los parámetros establecidos por los fabricantes.

Metodología

La calificación comienza con una inspección visual detallada de cada uno de los equipos a utilizar en el proceso de fabricación.

- Balanza Granataria (triple Beam Balance, OHAUS, Serie 700, Capacidad 2610g)
- Balanza Analítica Mettler Toledo modelo AB-204-S
- Cabezal Erweka –Apparatebau- G.m.b.H modelo AR-400
- Mezclador Planetario Erweka modelo PRS
- Marmita enchaquetada Erweka modelo DE
- Granulador en seco Erweka modelo TP2S6
- Granulador en húmedo Erweka modelo FGS
- Mezclador de Cubo Erweka modelo KB 15/UG
- Tableteadora monopunzónica Korsch

Todo esto tiene la finalidad de detectar posibles fallas, con el propósito de tomar la acción pertinente en el momento adecuado (reparación y/o calibración).

Criterios de aceptación

- Los equipos deben cumplir con las especificaciones de funcionamiento señaladas por el fabricante.
- La instalación, el funcionamiento y la operación de los equipos deberán estar conforme a los Procedimientos Normalizados de Operación. (PNO´s).

UNAM CUAUTITLAN	**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN** **LABORATORIO DE DESARROLLO FARMACÉUTICO** **LEM- FARMACIA**	INVESTIGACIÓN LEM-FARMACIA

PROCEDIMIENTO PARA LA OPERACIÓN DE LA BALANZA GRANATARIA OHAUS		**CÓDIGO:**	**REVISIÓN**
		FECHA DE APROBACIÓN _____ **DÍA/MES/AÑO**	**PÁGINA** 1 de 3
ELABORADO POR: ARG 22/08/04 **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	**REVISADO POR:** JJDE 26/08/04 **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	**APROBADO POR:** _____ _____ **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	**FECHA DE EMISIÓN** _____ **DÍA/MES/AÑO**

4.2.1 Balanza Granataria OHAUS

Descripción: triple Beam Balance, Serie 700
Capacidad: 2610g
Hecha en: U.S.A

Objetivo

Describir la forma adecuada de operar la Balanza Granataria OHAUS

Alcance

Este procedimiento es aplicable a la Balanza Granataria OHAUS que existe en la planta baja del LEM-Farmacia

Responsabilidades

* Es responsabilidad del coordinador general del laboratorio de desarrollo farmacéutico y del jefe de laboratorio impartir el conocimiento de este procedimiento a los usuarios del instrumento; así como verificar que se efectúe correctamente.

* Es responsabilidad de toda persona que opere la Balanza Granataria OHAUS, seguir paso a paso lo indicado en este procedimiento, así como reportar cualquier anomalía observada en el momento.

Instrumento y material

Instrumento: Balanza Granataria OHAUS
Material: Tela de poliéster que no desprenda pelusas

	FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN **LABORATORIO DE DESARROLLO FARMACÉUTICO** **LEM- FARMACIA**		
PROCEDIMIENTO PARA LA OPERACIÓN DE LA BALANZA GRANATARIA OHAUS		**CÓDIGO:**	**REVISIÓN**
		FECHA DE APROBACIÓN _____ **DÍA/MES/AÑO**	**PÁGINA** 2 de 3

ELABORADO POR:	**REVISADO POR:**	**APROBADO POR:**	**FECHA DE EMISIÓN**
ARG 22/08/04 **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	JJDE 26/08/04 **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	_____ _____ **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	_____ **DÍA/MES/AÑO**

Limpieza

Antes de utilizar el equipo se debe verificar si está completamente limpio, de no ser así se procede a realizar lo siguiente:

Limpie toda la superficie de la balanza con una tela de poliéster húmeda con alcohol al 70% para sanitizar.

Procedimiento de operación

* Coloque la balanza sobre una superficie plana y sin movimiento.
* Verifique si el equipo está bien calibrado, colocando todas las pesas en cero gramos, y observando si la línea de la parte que contiene las pesas está alineada con la de la base de la balanza.
* Coloque el material que desee pesar en el platillo de la balanza, y desplace las pesas, de la más chica a la más grande, hasta poder obtener la adecuada lectura por el instrumento.
* En caso de pesar algún reactivo, no colocarlo directamente en el platillo de la balanza, para ello utilizar una bolsa de plástico, papel aluminio o algún otro recipiente que lo pueda contener (vaso de precipitado, matraz, vidrio de reloj).
* Al retirar el reactivo o material de la balanza, desplazar todas las pesas hasta cero gramos.
* Repita el procedimiento de limpieza como se indica en el apartado anterior.
* Cualquier anomalía o duda reportarla al asesor en instancia o al jefe de laboratorio.
* En caso de existir una bitácora, registrar los datos que se soliciten, incluyendo el tiempo en el cual se comenzó a hacer uso del equipo, así como el tiempo en el cual se dejó de utilizar.

Criterios de aceptación

Se considera que se ha cumplido con lo indicado sí:
* Se sigue cada uno de los pasos descritos en el procedimiento de operación.
* La balanza granataria OHAUS queda en condiciones óptimas para su posterior utilización.

	FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN LABORATORIO DE DESARROLLO FARMACÉUTICO LEM- FARMACIA	
PROCEDIMIENTO PARA LA OPERACIÓN DE LA BALANZA GRANATARIA OHAUS	CÓDIGO:	REVISIÓN
	FECHA DE APROBACIÓN _____ DÍA/MES/AÑO	PÁGINA 3 de 3

ELABORADO POR:	REVISADO POR:	APROBADO POR:	FECHA DE EMISIÓN
ARG 22/08/04 INICIALES DÍA/MES/AÑO	JJDE 26/08/04 INICIALES DÍA/MES/AÑO	_____ _____ INICIALES DÍA/MES/AÑO	_____ DÍA/MES/AÑO

Acciones correctivas

* En caso de alguna anomalía en la operación del instrumento, se deberá de indicar al responsable del laboratorio.
* Si el instrumento no es apto para utilizarse, el responsable de laboratorio deberá elaborar la solicitud de servicio para la reparación del mismo.

NOTA: el usuario nunca deberá de tratar de corregir el problema que presente el equipo, desarmando o reemplazando algún accesorio del mismo.

Lista de distribución

* Jefe de laboratorio de desarrollo farmacéutico.
* Coordinador General del laboratorio de desarrollo farmacéutico.

	FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN **LABORATORIO DE DESARROLLO FARMACÉUTICO** **LEM- FARMACIA**		
PROCEDIMIENTO PARA LA OPERACIÓN DE LA BALANZA ANALÍTICA METTLER TOLEDO		**CÓDIGO:**	**REVISIÓN**
		FECHA DE APROBACIÓN _____ **DÍA/MES/AÑO**	**PÁGINA** 1 de 3
ELABORADO POR: ARG 1/09/04 **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	**REVISADO POR:** JJDE 6/09/04 **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	**APROBADO POR:** _____ _____ **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	**FECHA DE EMISIÓN** _____ **DÍA/MES/AÑO**

4.2.2 Balanza Analítica Mettler Toledo

Descripción: modelo AB-204-S
Capacidad: mínimo: 10mg / máximo: 220 g
Voltaje: 115/230 volts
Hecha en: Suiza

Objetivo

Describir la forma adecuada de operar la Balanza Analítica Mettler Toledo.

Alcance

Este procedimiento es aplicable a la Balanza Analítica Mettler Toledo que existe en la planta baja del LEM-Farmacia.

Responsabilidades

* Es responsabilidad del coordinador general del laboratorio de desarrollo farmacéutico y del jefe de laboratorio impartir el conocimiento de este procedimiento a los usuarios del instrumento; así como verificar que se efectúe correctamente.

* Es responsabilidad de toda persona que opere la Balanza Analítica Mettler Toledo, seguir paso a paso lo indicado en este procedimiento, así como reportar cualquier anomalía observada en el momento.

Instrumento y material

Instrumento: Balanza Analítica Mettler Toledo (ver anexo 6)
Material: Tela de poliéster que no desprenda pelusas, una brocha.

	FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN LABORATORIO DE DESARROLLO FARMACÉUTICO LEM- FARMACIA	
PROCEDIMIENTO PARA LA OPERACIÓN DE LA BALANZA ANALÍTICA METTLER TOLEDO	CÓDIGO:	REVISIÓN
	FECHA DE APROBACIÓN _____ DÍA/MES/AÑO	PÁGINA 2 de 3

ELABORADO POR:	REVISADO POR:	APROBADO POR:	FECHA DE EMISIÓN
ARG 1/09/04 INICIALES DÍA/MES/AÑO	JJDE 6/09/04 INICIALES DÍA/MES/AÑO	_____ _____ INICIALES DÍA/MES/AÑO	_____ DÍA/MES/AÑO

Limpieza

Antes de utilizar el equipo se debe verificar si está completamente limpio, de no ser así se procede a realizar lo siguiente:

* Desconecte la clavija del suministro de energía.
* Retire manualmente el platillo.
* Con una brocha limpie todo el interior de la balanza, incluyendo la parte donde retiró el platillo. Una vez realizado, coloque el platillo nuevamente.
* Limpie toda la superficie de la balanza con una tela de poliéster húmeda con alcohol al 70% para sanitizar.

IMPORTANTE: Seque con una tela de poliéster la clavija, procurando no dejarla húmeda ya que pudiera ocasionar un corto circuito.

Procedimiento de operación

* Verifique que la balanza esté colocada sobre una superficie plana y sin movimiento.
* Verifique si el equipo está bien calibrado, observando en la parte trasera de la balanza que la burbuja se encuentre dentro del círculo indicador, en caso contrario, sin levantar la balanza, gire manualmente alguna de las 4 ruedas situadas debajo (dos al frente y dos detrás),hasta lograr que la burbuja quede dentro del círculo indicador.
* Conecte la clavija al suministro de energía y oprima el botón de encendido ON/OFF, y observe que la lectura que muestre la balanza sea de cero, en caso contrario, tare oprimiendo una vez el botón ON/OFF, y revise que la lectura sea cero.
* Deslice la compuerta de cualquiera de los lados, coloque el material que desee pesar en el platillo de la balanza, y cierre la compuerta.
* En caso de pesar algún reactivo, no colocarlo directamente en el platillo de la balanza, para ello utilizar una bolsa de plástico, papel aluminio o algún otro recipiente que lo pueda contener (vaso de precipitado, matraz, vidrio de reloj).
* Al retirar el reactivo o material de la balanza, observe que las compuertas estén cerradas.
*Apague el equipo oprimiendo el botón ON/OFF durante un lapso de 5 segundos, hasta que se apague la pantalla de la balanza. Desconecte la clavija del suministro de energía.
* Repita el procedimiento de limpieza como se indica en el apartado anterior.

	FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN **LABORATORIO DE DESARROLLO FARMACÉUTICO** **LEM- FARMACIA**	

PROCEDIMIENTO PARA LA OPERACIÓN DE LA BALANZA ANALÍTICA METTLER TOLEDO		**CÓDIGO:**	**REVISIÓN**
		FECHA DE APROBACIÓN _____ **DÍA/MES/AÑO**	**PÁGINA** 3 de 3
ELABORADO POR: ARG 1/09/04 **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	**REVISADO POR:** JJDE 6/09/04 **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	**APROBADO POR:** _____ _____ **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	**FECHA DE EMISIÓN** _____ **DÍA/MES/AÑO**

* Cualquier anomalía o duda reportarla al asesor en instancia o al jefe de laboratorio.
* En caso de existir una bitácora, registrar los datos que se soliciten, incluyendo el tiempo en el cual se comenzó a hacer uso del equipo, así como el tiempo en el cual se dejó de utilizar.

IMPORTANTE: antes de utilizar la balanza analítica Mettler Toledo, es recomendable que después de haberla conectado y encendido, se deje prendida en un lapso de 2 horas para obtener una lectura más confiable.

Criterios de aceptación

Se considera que se ha cumplido con lo indicado sí:

* Se sigue cada uno de los pasos descritos en el procedimiento de operación
* La balanza analítica Mettler Toledo queda en condiciones óptimas para su posterior utilización.

Acciones correctivas

* En caso de alguna anomalía en la operación del instrumento, se deberá de indicar al responsable del laboratorio.
* Si el instrumento no es apto para utilizarse, el responsable de laboratorio deberá elaborar la solicitud de servicio para la reparación del mismo.

NOTA: el usuario nunca deberá de tratar de corregir el problema que presente el equipo, desarmando o reemplazando algún accesorio del mismo.

Lista de distribución

* Jefe de laboratorio de desarrollo farmacéutico.
* Coordinador General del laboratorio de desarrollo farmacéutico.

	FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN LABORATORIO DE DESARROLLO FARMACÉUTICO LEM- FARMACIA	
PROCEDIMIENTO PARA LA OPERACIÓN DEL CABEZAL ERWEKA	CÓDIGO:	REVISIÓN
	FECHA DE APROBACIÓN _____ DÍA/MES/AÑO	PÁGINA 1 de 3

ELABORADO POR:	REVISADO POR:	APROBADO POR:	FECHA DE EMISIÓN
ARG 9/09/04 INICIALES DÍA/MES/AÑO	JJDE 13/09/04 INICIALES DÍA/MES/AÑO	_____ _____ INICIALES DÍA/MES/AÑO	_____ DÍA/MES/AÑO

4.2.3 Cabezal Erweka - Apparatebau – G.m.b.H. AR- 400

Descripción: AR-400, voltaje: 127 volts.
Frecuencia: 50/60 Hz
Regulador de números de giros electrónico de 0 – 400 rpm
Potencia del motor eléctrico de corriente continua es de 500 watts
Hecho en: R.F.A. (Alemania)

Objetivo

Describir la forma adecuada de operar el cabezal Erweka - Apparatebau – G.m.b.H. AR- 400

Alcance

Este procedimiento es aplicable al cabezal Erweka - Apparatebau – G.m.b.H. AR- 400 que existe en la planta baja del LEM-Farmacia.

Responsabilidades

* Es responsabilidad del coordinador general del laboratorio de desarrollo farmacéutico y del jefe de laboratorio impartir el conocimiento de este procedimiento a los usuarios del instrumento; así como verificar que se efectúe correctamente.

* Es responsabilidad de toda persona que opere el cabezal Erweka - Apparatebau – G.m.b.H. AR- 400, seguir paso a paso lo indicado en este procedimiento, así como reportar cualquier anomalía observada en el momento.

Instrumento y material

Instrumento: cabezal Erweka - Apparatebau – G.m.b.H. AR- 400 (ver anexo 7)
Material: Tela de poliéster que no desprenda pelusas, una brocha.

	FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN LABORATORIO DE DESARROLLO FARMACÉUTICO LEM- FARMACIA	
PROCEDIMIENTO PARA LA OPERACIÓN DEL CABEZAL ERWEKA	CÓDIGO:	REVISIÓN
	FECHA DE APROBACIÓN _____ DÍA/MES/AÑO	PÁGINA 2 de 3

ELABORADO POR:	REVISADO POR:	APROBADO POR:	FECHA DE EMISIÓN
ARG 9/09/04 INICIALES DÍA/MES/AÑO	JJDE 13/09/04 INICIALES DÍA/MES/AÑO	_____ _____ INICIALES DÍA/MES/AÑO	_____ DÍA/MES/AÑO

Limpieza

Antes de utilizar el equipo se debe verificar si está completamente limpio, de no ser así se procede a realizar lo siguiente:

* Desconecte la clavija del suministro de energía
* Limpie el cabezal y el cordón de la clavija con una tela de poliéster húmeda con alcohol al 70% para sanitizar.

IMPORTANTE: Seque con una tela de poliéster la clavija, procurando no dejarla húmeda ya que pudiera ocasionar un corto circuito.

Procedimiento de operación

* Verifique que el equipo tiene el fusible para su funcionamiento.
* Conecte la clavija al suministro de energía.
* Gire el indicador del interruptor hasta el número 1.
* Gire el botón de emergencia (NOT – AUS ó Emergency switch) hacia la derecha.
* La perilla de velocidad debe de estar en cero, en caso contrario gírela toda al lado izquierdo.
* Oprima el botón de encendido de color negro (EIN u ON)
* Gire la perilla de velocidad lentamente, hasta lograr la indicada para determinada operación.
* Al finalizar la operación oprima el botón rojo de apagado (AUS u OFF), y para una mayor seguridad oprima también el botón de emergencia (NOT AUS- emergency switch).
* Desconecte la clavija del suministro de energía.
* Repita el procedimiento de limpieza como se indica en el apartado anterior.
* Cualquier anomalía o duda reportarla al asesor en instancia o al jefe de laboratorio.
* En caso de existir una bitácora, registrar los datos que se soliciten, incluyendo el tiempo en el cual se comenzó a hacer uso del equipo, así como el tiempo en el cual se dejó de utilizar.

	FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN LABORATORIO DE DESARROLLO FARMACÉUTICO LEM- FARMACIA	
PROCEDIMIENTO PARA LA OPERACIÓN DEL CABEZAL ERWEKA	CÓDIGO:	REVISIÓN
	FECHA DE APROBACIÓN _____ DÍA/MES/AÑO	PÁGINA 3 de 3

ELABORADO POR:	REVISADO POR:	APROBADO POR:	FECHA DE EMISIÓN
ARG 9/09/04 INICIALES DÍA/MES/AÑO	JJDE 13/09/04 INICIALES DÍA/MES/AÑO	_____ _____ INICIALES DÍA/MES/AÑO	_____ DÍA/MES/AÑO

Criterios de aceptación

Se considera que se ha cumplido con lo indicado sí:

* Se sigue cada uno de los pasos descritos en el procedimiento de operación.
* El cabezal Erweka - Apparatebau – G.m.b.H. AR- 400 queda en condiciones óptimas para su posterior utilización.

Acciones correctivas

* En caso de alguna anomalía en la operación del instrumento, se deberá de indicar al responsable del laboratorio.
* Si el instrumento no es apto para utilizarse, el responsable de laboratorio deberá elaborar la solicitud de servicio para la reparación del mismo.

NOTA: el usuario nunca deberá de tratar de corregir el problema que presente el equipo, desarmando o reemplazando algún accesorio del mismo.

Lista de distribución

* Jefe de laboratorio de desarrollo farmacéutico.
* Coordinador General del laboratorio de desarrollo farmacéutico.

	FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN LABORATORIO DE DESARROLLO FARMACÉUTICO LEM- FARMACIA	
PROCEDIMIENTO PARA LA OPERACIÓN DEL MEZCLADOR PLANETARIO ERWEKA	CÓDIGO:	REVISIÓN
	FECHA DE APROBACIÓN _____ DÍA/MES/AÑO	PÁGINA 1 de 3

ELABORADO POR:	REVISADO POR:	APROBADO POR:	FECHA DE EMISIÓN
ARG 21/09/04 INICIALES DÍA/MES/AÑO	JJDE 27/09/04 INICIALES DÍA/MES/AÑO	_____ _____ INICIALES DÍA/MES/AÑO	_____ DÍA/MES/AÑO

4.2.4 Mezclador Planetario Erweka

Descripción: modelo PRS.
Hecho en: R.F.A. (Alemania)

Objetivo

Describir la forma adecuada de operar el mezclador planetario Erweka.

Alcance

Este procedimiento es aplicable al mezclador planetario Erweka que existe en la planta baja de la sección del LEM-Farmacia.

Responsabilidades

* Es responsabilidad del coordinador general del laboratorio de desarrollo farmacéutico y del jefe de laboratorio impartir el conocimiento de este procedimiento a los usuarios del instrumento; así como verificar que se efectúe correctamente.

* Es responsabilidad de toda persona que opere el mezclador planetario Erweka, seguir paso a paso lo indicado en este procedimiento, así como reportar cualquier anomalía observada en el momento.

Instrumento y material

Instrumento: mezclador planetario Erweka. (ver anexo 8)
Material: Tela de poliéster que no desprenda pelusas, una brocha

	FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN LABORATORIO DE DESARROLLO FARMACÉUTICO LEM- FARMACIA	
PROCEDIMIENTO PARA LA OPERACIÓN DEL MEZCLADOR PLANETARIO ERWEKA	CÓDIGO:	REVISIÓN
	FECHA DE APROBACIÓN _____ DÍA/MES/AÑO	PÁGINA 2 de 3

ELABORADO POR:	REVISADO POR:	APROBADO POR:	FECHA DE EMISIÓN
ARG 21/09/04 INICIALES DÍA/MES/AÑO	JJDE 27/09/04 INICIALES DÍA/MES/AÑO	_____ _____ INICIALES DÍA/MES/AÑO	_____ DÍA/MES/AÑO

Limpieza

Antes de utilizar el equipo se debe verificar si está completamente limpio, de no ser así se procede a realizar lo siguiente:

* Desconecte la clavija del suministro de energía.
* Limpie el cabezal, el mezclador planetario y el cordón de la clavija con una tela de poliéster húmeda con alcohol al 70% para sanitizar.

IMPORTANTE: Seque con una tela de poliéster la clavija, procurando no dejarla húmeda ya que pudiera ocasionar un corto circuito.

Procedimiento de operación

* Instale el mezclador planetario en el cabezal.
* Coloque la marmita enchaquetada en el cabezal y por debajo del mezclador planetario.
* Coloque la propela y la rasqueta en el mezclador planetario.
* Verifique que el cabezal tiene el fusible para su funcionamiento.
* Verifique que esté oprimido el botón de emergencia (NOT AUS- emergency switch).
* Deposite en el interior de la marmita enchaquetada el material a mezclar.
* Conecte la clavija de la marmita enchaquetada al reóstato.
* Conecte la clavija del reóstato y del cabezal al suministro de energía.
* Gire el indicador del interruptor hasta el número 1.
* Gire el botón de emergencia (NOT – AUS ó Emergency switch) hacia la derecha.
* La perilla de velocidad debe de estar en cero, en caso contrario gírela toda al lado izquierdo.
* Oprima el botón de encendido de color negro (EIN u ON)
* Gire la perilla de velocidad lentamente, hasta lograr la indicada para determinada operación.
* Al finalizar la operación oprima el botón rojo de apagado (AUS u OFF), y para una mayor seguridad oprima también el botón de emergencia (NOT AUS- emergency switch).
* Desconecte la clavija del suministro de energía.
* Repita el procedimiento de limpieza como se indica en el apartado anterior.

	FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN **LABORATORIO DE DESARROLLO FARMACÉUTICO** **LEM- FARMACIA**	

PROCEDIMIENTO PARA LA OPERACIÓN DEL MEZCLADOR PLANETARIO ERWEKA		**CÓDIGO:**	**REVISIÓN**
		FECHA DE APROBACIÓN _____ **DÍA/MES/AÑO**	**PÁGINA** 3 de 3
ELABORADO POR: ARG 21/09/04 **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	**REVISADO POR:** JJDE 27/09/04 **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	**APROBADO POR:** _____ _____ **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	**FECHA DE EMISIÓN** _____ **DÍA/MES/AÑO**

* Cualquier anomalía o duda reportarla al asesor en instancia o al jefe de laboratorio.
* En caso de existir una bitácora, registrar los datos que se soliciten, incluyendo el tiempo en el cual se comenzó a hacer uso del equipo, así como el tiempo en el cual se dejó de utilizar.

IMPORTANTE: el orden de adición de los componentes de la formulación dependerá de lo establecido en el proceso de fabricación, al adicionar cada componente se recomienda disminuir por esos instantes la velocidad del mezclador planetario.

Criterios de aceptación

Se considera que se ha cumplido con lo indicado sí:

* Se sigue cada uno de los pasos descritos en el procedimiento de operación
* El mezclador planetario Erweka queda en condiciones óptimas para su posterior utilización.

Acciones correctivas

* En caso de alguna anomalía en la operación del instrumento, se deberá de indicar al responsable del laboratorio.
* Si el instrumento no es apto para utilizarse, el responsable de laboratorio deberá elaborar la solicitud de servicio para la reparación del mismo.

NOTA: el usuario nunca deberá de tratar de corregir el problema que presente el equipo, desarmando o reemplazando algún accesorio del mismo.

Lista de distribución

* Jefe de laboratorio de desarrollo farmacéutico.
* Coordinador General del laboratorio de desarrollo farmacéutico.

	FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN LABORATORIO DE DESARROLLO FARMACÉUTICO LEM- FARMACIA	
PROCEDIMIENTO PARA LA OPERACIÓN DE LA MARMITA ENCHAQUETADA ERWEKA	CÓDIGO:	REVISIÓN
	FECHA DE APROBACIÓN _____ DÍA/MES/AÑO	PÁGINA 1 de 3

ELABORADO POR:	REVISADO POR:	APROBADO POR:	FECHA DE EMISIÓN
ARG 1/10/04 INICIALES DÍA/MES/AÑO	JJDE 6/10/04 INICIALES DÍA/MES/AÑO	_____ _____ INICIALES DÍA/MES/AÑO	_____ DÍA/MES/AÑO

4.2.5 Marmita enchaquetada Erweka

Descripción: modelo DE
Voltaje y Potencia: 110 volts; 500 watts
Frecuencia: 60 Hz.
Capacidad: 6 kg.
Hecho en: R.F.A. (Alemania)

Objetivo

Describir la forma adecuada de operar la marmita enchaquetada Erweka.

Alcance

Este procedimiento es aplicable a la marmita enchaquetada Erweka que existe en la planta baja del LEM-Farmacia.

Responsabilidades

* Es responsabilidad del coordinador general del laboratorio de desarrollo farmacéutico y del jefe de laboratorio impartir el conocimiento de este procedimiento a los usuarios del instrumento; así como verificar que se efectúe correctamente.

* Es responsabilidad de toda persona que opere la marmita enchaquetada Erweka, seguir paso a paso lo indicado en este procedimiento, así como reportar cualquier anomalía observada en el momento.

Instrumento y material

Instrumento: marmita enchaquetada Erweka. (ver anexo 9)
Material: Tela de poliéster que no desprenda pelusas, una brocha

UNAM CUAUTITLAN	**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN** **LABORATORIO DE DESARROLLO FARMACÉUTICO** **LEM- FARMACIA**		
PROCEDIMIENTO PARA LA OPERACIÓN DE LA MARMITA ENCHAQUETADA ERWEKA		**CÓDIGO:**	**REVISIÓN**
		FECHA DE APROBACIÓN _____ **DÍA/MES/AÑO**	**PÁGINA** 2 de 3
ELABORADO POR: ARG 1/10/04 **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	**REVISADO POR:** JJDE 6/10/04 **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	**APROBADO POR:** _____ _____ **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	**FECHA DE EMISIÓN** _____ **DÍA/MES/AÑO**

Limpieza

Antes de utilizar el equipo se debe verificar si está completamente limpio, de no ser así se procede a realizar lo siguiente:

* Desconecte la clavija del suministro de energía
* Limpie la marmita enchaquetada, el reóstato, el cabezal y el cordón de la clavija con una tela de poliéster húmeda con alcohol al 70% para sanitizar.

IMPORTANTE: Seque con una tela de poliéster la clavija, procurando no dejarla húmeda ya que pudiera ocasionar un corto circuito.

Procedimiento de operación

* Coloque la marmita enchaquetada en el cabezal.
* Verifique que el reóstato esté apagado, el botón debe de estar en OFF.
* Deposite en el interior de la marmita enchaquetada el material a mezclar o a fundir.
* Conecte la clavija de la marmita enchaquetada al reóstato.
* La perilla de voltaje debe de estar en el voltaje más bajo.
* Conecte la clavija del reóstato al suministro de energía.
* Encienda el reóstato con el botón ON.
* Mantenga el voltaje en los límites bajos, para evitar un calentamiento extremo del material situado en el interior de la marmita enchaquetada.
* Al finalizar la operación oprima el botón de apagado OFF del reóstato.
* Desconecte la clavija del suministro de energía.
* Repita el procedimiento de limpieza como se indica en el apartado anterior.
* Cualquier anomalía o duda reportarla al asesor en instancia o al jefe de laboratorio.
* En caso de existir una bitácora, registrar los datos que se soliciten, incluyendo el tiempo en el cual se comenzó a hacer uso del equipo, así como el tiempo en el cual se dejó de utilizar

	FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN LABORATORIO DE DESARROLLO FARMACÉUTICO LEM- FARMACIA	
PROCEDIMIENTO PARA LA OPERACIÓN DE LA MARMITA ENCHAQUETADA ERWEKA	CÓDIGO:	REVISIÓN
	FECHA DE APROBACIÓN _____ DÍA/MES/AÑO	PÁGINA 3 de 3

ELABORADO POR:	REVISADO POR:	APROBADO POR:	FECHA DE EMISIÓN
ARG 1/10/04 INICIALES DÍA/MES/AÑO	JJDE 6/10/04 INICIALES DÍA/MES/AÑO	_____ _____ INICIALES DÍA/MES/AÑO	_____ DÍA/MES/AÑO

Criterios de aceptación

Se considera que se ha cumplido con lo indicado sí:

* Se sigue cada uno de los pasos descritos en el procedimiento de operación.
* La marmita enchaquetada Erweka queda en condiciones óptimas para su posterior utilización.

Acciones correctivas

* En caso de alguna anomalía en la operación del instrumento, se deberá de indicar al responsable del laboratorio.
* Si el instrumento no es apto para utilizarse, el responsable de laboratorio deberá elaborar la solicitud de servicio para la reparación del mismo.

NOTA: el usuario nunca deberá de tratar de corregir el problema que presente el equipo, desarmando o reemplazando algún accesorio del mismo.

Lista de distribución

* Jefe de laboratorio de desarrollo farmacéutico.
* Coordinador General del laboratorio de desarrollo farmacéutico.

	FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN LABORATORIO DE DESARROLLO FARMACÉUTICO LEM- FARMACIA	
PROCEDIMIENTO PARA LA OPERACIÓN DEL GRANULADOR EN SECO ERWEKA	CÓDIGO:	REVISIÓN
	FECHA DE APROBACIÓN _____ DÍA/MES/AÑO	PÁGINA 1 de 4

ELABORADO POR:	REVISADO POR:	APROBADO POR:	FECHA DE EMISIÓN
ARG 12/10/04 INICIALES DÍA/MES/AÑO	JJDE 15/10/04 INICIALES DÍA/MES/AÑO	_____ _____ INICIALES DÍA/MES/AÑO	_____ DÍA/MES/AÑO

4.2.6 Granulador en seco Erweka

Descripción: modelo TP2S6
Hecho en: R.F.A. (Alemania)

Objetivo

Describir la forma adecuada de operar el granulador en seco Erweka.

Alcance

Este procedimiento es aplicable al granulador en seco Erweka que existe en la planta baja del LEM-Farmacia.

Responsabilidades

* Es responsabilidad del coordinador general del laboratorio de desarrollo farmacéutico y del jefe de laboratorio impartir el conocimiento de este procedimiento a los usuarios del instrumento; así como verificar que se efectúe correctamente.

* Es responsabilidad de toda persona que opere el granulador en seco Erweka, seguir paso a paso lo indicado en este procedimiento, así como reportar cualquier anomalía observada en el momento.

Instrumento y material

Instrumento: granulador en seco Erweka. (ver anexo 10)
Material: Tela de poliéster que no desprenda pelusas, una brocha

	FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN LABORATORIO DE DESARROLLO FARMACÉUTICO LEM- FARMACIA	
PROCEDIMIENTO PARA LA OPERACIÓN DEL GRANULADOR EN SECO ERWEKA	CÓDIGO:	REVISIÓN
	FECHA DE APROBACIÓN _____ DÍA/MES/AÑO	PÁGINA 2 de 4

ELABORADO POR:	REVISADO POR:	APROBADO POR:	FECHA DE EMISIÓN
ARG 12/10/04 INICIALES DÍA/MES/AÑO	JJDE 15/10/04 INICIALES DÍA/MES/AÑO	_____ _____ INICIALES DÍA/MES/AÑO	_____ DÍA/MES/AÑO

Limpieza

Antes de utilizar el equipo se debe verificar si está completamente limpio, de no ser así se procede a realizar lo siguiente:

* Desconecte la clavija del suministro de energía del cabezal y retire el granulador en seco.
* Limpie el granulador en seco:

Internamente:
De preferencia utilice una brocha de textura dura humedecida con agua, para poder remover los residuos que quedan alojados en las esquinas y entre los engranes del molino. En el caso de tener residuos cerosos difíciles de quitar, utilizar un poco de carbuclin (usado en la limpieza de motores de autos), para poder removerlos, posteriormente enjuague con abundante agua el granulador en seco, hasta notar que el agua que se hace pasar a través de éste no contenga partículas aceitosas. Finalmente se hace pasar un poco de solución alcohólica al 70% para sanitizar.

Externamente:
Limpie con tela de poliéster húmeda con alcohol al 70% para sanitizar, todo el exterior del molino.

Procedimiento de operación

* Coloque el granulador en seco en el cabezal.
* Coloque una charola de acero inoxidable en la parte interior del granulador en seco para recolectar el granulado.
* Verifique que el cabezal tiene el fusible para su funcionamiento.
* Verifique que esté oprimido el botón de emergencia (NOT AUS- emergency switch).
* Conecte la clavija del cabezal al suministro de energía.
* Gire el indicador del interruptor hasta el número 1.
* Gire el botón de emergencia (NOT – AUS ó Emergency switch) hacia la derecha.

	FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN LABORATORIO DE DESARROLLO FARMACÉUTICO LEM- FARMACIA	
PROCEDIMIENTO PARA LA OPERACIÓN DEL GRANULADOR EN SECO ERWEKA	CÓDIGO:	REVISIÓN
	FECHA DE APROBACIÓN _____ DÍA/MES/AÑO	PÁGINA 3 de 4

ELABORADO POR:	REVISADO POR:	APROBADO POR:	FECHA DE EMISIÓN
ARG 12/10/04 INICIALES DÍA/MES/AÑO	JJDE 15/10/04 INICIALES DÍA/MES/AÑO	_____ _____ INICIALES DÍA/MES/AÑO	_____ DÍA/MES/AÑO

* La perilla de velocidad debe de estar en cero, en caso contrario gírela toda al lado izquierdo.
* Oprima el botón de encendido de color negro (EIN u ON)
* Gire la perilla de velocidad lentamente, hasta lograr la indicada para determinada operación
* Coloque el granulado en el interior del granulador en seco, teniendo cuidado de no tocar los engranes con la espátula o cucharón que se vierta.
* Al finalizar la operación oprima el botón rojo de apagado (AUS u OFF), y para una mayor seguridad oprima también el botón de emergencia (NOT AUS- emergency switch).
* Desconecte la clavija del suministro de energía
* Repita el procedimiento de limpieza como se indica en el apartado anterior.
* Cualquier anomalía o duda reportarla al asesor en instancia o al jefe de laboratorio.
* En caso de existir una bitácora, registrar los datos que se soliciten, incluyendo el tiempo en el cual se comenzó a hacer uso del equipo, así como el tiempo en el cual se dejó de utilizar.

IMPORTANTE: la velocidad dependerá de lo establecido en el proceso de fabricación, sin embargo no se recomienda utilizar velocidades demasiado grandes ya que pueden generar que el granulado se proyecte.

Criterios de aceptación

Se considera que se ha cumplido con lo indicado sí:

* Se sigue cada uno de los pasos descritos en el procedimiento de operación
* El granulador en seco queda en condiciones óptimas para su posterior utilización.

	FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN **LABORATORIO DE DESARROLLO FARMACÉUTICO** **LEM- FARMACIA**	
PROCEDIMIENTO PARA LA OPERACIÓN DEL GRANULADOR EN SECO ERWEKA	**CÓDIGO:**	**REVISIÓN**
	FECHA DE APROBACIÓN _____ **DÍA/MES/AÑO**	**PÁGINA** 4 de 4

ELABORADO POR:	**REVISADO POR:**	**APROBADO POR:**	**FECHA DE EMISIÓN**
ARG 12/10/04 **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	JJDE 15/10/04 **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	_____ _____ **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	_____ **DÍA/MES/AÑO**

Acciones correctivas

* En caso de alguna anomalía en la operación del instrumento, se deberá de indicar al responsable del laboratorio.
* Si el instrumento no es apto para utilizarse, el responsable de laboratorio deberá elaborar la solicitud de servicio para la reparación del mismo.

NOTA: el usuario nunca deberá de tratar de corregir el problema que presente el equipo, desarmando o reemplazando algún accesorio del mismo.

Lista de distribución

* Jefe de laboratorio de desarrollo farmacéutico.
* Coordinador General del laboratorio de desarrollo farmacéutico.

	FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN LABORATORIO DE DESARROLLO FARMACÉUTICO LEM- FARMACIA	
PROCEDIMIENTO PARA LA OPERACIÓN DEL GRANULADOR EN HÚMEDO ERWEKA	CÓDIGO:	REVISIÓN
	FECHA DE APROBACIÓN _____ DÍA/MES/AÑO	PÁGINA 1 de 4

ELABORADO POR:	REVISADO POR:	APROBADO POR:	FECHA DE EMISIÓN
ARG 18/10/04 INICIALES DÍA/MES/AÑO	JJDE 22/10/04 INICIALES DÍA/MES/AÑO	_____ _____ INICIALES DÍA/MES/AÑO	_____ DÍA/MES/AÑO

4.2.7 Granulador en húmedo Erweka

Descripción: modelo FGS
Hecho en: R.F.A. (Alemania)

Objetivo

Describir la forma adecuada de operar el granulador en húmedo Erweka.

Alcance

Este procedimiento es aplicable al granulador en húmedo Erweka que existe en la planta baja del LEM-Farmacia.

Responsabilidades

* Es responsabilidad del coordinador general del laboratorio de desarrollo farmacéutico y del jefe de laboratorio impartir el conocimiento de este procedimiento a los usuarios del instrumento; así como verificar que se efectúe correctamente.

* Es responsabilidad de toda persona que opere el granulador en húmedo Erweka, seguir paso a paso lo indicado en este procedimiento, así como reportar cualquier anomalía observada en el momento.

Instrumento y material

Instrumento: granulador en húmedo Erweka. (ver anexo 11)
Material: Tela de poliéster que no desprenda pelusas, una brocha o escobillón.

	FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN **LABORATORIO DE DESARROLLO FARMACÉUTICO** **LEM- FARMACIA**	

PROCEDIMIENTO PARA LA OPERACIÓN DEL GRANULADOR EN HÚMEDO ERWEKA		**CÓDIGO:**	**REVISIÓN**
		FECHA DE APROBACIÓN _____ **DÍA/MES/AÑO**	**PÁGINA** 2 de 4

ELABORADO POR:	**REVISADO POR:**	**APROBADO POR:**	**FECHA DE EMISIÓN**
ARG 18/10/04 **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	JJDE 22/10/04 **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	_____ _____ **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	_____ **DÍA/MES/AÑO**

Limpieza

Antes de utilizar el equipo se debe verificar si está completamente limpio, de no ser así se procede a realizar lo siguiente:

* Desconecte la clavija del suministro de energía.
* Retire manualmente la guía/ tensor.
  Retire los dos seguros que tiene el equipo, uno a la vez, jalándolos hacia fuera y girándolos media vuelta hacia la izquierda.
  Tire la guía / tensor de manera centrada y horizontal.
* Retire la malla del granulador jalándola hacia abajo.
* Retire el rotor, para ello gire la perilla externa hacia la izquierda hasta que ya no pueda dar vuelta, posteriormente gire la perilla interna de la misma manera hasta que ya no pueda girar más, simultáneamente sostenga el rotor con la mano para evitar que se caiga.
* Limpie el rotor con una brocha humedecida con agua. De ser necesario empleé el escobillón. Posteriormente limpie con una tela de poliéster húmeda con alcohol al 70 % para sanitizar.
* Limpie la malla, enjuagándola con abundante agua, tallándola con el escobillón de ser necesario y secándola con la compresora de aire.
* Limpie el exterior del granulador en húmedo, así como los lugares donde va situado el rotor con una tela de poliéster húmeda con alcohol al 70% para sanitizar.
* Arme de nuevo el granulador en húmedo colocando el rotor en su posición y sosteniéndolo, se gira la perilla interna hacia la derecha hasta que ya no se pueda más, posteriormente se hace lo mismo con la perilla externa.
* Coloque la malla, haciéndola pasar por debajo del rotor.
* Se tiran los dos seguros que tiene el equipo hacia fuera y media vuelta hacia la izquierda, uno a la vez, para poder introducir el guía/ tensor de manera centrada, haciendo que a su vez en la ranura de éste se introduzca la costilla de la malla.

IMPORTANTE: Seque con una tela de poliéster la clavija, procurando no dejarla húmeda ya que pudiera ocasionar un corto circuito.

	FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN **LABORATORIO DE DESARROLLO FARMACÉUTICO** **LEM- FARMACIA**		
PROCEDIMIENTO PARA LA OPERACIÓN DEL GRANULADOR EN HÚMEDO ERWEKA		**CÓDIGO:**	**REVISIÓN**
		FECHA DE APROBACIÓN _____ **DÍA/MES/AÑO**	**PÁGINA** 3 de 4

ELABORADO POR:	**REVISADO POR:**	**APROBADO POR:**	**FECHA DE EMISIÓN**
ARG 18/10/04 **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	JJDE 22/10/04 **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	_____ _____ **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	_____ **DÍA/MES/AÑO**

Procedimiento de operación

* Verifique si el equipo tiene el fusible para su funcionamiento.
* Coloque la malla a utilizar en el granulador en seco de la misma forma que se indica en el procedimiento de limpieza.
* Coloque las dos láminas protectoras del granulador.
* Coloque una charola de acero inoxidable en la parte interior del granulador en seco para recolectar el granulado.
* Coloque en la parte interna del granulador (donde se encuentra el rotor) el material a trabajar.
* Verifique que esté oprimido el botón de emergencia (NOT AUS- emergency switch).
* Conecte la clavija del cabezal al suministro de energía.
* Gire el indicador del interruptor hasta el número 1.
* Gire el botón de emergencia (NOT – AUS ó Emergency switch) hacia la derecha.
* La perilla de velocidad debe de estar en cero, en caso contrario gírela toda al lado izquierdo.
* Oprima el botón de encendido de color negro (EIN u ON).
* Gire la perilla de velocidad lentamente, hasta lograr la indicada para determinada operación
* Al finalizar la operación oprima el botón rojo de apagado (AUS u OFF), y para una mayor seguridad oprima también el botón de emergencia (NOT AUS- emergency switch).
* Desconecte la clavija del suministro de energía
* Repita el procedimiento de limpieza como se indica en el apartado anterior.
* Cualquier anomalía o duda reportarla al asesor en instancia o al jefe de laboratorio.
* En caso de existir una bitácora, registrar los datos que se soliciten, incluyendo el tiempo en el cual se comenzó a hacer uso del equipo, así como el tiempo en el cual se dejó de utilizar.

IMPORTANTE: para que la mayor parte del granulado pase por la malla utilizada, asegúrese de que esté bien colocada, para ello gire los guía/ tensor hacia fuera lo más que pueda de manera que la malla quede apretada.

	FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN **LABORATORIO DE DESARROLLO FARMACÉUTICO** **LEM- FARMACIA**	

PROCEDIMIENTO PARA LA OPERACIÓN DEL GRANULADOR EN HÚMEDO ERWEKA		**CÓDIGO:**	**REVISIÓN**
		FECHA DE APROBACIÓN _____ **DÍA/MES/AÑO**	**PÁGINA** 4 de 4
ELABORADO POR: **ARG** **18/10/04** **INICIALES** **DÍA/MES/AÑO**	**REVISADO POR:** **JJDE** **22/10/04** **INICIALES** **DÍA/MES/AÑO**	**APROBADO POR:** _____ _____ **INICIALES** **DÍA/MES/AÑO**	**FECHA DE EMISIÓN** _____ **DÍA/MES/AÑO**

Criterios de aceptación

Se considera que se ha cumplido con lo indicado sí:

* Se sigue cada uno de los pasos descritos en el procedimiento de operación
* El granulador en húmedo queda en condiciones óptimas para su posterior utilización.

Acciones correctivas

* En caso de alguna anomalía en la operación del instrumento, se deberá de indicar al responsable del laboratorio.
* Si el instrumento no es apto para utilizarse, el responsable de laboratorio deberá elaborar la solicitud de servicio para la reparación del mismo.

NOTA: el usuario nunca deberá de tratar de corregir el problema que presente el equipo, desarmando o reemplazando algún accesorio del mismo.

Lista de distribución

* Jefe de laboratorio de desarrollo farmacéutico.
* Coordinador General del laboratorio de desarrollo farmacéutico.

UNAM CUAUTITLAN	**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN** **LABORATORIO DE DESARROLLO FARMACÉUTICO** **LEM- FARMACIA**		
PROCEDIMIENTO PARA LA OPERACIÓN DEL MEZCLADOR DE CUBO ERWEKA		**CÓDIGO:**	**REVISIÓN**
		FECHA DE APROBACIÓN _____ DÍA/MES/AÑO	**PÁGINA** 1 de 3
ELABORADO POR: ARG 27/10/04 INICIALES DÍA/MES/AÑO	**REVISADO POR:** JJDE 4/11/04 INICIALES DÍA/MES/AÑO	**APROBADO POR:** _____ _____ INICIALES DÍA/MES/AÑO	**FECHA DE EMISIÓN** _____ DÍA/MES/AÑO

4.2.8 Mezclador de Cubo Erweka

Descripción: modelo KB 15/UG en acero inoxidable.
Capacidad: 7 kg
Hecho en: R.F.A.

Objetivo

Describir la forma adecuada de operar el Mezclador de Cubo Erweka

Alcance

Este procedimiento es aplicable al Mezclador de Cubo Erweka que existe en la planta baja de la sección del LEM-Farmacia.

Responsabilidades

* Es responsabilidad del coordinador general del laboratorio de desarrollo farmacéutico y del jefe de laboratorio impartir el conocimiento de este procedimiento a los usuarios del instrumento; así como verificar que se efectúe correctamente.

* Es responsabilidad de toda persona que opere el Mezclador de Cubo Erweka, seguir paso a paso lo indicado en este procedimiento, así como reportar cualquier anomalía observada en el momento.

Instrumento y material

Instrumento: Mezclador de Cubo Erweka. (ver anexo 12)
Material: Tela de poliéster que no desprenda pelusas, una brocha o escobillón

UNAM CUAUTITLAN	**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN** **LABORATORIO DE DESARROLLO FARMACÉUTICO** **LEM- FARMACIA**		
PROCEDIMIENTO PARA LA OPERACIÓN DEL MEZCLADOR DE CUBO ERWEKA		**CÓDIGO:**	**REVISIÓN**
		FECHA DE APROBACIÓN _____ **DÍA/MES/AÑO**	**PÁGINA** 2 de 3
ELABORADO POR: ARG 27/10/04 **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	**REVISADO POR:** JJDE 4/11/04 **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	**APROBADO POR:** _____ _____ **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	**FECHA DE EMISIÓN** _____ **DÍA/MES/AÑO**

Limpieza

Antes de utilizar el equipo se debe verificar si está completamente limpio, de no ser así se procede a realizar lo siguiente:

* Desconecte la clavija del suministro de energía del cabezal y retire el mezclador de cubo.
* Limpie el interior y exterior del mezclador de cubo, así como el cabezal y la clavija del mismo, con una tela de poliéster húmeda con alcohol al 70% para sanitizar.

IMPORTANTE: Seque con una tela de poliéster la clavija, procurando no dejarla húmeda ya que pudiera ocasionar un corto circuito.

Procedimiento de operación

* Verifique si el cabezal tiene el fusible para su funcionamiento.
* Coloque el adaptador para el mezclador de cubo.
* Coloque en el interior del mezclador de cubo el granulado y demás componentes a mezclar.
* Coloque la tapa al mezclador de cubo, fijándola con los seguros que ésta tiene.
* Coloque el mezclador de cubo en el adaptador.
* Verifique que en el cabezal esté oprimido el botón de emergencia (NOT AUS- emergency switch).
* Conecte la clavija del cabezal al suministro de energía.
* Gire el indicador del interruptor hasta el número 1.
* Gire el botón de emergencia (NOT – AUS ó Emergency switch) hacia la derecha.
* La perilla de velocidad debe de estar en cero, en caso contrario gírela toda al lado izquierdo.
* Oprima el botón de encendido de color negro (EIN u ON)
* Gire la perilla de velocidad lentamente, hasta lograr la indicada para determinada operación.
* Al finalizar la operación oprima el botón rojo de apagado (AUS u OFF), y para una mayor seguridad oprima también el botón de emergencia (NOT AUS- emergency switch).

	FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN LABORATORIO DE DESARROLLO FARMACÉUTICO LEM- FARMACIA	
PROCEDIMIENTO PARA LA OPERACIÓN DEL MEZCLADOR DE CUBO ERWEKA	CÓDIGO:	REVISIÓN
	FECHA DE APROBACIÓN _____ DÍA/MES/AÑO	PÁGINA 3 de 3

ELABORADO POR:	REVISADO POR:	APROBADO POR:	FECHA DE EMISIÓN
ARG 27/10/04 INICIALES DÍA/MES/AÑO	JJDE 4/11/04 INICIALES DÍA/MES/AÑO	_____ _____ INICIALES DÍA/MES/AÑO	_____ DÍA/MES/AÑO

* Desconecte la clavija del suministro de energía
* Repita el procedimiento de limpieza como se indica en el apartado anterior.
* Cualquier anomalía o duda reportarla al asesor en instancia o al jefe de laboratorio.
* En caso de existir una bitácora, registrar los datos que se soliciten, incluyendo el tiempo en el cual se comenzó a hacer uso del equipo, así como el tiempo en el cual se dejó de utilizar.

IMPORTANTE: para que se obtenga un óptimo mezclado, el granulado depositado en el interior del mezclador de cubo no debe de sobrepasar tres cuartas partes de su capacidad.

Criterios de aceptación

Se considera que se ha cumplido con lo indicado sí:

* Se sigue cada uno de los pasos descritos en el procedimiento de operación
* El Mezclador de Cubo Erweka queda en condiciones óptimas para su posterior utilización.

Acciones correctivas

* En caso de alguna anomalía en la operación del instrumento, se deberá de indicar al responsable del laboratorio.
* Si el instrumento no es apto para utilizarse, el responsable de laboratorio deberá elaborar la solicitud de servicio para la reparación del mismo.

NOTA: el usuario nunca deberá de tratar de corregir el problema que presente el equipo, desarmando o reemplazando algún accesorio del mismo.

Lista de distribución

* Jefe de laboratorio de desarrollo farmacéutico.
* Coordinador General del laboratorio de desarrollo farmacéutico.

	FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN LABORATORIO DE DESARROLLO FARMACÉUTICO LEM- FARMACIA	
PROCEDIMIENTO PARA LA OPERACIÓN DE LA TABLETEADORA MONOPUNZÓNICA KORSCH	CÓDIGO:	REVISIÓN
	FECHA DE APROBACIÓN _____ DÍA/MES/AÑO	PÁGINA 1 de 4

ELABORADO POR:	REVISADO POR:	APROBADO POR:	FECHA DE EMISIÓN
ARG 9/11/04 INICIALES DÍA/MES/AÑO	JJDE 14/11/04 INICIALES DÍA/MES/AÑO	_____ _____ INICIALES DÍA/MES/AÑO	_____ DÍA/MES/AÑO

4.2.9 Tableteadora Monopunzónica Korsch

Descripción: Emil Korsch modelo 7892/66; Tipo de punzón: oblongo, cara curva.
Voltaje: 250 volts
Hecho en: Berlín, Alemania

Objetivo

Describir la forma adecuada de operar la Tableteadora monopunzónica Korsch

Alcance

Este procedimiento es aplicable a la Tableteadora monopunzónica Korsch que existe en la planta baja del LEM-Farmacia.

Responsabilidades

* Es responsabilidad del coordinador general del laboratorio de desarrollo farmacéutico y del jefe de laboratorio impartir el conocimiento de este procedimiento a los usuarios del instrumento; así como verificar que se efectúe correctamente.

* Es responsabilidad de toda persona que opere la Tableteadora monopunzónica Korsch, seguir paso a paso lo indicado en este procedimiento, así como reportar cualquier anomalía observada en el momento.

Instrumento y material

Instrumento: Tableteadora monopunzónica Korsch. (ver anexo 13)
Material: Tela de poliéster que no desprenda pelusas, una brocha o escobillón, una bolsa de plástico mediana.

	FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN LABORATORIO DE DESARROLLO FARMACÉUTICO LEM- FARMACIA	
PROCEDIMIENTO PARA LA OPERACIÓN DE LA TABLETEADORA MONOPUNZÓNICA KORSCH	CÓDIGO:	REVISIÓN
	FECHA DE APROBACIÓN _____ DÍA/MES/AÑO	PÁGINA 2 de 4

ELABORADO POR:	REVISADO POR:	APROBADO POR:	FECHA DE EMISIÓN
ARG 9/11/04 INICIALES DÍA/MES/AÑO	JJDE 14/11/04 INICIALES DÍA/MES/AÑO	_____ _____ INICIALES DÍA/MES/AÑO	_____ DÍA/MES/AÑO

Limpieza

Antes de utilizar el equipo se debe verificar si está completamente limpio, de no ser así se procede a realizar lo siguiente:

* Desconecte la clavija del suministro de energía.
* Gire hacia la izquierda media vuelta el seguro que asegura la tolva.
* Tire fuerte el guía/ tensor de manera centrada y horizontal (nota 1).
* Sitúese detrás de la tableteadora, coloque la bolsa debajo donde se encuentra la rampa de la tolva. Jale la tolva en dirección hacia usted, lentamente, de manera que los residuos del granulado que queden en ésta, caigan en la bolsa de plástico.
* Limpie la tolva perfectamente con la brocha y posteriormente con una tela de poliéster húmeda con alcohol al 70% para sanitizar.
* Jale la palanca situada al frente de la tableteadora, hacia abajo, para abrir la compuerta donde se encuentran los punzones.
* Gire manualmente la perilla metálica grande situada a un costado de la tableteadora, para subir o bajar el punzón superior.
* Limpie el punzón superior con la brocha y posteriormente con una tela de poliéster húmeda con alcohol al 70% para sanitizar.
* Limpie el punzón inferior y la rampa de la tolva de la misma manera que el punzón superior. (nota 2)
* Una vez los punzones limpios asegúrese que el punzón superior no se movió y se introduce en el punzón inferior, de no ser así, gire nuevamente la perilla metálica grande de la tableteadora para subir el punzón superior y acomódelo aflojando el tornillo que lo detiene.
* Jale la palanca hacia arriba asegurándose que la compuerta quede cerrada.
* Coloque la tolva sobre la rampa y con la perilla metálica grande de la tableteadora, situé a la misma altura los orificios que tiene la tolva, con los del "brazo"para poder introducir el guía tensor. (nota 3)
* Asegúrese que el guía/ tensor entre en su totalidad y gire el seguro dando media vuelta hacia la derecha.
* Limpie el exterior de la tableteadora con la brocha y posteriormente con una tela de poliéster húmeda con alcohol al 70% para sanitizar.

	FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN **LABORATORIO DE DESARROLLO FARMACÉUTICO** **LEM- FARMACIA**	

PROCEDIMIENTO PARA LA OPERACIÓN DE LA TABLETEADORA MONOPUNZÓNICA KORSCH		**CÓDIGO:**	**REVISIÓN**
		FECHA DE APROBACIÓN _____ **DÍA/MES/AÑO**	**PÁGINA** 3 de 4
ELABORADO POR: ARG 9/11/04 **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	**REVISADO POR:** JJDE 14/11/04 **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	**APROBADO POR:** _____ _____ **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	**FECHA DE EMISIÓN** _____ **DÍA/MES/AÑO**

NOTA 1: De ser necesario, gire la perilla metálica grande de la tableteadora para situar de manera horizontal la tolva y el "brazo" de la tableteadora, siendo así más fácil el jalar el guía/ tensor.
NOTA 2: En el caso de que el punzón inferior tenga material muy pegado a él, solicitar al responsable de laboratorio o al jefe de la sección desarmar y retirar el punzón, para una mejor limpieza.
NOTA 3: Para que el guía / tensor entre en su totalidad, al introducirlo hágalo dando pequeñas medias vueltas hacia la derecha e izquierda para poder deslizarlo.

IMPORTANTE: Seque con una tela de poliéster la clavija, procurando no dejarla húmeda ya que pudiera ocasionar un corto circuito.

Procedimiento de operación

* Asegúrese que la compuerta donde se encuentran los punzones esté cerrada.
* Coloque una pequeña porción del granulado en el interior de la tolva.
* Gire manualmente la perilla metálica grande de la tableteadora, para poder mover la tolva, llenar la matriz y comprimir.
* Después de haber obtenido de esta forma manual cinco comprimidos, pese en una balanza analítica el sexto y junto con la apariencia verifique si cumple con los requerimientos esperados.
* En caso contrario, ajuste el peso del comprimido girando poco a poco la perilla metálica chica, situada a un costado de la tableteadora para poder modificarlo.
* Al girar la perilla hacia la izquierda se incrementa el peso y al hacerlo hacia la derecha se disminuye.
* Para ajustar la dureza, abra la compuerta situada al frente de la tableteadora y gire hacia la izquierda con la llave en "T", el seguro que se encuentra en la parte superior.
* Con la misma llave en "T" gire la aguja indicadora de dureza, hacia la derecha para aumentarla y hacia la izquierda para disminuirla.

- Una vez ajustado el equipo y obteniendo manualmente comprimidos de acuerdo a lo esperado, verifique que todas las compuertas estén cerradas.

	FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN LABORATORIO DE DESARROLLO FARMACÉUTICO LEM- FARMACIA	
PROCEDIMIENTO PARA LA OPERACIÓN DE LA TABLETEADORA MONOPUNZÓNICA KORSCH	CÓDIGO:	REVISIÓN
	FECHA DE APROBACIÓN _____ DÍA/MES/AÑO	PÁGINA 4 de 4

ELABORADO POR:	REVISADO POR:	APROBADO POR:	FECHA DE EMISIÓN
ARG 9/11/04 INICIALES DÍA/MES/AÑO	JJDE 14/11/04 INICIALES DÍA/MES/AÑO	_____ _____ INICIALES DÍA/MES/AÑO	_____ DÍA/MES/AÑO

* Conecte la clavija al suministro de energía.
* Coloque el granulado en la tolva.
* Oprima el botón de encendido de color negro (ON).
* Al finalizar la operación oprima el botón rojo de apagado (OFF).
* Desconecte la clavija del suministro de energía.
* Repita el procedimiento de limpieza como se indica en el apartado anterior.
* Cualquier anomalía o duda reportarla al asesor en instancia o al jefe de laboratorio.
* En caso de existir una bitácora, registrar los datos que se soliciten, incluyendo el tiempo en el cual se comenzó a hacer uso del equipo, así como el tiempo en el cual se dejó de utilizar.

IMPORTANTE: al momento de estar operando eléctricamente la tableteadora, manténgase alejado de la perilla metálica grande, ya que ésta gira a una gran velocidad y pudiera generar alguna lesión en caso de tocarla.

Criterios de aceptación

Se considera que se ha cumplido con lo indicado sí:
* Se sigue cada uno de los pasos descritos en el procedimiento de operación
* La Tableteadora monopunzónica Korsch queda en condiciones óptimas para su posterior utilización.

Acciones correctivas

* En caso de alguna anomalía en la operación del instrumento, se deberá de indicar al responsable del laboratorio.
* Si el instrumento no es apto para utilizarse, el responsable de laboratorio deberá elaborar la solicitud de servicio para la reparación del mismo.

NOTA: el usuario nunca deberá de tratar de corregir el problema que presente el equipo, desarmando o reemplazando algún accesorio del mismo.

Lista de distribución

* Jefe de laboratorio de desarrollo farmacéutico.
* Coordinador General del laboratorio de desarrollo farmacéutico.

4.3 PROTOCOLO DE VALIDACIÓN DEL PROCESO DE FABRICACIÓN DE BOLOS DE SELENITO DE SODIO

Descripción: validación prospectiva del proceso de fabricación de bolos de selenito de sodio.
Producto: bolos de liberación prolongada de selenito de sodio.
Objetivo: optimizar y validar el proceso de fabricación de bolos intrarruminales de selenio inorgánico, obtenidos a través de granulación por fusión.

El documento contiene el protocolo de validación del proceso de fabricación de bolos de selenito de sodio y comprende la siguiente información:

- Información del producto
- Diagrama de flujo
- Con al menos 3 lotes se evaluará la reproducibilidad del proceso
- Se evaluará la uniformidad de contenido de los diferentes lotes.

Información del producto

Nombre del producto: Bolos de selenito de sodio
Principio Activo: Selenito de Sodio
Forma farmacéutica: Bolos
Tamaño de Lote: 4.3 Kgs

Tabla 7.- Componentes de la formulación de bolos de selenito de sodio

		BOLOS CON TALCO			BOLOS SIN TALCO		
Compo-nente	**Función**	**Cantidad por bolo (13 g)**	**Cantidad por bolo (7.2 g)**	**Porcentaje (% p/p)**	**Cantidad por bolo (13 g)**	**Cantidad por bolo (7.2 g)**	**Porcentaje (% p/p)**
Selenito de Sodio	Principio activo	2.000	1.107	15.38	2.000	1.107	15.38
Hierro Reducido	Excipiente (densificado)	6.840	3.789	52.62	7.035	3.897	54.12
Cutina HR	Excipiente (Retardador de velocidad de liberación)	3.900	2.160	30.00	3.900	2.160	30.00
Estearato de magnesio	Excipiente (lubricante)	0.065	0.036	0.50	0.065	0.036	0.5
Talco	Excipiente (antiadherente)	0.195	0.108	1.50	----	----	----
Masa Total		13.000	7.200	100	13.000	7.200	100

DIAGRAMA DE FLUJO

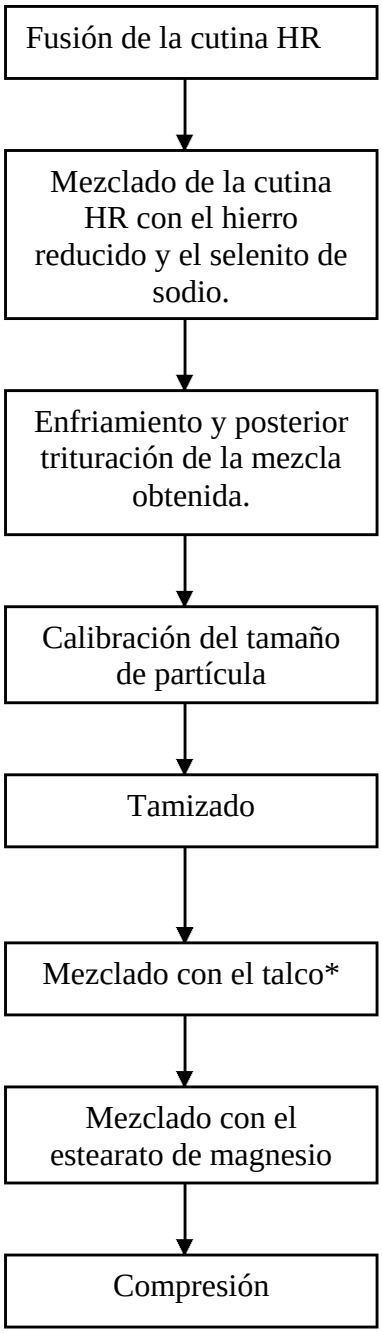


Figura 7 Diagrama de flujo para la elaboración de bolos de selenito de sodio

*Este paso es omitido para los lotes que no contengan talco en su formulación.

	FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN **LABORATORIO DE DESARROLLO FARMACÉUTICO** **LEM- FARMACIA**	
PROCEDIMIENTO PARA LA ELABORACIÓN DE BOLOS DE SELENITO DE SODIO DE 7.2 GRAMOS	**CÓDIGO:**	**REVISIÓN**
	FECHA DE APROBACIÓN _____ **DÍA/MES/AÑO**	**PÁGINA** 1 de 8

ELABORADO POR:	**REVISADO POR:**	**APROBADO POR:**	**FECHA DE EMISIÓN**
ARG 11/01/05 **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	JJDE 1/02/05 **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	_____ _____ **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	_____ **DÍA/MES/AÑO**

4.3.1 Procedimiento para la elaboración de bolos de selenito de sodio de 7.2 gramos

NOMBRE DEL PRODUCTO: BOLOS DE SELENITO DE SODIO

Tamaño del lote: _____ Número de bolos: _____
Fecha de inicio: _____ Fecha de término: _____
Lugar de Elaboración: Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán.

1. MEDIDAS DE SEGURIDAD

a) Todas las operaciones deberán de llevarse a cabo siguiendo las buenas prácticas de manufactura.

b) Los operadores deberán utilizar la siguiente indumentaria:
-Bata de manga larga y limpia -Zapatones
-Cofia -Guantes
-Cubrebocas -Googles

Hora de inicio:_____ Hora de término:_____ Realizado:_____ Verificado:_____
Fecha: _____

2. ÁREA DE TRABAJO

-Verificar que el área de trabajo esté limpia.
-Verificar que sólo haya un lote por área.
-El área debe de presentar identificación, así como el equipo, clave, nombre y número del lote del producto a trabajar.
-El área de trabajo debe de estar bajo condiciones normales de temperatura (no más de 30°C) y de Humedad Relativa (no más del 50%).
Hora de inicio:_____ Hora de término:_____ Realizado:_____ Verificado:_____
Fecha: _____

	FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN LABORATORIO DE DESARROLLO FARMACÉUTICO LEM- FARMACIA	
PROCEDIMIENTO PARA LA ELABORACIÓN DE BOLOS DE SELENITO DE SODIO DE 7.2 GRAMOS	CÓDIGO:	REVISIÓN
	FECHA DE APROBACIÓN _____ DÍA/MES/AÑO	PÁGINA 2 de 8

ELABORADO POR:	REVISADO POR:	APROBADO POR:	FECHA DE EMISIÓN
ARG 11/01/05 INICIALES DÍA/MES/AÑO	JJDE 1/02/05 INICIALES DÍA/MES/AÑO	_____ _____ INICIALES DÍA/MES/AÑO	_____ DÍA/MES/AÑO

3. EQUIPO

a) Verificar la limpieza del equipo.

- ✯ Balanza Granataria (triple Beam Balance, OHAUS, Serie 700, Capacidad 2610g).
- ✯ Balanza Analítica Mettler Toledo modelo AB-204-S.
- ✯ Mezclador Planetario Erweka modelo PRS.
- ✯ Marmita Erweka modelo DE.
- ✯ Granulador en seco Erweka modelo TP2S6.
- ✯ Granulador en húmedo Erweka modelo FGS.
- ✯ Mezclador de Cubo Erweka modelo KB 15/UG.
- ✯ Tableteadora monopunzónica Korsch.

Hora de inicio:_____ Hora de término:_____ Realizado:_____ Verificado:_____
Fecha: _____

b) Verificar la limpieza del material.

-Malla No. 16 de acero inoxidable
-Vasos de precipitado de acero inoxidable de 2 litros
-Vasos de precipitado de 500 ml
-Vasos de precipitado de 150 ml
-Vasos de precipitado de 100 ml
-Bolsas de polietileno para 4Kg
-Bolsas de polietileno para 1Kg
-Cucharones de plástico
-Cucharones de acero inoxidable
-Espátulas
-Charola de acero inoxidable
-Termómetro

Hora de inicio:_____ Hora de término:_____ Realizado:_____ Verificado:_____
Fecha: _____

	FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN LABORATORIO DE DESARROLLO FARMACÉUTICO LEM- FARMACIA	
PROCEDIMIENTO PARA LA ELABORACIÓN DE BOLOS DE SELENITO DE SODIO DE 7.2 GRAMOS	CÓDIGO:	REVISIÓN
	FECHA DE APROBACIÓN _____ DÍA/MES/AÑO	PÁGINA 3 de 8

ELABORADO POR:	REVISADO POR:	APROBADO POR:	FECHA DE EMISIÓN
ARG 11/01/05 INICIALES DÍA/MES/AÑO	JJDE 1/02/05 INICIALES DÍA/MES/AÑO	_____ _____ INICIALES DÍA/MES/AÑO	_____ DÍA/MES/AÑO

4. ALMACENAMIENTO

Se debe de almacenar el producto bajo las condiciones adecuadas de humedad (no más del 50%) y temperatura (no más de 30°C).

5. DIAGRAMA DE FLUJO

Diagrama de flujo para bolos de 7.2 g. elaborados en la tableteadora monopunzónica Korsch.

PESAR ACTIVO Y EXCIPIENTES DE LA FORMULACIÓN

COMPONENTE	Bolos con talco ACTIVO (%)	Bolos sin talco ACTIVO (%)
Selenito de Sodio	15.38	15.38
Hierro Reducido	52.62	54.12
Cutina HR	30.00	30.00
Estearato de Magnesio	0.50	0.50
Talco	1.50	----
TOTAL	100.00	100.00

↓

FUSIÓN

Iniciar el calentamiento de la marmita enchaquetada del mezclador planetario a 120 volts - 100 % de voltaje por 60 minutos. Transcurrido el tiempo colocar la Cutina HR dentro de ella para generar su fusión y mantener a las mismas condiciones la marmita enchaquetada por 5 minutos más.

↓

FUSIÓN

Después de ese tiempo apagar la perilla eléctrica dejando fundir la Cutina HR por 10 minutos más. Después se procede a iniciar la agitación a 25 rpm, por 30 minutos.

UNAM CUAUTITLAN	**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN** **LABORATORIO DE DESARROLLO FARMACÉUTICO** **LEM- FARMACIA**		
PROCEDIMIENTO PARA LA ELABORACIÓN DE BOLOS DE SELENITO DE SODIO DE 7.2 GRAMOS		**CÓDIGO:**	**REVISIÓN**
		FECHA DE APROBACIÓN _____ DÍA/MES/AÑO	**PÁGINA** 4 de 8
ELABORADO POR: ARG 11/01/05 INICIALES DÍA/MES/AÑO	**REVISADO POR:** JJDE 1/02/05 INICIALES DÍA/MES/AÑO	**APROBADO POR:** _____ _____ INICIALES DÍA/MES/AÑO	**FECHA DE EMISIÓN** _____ DÍA/MES/AÑO

FUSIÓN

Transcurrido ese tiempo y manteniendo la agitación se enciende nuevamente la perilla eléctrica a 120 volts-70% por 20 minutos.

↓

FUSIÓN

Después de ese tiempo se apaga la perilla eléctrica y se mantiene la agitación hasta la total fusión de la Cutina HR. Con un termómetro verificar que la temperatura oscile entre 80-90 °C.

↓

MEZCLADO

Adicionar lentamente a la Cutina HR fundida el 100% de Hierro reducido, continuar el mezclado por 10 minutos más a 25 rpm. Se induce una vez más el calentamiento de la marmita enchaquetada a 120 volts- 60%.

↓

MEZCLADO

Adicionar poco a poco el 50% de Selenito de Sodio y mezclar a 25 rpm. durante 10 minutos. Al haber transcurridos 8 minutos se procede a apagar la perilla eléctrica.

↓

MEZCLADO

Adicionar el 50% restante de Selenito de Sodio y continuar con el mezclado a 25 rpm durante 15 minutos más.

↓

	FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN **LABORATORIO DE DESARROLLO FARMACÉUTICO** **LEM- FARMACIA**	
PROCEDIMIENTO PARA LA ELABORACIÓN DE BOLOS DE SELENITO DE SODIO DE 7.2 GRAMOS	**CÓDIGO:**	**REVISIÓN**
	FECHA DE APROBACIÓN _____ **DÍA/MES/AÑO**	**PÁGINA** 5 de 8

ELABORADO POR:	**REVISADO POR:**	**APROBADO POR:**	**FECHA DE EMISIÓN**
ARG 11/01/05 **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	JJDE 1/02/05 **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	_____ _____ **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	_____ **DÍA/MES/AÑO**

REDUCCIÓN DEL TAMAÑO DE PARTÍCULA

Dejar enfriar la mezcla por 15 minutos y posteriormente pasarla semicaliente de la marmita enchaquetada al granulador en seco a 20 rpm.

↓

CALIBRACIÓN DEL TAMAÑO DE PARTÍCULA

El producto obtenido en la charola es tamizado en el granulador en húmedo, equipado con malla 16, a 25 rpm.

↓

MEZCLADO

El granulado obtenido se coloca en el mezclador de cubo, se le adiciona el Talco y se mezcla a 25 rpm. durante 10 minutos. ** (*Este paso es omitido para los lotes que sólo contengan estearato de magnesio como lubrican*te).

↓

MEZCLADO

Después de transcurrido el tiempo, se le adiciona al granulado contenido en el mezclador de cubo, el Estearato de Magnesio y se mezcla a 25 rpm. durante 10 minutos más.

↓

COMPRESIÓN

Agregar un poco de granulado a la tolva y comprimir manualmente, ajustando la tableteadora Korsch, para el peso y dureza a lo ancho del bolo (hasta obtener 7.2 g y más de 35 Kp respectivamente).

↓

COMPRESIÓN

Comprimir todo el granulado restante bajo las condiciones ya establecidas.

	FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN LABORATORIO DE DESARROLLO FARMACÉUTICO LEM- FARMACIA		
PROCEDIMIENTO PARA LA ELABORACIÓN DE BOLOS DE SELENITO DE SODIO DE 7.2 GRAMOS		**CÓDIGO:**	**REVISIÓN**
		FECHA DE APROBACIÓN _____ **DÍA/MES/AÑO**	**PÁGINA** 6 de 8
ELABORADO POR: ARG 11/01/05 **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	**REVISADO POR:** JJDE 1/02/05 **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	**APROBADO POR:** _____ _____ **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	**FECHA DE EMISIÓN** _____ **DÍA/MES/AÑO**

6. FORMULACIÓN

			Lotes con talco	**Lotes sin talco**			
Función del componente	**Componente del bolo**	**Número de lote**	**Cantidad (%)**	**Cantidad (%)**	**Cantidad por bolo (g)**	**Cantidad teórica por lote (g)**	**Cantidad real por lote (g)**
Activo	Selenito de Sodio	0347C7	15.38	15.38			
Excipiente (imparte dureza y retarda la liberación)	Cutina HR	H34L173696	30.00	30.00			
Excipiente (densificador)	Hierro Reducido	C04806	52.62	54.12			
Excipiente (lubricante)	Estearato de Magnesio	OKL1187	0.50	0.50			
Excipiente (lubricante)	Talco	KCP1180	1.50	----			
	Total	----	100.00	100.00			

PROCEDIMIENTO

1.- Se debe de tener un riguroso control de todas las materias primas, las cuales deben estar adecuadamente identificadas (el lote y la cantidad deben ser las que indica la orden de producción).

	FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN **LABORATORIO DE DESARROLLO FARMACÉUTICO** **LEM- FARMACIA**		
PROCEDIMIENTO PARA LA ELABORACIÓN DE BOLOS DE SELENITO DE SODIO DE 7.2 GRAMOS		**CÓDIGO:**	**REVISIÓN**
		FECHA DE APROBACIÓN _____ DÍA/MES/AÑO	**PÁGINA** 7 de 8
ELABORADO POR: ARG 11/01/05 INICIALES DÍA/MES/AÑO	**REVISADO POR:** JJDE 1/02/05 INICIALES DÍA/MES/AÑO	**APROBADO POR:** _____ _____ INICIALES DÍA/MES/AÑO	**FECHA DE EMISIÓN** _____ DÍA/MES/AÑO

Fusión de la cutina

2.- Iniciar el calentamiento de la marmita enchaquetada del mezclador planetario a 120 volts - 100 % de voltaje por 60 minutos. Transcurrido el tiempo colocar la Cutina HR dentro de ella para generar su fusión y mantener a las mismas condiciones la marmita enchaquetada por 5 minutos más.

3. Después de ese tiempo apagar la perilla eléctrica dejando fundir la Cutina HR por 10 minutos más. Después se procede a iniciar la agitación a 25 rpm, por 30 minutos. Transcurrido ese tiempo y manteniendo la agitación se enciende nuevamente la perilla eléctrica a 120 volts-70% por 20 minutos.

Después de ese tiempo se apaga la perilla eléctrica y se mantiene la agitación hasta la total fusión de la Cutina HR. Con un termómetro verificar que la temperatura oscile entre 80-90°C.

Mezclado

4.- Se detiene el mezclador planetario mientras se adiciona lentamente a la Cutina HR fundida el 100% de Hierro reducido, continuar el mezclado por 10 minutos más a 25 rpm. Se induce una vez más el calentamiento de la marmita enchaquetada encendiendo el reóstato a 120 volts- 60%.

5.- Detener el mezclador planetario unos instantes y adicionar poco a poco el 50% del Selenito de Sodio y mezclar a 25 rpm. durante 10 minutos. Al haber transcurridos 8 minutos se procede a apagar la perilla eléctrica.

6.- Detener el mezclador planetario unos instantes y adicionar el 50% restante de Selenito de Sodio y continuar con el mezclado a 25 rpm durante 15 minutos más.

	FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN **LABORATORIO DE DESARROLLO FARMACÉUTICO** **LEM- FARMACIA**		
PROCEDIMIENTO PARA LA ELABORACIÓN DE BOLOS DE SELENITO DE SODIO DE 7.2 GRAMOS		**CÓDIGO:**	**REVISIÓN**
		FECHA DE APROBACIÓN _____ DÍA/MES/AÑO	**PÁGINA** 8 de 8
ELABORADO POR: ARG 11/01/05 INICIALES DÍA/MES/AÑO	**REVISADO POR:** JJDE 1/02/05 INICIALES DÍA/MES/AÑO	**APROBADO POR:** _____ _____ INICIALES DÍA/MES/AÑO	**FECHA DE EMISIÓN** _____ DÍA/MES/AÑO

Reducción del tamaño de partícula

7.- Detener el mezclador planetario, dejar enfriar la mezcla por 15 minutos y posteriormente pasarla semicaliente de la marmita enchaquetada al granulador en seco a 20 rpm.

Calibración del tamaño de partícula

8-. El producto obtenido en la charola es tamizado en el granulador en húmedo, equipado con malla 16 a 25 rpm. Recibir el producto en una charola de acero inoxidable.

Mezclado del lubricante

9.- El granulado obtenido se coloca en el mezclador de cubo, se le adiciona el talco y se mezcla a 25 rpm. durante 10 minutos, transcurrido el tiempo detener el mezclador y adicionar el estearato de magnesio mezclando 10 minutos más a la misma velocidad. **

Evaluación del rendimiento del proceso de granulación

10.-Colocar el granulado en bolsas de plástico y pesar. Obtener el rendimiento.

Compresión

11.- Agregar un poco de granulado a la tolva y comprimir manualmente, ajustando la tableteadora Korsch, para el peso y dureza a lo ancho del bolo (hasta obtener 7.2 g y más de 35 Kp respectivamente).

12.- Comprimir todo el granulado restante bajo las condiciones ya establecidas.

13.- Obtener el número de bolos por minuto que se obtienen en la tableteadora monopunzónica Korsch.

** La adición del talco es omitida en los lotes que sólo contienen estearato de magnesio como lubricante.

	FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN **LABORATORIO DE DESARROLLO FARMACÉUTICO** **LEM- FARMACIA**	
PROCEDIMIENTO PARA LA ELABORACIÓN DE BOLOS DE SELENITO DE SODIO DE 13 GRAMOS	**CÓDIGO:**	**REVISIÓN**
	FECHA DE APROBACIÓN _____ **DÍA/MES/AÑO**	**PÁGINA** 1 de 8

ELABORADO POR:	**REVISADO POR:**	**APROBADO POR:**	**FECHA DE EMISIÓN**
ARG 11/01/05 **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	JJDE 1/02/05 **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	_____ _____ **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	_____ **DÍA/MES/AÑO**

4.3.2 Procedimiento para la elaboración de bolos de selenito de sodio de 13 gramos

NOMBRE DEL PRODUCTO: BOLOS DE SELENITO DE SODIO

Tamaño del lote: _____ Número de bolos: _____
Fecha de inicio: _____ Fecha de término: _____
Lugar de Elaboración: Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán

1. MEDIDAS DE SEGURIDAD

a) Todas las operaciones deberán de llevarse a cabo siguiendo las buenas prácticas de manufactura.

b) Los operadores deberán utilizar la siguiente indumentaria:
-Bata de manga larga y limpia -Zapatones
-Cofia -Guantes
-Cubrebocas -Googles

Hora de inicio_____ Hora de término:_____ Realizado:_____ Verificado:_____
Fecha: _____

2. ÁREA DE TRABAJO

-Verificar que el área de trabajo esté limpia.
-Verificar que sólo haya un lote por área.
-El área debe de presentar identificación, así como el equipo, clave, nombre y número del lote del producto a trabajar.
-El área de trabajo debe de estar bajo condiciones normales de temperatura (no más de 30°C) y de Humedad Relativa (no más del 50%).
Hora de inicio:_____ Hora de término:_____ Realizado:_____ Verificado:_____
Fecha: _____

	FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN **LABORATORIO DE DESARROLLO FARMACÉUTICO** **LEM- FARMACIA**		
PROCEDIMIENTO PARA LA ELABORACIÓN DE BOLOS DE SELENITO DE SODIO DE 13 GRAMOS		**CÓDIGO:**	**REVISIÓN**
		FECHA DE APROBACIÓN _____ **DÍA/MES/AÑO**	**PÁGINA** 2 de 8
ELABORADO POR: ARG 11/01/05 **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	**REVISADO POR:** JJDE 1/02/05 **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	**APROBADO POR:** _____ _____ **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	**FECHA DE EMISIÓN** _____ **DÍA/MES/AÑO**

3. EQUIPO

a) Verificar la limpieza del equipo.

- ✯ Balanza Granataria (triple Beam Balance, OHAUS, Serie 700, Capacidad 2610g)
- ✯ Balanza Analítica Mettler Toledo modelo AB-204-S
- ✯ Mezclador Planetario Erweka modelo PRS
- ✯ Marmita Erweka modelo DE
- ✯ Granulador en seco Erweka modelo TP2S6
- ✯ Granulador en húmedo Erweka modelo FGS
- ✯ Mezclador de Cubo Erweka modelo KB 15/UG
- ✯ Tableteadora monopunzónica Korsch

Hora de inicio:_____ Hora de término:_____ Realizado:_____ Verificado:_____
Fecha: _____

b) Verificar la limpieza del material.

-Malla No. 16 de acero inoxidable
-Vasos de precipitado de acero inoxidable de 2 litros
-Vasos de precipitado de 500 ml
-Vasos de precipitado de 150 ml
-Vasos de precipitado de 100 ml
-Bolsas de polietileno para 4Kg
-Bolsas de polietileno para 1Kg
-Cucharones de plástico
-Cucharones de acero inoxidable
-Espátulas
-Charola de acero inoxidable
-Termómetro

Hora de inicio:_____ Hora de término:_____ Realizado:_____ Verificado:_____
Fecha: _____

	FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN **LABORATORIO DE DESARROLLO FARMACÉUTICO** **LEM- FARMACIA**	
PROCEDIMIENTO PARA LA ELABORACIÓN DE BOLOS DE SELENITO DE SODIO DE 13 GRAMOS	**CÓDIGO:**	**REVISIÓN**
	FECHA DE APROBACIÓN _____ **DÍA/MES/AÑO**	**PÁGINA** 3 de 8

ELABORADO POR:	**REVISADO POR:**	**APROBADO POR:**	**FECHA DE EMISIÓN**
ARG 11/01/05 **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	JJDE 1/02/05 **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	_____ _____ **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	_____ **DÍA/MES/AÑO**

4. ALMACENAMIENTO

Se debe de almacenar el producto bajo las condiciones adecuadas de humedad (no más del 50%) y temperatura (no más de 30°C).

5. DIAGRAMA DE FLUJO

Diagrama de flujo para bolos de 13 g. elaborados en la tableteadora monopunzónica Korsch.

PESAR ACTIVO Y EXCIPIENTES DE LA FORMULACIÓN

COMPONENTE	Bolos con talco ACTIVO (%)	Bolos sin talco ACTIVO (%)
Selenito de Sodio	15.38	15.38
Hierro Reducido	52.62	54.12
Cutina HR	30.00	30.00
Estearato de Magnesio	0.50	0.50
Talco	1.50	----
TOTAL	100.00	100.00

↓

FUSIÓN

Iniciar el calentamiento de la marmita enchaquetada del mezclador planetario a 120 volts - 100 % de voltaje por 60 minutos. Transcurrido el tiempo colocar la Cutina HR dentro de ella para generar su fusión y mantener a las mismas condiciones la marmita enchaquetada por 5 minutos más.

↓

FUSIÓN

Después de ese tiempo apagar la perilla eléctrica dejando fundir la Cutina HR por 10 minutos más. Después se procede a iniciar la agitación a 25 rpm, por 30 minutos.

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN **LABORATORIO DE DESARROLLO FARMACÉUTICO** **LEM- FARMACIA**		
PROCEDIMIENTO PARA LA ELABORACIÓN DE BOLOS DE SELENITO DE SODIO DE 13 GRAMOS	**CÓDIGO:**	**REVISIÓN**
	FECHA DE APROBACIÓN _____ DÍA/MES/AÑO	**PÁGINA** 4 de 8

ELABORADO POR:	REVISADO POR:	APROBADO POR:	FECHA DE EMISIÓN
ARG 11/01/05 INICIALES DÍA/MES/AÑO	JJDE 1/02/05 INICIALES DÍA/MES/AÑO	_____ _____ INICIALES DÍA/MES/AÑO	_____ DÍA/MES/AÑO

FUSIÓN

Transcurrido ese tiempo y manteniendo la agitación se enciende nuevamente la perilla eléctrica a 120 volts-70% por 20 minutos.

↓

FUSIÓN

Después de ese tiempo se apaga la perilla eléctrica y se mantiene la agitación hasta la total fusión de la Cutina HR. Con un termómetro verificar que la temperatura oscile entre 80-90 °C.

↓

MEZCLADO

Adicionar lentamente a la Cutina HR fundida el 100% de Hierro Reducido, continuar el mezclado por 10 minutos más a 25 rpm. Se induce una vez más el calentamiento de la marmita enchaquetada a 120 volts- 60%.

↓

MEZCLADO

Adicionar poco a poco el 50% de Selenito de Sodio y mezclar a 25 rpm. durante 10 minutos. Al haber transcurridos 8 minutos se procede a apagar la perilla eléctrica.

↓

MEZCLADO

Adicionar el 50% restante de Selenito de Sodio y continuar con el mezclado a 25 rpm durante 15 minutos más.

↓

	FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN **LABORATORIO DE DESARROLLO FARMACÉUTICO** **LEM- FARMACIA**	
PROCEDIMIENTO PARA LA ELABORACIÓN DE BOLOS DE SELENITO DE SODIO DE 13 GRAMOS	**CÓDIGO:**	**REVISIÓN**
	FECHA DE APROBACIÓN _____ **DÍA/MES/AÑO**	**PÁGINA** 5 de 8

ELABORADO POR:	**REVISADO POR:**	**APROBADO POR:**	**FECHA DE EMISIÓN**
ARG 11/01/05 **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	JJDE 1/02/05 **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	_____ _____ **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	_____ **DÍA/MES/AÑO**

REDUCCIÓN DEL TAMAÑO DE PARTÍCULA

Dejar enfriar la mezcla por 15 minutos y posteriormente pasarla semicaliente de la marmita enchaquetada al granulador en seco a 20 rpm.

↓

CALIBRACIÓN DEL TAMAÑO DE PARTÍCULA

El producto obtenido en la charola es tamizado en el granulador en húmedo, equipado con malla 16, a 25 rpm.

↓

MEZCLADO

El granulado obtenido se coloca en el mezclador de cubo, se le adiciona el Talco y se mezcla a 25 rpm. durante 10 minutos. ** (*Este paso es omitido para los lotes que sólo contengan estearato de magnesio como lubrican*te).

↓

MEZCLADO

Después de transcurrido el tiempo, se le adiciona al granulado contenido en el mezclador de cubo el Estearato de Magnesio y se mezcla a 25 rpm. durante 10 minutos más.

↓

COMPRESIÓN

Agregar un poco de granulado a la tolva y comprimir manualmente, ajustando la tableteadora Korsch, para el peso y dureza a lo ancho del bolo (hasta obtener 7.2 g y más de 35 Kp respectivamente).

↓

COMPRESIÓN

Comprimir todo el granulado restante bajo las condiciones ya establecidas.

	FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN **LABORATORIO DE DESARROLLO FARMACÉUTICO** **LEM- FARMACIA**		
PROCEDIMIENTO PARA LA ELABORACIÓN DE BOLOS DE SELENITO DE SODIO DE 13 GRAMOS		**CÓDIGO:**	**REVISIÓN**
		FECHA DE APROBACIÓN _____ DÍA/MES/AÑO	**PÁGINA** 6 de 8
ELABORADO POR: ARG 11/01/05 INICIALES DÍA/MES/AÑO	**REVISADO POR:** JJDE 1/02/05 INICIALES DÍA/MES/AÑO	**APROBADO POR:** _____ _____ INICIALES DÍA/MES/AÑO	**FECHA DE EMISIÓN** _____ DÍA/MES/AÑO

6. FORMULACIÓN

			Lotes con talco	**Lotes sin talco**			
Función del componente	**Componente del bolo**	**Número de lote**	**Cantidad (%)**	**Cantidad (%)**	**Cantidad por bolo (g)**	**Cantidad teórica por lote (g)**	**Cantidad real por lote (g)**
Activo	Selenito de Sodio	0347C7	15.38	15.38			
Excipiente (imparte dureza y retarda la liberación)	Cutina HR	H34L173696	30.00	30.00			
Excipiente (densificador)	Hierro Reducido	C04806	52.62	54.12			
Excipiente (lubricante)	Estearato de Magnesio	OKL1187	0.50	0.50			
Excipiente (lubricante)	Talco	KCP1180	1.50	----			
	Total	----	100.00	100.00			

PROCEDIMIENTO

1.- Se debe de tener un riguroso control de todas las materias primas, las cuales deben estar adecuadamente identificadas (el lote y la cantidad deben ser las que indica la orden de producción).

	FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN **LABORATORIO DE DESARROLLO FARMACÉUTICO** **LEM- FARMACIA**	
PROCEDIMIENTO PARA LA ELABORACIÓN DE BOLOS DE SELENITO DE SODIO DE 13 GRAMOS	**CÓDIGO:**	**REVISIÓN**
	FECHA DE APROBACIÓN _____ **DÍA/MES/AÑO**	**PÁGINA** 7 de 8

ELABORADO POR:	**REVISADO POR:**	**APROBADO POR:**	**FECHA DE EMISIÓN**
ARG 11/01/05 **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	JJDE 1/02/05 **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	_____ _____ **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	_____ **DÍA/MES/AÑO**

Fusión de la cutina

2.- Iniciar el calentamiento de la marmita enchaquetada del mezclador planetario a 120 volts - 100 % de voltaje por 60 minutos. Transcurrido el tiempo colocar la Cutina HR dentro de ella para generar su fusión y mantener a las mismas condiciones la marmita enchaquetada por 5 minutos más.

3. Después de ese tiempo apagar la perilla eléctrica dejando fundir la Cutina HR por 10 minutos más. Después se procede a iniciar la agitación a 25 rpm, por 30 minutos. Transcurrido ese tiempo y manteniendo la agitación se enciende nuevamente la perilla eléctrica a 120 volts-70% por 20 minutos.

Después de ese tiempo se apaga la perilla eléctrica y se mantiene la agitación hasta la total fusión de la Cutina HR. Con un termómetro verificar que la temperatura oscile entre 80-90°C.

Mezclado

4.- Se detiene el mezclador planetario mientras se adiciona lentamente a la Cutina HR fundida el 100% de Hierro reducido, continuar el mezclado por 10 minutos más a 25 rpm. Se induce una vez más el calentamiento de la marmita enchaquetada encendiendo el reóstato a 120 volts- 60%.

5.- Detener el mezclador planetario unos instantes y adicionar poco a poco el 50% del Selenito de Sodio y mezclar a 25 rpm. durante 10 minutos. Al haber transcurridos 8 minutos se procede a apagar la perilla eléctrica.

6.- Detener el mezclador planetario unos instantes y adicionar el 50% restante de Selenito de Sodio y continuar con el mezclado a 25 rpm durante 15 minutos más .

	FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN **LABORATORIO DE DESARROLLO FARMACÉUTICO** **LEM- FARMACIA**	
PROCEDIMIENTO PARA LA ELABORACIÓN DE BOLOS DE SELENITO DE SODIO DE 13 GRAMOS	**CÓDIGO:**	**REVISIÓN**
	FECHA DE APROBACIÓN _____ **DÍA/MES/AÑO**	**PÁGINA** 8 de 8

ELABORADO POR:	**REVISADO POR:**	**APROBADO POR:**	**FECHA DE EMISIÓN**
ARG 11/01/05 **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	JJDE 1/02/05 **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	_____ _____ **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	_____ **DÍA/MES/AÑO**

Reducción del tamaño de partícula

7.- Detener el mezclador planetario, dejar enfriar la mezcla por 15 minutos y posteriormente pasarla semicaliente de la marmita enchaquetada al granulador en seco a 20 rpm.

Calibración del tamaño de partícula

8-. El producto obtenido en la charola es tamizado en el granulador en húmedo, equipado con malla 16 a 25 rpm. Recibir el producto en una charola de acero inoxidable.

Mezclado del lubricante

9.- El granulado obtenido se coloca en el mezclador de cubo, se le adiciona el talco y se mezcla a 25 rpm. durante 10 minutos, transcurrido el tiempo detener el mezclador y adicionar el estearato de magnesio mezclando 10 minutos más a la misma velocidad. **

Evaluación del rendimiento del proceso de granulación

10.-Colocar el granulado en bolsas de plástico y pesar. Obtener el rendimiento.

Compresión

11.- Agregar un poco de granulado a la tolva y comprimir manualmente, ajustando la tableteadora Korsch, para el peso y dureza a lo ancho del bolo (hasta obtener 7.2 g y más de 35 Kp respectivamente).

12.- Comprimir todo el granulado restante bajo las condiciones ya establecidas.

13.- Obtener el número de bolos por minuto que se obtienen en la tableteadora monopunzónica Korsch.

** La adición del talco es omitida en los lotes que sólo contienen estearato de magnesio como lubricante.

DIAGRAMA DE FLUJO DE LA VALIDACIÓN DEL PROCESO DE FABRICACIÓN DE BOLOS DE SELENITO DE SODIO

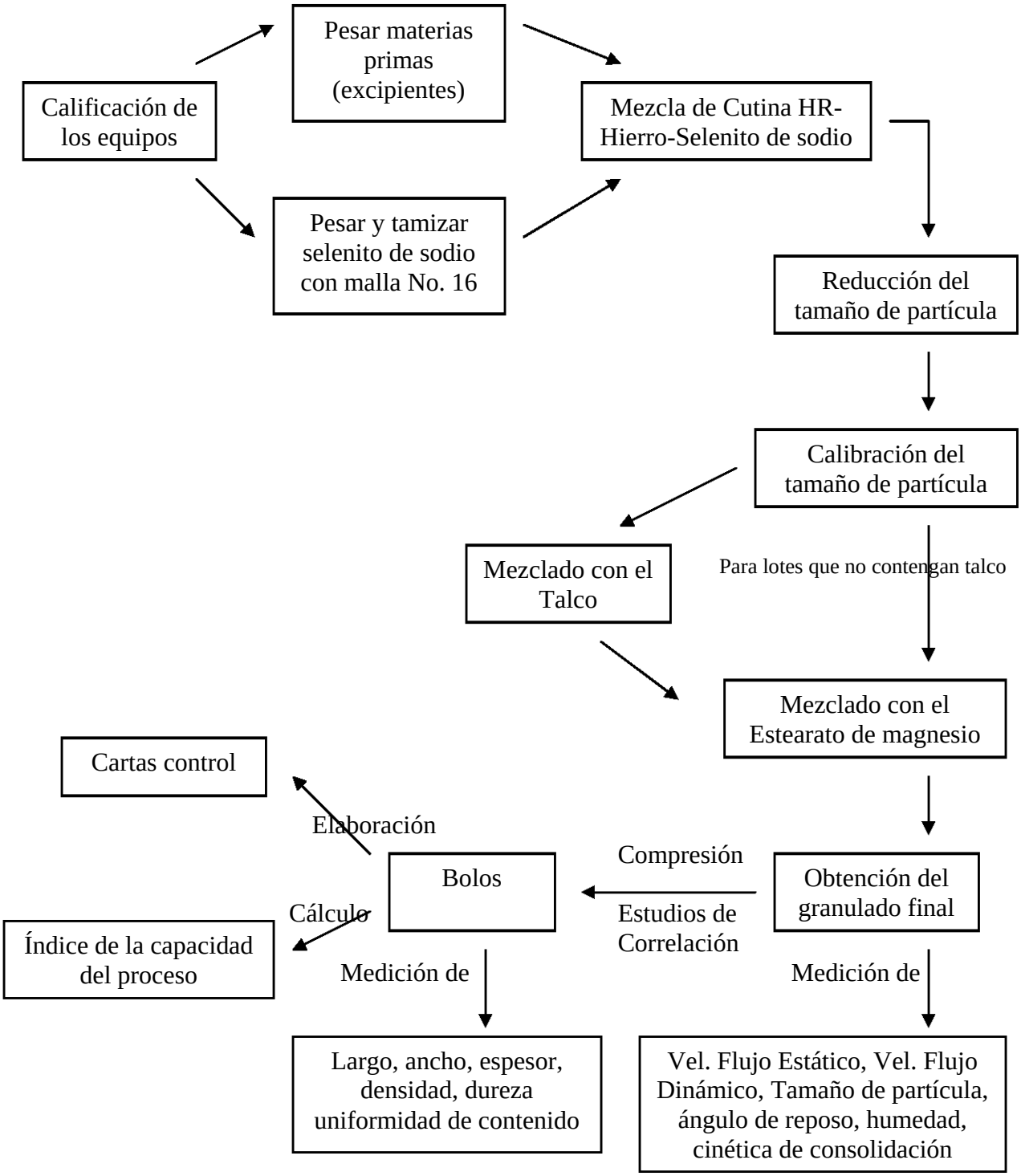


Figura 8 Diagrama de flujo de la validación del proceso de fabricación de bolos intrarruminales de selenito de sodio

4.4 MÉTODOS

4.4.1 Para la elaboración del granulado

El granulado se fabrica por medio de la técnica de granulación por fusión, en la cual uno de los excipientes que conforman la matriz es fundido para la posterior incorporación de los demás excipientes y del principio activo.

Para la elaboración del granulado para bolos de selenito de sodio, se induce la fusión de la cutina HR en un rango de 80-90°C, después se le incorpora el hierro reducido y el selenito de sodio; finalmente se le adiciona el talco (en caso de que lo contenga la formulación) y el lubricante (estearato de magnesio).
*Consultar los anexos para los tiempos requeridos en cada paso.

4.4.2 Para la evaluación del granulado

Humedad: determina la cantidad de agua presente en el granulado. Para realizarla se coloca 1 gramo de muestra en el Analizador térmico Mettler Toledo y se programa para determinar el porcentaje de humedad.

Ángulo de reposo: es el ángulo de la pendiente formada por el cono producido por el granulado respecto al plano horizontal. Mide la capacidad de movimiento o de flujo del granulado, entre mayor sea el ángulo de reposo menor será el flujo. Para determinarlo se utiliza un cilindro metálico hueco de diámetro de 1.8cm, con base de caucho, en el cual se vierte granulado hasta llenarlo por completo. Se levanta verticalmente el cilindro, el cono generado por el granulado forma un ángulo con la horizontal el cual es medido con un transportador.

Velocidad de flujo: mide la cantidad de granulado que fluye por unidad de tiempo. La fluidez depende de las propiedades de cohesividad del granulado. Se determina de dos formas:

- Velocidad de flujo estático: se coloca el disco 8 en el equipo Flodex Hanson Research y se llena el embudo metálico con el granulado, manualmente se jala la tapa que cubre el disco y se mide el tiempo que tarda en fluir parte del granulado así como la masa final de éste.

- Velocidad de flujo dinámico: se llena totalmente el embudo del Flujómetro Erweka sin apelmazar. Se acciona el equipo midiendo el tiempo que tarda en pasar todo el granulado el cual se pesa posteriormente.

$$\text{Velocidad de flujo} = \frac{\text{masa del granulado que fluye (gramos)}}{\text{tiempo que tarda en fluir el granulado (segundos)}}$$

Cinética de consolidación: Para realizarla se llena la probeta Erweka con el granulado hasta los 100 ml (volumen inicial), se coloca en el equipo compactador Tap Density, el cual se programa para que genere 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 100 150, 200, 300, 400 y 500 golpes.

Después de cada uno de los golpeteos se mide el volumen que tiene el granulado. Terminada la prueba se pesa el granulado contenido en la probeta.

Con los datos de la cinética de consolidación se puede determinar:

Densidad aparente: determina la relación entre la masa y el volumen del granulado, considerando los espacios interparticulares generados por el aire. Su valor depende de la elasticidad, propiedades de superficie, tamaño, distribución y forma de la partícula.

$$\rho a = \frac{\text{masa del granulado}}{\text{volumen inicial del granulado}}$$

Densidad compactada: determina la relación entre la masa y el volumen que ocupan las partículas de un granulado, sin considerar los espacios generados por el aire; en esta prueba las partículas tienen que asentarse sin que se presente alteración de su forma.

$$\rho c = \frac{\text{masa del granulado}}{\text{volumen consolidado del granulado}}$$

Índice de Carr: El índice de Carr o porcentaje de compresibilidad de un polvo por compactación proporciona algunas particularidades de sus propiedades de flujo.

$$I.C. = \frac{(\rho c - \rho a)}{\rho c} (100)$$

Índice de Haussner: establece la relación existente de la densidad compactada entre la densidad aparente de un granulado

$$I.H. = \frac{\rho c}{\rho a}$$

Distribución del tamaño de partícula: determina el tamaño de las partículas de un granulado producto de la molienda y/o de un tamizado previo. Para realizar la prueba, el granulado es tamizado a través de un conjunto de 5 tamices, en éste caso son utilizados el número 14, 16, 18, 30, 40, 60 y 100; a las partículas retenidas en cada tamiz se les asigna las dimensiones del promedio de las dos mallas (la que paso y en la que quedan retenidas).

4.4.3 Para la evaluación a los bolos

Dimensiones: se utiliza un micrómetro digital Mitutoyo Modelo CD-6 CS para medir el largo, ancho y espesor de 20 bolos de cada lote.

Densidad: se utiliza una probeta graduada de 25 ml, la cual se llena con agua, el bolo previamente pesado en gramos, es colocado en ella y después de 20 minutos se mide el volumen desplazado del agua. La prueba se efectúa para 10 bolos.

Dureza: se utiliza un durómetro Vankel para determinar la dureza de 10 bolos de cada lote. Para los bolos fabricados se medirá la dureza a lo largo y ancho.

Uniformidad de Contenido: determina la cantidad de principio activo contenido en la forma farmacéutica. Se utilizará la técnica de espectrofotometría por absorción atómica para conocer la concentración de selenio presente en el bolo. El método analítico para la cuantificación de selenio se validara con la finalidad de establecer que dicho método es confiable para conocer la cantidad de selenio en cada bolo.

4.4.4 Validación del método analítico para la cuantificación de selenio en bolos

Siguiendo la Guía de Validación de Métodos Analíticos editada por el Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos, México A.C., para la validación de un método analítico destinado para determinar la uniformidad de contenido, en una forma farmacéutica se deben evaluar los siguientes parámetros:

- Precisión del sistema
- Linealidad del sistema
- Especificidad del método
- Linealidad del método
- Exactitud y Repetibilidad del método
- Precisión y reproducibilidad del método

4.4.4.1 Precisión del Sistema

Metodología
El analista debe preparar por lo menos un sextuplicado de soluciones a concentración de 60 µg/ml de Selenio a partir de selenito de sodio (con 45% de pureza), preparadas por dilución o por pesadas independientes. Se medirá la respuesta analítica bajo las mismas condiciones. Calcular S y CV de la respuesta analítica

Criterios de aceptación
CV≤ 2.0%

Para preparar las soluciones se pesarán 111.12mg de selenito de sodio (equivalentes a 50.0 mg de selenio y se diluyen en 50 ml de ácido acético 1M obteniendo una solución con una concentración de 1000 µg/ml, de ésta se prepara una solución stock de 200 µg/ml. Por último se realiza una dilución 3:10 para obtener la concentración de 60 µg/ml requerida.

$$1000\ \frac{\mu g}{ml}\left[\frac{10\ ml}{50\ ml}\right] = 200\ \frac{\mu g}{ml}\ \text{(solución stock)}$$

$$200\ \frac{\mu g}{ml}\left[\frac{3\ ml}{10\ ml}\right] = 60\ \frac{\mu g}{ml}$$

4.4.4.2 Linealidad del sistema

Metodología
El analista preparará por lo menos un triplicado 5 niveles de concentración (intervalo) de la solución de referencia ya sea por dilución (a partir de una misma solución concentrada) o por pesadas independientes (cuando no sea posible prepararlas por dilución). La concentración central debe de ser igual a la que se prepara la solución de referencia (60 µg/ml de Se). Medir la respuesta analítica bajo las mismas condiciones de medición, reportar la relación concentración vs respuesta analítica.

Se calcula el valor de la pendiente (b_1), la ordenada al origen (b_o), el coeficiente de determinación (r^2) y el intervalo de confianza para la pendiente ($IC(\beta_1)$).

Criterios de aceptación
$r^2 \geq 0.98$ $IC(\beta_1)$, no deben de incluir el cero.

Preparación de la curva de calibración

$$1000 \frac{\mu g}{ml} \left[\frac{10\ ml}{50\ ml} \right] = 200 \frac{\mu g}{ml} \text{ (solución stock)}$$

$$200 \frac{\mu g}{ml} \left[\frac{1\ ml}{10\ ml} \right] = 20 \frac{\mu g}{ml} \qquad 200 \frac{\mu g}{ml} \left[\frac{4\ ml}{10\ ml} \right] = 80 \frac{\mu g}{ml}$$

$$200 \frac{\mu g}{ml} \left[\frac{2\ ml}{10\ ml} \right] = 40 \frac{\mu g}{ml} \qquad 200 \frac{\mu g}{ml} \left[\frac{5\ ml}{10\ ml} \right] = 100 \frac{\mu g}{ml}$$

$$200 \frac{\mu g}{ml} \left[\frac{3\ ml}{10\ ml} \right] = 60 \frac{\mu g}{ml}$$

* Todas las diluciones se realizan con ácido acético 1M
* La solución de 1000 µg/ml se prepara de la misma forma que para la precisión del sistema

4.4.4.3 Especificidad

Metodología
Partiendo de la experiencia en el análisis de la muestra, se deben establecer las posibles sustancias interferentes, y adicionar cantidades conocidas de éstas, solas o combinadas a la muestra y evaluar la respuesta del método, bajo las mismas condiciones de análisis.

Para el método de contenido se deben analizar placebos del producto, como lo indica el método, muestras de producto y cuando proceda: sustancias relacionadas, precursores, homólogos y una mezcla del producto con ellos o cualquiera de ellos. Si se dispone de las impurezas se deben de adicionar éstas al analito y/o a la muestra analítica en niveles que incluya la especificación. Analizar como lo indica el método.

Criterios de aceptación
La respuesta del método únicamente debe de ser debida al analito.

En la tabla 8 se indica el modo en el que se prepararán las diferentes soluciones.

Tabla 8.- Soluciones para evaluar la especificidad

Componente/ Soluciones	Na_2SeO_3 (µg /ml)	Hierro reducido (µg /ml)	Cutina HR (µg /ml)	Estearato de Magnesio (µg /ml)	Talco (µg /ml)
1	60.00	-----	-----	-----	-----
2	60.00	456.42	260.22	4.34	13.02
3	60.00	456.42	-----	-----	-----
4	-----	456.42	-----	-----	-----
5	-----	-----	260.22	-----	-----
6	-----	-----	-----	4.34	-----
7	-----	-----	-----	-----	13.02
8	-----	456.42	260.22	4.34	13.02

Para preparar la solución de cada excipiente se pesa la cantidad correspondiente y se diluye en 50 ml, se filtra y del filtrado se realiza una dilución 1:10. La cantidad para pesar de cada excipiente, se indica en la tabla 9.

Tabla 9.- Cantidades de los excipientes en los sistemas para evaluar la especificidad

Componente	**Masa (mg)**	**Concentración(µg/ml)**	**% de acuerdo a la formulación**
Hierro reducido	228.21	456.42	52.62
Cutina HR	130.11	260.22	30.00
Estearato de Magnesio	2.17	4.34	0.50
Talco	6.51	13.02	1.50

4.4.4.4 Linealidad del método

Metodología

Se aplicará el caso A indicado en la guía de validación de métodos analíticos del colegio nacional de QFB´s, México A. C., cuando se conocen los componentes de la muestra y es posible preparar un placebo cargado.

El analista deberá preparar el placebo con el tipo de componentes que generalmente están en la muestra. A la cantidad de placebo equivalente a una muestra analítica, adicionarle la cantidad de analito correspondiente al 100% de éste en la muestra, lo anterior se realiza por triplicado. Seleccionar al menos dos niveles, superior e inferior de la cantidad del analito (intervalo) y preparar el placebo cargado en los tres niveles.

Los placebos cargados deben ser analizados por el mismo analista bajo las mismas condiciones, utilizando como referencia, la sustancia empleada en la adición al placebo analítico. Determinar la cantidad recuperada del analito.

Criterios de aceptación

- Cantidad adicionada vs cantidad recuperada

$r^2 \geq 0.98$
El IC (β_1) debe incluir la unidad.
El IC (β_o) debe incluir el cero.
El $CV_{y/x}$ no debe ser mayor a 3%

- Porcentaje de recobro

El IC(μ) debe incluir el 100% o que el promedio del porcentaje de recobro se incluya en el intervalo 97-103%
El CV de porcentaje de recobro no debe ser mayor a 3%

Los placebos cargados se prepararán de la siguiente manera por triplicado:

Placebo cargado al 100%
Siguiendo el proceso para la elaboración de bolos, se fabricará un bolo el cual contenga la cantidad correspondiente de excipientes de acuerdo a los porcentajes indicados en la tabla 7 y 2g de selenito de sodio equivalente a 900mg de selenio (100%), se pulveriza en un mortero. Se toman 43.5 mg de pulverizado y se colocan en un vaso de precipitado de 50 ml. Posteriormente se adicionan 30 ml de ácido acético 1M y se promueve la agitación manualmente por 40 segundos, posteriormente se filtra la solución con papel filtro previamente acidificado, recolectando el filtrado en un matraz volumétrico de 50 ml el cual se llevará a la marca de aforo con ácido acético 1M.

Para preparar los placebos cargados al 60%,80%,120% y 140% se procede de la misma forma, con la variante de fabricar el bolo con 1.2g, 1.6g, 2.4g y 2.8g de selenito de sodio respectivamente. Cabe mencionar que los porcentajes de los excipientes en la formulación no cambian, pero al colocar más o menos principio activo deben de ajustarse para que el peso del bolo sea siempre el mismo.

4.4.4.5 Exactitud y Repetibilidad

Metodología
Se aplicará el caso A especificado en la guía de validación de métodos analíticos donde se conocen los componentes de la muestra y es posible preparar un placebo cargado.

El analista preparará el placebo con el tipo de componentes que generalmente están presentes en la muestra. A la cantidad de placebo equivalente a una muestra analítica, adicionarle la cantidad de analito correspondiente al 100% de éste en la muestra, lo anterior

se realiza por sextuplicado. Los placebos cargados deben ser analizados por el mismo analista bajo las mismas condiciones, utilizando como referencia, la sustancia empleada en la adición al placebo. Determinar la cantidad recuperada.

Criterios de aceptación

IC 97-103% para el método espectrofotométrico
CV no mayor a 3%

Para la preparación de las muestras analíticas se procede de la misma manera que se indicó en la linealidad del método para el placebo cargado al 100%.

4.4.4.6 Reproducibilidad del método

Metodología

Analizar por triplicado una muestra homogénea del producto (placebo cargado) que tenga un nivel cercano igual al 100%, en dos días diferentes y por dos analistas diferentes. Utilizar de preferencia la misma sustancia de referencia y los mismos instrumentos y/o equipos. Reportar el contenido del analito de todas las muestras.

Criterios de aceptación
CV≤ 3%

Se realizaran 3 ensayos por analista en dos días diferentes (en total 12 ensayos).

NOTA: La validación del método analítico se llevara a cabo por espectrofotometría de absorción atómica de flama, utilizando como medio, ácido acético 1M.

4.4.5 Procedimiento para preparar la muestra del bolo de selenito de sodio para su cuantificación por absorción atómica

1.-Pulverizar un bolo de Selenio Inorgánico en un mortero.
2.-Pesar 43.5 miligramos del polvo en un vaso de precipitado de 10 ml, colocado previamente en una balanza digital.
3.- Verter 30 ml de Ácido Acético 1M y con un agitador mezclar perfectamente el polvo por 40 segundos.
4.- Filtrar la solución, enjuagando 3 veces el vaso de precipitado con ácido acético, utilizando un embudo de vidrio y papel filtro.
5.- Colocar el filtrado en un matraz volumétrico de 50 ml, llevando a la marca de aforo con Ácido Acético 1M.
6.-Cuantificar la cantidad de selenio inorgánico contenido en la muestra, empleando el método de absorción atómica.

Diagrama de flujo

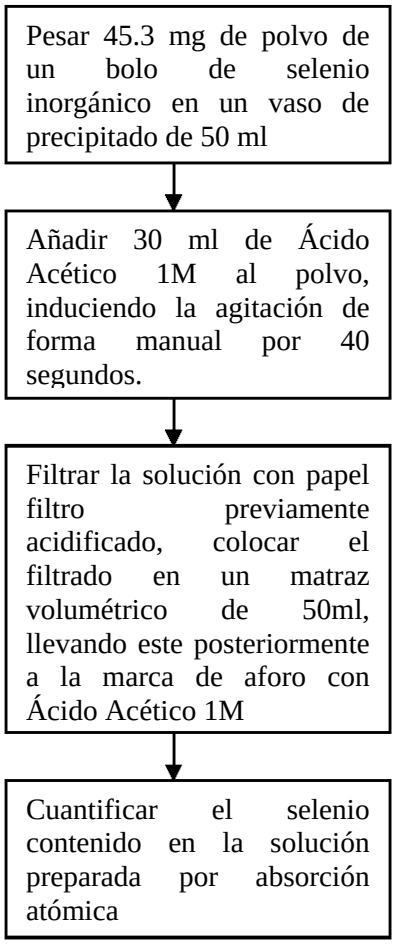


Figura 9 Diagrama de flujo del método para preparar la muestra del bolo de selenio inorgánico para su cuantificación por absorción atómica.

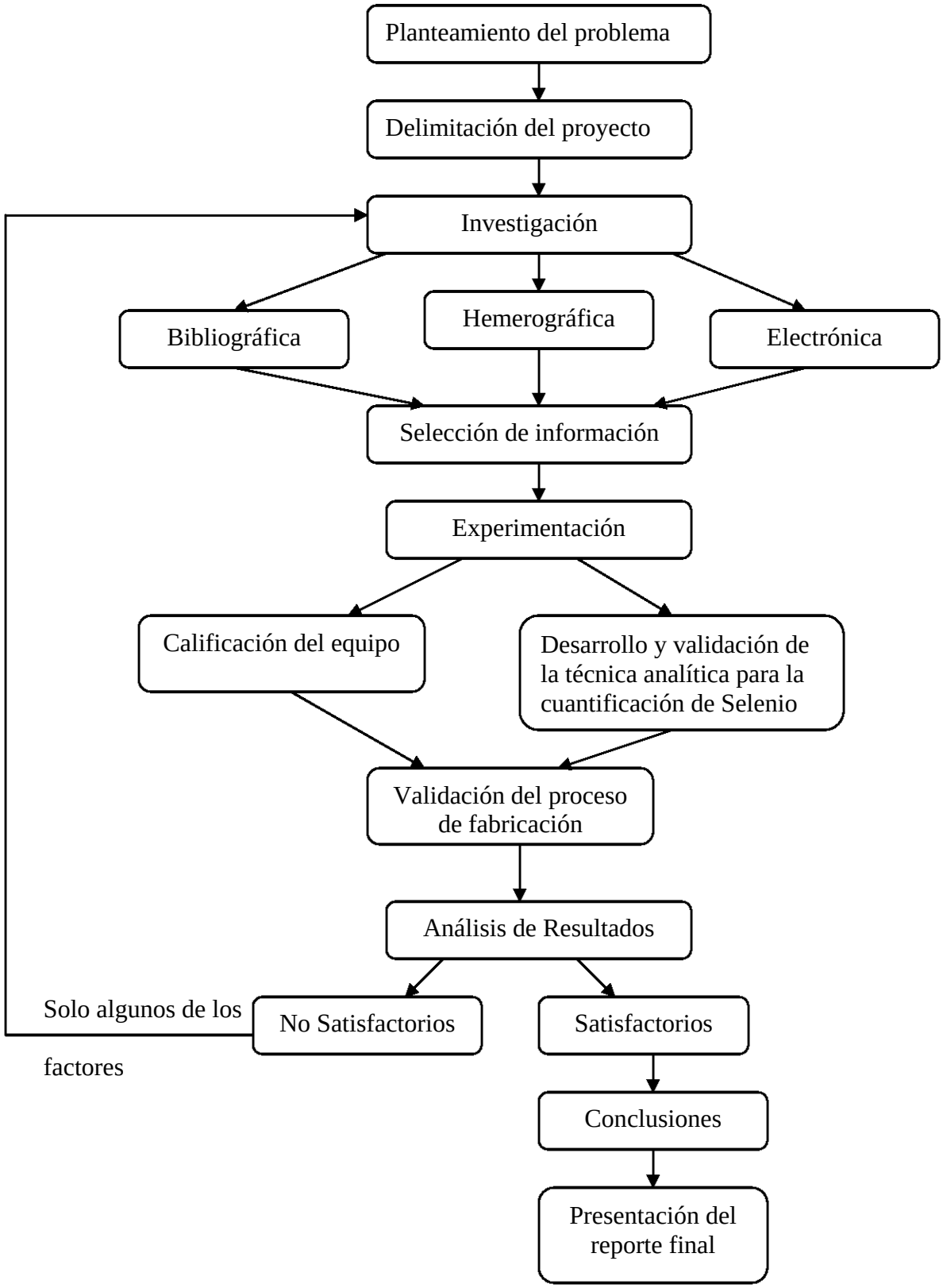


Figura 10 Cuadro metodológico para la elaboración de bolos de selenito de sodio

5. RESULTADOS

5.1 VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO PARA LA CUANTIFICACIÓN DE SELENIO EN BOLOS INTRARRUMINALES

5.1.1 CRITERIOS DE ACEPTACIÓN PARA LA VALIDACIÓN

Para validar el método analítico para la cuantificación de selenio en bolos intrarruminales es necesario evaluar los parámetros señalados en la tabla 10.

Tabla 10.- Criterios de aceptación para los parámetros analíticos a evaluar del método para cuantificar selenio en bolos.

PARÁMETRO A EVALUAR	CRITERIO DE ACEPTACIÓN
Linealidad del sistema	C.V. $\leq$ 2.00% $r^2 \geq 0.98$ $r \geq 0.99$ b = 0
Precisión del sistema	C.V. $\leq$ 2.00%
Especificidad del método	La respuesta del método únicamente debe ser debida al analito
Linealidad del método	C.V. $\leq$ 3.00% $r^2 \geq 0.98$ m = 1 b = 0 97-103% de recobro
Exactitud y repetibilidad del método	C.V. $\leq$ 3.00% 97-103% de recobro
Precisión y reproducibilidad del método	C.V. $\leq$ 3.00% Modelo factorial anidado o jerárquico Analista Si $F_{cal} < F_{crít}$ (α, GL analista, GL error) ó P-valor > 0.05 $F_{crítica}$ (0.05, 1,8)= 5.3176 Día Si $F_{cal} < F_{crít}$ (α, GL analista, GL error) ó P-valor > 0.05 $F_{crítica}$ (0.05, 2,8)= 4.4590

5.1.2 LINEALIDAD DEL SISTEMA

En la tabla 11 se encuentran las absorbancias medidas de las soluciones preparadas a diferentes concentraciones del intervalo lineal de trabajo.

Tabla 11.- Concentración – propiedad medida de las soluciones de la curva de calibración

Número de solución	Concentración de selenio (µg/ml)	Absorbancia	Abs /Conc
1	20	0.0774	0.0039
2	20	0.0785	0.0039
3	20	0.0806	0.0040
4	40	0.1568	0.0039
5	40	0.1525	0.0038
6	40	0.1541	0.0039
7	60	0.2327	0.0039
8	60	0.2320	0.0039
9	60	0.2313	0.0039
10	80	0.3046	0.0038
11	80	0.3064	0.0038
12	80	0.3079	0.0038
13	100	0.3837	0.0038
14	100	0.3849	0.0038
15	100	0.3862	0.0039

Las condiciones en las que se operó el espectrofotómetro de absorción atómica Varian; Spectral AA 800 fueron las siguientes:

Altura de la lámpara de selenio: 12.00 mm
Flujo de la muestra: 7.4 ml/min
Voltaje de la lámpara de selenio: 448 volts
Temperatura de las soluciones: 19 °C

El modelo lineal que describe la relación entre la absorbancia y la concentración es la ecuación obtenida mediante la regresión de los datos de la tabla 11. En la figura 11 se muestra el gráfico obtenido entre la concentración y la absorbancia, mostrando la respuesta y los intervalos de confianza al 95%.

```
Absorbancia = 0.00209667 + 0.00382017*conc
```

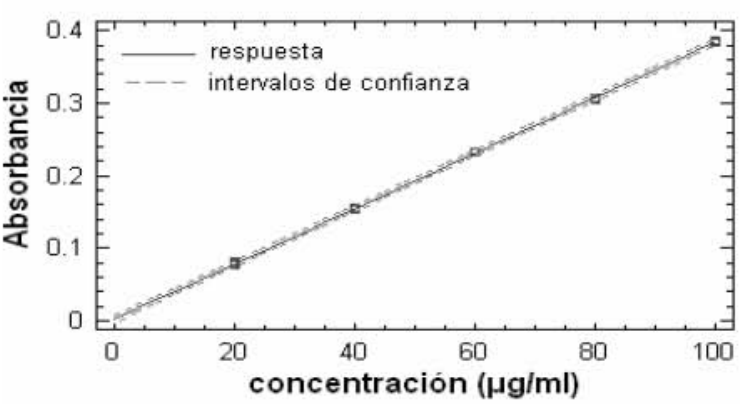


Figura 11 Gráfica de regresión lineal del sistema

Parámetro	Valor
Intercepto (b)	0.002096
Pendiente (m)	0.003820
Coeficiente de variación (C.V.%)	1.42
Coeficiente de correlación (r)	0.999901
Coeficiente de determinación (r^2)	0.999802

Tabla 12.- Parámetros estadísticos de la regresión del sistema

Con respecto a los datos de regresión lineal (tabla 12) se aprecia que el modelo propuesto explica 99.9802% de la variabilidad en la absorbancia con respecto a los cambios en la concentración de selenio. El coeficiente de correlación indica una fuerte relación entre las variables. El valor del coeficiente de variación está dentro del criterio de aceptación.

El valor de DW es de 1.66535 con una P = 0.1626, lo cual indica que no existe autocorrelación entre los residuales. En la figura 12 se muestra el gráfico de residuales con respecto a la concentración, donde se observa un comportamiento totalmente aleatorio, es decir que no tienen tendencia alguna (cíclica, elipse, triangular) los datos obtenidos. La concentración que muestra una mayor desviación en los residuales es la de 80 µg/ml correspondiente a un residuo de -.00311 y un error relativo de 2.32%

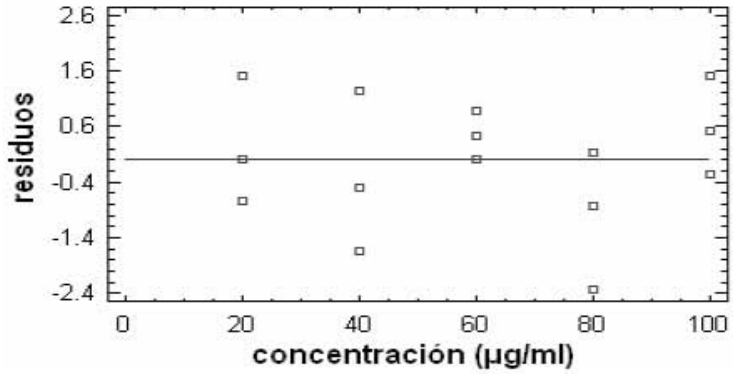


Figura 12 Gráfica de residuales del sistema

La figura 13 muestra la gráfica donde se observa que los valores experimentales y los valores teóricos, tienden a ser homogéneos y de igual comportamiento.

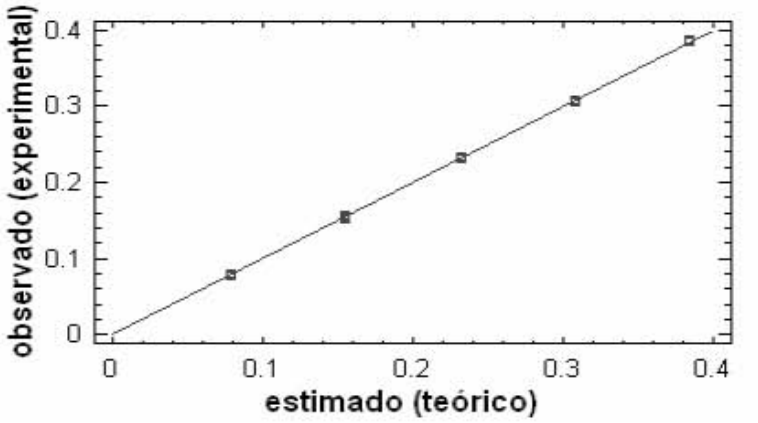


Figura 13 Gráfica de la absorbancia estimada vs la absorbancia teórica para el sistema

Para comprobar que existe una relación entre las variables se realizó un análisis de varianza estableciéndose las siguientes hipótesis:

Ho: No existe una relación lineal entre la concentración y la absorbancia.
H_1: Existe una relación lineal entre la concentración y la absorbancia.

Criterio de aceptación:
Si $F_{cal} < F_{crít}$ no se rechaza Ho
Si $F_{cal} > F_{crít}$ se rechaza Ho

Tabla 13.- Análisis de Varianza del sistema

Fuente	**Suma de cuadrados**	**g.l**	**Media de cuadrados**	**$F_{calculada}$**	**$F_{crítica}$**
Regresión	0.17512408	1	0.17512408	65742.96238	1.8227E-25
Residuos	3.4629E-05	13	2.66377E-06		
Total	0.175158709	14			

De acuerdo a la tabla 13 de análisis de varianza del sistema, se rechaza Ho por lo tanto estadísticamente se comprueba que existe una relación lineal entre la concentración y la propiedad medida (absorbancia) con un nivel de confianza del 95%.

Para la prueba del intercepto (b) de la recta se establecieron las siguientes hipótesis:

Ho:La ordenada al origen es cero.
H_1: La ordenada al origen es diferente de cero.

Criterio de aceptación:
Si $t_{cal} < t_{crít}$ no se rechaza Ho
Si $t_{cal} > t_{crít}$ se rechaza Ho

Tabla 14.- Análisis de regresión- Modelo lineal: Y= a +b*X

Parámetro	Coeficiente	Error estándar	t_{cal}	$t_{crítica}$	P-Valor	LCI al 95%	LCS al 95%
Intercepto	0.00209	0.00098	2.12151	2.5096	0.053672669	-3.84E-05	0.00423
Pendiente	0.00382	1.4899E-05			1.8227E-25	0.00378	0.00385

LCI= límite de confianza inferior
LCS Límite de confianza superior

De acuerdo al análisis de regresión del modelo lineal, puede notarse que los intervalos de confianza del intercepto al 95% incluyen al cero para b y que el P-valor es mayor a 0.05, la $t_{calculada}$ es menor a la $t_{crítica}$ por lo cual Ho no se rechaza comprobando estadísticamente que la ordenada al origen es igual a cero.

El intervalo de confianza para la pendiente no incluye el cero por lo cual cumple con el criterio de aceptación establecido para la linealidad del sistema.

5.1.3 PRECISIÓN DEL SISTEMA

Para evaluar la precisión del sistema se preparó un sextuplicado de la concentración que representa el 100% de la muestra procesada para su medición (60 µg/ml de selenio) obteniéndose las siguientes absorbancias:

Tabla 15.- Propiedad medida a los sistemas preparados a una misma concentración de selenio

Sistema	Absorbancia
1	0.2332
2	0.2348
3	0.2327
4	0.2309
5	0.2343
6	0.2310
Promedio	0.2328
Desviación estándar	0.001629
C.V.	0.70 %

El valor del coeficiente de variación cumple con el criterio de aceptación siendo su valor menor a 2%, determinándose así que el sistema es preciso.

5.1.4 ESPECIFICIDAD

Para determinar la especificidad se prepararon 8 soluciones, teniendo en algunas de ellas solo los excipientes y en otras la combinación de éstos con el analito (selenito de sodio). La conformación de cada solución se presenta en la tabla 16.

Tabla 16.- Propiedad medida a los diferentes sistemas preparados para determinar la especificidad

Número de sistema	Preparación de la solución	Absorbancia	Concentración de Selenio (µg/ml)
1	Selenito de sodio	0.2297	59.6
2	Selenito de sodio + Hierro + Cutina + Estearato de Magnesio + Talco	0.2282	59.2
3	Selenito de sodio + Hierro	0.2290	59.4
4	Hierro + Cutina + Estearato de Magnesio + Talco	-0.0106	-2.4
5	Hierro	-0.0118	-2.7
6	Cutina	-0.0132	-3.0
7	Estearato de Magnesio	-0.0116	-2.6
8	Talco	-0.0111	-2.5

En la tabla 16 puede observarse que sólo las tres primeras soluciones que contienen selenito de sodio son las únicas que dan una respuesta (absorbancia) al momento de analizarse, cabe mencionar que el valor de la absorbancia es muy cercana entre sí, lo cual indica que no hay interferencia alguna por parte alguno de los compuestos adicionados. Al no haber interferencia por parte de alguna de las sustancias adicionadas al analito se cumple con el criterio de aceptación establecido y se determina que el sistema es específico para cuantificar selenito de sodio.

5.1.5 LINEALIDAD DEL MÉTODO

Para evaluar la linealidad del método se preparó por triplicado placebos cargados a 5 distintos niveles de concentración de selenio (60%,80%,100%,120%,140%), obteniéndose las concentraciones recuperadas que se indican en la tabla 18.

Tabla 17.- Porcentaje de recobro de los sistemas preparados a 60%,80%, 100%, 120% y 140% de concentración de selenio

Sistema	[Se] adic. (µg/ml)	[Se] rec. (µg/ml)	% de recobro
1	36	35.6	98.89
2	36	35.1	97.50
3	36	35.0	97.22
4	48	47.3	98.54
5	48	47.8	99.58
6	48	47.0	97.92
7	60	59.7	99.50
8	60	59.5	99.17
9	60	58.9	98.17
10	72	70.8	98.33
11	72	71.7	99.58
12	72	71.4	99.17
13	84	83.2	99.05
14	84	82.7	98.45
15	84	83.5	99.40

El modelo lineal que describe la relación entre la concentración adicionada y la concentración recuperada es la ecuación obtenida mediante la regresión de los datos de la tabla 17.

[Se] rec = -0.586667 + 0.997778*[Se] adic

En la figura 14 se puede apreciar la proporcionalidad existente entre la concentración adicionada y la concentración recuperada teniendo un comportamiento lineal.

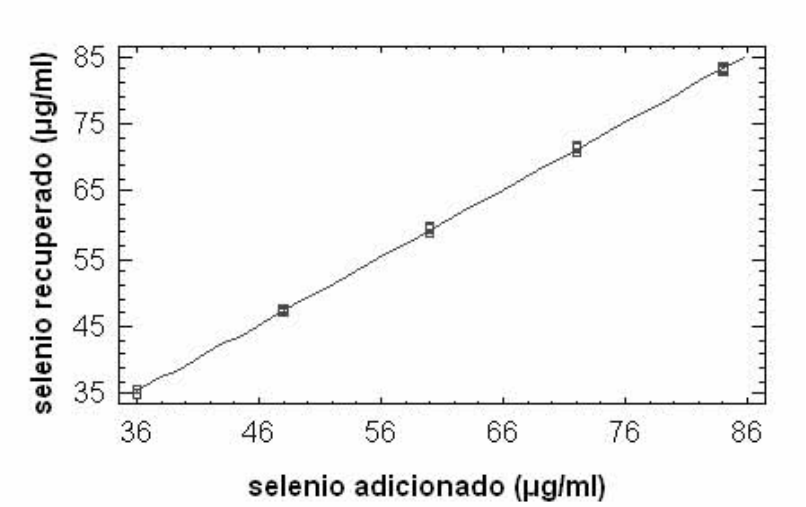


Figura 14 Gráfico de regresión para el modelo lineal de la concentración adicionada vs la concentración recuperada

Para comprobar que existe una relación entre las variables se realizó un análisis de varianza estableciéndose las siguientes hipótesis:

Ho: No existe una relación lineal entre la concentración adicionada y la concentración recuperada
H_1: Existe una relación lineal entre la concentración adicionada y la concentración recuperada

Criterio de aceptación:
Si $F_{cal} < F_{crít}$ no se rechaza Ho
Si $F_{cal} > F_{crít}$ se rechaza Ho

Tabla 18.- Análisis de varianza para el selenio recuperado

Fuente	**Suma de cuadrados**	**g.l**	**Media de cuadrados**	**$F_{calculada}$**	**$F_{crítica}$**
Regresión	4318.270344	1	4318.270344	32455.88854	1.78976E-23
Residuos	1.729656	13	0.133050		
Total	4320	14			

De acuerdo a la tabla 18 se puede observar que la $F_{calculada}$ es mayor que la $F_{crítica}$ por lo que se rechaza Ho determinándose así estadísticamente que existe una relación lineal entre la concentración adicionada y la concentración recuperada con un nivel de confianza del 95%.

Tabla 19.- Parámetros estadísticos de la regresión del método

Parámetro	Valor
Intercepto (b)	0.611761
Intervalo de confianza al 95% para b	-0.1289 a 1.3524
Pendiente (m)	1.0018
Intervalo de confianza al 95% para m	0.9898 a 1.0138
Coeficiente de variación (C.V.%)	0.3692
Coeficiente de correlación (r)	0.999799
Coeficiente de determinación (r^2)	0.999599

El coeficiente de correlación de la tabla 19 indica la fuerte relación existente entre las variables. El coeficiente de determinación indica que el modelo propuesto explica el 99.9599% de la variación de la concentración recuperada en función de la concentración adicionada. Cabe señalar que el valor del coeficiente de variación está dentro del criterio de aceptación establecido para este parámetro (<3%).

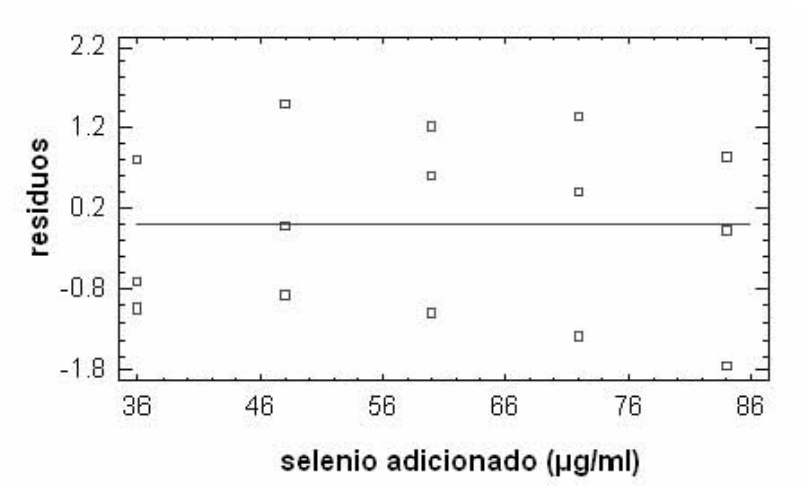


Figura 15 Gráfica de residuales del método

En la prueba de los residuales el valor de DW es de 2.32252 con una P = 0.1690, lo cual expresa que no hay autocorrelación serial entre los residuales. Por otra parte puede notarse un comportamiento homogéneo de los datos en el gráfico de la figura 15.

Se graficaron los valores experimentales en función de los valores teóricos, como se ve en la figura 16 hay una relación lineal y homogénea entre ambos.

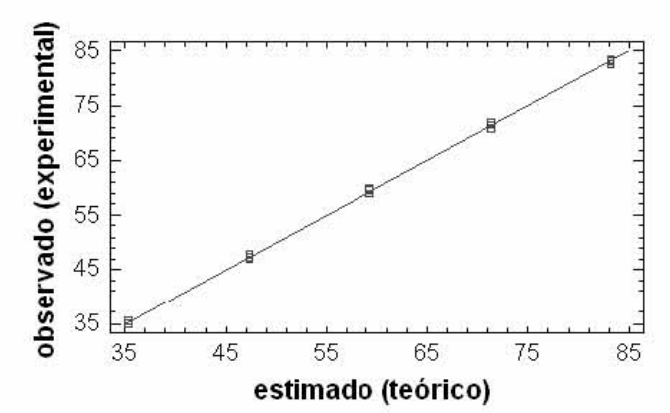


Figura 16 Gráfica de la absorbancia estimada vs la absorbancia observada para el método

Se evaluó el intercepto para la recta, estableciéndose las siguientes hipótesis:
Ho: La ordenada al origen es cero
H_1: La ordenada al origen es diferente de cero

Criterio de aceptación:
Si $t_{cal} < t_{crít}$ no se rechaza Ho
Si $t_{cal} > t_{crít}$ se rechaza Ho

Tabla 20.- Análisis de regresión para el modelo lineal Se rec= -0.586667 + 0.997778*Se adic

Parámetro	Coeficiente	Error estándar	t_{cal}	$t_{crítica}$	P-Valor	LCI al 95%	LCS al 95%
Intercepto	-0.611760	0.34284	1.78439	2.1448	0.97703	-0.12890	1.3524
Pendiente	1.0018	0.00556			1.78976E-23	0.98981	1.01383

Al realizar el análisis de regresión para el modelo lineal se obtiene una $t_{calculada}$ menor a la $t_{crítica}$ por lo que no se rechaza Ho, considerándose de este modo estadísticamente la ordenada al origen como cero. El intervalo de confianza al 95% para la pendiente no incluye el cero, mientras que para el intercepto sí lo comprende.

Tabla 21.- Parámetros estadísticos del porcentaje de selenio recuperado para evaluar la linealidad del método

Promedio % Se recobrado	98.6983
Desviación estándar (s)	0.7574
Coeficiente de variación (%)	0.7674
Intervalo de confianza de la media poblacional (μ) en %	98.2473 a 99.1493

Para el porcentaje del selenio recuperado se obtuvo un coeficiente de variación con valor menor al 3% que cumple el criterio de aceptación y un intervalo de confianza para μ que incluye el promedio del selenio recuperado.

5.1.6 EXACTITUD Y REPETIBILIDAD DEL MÉTODO

Para evaluar la exactitud y repetibilidad se preparó por sextuplicado un nivel de concentración del intervalo de trabajo. Los resultados se presentan en la tabla 22.

Tabla 22.- Porcentaje de recobro de los sistemas preparados a una misma concentración de selenio

[Se] adic. (µg/ml)	[Se] rec. (µg/ml)	% de recobro de Se
60	59.70	99.50
60	59.03	98.38
60	59.27	98.78
60	58.89	98.15
60	59.44	99.07
60	59.52	99.20

Se calculó el promedio, la desviación estándar y el coeficiente de variación del porcentaje de recobro de selenio así como el intervalo de confianza al 99.99 %. Así mismo se aplicó la prueba de "t" para determinar la variación existente entre el porcentaje adicionado y el porcentaje de recobro, formulándose las siguientes hipótesis:

Ho: El porcentaje de recobro es igual al 100%
H_1: El porcentaje de recobro es diferente del 100%

Criterio de aceptación:
Si $t_{cal} < t_{crít}$ no se rechaza Ho
Si $t_{cal} > t_{crít}$ se rechaza Ho

Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 23

Tabla 23.- Parámetros estadísticos del porcentaje de selenio recuperado para evaluar la exactitud y repetibilidad del método

Promedio % de recobro de Se	98.8472
Desviación Estándar (s)	0.5107
Coeficiente de Variación (C.V. en %)	0.5167
t_{cal}	5.5290
Intervalo de confianza al 99.99%	97.4151 a 100.2793

El coeficiente de variación obtenido es menor al 3% por lo cual cumple con el criterio de aceptación, por otra parte la t_{cal} es menor a la t_{crit} (6.8688) con un nivel de confianza al 99.99% incluyendo el valor del promedio en porcentaje de recobro del selenio dentro del intervalo, determinándose de éste modo que el método es exacto y repetible.

5.1.7 PRECISIÓN Y REPRODUCIBILIDAD DEL MÉTODO

La precisión y reproducibilidad del método fueron evaluados a partir de preparar una sola concentración del intervalo de trabajo (60 µg/ml) por triplicado en dos días por dos diferentes analistas. Los resultados se muestran en la tabla 24.

Tabla 24.- Porcentaje de selenio recuperado por día y analista para determinar la precisión y reproducibilidad del método

		ANALISTA	
		1	2
DÍA	1	97.63	99.52
		98.78	99.37
		99.70	98.50
	2	98.92	96.97
		97.80	97.82
		99.37	97.20
		Promedio: 98.42 C.V.(%) 0.93	

Se realizó un análisis de varianza anidado para determinar si existe variación en los porcentajes de recobros de selenio, entre los días y los analistas, estableciéndose las siguientes hipótesis:

Ho: No existe diferencia del porcentaje de recobro de selenio entre el día y el analista.
H_1: Existe diferencia del porcentaje de recobro de selenio entre el día y el analista.

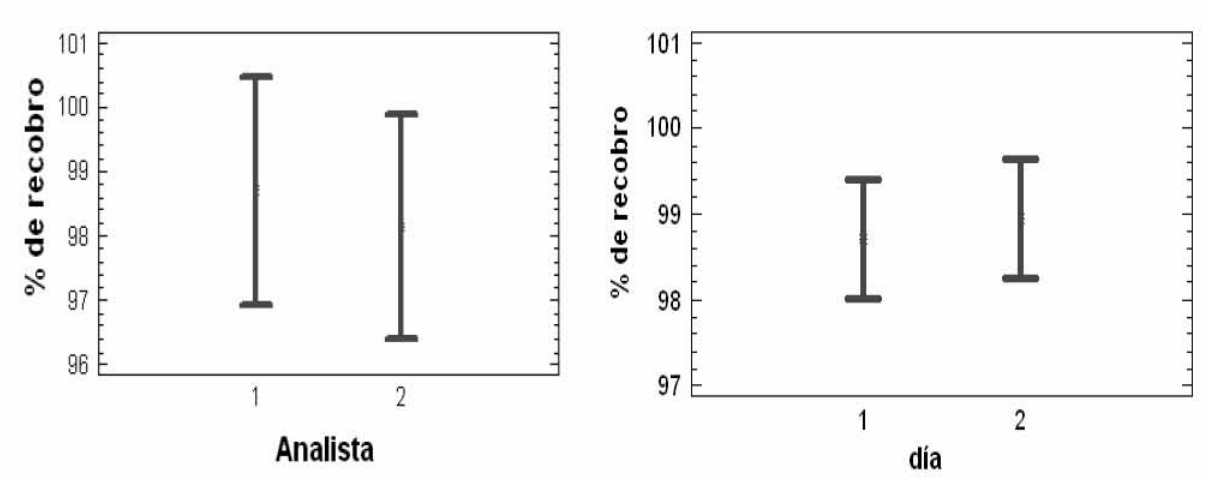
Criterio de aceptación
Si $F_{cal} < F_{crít}$ ó P-valor > 0.05 no se rechaza Ho
Si $F_{cal} > F_{crít}$ ó P-valor < 0.05 se rechaza Ho

Tabla 25.- Análisis de varianza anidado del porcentaje de selenio recuperado

Fuente	**Suma de cuadrados**	**g.l**	**Media de cuadrados**	**$F_{calculada}$**	**P-valor**
Analista	0.929633	1	0.929633	0.47	0.5644
Día (Analista)	3.96913	2	1.98457	3.63	0.0754
Error	4.3692	8	0.54615		
Total	9.26797	11			

Con los resultados obtenidos se tiene una $F_{cal} < F_{crít}$ ($F_{crít}$ para el analista=4.84 y $F_{crít}$ para el día(analista)=3.98) y un P-valor mayor a 0.05 por lo que se acepta Ho indicándose así que no existe diferencia del porcentaje de recobro de selenio entre el día y el analista. El coeficiente de variación se encuentra por debajo del 3% lo cual confirma la aceptación de la hipótesis nula.

Se compararon las medias entre días y analistas con un intervalo de confianza del 95% observando en los gráficos de la figura 17 que existe traslape entre ellos por lo cual no hay diferencia significativa en ninguno de los casos, determinándose así que el método es reproducible.



(a) (b)

Figura 17 Intervalo de medias del porcentaje de selenio recuperado entre analistas (a) y entre días (b)

5.2 VALIDACIÓN DEL PROCESO DE FABRICACIÓN DE BOLOS DE SELENITO DE SODIO

Tabla 26 .- Evaluación de las propiedades reológicas para los diferentes granulados

CARACTERÍSTICA	ESTADÍSTICA	LOTES DE 2.16kG		Lotes de 3.9 Kg	
		SIN TALCO	CON TALCO	SIN TALCO	CON TALCO
Vel Fluj Din (g/s)	Media	14.7533	14.9522	14.7211	14.9167
	CV	0.4684	1.3045	2.4399	2.4183
	Máximo	14.8600	15.1800	15.2100	15.3500
	Mínimo	14.6700	14.6300	14.2200	14.4700
Vel Fluj. Est (g/s)	Media	7.4733	7.8533	8.3089	8.8578
	CV	2.0271	1.4462	1.6197	2.0823
	Máximo	7.6800	8.0200	8.4700	9.0900
	Mínimo	7.2800	7.7000	8.1400	8.5700
Ángulo Rep (grados)	Media	44.6667	44.3333	45.3333	45.0000
	CV	1.1194	1.1278	1.1029	1.9245
	Máximo	45.0000	45.0000	46.0000	46.0000
	Mínimo	44.0000	44.0000	45.0000	44.0000
Humedad (%)	Media	0.1000	0.1000	0.1000	0.0100
	CV	86.6025	86.6025	0.0000	0.0000
	Máximo	0.2000	0.2000	0.1000	0.1000
	Mínimo	0.1000	0.1000	0.1000	0.1000
Dens Aparente (g/ml)	Media	1.2422	1.2111	1.2367	1.1944
	CV	0.9675	1.2687	1.8964	1.3311
	Máximo	1.2600	1.2300	1.2700	1.2200
	Mínimo	1.2300	1.1900	1.2000	1.1800
Dens. Compacada (g/ml)	Media	1.4433	1.3622	1.4211	1.3644
	CV	0.9165	1.0237	1.7748	1.4709
	Máximo	1.4600	1.3800	1.4600	1.3900
	Mínimo	1.4300	1.3400	1.3800	1.3400
Índice de Carr (%)	Media	14.0000	11.5000	13.0000	12.0000
	CV	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
	Máximo	14.0000	11.5000	13.0000	12.0000
	Mínimo	14.0000	11.5000	13.0000	12.0000
Índice de Haussner	Media	1.1600	1.1300	1.1500	1.1400
	CV	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
	Máximo	1.1600	1.1300	1.1500	1.1400
	Mínimo	1.1600	1.1300	1.1500	1.1400
Tamaño de partícula (micrones)	Media	711.0010	721.4310	638.0770	661.4130
	CV	0.3903	0.2269	0.4493	0.6570
	Máximo	715.2780	722.8960	642.3680	666.2280
	Mínimo	706.3480	717.9270	633.8830	653.4290

Tabla 27 .- Resultados de la evaluación de los diferentes bolos de selenito de sodio

Característica	Estadística	Bolo de 7.2g		Bolo de 13g	
		SIN TALCO	CON TALCO	SIN TALCO	CON TALCO
Largo (mm)	Media	35.5230	35.5213	45.0148	45.0167
	CV	0.0216	0.0204	0.0237	0.0223
	Máximo	35.5300	35.5300	45.0300	45.0300
	Mínimo	35.5100	35.5100	45.0000	45.0000
Ancho (mm)	Media	10.8853	10.8900	13.3150	13.3155
	CV	0.0547	0.0793	0.0824	0.0750
	Máximo	10.9000	10.9100	13.3400	13.3300
	Mínimo	10.8800	10.8700	13.3000	13.3000
Espesor (mm)	Media	10.4845	10.7502	13.8363	13.8813
	CV	0.4690	0.6131	0.1255	0.1648
	Máximo	10.5800	10.8900	13.8700	13.9200
	Mínimo	10.4100	10.6300	13.8000	13.8300
Densidad (g/ml)	Media	2.4277	2.4298	2.1716	2.1756
	CV	1.3091	0.8095	0.5916	0.3661
	Máximo	2.4770	2.4670	2.1920	2.1900
	Mínimo	2.3660	2.3960	2.1540	2.1610
Peso (g)	Media	7.2825	7.3028	13.0062	13.0125
	CV	1.3683	1.2972	0.7990	0.6066
	Máximo	7.4420	7.4760	13.3580	13.2000
	Mínimo	7.1040	7.0890	12.8630	12.8440
Dureza (kp)	Media	24.0467	24.3900	17.4567	17.6900
	CV	2.9012	3.0950	2.9391	3.4091
	Máximo	24.8000	25.6000	18.4000	18.6000
	Mínimo	22.8000	23.1000	16.5000	16.7000
Unif Cont. (%)	Media	15.0750	15.2417	15.5853	15.6820
	CV	0.3036	0.2382	0.3124	0.2141
	Máximo	15.1700	15.3300	15.6600	15.7300
	Mínimo	14.9900	15.1700	15.4800	15.6300

(a)

(b)

Figura 18 Bolos de selenito de sodio de 7.2 g (a) con talco y (b) sin talco

(c)

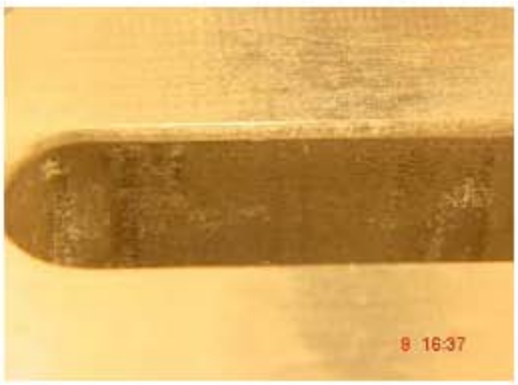
(d)

Figura 19 Bolos de selenito de sodio de 13 g (c) con talco y (d) sin talco

En la figura 18 pueden verse los bolos de 7.2g fabricados con talco y sin talco, no existiendo diferencia alguna a simple vista con respecto al tamaño o apariencia.

En la figura 19 se muestran los bolos de 13g fabricados con talco y sin talco, los cuales tampoco presentan diferencia en cuanto apariencia o tamaño entre ellos, sin embargo al ser comparados con los bolos de 7.2g puede apreciarse una superficie más lisa, homogénea y obscura de estos últimos.

(a)

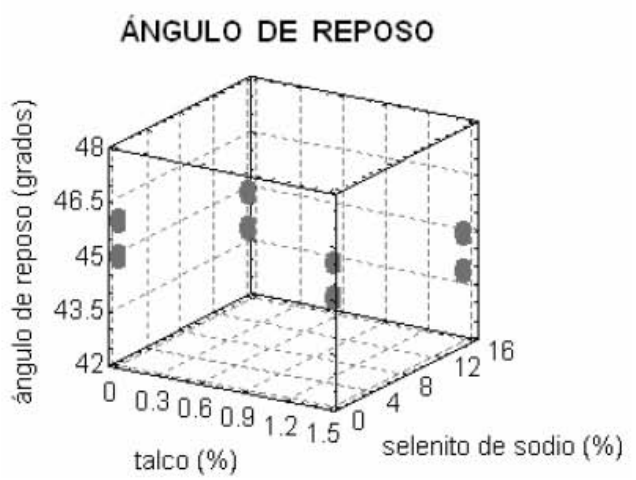
(b)

(c)

(d)

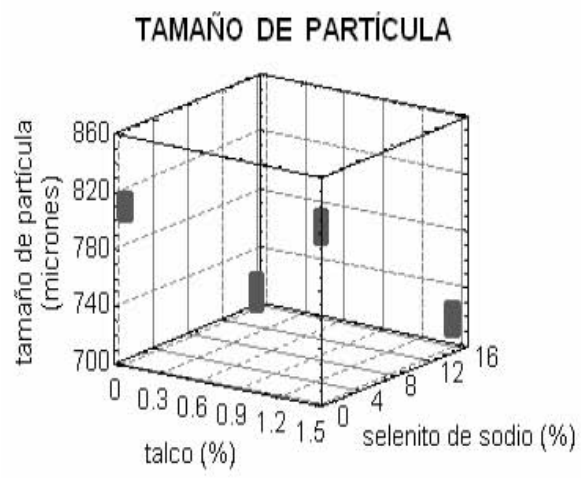
Figura 20 Punzones utilizados en la fabricación de los bolos de selenito de sodio

En la figura 20 (a) se muestran los punzones de la tableteadora Korsch utilizados en la fabricación de los bolos de selenito de sodio. En (b) y (c) se aprecia el pegado que sufre la matriz después de haber tableteado las formulaciones sin talco. En (d) se observa la cara del punzón inferior, la cual no presenta adherencia alguna después de haber tableteado las formulaciones sin talco.

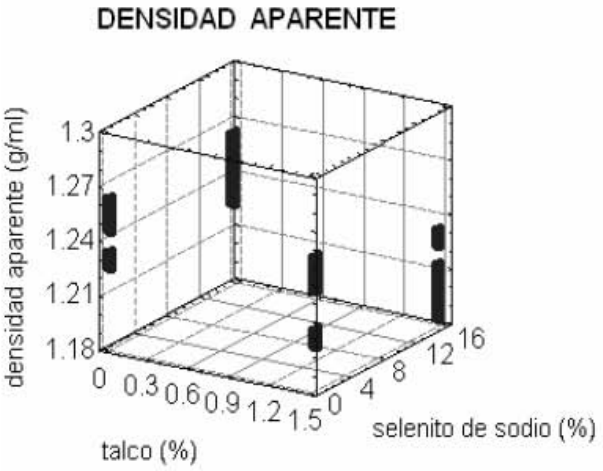
Figura 21 Efecto del porcentaje de talco y selenito de sodio sobre las características de calidad del granulado para lotes de 2.16 kg



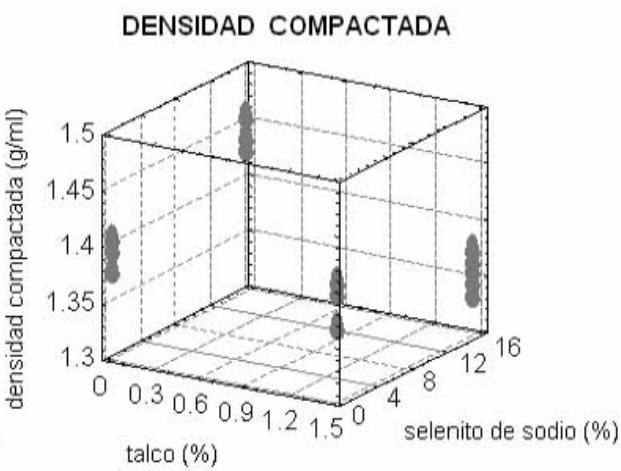
(a)



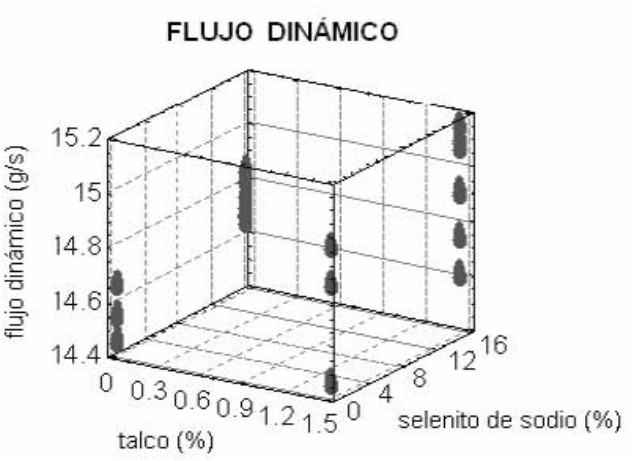
(b)



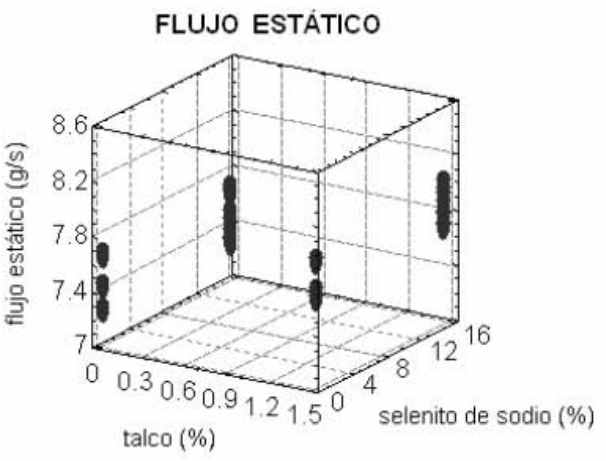
(c)



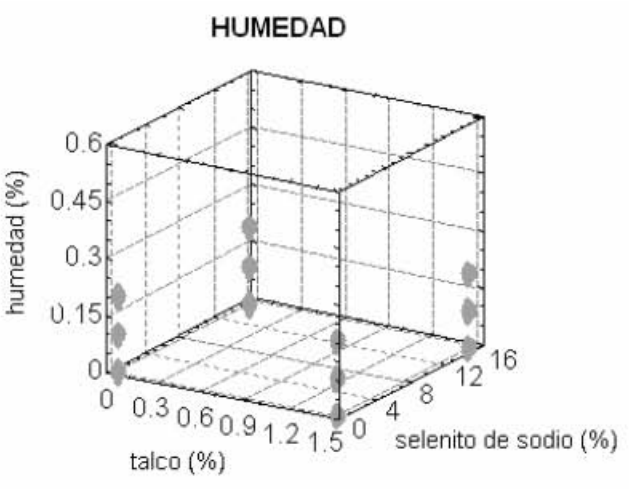
(d)



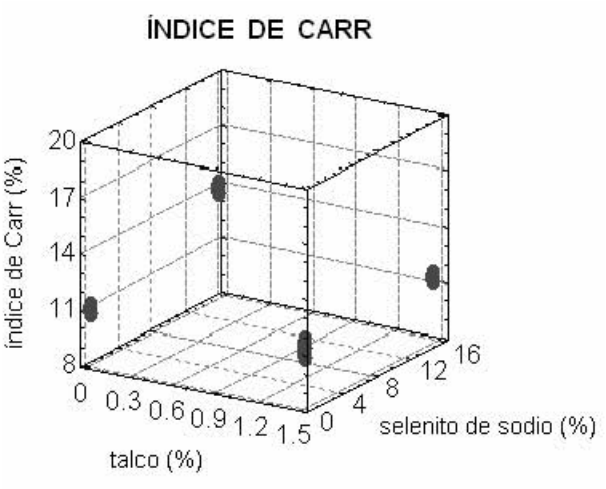
(e)



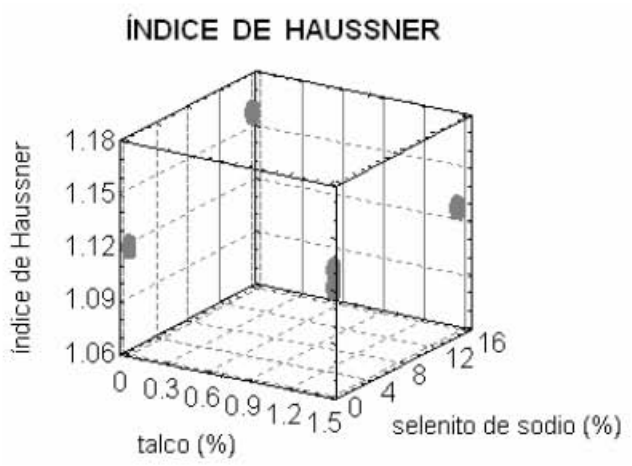
(f)



(g)



(h)



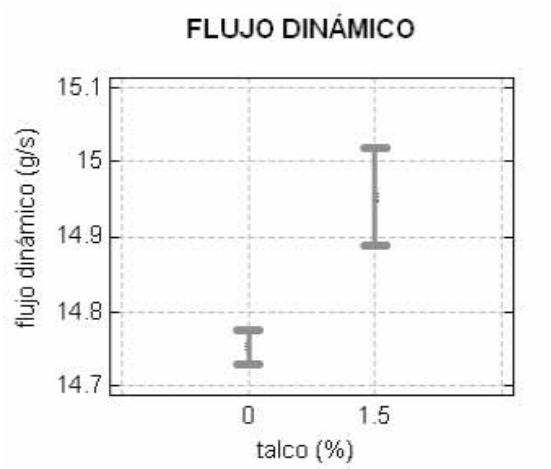
(i)

Los gráficos de cubos representados en la figura 21 muestran un análisis gráfico de la influencia que tiene la adición de talco y selenito de sodio para cada parámetro evaluado al granulado de 2.16 Kg. En (a) y (g) se aprecia claramente que entre los lotes que tienen selenito de sodio, la adición o ausencia de talco no repercute en el valor del ángulo de reposo y la humedad.

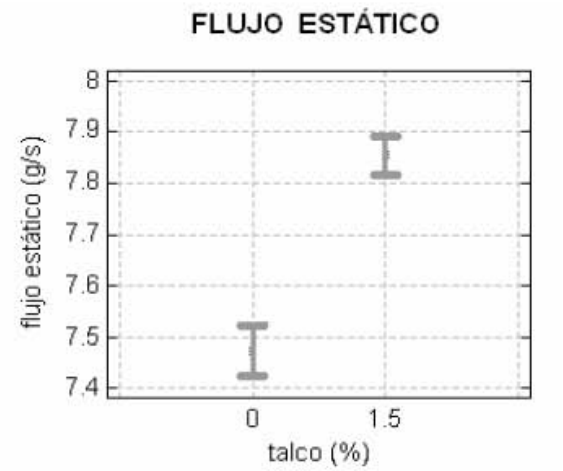
Por otro lado en los gráficos (b), (c), (d), (e), (f), (i), la adición de talco afecta el respectivo parámetro evaluado para los lotes que tienen el principio activo. Para comprobar tal afirmación se procedió a realizar un análisis de varianza entre los lotes con talco y sin talco a fin de evidenciar de manera estadística si existe o no diferencia entre dichos lotes. (Ver anexo 31)

En la figura 22 se aprecia que en ninguno de los parámetros (A), (B), (C), (D), (E), (F) no hay traslape de las medias, por lo cual existe diferencia significativa entre los lotes que contienen talco y los que no lo tienen en su formulación, en cuanto a velocidades de flujo, tamaño de partícula y cinética de consolidación se refiere.

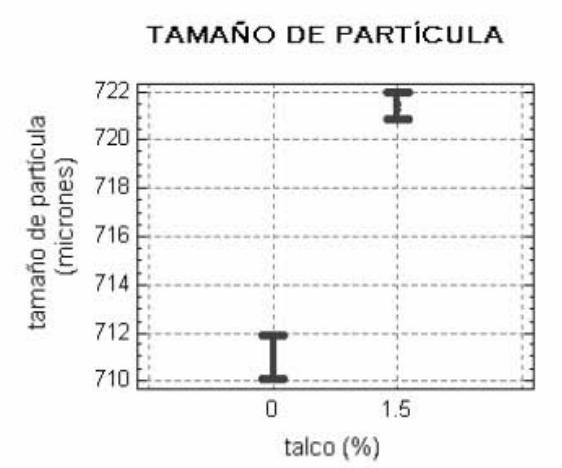
Figura 22 Medias de los parámetros que se ven afectados por la adición de talco en el granulado de los lotes de 2.16 kg con selenito de sodio



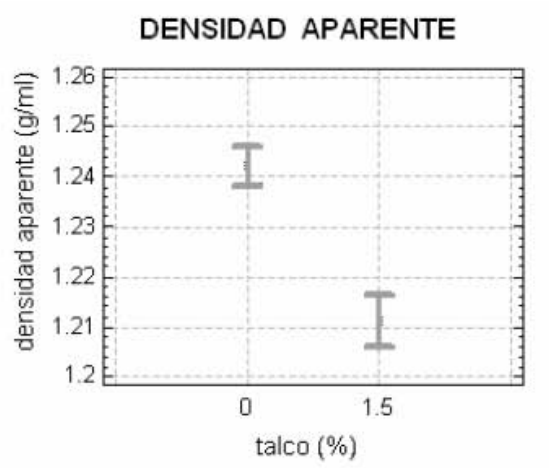
(A)



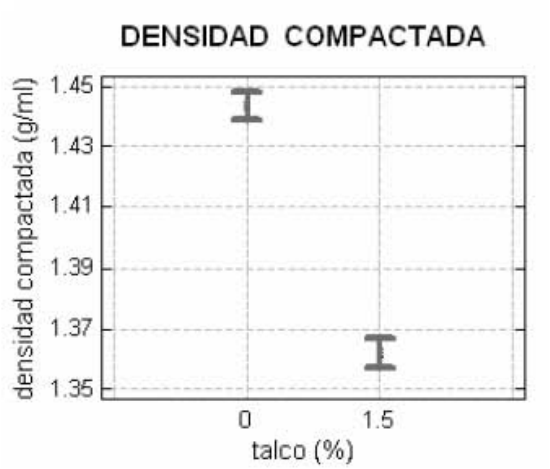
(B)



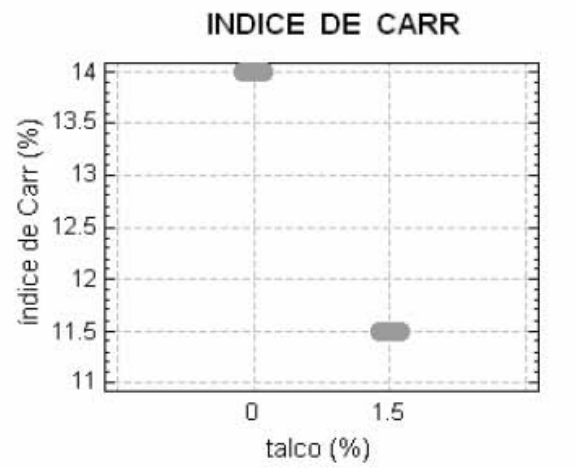
(C)



(D)

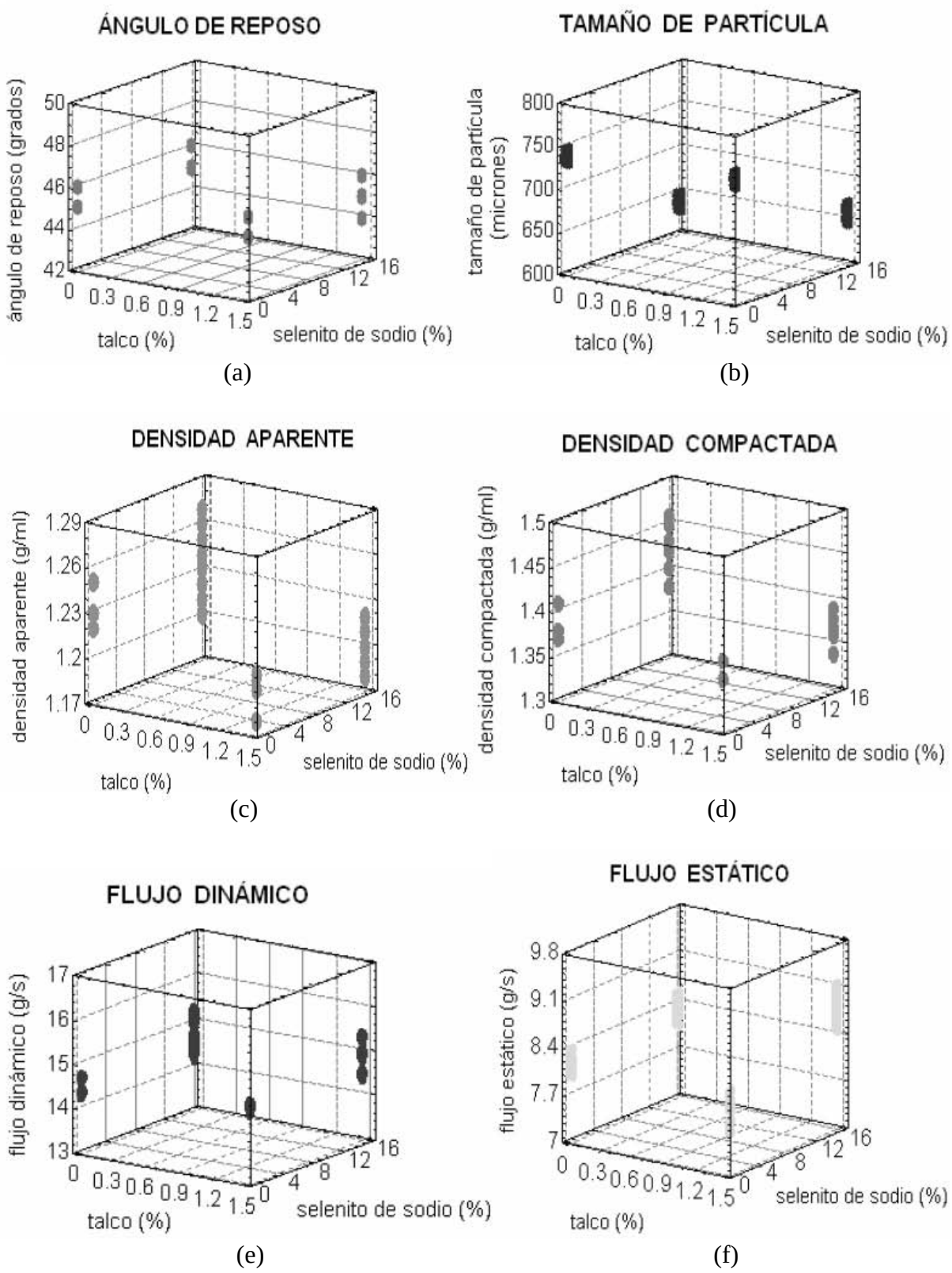


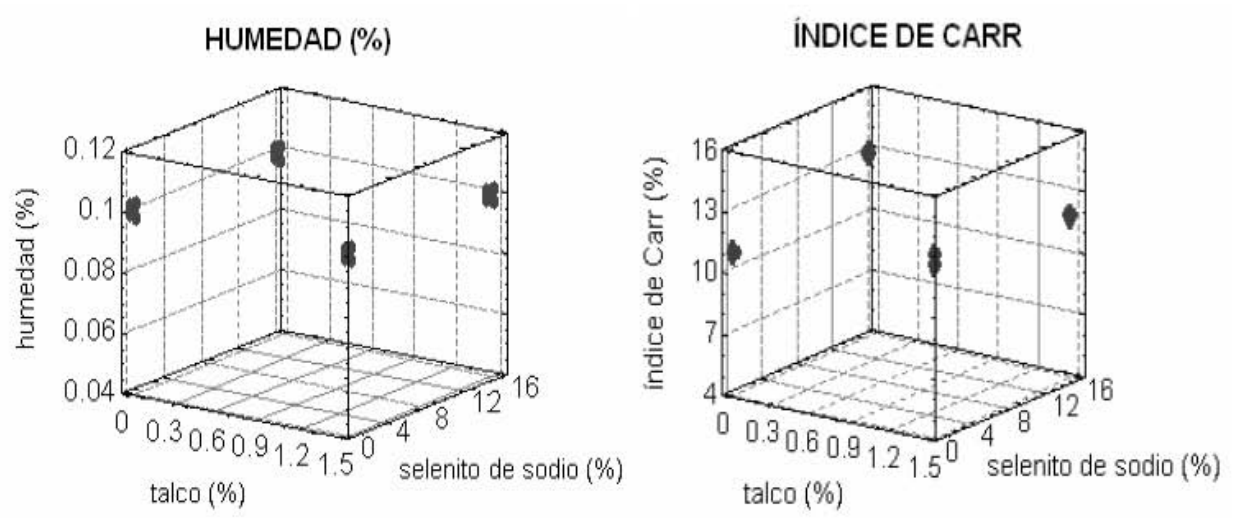
(E)



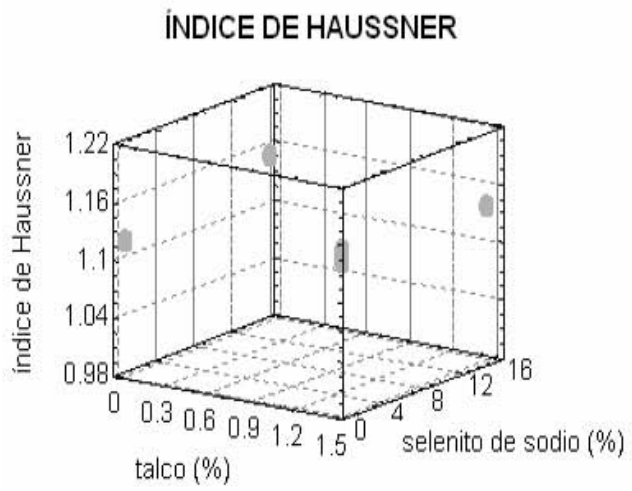
(F)

Figura 23 Efecto del porcentaje de talco y selenito de sodio sobre las características de calidad del granulado para lotes de 3.9 kg





(g) (h)

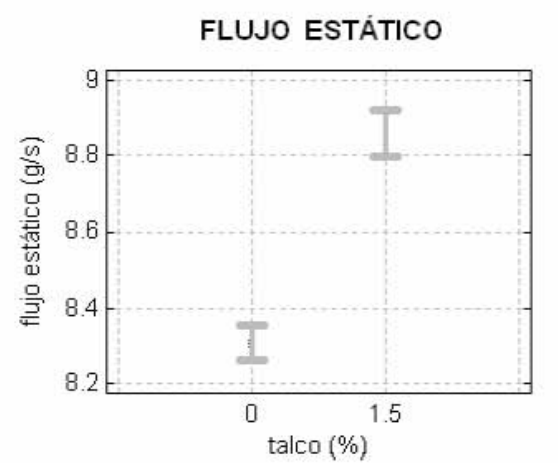


(i)

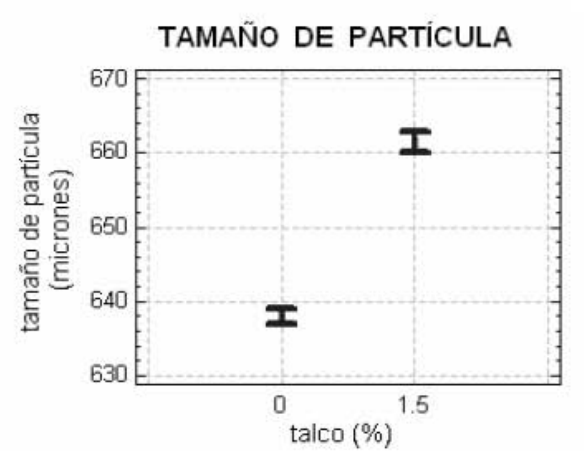
En los gráficos de cubos comprendidos en la figura 23, se observa que para (a), (e) y (g) el valor de las medias del respectivo parámetro no presenta diferencias entre los lotes que contienen selenito de sodio con talco y sin talco. Al aumentar el tamaño de lote (3.9 kg) se aprecia una tendencia parecida a la mostrada por los lotes de 2.16 kg con respecto a la adición de talco, donde la humedad y el ángulo de reposo no se ven afectados, sin embargo a medida que aumenta el tamaño de lote la velocidad de flujo dinámico tampoco se ve afectada por el antiadherente. En (b),(c),(d),(f),(h),(i) se observa una variación entre los lotes que contienen el principio activo con y sin talco. (ver anexo 32)

En la figura 24 en (A), (B), (C), (D), (E), (F) se ve como la media de los lotes con talco no se traslapa con la de los lotes sin talco, por lo tanto estadísticamente se dice que existe diferencia significativa entre ellos. Tanto en los lotes de 2.16 kg como en los lotes de 3.9 kg los parámetros que presentan diferencia significativa entre ellos son los mismos a excepción de la velocidad de flujo dinámico ya mencionado.

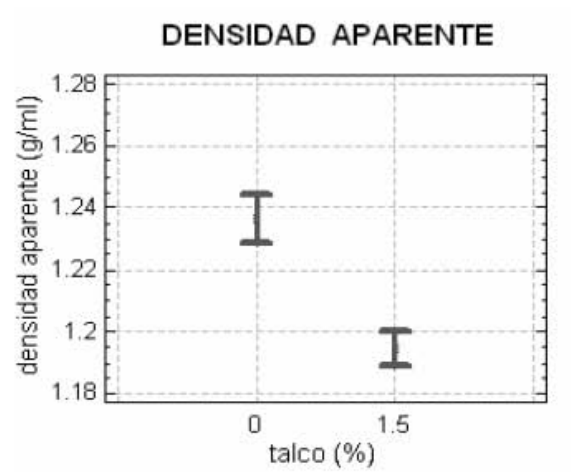
Figura 24 Medias de los parámetros que se ven afectados por la adición de talco en el granulado de los lotes de 3.9 kg con selenito de sodio



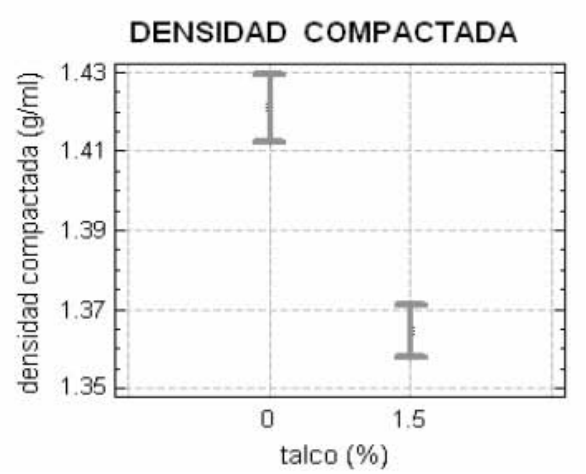
(A)



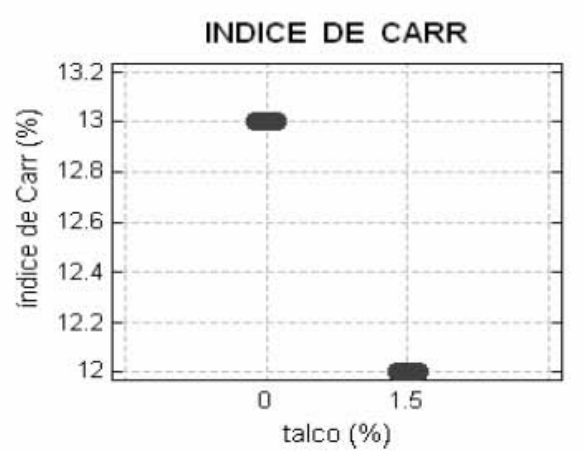
(B)



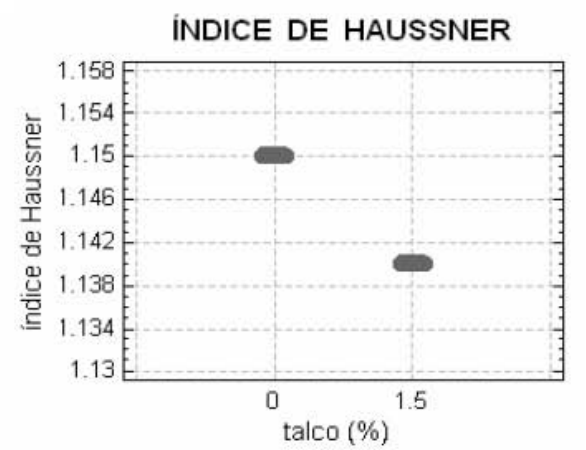
(C)



(D)

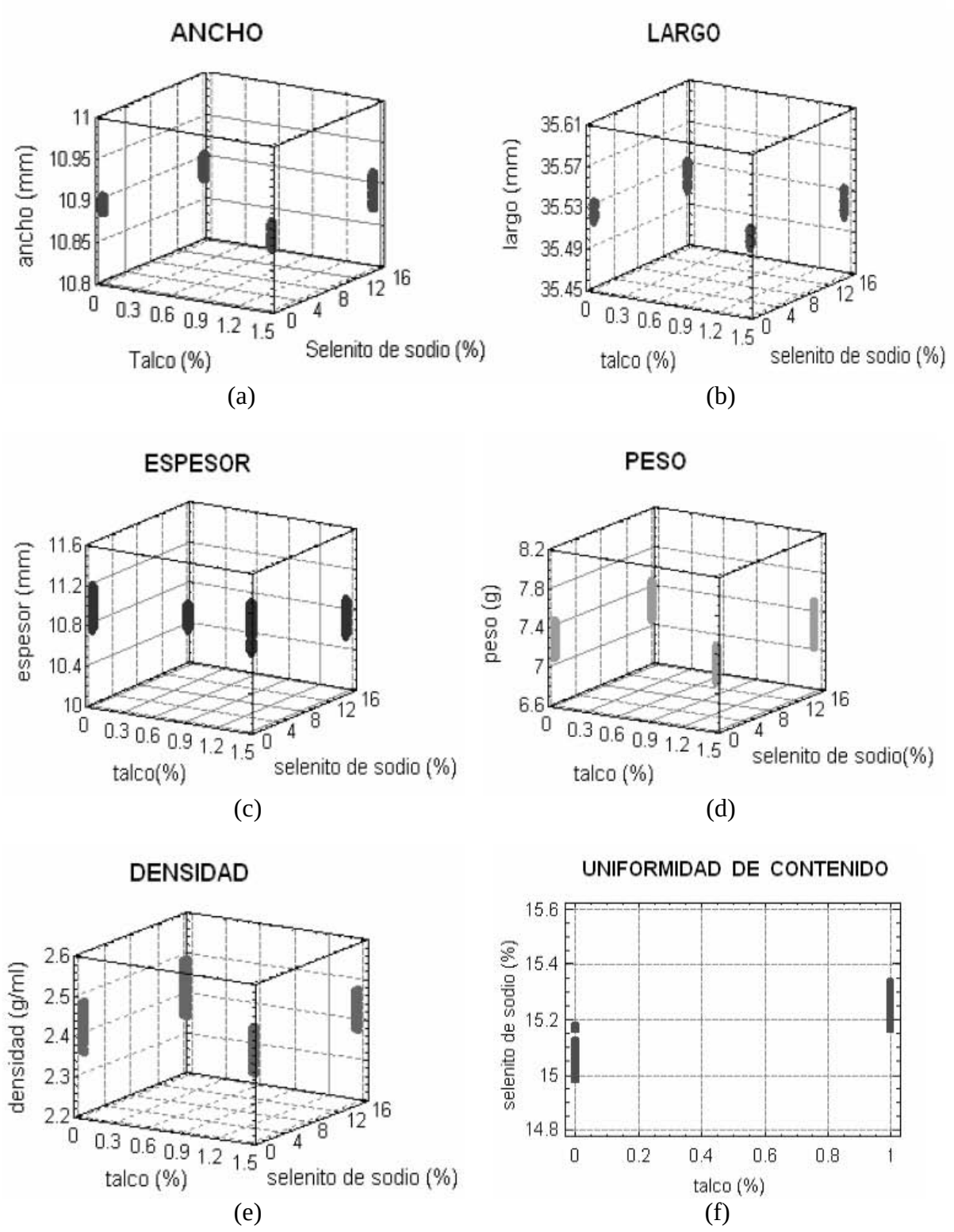


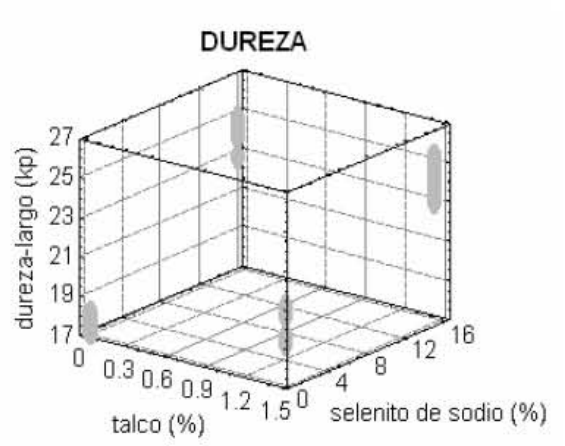
(E)



(F)

Figura 25 Efecto del talco y selenito de sodio sobre los bolos de 7.2g elaborados a partir del granulado de 2.16 kg



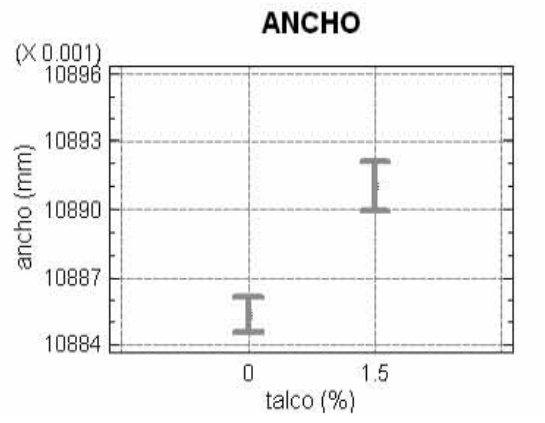


(g)

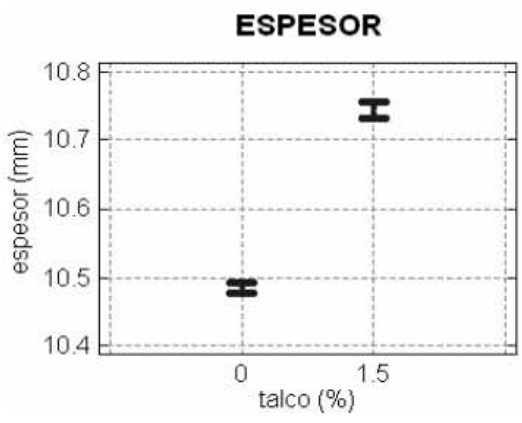
Los gráficos de cubos de la figura 25 muestran el comportamiento que presentaron las mediciones realizadas a los bolos de 7.2g elaborados a partir del granulado de 2.16 kg. De primera instancia se observa en (c) y (f) una variación entre los lotes que contienen selenito de sodio, lo cual indica que el espesor y la dureza son parámetros que se ven modificados por la adición del antiadherente. En (a), (b), (d), (e) y (g) no se observa ninguna variación entre los datos de los lotes que contienen principio activo con talco y sin talco.

Se realizó un análisis estadístico sólo de los lotes que contienen selenito de sodio, en la figura 26 se comprueba que existe una diferencia significativa en (A), (B) y (C) entre los bolos de 7.2g con talco y sin talco, en lo que respecta a ancho, espesor y uniformidad de contenido.(ver anexo 33)

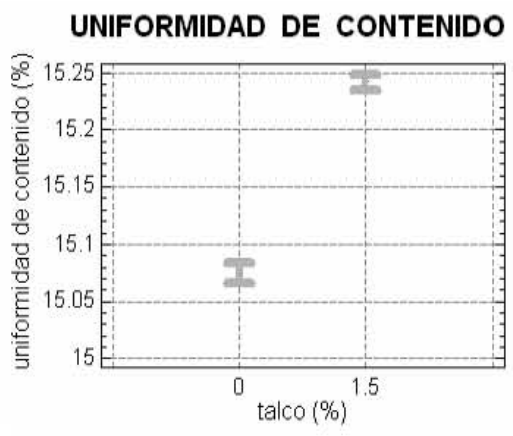
Figura 26 Medias de los parámetros que se ven afectados por la adición de talco en los bolos de 7.2g fabricados a partir de lotes de 2.16 kg con selenito de sodio



(A)

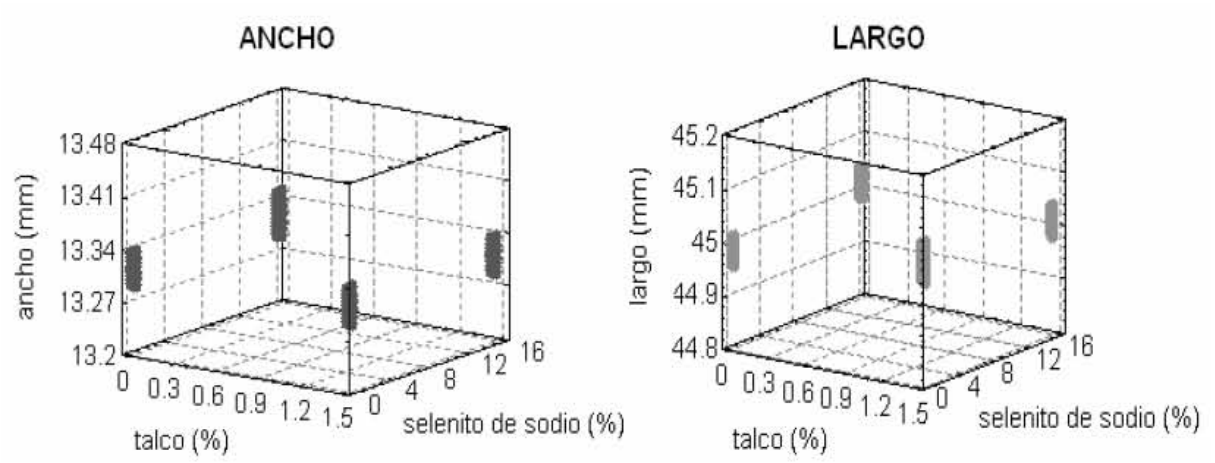


(B)



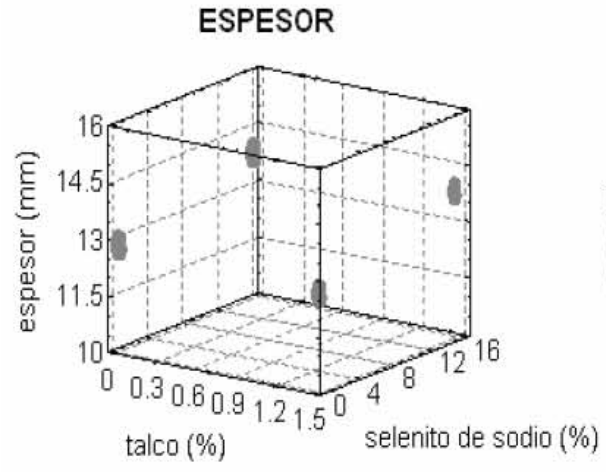
(C)

Figura 27 Efecto del talco y selenito de sodio sobre los bolos de 13g elaborados a partir del granulado de 3.9 kg

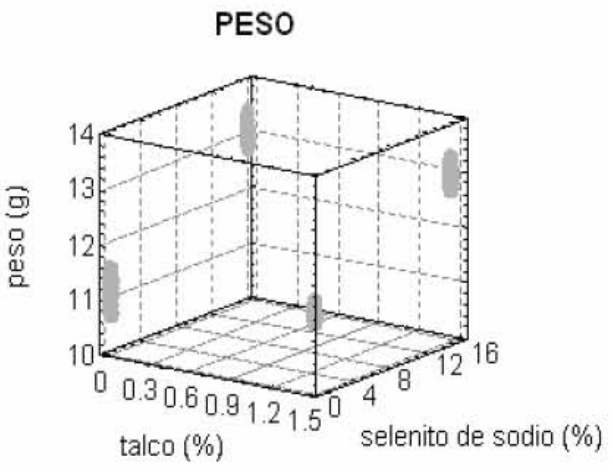


(a)

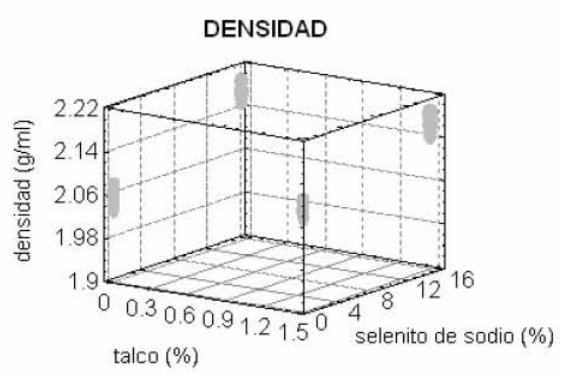
(b)



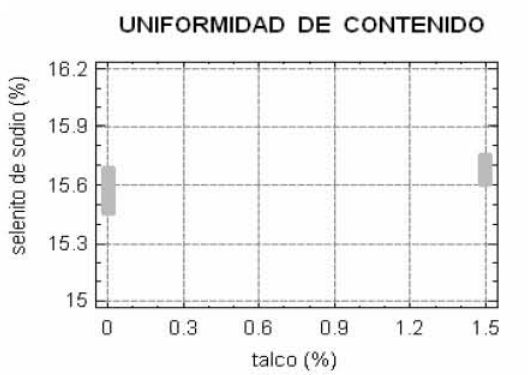
(c)



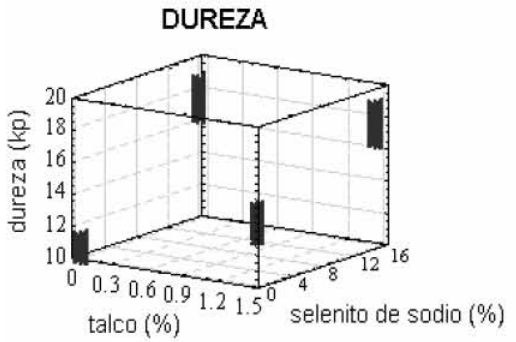
(d)



(e)



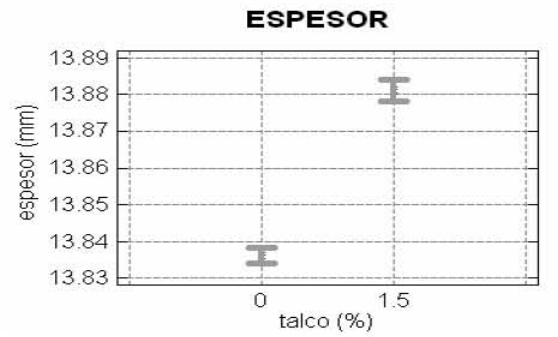
(f)



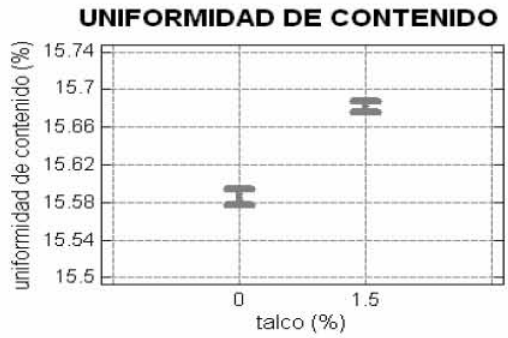
(g)

En la figura 27 se muestra en el cubo (c) y en (f) la variación entre los bolos de 13g que contienen selenito de sodio. Los lotes placebos al compararlos con los lotes de selenito de sodio muestran un valor menor para cada uno de los parámetros evaluados excepto en el largo y ancho, por lo que la adición del principio activo sí modifica las propiedades de los bolos. Para (a), (b), (d) , (e) y (g) no se presentó ninguna variación entre los lotes con activo-talco y activo-sin talco. En la figura 28 en los gráficos de comparación de medias muestran que sólo existe una diferencia significativa del espesor (A) y la uniformidad de contenido (B) entre los bolos de 13g con talco y sin talco. (ver anexo 34)

Figura 28 M**edias de los parámetros que se ven afectados por la adición de talco en los bolos de 13g fabricados a partir de lotes de 3.9 kg con selenito de sodio**



(A)



(B)

5.2.1 Análisis de las propiedades reológicas para los diferentes granulados

5.2.1.1 Humedad:

Puede notarse que en todos los lotes la humedad es de 0.10 %, lo cual indica que es un parámetro que se mantiene constante a las condiciones de fabricación establecidas. No se modifica por la adición de talco en la formulación ni es un factor que influye al momento de comprimir el granulado en la tableteadora Korsch. En los lotes placebo, el valor no cambia por lo cual se determina que la ausencia del principio activo no modifica el porcentaje de humedad.

5.2.1.2 Ángulo de reposo:

El valor de este parámetro tiene una variación mínima entre los lotes con principio activo, siendo mayor en los lotes de 3.9 kg en comparación con los lotes de 2.16 kg

Tabla 28.- Niveles de clasificación para el ángulo de reposo (Swarbrick,1997, tomo VI)

Eficiencia	Ángulo de reposo (grados)
Excelente	25 – 30
Bueno	31 – 35
Regular	36 – 40
Aceptable	41 – 45
Pobre	46 – 55
Muy pobre	56 – 65
Demasiado pobre	66 – 90

El valor del ángulo de reposo hace referencia a que tan bueno es el flujo de un granulado.

De acuerdo a la tabla 28 todos los lotes fabricados presentan un ángulo de reposo que es considerado como aceptable. En los lotes en los que su formulación contiene talco, el ángulo de reposo es menor y por tanto la velocidad de flujo es mejor debido a que su acción lubricante y antiadherente disminuye la cohesión y el rozamiento entre las partículas del granulado.(Ver tabla 26)

5.2.1.3 Velocidad de flujo estático

En los lotes de 2.16 kg fabricados con la adición de talco y selenito de sodio en su formulación se nota un incremento en el valor de velocidad de flujo estático en comparación con los lotes que no contienen este excipiente. Misma situación ocurrió con los lotes de 3.9 kg. El talco genera un recubrimiento sobre la superficie de las partículas, disminuyendo la rugosidad de éstas así como la fricción, permitiendo así un mayor paso de granulado por unidad de tiempo.

No hubo variación entre los lotes elaborados a las mismas condiciones, entre los lotes placebo de 2.16 kg con respecto a los lotes con selenito de sodio el valor del ángulo de reposo tiende a incrementar, lo mismo ocurre entre los lotes de 3.19 kg; lo que indica que la presencia de las partículas de activo generan que el granulado tenga un menor flujo.

5.2.1.4 Velocidad de Flujo Dinámico

El comportamiento para este parámetro es similar al de la velocidad de flujo estático entre lotes (2.16 kg con talco y sin talco, y entre lotes de 3.19 kg con talco y sin talco), con selenito de sodio, de igual manera el valor incrementa en los lotes que contienen talco en su formulación, aunque comparando los valores entre ambas velocidades la dinámica se ve aumentada a casi el doble de valor que la estática. Esto se considera normal debido a que el Flujómetro Erweka GDT genera vibración al momento de pasar el granulado por él, reduciendo así aun más la adherencia en el embudo del equipo. Por otra parte para la prueba estática, el diámetro del orificio por el que pasa el granulado difiere en tamaño, así como es importante considerar la distancia a la cual se coloca el embudo de acero inoxidable en el equipo Flodex Hanson.

La velocidad de flujo dinámico para los dos lotes placebo sigue la misma tendencia, presentando valores menores en comparación con los lotes que contienen selenito de sodio.

5.2.1.5 Cinética de consolidación

La cinética de consolidación proporciona datos importantes acerca del comportamiento que tiene un granulado, en relación al número de asentamientos se puede tener una idea de la rapidez con la cual la formulación elimina el aire interparticular. Parámetros como la densidad aparente, densidad compactada, índice de Carr e índice de Haussner pueden calcularse a partir de la cinética de consolidación, la cual para todos los granulados fabricados se realizó hasta los 500 asentamientos. El reacomodo de las partículas en el granulado durante el golpeteo depende de características que tienen éstas como forma, rugosidad y tamaño, durante el proceso de fabricación todos los lotes fueron tamizados con una malla No. 16 y comienzan a tener un volumen constante a los 400 asentamientos.

5.2.1.6 Densidad aparente

Los datos de la tabla 26 muestran que la adición de talco disminuye el valor de la densidad aparente en el granulado, indicándose así que reduce los espacios interparticulares en relación con los lotes que no lo contienen en su formulación, tanto entre lotes de 2.16 kg como en los lotes de 3.9 kg. Los lotes placebos fabricados tienen la misma tendencia, demostrando que la matriz utilizada a las mismas condiciones de fabricación tiene el mismo comportamiento en presencia o ausencia de selenito de sodio.

5.2.1.7 Densidad compactada

Como era de esperarse su valor es mucho mayor que la densidad aparente, los valores entre los lotes con selenito de sodio siguen siendo menores para los lotes que contienen talco en comparación de los que no tienen talco de 2.16 kg y 3.9 kg. El aire decrementa la capacidad de las partículas de unirse, la adición de un segundo lubricante repercute al momento de consolidarse el volumen del granulado generando un mejor reacomodo entre las partículas y una disminución de aire interparticular a comparación de los lotes sin talco. La misma situación se presenta entre los lotes placebos de los dos distintos tamaños de lotes.

5.2.1.8 Índice de Carr

Tabla 29.- Niveles de clasificación para el índice de Carr (Swarbrick,1997, tomo VI)

Eficiencia	Indice de Carr (% de compresibilidad)
Excelente	5 – 10
Bueno	11 – 15
Regular	16 – 20
Aceptable	21 – 25
Pobre	26 – 30
Muy pobre	31 – 37
Demasiado pobre	> 38

Establece una relación entre la densidad aparente y la compactada, dando una estimación de que tan compresible puede ser un granulado. El índice de Carr calculado experimentalmente para todas las formulaciones se encuentra en un intervalo de 11-14, el cual es considerado como bueno de acuerdo con la tabla 29. La compresibilidad indica que tan bueno puede ser el flujo del granulado, entre menos se compacte, mejor flujo tendrá. Experimentalmente puede notarse que los lotes con talco de selenito de sodio de 2.16 kg y 3.9 kg presentaron mejor velocidad de flujo estático y dinámico y un Índice de Carr más bajo en comparación con los respectivos lotes sin talco.

El valor del índice de Carr para los lotes placebos también disminuye con la adición de talco, pero sigue estando dentro del intervalo que se considera como bueno.

5.2.1.9 Índice de Haussner

Expresa la relación existente de la densidad aparente entre la densidad compactada, los lotes de selenito de sodio y placebo que contienen talco presentan los valores menores de éste parámetro. Entre más bajo sea este valor indica que el granulado tiene un mejor flujo, este índice se reafirma con los valores de velocidad de flujo y de compresibilidad anteriormente analizados.

5.2.1.10 Distribución del tamaño de partícula.

Como se mencionó durante el proceso de fabricación el granulado que se obtuvo fue tamizado con malla No. 16, el selenito de sodio, debido a su conformación, también fue tamizado con el mismo número de malla antes de ser incorporado al proceso de fabricación. Los tamices utilizados para el análisis de cada uno de los granulados fueron el No. 14, 16, 18, 30, 40, 60 y 100, quedando la mayor parte de partículas en la malla No. 30

El tamaño y la distribución del tamaño de partícula tienen considerables efectos sobre las propiedades de flujo de los granulados. El tamaño de partícula es mayor en los lotes con selenito de sodio y talco en comparación con los lotes que no lo contienen, esto puede relacionarse a la velocidad de flujo, donde al haber un mayor tamaño de partícula se esperaría un ángulo de reposo menor y una velocidad de flujo mayor en comparación a los lotes sin el antiadherente.

5.2.2 Análisis de las evaluaciones de los bolos de 7.2g y 13g fabricados

5.2.2.1 Dimensiones

En cuanto al largo y ancho de los bolos fabricados a 7.2g con selenito de sodio con talco y sin talco se tiene una diferencia mínima entre ellos, debido a que se utilizaron los mismos punzones para todos los lotes de este tamaño. Para todos los bolos de 13g fabricados se ocuparon punzones más grandes, tampoco entre estos lotes se obtuvieron variaciones significativas. En lo que respecta al espesor, se ve incrementado su valor al agregar talco en la formulación tanto para los bolos de 7.2g como para los de 13g , lo que indica que a mayor número de excipientes en la formulación y manteniendo una fuerza de compresión constante, mayor será el espesor del bolo. Cabe mencionar que el espesor del bolo también depende del llenado de la matriz al momento de compactar (velocidad de flujo), de la porosidad del granulado, del tamaño de partícula y distribución del tamaño de partícula.

5.2.2.2 Peso

Al pesar los bolos de 7.2g con selenito de sodio de los diferentes lotes no se obtuvo una diferencia significativa entre los que contienen talco y los que no lo tienen. Al analizar las mediciones individuales de peso de los bolos de un mismo lote su masa es variable pero no mayor a un $\pm$ 5% del peso de referencia. En los bolos de 13g tampoco hubo variación significativa entre los lotes o entre los datos de un mismo lote.

5.2.2.3 Apariencia

Los bolos de 7.2g fabricados presentan una tonalidad grisácea obscura uniforme por el hierro que contienen, de aspecto muy ceroso; siendo un poco más claros los que contienen talco. Con respecto a los bolos placebo, no se tiene alguna diferencia notoria con los bolos que contienen selenito de sodio. Los bolos de 13g son de aspecto grisáceo claro y ceroso (menor en comparación con los de 7.2g) la superficie se ve un poco moteada y porosa, siendo más claros los que contienen talco. Al igual que en los bolos más pequeños, los bolos placebo de 13g no presentaron diferencia alguna con los que tienen el principio activo. Se observó que al momento de comprimir el granulado, entre menor sea el tamaño del bolo la apariencia es mejor debido a la fuerza de compactación. (Ver figura 18 y 19).

5.2.2.4 Densidad

La densidad del bolo de 13g sin talco y con selenito de sodio fue menor en comparación con los bolos que contienen talco en su formulación, a pesar de ello no hay una diferencia significativa entre ambos lotes. Lo mismo ocurrió entre los lotes de 7.2g y los bolos placebo de ambos tamaños. Este parámetro al igual que el peso, largo y ancho del bolo no se vió modificado significativamente por la adición de talco.

5.2.2.5 Dureza

El valor de dureza para los bolos de 7.2g fue medido a lo largo y ancho del bolo, a lo ancho sobrepasa la lectura máxima del durómetro, por lo que fue reportada como superior a los 35 kilopounds, la comparación se realizó entre la dureza medida a lo largo siendo mayor en los bolos de selenito de sodio con talco, por tanto la adición del antiadherente incrementa mínimamente el valor de dureza. En los bolos placebo, la dureza fue mucho menor, lo cual genera que el comprimido se rompa fácilmente, lo que significa que la ausencia de selenito de sodio disminuye en gran proporción la resistencia a la ruptura del bolo.

Para los bolos de 13g con selenito de sodio la dureza a lo ancho tuvo un valor menor a los 35 kp, siendo en promedio de 31 kp para los bolos con talco y de 29 kp para los bolos sin talco. La dureza a lo largo tuvo el mismo comportamiento que en los bolos de 7.2g siendo mayor en la formulación con talco. En los bolos placebo, al igual que en los de 7.2g, la dureza disminuyó, siendo el comprimido frágil.

Para efecto de tratamiento de datos y comparación entre los bolos de 7.2g y de 13g sólo se tomó en consideración el valor de la dureza a lo largo, siendo ésta mayor en los bolos de 7.2g y menor en los de 13g. El valor de dureza dependió en parte del ajuste realizado a la tableteadora automática Korsch, la cual se programó para trabajar en una escala del No. 22 de dureza (a dos vueltas).

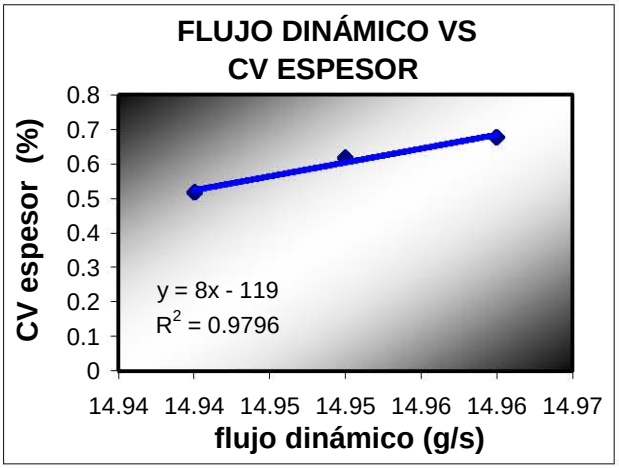
5.2.2.6 Uniformidad de Contenido

La cantidad de selenio contenida en los bolos de 7.2g y de 13g con talco fue mayor que en los respectivos bolos sin talco, las condiciones a las cuales se fabricó cada lote fueron estandarizadas, tales como temperatura de fusión del aglutinante, así como tiempo y velocidad de mezclado; es importante señalar que el talco no genera ningún tipo de respuesta al momento de cuantificar selenio por absorción atómica en las muestras, sin embargo la diferencia del porcentaje de recobro del selenio se debió a que en la formulación con talco, éste genera un recubrimiento más, en las partículas de los demás componentes, que al momento de romper físicamente por trituración, facilita la salida del activo y su mejor incorporación al medio de solución. Ninguno de los bolos placebo generó respuesta al momento de ser leídas las muestras.

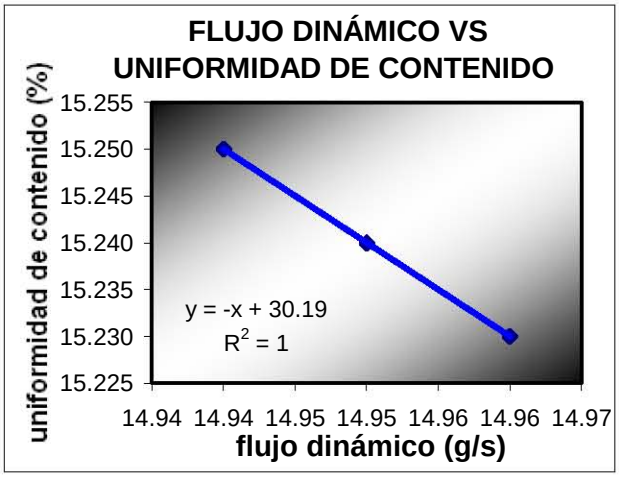
5.2.3 Correlación granulado-bolo

Los parámetros analizados al granulado de 2.16 kg y al bolo de 7.2g fabricado a partir de él, presentaron diferencias significativas al compararse sin y con talco, la formulación con talco presentó mejor desempeño evitando la adhesión del granulado a la matriz de los punzones al momento de tabletear. Los bolos con talco presentaron mayor dureza. Para el caso del granulado de 3.9 kg y los bolos de 13g el talco ayudó a mejorar las propiedades y características de ambos. El estudio de correlación entre el granulado y el bolo sólo se efectuó para la formulación de interés, es decir, la que contiene talco; con la finalidad de poder establecer pruebas control durante el proceso de fabricación que garanticen la calidad de la forma farmacéutica.

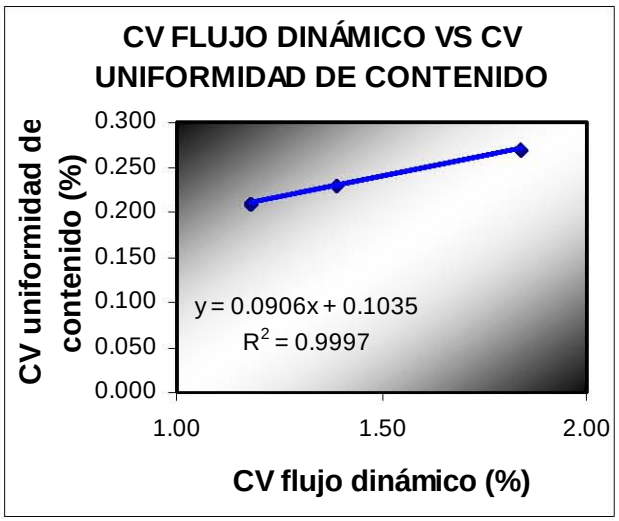
Figura 29 Correlación entre el granulado de 2.16 kg y el bolo de 7.2g



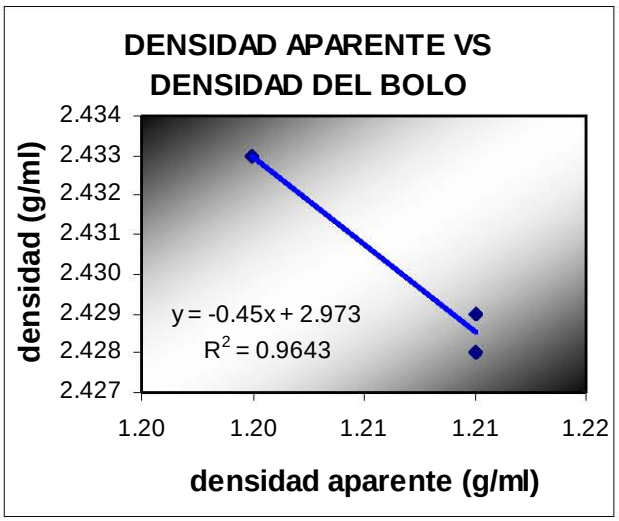
(1)



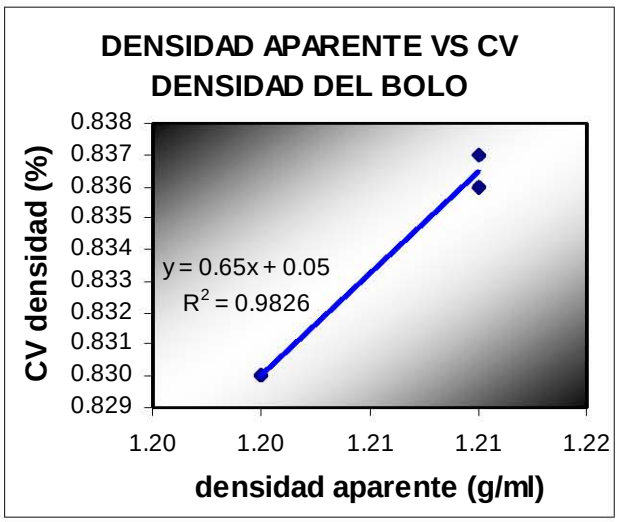
(2)



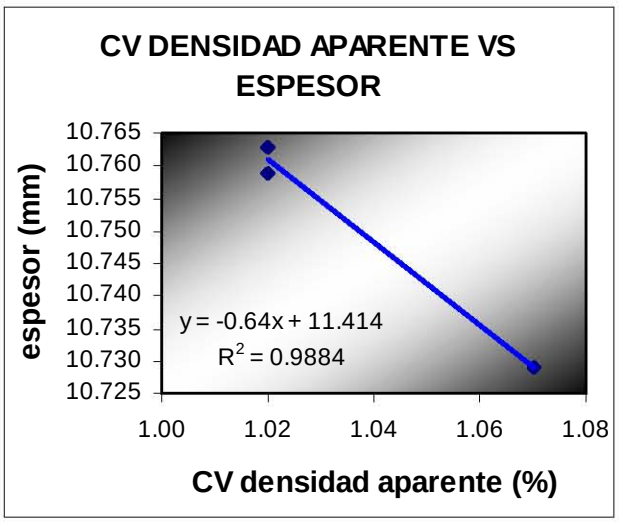
(3)



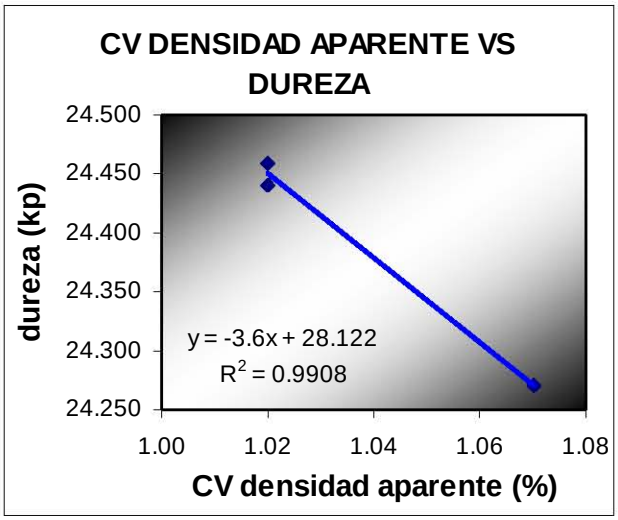
(4)



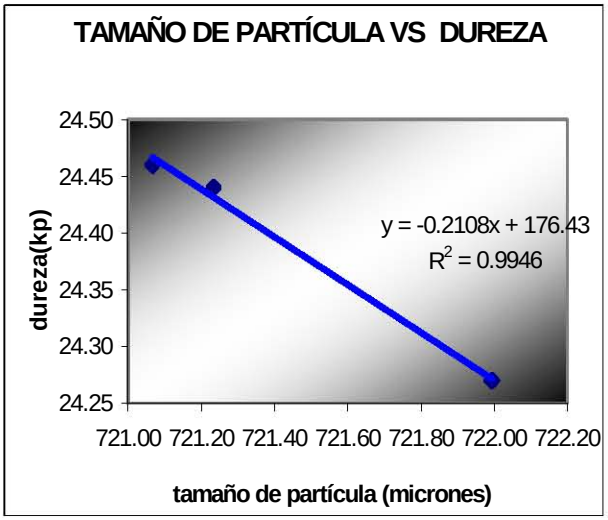
(5)



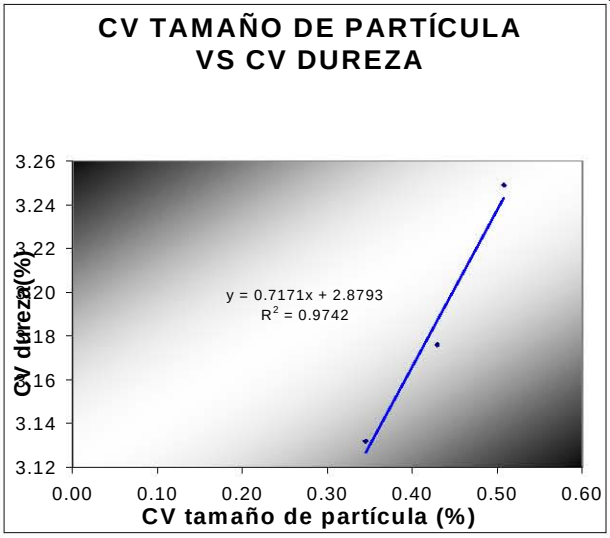
(6)



(7)



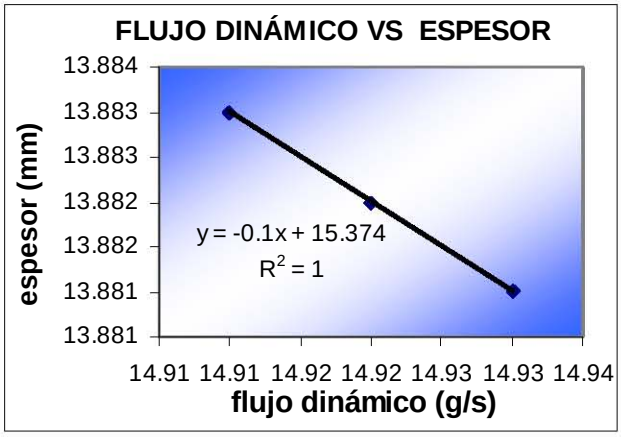
(8)



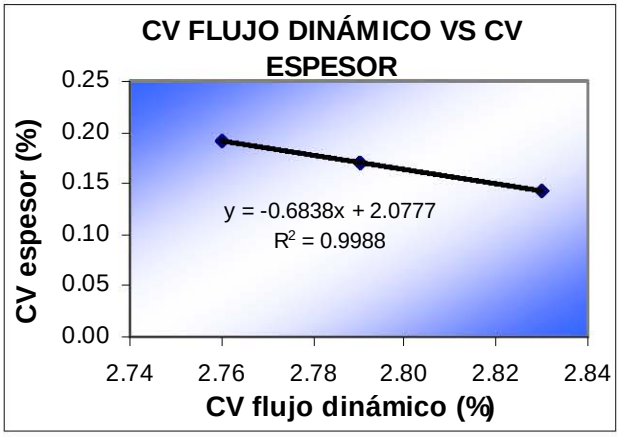
(9)

En la figura 29 se aprecia la fuerte relación que existe de la velocidad de flujo dinámico (1,2 y 3) y de la densidad aparente (4, 5 y 6) con las propiedades de los bolos de 7.2g. Como prueba de control principal al granulado para bolos de selenito de sodio se tiene que realizar la medición del flujo dinámico, en (2) se observa que la velocidad de flujo dinámico es inversamente proporcional a la uniformidad de contenido. Otras pruebas que ayudarán a tener la confianza de que el bolo tendrá las características deseadas son: la densidad aparente, la humedad (aunque en la figura 29 no se tiene algún gráfico que involucre la humedad, es una prueba que siempre debe de efectuarse al granulado para tener la certeza de que no sea mayor a 0.2% para este caso y pueda generar problemas al momento de comprimir) y como opcional la distribución del tamaño de partícula. En (1), (3) ,(5) y (9) la relación es directamente proporcional, mientras que en (2), (4), (6), (7) y (8) es inversamente proporcional. Se tomó en consideración los coeficientes de variación (CV) de cada parámetro, ya que es importante destacar que la dispersión de los datos del granulado también influye sobre el valor medio o la dispersión de los valores de los bolos.

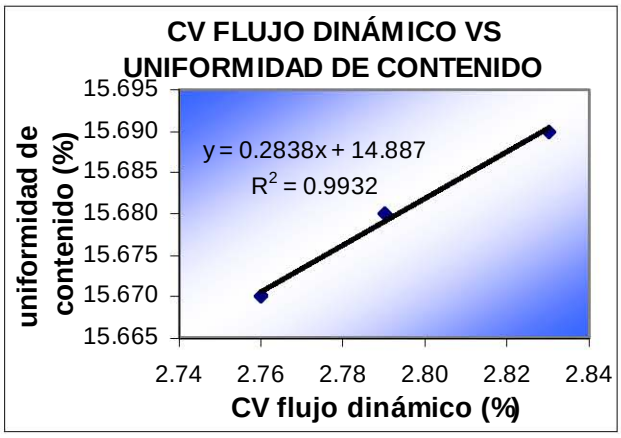
Figura 30 Correlación entre el granulado de 3.9 kg y el bolo de 13g



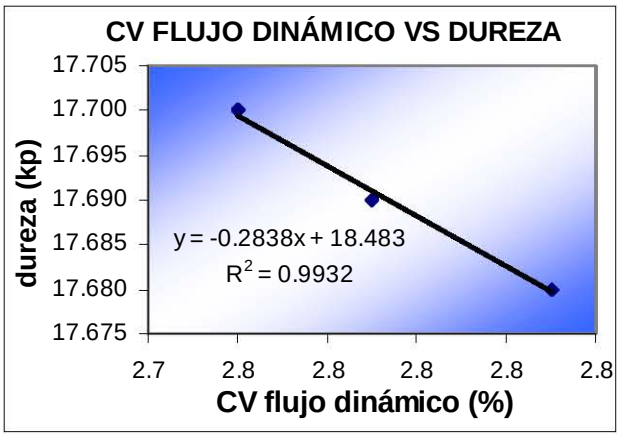
(1)



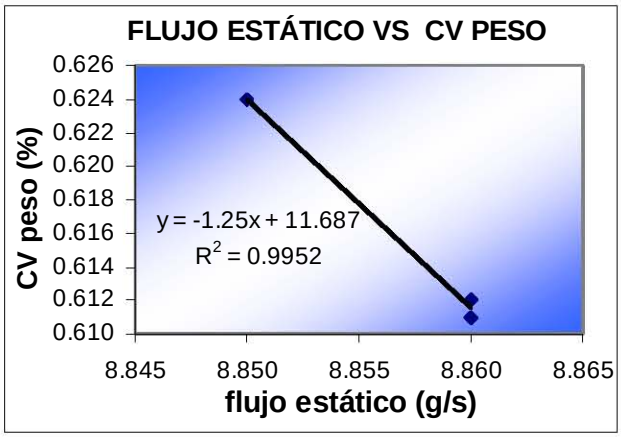
(2)



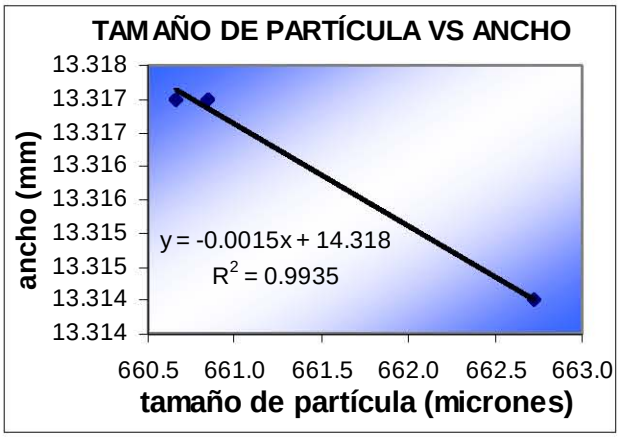
(3)



(4)



(5)



(6)

En la figura 30 se observa la relación que tiene el flujo dinámico (1,2,3,4) y estático (5) con las propiedades del bolo de 13g. Las pruebas control serán por tanto, la velocidad de flujo dinámico, la velocidad de flujo estático y la humedad (por lo ya indicado en la correlación anterior). Tomándose como opcional la prueba de distribución del tamaño de partícula.

Para seleccionar las pruebas control de ambas correlaciones obtenidas se toma en consideración el coeficiente de determinación (r^2), la rapidez, así como la cantidad de granulado a utilizar para efectuar tal prueba. En (1) puede notarse que la velocidad de flujo dinámico es inversamente proporcional al espesor del bolo, es decir a mayor velocidad de flujo, menor espesor para bolos de selenito de sodio con talco. En (2), (4), (5) y (6) la relación sigue siendo inversamente proporcional.

En (3) la relación es directamente proporcional, es decir, a medida que es mayor el CV de la velocidad de flujo dinámico, la uniformidad de contenido es mayor. La prueba de distribución del tamaño de partícula es considerada como opcional debido a que requiere mayor tiempo y cantidad de granulado para realizarla.

5.2.4 Cartas control y capacidad del proceso de fabricación

Las cartas control son una herramienta estadística importante utilizada en el control de procesos, propiamente es un gráfico de mediciones realizadas durante el funcionamiento de un proceso continuo que permite controlarlo o detectar el punto en el que está fuera de control. Para el proceso de fabricación de bolos de selenito de sodio con talco las cartas control fueron elaboradas con un rango de $\mu - 3\sigma$ a $\mu + 3\sigma$ y un nivel de confianza al 99.75%

La capacidad del proceso es la medida de la reproducibilidad intrínseca del producto resultante de un proceso. El índice de capacidad del proceso (ICP) es el cálculo que determina la habilidad del proceso de cumplir con las especificaciones. En la tabla 30 se muestran los intervalos de valores del ICP así como su respectiva interpretación.

Tabla 30.- Valores del índice de capacidad del proceso (ICP) en relación a la habilidad para cumplir con las especificaciones

ICP	Clase de proceso	Decisión
ICP>1.33	1	Más que adecuado, incluso puede exigirse más en términos de su capacidad.
1<ICP<1.33	2	Adecuado para lo que fue diseñado. Requiere control estrecho si se acerca al valor de 1
0.67<ICP<1	3	No es adecuado para cumplir con el diseño inicial.
ICP<0.67	4	No es adecuado para cumplir con el diseño inicial.

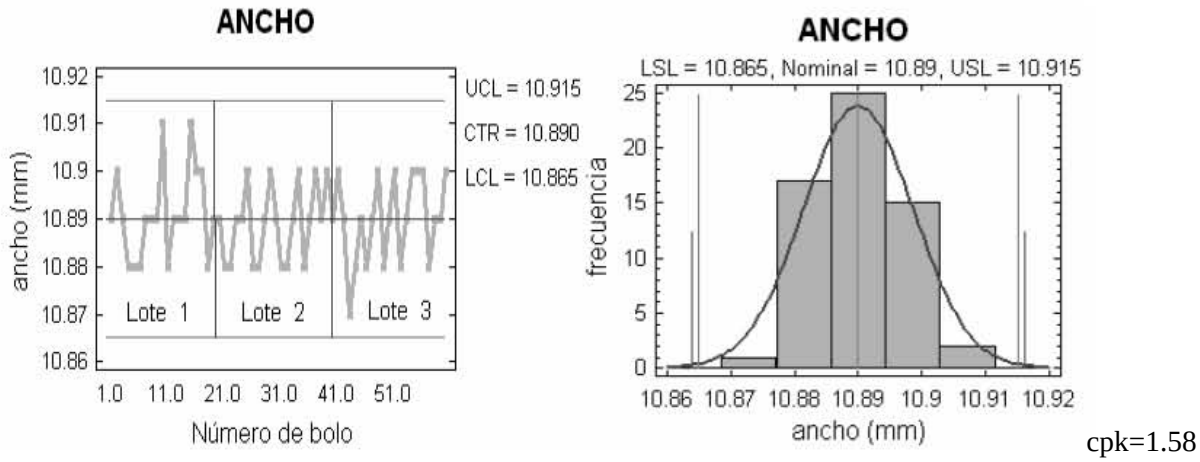
En los gráficos de capacidad de proceso situados del lado derecho, se observa el histograma de frecuencias generado respectivamente por cada uno de los parámetros.

En la figura 31 y 32 se muestran las cartas control de los bolos de 7.2g y de 13g con selenito de sodio y talco, respectivamente; del lado izquierdo se visualiza la carta control de los lotes para cada uno de los parámetros evaluados a los bolos, mientras que del lado derecho se observan los gráficos de capacidad de proceso, los cuales nos indican que tanto se ajustan los datos obtenidos a una distribución normal.

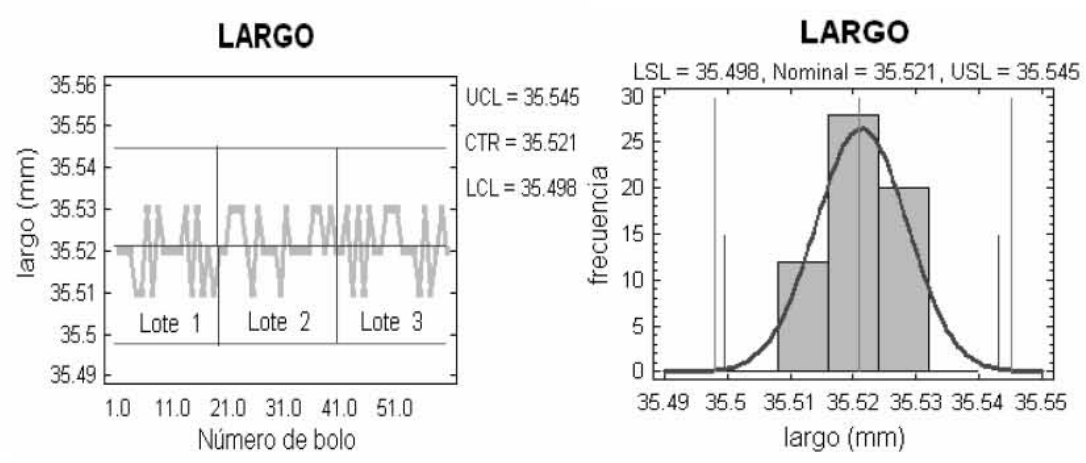
En la figura 31 para (A),(B),(C),(D),(E),(F) y (G) el proceso se encuentra bajo control, ya que en todos los gráficos se tiene un comportamiento aleatorio de los datos que se encuentran dentro de los límites de control marcados en el mismo gráfico. Para (a),(b),(c),(d),(e),(f) y (g) se comprueba de manera gráfica (por medio del histograma de frecuencias) y estadística, que los datos siguen una distribución normal y que el proceso de fabricación es más que adecuado teniendo un cpk > 1.5 y una clase del proceso = 1 (Ver tabla 30)

Por lo tanto, el proceso de fabricación de bolos de 7.2g y 13g presenta un nivel óptimo el cual permitirá obtener los comprimidos con las características deseadas de forma reproducible al utilizar la formulación de selenito de sodio con talco.

Figura 31 Cartas control y capacidad del proceso para los distintos parámetros evaluados a los bolos de 7.2g

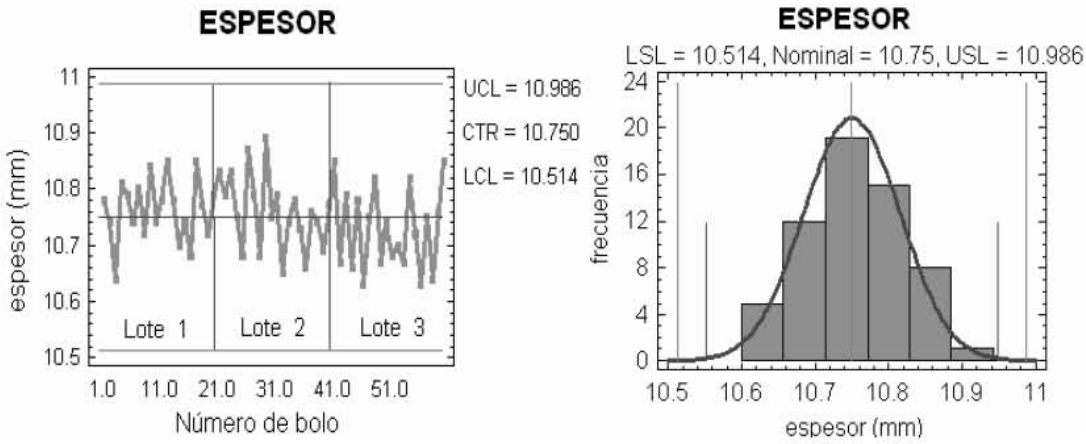


(A) (a)



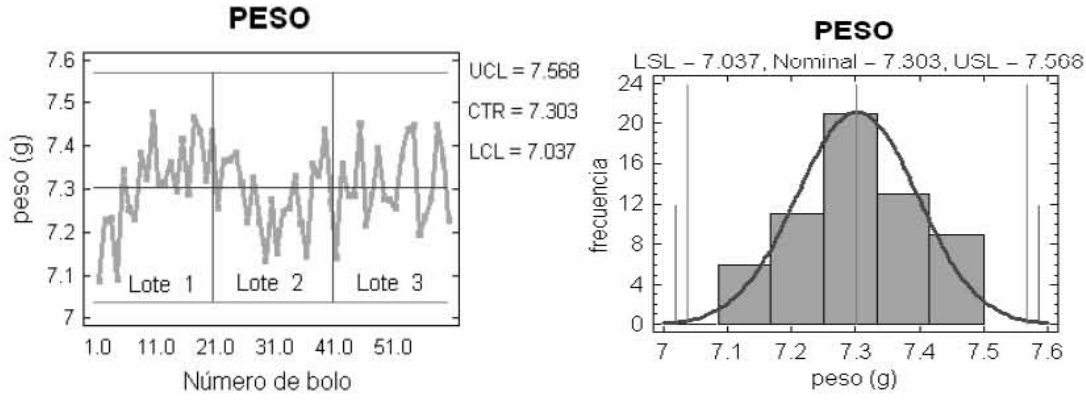
cpk=1.56

(B) (b)



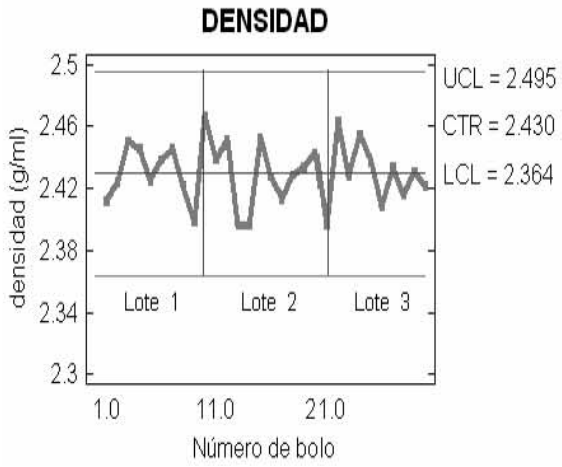
cpk=1.52

(C) (c)

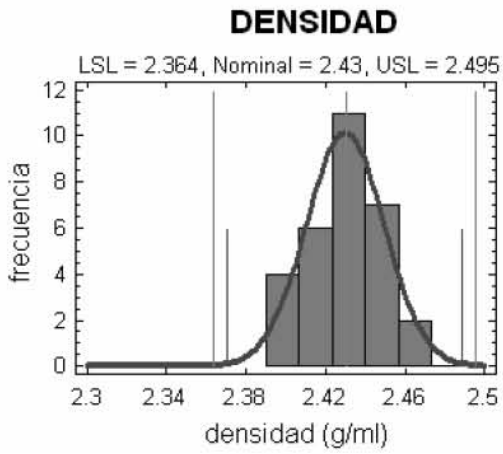


cpk=1.50

(D) (d)



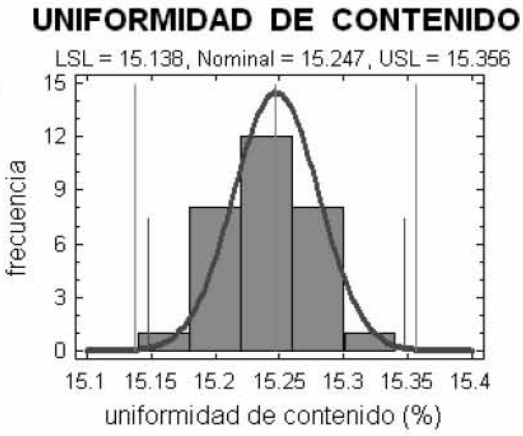
(E)



(e)

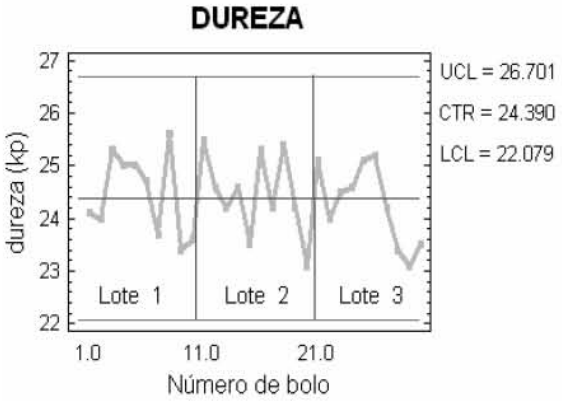
cpk=1.56

(F)

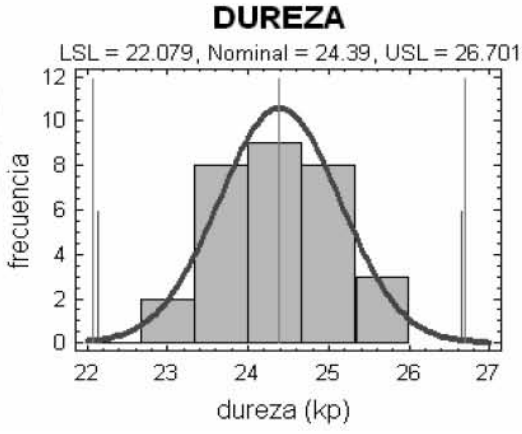


(f)

cpk=1.58



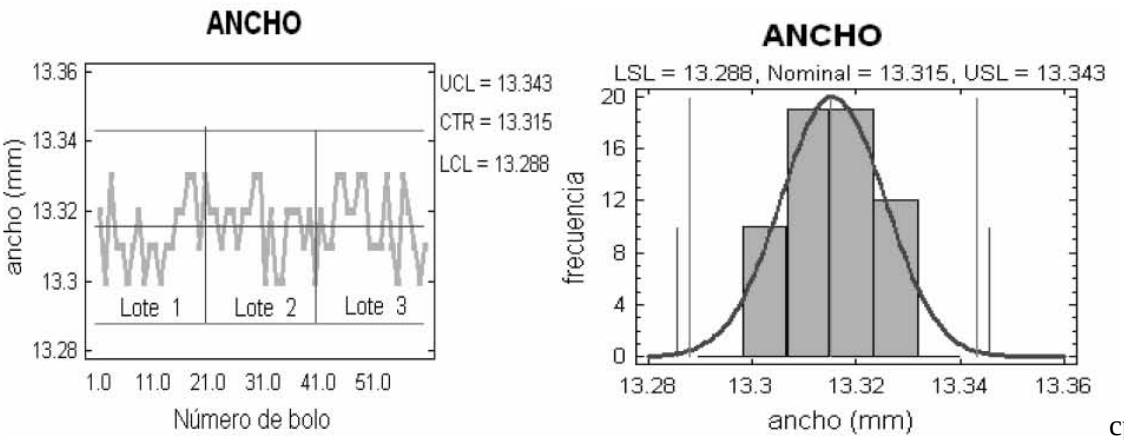
(G)



(g)

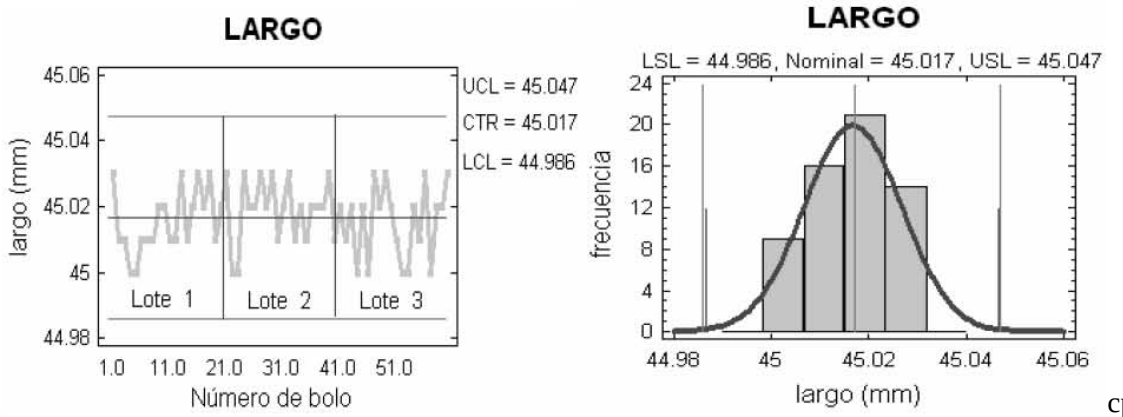
cpk=1.50

Figura 32 Cartas control y capacidad del proceso para los distintos parámetros evaluados a los bolos de 13g con talco



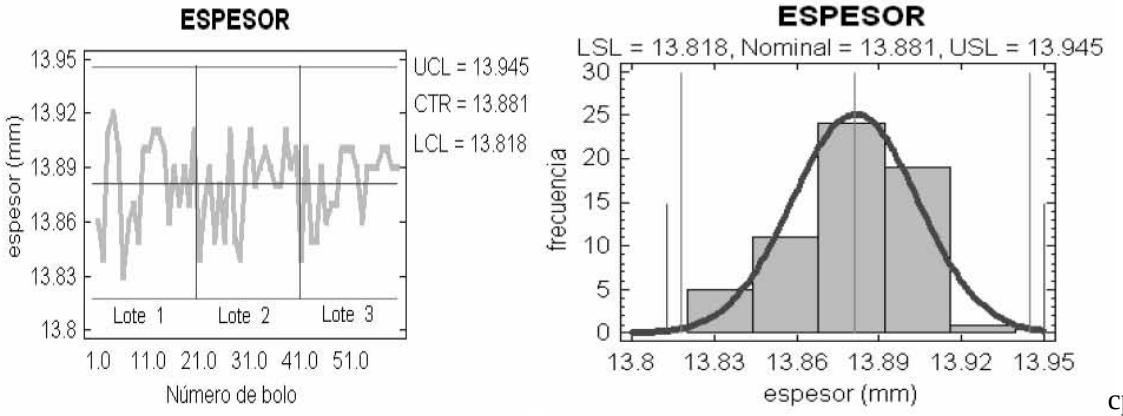
cpk=1.54

(L) (l)



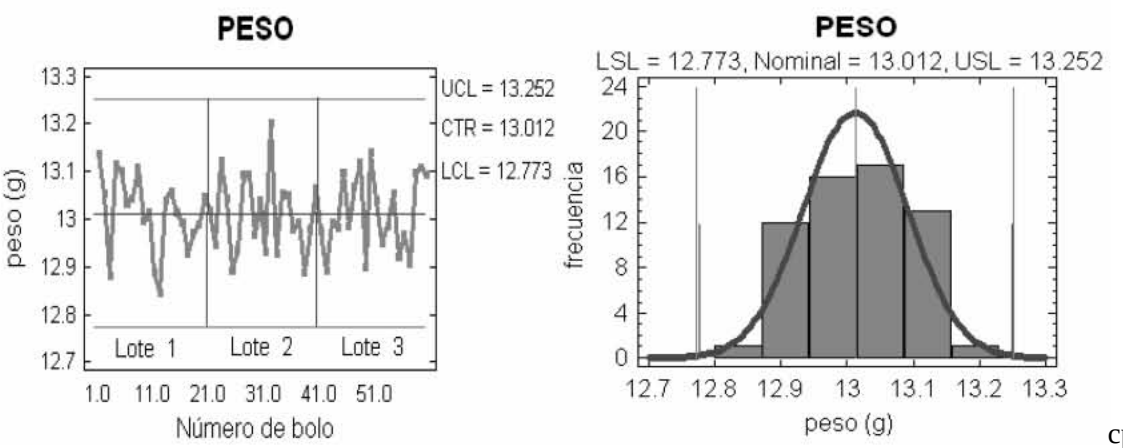
cpk=1.50

(M) (m)



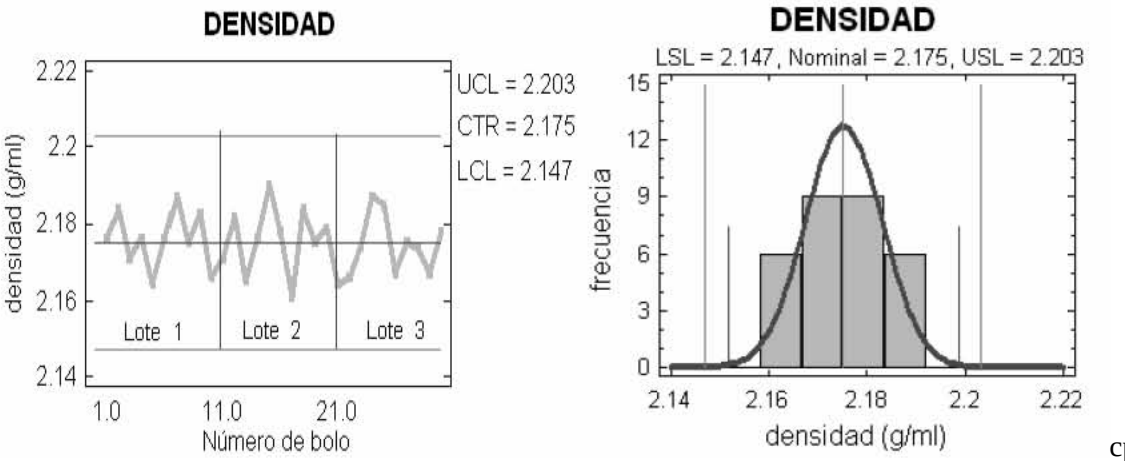
cpk=1.50

(N) (n)



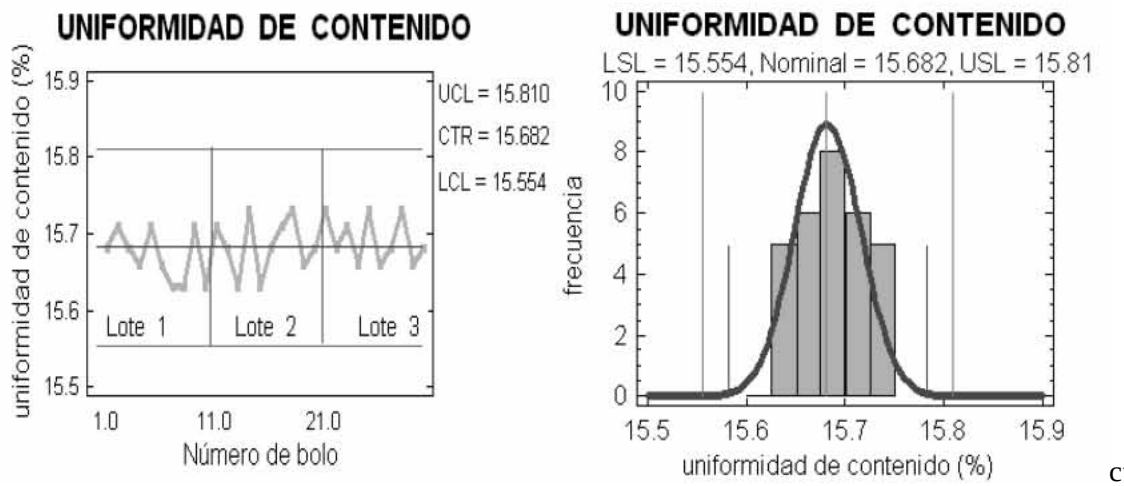
cpk=1.52

(O) (o)



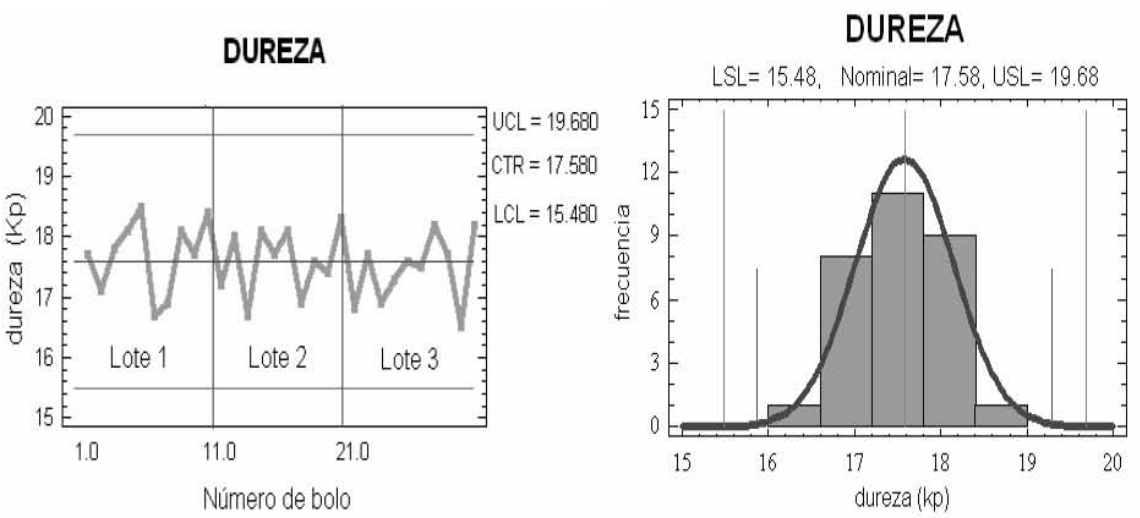
cpk=1.58

(P) (p)



cpk=1.60

(Q) (q)



(R) (r) Cpk=1.56

En la figura 32 el proceso de fabricación para los bolos de 13g esta bajo control, en (L),(M),(N),(O), (P), (Q) y (R) ninguno de los puntos de los tres lotes analizados sobrepasa el límite de control superior (UCL) ó el límite de control inferior (LCL) además no se muestra en los datos tendencia alguna. En (l), (m), (n), (o), (p), (q) y (r) los gráficos muestran que los datos siguen una distribución normal confirmándose así la buena capacidad del proceso.

Puede observarse que los lotes de la misma formulación (selenito de sodio con talco) de diferente tamaño, en general presentan el mismo comportamiento a nivel reológico y físico de la forma farmacéutica como tal. El triplicado de los lotes para los diferentes tamaños de bolos fabricados no presenta gran variabilidad y evidenciando estadísticamente con las cartas control se tiene que el proceso de fabricación de bolos de selenito de sodio reúne las condiciones adecuadas que se reflejan en la obtención de comprimidos de calidad.

6. CONCLUSIONES

El proceso de fabricación de bolos intrarruminales de selenio inorgánico fue validado, obteniéndose valores aceptables de cada evaluación realizada, que indican la obtención de un producto final de calidad, así como la posibilidad de llevar a cabo un escalamiento del proceso a nivel piloto.

Se realizaron todos los procedimientos normalizados de operación, así como la calificación de instalación y desempeño para cada equipo empleado en el proceso de fabricación.

Se analizó el desempeño de la formulación de bolos de selenito de sodio al momento de comprimir en la tableteadora, teniendo las mejores propiedades para el granulado y la forma farmacéutica la que contiene talco, evitando la adhesión en los punzones de la tableteadora Korsch al momento de comprimir.

Se desarrolló y validó el método para cuantificar selenio en bolos, el cual cumple con los criterios de aceptación de los parámetros de calidad establecidos por la Guía de Validación del Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos de México A.C. para la uniformidad de contenido.

Las condiciones adecuadas para la preparación de la muestra de un bolo de selenito de sodio para analizarla mediante espectrofotometría de absorción atómica por flama son:

- Preparación y lectura de la muestra el mismo día del análisis
- Utilización ácido acético 1M como medio de disolución.
- Al mezclar el pulverizado del bolo con el ácido acético, se debe mantener una agitación manual por 40 segundos y filtración en un tiempo no mayor a 5 minutos.

El estudio de correlación del proceso de fabricación de bolos de selenito de sodio determinó como pruebas control la velocidad de flujo dinámico, densidad aparente, humedad y tamaño de partícula.

Las cartas control indican que el proceso de fabricación se encuentra dentro de los límites de control, donde los datos obtenidos para cada parámetro evaluado son aleatorios y siguen una distribución normal, teniendo un índice de capacidad de proceso mayor a 1.5 por lo que hay reproducibilidad entre los lotes.

7. Anexos

ANEXO 1

CERTIFICADO DE ANÁLISIS DEL SELENITO DE SODIO

VALNO S.A DE C.V

Emiliano Zapata No. 375, Col. Ejidos de Santa María Aztahuacar
Delegación Iztapalapa. C.P. 09570, México, D.F.
Tels. 5642-1790, 2608-3292, 2608-2265.

CERTIFICADO DE ANALISIS

SELENITO DE SODIO

LOTE: 0347C7

SELENIO COMO SELENITO 45.6%

IMPUREZAS

NIQUEL	1 ppm
PLOMO	2 ppm
COBRE	< 0.25 ppm
HIERRO	3 ppm
MERCURIO	<0.1 ppm
HUMEDAD	< 0.2 %
DENSIDAD BULK	0.0 Kg/L

LAS INDICACIONES DE ESTE CERTIFICADO DE ANÁLISIS NO REPRESENTA LEGALMENTE GARANTIA DE LAS CARATERÍSTICA

FECHA DE FABRICACIÓN: 04- 03- 2005

FECHA DE CADUCIDAD: 04- 03- 200

ATENTAMENTE
VALNO S.A. DE C.V.

ING. FRANCISCO SANTIAGO GALLARDO
CED. PROF. 1543837

ANEXO 2

CERTIFICADO DE ANÁLISIS DEL HIERRO

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.

FEBRERO 17, 2005

CERTIFICADO DE ANALISIS

Cliente: FES. Cuautitlan UNAM.
Producto: Hierro Reducido extra fino, polvo
Catálogo: 4348
Lote: C04806

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 Martin del Campo Diaz
Gerente de Aseguramiento de Calidad

ANEXO 3

CERTIFICADO DE ANÁLISIS DE LA CUTINA

Certificado de Análisis

No. Cliente 254800
DPS MEXICANA, S.A. DE C.V.
LAGO CHAPALA NO. 58
11320 COL. ANAHUAC-MEXICO D.F.
MEXICO
FAX Nr.
Material / Denominación / CB
273866 / RILANIT ESPECIAL:S25 / 565

Document Information
Fecha Certif. / Modelo, tipo, versión
10.01.2005 / Z00003693, 0003, 1
Orden de compra/Fecha
2502 / 10.01.2005
Posición de entrega/Fecha
80647030 000001 / 12.01.2005
Posición de orden Vta./Fecha
544965 000002 / 10.01.2005

Notas:
Lote H34L173696
Fecha de Fabricación: 17.12.2004
Presentación SAC 25
Ltlnsp. 10000138996

Característica	Límite inf.	Límite sup.	Val	Uni.
Aspecto Esc blancas A-00	-	-	O.K.	-
Olor característico A-00A	-	-	O.K.	-
Indice de Hidroxilo	154.00	162.00	155.58	MG KOH
I-3 Indice de Iodo		5.00	2.13	CTG/G
I-15 Indice de Acidez		3.00	1.65	mg/g
I-1 Punto de Fusion Capilar cerrado	85.00	88.00	86.50	C
P-28 Indice de Saponificacion	176.00	182.00	177.18	MG KOH
I-7 Cuenta Total Bacteriana, ufc/g		500.00	0.00	CFU/g
MC-1 Hongos y Levaduras, ufc/g		100.00	0.00	CFU/g
MC-3 Sthaphylococcus Aureus Ausencia	-	-	O.K.	-
MI-2 Gram Negativo (negativo)	-	-	O.K.	-
MC-2 Infrarrojo Vs standar OK	-	-	O.K.	-
IRE-1				

ANEXO 4

CERTIFICADO DE ANÁLISIS DEL ESTEARATO DE MAGNESIO

ANEXO 4

CERTIFICADO DE ANÁLISIS DEL ESTEARATO DE MAGNESIO

PiSA AGROPECUARIA S.A DE C.V.

Certificado de Análisis

MATERIA PRIMA: **ESTEARATO DE MAGNESIO** CLAVE: **425080**

LOTE: **OKL1187** PROVEEDOR: MERCK MEXICO

CANTIDAD: 20.00 Kg LOTE PROVEEDOR: **J32472518**

ENVASE: 1 FECHA DE ENTRADA: **18 - NOV- 2004**

FACTURA: **24730** No. DE ANALISIS: **00830**

DETERMINACIONES	RESULTADOS OBTENIDOS	ESPECIFICACIONES
DESCRIPCION	CORRECTO	POLVO BLANCO, LIGERO, FIND, 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 ETER.
IDENTIFICACION	CORRECTO	SE FORMA UN PRECIPITADO BLANCO CRISTALINO, INSOLUBLE EN SOLUCION 6N DE NH_4OH
a)		
b)	53°C	PUNTO DE CONGELACION NO MENOR A 52°C
c)	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: 30 - NOV - 2004 REVISADO POR: EDNA BARRERA D. ESPECIFICACION: 417256- K04 ANALIZO: JULIO MENDOZA V. LIBRETA: 5 PAG: 012

Vo. Bo. CONTROL DE CALIDAD:

ANEXO 5

CERTIFICADO DE ANÁLISIS DEL TALCO

Calle 4 No. 25-C
Fracc. Alce Blanco
53377-Naucalpan, Estado de México
Tels. : 10 83 45 00
Fax : 53 58 94 20
Atención a clientes: 01800-500-6400
e-mail: sanchman@nutrer.com.mx

NUTRER S.A. DE C.V.

CERTIFICADO DE ANÁLISIS

INSUMO : TALCO
LOTE : KCP1180
FECHA DE ANÁLISIS. 26.FEB.01
FECHA DE CADUCIDAD: 31.ENER.04

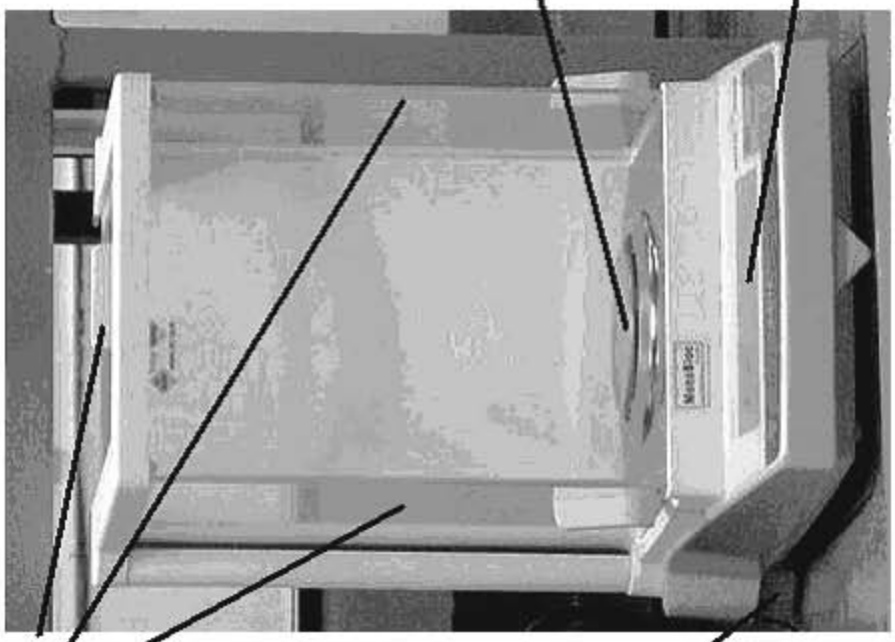
DETERMINACIÓN	*ESPECIFICACIÓN*	*RESULTADO*
ANÁLISIS (Mg. calculado en base seca	4.0 – 5.0 %	4.6
IDENTIDAD	CUMPLE	CUMPLE
ACIDEZ Y ALCALINIDAD	CUMPLE	CUMPLE
VALOR DE ACIDO	195 – 210	207
CLORUROS (Cl)	≤0.025 %	≤0.025%
SULFATOS (SO_4)	< 0.3%	< 0.3%
METALES PESADOS (Pb)	≤0.002 %	≤0.002%
CADMIO (Cd)	≤0.0003 %	≤0.0003%
COBRE	≤0.0025 %	≤0.0025%
NIQUEL (Ni)	< 0.0005%	< 0.0005%
PLOMO	≤0.0010 %	≤0.0010%
ZINC	≤0.0025 %	≤0.0025 %
ACIDO ESTEARICO PALMITICO COMPONENTES DE ACIDOS GRASOS	≥ 90%	99%
ÁCIDO ESTEÁRICO COMPONENTES DE ÁCIDOS GRASOS	≥ 40%	67%
PERDIDA POR SECADO (105°)	≤ 4.0 %	3.0%
ANÁLISIS MICROBIOLÓGICO		
BACTERIAS AEROBIAS	≤ 1000UFC/g	≤ 1000UFC/g
HONGOS Y LEVADURAS	≤ 500UFC/g	≤ 500UFC/g
E. COLI	AUSENTE EN 10g	AUSENTE EN 10G
PSEUDOMONAS AEROGINOSA	AUSENTE EN 1g	AUSENTE EN 1g
SALMONELLA	AUSENTE EN 10g	AUSENTE EN 10g
STAPHYLOCOCCUS AUREUS	AUSENTE EN 1g	AUSENTE EN 1g
IMPUREZAS ORGANICAS VOLÁTILES	CONFORMES	CONFORMES
SOLVENTES RESIDUALES	EXCLUIDO POR EL PROCESO DE PRODUCCIÓN	EXCLUIDO POR EL PROCESO DE PRODUCCIÓN

Los datos contenidos en este certificado son copia fiel del proporcionado por el fabricante

QFB. Marco Tulio Morales Delgado
Ced. Prof. 994799
Aut. Resp. ARM-219-98

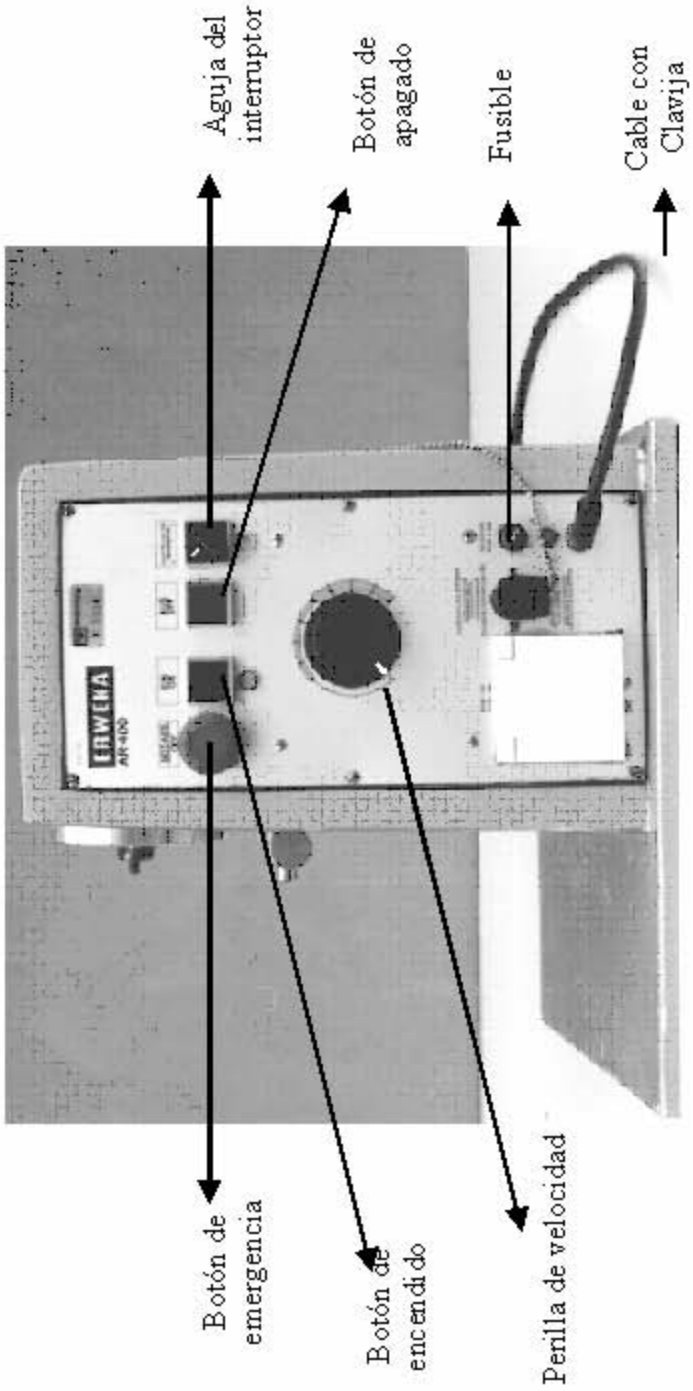
ANEXO 6

BALANZA ANALÍTICA METTLER TOLEDO



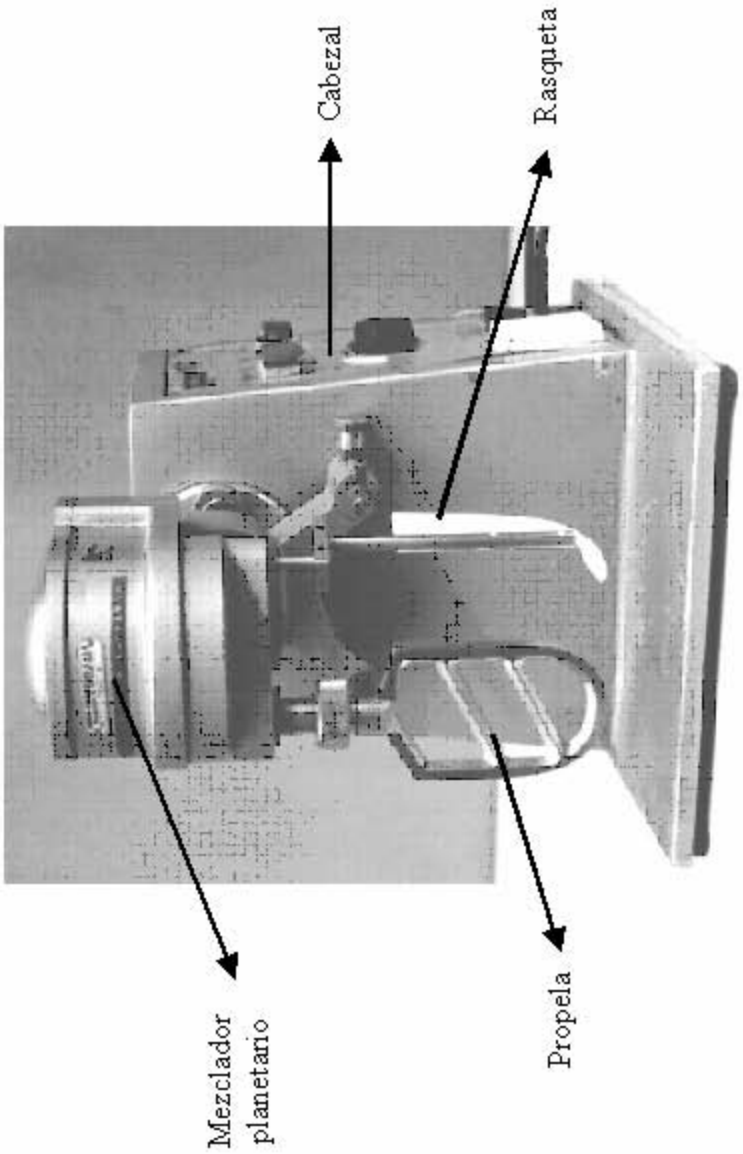
ANEXO 7

CABEZAL ERWEKA.

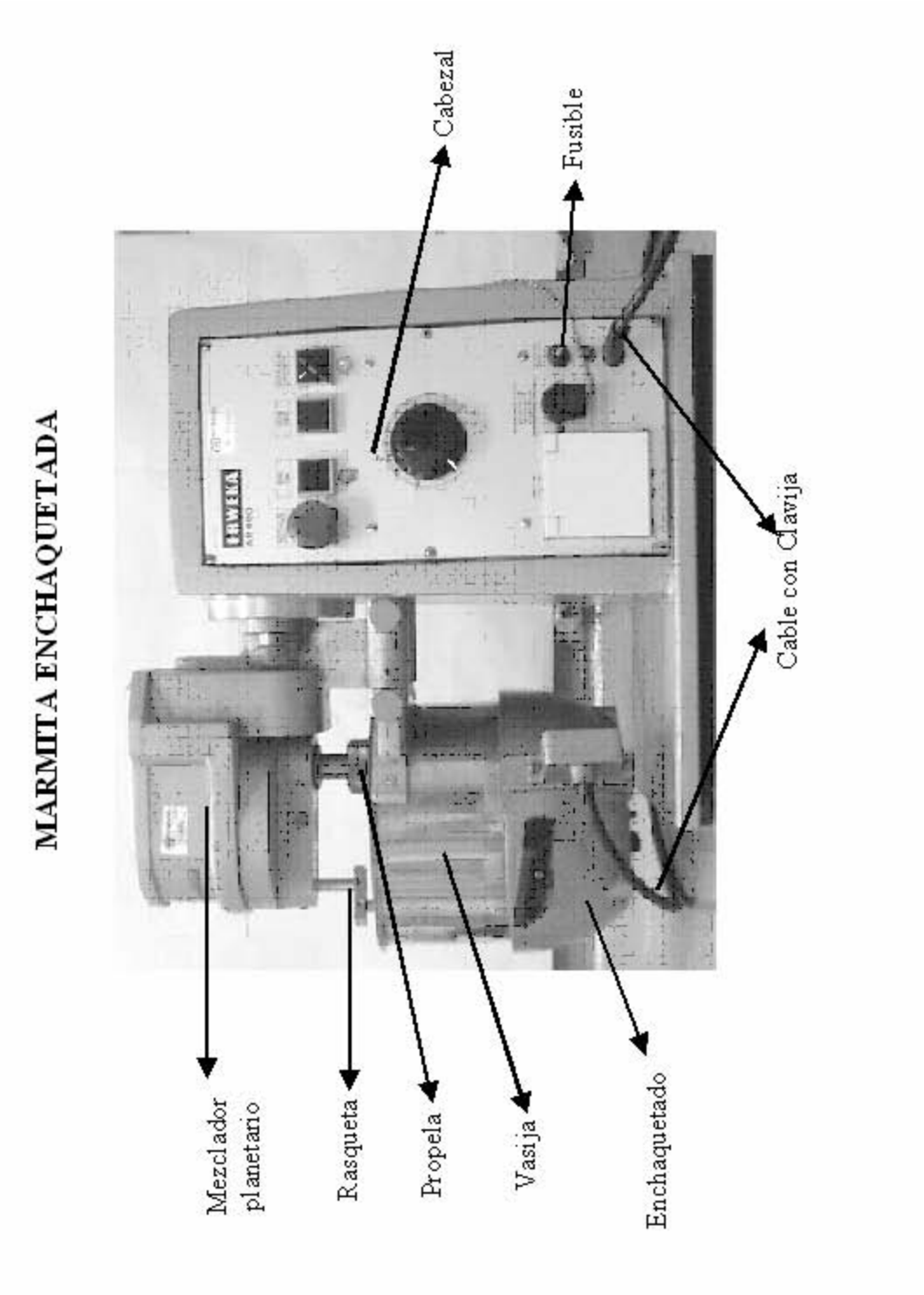


ANEXO 8

MEZCLADOR PLANETARIO

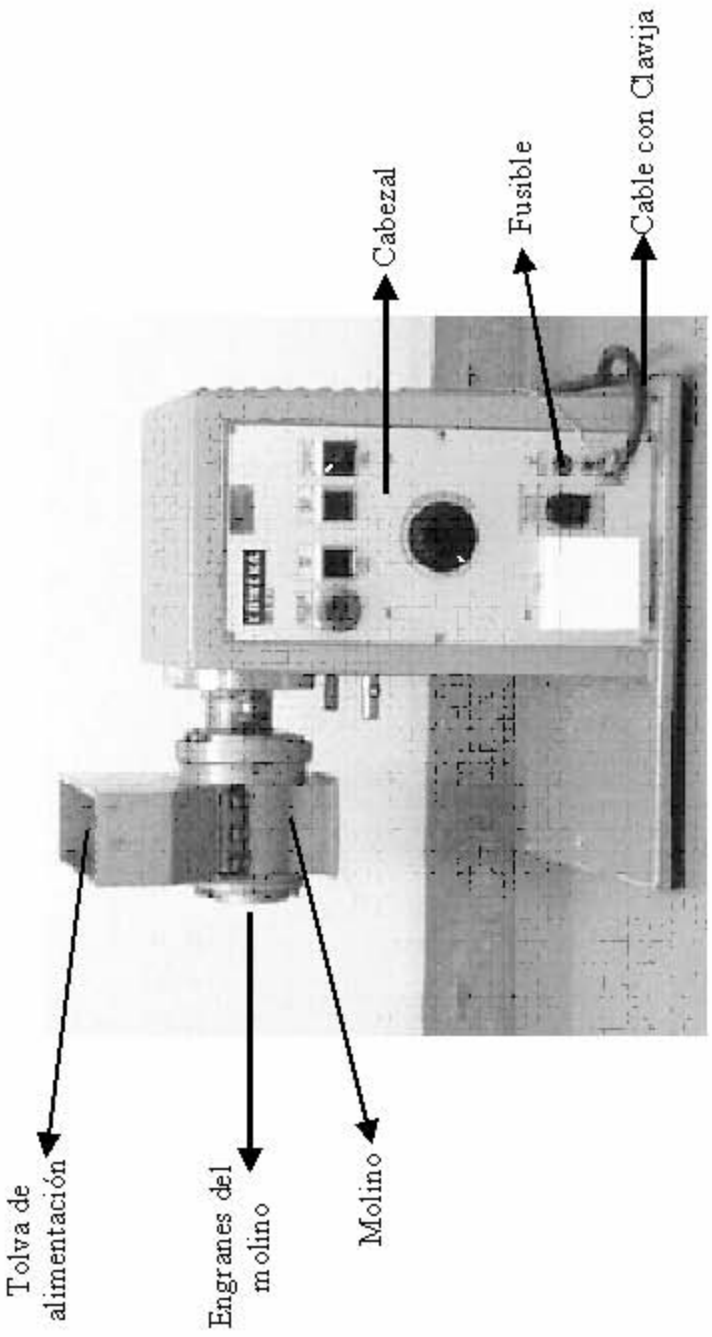


ANEXO 9

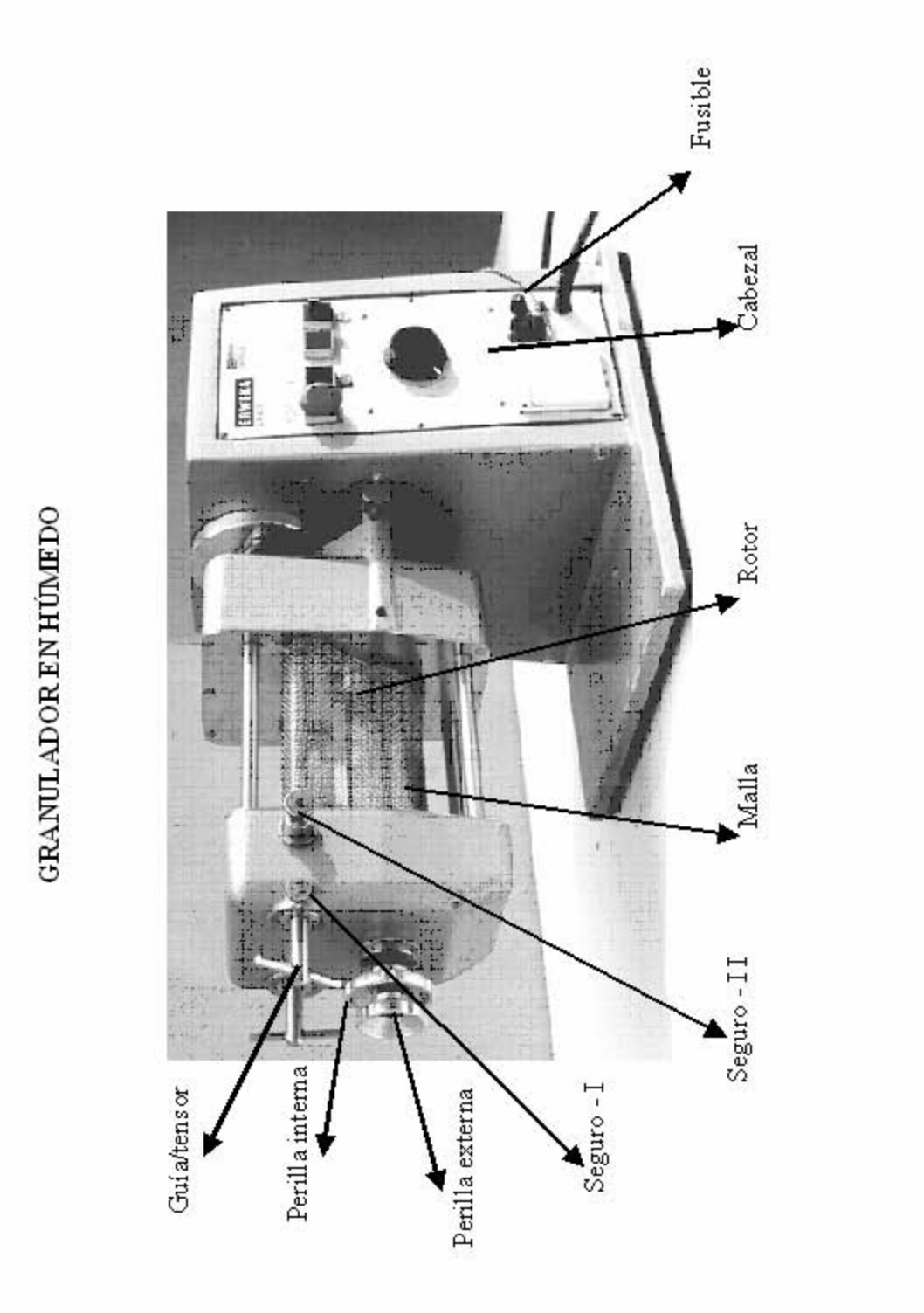

MARMITA ENCHAQUETADA
Cabezal
Fusible
Cable con Clavija
Mezclador planetario
Rasqueta
Propela
Vasija
Enchaquetado

ANEXO 10

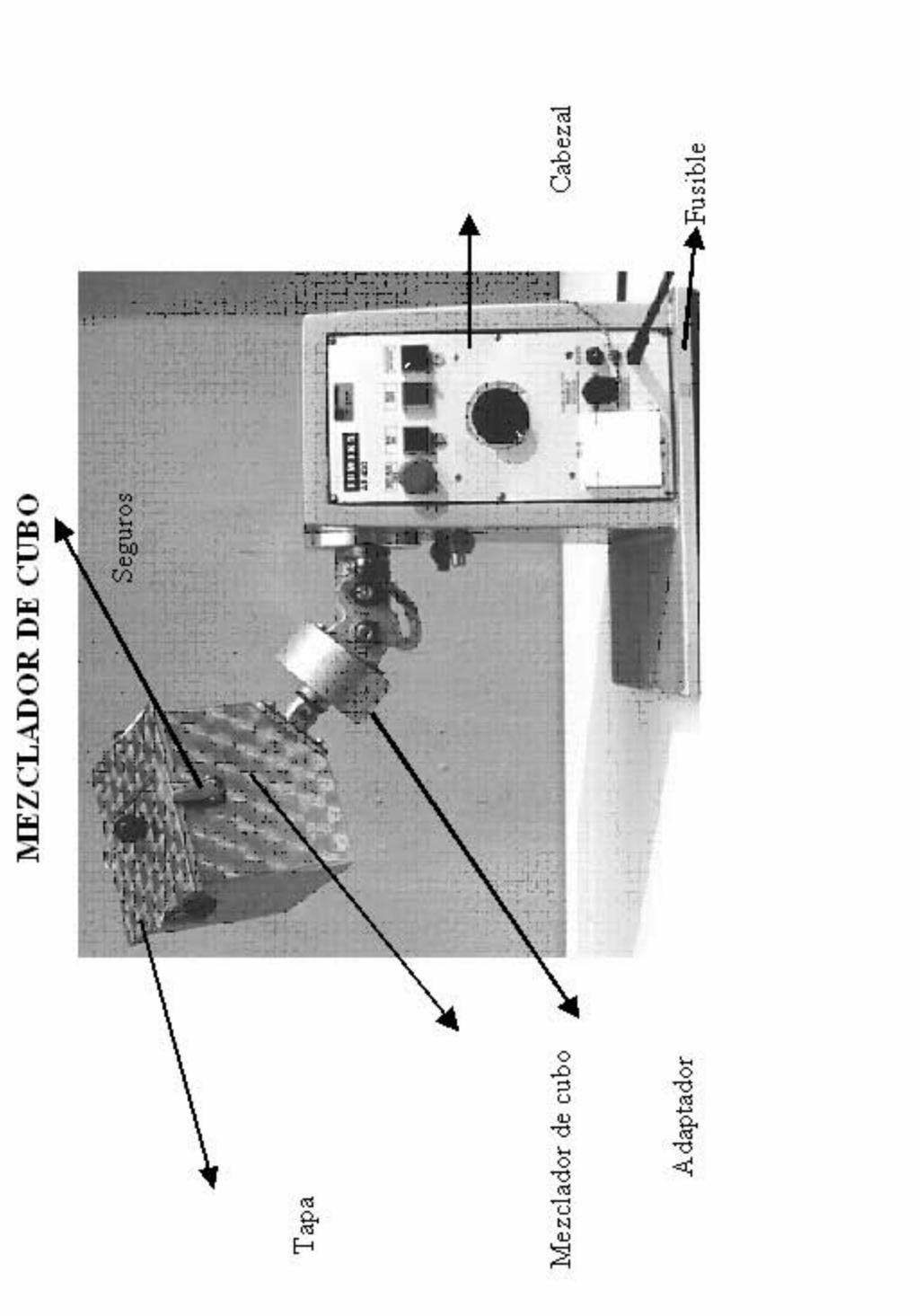
GRANULADOR EN SECO



ANEXO 11

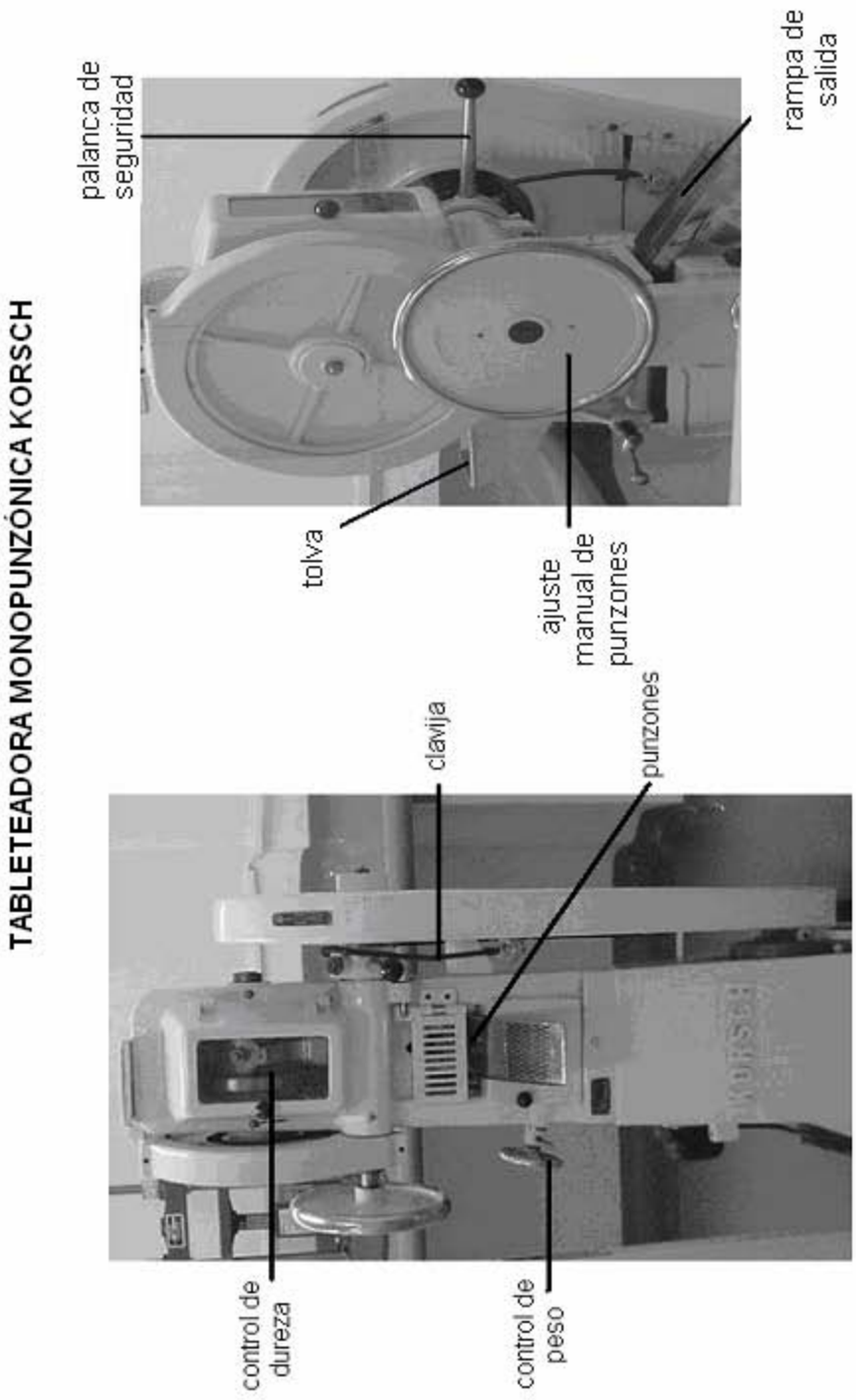

GRANULADOR EN HÚMEDO
Fusible
Cabezal
Rotor
Malla
Seguro - II
Seguro - I
Perilla externa
Perilla interna
Guía/tensor

ANEXO 12


MEZCLADOR DE CUBO
Seguros
Cabezal
Fusible
Tapa
Mezclador de cubo
Adaptador

ANEXO 13

TABLETEADORA MONOPUNZÓNICA KORSCH



ANEXO 14

	FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN **LABORATORIO DE DESARROLLO FARMACÉUTICO** **LEM- FARMACIA**	
PROCEDIMIENTO PARA LA ELABORACIÓN DE BOLOS DE SELENITO DE SODIO DE 7.2 GRAMOS CON TALCO	**CÓDIGO:**	**REVISIÓN**
	FECHA DE APROBACIÓN _____ **DÍA/MES/AÑO**	**PÁGINA** 1 de 6

ELABORADO POR:	**REVISADO POR:**	**APROBADO POR:**	**FECHA DE EMISIÓN**
ARG 09/03/05 **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	JJDE 30/03/05 **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	_____ _____ **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	_____ **DÍA/MES/AÑO**

NOMBRE DEL PRODUCTO: BOLOS DE SELENITO DE SODIO DE 7.2 GRAMOS CON TALCO

Tamaño del lote: 2.16 Kg Número de bolos: 300 bolos
Fecha de inicio: 21-mayo-2005 Fecha de término: 1-junio-2005
Lugar de Elaboración: Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán.

1. MEDIDAS DE SEGURIDAD

a) Todas las operaciones deberán de llevarse a cabo siguiendo las buenas prácticas de manufactura.
b) Los operadores deberán utilizar la siguiente indumentaria:

-Bata de manga larga y limpia	-Zapatones	-Cubrebocas
-Cofia	-Guantes	-Googles

Hora de inicio: 10:50 Hora de término: 11:15 Realizado: ARG Verificado: JJDE
Fecha: 21-05-05

2. ÁREA DE TRABAJO

-Verificar que el área de trabajo esté limpia.
-Verificar que sólo haya un lote por área.
-El área debe de presentar identificación, así como el equipo, clave, nombre y número del lote del producto a trabajar.
-El área de trabajo debe de estar bajo condiciones normales de temperatura (no más de 30°C) y de Humedad Relativa (no más del 50%).

Hora de inicio: 11:22 Hora de término: 11:50 Realizado: ARG Verificado: JJDE
Fecha: 21-05-05

ANEXO 14 (continuación)

	FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN **LABORATORIO DE DESARROLLO FARMACÉUTICO** **LEM- FARMACIA**	
PROCEDIMIENTO PARA LA ELABORACIÓN DE BOLOS DE SELENITO DE SODIO DE 7.2 GRAMOS CON TALCO	**CÓDIGO:**	**REVISIÓN**
	FECHA DE APROBACIÓN _____ **DÍA/MES/AÑO**	**PÁGINA** 2 de 6

ELABORADO POR:	**REVISADO POR:**	**APROBADO POR:**	**FECHA DE EMISIÓN**
ARG 09/03/05 **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	JJDE 30/03/05 **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	_____ _____ **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	_____ **DÍA/MES/AÑO**

3. EQUIPO

a) Verificar la limpieza del equipo.

- ✯ Balanza Granataria (triple Beam Balance, OHAUS, Serie 700, Capacidad 2610g)
- ✯ Balanza Analítica Mettler Toledo modelo AB-204-S
- ✯ Mezclador Planetario Erweka modelo PRS
- ✯ Marmita Erweka modelo DE
- ✯ Granulador en seco Erweka modelo TP2S6
- ✯ Granulador en húmedo Erweka modelo FGS
- ✯ Mezclador de Cubo Erweka modelo KB 15/UG
- ✯ Tableteadora monopunzónica Korsch

Hora de inicio: 11:55 Hora de término: 12:25 Realizado: ARG Verificado: JJDE
Fecha: 21-05-05

b) Verificar la limpieza del material.

-Malla No. 16 de acero inoxidable
-Vasos de precipitado de acero inoxidable de 2 litros
-Vasos de precipitado de 500 ml
-Vasos de precipitado de 150 ml
-Vasos de precipitado de 100 ml
-Bolsas de polietileno para 4Kg
-Bolsas de polietileno para 1Kg
-Cucharones de plástico
-Cucharones de acero inoxidable
-Espátulas
-Charola de acero inoxidable
-Termómetro

Hora de inicio: 12:30 Hora de término: 12:45 Realizado: ARG Verificado: JJDE
Fecha: 21-05-05

ANEXO 14 (continuación)

	FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN **LABORATORIO DE DESARROLLO FARMACÉUTICO** **LEM- FARMACIA**	
PROCEDIMIENTO PARA LA ELABORACIÓN DE BOLOS DE SELENITO DE SODIO DE 7.2 GRAMOS CON TALCO	**CÓDIGO:**	**REVISIÓN**
	FECHA DE APROBACIÓN _____ **DÍA/MES/AÑO**	**PÁGINA** 3 de 6

ELABORADO POR:	**REVISADO POR:**	**APROBADO POR:**	**FECHA DE EMISIÓN**
ARG 09/03/05 **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	JJDE 30/03/05 **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	_____ _____ **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	_____ **DÍA/MES/AÑO**

4. ALMACENAMIENTO

Se debe de almacenar el producto bajo las condiciones adecuadas de humedad (no más del 50%) y temperatura (no más de 30°C).

5. FORMULACIÓN

Componente	**Función del componente**	**Número de lote**	**Cantidad (%)**	**Cantidad por bolo (g)**	**Cantidad teórica por lote (g)**	**Cantidad real por lote (g)**
Selenito de Sodio	Activo	0347C7	15.38	1.107	332.10	332.10
Cutina HR	Excipiente	H34L173696	30.00	2.160	648.00	648.00
Hierro Reducido	Excipiente	C04806	52.62	3.789	1136.70	1136.70
Estearato de Magnesio	Excipiente	OKL1187	0.50	0.036	10.80	10.80
Talco	Excipiente	KCP1180	1.50	0.108	32.40	32.40
	Total		100.00	7.200	2160.00	2160.00

Hora de inicio: 12:50 Hora de término: 13:47 Realizado: ARG Verificado: JJDE
Fecha: 21-05-05

ANEXO 14 (continuación)

	FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN **LABORATORIO DE DESARROLLO FARMACÉUTICO** **LEM- FARMACIA**	

PROCEDIMIENTO PARA LA ELABORACIÓN DE BOLOS DE SELENITO DE SODIO DE 7.2 GRAMOS CON TALCO		**CÓDIGO:**	**REVISIÓN**
		FECHA DE APROBACIÓN _____ DÍA/MES/AÑO	**PÁGINA** 4 de 6
ELABORADO POR: ARG (INICIALES) 09/03/05 (DÍA/MES/AÑO)	**REVISADO POR:** JJDE (INICIALES) 30/03/05 (DÍA/MES/AÑO)	**APROBADO POR:** _____ (INICIALES) _____ (DÍA/MES/AÑO)	**FECHA DE EMISIÓN** _____ DÍA/MES/AÑO

PROCEDIMIENTO	Hora		Realizó	Verificó	Fecha
	Inicio	Fin			
1. Iniciar el calentamiento de la marmita enchaquetada del mezclador planetario a 120 volts - 100 % por 60 minutos. *Voltaje real: 120 volts-100% Tiempo real: 62 min*	12:52	No Aplica	ARG	JJDE	21/05/05
2. Pesar la Cutina HR en un vaso de acero inoxidable de 2 litros utilizando la balanza granataria. *Cantidad calculada: 648g Cantidad pesada: 648g*	12:55	13:00	ARG	JJDE	21/05/05
3. Pesar el Hierro reducido en un vaso de precipitado de 500 ml, utilizando la balanza granataria. *Cantidad calculada: 1136.70g Cantidad pesada: 1136.70g*	13:03	13:09	ARG	JJDE	21/05/05
4. Tamizar con malla no. 16 y después pesar el selenito de sodio en un vaso de precipitado de 500 ml, utilizando la balanza analítica. *Cantidad calculada: 332.10g Cantidad pesada: 332.10g*	13:14	13:29	ARG	JJDE	21/05/05
5. Pesar el Talco en un vaso de precipitado de 150 ml, utilizando la balanza analítica. *Cantidad calculada: 32.40g Cantidad pesada: 32.40g*	13:32	13:38	ARG	JJDE	21/05/05
6. Pesar el Estearato de Magnesio en un vaso de precipitado de 100 ml, utilizando la balanza granataria. *Cantidad calculada: 10.80g Cantidad pesada: 10.80g*	13: 40	13: 45	ARG	JJDE	21/05/05
7. Transcurrido el tiempo de calentamiento de la marmita enchaquetada colocar la Cutina HR dentro de ella para generar su fusión y mantener a las mismas condiciones la marmita enchaquetada por 5 minutos más. *Tiempo real: 5 min*	13:54	13:59	ARG	JJDE	21/05/05
8. Después de ese tiempo apagar la perilla eléctrica dejando fundir la Cutina HR por 10 minutos más. Después se procede a iniciar la agitación a 25 rpm, por 30 minutos. *Tiempo de agitación:30 min Velocidad de mezclado real: 25 rpm*	13:59	14:39	ARG	JJDE	21/05/05

ANEXO 14 (continuación)

	FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN **LABORATORIO DE DESARROLLO FARMACÉUTICO** **LEM- FARMACIA**		
PROCEDIMIENTO PARA LA ELABORACIÓN DE BOLOS DE SELENITO DE SODIO DE 7.2 GRAMOS CON TALCO		**CÓDIGO:**	**REVISIÓN**
		FECHA DE APROBACIÓN _____ **DÍA/MES/AÑO**	**PÁGINA** 5 de 6
ELABORADO POR: **ARG** **09/03/05** **INICIALES** **DÍA/MES/AÑO**	**REVISADO POR:** **JJDE** **30/03/05** **INICIALES** **DÍA/MES/AÑO**	**APROBADO POR:** _____ _____ **INICIALES** **DÍA/MES/AÑO**	**FECHA DE EMISIÓN** _____ **DÍA/MES/AÑO**

PROCEDIMIENTO	Hora		Realizó	Verificó	Fecha
	Inicio	Fin			
9. Transcurrido ese tiempo y manteniendo la agitación se enciende nuevamente la perilla eléctrica a 120 volts-70% por 20 minutos. *Tiempo real: 22 min* *Voltaje real : 120 volts-70%:*	14:39	15:01	ARG	JJDE	21/05/05
10. Después de ese tiempo se apaga la perilla eléctrica y se mantiene la agitación hasta la total fusión de la Cutina HR. Con un termómetro verificar que la temperatura oscile entre 80-90 °C. *Temperatura real: 88°C*	15:01	No Aplica	ARG	JJDE	21/05/05
11. Inducir una vez más el calentamiento de la marmita enchaquetada encendiendo el reóstato a 120 volts-60%. Detener el mezclador planetario por un momento, Adicionar lentamente a la cutina HR fundida el 100% de Hierro reducido, continuar el mezclado por 10 minutos más a 25 rpm. *Voltaje real: 120volts-60%* *Tiempo de mezclado real: 10 min* *Velocidad de mezclado real: 25 rpm*	15: 25	15:35	ARG	JJDE	21/05/05
12. Detener por un momento el mezclador planetario y adicionar poco a poco el 50% de Selenito de Sodio y mezclar a 25 rpm. durante 10 minutos. Al haber transcurridos 8 minutos se procede a apagar la perilla eléctrica. *Velocidad de mezclado real:25rpm* *Tiempo real de mezclado:10min*	15:38	15:48	ARG	JJDE	21/05/05
13. Detener el mezclador planetario y adicionar el 50% restante de Selenito de Sodio, continuar con el mezclado a 25 rpm durante 15 minutos más. *Velocidad de mezclado real: 25rpm* *Tiempo real de mezclado: 15 min*	15:50	16:05	ARG	JJDE	21/05/05

ANEXO 14 (continuación)

	FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN **LABORATORIO DE DESARROLLO FARMACÉUTICO** **LEM- FARMACIA**		
PROCEDIMIENTO PARA LA ELABORACIÓN DE BOLOS DE SELENITO DE SODIO DE 7.2 GRAMOS CON TALCO		**CÓDIGO:**	**REVISIÓN**
		FECHA DE APROBACIÓN _____ **DÍA/MES/AÑO**	**PÁGINA** 6 de 6
ELABORADO POR: **ARG** **09/03/05** **INICIALES** **DÍA/MES/AÑO**	**REVISADO POR:** **JJDE** **30/03/05** **INICIALES** **DÍA/MES/AÑO**	**APROBADO POR:** _____ _____ **INICIALES** **DÍA/MES/AÑO**	**FECHA DE EMISIÓN** _____ **DÍA/MES/AÑO**

PROCEDIMIENTO	Hora		Realizó	Verificó	Fecha
	Inicio	Fin			
14. Detener el mezclador planetario, dejar enfriar la mezcla por 15 minutos y posteriormente pasar la mezcla semicaliente de la marmita enchaquetada al granulador en seco a 20 rpm y recibir el producto en una charola de acero. *Velocidad del granulador real: 20 rpm Tiempo real: 15 min*	16: 05	16:47	ARG	JJDE	21/05/05
15. El producto obtenido en la charola es tamizado en el granulador en húmedo, equipado con malla 16 a 25 rpm. *Velocidad del granulador real: 25 rpm*	16:50	17:18	ARG	JJDE	21/05/05
16. El granulado obtenido se coloca en el mezclador de cubo, se le adiciona el Talco y se mezcla a 25 rpm. durante 10 minutos. *Velocidad de mezclador real: 25 rpm Tiempo real: 10 min*	17:20	17:30	ARG	JJDE	21/05/05
17. Se detiene el mezclador de cubo por unos instantes, se le adiciona al granulado el Estearato de Magnesio y se mezcla a 25 rpm. durante 10 minutos más. *Velocidad del mezclado real: 25 rpm Tiempo real: 10 min*	17: 33	17:43	ARG	JJDE	21/05/05
18. Pesar el granulado para obtener el rendimiento y a su vez conocer la pérdida que se tuvo durante el proceso de fabricación. *Peso esperado: 2160g Peso real: 2071g* *Porcentaje de rendimiento:95.8%*	17:46	17:54	ARG	JJDE	21/05/05
19. Ajustar la tableteadora monopunzónica Korsch, en peso y dureza a lo ancho del bolo (hasta obtener 7.2 g y más de 35 Kp respectivamente), agregando un poco del granulado a la tolva y comprimiendo manualmente. *Peso real: Variable Dureza real: Variable*	No Aplica	No Aplica	No Aplica	No Aplica	31/05/05
20. Comprimir todo el granulado restante bajo las condiciones ya establecidas. *Número de bolos por minuto: 44 bolos*	No Aplica	No Aplica	No Aplica	No Aplica	31/05/05

ANEXO 15

	FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN **LABORATORIO DE DESARROLLO FARMACÉUTICO** **LEM- FARMACIA**	
PROCEDIMIENTO PARA LA ELABORACIÓN DE BOLOS DE SELENITO DE SODIO DE 7.2 GRAMOS CON TALCO	**CÓDIGO:**	**REVISIÓN**
	FECHA DE APROBACIÓN _____ **DÍA/MES/AÑO**	**PÁGINA** 1 de 6

ELABORADO POR:	**REVISADO POR:**	**APROBADO POR:**	**FECHA DE EMISIÓN**
ARG 09/03/05 **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	JJDE 30/03/05 **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	_____ _____ **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	_____ **DÍA/MES/AÑO**

NOMBRE DEL PRODUCTO: BOLOS DE SELENITO DE SODIO DE 7.2 GRAMOS CON TALCO

Tamaño del lote: 2.16 Kg Número de bolos: 300 bolos
Fecha de inicio: 24-mayo-2005 Fecha de término: 4-junio-2005
Lugar de Elaboración: Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán.

1. MEDIDAS DE SEGURIDAD

a) Todas las operaciones deberán de llevarse a cabo siguiendo las buenas prácticas de manufactura.
b) Los operadores deberán utilizar la siguiente indumentaria:

-Bata de manga larga y limpia	-Zapatones	-Cubrebocas
-Cofia	-Guantes	-Googles

Hora de inicio: 8:54 Hora de término: 9:13 Realizado: ARG Verificado: JJDE
Fecha: 24-05-05

2. ÁREA DE TRABAJO

-Verificar que el área de trabajo esté limpia.
-Verificar que sólo haya un lote por área.
-El área debe de presentar identificación, así como el equipo, clave, nombre y número del lote del producto a trabajar.
-El área de trabajo debe de estar bajo condiciones normales de temperatura (no más de 30°C) y de Humedad Relativa (no más del 50%).

Hora de inicio: 9:20 Hora de término: 9:50 Realizado: ARG Verificado: JJDE
Fecha: 24-05-05

ANEXO 15 (continuación)

	FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN **LABORATORIO DE DESARROLLO FARMACÉUTICO** **LEM- FARMACIA**	
PROCEDIMIENTO PARA LA ELABORACIÓN DE BOLOS DE SELENITO DE SODIO DE 7.2 GRAMOS CON TALCO	**CÓDIGO:**	**REVISIÓN**
	FECHA DE APROBACIÓN _____ **DÍA/MES/AÑO**	**PÁGINA** 2 de 6

ELABORADO POR:	**REVISADO POR:**	**APROBADO POR:**	**FECHA DE EMISIÓN**
ARG 09/03/05 **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	JJDE 30/03/05 **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	_____ _____ **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	_____ **DÍA/MES/AÑO**

3. EQUIPO

a) Verificar la limpieza del equipo.

- ✯ Balanza Granataria (triple Beam Balance, OHAUS, Serie 700, Capacidad 2610g)
- ✯ Balanza Analítica Mettler Toledo modelo AB-204-S
- ✯ Mezclador Planetario Erweka modelo PRS
- ✯ Marmita Erweka modelo DE
- ✯ Granulador en seco Erweka modelo TP2S6
- ✯ Granulador en húmedo Erweka modelo FGS
- ✯ Mezclador de Cubo Erweka modelo KB 15/UG
- ✯ Tableteadora monopunzónica Korsch

Hora de inicio: 9:56 Hora de término: 10:24 Realizado: ARG Verificado: JJDE
Fecha: 24-05-05

b) Verificar la limpieza del material.

-Malla No. 16 de acero inoxidable
-Vasos de precipitado de acero inoxidable de 2 litros
-Vasos de precipitado de 500 ml
-Vasos de precipitado de 150 ml
-Vasos de precipitado de 100 ml
-Bolsas de polietileno para 4Kg
-Bolsas de polietileno para 1Kg
-Cucharones de plástico
-Cucharones de acero inoxidable
-Espátulas
-Charola de acero inoxidable
-Termómetro

Hora de inicio: 10:28 Hora de término: 10:44 Realizado: ARG Verificado: JJDE
Fecha: 24-05-05

ANEXO 15 (continuación)

	FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN **LABORATORIO DE DESARROLLO FARMACÉUTICO** **LEM- FARMACIA**		
PROCEDIMIENTO PARA LA ELABORACIÓN DE BOLOS DE SELENITO DE SODIO DE 7.2 GRAMOS CON TALCO		**CÓDIGO:**	**REVISIÓN**
		FECHA DE APROBACIÓN _____ DÍA/MES/AÑO	**PÁGINA** 3 de 6
ELABORADO POR: ARG 09/03/05 INICIALES DÍA/MES/AÑO	**REVISADO POR:** JJDE 30/03/05 INICIALES DÍA/MES/AÑO	**APROBADO POR:** _____ _____ INICIALES DÍA/MES/AÑO	**FECHA DE EMISIÓN** _____ DÍA/MES/AÑO

4. ALMACENAMIENTO

Se debe de almacenar el producto bajo las condiciones adecuadas de humedad (no más del 50%) y temperatura (no más de 30°C).

5. FORMULACIÓN

Componente	**Función del componente**	**Número de lote**	**Cantidad (%)**	**Cantidad por bolo (g)**	**Cantidad teórica por lote (g)**	**Cantidad real por lote (g)**
Selenito de Sodio	Activo	0347C7	15.38	1.107	332.10	332.10
Cutina HR	Excipiente	H34L173696	30.00	2.160	648.00	648.00
Hierro Reducido	Excipiente	C04806	52.62	3.789	1136.70	1136.70
Estearato de Magnesio	Excipiente	OKL1187	0.50	0.036	10.80	10.80
Talco	Excipiente	KCP1180	1.50	0.108	32.40	32.40
	Total		100.00	7.200	2160.00	2160.00

Hora de inicio: 10:47 Hora de término: 11:46 Realizado: ARG Verificado: JJDE
Fecha: 24-05-05

ANEXO 15 (continuación)

	FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN **LABORATORIO DE DESARROLLO FARMACÉUTICO** **LEM- FARMACIA**		
PROCEDIMIENTO PARA LA ELABORACIÓN DE BOLOS DE SELENITO DE SODIO DE 7.2 GRAMOS CON TALCO		**CÓDIGO:**	**REVISIÓN**
		FECHA DE APROBACIÓN _____ **DÍA/MES/AÑO**	**PÁGINA** 4 de 6
ELABORADO POR: ARG 09/03/05 **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	**REVISADO POR:** JJDE 30/03/05 **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	**APROBADO POR:** _____ _____ **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	**FECHA DE EMISIÓN** _____ **DÍA/MES/AÑO**

PROCEDIMIENTO	Hora		Realizó	Verificó	Fecha
	Inicio	Fin			
1. Iniciar el calentamiento de la marmita enchaquetada del mezclador planetario a 120 volts - 100 % por 60 minutos. *Voltaje real: 120 volts-100%* *Tiempo real: 60 min*	10:50	No Aplica	ARG	JJDE	24/05/05
2. Pesar la Cutina HR en un vaso de acero inoxidable de 2 litros utilizando la balanza granataria. *Cantidad calculada: 648g* *Cantidad pesada: 648g*	10:55	11:00	ARG	JJDE	24/05/05
3. Pesar el Hierro reducido en un vaso de precipitado de 500 ml, utilizando la balanza granataria. *Cantidad calculada: 1136.70g* *Cantidad pesada: 1136.70g*	11:03	11:10	ARG	JJDE	24/05/05
4. Tamizar con malla no. 16 y después pesar el selenito de sodio en un vaso de precipitado de 500 ml, utilizando la balanza analítica. *Cantidad calculada: 332.10g* *Cantidad pesada: 332.10g*	11:13	11:27	ARG	JJDE	24/05/05
5. Pesar el Talco en un vaso de precipitado de 150 ml, utilizando la balanza analítica. *Cantidad calculada: 32.40g* *Cantidad pesada: 32.40g*	11:30	11:35	ARG	JJDE	24/05/05
6. Pesar el Estearato de Magnesio en un vaso de precipitado de 100 ml, utilizando la balanza granataria. *Cantidad calculada: 10.80g* *Cantidad pesada: 10.80g*	11:38	11:44	ARG	JJDE	24/05/05
7. Transcurrido el tiempo de calentamiento de la marmita enchaquetada colocar la Cutina HR dentro de ella para generar su fusión y mantener a las mismas condiciones la marmita enchaquetada por 5 minutos más. *Tiempo real: 5 min*	11:50	11:55	ARG	JJDE	24/05/05
8. Después de ese tiempo apagar la perilla eléctrica dejando fundir la Cutina HR por 10 minutos más. Después se procede a iniciar la agitación a 25 rpm, por 30 minutos. *Tiempo de agitación:30 min Velocidad de mezclado real: 25 rpm*	11:55	11:35	ARG	JJDE	24/05/05

ANEXO 15 (continuación)

	FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN **LABORATORIO DE DESARROLLO FARMACÉUTICO** **LEM- FARMACIA**		
PROCEDIMIENTO PARA LA ELABORACIÓN DE BOLOS DE SELENITO DE SODIO DE 7.2 GRAMOS CON TALCO		**CÓDIGO:**	**REVISIÓN**
		FECHA DE APROBACIÓN _____ **DÍA/MES/AÑO**	**PÁGINA** 5 de 6
ELABORADO POR: **ARG** **09/03/05** **INICIALES** **DÍA/MES/AÑO**	**REVISADO POR:** **JJDE** **30/03/05** **INICIALES** **DÍA/MES/AÑO**	**APROBADO POR:** _____ _____ **INICIALES** **DÍA/MES/AÑO**	**FECHA DE EMISIÓN** _____ **DÍA/MES/AÑO**

PROCEDIMIENTO	Hora		Realizó	Verificó	Fecha
	Inicio	Fin			
9. Transcurrido ese tiempo y manteniendo la agitación se enciende nuevamente la perilla eléctrica a 120 volts-70% por 20 minutos. *Tiempo real: 20 min* *Voltaje real : 120 volts-70%:*	11:35	11:55	ARG	JJDE	24/05/05
10. Después de ese tiempo se apaga la perilla eléctrica y se mantiene la agitación hasta la total fusión de la Cutina HR. Con un termómetro verificar que la temperatura oscile entre 80-90 °C. *Temperatura real: 88.4°C*	11:55	No Aplica	ARG	JJDE	24/05/05
11. Inducir una vez más el calentamiento de la marmita enchaquetada encendiendo el reóstato a 120 volts-60%. Detener el mezclador planetario por un momento, Adicionar lentamente a la cutina HR fundida el 100% de hierro reducido, continuar el mezclado por 10 minutos más a 25 rpm. *Voltaje real: 120volts-60%* *Tiempo de mezclado real: 10 min* *Velocidad de mezclado real: 25 rpm*	12:23	12:33	ARG	JJDE	24/05/05
12. Detener por un momento el mezclador planetario y adicionar poco a poco el 50% de Selenito de Sodio y mezclar a 25 rpm. durante 10 minutos. Al haber transcurridos 8 minutos se procede a apagar la perilla eléctrica. *Velocidad de mezclado real:25rpm* *Tiempo real de mezclado:10min*	12:35	12:45	ARG	JJDE	24/05/05
13. Detener el mezclador planetario y adicionar el 50% restante de Selenito de Sodio, continuar con el mezclado a 25 rpm durante 15 minutos más. *Velocidad de mezclado real: 25rpm* *Tiempo real de mezclado: 15 min*	12:48	13:03	ARG	JJDE	24/05/05

ANEXO 15 (continuación)

UNAM CUAUTITLAN	**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN** **LABORATORIO DE DESARROLLO FARMACÉUTICO** **LEM- FARMACIA**		INVESTIGACIÓN LEM-FARMACIA
PROCEDIMIENTO PARA LA ELABORACIÓN DE BOLOS DE SELENITO DE SODIO DE 7.2 GRAMOS CON TALCO		**CÓDIGO:**	**REVISIÓN**
		FECHA DE APROBACIÓN _____ **DÍA/MES/AÑO**	**PÁGINA** 6 de 6
ELABORADO POR: ARG 09/03/05 **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	**REVISADO POR:** JJDE 30/03/05 **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	**APROBADO POR:** _____ _____ **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	**FECHA DE EMISIÓN** _____ **DÍA/MES/AÑO**

PROCEDIMIENTO	Hora		Realizó	Verificó	Fecha
	Inicio	Fin			
14. Detener el mezclador planetario, dejar enfriar la mezcla por 15 minutos y posteriormente pasar la mezcla semicaliente de la marmita enchaquetada al granulador en seco a 20 rpm y recibir el producto en una charola de acero. *Velocidad del granulador real: 20 rpm Tiempo real: 15 min*	13:05	13:50	ARG	JJDE	24/05/05
15. El producto obtenido en la charola es tamizado en el granulador en húmedo, equipado con malla 16 a 25 rpm. *Velocidad del granulador real: 25 rpm*	13:53	14:25	ARG	JJDE	24/05/05
16. El granulado obtenido se coloca en el mezclador de cubo, se le adiciona el Talco y se mezcla a 25 rpm. durante 10 minutos. *Velocidad de mezclador real: 25 rpm Tiempo real: 10 min*	14:28	14:38	ARG	JJDE	24/05/05
17. Se detiene el mezclador de cubo por unos instantes, se le adiciona al granulado el Estearato de Magnesio y se mezcla a 25 rpm. durante 10 minutos más. *Velocidad de mezclador real: 25 rpm Tiempo real: 10 min*	14:42	14:52	ARG	JJDE	24/05/05
18. Pesar el granulado para obtener el rendimiento y a su vez conocer la pérdida que se tuvo durante el proceso de fabricación. *Peso esperado: 2160g Peso real: 2120g* *Porcentaje de rendimiento:98.%*	14:55	15:10	ARG	JJDE	24/05/05
19. Ajustar la tableteadora monopunzónica Korsch, en peso y dureza a lo ancho del bolo (hasta obtener 7.2 g y más de 35 Kp respectivamente), agregando un poco del granulado a la tolva y comprimiendo manualmente. *Peso real: Variable Dureza real: Variable*	No Aplica	No Aplica	No Aplica	No Aplica	01/06/05
20. Comprimir todo el granulado restante bajo las condiciones ya establecidas. *Número de bolos por minuto: 44 bolos*	No Aplica	No Aplica	No Aplica	No Aplica	01/06/05

ANEXO 16

UNAM CUAUTITLAN	**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN LABORATORIO DE DESARROLLO FARMACÉUTICO LEM- FARMACIA**	
PROCEDIMIENTO PARA LA ELABORACIÓN DE BOLOS DE SELENITO DE SODIO DE 7.2 GRAMOS CON TALCO	**CÓDIGO:**	**REVISIÓN**
	FECHA DE APROBACIÓN _____ **DÍA/MES/AÑO**	**PÁGINA** 1 de 6

ELABORADO POR:	**REVISADO POR:**	**APROBADO POR:**	**FECHA DE EMISIÓN**
ARG 09/03/05 **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	JJDE 30/03/05 **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	_____ _____ **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	_____ **DÍA/MES/AÑO**

NOMBRE DEL PRODUCTO: BOLOS DE SELENITO DE SODIO DE 7.2 GRAMOS CON TALCO

Tamaño del lote: 2.16 Kg Número de bolos: 300 bolos
Fecha de inicio: 27-mayo-2005 Fecha de término: 6-junio-2005
Lugar de Elaboración: Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán.

1. MEDIDAS DE SEGURIDAD

a) Todas las operaciones deberán de llevarse a cabo siguiendo las buenas prácticas de manufactura.
b) Los operadores deberán utilizar la siguiente indumentaria:

-Bata de manga larga y limpia	-Zapatones	-Cubrebocas
-Cofia	-Guantes	-Googles

Hora de inicio: 11:00 Hora de término: 11:20 Realizado: ARG Verificado: JJDE
Fecha: 27-05-05

2. ÁREA DE TRABAJO

-Verificar que el área de trabajo esté limpia.
-Verificar que sólo haya un lote por área.
-El área debe de presentar identificación, así como el equipo, clave, nombre y número del lote del producto a trabajar.
-El área de trabajo debe de estar bajo condiciones normales de temperatura (no más de 30°C) y de Humedad Relativa (no más del 50%).

Hora de inicio: 11:25 Hora de término: 11:55 Realizado: ARG Verificado: JJDE
Fecha: 27-05-05

ANEXO 16 (continuación)

	FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN **LABORATORIO DE DESARROLLO FARMACÉUTICO** **LEM- FARMACIA**	
PROCEDIMIENTO PARA LA ELABORACIÓN DE BOLOS DE SELENITO DE SODIO DE 7.2 GRAMOS CON TALCO	**CÓDIGO:**	**REVISIÓN**
	FECHA DE APROBACIÓN _____ **DÍA/MES/AÑO**	**PÁGINA** 2 de 6

ELABORADO POR:	**REVISADO POR:**	**APROBADO POR:**	**FECHA DE EMISIÓN**
ARG 09/03/05 **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	JJDE 30/03/05 **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	_____ _____ **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	_____ **DÍA/MES/AÑO**

3. EQUIPO

a) Verificarla limpieza del equipo.

- ✯ Balanza Granataria (triple Beam Balance, OHAUS, Serie 700, Capacidad 2610g)
- ✯ Balanza Analítica Mettler Toledo modelo AB-204-S
- ✯ Mezclador Planetario Erweka modelo PRS
- ✯ Marmita Erweka modelo DE
- ✯ Granulador en seco Erweka modelo TP2S6
- ✯ Granulador en húmedo Erweka modelo FGS
- ✯ Mezclador de Cubo Erweka modelo KB 15/UG
- ✯ Tableteadora monopunzónica Korsch

Hora de inicio: 12:00 Hora de término: 12:30 Realizado: ARG Verificado: JJDE
Fecha: 27-05-05

b) Verificar la limpieza del material.

-Malla No. 16 de acero inoxidable
-Vasos de precipitado de acero inoxidable de 2 litros
-Vasos de precipitado de 500 ml
-Vasos de precipitado de 150 ml
-Vasos de precipitado de 100 ml
-Bolsas de polietileno para 4Kg
-Bolsas de polietileno para 1Kg
-Cucharones de plástico
-Cucharones de acero inoxidable
-Espátulas
-Charola de acero inoxidable
-Termómetro

Hora de inicio: 12:34 Hora de término: 12:55 Realizado: ARG Verificado: JJDE
Fecha: 27-05-05

ANEXO 16 (continuación)

	FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN **LABORATORIO DE DESARROLLO FARMACÉUTICO** **LEM- FARMACIA**	
PROCEDIMIENTO PARA LA ELABORACIÓN DE BOLOS DE SELENITO DE SODIO DE 7.2 GRAMOS CON TALCO	**CÓDIGO:**	**REVISIÓN**
	FECHA DE APROBACIÓN _____ **DÍA/MES/AÑO**	**PÁGINA** 3 de 6

ELABORADO POR:	**REVISADO POR:**	**APROBADO POR:**	**FECHA DE EMISIÓN**
ARG 09/03/05 INICIALES DÍA/MES/AÑO	JJDE 30/03/05 INICIALES DÍA/MES/AÑO	_____ _____ INICIALES DÍA/MES/AÑO	_____ DÍA/MES/AÑO

4. ALMACENAMIENTO

Se debe de almacenar el producto bajo las condiciones adecuadas de humedad (no más del 50%) y temperatura (no más de 30°C).

5. FORMULACIÓN

Componente	**Función del componente**	**Número de lote**	**Cantidad (%)**	**Cantidad por bolo (g)**	**Cantidad teórica por lote (g)**	**Cantidad real por lote (g)**
Selenito de Sodio	Activo	0347C7	15.38	1.107	332.10	332.10
Cutina HR	Excipiente	H34L173696	30.00	2.160	648.00	648.00
Hierro Reducido	Excipiente	C04806	52.62	3.789	1136.70	1136.70
Estearato de Magnesio	Excipiente	OKL1187	0.50	0.036	10.80	10.80
Talco	Excipiente	KCP1180	1.50	0.108	32.40	32.40
	Total		100.00	7.200	2160.00	2160.00

Hora de inicio: 13:00 Hora de término: 14:02 Realizado: ARG Verificado: JJDE
Fecha: 27-05-05

ANEXO 16 (continuación)

	FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN **LABORATORIO DE DESARROLLO FARMACÉUTICO** **LEM- FARMACIA**	

PROCEDIMIENTO PARA LA ELABORACIÓN DE BOLOS DE SELENITO DE SODIO DE 7.2 GRAMOS CON TALCO		**CÓDIGO:**	**REVISIÓN**
		FECHA DE APROBACIÓN _____ **DÍA/MES/AÑO**	**PÁGINA** 4 de 6
ELABORADO POR: ARG 09/03/05 **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	**REVISADO POR:** JJDE 30/03/05 **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	**APROBADO POR:** _____ _____ **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	**FECHA DE EMISIÓN** _____ **DÍA/MES/AÑO**

PROCEDIMIENTO	Hora		Realizó	Verificó	Fecha
	Inicio	Fin			
1. Iniciar el calentamiento de la marmita enchaquetada del mezclador planetario a 120 volts - 100 % por 60 minutos. *Voltaje real: 120 volts-100% Tiempo real: 60 min*	13:05	No Aplica	ARG	JJDE	27/05/05
2. Pesar la Cutina HR en un vaso de acero inoxidable de 2 litros utilizando la balanza granataria. *Cantidad calculada: 648g Cantidad pesada: 648g*	13:08	13:15	ARG	JJDE	27/05/05
3. Pesar el Hierro reducido en un vaso de precipitado de 500 ml, utilizando la balanza granataria. *Cantidad calculada: 1136.70g Cantidad pesada: 1136.70g*	13:18	13:25	ARG	JJDE	27/05/05
4. Tamizar con malla no. 16 y después pesar el selenito de sodio en un vaso de precipitado de 500 ml, utilizando la balanza analítica. *Cantidad calculada: 332.10g Cantidad pesada: 332.10g*	13:27	13:42	ARG	JJDE	27/05/05
5. Pesar el Talco en un vaso de precipitado de 150 ml, utilizando la balanza analítica. *Cantidad calculada: 32.40g Cantidad pesada: 32.40g*	13:45	13:51	ARG	JJDE	27/05/05
6. Pesar el Estearato de Magnesio en un vaso de precipitado de 100 ml, utilizando la balanza granataria. *Cantidad calculada: 10.80g Cantidad pesada: 10.80g*	13:54	14:00	ARG	JJDE	27/05/05
7. Transcurrido el tiempo de calentamiento de la marmita enchaquetada colocar la Cutina HR dentro de ella para generar su fusión y mantener a las mismas condiciones la marmita enchaquetada por 5 minutos más. *Tiempo real: 5 min*	14:05	14:10	ARG	JJDE	27/05/05
8. Después de ese tiempo apagar la perilla eléctrica dejando fundir la Cutina HR por 10 minutos más. Después se procede a iniciar la agitación a 25 rpm, por 30 minutos. *Tiempo de agitación:30 min Velocidad de mezclado real: 25 rpm*	14:10	14:50	ARG	JJDE	27/05/05

ANEXO 16 (continuación)

	FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN **LABORATORIO DE DESARROLLO FARMACÉUTICO** **LEM- FARMACIA**		
PROCEDIMIENTO PARA LA ELABORACIÓN DE BOLOS DE SELENITO DE SODIO DE 7.2 GRAMOS CON TALCO		**CÓDIGO:**	**REVISIÓN**
		FECHA DE APROBACIÓN _____ **DÍA/MES/AÑO**	**PÁGINA** 5 de 6
ELABORADO POR: **ARG** **09/03/05** **INICIALES** **DÍA/MES/AÑO**	**REVISADO POR:** **JJDE** **30/03/05** **INICIALES** **DÍA/MES/AÑO**	**APROBADO POR:** _____ _____ **INICIALES** **DÍA/MES/AÑO**	**FECHA DE EMISIÓN** _____ **DÍA/MES/AÑO**

PROCEDIMIENTO	Hora		Realizó	Verificó	Fecha
	Inicio	Fin			
9. Transcurrido ese tiempo y manteniendo la agitación se enciende nuevamente la perilla eléctrica a 120 volts-70% por 20 minutos. *Tiempo real: 20 min* *Voltaje real : 120 volts-70%:*	14:50	15:10	ARG	JJDE	27/05/05
10. Después de ese tiempo se apaga la perilla eléctrica y se mantiene la agitación hasta la total fusión de la Cutina HR. Con un termómetro verificar que la temperatura oscile entre 80-90 °C. *Temperatura real: 88.1°C*	15:10	No Aplica	ARG	JJDE	27/05/05
11. Inducir una vez más el calentamiento de la marmita enchaquetada encendiendo el reóstato a 120 volts-60%. Detener el mezclador planetario por un momento, Adicionar lentamente a la cutina HR fundida el 100% de hierro reducido, continuar el mezclado por 10 minutos más a 25 rpm. *Voltaje real: 120volts-60%* *Tiempo de mezclado real: 10 min* *Velocidad de mezclado real: 25 rpm*	15:30	15:40	ARG	JJDE	27/05/05
12. Detener por un momento el mezclador planetario y adicionar poco a poco el 50% de Selenito de Sodio y mezclar a 25 rpm. durante 10 minutos. Al haber transcurridos 8 minutos se procede a apagar la perilla eléctrica. *Velocidad de mezclado real:25rpm* *Tiempo real de mezclado:10min*	15:43	15:53	ARG	JJDE	27/05/05
13. Detener el mezclador planetario y adicionar el 50% restante de Selenito de Sodio, continuar con el mezclado a 25 rpm durante 15 minutos más. *Velocidad de mezclado real: 25rpm* *Tiempo real de mezclado: 15 min*	15:55	16:10	ARG	JJDE	27/05/05

ANEXO 16 (continuación)

UNAM CUAUTITLAN	**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN LABORATORIO DE DESARROLLO FARMACÉUTICO LEM- FARMACIA**		INVESTIGACIÓN LEM-FARMACIA
PROCEDIMIENTO PARA LA ELABORACIÓN DE BOLOS DE SELENITO DE SODIO DE 7.2 GRAMOS CON TALCO		**CÓDIGO:**	**REVISIÓN**
		FECHA DE APROBACIÓN _____ **DÍA/MES/AÑO**	**PÁGINA** 6 de 6
ELABORADO POR: ARG 09/03/05 INICIALES DÍA/MES/AÑO	**REVISADO POR:** JJDE 30/03/05 INICIALES DÍA/MES/AÑO	**APROBADO POR:** _____ _____ INICIALES DÍA/MES/AÑO	**FECHA DE EMISIÓN** _____ DÍA/MES/AÑO

PROCEDIMIENTO	Hora		Realizó	Verificó	Fecha
	Inicio	Fin			
14. Detener el mezclador planetario, dejar enfriar la mezcla por 15 minutos y posteriormente pasar la mezcla semicaliente de la marmita enchaquetada al granulador en seco a 20 rpm y recibir el producto en una charola de acero. *Velocidad del granulador real: 20 rpm Tiempo real: 15 min*	16:10	16:55	ARG	JJDE	27/05/05
15. El producto obtenido en la charola es tamizado en el granulador en húmedo, equipado con malla 16 a 25 rpm. *Velocidad del granulador real: 25 rpm*	17:00	17:30	ARG	JJDE	27/05/05
16. El granulado obtenido se coloca en el mezclador de cubo, se le adiciona el Talco y se mezcla a 25 rpm. durante 10 minutos. *Velocidad de mezclador real: Tiempo real:*	17:35	17:45	ARG	JJDE	27/05/05
17. Se detiene el mezclador de cubo por unos instantes, se le adiciona al granulado el Estearato de Magnesio y se mezcla a 25 rpm. durante 10 minutos más. *Velocidad de mezclador real: Tiempo real:*	17:48	17:58	ARG	JJDE	27/05/05
18. Pesar el granulado para obtener el rendimiento y a su vez conocer la pérdida que se tuvo durante el proceso de fabricación. *Peso esperado: 2160g Peso real: 2144g* *Porcentaje de rendimiento:99.0%*	18:00	18:15	ARG	JJDE	27/05/05
19. Ajustar la tableteadora monopunzónica Korsch, en peso y dureza a lo ancho del bolo (hasta obtener 7.2 g y más de 35 Kp respectivamente), agregando un poco del granulado a la tolva y comprimiendo manualmente. *Peso real: Variable Dureza real: Variable*	No Aplica	No Aplica	No Aplica	No Aplica	06/06/05
20. Comprimir todo el granulado restante bajo las condiciones ya establecidas. *Número de bolos por minuto: 44 bolos*	No Aplica	No Aplica	No Aplica	No Aplica	06/06/05

ANEXO 17

	FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN **LABORATORIO DE DESARROLLO FARMACÉUTICO** **LEM- FARMACIA**	
PROCEDIMIENTO PARA LA ELABORACIÓN DE BOLOS DE SELENITO DE SODIO DE 7.2 GRAMOS SIN TALCO	**CÓDIGO:**	**REVISIÓN**
	FECHA DE APROBACIÓN _____ **DÍA/MES/AÑO**	**PÁGINA** 1 de 6

ELABORADO POR:	**REVISADO POR:**	**APROBADO POR:**	**FECHA DE EMISIÓN**
ARG 09/03/05 **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	JJDE 30/03/05 **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	_____ _____ **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	_____ **DÍA/MES/AÑO**

NOMBRE DEL PRODUCTO: BOLOS DE SELENITO DE SODIO DE 7.2 GRAMOS SIN TALCO

Tamaño del lote: 2.16 Kg Número de bolos: 300 bolos
Fecha de inicio: 28-mayo-2005 Fecha de término: 9-junio-2005
Lugar de Elaboración: Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán.

1. MEDIDAS DE SEGURIDAD

a) Todas las operaciones deberán de llevarse a cabo siguiendo las buenas prácticas de manufactura.
b) Los operadores deberán utilizar la siguiente indumentaria:

-Bata de manga larga y limpia	-Zapatones	-Cubrebocas
-Cofia	-Guantes	-Googles

Hora de inicio: 10:20 Hora de término: 10:37 Realizado: ARG Verificado: JJDE
Fecha: 28-05-05

2. ÁREA DE TRABAJO

-Verificar que el área de trabajo esté limpia.
-Verificar que sólo haya un lote por área.
-El área debe de presentar identificación, así como el equipo, clave, nombre y número del lote del producto a trabajar.
-El área de trabajo debe de estar bajo condiciones normales de temperatura (no más de 30°C) y de Humedad Relativa (no más del 50%).

Hora de inicio: 10:42 Hora de término: 11:10 Realizado: ARG Verificado: JJDE
Fecha: 28-05-05

ANEXO 17 (continuación)

	FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN **LABORATORIO DE DESARROLLO FARMACÉUTICO** **LEM- FARMACIA**	
PROCEDIMIENTO PARA LA ELABORACIÓN DE BOLOS DE SELENITO DE SODIO DE 7.2 GRAMOS SIN TALCO	**CÓDIGO:**	**REVISIÓN**
	FECHA DE APROBACIÓN _____ **DÍA/MES/AÑO**	**PÁGINA** 2 de 6

ELABORADO POR:	**REVISADO POR:**	**APROBADO POR:**	**FECHA DE EMISIÓN**
ARG 09/03/05 **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	JJDE 30/03/05 **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	_____ _____ **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	_____ **DÍA/MES/AÑO**

3. EQUIPO

a) Verificar la limpieza del equipo.

- ✯ Balanza Granataria (triple Beam Balance, OHAUS, Serie 700, Capacidad 2610g)
- ✯ Balanza Analítica Mettler Toledo modelo AB-204-S
- ✯ Mezclador Planetario Erweka modelo PRS
- ✯ Marmita Erweka modelo DE
- ✯ Granulador en seco Erweka modelo TP2S6
- ✯ Granulador en húmedo Erweka modelo FGS
- ✯ Mezclador de Cubo Erweka modelo KB 15/UG
- ✯ Tableteadora monopunzónica Korsch

Hora de inicio: 11:15 Hora de término: 11:35 Realizado: ARG Verificado: JJDE
Fecha: 28-05-05

b) Verificar la limpieza del material.

-Malla No. 16 de acero inoxidable
-Vasos de precipitado de acero inoxidable de 2 litros
-Vasos de precipitado de 500 ml
-Vasos de precipitado de 150 ml
-Vasos de precipitado de 100 ml
-Bolsas de polietileno para 4Kg
-Bolsas de polietileno para 1Kg
-Cucharones de plástico
-Cucharones de acero inoxidable
-Espátulas
-Charola de acero inoxidable
-Termómetro

Hora de inicio: 11:40 Hora de término: 11:55 Realizado: ARG Verificado: JJDE
Fecha: 28-05-05

ANEXO 17 (continuación)

	FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN **LABORATORIO DE DESARROLLO FARMACÉUTICO** **LEM- FARMACIA**		
PROCEDIMIENTO PARA LA ELABORACIÓN DE BOLOS DE SELENITO DE SODIO DE 7.2 GRAMOS SIN TALCO		**CÓDIGO:**	**REVISIÓN**
		FECHA DE APROBACIÓN _____ **DÍA/MES/AÑO**	**PÁGINA** 3 de 6
ELABORADO POR: **ARG** **09/03/05** **INICIALES** **DÍA/MES/AÑO**	**REVISADO POR:** **JJDE** **30/03/05** **INICIALES** **DÍA/MES/AÑO**	**APROBADO POR:** _____ _____ **INICIALES** **DÍA/MES/AÑO**	**FECHA DE EMISIÓN** _____ **DÍA/MES/AÑO**

4. ALMACENAMIENTO

Se debe de almacenar el producto bajo las condiciones adecuadas de humedad (no más del 50%) y temperatura (no más de 30°C).

5. FORMULACIÓN

Componente	**Función del componente**	**Número de lote**	**Cantidad (%)**	**Cantidad por bolo (g)**	**Cantidad teórica por lote (g)**	**Cantidad real por lote (g)**
Selenito de Sodio	Activo	0347C7	15.38	1.107	332.10	332.10
Cutina HR	Excipiente	H34L173696	30.0	2.160	648.00	648.00
Hierro Reducido	Excipiente	C04806	54.12	3.897	1169.10	1169.10
Estearato de Magnesio	Excipiente	OKL1187	0.50	0.036	10.80	10.80
	Total		100.00	7.200	2160.00	2160.00

Hora de inicio: 12:00 Hora de término: 12:50 Realizado: ARG Verificado: JJDE
Fecha: 28-05-05

ANEXO 17 (continuación)

	FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN **LABORATORIO DE DESARROLLO FARMACÉUTICO** **LEM- FARMACIA**		
PROCEDIMIENTO PARA LA ELABORACIÓN DE BOLOS DE SELENITO DE SODIO DE 7.2 GRAMOS SIN TALCO		**CÓDIGO:**	**REVISIÓN**
		FECHA DE APROBACIÓN _____ **DÍA/MES/AÑO**	**PÁGINA** 4 de 6
ELABORADO POR: **ARG** **09/03/05** **INICIALES** **DÍA/MES/AÑO**	**REVISADO POR:** **JJDE** **30/03/05** **INICIALES** **DÍA/MES/AÑO**	**APROBADO POR:** _____ _____ **INICIALES** **DÍA/MES/AÑO**	**FECHA DE EMISIÓN** _____ **DÍA/MES/AÑO**

PROCEDIMIENTO	Hora		Realizó	Verificó	Fecha
	Inicio	Fin			
1. Iniciar el calentamiento de la marmita enchaquetada del mezclador planetario a 120 volts-100 % por 60 minutos. *Voltaje real: 120 volts-100%* *Tiempo real: 60 min*	12:05	No Aplica	ARG	JJDE	28/05/05
2. Pesar la Cutina HR en un vaso de acero inoxidable de 2 litros utilizando la balanza granataria. *Cantidad calculada: 648g* *Cantidad pesada: 648g*	12:10	12:15	ARG	JJDE	28/05/05
3. Pesar el Hierro reducido en un vaso de precipitado de 500 ml, utilizando la balanza granataria. *Cantidad calculada: 1169.10g* *Cantidad pesada: 1169.10g*	12:18	12:23	ARG	JJDE	28/05/05
4. Tamizar con malla no. 16 y después pesar el selenito de sodio en un vaso de precipitado de 500 ml, utilizando la balanza analítica. *Cantidad calculada: 332.10g* *Cantidad pesada: 332.10g*	12:25	12:39	ARG	JJDE	28/05/05
5. Pesar el Estearato de Magnesio en un vaso de precipitado de 100 ml, utilizando la balanza granataria. *Cantidad calculada: 10.80g* *Cantidad pesada: 10.80g*	12:42	12:48	ARG	JJDE	28/05/05
6. Transcurrido el tiempo de calentamiento de la marmita enchaquetada colocar la Cutina HR dentro de ella para generar su fusión y mantener a las mismas condiciones la marmita enchaquetada por 5 minutos más. *Tiempo real: 5 min:*	13:05	13:10	ARG	JJDE	28/05/05
7. Después de ese tiempo apagar la perilla eléctrica dejando fundir la Cutina HR por 10 minutos más. Después se procede a iniciar la agitación a 25 rpm, por 30 minutos. *Tiempo de agitación: 30 min Velocidad de mezclado real: 25 rpm*	13:10	13:50	ARG	JJDE	28/05/05
8. Transcurrido ese tiempo y manteniendo la agitación se enciende nuevamente la perilla eléctrica a 120 volts-70% por 20 minutos. *Tiempo real: 21 min* *Voltaje real : 120 volts-70%:*	13:50	14:11	ARG	JJDE	28/05/05

ANEXO 17 (continuación)

	FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN **LABORATORIO DE DESARROLLO FARMACÉUTICO** **LEM- FARMACIA**		
PROCEDIMIENTO PARA LA ELABORACIÓN DE BOLOS DE SELENITO DE SODIO DE 7.2 GRAMOS SIN TALCO		**CÓDIGO:**	**REVISIÓN**
		FECHA DE APROBACIÓN _____ **DÍA/MES/AÑO**	**PÁGINA** 5 de 6
ELABORADO POR: **ARG** **09/03/05** **INICIALES** **DÍA/MES/AÑO**	**REVISADO POR:** **JJDE** **30/03/05** **INICIALES** **DÍA/MES/AÑO**	**APROBADO POR:** _____ _____ **INICIALES** **DÍA/MES/AÑO**	**FECHA DE EMISIÓN** _____ **DÍA/MES/AÑO**

PROCEDIMIENTO	Hora		Realizó	Verificó	Fecha
	Inicio	Fin			
9. Después de ese tiempo se apaga la perilla eléctrica y se mantiene la agitación hasta la total fusión de la Cutina HR. Con un termómetro verificar que la temperatura oscile entre 80-90 °C. *Temperatura real: 88.1°C*	14:11	No Aplica	ARG	JJDE	28/05/05
10. Inducir una vez más el calentamiento de la marmita enchaquetada encendiendo el reóstato a 120 volts-60%. Detener el mezclador planetario por un momento, Adicionar lentamente a la cutina HR fundida el 100% de Hierro reducido, continuar el mezclado por 10 minutos más a 25 rpm. *Voltaje real: 120volts-60% Tiempo de mezclado real: 10 min* *Velocidad de mezclado real: 25 rpm*	14:38	14:48	ARG	JJDE	28/05/05
11. Detener por un momento el mezclador planetario y adicionar poco a poco el 50% de Selenito de Sodio y mezclar a 25 rpm. durante 10 minutos. Al haber transcurridos 8 minutos se procede a apagar la perilla eléctrica. *Velocidad de mezclado real:25rpm Tiempo real de mezclado: 10min*	14:50	15:00	ARG	JJDE	28/05/05
12 Detener el mezclador planetario y adicionar el 50% restante de Selenito de Sodio, continuar con el mezclado a 25 rpm durante 15 minutos más. *Velocidad de mezclado real: 25rpm Tiempo real de mezclado: 15 min*	15:03	15:18	ARG	JJDE	28/05/05
13. Detener el mezclador planetario, dejar enfriar la mezcla por 15 minutos y posteriormente pasar la mezcla semicaliente de la marmita enchaquetada al granulador en seco a 20 rpm y recibir el producto en una charola de acero. *Velocidad del granulador real: 20 rpm Tiempo real: 15 min*	15:20	16:05	ARG	JJDE	28/05/05

ANEXO 17 (continuación)

	FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN **LABORATORIO DE DESARROLLO FARMACÉUTICO** **LEM- FARMACIA**	

PROCEDIMIENTO PARA LA ELABORACIÓN DE BOLOS DE SELENITO DE SODIO DE 7.2 GRAMOS SIN TALCO		**CÓDIGO:**	**REVISIÓN**
		FECHA DE APROBACIÓN _____ **DÍA/MES/AÑO**	**PÁGINA** 6 de 6
ELABORADO POR: **ARG** **09/03/05** **INICIALES** **DÍA/MES/AÑO**	**REVISADO POR:** **JJDE** **30/03/05** **INICIALES** **DÍA/MES/AÑO**	**APROBADO POR:** _____ _____ **INICIALES** **DÍA/MES/AÑO**	**FECHA DE EMISIÓN** _____ **DÍA/MES/AÑO**

PROCEDIMIENTO	Hora		Realizó	Verificó	Fecha
	Inicio	Fin			
14. El producto obtenido en la charola es tamizado en el granulador en húmedo, equipado con malla 16 a 25 rpm. *Velocidad del granulador real: 25 rpm*	16:09	16:40	ARG	JJDE	28/05/05
15. El granulado obtenido se coloca en el mezclador de cubo, se le adiciona Estearato de Magnesio y se mezcla a 25 rpm. durante 10 minutos. *Velocidad de mezclador real: 25 rpm Tiempo real: 10 min*	16:44	16:54	ARG	JJDE	28/05/05
16. Pesar el granulado para obtener el rendimiento y a su vez conocer la pérdida que se tuvo durante el proceso de fabricación. *Peso esperado: 2160g Peso real: 2081g* *Porcentaje de rendimiento:96.4%*	16:58	17:07	ARG	JJDE	28/05/05
17. Ajustar la tableteadora monopunzónica Korsch, en peso y dureza a lo ancho del bolo (hasta obtener 7.2 g y más de 35 Kp respectivamente), agregando un poco del granulado a la tolva y comprimiendo manualmente. *Peso real: Variable Dureza real: Variable*	No Aplica	No Aplica	No Aplica	No Aplica	09/06/05
18. Comprimir todo el granulado restante bajo las condiciones ya establecidas. *Número de bolos por minuto: 44 bolos*	No Aplica	No Aplica	No Aplica	No Aplica	09/06/05

ANEXO 18

	FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN **LABORATORIO DE DESARROLLO FARMACÉUTICO** **LEM- FARMACIA**	
PROCEDIMIENTO PARA LA ELABORACIÓN DE BOLOS DE SELENITO DE SODIO DE 7.2 GRAMOS SIN TALCO	**CÓDIGO:**	**REVISIÓN**
	FECHA DE APROBACIÓN _____ **DÍA/MES/AÑO**	**PÁGINA** 1 de 6

ELABORADO POR:	**REVISADO POR:**	**APROBADO POR:**	**FECHA DE EMISIÓN**
ARG 09/03/05 **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	JJDE 30/03/05 **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	_____ _____ **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	_____ **DÍA/MES/AÑO**

NOMBRE DEL PRODUCTO: BOLOS DE SELENITO DE SODIO DE 7.2 GRAMOS SIN TALCO

Tamaño del lote: 2.16 Kg Número de bolos: 300 bolos
Fecha de inicio: 30-mayo-2005 Fecha de término: 11-junio-2005
Lugar de Elaboración: Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán.

1. MEDIDAS DE SEGURIDAD

a) Todas las operaciones deberán de llevarse a cabo siguiendo las buenas prácticas de manufactura.
b) Los operadores deberán utilizar la siguiente indumentaria:

-Bata de manga larga y limpia	-Zapatones	-Cubrebocas
-Cofia	-Guantes	-Googles

Hora de inicio: 10:10 Hora de término: 10:27 Realizado: ARG Verificado: JJDE
Fecha: 30-05-05

2. ÁREA DE TRABAJO

-Verificar que el área de trabajo esté limpia.
-Verificar que sólo haya un lote por área.
-El área debe de presentar identificación, así como el equipo, clave, nombre y número del lote del producto a trabajar.
-El área de trabajo debe de estar bajo condiciones normales de temperatura (no más de 30°C) y de Humedad Relativa (no más del 50%).

Hora de inicio: 10:32 Hora de término: 11:00 Realizado: ARG Verificado: JJDE
Fecha: 30-05-05

ANEXO 18 (continuación)

	FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN **LABORATORIO DE DESARROLLO FARMACÉUTICO** **LEM- FARMACIA**	
PROCEDIMIENTO PARA LA ELABORACIÓN DE BOLOS DE SELENITO DE SODIO DE 7.2 GRAMOS SIN TALCO	**CÓDIGO:**	**REVISIÓN**
	FECHA DE APROBACIÓN _____ **DÍA/MES/AÑO**	**PÁGINA** 2 de 6

ELABORADO POR:	**REVISADO POR:**	**APROBADO POR:**	**FECHA DE EMISIÓN**
ARG 09/03/05 **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	JJDE 30/03/05 **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	_____ _____ **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	_____ **DÍA/MES/AÑO**

3. EQUIPO

a) Verificar la limpieza del equipo.

- ✯ Balanza Granataria (triple Beam Balance, OHAUS, Serie 700, Capacidad 2610g)
- ✯ Balanza Analítica Mettler Toledo modelo AB-204-S
- ✯ Mezclador Planetario Erweka modelo PRS
- ✯ Marmita Erweka modelo DE
- ✯ Granulador en seco Erweka modelo TP2S6
- ✯ Granulador en húmedo Erweka modelo FGS
- ✯ Mezclador de Cubo Erweka modelo KB 15/UG
- ✯ Tableteadora monopunzónica Korsch

Hora de inicio: 11:15 Hora de término: 11:45 Realizado: ARG Verificado: JJDE
Fecha: 30-05-05

b) Verificar la limpieza del material.

-Malla No. 16 de acero inoxidable
-Vasos de precipitado de acero inoxidable de 2 litros
-Vasos de precipitado de 500 ml
-Vasos de precipitado de 150 ml
-Vasos de precipitado de 100 ml
-Bolsas de polietileno para 4Kg
-Bolsas de polietileno para 1Kg
-Cucharones de plástico
-Cucharones de acero inoxidable
-Espátulas
-Charola de acero inoxidable
-Termómetro

Hora de inicio: 11:50 Hora de término: 12:05 Realizado: ARG Verificado: JJDE
Fecha: 30-05-05

ANEXO 18 (continuación)

	FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN **LABORATORIO DE DESARROLLO FARMACÉUTICO** **LEM- FARMACIA**	
PROCEDIMIENTO PARA LA ELABORACIÓN DE BOLOS DE SELENITO DE SODIO DE 7.2 GRAMOS SIN TALCO	**CÓDIGO:**	**REVISIÓN**
	FECHA DE APROBACIÓN _____ **DÍA/MES/AÑO**	**PÁGINA** 3 de 6

ELABORADO POR:	**REVISADO POR:**	**APROBADO POR:**	**FECHA DE EMISIÓN**
ARG 09/03/05 **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	JJDE 30/03/05 **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	_____ _____ **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	_____ **DÍA/MES/AÑO**

4. ALMACENAMIENTO

Se debe de almacenar el producto bajo las condiciones adecuadas de humedad (no más del 50%) y temperatura (no más de 30°C).

5. FORMULACIÓN

Componente	**Función del componente**	**Número de lote**	**Cantidad (%)**	**Cantidad por bolo (g)**	**Cantidad teórica por lote (g)**	**Cantidad real por lote (g)**
Selenito de Sodio	Activo	0347C7	15.38	1.107	332.10	332.10
Cutina HR	Excipiente	H34L173696	30.0	2.160	648.00	648.00
Hierro Reducido	Excipiente	C04806	54.12	3.897	1169.10	1169.10
Estearato de Magnesio	Excipiente	OKL1187	0.50	0.036	10.80	10.80
	Total		100.00	7.200	2160.00	2160.00

Hora de inicio: 12:10 Hora de término: 13:00 Realizado: ARG Verificado: JJDE
Fecha: 30-05-05

ANEXO 18 (continuación)

	FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN **LABORATORIO DE DESARROLLO FARMACÉUTICO** **LEM- FARMACIA**	

PROCEDIMIENTO PARA LA ELABORACIÓN DE BOLOS DE SELENITO DE SODIO DE 7.2 GRAMOS SIN TALCO		**CÓDIGO:**	**REVISIÓN**
		FECHA DE APROBACIÓN _____ **DÍA/MES/AÑO**	**PÁGINA** 4 de 6
ELABORADO POR: **ARG** **09/03/05** **INICIALES** **DÍA/MES/AÑO**	**REVISADO POR:** **JJDE** **30/03/05** **INICIALES** **DÍA/MES/AÑO**	**APROBADO POR:** _____ _____ **INICIALES** **DÍA/MES/AÑO**	**FECHA DE EMISIÓN** _____ **DÍA/MES/AÑO**

PROCEDIMIENTO	Hora		Realizó	Verificó	Fecha
	Inicio	Fin			
1. Iniciar el calentamiento de la marmita enchaquetada del mezclador planetario a 120 volts - 100 % por 60 minutos. *Voltaje real: 120 volts-100% Tiempo real: 60 min*	12:15	No Aplica	ARG	JJDE	30/05/05
2. Pesar la Cutina HR en un vaso de acero inoxidable de 2 litros utilizando la balanza granataria. *Cantidad calculada: 648g Cantidad pesada: 648g*	12:20	12:25	ARG	JJDE	30/05/05
3. Pesar el Hierro reducido en un vaso de precipitado de 500 ml, utilizando la balanza granataria. *Cantidad calculada: 1169.10g Cantidad pesada: 1169.10g*	12:28	12:33	ARG	JJDE	30/05/05
4. Tamizar con malla no. 16 y después pesar el selenito de sodio en un vaso de precipitado de 500 ml, utilizando la balanza analítica. *Cantidad calculada: 332.10g Cantidad pesada: 332.10g*	12:35	12:50	ARG	JJDE	30/05/05
5. Pesar el Estearato de Magnesio en un vaso de precipitado de 100 ml, utilizando la balanza granataria. *Cantidad calculada: 10.80g Cantidad pesada: 10.80g*	12:53	12:59	ARG	JJDE	30/05/05
6. Transcurrido el tiempo de calentamiento de la marmita enchaquetada colocar la Cutina HR dentro de ella para generar su fusión y mantener a las mismas condiciones la marmita enchaquetada por 5 minutos más. *Tiempo real: 5 min:*	13:15	13:20	ARG	JJDE	30/05/05
7. Después de ese tiempo apagar la perilla eléctrica dejando fundir la Cutina HR por 10 minutos más. Después se procede a iniciar la agitación a 25 rpm, por 30 minutos. *Tiempo de agitación: 30 min Velocidad de mezclado real: 25 rpm*	13:20	14:00	ARG	JJDE	30/05/05
8. Transcurrido ese tiempo y manteniendo la agitación se enciende nuevamente la perilla eléctrica a 120 volts-70% por 20 minutos. *Tiempo real: 20 min Voltaje real : 120 volts-70%:*	14:00	14:20	ARG	JJDE	30/05/05

ANEXO 18 (continuación)

	FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN **LABORATORIO DE DESARROLLO FARMACÉUTICO** **LEM- FARMACIA**		
PROCEDIMIENTO PARA LA ELABORACIÓN DE BOLOS DE SELENITO DE SODIO DE 7.2 GRAMOS SIN TALCO		**CÓDIGO:**	**REVISIÓN**
		FECHA DE APROBACIÓN _____ **DÍA/MES/AÑO**	**PÁGINA** 5 de 6
ELABORADO POR: **ARG** **09/03/05** **INICIALES** **DÍA/MES/AÑO**	**REVISADO POR:** **JJDE** **30/03/05** **INICIALES** **DÍA/MES/AÑO**	**APROBADO POR:** _____ _____ **INICIALES** **DÍA/MES/AÑO**	**FECHA DE EMISIÓN** _____ **DÍA/MES/AÑO**

PROCEDIMIENTO	Hora		Realizó	Verificó	Fecha
	Inicio	Fin			
9. Después de ese tiempo se apaga la perilla eléctrica y se mantiene la agitación hasta la total fusión de la Cutina HR. Con un termómetro verificar que la temperatura oscile entre 80-90 °C. *Temperatura real: 88.4°C*	14:20	No Aplica	ARG	JJDE	30/05/05
10. Inducir una vez más el calentamiento de la marmita enchaquetada encendiendo el reóstato a 120 volts-60%. Detener el mezclador planetario por un momento, Adicionar lentamente a la cutina HR fundida el 100% de Hierro reducido, continuar el mezclado por 10 minutos más a 25 rpm. *Voltaje real: 120volts-60% Tiempo de mezclado real: 10 min* *Velocidad de mezclado real: 25 rpm*	14:45	14:55	ARG	JJDE	30/05/05
11. Detener por un momento el mezclador planetario y adicionar poco a poco el 50% de Selenito de Sodio y mezclar a 25 rpm. durante 10 minutos. Al haber transcurridos 8 minutos se procede a apagar la perilla eléctrica. *Velocidad de mezclado real:25rpm Tiempo real de mezclado: 10min*	15:00	15:15	ARG	JJDE	30/05/05
12 Detener el mezclador planetario y adicionar el 50% restante de Selenito de Sodio, continuar con el mezclado a 25 rpm durante 15 minutos más. *Velocidad de mezclado real: 25rpm Tiempo real de mezclado: 15 min*	15:20	15:35	ARG	JJDE	30/05/05
13. Detener el mezclador planetario, dejar enfriar la mezcla por 15 minutos y posteriormente pasar la mezcla semicaliente de la marmita enchaquetada al granulador en seco a 20 rpm y recibir el producto en una charola de acero. *Velocidad del granulador real: 20 rpm Tiempo real: 15 min*	15:38	16:23	ARG	JJDE	30/05/05

ANEXO 18 (continuación)

	FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN **LABORATORIO DE DESARROLLO FARMACÉUTICO** **LEM- FARMACIA**	

PROCEDIMIENTO PARA LA ELABORACIÓN DE BOLOS DE SELENITO DE SODIO DE 7.2 GRAMOS SIN TALCO		**CÓDIGO:**	**REVISIÓN**
		FECHA DE APROBACIÓN _____ **DÍA/MES/AÑO**	**PÁGINA** 6 de 6
ELABORADO POR: **ARG** **09/03/05** **INICIALES** **DÍA/MES/AÑO**	**REVISADO POR:** **JJDE** **30/03/05** **INICIALES** **DÍA/MES/AÑO**	**APROBADO POR:** _____ _____ **INICIALES** **DÍA/MES/AÑO**	**FECHA DE EMISIÓN** _____ **DÍA/MES/AÑO**

PROCEDIMIENTO	Hora		Realizó	Verificó	Fecha
	Inicio	Fin			
14. El producto obtenido en la charola es tamizado en el granulador en húmedo, equipado con malla 16 a 25 rpm. *Velocidad del granulador real: 25 rpm*	16:28	16:58	ARG	JJDE	30/05/05
15. El granulado obtenido se coloca en el mezclador de cubo, se le adiciona Estearato de Magnesio y se mezcla a 25 rpm. durante 10 minutos. *Velocidad de mezclador real: 25 rpm Tiempo real: 10 min*	17:00	17:10	ARG	JJDE	30/05/05
16. Pesar el granulado para obtener el rendimiento y a su vez conocer la pérdida que se tuvo durante el proceso de fabricación. *Peso esperado: 2160g Peso real: 2062g Porcentaje de rendimiento:95.4%*	17: 14	17:22	ARG	JJDE	30/05/05
17. Ajustar la tableteadora monopunzónica Korsch, en peso y dureza a lo ancho del bolo (hasta obtener 7.2 g y más de 35 Kp respectivamente), agregando un poco del granulado a la tolva y comprimiendo manualmente. *Peso real: Variable Dureza real: Variable*	No Aplica	No Aplica	No Aplica	No Aplica	11/06/05
18. Comprimir todo el granulado restante bajo las condiciones ya establecidas. *Número de bolos por minuto: 44 bolos*	No Aplica	No Aplica	No Aplica	No Aplica	11/06/05

ANEXO 19

	FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN **LABORATORIO DE DESARROLLO FARMACÉUTICO** **LEM- FARMACIA**	
PROCEDIMIENTO PARA LA ELABORACIÓN DE BOLOS DE SELENITO DE SODIO DE 7.2 GRAMOS SIN TALCO	**CÓDIGO:**	**REVISIÓN**
	FECHA DE APROBACIÓN _____ **DÍA/MES/AÑO**	**PÁGINA** 1 de 6

ELABORADO POR:	**REVISADO POR:**	**APROBADO POR:**	**FECHA DE EMISIÓN**
ARG 09/03/05 **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	JJDE 30/03/05 **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	_____ _____ **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	_____ **DÍA/MES/AÑO**

NOMBRE DEL PRODUCTO: BOLOS DE SELENITO DE SODIO DE 7.2 GRAMOS SIN TALCO

Tamaño del lote: 2.16 Kg Número de bolos: 300 bolos
Fecha de inicio: 31-mayo-2005 Fecha de término: 13-junio-2005
Lugar de Elaboración: Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán.

1. MEDIDAS DE SEGURIDAD

a) Todas las operaciones deberán de llevarse a cabo siguiendo las buenas prácticas de manufactura.
b) Los operadores deberán utilizar la siguiente indumentaria:

-Bata de manga larga y limpia	-Zapatones	-Cubrebocas
-Cofia	-Guantes	-Googles

Hora de inicio: 12:00 Hora de término: 12:18 Realizado: ARG Verificado: JJDE
Fecha: 31-05-05

2. ÁREA DE TRABAJO

-Verificar que el área de trabajo esté limpia.
-Verificar que sólo haya un lote por área.
-El área debe de presentar identificación, así como el equipo, clave, nombre y número del lote del producto a trabajar.
-El área de trabajo debe de estar bajo condiciones normales de temperatura (no más de 30°C) y de Humedad Relativa (no más del 50%).

Hora de inicio: 12:20 Hora de término: 12:54 Realizado: ARG Verificado: JJDE
Fecha: 31-05-05

ANEXO 19 (continuación)

	FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN **LABORATORIO DE DESARROLLO FARMACÉUTICO** **LEM- FARMACIA**	
PROCEDIMIENTO PARA LA ELABORACIÓN DE BOLOS DE SELENITO DE SODIO DE 7.2 GRAMOS SIN TALCO	**CÓDIGO:**	**REVISIÓN**
	FECHA DE APROBACIÓN _____ **DÍA/MES/AÑO**	**PÁGINA** 2 de 6

ELABORADO POR:	**REVISADO POR:**	**APROBADO POR:**	**FECHA DE EMISIÓN**
ARG 09/03/05 **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	JJDE 30/03/05 **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	_____ _____ **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	_____ **DÍA/MES/AÑO**

3. EQUIPO

a) Verificar la limpieza del equipo.

- ✯ Balanza Granataria (triple Beam Balance, OHAUS, Serie 700, Capacidad 2610g)
- ✯ Balanza Analítica Mettler Toledo modelo AB-204-S
- ✯ Mezclador Planetario Erweka modelo PRS
- ✯ Marmita Erweka modelo DE
- ✯ Granulador en seco Erweka modelo TP2S6
- ✯ Granulador en húmedo Erweka modelo FGS
- ✯ Mezclador de Cubo Erweka modelo KB 15/UG
- ✯ Tableteadora monopunzónica Korsch

Hora de inicio: 13:00 Hora de término: 13:35 Realizado: ARG Verificado: JJDE
Fecha: 31-05-05

b) Verificar la limpieza del material.

-Malla No. 16 de acero inoxidable
-Vasos de precipitado de acero inoxidable de 2 litros
-Vasos de precipitado de 500 ml
-Vasos de precipitado de 150 ml
-Vasos de precipitado de 100 ml
-Bolsas de polietileno para 4Kg
-Bolsas de polietileno para 1Kg
-Cucharones de plástico
-Cucharones de acero inoxidable
-Espátulas
-Charola de acero inoxidable
-Termómetro

Hora de inicio: 13:40 Hora de término: 13:55 Realizado: ARG Verificado: JJDE
Fecha: 31-05-05

ANEXO 19 (continuación)

	FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN **LABORATORIO DE DESARROLLO FARMACÉUTICO** **LEM- FARMACIA**	
PROCEDIMIENTO PARA LA ELABORACIÓN DE BOLOS DE SELENITO DE SODIO DE 7.2 GRAMOS SIN TALCO	**CÓDIGO:**	**REVISIÓN**
	FECHA DE APROBACIÓN _____ **DÍA/MES/AÑO**	**PÁGINA** 3 de 6

ELABORADO POR:	**REVISADO POR:**	**APROBADO POR:**	**FECHA DE EMISIÓN**
ARG 09/03/05 **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	JJDE 30/03/05 **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	_____ _____ **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	_____ **DÍA/MES/AÑO**

4. ALMACENAMIENTO

Se debe de almacenar el producto bajo las condiciones adecuadas de humedad (no más del 50%) y temperatura (no más de 30°C).

5. FORMULACIÓN

Componente	**Función del componente**	**Número de lote**	**Cantidad (%)**	**Cantidad por bolo (g)**	**Cantidad teórica por lote (g)**	**Cantidad real por lote (g)**
Selenito de Sodio	Activo	0347C7	15.38	1.107	332.10	332.10
Cutina HR	Excipiente	H34L173696	30.0	2.160	648.00	648.00
Hierro Reducido	Excipiente	C04806	54.12	3.897	1169.10	1169.10
Estearato de Magnesio	Excipiente	OKL1187	0.50	0.036	10.80	10.80
	Total		100.00	7.200	2160.00	2160.00

Hora de inicio: 14:00 Hora de término: 14:57 Realizado: ARG Verificado: JJDE
Fecha: 31-05-05

ANEXO 19 (continuación)

UNAM CUAUTITLAN	**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN** **LABORATORIO DE DESARROLLO FARMACÉUTICO** **LEM- FARMACIA**	
PROCEDIMIENTO PARA LA ELABORACIÓN DE BOLOS DE SELENITO DE SODIO DE 7.2 GRAMOS SIN TALCO	**CÓDIGO:** / **FECHA DE APROBACIÓN** _____ DÍA/MES/AÑO	**REVISIÓN** / **PÁGINA** 4 de 6
ELABORADO POR: ARG (INICIALES) 09/03/05 (DÍA/MES/AÑO)	**REVISADO POR:** JJDE (INICIALES) 30/03/05 (DÍA/MES/AÑO)	**APROBADO POR:** _____ (INICIALES) _____ (DÍA/MES/AÑO)	**FECHA DE EMISIÓN** _____ DÍA/MES/AÑO

PROCEDIMIENTO	Hora		Realizó	Verificó	Fecha
	Inicio	Fin			
1. Iniciar el calentamiento de la marmita enchaquetada del mezclador planetario a 120 volts - 100 % por 60 minutos. *Voltaje real: 120 volts-100% Tiempo real: 60 min*	14:05	No Aplica	ARG	JJDE	31/05/05
2. Pesar la Cutina HR en un vaso de acero inoxidable de 2 litros utilizando la balanza granataria. *Cantidad calculada: 648g Cantidad pesada: 648g*	14:10	14:16	ARG	JJDE	31/05/05
3. Pesar el Hierro reducido en un vaso de precipitado de 500 ml, utilizando la balanza granataria. *Cantidad calculada: 1169.10g Cantidad pesada: 1169.10g*	14:20	14:27	ARG	JJDE	31/05/05
4. Tamizar con malla no. 16 y después pesar el selenito de sodio en un vaso de precipitado de 500 ml, utilizando la balanza analítica. *Cantidad calculada: 332.10g Cantidad pesada: 332.10g*	14:30	14:46	ARG	JJDE	31/05/05
5. Pesar el Estearato de Magnesio en un vaso de precipitado de 100 ml, utilizando la balanza granataria. *Cantidad calculada: 10.80g Cantidad pesada: 10.80g*	14:50	14:55	ARG	JJDE	31/05/05
6. Transcurrido el tiempo de calentamiento de la marmita enchaquetada colocar la Cutina HR dentro de ella para generar su fusión y mantener a las mismas condiciones la marmita enchaquetada por 5 minutos más. *Tiempo real: 5 min:*	15:05	15:10	ARG	JJDE	31/05/05
7. Después de ese tiempo apagar la perilla eléctrica dejando fundir la Cutina HR por 10 minutos más. Después se procede a iniciar la agitación a 25 rpm, por 30 minutos. *Tiempo de agitación: 30 min Velocidad de mezclado real: 25 rpm*	15:10	15:50	ARG	JJDE	31/05/05
8. Transcurrido ese tiempo y manteniendo la agitación se enciende nuevamente la perilla eléctrica a 120 volts-70% por 20 minutos. *Tiempo real: 20 min Voltaje real : 120 volts-70%:*	15:50	16:10	ARG	JJDE	31/05/05

ANEXO 19 (continuación)

	FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN **LABORATORIO DE DESARROLLO FARMACÉUTICO** **LEM- FARMACIA**	
PROCEDIMIENTO PARA LA ELABORACIÓN DE BOLOS DE SELENITO DE SODIO DE 7.2 GRAMOS SIN TALCO	**CÓDIGO:**	**REVISIÓN**
	FECHA DE APROBACIÓN _____ **DÍA/MES/AÑO**	**PÁGINA** 5 de 6

ELABORADO POR:	**REVISADO POR:**	**APROBADO POR:**	**FECHA DE EMISIÓN**
ARG 09/03/05 **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	JJDE 30/03/05 **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	_____ _____ **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	_____ **DÍA/MES/AÑO**

PROCEDIMIENTO	Hora		Realizó	Verificó	Fecha
	Inicio	Fin			
9. Después de ese tiempo se apaga la perilla eléctrica y se mantiene la agitación hasta la total fusión de la Cutina HR. Con un termómetro verificar que la temperatura oscile entre 80-90 °C. *Temperatura real: 88.4°C*	16:10	No Aplica	ARG	JJDE	31/05/05
10. Inducir una vez más el calentamiento de la marmita enchaquetada encendiendo el reóstato a 120 volts-60%. Detener el mezclador planetario por un momento, Adicionar lentamente a la cutina HR fundida el 100% de Hierro reducido, continuar el mezclado por 10 minutos más a 25 rpm. *Voltaje real: 120volts-60% Tiempo de mezclado real: 10 min* *Velocidad de mezclado real: 25 rpm*	16:37	16:47	ARG	JJDE	31/05/05
11. Detener por un momento el mezclador planetario y adicionar poco a poco el 50% de Selenito de Sodio y mezclar a 25 rpm. durante 10 minutos. Al haber transcurridos 8 minutos se procede a apagar la perilla eléctrica. *Velocidad de mezclado real:25rpm Tiempo real de mezclado: 10min*	16:50	17:00	ARG	JJDE	31/05/05
12 Detener el mezclador planetario y adicionar el 50% restante de Selenito de Sodio, continuar con el mezclado a 25 rpm durante 15 minutos más. *Velocidad de mezclado real: 25rpm Tiempo real de mezclado: 15 min*	17:05	17:20	ARG	JJDE	31/05/05
13. Detener el mezclador planetario, dejar enfriar la mezcla por 15 minutos y posteriormente pasar la mezcla semicaliente de la marmita enchaquetada al granulador en seco a 20 rpm y recibir el producto en una charola de acero. *Velocidad del granulador real: 20 rpm Tiempo real: 15 min*	17:20	18:05	ARG	JJDE	31/05/05

ANEXO 19 (continuación)

	FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN **LABORATORIO DE DESARROLLO FARMACÉUTICO** **LEM- FARMACIA**	

PROCEDIMIENTO PARA LA ELABORACIÓN DE BOLOS DE SELENITO DE SODIO DE 7.2 GRAMOS SIN TALCO		**CÓDIGO:**	**REVISIÓN**
		FECHA DE APROBACIÓN _____ **DÍA/MES/AÑO**	**PÁGINA** 6 de 6
ELABORADO POR: ARG 09/03/05 **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	**REVISADO POR:** JJDE 30/03/05 **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	**APROBADO POR:** _____ _____ **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	**FECHA DE EMISIÓN** _____ **DÍA/MES/AÑO**

PROCEDIMIENTO	Hora		Realizó	Verificó	Fecha
	Inicio	Fin			
14. El producto obtenido en la charola es tamizado en el granulador en húmedo, equipado con malla 16 a 25 rpm. *Velocidad del granulador real: 25 rpm*	18:10	18:38	ARG	JJDE	31/05/05
15. El granulado obtenido se coloca en el mezclador de cubo, se le adiciona Estearato de Magnesio y se mezcla a 25 rpm. durante 10 minutos. *Velocidad de mezclador real: 25 rpm Tiempo real: 10 min*	18:42	18:52	ARG	JJDE	31/05/05
16. Pesar el granulado para obtener el rendimiento y a su vez conocer la pérdida que se tuvo durante el proceso de fabricación. *Peso esperado: 2160g Peso real: 2081g* *Porcentaje de rendimiento:96.4%*	18:56	19:12	ARG	JJDE	31/05/05
17. Ajustar la tableteadora monopunzónica Korsch, en peso y dureza a lo ancho del bolo (hasta obtener 7.2 g y más de 35 Kp respectivamente), agregando un poco del granulado a la tolva y comprimiendo manualmente. *Peso real: Variable Dureza real: Variable*	No Aplica	No Aplica	No Aplica	No Aplica	13/06/05
18. Comprimir todo el granulado restante bajo las condiciones ya establecidas. *Número de bolos por minuto: 44 bolos*	No Aplica	No Aplica	No Aplica	No Aplica	13/06/05

ANEXO 20

	FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN **LABORATORIO DE DESARROLLO FARMACÉUTICO** **LEM- FARMACIA**	
PROCEDIMIENTO PARA LA ELABORACIÓN DE BOLOS PLACEBO DE 7.2 GRAMOS SIN TALCO	**CÓDIGO:**	**REVISIÓN**
	FECHA DE APROBACIÓN _____ **DÍA/MES/AÑO**	**PÁGINA** 1 de 6

ELABORADO POR:	**REVISADO POR:**	**APROBADO POR:**	**FECHA DE EMISIÓN**
ARG 09/03/05 **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	JJDE 30/03/05 **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	_____ _____ **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	_____ **DÍA/MES/AÑO**

NOMBRE DEL PRODUCTO: BOLOS PLACEBO DE 7.2 GRAMOS SIN TALCO

Tamaño del lote: 1.83 Kg Número de bolos: 300 bolos
Fecha de inicio: 3-junio-2005 Fecha de término: 14-junio-2005
Lugar de Elaboración: Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán.

1. MEDIDAS DE SEGURIDAD

a) Todas las operaciones deberán de llevarse a cabo siguiendo las buenas prácticas de manufactura.
b) Los operadores deberán utilizar la siguiente indumentaria:

-Bata de manga larga y limpia	-Zapatones	-Cubrebocas
-Cofia	-Guantes	-Googles

Hora de inicio: 9:00 Hora de término: 9:16 Realizado: ARG Verificado: JJDE
Fecha: 3-06-05

2. ÁREA DE TRABAJO

-Verificar que el área de trabajo esté limpia.
-Verificar que sólo haya un lote por área.
-El área debe de presentar identificación, así como el equipo, clave, nombre y número del lote del producto a trabajar.
-El área de trabajo debe de estar bajo condiciones normales de temperatura (no más de 30°C) y de Humedad Relativa (no más del 50%).

Hora de inicio: 9:20 Hora de término: 9:52 Realizado: ARG Verificado: JJDE
Fecha: 3-06-05

ANEXO 20 (continuación)

	FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN **LABORATORIO DE DESARROLLO FARMACÉUTICO** **LEM- FARMACIA**	
PROCEDIMIENTO PARA LA ELABORACIÓN DE BOLOS PLACEBO DE 7.2 GRAMOS SIN TALCO	**CÓDIGO:**	**REVISIÓN**
	FECHA DE APROBACIÓN _____ **DÍA/MES/AÑO**	**PÁGINA** 2 de 6

ELABORADO POR:	**REVISADO POR:**	**APROBADO POR:**	**FECHA DE EMISIÓN**
ARG 09/03/05 **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	JJDE 30/03/05 **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	_____ _____ **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	_____ **DÍA/MES/AÑO**

3. EQUIPO

a) Verificar la limpieza del equipo.

- ✯ Balanza Granataria (triple Beam Balance, OHAUS, Serie 700, Capacidad 2610g)
- ✯ Balanza Analítica Mettler Toledo modelo AB-204-S
- ✯ Mezclador Planetario Erweka modelo PRS
- ✯ Marmita Erweka modelo DE
- ✯ Granulador en seco Erweka modelo TP2S6
- ✯ Granulador en húmedo Erweka modelo FGS
- ✯ Mezclador de Cubo Erweka modelo KB 15/UG
- ✯ Tableteadora monopunzónica Korsch

Hora de inicio: 9:56 Hora de término: 10:27 Realizado: ARG Verificado: JJDE
Fecha: 3-06-05

b) Verificar la limpieza del material.

-Malla No. 16 de acero inoxidable
-Vasos de precipitado de acero inoxidable de 2 litros
-Vasos de precipitado de 500 ml
-Vasos de precipitado de 150 ml
-Vasos de precipitado de 100 ml
-Bolsas de polietileno para 4Kg
-Bolsas de polietileno para 1Kg
-Cucharones de plástico
-Cucharones de acero inoxidable
-Espátulas
-Charola de acero inoxidable
-Termómetro

Hora de inicio: 10:30 Hora de término: 10:55 Realizado: ARG Verificado: JJDE
Fecha: 3-06-05

ANEXO 20 (continuación)

	FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN **LABORATORIO DE DESARROLLO FARMACÉUTICO** **LEM- FARMACIA**	
PROCEDIMIENTO PARA LA ELABORACIÓN DE BOLOS PLACEBO DE 7.2 GRAMOS SIN TALCO	**CÓDIGO:**	**REVISIÓN**
	FECHA DE APROBACIÓN _____ **DÍA/MES/AÑO**	**PÁGINA** 3 de 6

ELABORADO POR:	**REVISADO POR:**	**APROBADO POR:**	**FECHA DE EMISIÓN**
ARG 09/03/05 **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	JJDE 30/03/05 **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	_____ _____ **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	_____ **DÍA/MES/AÑO**

4. ALMACENAMIENTO

Se debe de almacenar el producto bajo las condiciones adecuadas de humedad (no más del 50%) y temperatura (no más de 30°C).

5. FORMULACIÓN

Componente	**Función del componente**	**Número de lote**	**Cantidad (%)**	**Cantidad por bolo (g)**	**Cantidad teórica por lote (g)**	**Cantidad real por lote (g)**
Cutina HR	Excipiente	H34L173696	30.0	2.160	648.00	648.00
Hierro Reducido	Excipiente	C04806	54.12	3.898	1169.40	1169.40
Estearato de Magnesio	Excipiente	OKL1187	0.50	0.036	10.80	10.80
	Total		84.60	6.094	1828.20	1828.20

Hora de inicio: 11:00 Hora de término: 11:42 Realizado: ARG Verificado: JJDE
Fecha: 3-06-05

ANEXO 20 (continuación)

	FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN **LABORATORIO DE DESARROLLO FARMACÉUTICO** **LEM- FARMACIA**	
PROCEDIMIENTO PARA LA ELABORACIÓN DE BOLOS PLACEBO DE 7.2 GRAMOS SIN TALCO	**CÓDIGO:**	**REVISIÓN**
	FECHA DE APROBACIÓN _____ **DÍA/MES/AÑO**	**PÁGINA** 4 de 6

ELABORADO POR:	**REVISADO POR:**	**APROBADO POR:**	**FECHA DE EMISIÓN**
ARG 09/03/05 **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	JJDE 30/03/05 **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	_____ _____ **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	_____ **DÍA/MES/AÑO**

PROCEDIMIENTO	Hora		Realizó	Verificó	Fecha
	Inicio	Fin			
1. Iniciar el calentamiento de la marmita enchaquetada del mezclador planetario a 120 volts - 100 % por 60 minutos. *Voltaje real: 120 volts-100%* *Tiempo real: 60 min*	11:06	No Aplica	ARG	JJDE	3/06/05
2. Pesar la Cutina HR en un vaso de acero inoxidable de 2 litros utilizando la balanza granataria. *Cantidad calculada: 648g* *Cantidad pesada: 648g*	11:12	11:18	ARG	JJDE	3/06/05
3. Pesar el Hierro reducido en un vaso de precipitado de 500 ml, utilizando la balanza granataria. *Cantidad calculada: 1169.40 g* *Cantidad pesada: 1169.40 g*	11:23	11:28	ARG	JJDE	3/06/05
4. Pesar el Estearato de Magnesio en un vaso de precipitado de 100 ml, utilizando la balanza granataria. *Cantidad calculada: 10.80g* *Cantidad pesada: 10.80g*	11:32	11:37	ARG	JJDE	3/06/05
5. Transcurrido el tiempo de calentamiento de la marmita enchaquetada colocar la Cutina HR dentro de ella para generar su fusión y mantener a las mismas condiciones la marmita enchaquetada por 5 minutos más. *Tiempo real: 5 min*	12:06	12:11	ARG	JJDE	3/06/05
6. Después de ese tiempo apagar la perilla eléctrica dejando fundir la Cutina HR por 10 minutos más. Después se procede a iniciar la agitación a 25 rpm, por 30 minutos. *Tiempo de agitación: 30 min* *Velocidad de mezclado real: 25 rpm*	12:11	12:51	ARG	JJDE	3/06/05
7. Transcurrido ese tiempo y manteniendo la agitación se enciende nuevamente la perilla eléctrica a 120 volts-70% por 20 minutos. *Tiempo real: 20 min* *Voltaje real : 120 volts-70%:*	12:51	13:11	ARG	JJDE	3/06/05

ANEXO 20 (continuación)

	FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN **LABORATORIO DE DESARROLLO FARMACÉUTICO** **LEM- FARMACIA**	
PROCEDIMIENTO PARA LA ELABORACIÓN DE BOLOS PLACEBO DE 7.2 GRAMOS SIN TALCO	**CÓDIGO:**	**REVISIÓN**
	FECHA DE APROBACIÓN _____ **DÍA/MES/AÑO**	**PÁGINA** 5 de 6

ELABORADO POR:	REVISADO POR:	APROBADO POR:	FECHA DE EMISIÓN
ARG 09/03/05 INICIALES DÍA/MES/AÑO	JJDE 30/03/05 INICIALES DÍA/MES/AÑO	_____ _____ INICIALES DÍA/MES/AÑO	_____ DÍA/MES/AÑO

PROCEDIMIENTO	Hora		Realizó	Verificó	Fecha
	Inicio	Fin			
8. Después de ese tiempo se apaga la perilla eléctrica y se mantiene la agitación hasta la total fusión de la Cutina HR. Con un termómetro verificar que la temperatura oscile entre 80-90 °C. *Temperatura real: 88.4°C*	13:11	No Aplica	ARG	JJDE	3/06/05
9. Inducir una vez más el calentamiento de la marmita enchaquetada encendiendo el reóstato a 120 volts-60%. Detener el mezclador planetario por un momento, Adicionar lentamente a la cutina HR fundida el 100% de Hierro reducido, continuar el mezclado por 10 minutos más a 25 rpm. Apagar la perilla eléctrica al transcurrir 5 minutos. *Voltaje real: 120volts-60% Tiempo de mezclado real: 10 min* *Velocidad de mezclado real: 25 rpm*	13:40	13:50	ARG	JJDE	3/06/05
10. Detener el mezclador planetario, dejar enfriar la mezcla por 15 minutos y posteriormente pasar la mezcla semicaliente de la marmita enchaquetada al granulador en seco a 20 rpm y recibir el producto en una charola de acero. *Velocidad del granulador real: 20 rpm Tiempo real: 15 min*	13:52	14:40	ARG	JJDE	3/06/05
11. El producto obtenido en la charola es tamizado en el granulador en húmedo, equipado con malla 16 a 25 rpm. *Velocidad del granulador real: 25 rpm*	14:45	15:20	ARG	JJDE	3/06/05
12. El granulado obtenido se coloca en el mezclador de cubo, se le adiciona el Estearato de Magnesio y se mezcla a 25 rpm. durante 10 minutos. *Velocidad de mezclador real: 25 rpm Tiempo real: 10 min*	15:25	15:35	ARG	JJDE	3/06/05

ANEXO 20 (continuación)

	FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN **LABORATORIO DE DESARROLLO FARMACÉUTICO** **LEM- FARMACIA**	

PROCEDIMIENTO PARA LA ELABORACIÓN DE BOLOS PLACEBO DE 7.2 GRAMOS SIN TALCO		**CÓDIGO:**	**REVISIÓN**
		FECHA DE APROBACIÓN _____ **DÍA/MES/AÑO**	**PÁGINA** 6 de 6
ELABORADO POR: ARG 09/03/05 **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	**REVISADO POR:** JJDE 30/03/05 **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	**APROBADO POR:** _____ _____ **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	**FECHA DE EMISIÓN** _____ **DÍA/MES/AÑO**

PROCEDIMIENTO	Hora		Realizó	Verificó	Fecha
	Inicio	Fin			
13. Pesar el granulado para obtener el rendimiento y a su vez conocer la pérdida que se tuvo durante el proceso de fabricación. *Peso esperado: 1828.20g Peso real: 1736.79g Porcentaje de rendimiento:95.0%*	15:40	15:57	ARG	JJDE	3/06/05
14. Ajustar la tableteadora monopunzónica Korsch, en peso y dureza a lo ancho del bolo (hasta obtener 6g y más de 35 Kp respectivamente), agregando un poco del granulado a la tolva y comprimiendo manualmente. *Peso real: Variable Dureza real: Variable*	No Aplica	No Aplica	No Aplica	No Aplica	14/06/05
15. Comprimir todo el granulado restante bajo las condiciones ya establecidas. *Número de bolos por minuto: 44 bolos*	No Aplica	No Aplica	No Aplica	No Aplica	14/06/05

ANEXO 21

	FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN **LABORATORIO DE DESARROLLO FARMACÉUTICO** **LEM- FARMACIA**	

PROCEDIMIENTO PARA LA ELABORACIÓN DE BOLOS PLACEBO DE 7.2 GRAMOS CON TALCO		**CÓDIGO:**	**REVISIÓN**
		FECHA DE APROBACIÓN _____ **DÍA/MES/AÑO**	**PÁGINA** 1 de 6
ELABORADO POR: **ARG** **09/03/05** **INICIALES** **DÍA/MES/AÑO**	**REVISADO POR:** **JJDE** **30/03/05** **INICIALES** **DÍA/MES/AÑO**	**APROBADO POR:** _____ _____ **INICIALES** **DÍA/MES/AÑO**	**FECHA DE EMISIÓN** _____ **DÍA/MES/AÑO**

NOMBRE DEL PRODUCTO: BOLOS PLACEBO DE 7.2 GRAMOS CON TALCO

Tamaño del lote: 1.83 Kg Número de bolos: 300 bolos
Fecha de inicio: 7-junio-2005 Fecha de término: 17-junio-2005
Lugar de Elaboración: Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán.

1. MEDIDAS DE SEGURIDAD

a) Todas las operaciones deberán de llevarse a cabo siguiendo las buenas prácticas de manufactura.
b) Los operadores deberán utilizar la siguiente indumentaria:

-Bata de manga larga y limpia	-Zapatones	-Cubrebocas
-Cofia	-Guantes	-Googles

Hora de inicio: 13:00 Hora de término: 13:16 Realizado: ARG Verificado: JJDE
Fecha: 7-06-05

2. ÁREA DE TRABAJO

-Verificar que el área de trabajo esté limpia.
-Verificar que sólo haya un lote por área.
-El área debe de presentar identificación, así como el equipo, clave, nombre y número del lote del producto a trabajar.
-El área de trabajo debe de estar bajo condiciones normales de temperatura (no más de 30°C) y de Humedad Relativa (no más del 50%).

Hora de inicio: 13:20 Hora de término: 13:48 Realizado: ARG Verificado: JJDE
Fecha: 7-06-05

ANEXO 21 (continuación)

	FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN **LABORATORIO DE DESARROLLO FARMACÉUTICO** **LEM- FARMACIA**	
PROCEDIMIENTO PARA LA ELABORACIÓN DE BOLOS PLACEBO DE 7.2 GRAMOS CON TALCO	**CÓDIGO:**	**REVISIÓN**
	FECHA DE APROBACIÓN _____ **DÍA/MES/AÑO**	**PÁGINA** 2 de 6

ELABORADO POR:	**REVISADO POR:**	**APROBADO POR:**	**FECHA DE EMISIÓN**
ARG 09/03/05 **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	JJDE 30/03/05 **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	_____ _____ **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	_____ **DÍA/MES/AÑO**

3. EQUIPO

a) Verificarla limpieza del equipo.

- ✯ Balanza Granataria (triple Beam Balance, OHAUS, Serie 700, Capacidad 2610g)
- ✯ Balanza Analítica Mettler Toledo modelo AB-204-S
- ✯ Mezclador Planetario Erweka modelo PRS
- ✯ Marmita Erweka modelo DE
- ✯ Granulador en seco Erweka modelo TP2S6
- ✯ Granulador en húmedo Erweka modelo FGS
- ✯ Mezclador de Cubo Erweka modelo KB 15/UG
- ✯ Tableteadora monopunzónica Korsch

Hora de inicio: 13:53 Hora de término: 14:20 Realizado: ARG Verificado: JJDE
Fecha: 7-06-05

b) Verificar la limpieza del material.

-Malla No. 16 de acero inoxidable
-Vasos de precipitado de acero inoxidable de 2 litros
-Vasos de precipitado de 500 ml
-Vasos de precipitado de 150 ml
-Vasos de precipitado de 100 ml
-Bolsas de polietileno para 4Kg
-Bolsas de polietileno para 1Kg
-Cucharones de plástico
-Cucharones de acero inoxidable
-Espátulas
-Charola de acero inoxidable
-Termómetro

Hora de inicio: 14:25 Hora de término: 13:43 Realizado: ARG Verificado: JJDE
Fecha: 7-06-05

ANEXO 21 (continuación)

	FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN **LABORATORIO DE DESARROLLO FARMACÉUTICO** **LEM- FARMACIA**		
PROCEDIMIENTO PARA LA ELABORACIÓN DE BOLOS PLACEBO DE 7.2 GRAMOS CON TALCO		**CÓDIGO:**	**REVISIÓN**
		FECHA DE APROBACIÓN _____ **DÍA/MES/AÑO**	**PÁGINA** 3 de 6
ELABORADO POR: ARG 09/03/05 **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	**REVISADO POR:** JJDE 30/03/05 **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	**APROBADO POR:** _____ _____ **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	**FECHA DE EMISIÓN** _____ **DÍA/MES/AÑO**

4. ALMACENAMIENTO

Se debe de almacenar el producto bajo las condiciones adecuadas de humedad (no más del 50%) y temperatura (no más de 30°C).

5. FORMULACIÓN

Componente	**Función del componente**	**Número de lote**	**Cantidad (%)**	**Cantidad por bolo (g)**	**Cantidad teórica por lote (g)**	**Cantidad real por lote (g)**
Cutina HR	Excipiente	H34L173696	30.0	2.160	648.00	648.00
Hierro Reducido	Excipiente	C04806	52.62	3.790	1137.00	1137.00
Estearato de Magnesio	Excipiente	OKL1187	0.50	0.036	10.80	10.80
Talco	Excipiente	KCP1180	1.50	0.108	32.40	32.40
	Total		84.60	6.094	1828.20	1828.20

Hora de inicio: 13:48 Hora de término: 14:31 Realizado: ARG Verificado: JJDE
Fecha: 7-06-05

ANEXO 21 (continuación)

	FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN **LABORATORIO DE DESARROLLO FARMACÉUTICO** **LEM- FARMACIA**	

PROCEDIMIENTO PARA LA ELABORACIÓN DE BOLOS PLACEBO DE 7.2 GRAMOS CON TALCO		**CÓDIGO:**	**REVISIÓN**
		FECHA DE APROBACIÓN _____ **DÍA/MES/AÑO**	**PÁGINA** 4 de 6
ELABORADO POR: **ARG** **09/03/05** **INICIALES** **DÍA/MES/AÑO**	**REVISADO POR:** **JJDE** **30/03/05** **INICIALES** **DÍA/MES/AÑO**	**APROBADO POR:** _____ _____ **INICIALES** **DÍA/MES/AÑO**	**FECHA DE EMISIÓN** _____ **DÍA/MES/AÑO**

PROCEDIMIENTO	Hora		Realizó	Verificó	Fecha
	Inicio	Fin			
1. Iniciar el calentamiento de la marmita enchaquetada del mezclador planetario a 120 volts - 100 % por 60 minutos. *Voltaje real: 120 volts-100% Tiempo real: 60 min*	13:50	No Aplica	ARG	JJDE	7/06/05
2. Pesar la Cutina HR en un vaso de acero inoxidable de 2 litros utilizando la balanza granataria. *Cantidad calculada: 648g Cantidad pesada: 648g*	13:55	14:02	ARG	JJDE	7/06/05
3. Pesar el Hierro reducido en un vaso de precipitado de 500 ml, utilizando la balanza granataria. *Cantidad calculada: 1137g Cantidad pesada: 1137g*	14:05	14:12	ARG	JJDE	7/06/05
4. Pesar el Talco en un vaso de precipitado de 150 ml, utilizando la balanza analítica. *Cantidad calculada: 32.40g Cantidad pesada: 32.40g*	14:15	14:20	ARG	JJDE	7/06/05
5. Pesar el Estearato de Magnesio en un vaso de precipitado de 100 ml, utilizando la balanza granataria. *Cantidad calculada: 10.80g Cantidad pesada: 10.80g*	14:25	14:30	ARG	JJDE	7/06/05
6. Transcurrido el tiempo de calentamiento de la marmita enchaquetada colocar la Cutina HR dentro de ella para generar su fusión y mantener a las mismas condiciones la marmita enchaquetada por 5 minutos más. *Tiempo real: 5 min:*	14:50	14:55	ARG	JJDE	7/06/05
7. Después de ese tiempo apagar la perilla eléctrica dejando fundir la Cutina HR por 10 minutos más. Después se procede a iniciar la agitación a 25 rpm, por 30 minutos *Tiempo de agitación: 30 min Velocidad de mezclado real: 25 rpm*	14:55	15:35	ARG	JJDE	7/06/05
8. Transcurrido ese tiempo y manteniendo la agitación se enciende nuevamente la perilla eléctrica a 120 volts-70% por 20 minutos. *Tiempo real: 20min Voltaje real : 120 volts-70%:*	15:35	15:55	ARG	JJDE	7/06/05

ANEXO 21 (continuación)

	FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN **LABORATORIO DE DESARROLLO FARMACÉUTICO** **LEM- FARMACIA**	
PROCEDIMIENTO PARA LA ELABORACIÓN DE BOLOS PLACEBO DE 7.2 GRAMOS CON TALCO	**CÓDIGO:**	**REVISIÓN**
	FECHA DE APROBACIÓN _____ **DÍA/MES/AÑO**	**PÁGINA** 5 de 6

ELABORADO POR:	REVISADO POR:	APROBADO POR:	FECHA DE EMISIÓN
ARG 09/03/05 INICIALES DÍA/MES/AÑO	JJDE 30/03/05 INICIALES DÍA/MES/AÑO	_____ _____ INICIALES DÍA/MES/AÑO	_____ DÍA/MES/AÑO

PROCEDIMIENTO	Hora		Realizó	Verificó	Fecha
	Inicio	Fin			
9. Después de ese tiempo se apaga la perilla eléctrica y se mantiene la agitación hasta la total fusión de la Cutina HR. Con un termómetro verificar que la temperatura oscile entre 80-90 °C *Temperatura real: 88.4°C*	15:55	No Aplica	ARG	JJDE	7/06/05
10. Inducir una vez más el calentamiento de la marmita enchaquetada encendiendo el reóstato a 120 volts-60%. Detener el mezclador planetario por un momento, Adicionar lentamente a la cutina HR fundida el 100% de Hierro reducido, continuar el mezclado por 10 minutos más a 25 rpm. Apagar la perilla eléctrica al transcurrir 5 minutos. *Voltaje real: 120volts-60% Tiempo de mezclado real: 10 min* *Velocidad de mezclado real: 25 rpm*	16:24	16:34	ARG	JJDE	7/06/05
11. Detener el mezclador planetario, dejar enfriar la mezcla por 15 minutos y posteriormente pasar la mezcla semicaliente de la marmita enchaquetada al granulador en seco a 20 rpm y recibir el producto en una charola de acero. *Velocidad del granulador real: 20 rpm Tiempo real: 15 min*	16:36	16:16	ARG	JJDE	7/06/05
12. El producto obtenido en la charola es tamizado en el granulador en húmedo, equipado con malla 16 a 25 rpm. *Velocidad del granulador real: 25 rpm*	16:19	16:52	ARG	JJDE	7/06/05
13. El granulado obtenido se coloca en el mezclador de cubo, se le adiciona el Talco y se mezcla a 25 rpm. durante 10 minutos. *Velocidad de mezclador real: 25 rpm Tiempo real: 10 min*	16:55	17:05	ARG	JJDE	7/06/05

ANEXO 21 (continuación)

UNAM CUAUTITLAN	**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN LABORATORIO DE DESARROLLO FARMACÉUTICO LEM- FARMACIA**	

PROCEDIMIENTO PARA LA ELABORACIÓN DE BOLOS PLACEBO DE 7.2 GRAMOS CON TALCO		**CÓDIGO:**	**REVISIÓN**
		FECHA DE APROBACIÓN _____ **DÍA/MES/AÑO**	**PÁGINA** 6 de 6
ELABORADO POR: ARG 09/03/05 **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	**REVISADO POR:** JJDE 30/03/05 **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	**APROBADO POR:** _____ _____ **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	**FECHA DE EMISIÓN** _____ **DÍA/MES/AÑO**

PROCEDIMIENTO	Hora		Realizó	Verificó	Fecha
	Inicio	Fin			
14. Se detiene el mezclador de cubo por unos instantes, se le adiciona al granulado el Estearato de Magnesio y se mezcla a 25 rpm. durante 10 minutos más. *Velocidad de mezclador real: 25 rpm Tiempo real: 10 min*	17:09	17:19	ARG	JJDE	7/06/05
15. Pesar el granulado para obtener el rendimiento y a su vez conocer la pérdida que se tuvo durante el proceso de fabricación. *Peso esperado: 1828.20g Peso real: 1771.53g* *Porcentaje de rendimiento:96.9%*	17:23	17:33	ARG	JJDE	7/06/05
16. Ajustar la tableteadora monopunzónica Korsch, en peso y dureza a lo ancho del bolo (hasta obtener 6g y más de 35 Kp respectivamente), agregando un poco del granulado a la tolva y comprimiendo manualmente. *Peso real: Variable Dureza real: Variable*	No Aplica	No Aplica	No Aplica	No Aplica	17/06/05
17. Comprimir todo el granulado restante bajo las mismas condiciones ya establecidas. *Número de bolos por minuto: 44 bolos*	No Aplica	No Aplica	No Aplica	No Aplica	17/06/05

ANEXO 22

	FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN **LABORATORIO DE DESARROLLO FARMACÉUTICO** **LEM- FARMACIA**	

PROCEDIMIENTO PARA LA ELABORACIÓN DE BOLOS PLACEBO DE 13 GRAMOS CON TALCO		**CÓDIGO:**	**REVISIÓN**
		FECHA DE APROBACIÓN _____ **DÍA/MES/AÑO**	**PÁGINA** 1 de 6

ELABORADO POR:	**REVISADO POR:**	**APROBADO POR:**	**FECHA DE EMISIÓN**
ARG 09/03/05 **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	JJDE 30/03/05 **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	_____ _____ **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	_____ **DÍA/MES/AÑO**

NOMBRE DEL PRODUCTO: BOLOS PLACEBO DE 13 GRAMOS CON TALCO

Tamaño del lote: 3.30 Kg Número de bolos: 300 bolos
Fecha de inicio: 8-junio-2005 Fecha de término: 21-junio-2005
Lugar de Elaboración: Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán.

1. MEDIDAS DE SEGURIDAD

a) Todas las operaciones deberán de llevarse a cabo siguiendo las buenas prácticas de manufactura.
b) Los operadores deberán utilizar la siguiente indumentaria:

-Bata de manga larga y limpia	-Zapatones	-Cubrebocas
-Cofia	-Guantes	-Googles

Hora de inicio: 9:30 Hora de término: 9:47 Realizado: ARG Verificado: JJDE
Fecha: 8-06-05

2. ÁREA DE TRABAJO

-Verificar que el área de trabajo esté limpia.
-Verificar que sólo haya un lote por área.
-El área debe de presentar identificación, así como el equipo, clave, nombre y número del lote del producto a trabajar.
-El área de trabajo debe de estar bajo condiciones normales de temperatura (no más de 30°C) y de Humedad Relativa (no más del 50%).
Hora de inicio: 9:50 Hora de término: 10:28 Realizado: ARG Verificado: JJDE
Fecha: 8-06-05

ANEXO 22 (continuación)

	FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN **LABORATORIO DE DESARROLLO FARMACÉUTICO** **LEM- FARMACIA**	
PROCEDIMIENTO PARA LA ELABORACIÓN DE BOLOS PLACEBO DE 13 GRAMOS CON TALCO	**CÓDIGO:**	**REVISIÓN**
	FECHA DE APROBACIÓN _____ **DÍA/MES/AÑO**	**PÁGINA** 2 de 6

ELABORADO POR:	**REVISADO POR:**	**APROBADO POR:**	**FECHA DE EMISIÓN**
ARG 09/03/05 **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	JJDE 30/03/05 **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	_____ _____ **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	_____ **DÍA/MES/AÑO**

3. EQUIPO

a) Verificar la limpieza del equipo.

- ✯ Balanza Granataria (triple Beam Balance, OHAUS, Serie 700, Capacidad 2610g)
- ✯ Balanza Analítica Mettler Toledo modelo AB-204-S
- ✯ Mezclador Planetario Erweka modelo PRS
- ✯ Marmita Erweka modelo DE
- ✯ Granulador en seco Erweka modelo TP2S6
- ✯ Granulador en húmedo Erweka modelo FGS
- ✯ Mezclador de Cubo Erweka modelo KB 15/UG
- ✯ Tableteadora automática monopunzónica Korsch

Hora de inicio: 10:30 Hora de término: 10:56 Realizado: ARG Verificado: JJDE
Fecha: 8-06-05

b) Verificar la limpieza del material.

-Malla No. 16 de acero inoxidable
-Vasos de precipitado de acero inoxidable de 2 litros
-Vasos de precipitado de 500 ml
-Vasos de precipitado de 150 ml
-Vasos de precipitado de 100 ml
-Bolsas de polietileno para 4Kg
-Bolsas de polietileno para 1Kg
-Cucharones de plástico
-Cucharones de acero inoxidable
-Espátulas
-Charola de acero inoxidable
-Termómetro

Hora de inicio: 11:00 Hora de término: 11:22 Realizado: ARG Verificado: JJDE
Fecha: 8-06-05

ANEXO 22 (continuación)

	FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN **LABORATORIO DE DESARROLLO FARMACÉUTICO** **LEM- FARMACIA**	
PROCEDIMIENTO PARA LA ELABORACIÓN DE BOLOS PLACEBO DE 13 GRAMOS CON TALCO	**CÓDIGO:**	**REVISIÓN**
	FECHA DE APROBACIÓN _____ **DÍA/MES/AÑO**	**PÁGINA** 3 de 6

ELABORADO POR:	**REVISADO POR:**	**APROBADO POR:**	**FECHA DE EMISIÓN**
ARG 09/03/05 **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	JJDE 30/03/05 **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	_____ _____ **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	_____ **DÍA/MES/AÑO**

4. ALMACENAMIENTO

Se debe de almacenar el producto bajo las condiciones adecuadas de humedad (no más del 50%) y temperatura (no más de 30°C).

5. FORMULACIÓN

Componente	**Función del componente**	**Número de lote**	**Cantidad (%)**	**Cantidad por bolo (g)**	**Cantidad teórica por lote (g)**	**Cantidad real por lote (g)**
Cutina HR	Excipiente	H34L173696	30.00	3.900	1170.00	1170.00
Hierro Reducido	Excipiente	C04806	52.62	6.840	2052.20	2052.20
Estearato de Magnesio	Excipiente	OKL1187	0.50	0.065	19.50	19.50
Talco	Excipiente	KCP1180	1.50	0.195	58.50	58.50
	Total		84.62	11.000	3300.20	3300.20

Hora de inicio: 11:25 Hora de término: 12:08 Realizado: ARG Verificado: JJDE
Fecha: 8-06-05

ANEXO 22 (continuación)

UNAM CUAUTITLAN	**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN LABORATORIO DE DESARROLLO FARMACÉUTICO LEM- FARMACIA**		
PROCEDIMIENTO PARA LA ELABORACIÓN DE BOLOS PLACEBO DE 13 GRAMOS CON TALCO		**CÓDIGO:**	**REVISIÓN**
		FECHA DE APROBACIÓN _____ **DÍA/MES/AÑO**	**PÁGINA** 4 de 6
ELABORADO POR: **ARG** **09/03/05** **INICIALES** **DÍA/MES/AÑO**	**REVISADO POR:** **JJDE** **30/03/05** **INICIALES** **DÍA/MES/AÑO**	**APROBADO POR:** _____ _____ **INICIALES** **DÍA/MES/AÑO**	**FECHA DE EMISIÓN** _____ **DÍA/MES/AÑO**

PROCEDIMIENTO	Hora		Realizó	Verificó	Fecha
	Inicio	Fin			
1. Iniciar el calentamiento de la marmita enchaquetada del mezclador planetario a 120 volts - 100 % por 60 minutos. *Voltaje real: 120 volts-100%* *Tiempo real: 60 min*	11:30	No Aplica	ARG	JJDE	8/06/05
2. Pesar la Cutina HR en un vaso de acero inoxidable de 2 litros utilizando la balanza granataria. *Cantidad calculada: 1170g* *Cantidad pesada: 1170g*	11:35	11:41	ARG	JJDE	8/06/05
3. Pesar el Hierro reducido en un vaso de precipitado de 500 ml, utilizando la balanza granataria. *Cantidad calculada: 2052.2g* *Cantidad pesada: 2052.2g*	11:44	11:50	ARG	JJDE	8/06/05
4. Pesar el Talco en un vaso de precipitado de 150 ml, utilizando la balanza analítica. *Cantidad calculada: 58.50g* *Cantidad pesada: 58.50g*	11:53	11:58	ARG	JJDE	8/06/05
5. Pesar el Estearato de Magnesio en un vaso de precipitado de 100 ml, utilizando la balanza granataria. *Cantidad calculada: 19.50g* *Cantidad pesada: 19.50g*	12:00	12:06	ARG	JJDE	8/06/05
6. Transcurrido el tiempo de calentamiento de la marmita enchaquetada colocar la Cutina HR dentro de ella para generar su fusión y mantener a las mismas condiciones la marmita enchaquetada por 5 minutos más. *Tiempo real: 5 min:*	12:30	12:35	ARG	JJDE	8/06/05
7. Después de ese tiempo apagar la perilla eléctrica dejando fundir la Cutina HR por 10 minutos más. Después se procede a iniciar la agitación a 25 rpm, por 30 minutos. *Tiempo de agitación:30 min* *Velocidad de mezclado real: 25 rpm*	12:35	13:15	ARG	JJDE	8/06/05
8. Transcurrido ese tiempo y manteniendo la agitación se enciende nuevamente la perilla eléctrica a 120 volts-70% por 20 minutos. *Tiempo real: 20min* *Voltaje real : 120 volts-70%:*	13:15	13:35	ARG	JJDE	8/06/05

ANEXO 22 (continuación)

	FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN **LABORATORIO DE DESARROLLO FARMACÉUTICO** **LEM- FARMACIA**	

PROCEDIMIENTO PARA LA ELABORACIÓN DE BOLOS PLACEBO DE 13 GRAMOS CON TALCO		**CÓDIGO:**	**REVISIÓN**
		FECHA DE APROBACIÓN _____ **DÍA/MES/AÑO**	**PÁGINA** 5 de 6
ELABORADO POR: **ARG** **09/03/05** **INICIALES** **DÍA/MES/AÑO**	**REVISADO POR:** **JJDE** **30/03/05** **INICIALES** **DÍA/MES/AÑO**	**APROBADO POR:** _____ _____ **INICIALES** **DÍA/MES/AÑO**	**FECHA DE EMISIÓN** _____ **DÍA/MES/AÑO**

PROCEDIMIENTO	Hora		Realizó	Verificó	Fecha
	Inicio	Fin			
9. Después de ese tiempo se apaga la perilla eléctrica y se mantiene la agitación hasta la total fusión de la Cutina HR. Con un termómetro verificar que la temperatura oscile entre 80-90 °C. *Temperatura real: 87.3°C*	13:35	No Aplica	ARG	JJDE	8/06/05
10. Inducir una vez más el calentamiento de la marmita enchaquetada encendiendo el reóstato a 120 volts-60%. Detener el mezclador planetario por un momento, Adicionar lentamente a la cutina HR fundida el 100% de Hierro reducido, continuar el mezclado por 10 minutos más a 25 rpm. Apagar la perilla eléctrica al transcurrir 5 minutos. *Voltaje real: 120volts-60%* *Tiempo de mezclado real: 10 min* *Velocidad de mezclado real: 25 rpm*	14:07	14:17	ARG	JJDE	8/06/05
11. Detener el mezclador planetario, dejar enfriar la mezcla por 15 minutos y posteriormente pasar la mezcla semicaliente de la marmita enchaquetada al granulador en seco a 20 rpm y recibir el producto en una charola de acero. *Velocidad del granulador real: 20 rpm* *Tiempo real: 15 min*	14:20	15:00	ARG	JJDE	8/06/05
12. El producto obtenido en la charola es tamizado en el granulador en húmedo, equipado con malla 16 a 25 rpm. *Velocidad del granulador real: 25 rpm*	15:04	15:38	ARG	JJDE	8/06/05
13. El granulado obtenido se coloca en el mezclador de cubo, se le adiciona el Talco y se mezcla a 25 rpm. durante 10 minutos. *Velocidad de mezclador real: 25 rpm* *Tiempo real: 10 min*	15:41	15:51	ARG	JJDE	8/06/05

ANEXO 22 (continuación)

	FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN **LABORATORIO DE DESARROLLO FARMACÉUTICO** **LEM- FARMACIA**	

PROCEDIMIENTO PARA LA ELABORACIÓN DE BOLOS PLACEBO DE 13 GRAMOS CON TALCO		**CÓDIGO:**	**REVISIÓN**
		FECHA DE APROBACIÓN _____ **DÍA/MES/AÑO**	**PÁGINA** 6 de 6
ELABORADO POR: **ARG** **09/03/05** **INICIALES** **DÍA/MES/AÑO**	**REVISADO POR:** **JJDE** **30/03/05** **INICIALES** **DÍA/MES/AÑO**	**APROBADO POR:** _____ _____ **INICIALES** **DÍA/MES/AÑO**	**FECHA DE EMISIÓN** _____ **DÍA/MES/AÑO**

PROCEDIMIENTO	Hora		Realizó	Verificó	Fecha
	Inicio	Fin			
14. Se detiene el mezclador de cubo por unos instantes, se le adiciona al granulado el Estearato de Magnesio y se mezcla a 25 rpm. durante 10 minutos más. *Velocidad de mezclador real: 25 rpm* *Tiempo real: 10 min*	15:55	16:05	ARG	JJDE	8/06/05
15. Pesar el granulado para obtener el rendimiento y a su vez conocer la pérdida que se tuvo durante el proceso de fabricación. *Peso esperado: 3300g* *Peso real: 3168g* *Porcentaje de rendimiento:96.0%*	16:10	16:20	ARG	JJDE	8/06/05
16. Ajustar la tableteadora monopunzónica Korsch, en peso y dureza a lo ancho del bolo (hasta obtener 11 g y más de 35 Kp respectivamente), agregando un poco del granulado a la tolva y comprimiendo manualmente. *Peso real: Variable* *Dureza real: Variable*	No Aplica	No Aplica	No Aplica	No Aplica	21/06/05
17. Comprimir todo el granulado restante bajo las condiciones ya establecidas. *Número de bolos por minuto: 44 bolos*	No Aplica	No Aplica	No Aplica	No Aplica	21/06/05

ANEXO 23

	FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN **LABORATORIO DE DESARROLLO FARMACÉUTICO** **LEM- FARMACIA**	
PROCEDIMIENTO PARA LA ELABORACIÓN DE BOLOS PLACEBO DE 13 GRAMOS SIN TALCO	**CÓDIGO:** :	**REVISIÓN**
	FECHA DE APROBACIÓN _____ DÍA/MES/AÑO	**PÁGINA** 1 de 6

ELABORADO POR:	REVISADO POR:	APROBADO POR:	FECHA DE EMISIÓN
ARG 09/03/05	JJDE 30/03/05	_____ _____	_____
INICIALES DÍA/MES/AÑO	INICIALES DÍA/MES/AÑO	INICIALES DÍA/MES/AÑO	DÍA/MES/AÑO

NOMBRE DEL PRODUCTO: BOLOS PLACEBO DE 13 GRAMOS SIN TALCO

Tamaño del lote: 3.30 Kg Número de bolos: 300 bolos
Fecha de inicio: 10-junio-2005 Fecha de término: 22-junio-2005
Lugar de Elaboración: Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán.

1. MEDIDAS DE SEGURIDAD

a) Todas las operaciones deberán de llevarse a cabo siguiendo las buenas prácticas de manufactura.
b) Los operadores deberán utilizar la siguiente indumentaria:

-Bata de manga larga y limpia	-Zapatones	-Cubrebocas
-Cofia	-Guantes	-Googles

Hora de inicio: 12:45 Hora de término: 13:00 Realizado: ARG Verificado: JJDE
Fecha: 10-06-05

2. ÁREA DE TRABAJO

-Verificar que el área de trabajo esté limpia.
-Verificar que sólo haya un lote por área.
-El área debe de presentar identificación, así como el equipo, clave, nombre y número del lote del producto a trabajar.
-El área de trabajo debe de estar bajo condiciones normales de temperatura (no más de 30°C) y de Humedad Relativa (no más del 50%).
Hora de inicio: 13:07 Hora de término: 13:41 Realizado: ARG Verificado: JJDE
Fecha: 10-06-05

ANEXO 23 (continuación)

	FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN **LABORATORIO DE DESARROLLO FARMACÉUTICO** **LEM- FARMACIA**	
PROCEDIMIENTO PARA LA ELABORACIÓN DE BOLOS PLACEBO DE 13 GRAMOS SIN TALCO	**CÓDIGO:**	**REVISIÓN**
	FECHA DE APROBACIÓN _____ **DÍA/MES/AÑO**	**PÁGINA** 2 de 6

ELABORADO POR:	**REVISADO POR:**	**APROBADO POR:**	**FECHA DE EMISIÓN**
ARG 09/03/05 **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	JJDE 30/03/05 **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	_____ _____ **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	_____ **DÍA/MES/AÑO**

3. EQUIPO

a) Verificar la limpieza del equipo.

- ✯ Balanza Granataria (triple Beam Balance, OHAUS, Serie 700, Capacidad 2610gr)
- ✯ Balanza Analítica Mettler Toledo modelo AB-204-S
- ✯ Mezclador Planetario Erweka modelo PRS
- ✯ Marmita Erweka modelo DE
- ✯ Granulador en seco Erweka modelo TP2S6
- ✯ Granulador en húmedo Erweka modelo FGS
- ✯ Mezclador de Cubo Erweka modelo KB 15/UG
- ✯ Tableteadora monopunzónica Korsch

Hora de inicio: 13:45 Hora de término: 14:17 Realizado: ARG Verificado: JJDE
Fecha: 10-06-05

b) Verificar la limpieza del material.

-Malla No. 16 de acero inoxidable
-Vasos de precipitado de acero inoxidable de 2 litros
-Vasos de precipitado de 500 ml
-Vasos de precipitado de 150 ml
-Vasos de precipitado de 100 ml
-Bolsas de polietileno para 4Kg
-Bolsas de polietileno para 1Kg
-Cucharones de plástico
-Cucharones de acero inoxidable
-Espátulas
-Charola de acero inoxidable
-Termómetro

Hora de inicio: 14:22 Hora de término: 14:50 Realizado: ARG Verificado: JJDE
Fecha: 10-06-05

ANEXO 23 (continuación)

	FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN **LABORATORIO DE DESARROLLO FARMACÉUTICO** **LEM- FARMACIA**	
PROCEDIMIENTO PARA LA ELABORACIÓN DE BOLOS PLACEBO DE 13 GRAMOS SIN TALCO	**CÓDIGO:**	**REVISIÓN**
	FECHA DE APROBACIÓN _____ **DÍA/MES/AÑO**	**PÁGINA** 3 de 6

ELABORADO POR:	**REVISADO POR:**	**APROBADO POR:**	**FECHA DE EMISIÓN**
ARG 09/03/05 **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	JJDE 30/03/05 **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	_____ _____ **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	_____ **DÍA/MES/AÑO**

4. ALMACENAMIENTO

Se debe de almacenar el producto bajo las condiciones adecuadas de humedad (no más del 50%) y temperatura (no más de 30°C).

5. FORMULACIÓN

Componente	**Función del componente**	**Número de lote**	**Cantidad (%)**	**Cantidad por bolo (g)**	**Cantidad teórica por lote (g)**	**Cantidad real por lote (g)**
Cutina HR	Excipiente	H34L173696	30.0	3.900	1170.00	1170.00
Hierro Reducido	Excipiente	C04806	54.12	7.035	2110.50	2110.50
Estearato de Magnesio	Excipiente	OKL1187	0.50	0.065	19.50	19.50
	Total		84.62	11.000	3300.00	3300.00

Hora de inicio: 14:55 Hora de término: 15:32 Realizado: ARG Verificado: JJDE
Fecha: 10-06-05

ANEXO 23 (continuación)

	FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN **LABORATORIO DE DESARROLLO FARMACÉUTICO** **LEM- FARMACIA**	

PROCEDIMIENTO PARA LA ELABORACIÓN DE BOLOS PLACEBO DE 13 GRAMOS SIN TALCO		**CÓDIGO:**	**REVISIÓN**
		FECHA DE APROBACIÓN _____ **DÍA/MES/AÑO**	**PÁGINA** 4 de 6
ELABORADO POR: ARG 09/03/05 **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	**REVISADO POR:** JJDE 30/03/05 **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	**APROBADO POR:** _____ _____ **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	**FECHA DE EMISIÓN** _____ **DÍA/MES/AÑO**

PROCEDIMIENTO	Hora		Realizó	Verificó	Fecha
	Inicio	Fin			
1. Iniciar el calentamiento de la marmita enchaquetada del mezclador planetario a 120 volts - 100 % por 60 minutos. *Voltaje real: 120 volts-100%* *Tiempo real: 60 min*	15:00	No Aplica	ARG	JJDE	10/06/05
2. Pesar la Cutina HR en un vaso de acero inoxidable de 2 litros utilizando la balanza granataria. *Cantidad calculada: 1170g* *Cantidad pesada: 1170g*	15:05	15:10	ARG	JJDE	10/06/05
3. Pesar el Hierro reducido en un vaso de precipitado de 500 ml, utilizando la balanza granataria. *Cantidad calculada: 2110.50g* *Cantidad pesada: 2110.50g*	15:13	15:20	ARG	JJDE	10/06/05
4. Pesar el Estearato de Magnesio en un vaso de precipitado de 100 ml, utilizando la balanza granataria. *Cantidad calculada: 19.50g* *Cantidad pesada: 19.50g*	15:22	15:28	ARG	JJDE	10/06/05
5. Transcurrido el tiempo de calentamiento de la marmita enchaquetada colocar la Cutina HR dentro de ella para generar su fusión y mantener a las mismas condiciones la marmita enchaquetada por 5 minutos más. *Tiempo real: 5 min*	16:00	16:05	ARG	JJDE	10/06/05
6. Después de ese tiempo apagar la perilla eléctrica dejando fundir la Cutina HR por 10 minutos más. Después se procede a iniciar la agitación a 25 rpm, por 30 minutos. *Tiempo de agitación:30min Velocidad de mezclado real: 25 rpm*	16:05	16:45	ARG	JJDE	10/06/05
7. Transcurrido ese tiempo y manteniendo la agitación se enciende nuevamente la perilla eléctrica a 120 volts-70% por 20 minutos. *Tiempo real: 20 min* *Voltaje real : 120 volts-70%:*	16:45	17:05	ARG	JJDE	10/06/05

ANEXO 23 (continuación)

	FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN **LABORATORIO DE DESARROLLO FARMACÉUTICO** **LEM- FARMACIA**		
PROCEDIMIENTO PARA LA ELABORACIÓN DE BOLOS PLACEBO DE 13 GRAMOS SIN TALCO		**CÓDIGO:**	**REVISIÓN**
		FECHA DE APROBACIÓN _____ **DÍA/MES/AÑO**	**PÁGINA** 5 de 6
ELABORADO POR: **ARG** **09/03/05** **INICIALES** **DÍA/MES/AÑO**	**REVISADO POR:** **JJDE** **30/03/05** **INICIALES** **DÍA/MES/AÑO**	**APROBADO POR:** _____ _____ **INICIALES** **DÍA/MES/AÑO**	**FECHA DE EMISIÓN** _____ **DÍA/MES/AÑO**

PROCEDIMIENTO	Hora		Realizó	Verificó	Fecha
	Inicio	Fin			
8. Después de ese tiempo se apaga la perilla eléctrica y se mantiene la agitación hasta la total fusión de la Cutina HR. Con un termómetro verificar que la temperatura oscile entre 80-90 °C. *Temperatura real: 87.0°C*	17:05	No Aplica	ARG	JJDE	10/06/05
9. Inducir una vez más el calentamiento de la marmita enchaquetada encendiendo el reóstato a 120 volts-60%. Detener el mezclador planetario por un momento, Adicionar lentamente a la cutina HR fundida el 100% de Hierro reducido, continuar el mezclado por 10 minutos más a 25 rpm. Apagar la perilla eléctrica al transcurrir 5 minutos. *Voltaje real: 120volts-60% Tiempo de mezclado real: 10 min* *Velocidad de mezclado real: 25 rpm*	17:38	17:48	ARG	JJDE	10/06/05
10. Detener el mezclador planetario, dejar enfriar la mezcla por 15 minutos y posteriormente pasar la mezcla semicaliente de la marmita enchaquetada al granulador en seco a 20 rpm y recibir el producto en una charola de acero. *Velocidad del granulador real: 20 rpm Tiempo real: 15 min*	17:50	18:36	ARG	JJDE	10/06/05
11. El producto obtenido en la charola es tamizado en el granulador en húmedo, equipado con malla 16 a 25 rpm. *Velocidad del granulador real: 25 rpm*	18:40	19:12	ARG	JJDE	10/06/05
12. El granulado obtenido se coloca en el mezclador de cubo, se le adiciona el Estearato de Magnesio y se mezcla a 25 rpm. durante 10 minutos. *Velocidad de mezclador real: 25 rpm Tiempo real: 10 min*	19:15	19:25	ARG	JJDE	10/06/05

ANEXO 23 (continuación)

	FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN **LABORATORIO DE DESARROLLO FARMACÉUTICO** **LEM- FARMACIA**	

PROCEDIMIENTO PARA LA ELABORACIÓN DE BOLOS PLACEBO DE 13 GRAMOS SIN TALCO		**CÓDIGO:**	**REVISIÓN**
		FECHA DE APROBACIÓN _____ **DÍA/MES/AÑO**	**PÁGINA** 6 de 6
ELABORADO POR: ARG 09/03/05 **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	**REVISADO POR:** JJDE 30/03/05 **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	**APROBADO POR:** _____ _____ **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	**FECHA DE EMISIÓN** _____ **DÍA/MES/AÑO**

PROCEDIMIENTO	Hora		Realizó	Verificó	Fecha
	Inicio	Fin			
13. Pesar el granulado para obtener el rendimiento y a su vez conocer la pérdida que se tuvo durante el proceso de fabricación. *Peso esperado: 3300g Peso real: 3148.2g Porcentaje de rendimiento:95.4%*	19:30	19:40	ARG	JJDE	10/06/05
14. Ajustar la tableteadora monopunzónica Korsch, en peso y dureza a lo ancho del bolo (hasta obtener 11 g y más de 35 Kp respectivamente), agregando un poco del granulado a la tolva y comprimiendo manualmente. *Peso real: Variable Dureza real: Variable*	No Aplica	No Aplica	No Aplica	No Aplica	22/06/05
15. Comprimir todo el granulado restante bajo las condiciones ya establecidas. *Número de bolos por minuto: 44 bolos*	No Aplica	No Aplica	No Aplica	No Aplica	22/06/05

ANEXO 24

	FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN **LABORATORIO DE DESARROLLO FARMACÉUTICO** **LEM- FARMACIA**	
PROCEDIMIENTO PARA LA ELABORACIÓN DE BOLOS DE SELENITO DE SODIO DE 13 GRAMOS CON TALCO	**CÓDIGO:**	**REVISIÓN**
	FECHA DE APROBACIÓN _____ **DÍA/MES/AÑO**	**PÁGINA** 1 de 6

ELABORADO POR:	**REVISADO POR:**	**APROBADO POR:**	**FECHA DE EMISIÓN**
ARG 09/03/05 **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	JJDE 30/03/05 **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	_____ _____ **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	_____ **DÍA/MES/AÑO**

NOMBRE DEL PRODUCTO: BOLOS DE SELENITO DE SODIO DE 13 GRAMOS CON TALCO

Tamaño del lote: 3.9 Kg Número de bolos: 300 bolos
Fecha de inicio: 13-junio-2005 Fecha de término: 24-junio-2005
Lugar de Elaboración: Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán.

1. MEDIDAS DE SEGURIDAD

a) Todas las operaciones deberán de llevarse a cabo siguiendo las buenas prácticas de manufactura.
b) Los operadores deberán utilizar la siguiente indumentaria:

-Bata de manga larga y limpia	-Zapatones	-Cubrebocas
-Cofia	-Guantes	-Googles

Hora de inicio: 10:50 Hora de término: 11:10 Realizado: ARG Verificado: JJDE
Fecha: 13-06-05

2. ÁREA DE TRABAJO

-Verificar que el área de trabajo esté limpia.
-Verificar que sólo haya un lote por área.
-El área debe de presentar identificación, así como el equipo, clave, nombre y número del lote del producto a trabajar.
-El área de trabajo debe de estar bajo condiciones normales de temperatura (no más de 30°C) y de Humedad Relativa (no más del 50%).
Hora de inicio: 11:15 Hora de término: 11:45 Realizado: ARG Verificado: JJDE
Fecha: 13-06-05

ANEXO 24 (continuación)

	FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN **LABORATORIO DE DESARROLLO FARMACÉUTICO** **LEM- FARMACIA**	
PROCEDIMIENTO PARA LA ELABORACIÓN DE BOLOS DE SELENITO DE SODIO DE 13 GRAMOS CON TALCO	**CÓDIGO:**	**REVISIÓN**
	FECHA DE APROBACIÓN _____ **DÍA/MES/AÑO**	**PÁGINA** 2 de 6

ELABORADO POR:	**REVISADO POR:**	**APROBADO POR:**	**FECHA DE EMISIÓN**
ARG 09/03/05 **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	JJDE 30/03/05 **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	_____ _____ **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	_____ **DÍA/MES/AÑO**

3. EQUIPO

a) Verificar la limpieza del equipo.

- ✯ Balanza Granataria (triple Beam Balance, OHAUS, Serie 700, Capacidad 2610g)
- ✯ Balanza Analítica Mettler Toledo modelo AB-204-S
- ✯ Mezclador Planetario Erweka modelo PRS
- ✯ Marmita Erweka modelo DE
- ✯ Granulador en seco Erweka modelo TP2S6
- ✯ Granulador en húmedo Erweka modelo FGS
- ✯ Mezclador de Cubo Erweka modelo KB 15/UG
- ✯ Tableteadora monopunzónica Korsch

Hora de inicio: 12:50 Hora de término: 12:22 Realizado: ARG Verificado: JJDE
Fecha: 13-06-05

b) Verificar la limpieza del material.

-Malla No. 16 de acero inoxidable
-Vasos de precipitado de acero inoxidable de 2 litros
-Vasos de precipitado de 500 ml
-Vasos de precipitado de 150 ml
-Vasos de precipitado de 100 ml
-Bolsas de polietileno para 4Kg
-Bolsas de polietileno para 1Kg
-Cucharones de plástico
-Cucharones de acero inoxidable
-Espátulas
-Charola de acero inoxidable
-Termómetro

Hora de inicio: 12:25 Hora de término: 12:43 Realizado: ARG Verificado: JJDE
Fecha: 13-06-05

ANEXO 24 (continuación)

	FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN **LABORATORIO DE DESARROLLO FARMACÉUTICO** **LEM- FARMACIA**	
PROCEDIMIENTO PARA LA ELABORACIÓN DE BOLOS DE SELENITO DE SODIO DE 13 GRAMOS CON TALCO	**CÓDIGO:**	**REVISIÓN**
	FECHA DE APROBACIÓN _____ **DÍA/MES/AÑO**	**PÁGINA** 3 de 6

ELABORADO POR:	**REVISADO POR:**	**APROBADO POR:**	**FECHA DE EMISIÓN**
ARG 09/03/05 **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	JJDE 30/03/05 **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	_____ _____ **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	_____ **DÍA/MES/AÑO**

4. ALMACENAMIENTO

Se debe de almacenar el producto bajo las condiciones adecuadas de humedad (no más del 50%) y temperatura (no más de 30°C).

5. FORMULACIÓN

Componente	**Función del componente**	**Número de lote**	**Cantidad (%)**	**Cantidad por bolo (g)**	**Cantidad teórica por lote (g)**	**Cantidad real por lote (g)**
Selenito de Sodio	Activo	0347C7	15.38	2.000	600.00	600.00
Cutina HR	Excipiente	H34L173696	30.00	3.900	1170.00	1170.00
Hierro Reducido	Excipiente	C04806	52.62	6.840	2052.00	2052.00
Estearato de Magnesio	Excipiente	OKL1187	0.50	0.065	19.50	19.50
Talco	Excipiente	KCP1180	1.50	0.195	58.50	58.50
	Total		100.00	13.000	3900.00	3900.00

Hora de inicio: 12:48 Hora de término: 13:45 Realizado: ARG Verificado: JJDE
Fecha: 13-06-05

ANEXO 24 (continuación)

	FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN **LABORATORIO DE DESARROLLO FARMACÉUTICO** **LEM- FARMACIA**	

PROCEDIMIENTO PARA LA ELABORACIÓN DE BOLOS DE SELENITO DE SODIO DE 13 GRAMOS CON TALCO		**CÓDIGO:**	**REVISIÓN**
		FECHA DE APROBACIÓN _____ **DÍA/MES/AÑO**	**PÁGINA** 4 de 6
ELABORADO POR: ARG 09/03/05 **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	**REVISADO POR:** JJDE 30/03/05 **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	**APROBADO POR:** _____ _____ **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	**FECHA DE EMISIÓN** _____ **DÍA/MES/AÑO**

PROCEDIMIENTO	Hora		Realizó	Verificó	Fecha
	Inicio	Fin			
1. Iniciar el calentamiento de la marmita enchaquetada del mezclador planetario a 120 volts - 100 % por 60 minutos. *Voltaje real: 120 volts-100%* *Tiempo real: 60 min*	12:50	No Aplica	ARG	JJDE	13/06/05
2. Pesar la Cutina HR en un vaso de acero inoxidable de 2 litros utilizando la balanza granataria. *Cantidad calculada: 1170g* *Cantidad pesada: 1170g*	12:55	13:00	ARG	JJDE	13/06/05
3. Pesar el Hierro reducido en un vaso de precipitado de 500 ml, utilizando la balanza granataria. *Cantidad calculada: 2052g* *Cantidad pesada: 2052g*	13:04	13:10	ARG	JJDE	13/06/05
4. Tamizar con malla no. 16 y después pesar el selenito de sodio en un vaso de precipitado de 500 ml, utilizando la balanza analítica. *Cantidad calculada: 600g* *Cantidad pesada: 600g*	13:12	13:26	ARG	JJDE	13/06/05
5. Pesar el Talco en un vaso de precipitado de 150 ml, utilizando la balanza analítica. *Cantidad calculada: 58.50g* *Cantidad pesada: 58.50g*	13:30	13:35	ARG	JJDE	13/06/05
6. Pesar el Estearato de Magnesio en un vaso de precipitado de 100 ml, utilizando la balanza granataria. *Cantidad calculada: 19.50g* *Cantidad pesada: 19.50g*	13:37	13:44	ARG	JJDE	13/06/05
7. Transcurrido el tiempo de calentamiento de la marmita enchaquetada colocar la Cutina HR dentro de ella para generar su fusión y mantener a las mismas condiciones la marmita enchaquetada por 5 minutos más. *Tiempo real: 5 min*	13:50	13:55	ARG	JJDE	13/06/05
8. Después de ese tiempo apagar la perilla eléctrica dejando fundir la Cutina HR por 10 minutos más. Después se procede a iniciar la agitación a 25 rpm, por 30 minutos. *Tiempo de agitación: 30 min Velocidad de mezclado real: 25 rpm*	13:55	14:35	ARG	JJDE	13/06/05

ANEXO 24 (continuación)

	FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN **LABORATORIO DE DESARROLLO FARMACÉUTICO** **LEM- FARMACIA**	
PROCEDIMIENTO PARA LA ELABORACIÓN DE BOLOS DE SELENITO DE SODIO DE 13 GRAMOS CON TALCO	**CÓDIGO:**	**REVISIÓN**
	FECHA DE APROBACIÓN _____ **DÍA/MES/AÑO**	**PÁGINA** 5 de 6

ELABORADO POR:	**REVISADO POR:**	**APROBADO POR:**	**FECHA DE EMISIÓN**
ARG 09/03/05 **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	JJDE 30/03/05 **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	_____ _____ **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	_____ **DÍA/MES/AÑO**

PROCEDIMIENTO	Hora		Realizó	Verificó	Fecha
	Inicio	Fin			
9. Transcurrido ese tiempo y manteniendo la agitación se enciende nuevamente la perilla eléctrica a 120 volts-70% por 20 minutos. *Tiempo real: 20 min Voltaje real : 120 volts-70%:*	14:35	14:55	ARG	JJDE	13/06/05
10. Después de ese tiempo se apaga la perilla eléctrica y se mantiene la agitación hasta la total fusión de la Cutina HR. Con un termómetro verificar que la temperatura oscile entre 80-90 °C. *Temperatura real: 87.4°C*	14:55	No aplica	ARG	JJDE	13/06/05
11. Inducir una vez más el calentamiento de la marmita enchaquetada encendiendo el reóstato a 120 volts-60%. Detener el mezclador planetario por un momento, Adicionar lentamente a la cutina HR fundida el 100% de Hierro reducido, continuar el mezclado por 10 minutos más a 25 rpm. *Voltaje real: 120volts-60% Tiempo de mezclado real: 10 min* *Velocidad de mezclado real: 25 rpm*	15:22	15:32	ARG	JJDE	13/06/05
12. Detener por un momento el mezclador planetario y adicionar poco a poco el 50% de Selenito de Sodio y mezclar a 25 rpm. durante 10 minutos. Al haber transcurridos 8 minutos se procede a apagar la perilla eléctrica. *Velocidad de mezclado real:25rpm T* *tiempo real de mezclado:10min*	15:35	15:45	ARG	JJDE	13/06/05
13. Detener el mezclador planetario y adicionar el 50% restante de Selenito de Sodio, continuar con el mezclado a 25 rpm durante 15 minutos más. *Velocidad de mezclado real: 25rpm* *Tiempo real de mezclado: 15 min*	15:48	16:03	ARG	JJDE	13/06/05

ANEXO 24 (continuación)

	FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN **LABORATORIO DE DESARROLLO FARMACÉUTICO** **LEM- FARMACIA**	

PROCEDIMIENTO PARA LA ELABORACIÓN DE BOLOS DE SELENITO DE SODIO DE 13 GRAMOS CON TALCO		**CÓDIGO:**	**REVISIÓN**
		FECHA DE APROBACIÓN _____ **DÍA/MES/AÑO**	**PÁGINA** 6 de 6
ELABORADO POR: ARG 09/03/05 **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	**REVISADO POR:** JJDE 30/03/05 **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	**APROBADO POR:** _____ _____ **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	**FECHA DE EMISIÓN** _____ **DÍA/MES/AÑO**

PROCEDIMIENTO	Hora		Realizó	Verificó	Fecha
	Inicio	Fin			
14. Detener el mezclador planetario, dejar enfriar la mezcla por 15 minutos y posteriormente pasar la mezcla semicaliente de la marmita enchaquetada al granulador en seco a 20 rpm y recibir el producto en una charola de acero. *Velocidad del granulador real: 20 rpm Tiempo real: 15 min*	16:03	16:45	ARG	JJDE	13/06/05
15. El producto obtenido en la charola es tamizado en el granulador en húmedo, equipado con malla 16 a 25 rpm. *Velocidad del granulador real: 25 rpm*	16:48	17:25	ARG	JJDE	13/06/05
16. El granulado obtenido se coloca en el mezclador de cubo, se le adiciona el Talco y se mezcla a 25 rpm. durante 10 minutos. *Velocidad de mezclador real: 25 rpm Tiempo real: 10 min*	17:29	17:39	ARG	JJDE	13/06/05
17. Se detiene el mezclador de cubo por unos instantes, se le adiciona al granulado el Estearato de Magnesio y se mezcla a 25 rpm. durante 10 minutos más. *Velocidad de mezclador real: 25 rpm Tiempo real: 10 min*	17:43	17:53	ARG	JJDE	13/06/05
18. Pesar el granulado para obtener el rendimiento y a su vez conocer la pérdida que se tuvo durante el proceso de fabricación. *Peso esperado: 3900g Peso real: 3784g* *Porcentaje de rendimiento:97.0%*	17:56	18:10	ARG	JJDE	13/06/05
19. Ajustar la tableteadora monopunzónica Korsch, en peso y dureza a lo ancho del bolo (hasta obtener 13 g y más de 35 Kp respectivamente), agregando un poco del granulado a la tolva y comprimiendo manualmente. *Peso real: Variable Dureza real: Variable*	No Aplica	No Aplica	No Aplica	No Aplica	24/06/05
20. Comprimir todo el granulado restante bajo las condiciones ya establecidas. *Número de bolos por minuto: 44 bolos*	No Aplica	No Aplica	No Aplica	No Aplica	24/06/05

ANEXO 25

	FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN **LABORATORIO DE DESARROLLO FARMACÉUTICO** **LEM- FARMACIA**	
PROCEDIMIENTO PARA LA ELABORACIÓN DE BOLOS DE SELENITO DE SODIO DE 13 GRAMOS CON TALCO	**CÓDIGO:**	**REVISIÓN**
	FECHA DE APROBACIÓN _____ **DÍA/MES/AÑO**	**PÁGINA** 1 de 6

ELABORADO POR:	**REVISADO POR:**	**APROBADO POR:**	**FECHA DE EMISIÓN**
ARG 09/03/05 **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	JJDE 30/03/05 **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	_____ _____ **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	_____ **DÍA/MES/AÑO**

NOMBRE DEL PRODUCTO: BOLOS DE SELENITO DE SODIO DE 13 GRAMOS CON TALCO

Tamaño del lote: 3.9 Kg Número de bolos: 300 bolos
Fecha de inicio: 15-junio-2005 Fecha de término: 25-junio-2005
Lugar de Elaboración: Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán.

1. MEDIDAS DE SEGURIDAD

a) Todas las operaciones deberán de llevarse a cabo siguiendo las buenas prácticas de manufactura.
b) Los operadores deberán utilizar la siguiente indumentaria:

-Bata de manga larga y limpia	-Zapatones	-Cubrebocas
-Cofia	-Guantes	-Googles

Hora de inicio: 12:00 Hora de término: 12:17 Realizado: ARG Verificado: JJDE
Fecha: 15-06-05

2. ÁREA DE TRABAJO

-Verificar que el área de trabajo esté limpia.
-Verificar que sólo haya un lote por área.
-El área debe de presentar identificación, así como el equipo, clave, nombre y número del lote del producto a trabajar.
- El área de trabajo debe de estar bajo condiciones normales de temperatura (no más de 30°C) y de Humedad Relativa (no más del 50%).
Hora de inicio: 12:20 Hora de término: 12:47 Realizado: ARG Verificado: JJDE
Fecha: 15-06-05

ANEXO 25 (continuación)

	FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN **LABORATORIO DE DESARROLLO FARMACÉUTICO** **LEM- FARMACIA**	

PROCEDIMIENTO PARA LA ELABORACIÓN DE BOLOS DE SELENITO DE SODIO DE 13 GRAMOS CON TALCO		**CÓDIGO:**	**REVISIÓN**
		FECHA DE APROBACIÓN _____ **DÍA/MES/AÑO**	**PÁGINA** 2 de 6

ELABORADO POR:	**REVISADO POR:**	**APROBADO POR:**	**FECHA DE EMISIÓN**
ARG 09/03/05 **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	JJDE 30/03/05 **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	_____ _____ **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	_____ **DÍA/MES/AÑO**

3. EQUIPO

a) Verificar la limpieza del equipo.

- ✯ Balanza Granataria (triple Beam Balance, OHAUS, Serie 700, Capacidad 2610g)
- ✯ Balanza Analítica Mettler Toledo modelo AB-204-S
- ✯ Mezclador Planetario Erweka modelo PRS
- ✯ Marmita Erweka modelo DE
- ✯ Granulador en seco Erweka modelo TP2S6
- ✯ Granulador en húmedo Erweka modelo FGS
- ✯ Mezclador de Cubo Erweka modelo KB 15/UG
- ✯ Tableteadora monopunzónica Korsch

Hora de inicio: 12:50 Hora de término: 13:22 Realizado: ARG Verificado: JJDE
Fecha: 15-06-05

b) Verificar la limpieza del material.

-Malla No. 16 de acero inoxidable
-Vasos de precipitado de acero inoxidable de 2 litros
-Vasos de precipitado de 500 ml
-Vasos de precipitado de 150 ml
-Vasos de precipitado de 100 ml
-Bolsas de polietileno para 4Kg
-Bolsas de polietileno para 1Kg
-Cucharones de plástico
-Cucharones de acero inoxidable
-Espátulas
-Charola de acero inoxidable
-Termómetro

Hora de inicio: 13:25 Hora de término: 13:43 Realizado: ARG Verificado: JJDE
Fecha: 15-06-05

ANEXO 25 (continuación)

	FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN **LABORATORIO DE DESARROLLO FARMACÉUTICO** **LEM- FARMACIA**	
PROCEDIMIENTO PARA LA ELABORACIÓN DE BOLOS DE SELENITO DE SODIO DE 13 GRAMOS CON TALCO	**CÓDIGO:**	**REVISIÓN**
	FECHA DE APROBACIÓN _____ **DÍA/MES/AÑO**	**PÁGINA** 3 de 6

ELABORADO POR:	**REVISADO POR:**	**APROBADO POR:**	**FECHA DE EMISIÓN**
ARG 09/03/05 **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	JJDE 30/03/05 **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	_____ _____ **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	_____ **DÍA/MES/AÑO**

4. ALMACENAMIENTO

Se debe de almacenar el producto bajo las condiciones adecuadas de humedad (no más del 50%) y temperatura (no más de 30°C).

5. FORMULACIÓN

Componente	**Función del componente**	**Número de lote**	**Cantidad (%)**	**Cantidad por bolo (g)**	**Cantidad teórica por lote (g)**	**Cantidad real por lote (g)**
Selenito de Sodio	Activo	0347C7	15.38	2.000	600.00	600.00
Cutina HR	Excipiente	H34L173696	30.00	3.900	1170.00	1170.00
Hierro Reducido	Excipiente	C04806	52.62	6.840	2052.00	2052.00
Estearato de Magnesio	Excipiente	OKL1187	0.50	0.065	19.50	19.50
Talco	Excipiente	KCP1180	1.50	0.195	58.50	58.50
	Total		100.00	13.000	3900.00	3900.00

Hora de inicio: 13:48 Hora de término: 14:48 Realizado: ARG Verificado: JJDE
Fecha: 15-06-05

ANEXO 25 (continuación)

	FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN **LABORATORIO DE DESARROLLO FARMACÉUTICO** **LEM- FARMACIA**	

PROCEDIMIENTO PARA LA ELABORACIÓN DE BOLOS DE SELENITO DE SODIO DE 13 GRAMOS CON TALCO		**CÓDIGO:**	**REVISIÓN**
		FECHA DE APROBACIÓN _____ **DÍA/MES/AÑO**	**PÁGINA** 4 de 6
ELABORADO POR: **ARG** **09/03/05** **INICIALES** **DÍA/MES/AÑO**	**REVISADO POR:** **JJDE** **30/03/05** **INICIALES** **DÍA/MES/AÑO**	**APROBADO POR:** _____ _____ **INICIALES** **DÍA/MES/AÑO**	**FECHA DE EMISIÓN** _____ **DÍA/MES/AÑO**

PROCEDIMIENTO	Hora		Realizó	Verificó	Fecha
	Inicio	Fin			
1. Iniciar el calentamiento de la marmita enchaquetada del mezclador planetario a 120 volts - 100 % por 60 minutos. *Voltaje real: 120 volts-100%* *Tiempo real: 60 min*	13:53	No Aplica	ARG	JJDE	15/06/05
2. Pesar la Cutina HR en un vaso de acero inoxidable de 2 litros utilizando la balanza granataria. *Cantidad calculada: 1170g* *Cantidad pesada: 1170g*	13:57	14:03	ARG	JJDE	15/06/05
3. Pesar el Hierro reducido en un vaso de precipitado de 500 ml, utilizando la balanza granataria. *Cantidad calculada: 2052g* *Cantidad pesada: 2052g*	14:06	14:12	ARG	JJDE	15/06/05
4. Tamizar con malla no. 16 y después pesar el selenito de sodio en un vaso de precipitado de 500 ml, utilizando la balanza analítica. *Cantidad calculada: 600g* *Cantidad pesada: 600g*	14:15	14:30	ARG	JJDE	15/06/05
5. Pesar el Talco en un vaso de precipitado de 150 ml, utilizando la balanza analítica. *Cantidad calculada: 58.50g* *Cantidad pesada: 58.50g*	14:33	14:38	ARG	JJDE	15/06/05
6. Pesar el Estearato de Magnesio en un vaso de precipitado de 100 ml, utilizando la balanza granataria. *Cantidad calculada: 19.50g* *Cantidad pesada: 19.50g*	14:41	14:46	ARG	JJDE	15/06/05
7. Transcurrido el tiempo de calentamiento de la marmita enchaquetada colocar la Cutina HR dentro de ella para generar su fusión y mantener a las mismas condiciones la marmita enchaquetada por 5 minutos más. *Tiempo real: 5 min*	14:53	14:58	ARG	JJDE	15/06/05
8. Después de ese tiempo apagar la perilla eléctrica dejando fundir la Cutina HR por 10 minutos más. Después se procede a iniciar la agitación a 25 rpm, por 30 minutos. *Tiempo de agitación:30 min Velocidad de mezclado real: 25 rpm*	14:58	15:38	ARG	JJDE	15/06/05

ANEXO 25 (continuación)

	FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN **LABORATORIO DE DESARROLLO FARMACÉUTICO** **LEM- FARMACIA**	
PROCEDIMIENTO PARA LA ELABORACIÓN DE BOLOS DE SELENITO DE SODIO DE 13 GRAMOS CON TALCO	**CÓDIGO:**	**REVISIÓN**
	FECHA DE APROBACIÓN _____ **DÍA/MES/AÑO**	**PÁGINA** 5 de 6

ELABORADO POR:	**REVISADO POR:**	**APROBADO POR:**	**FECHA DE EMISIÓN**
ARG 09/03/05 **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	JJDE 30/03/05 **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	_____ _____ **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	_____ **DÍA/MES/AÑO**

PROCEDIMIENTO	Hora		Realizó	Verificó	Fecha
	Inicio	Fin			
9. Transcurrido ese tiempo y manteniendo la agitación se enciende nuevamente la perilla eléctrica a 120 volts-70% por 20 minutos. *Tiempo real: 20 min Voltaje real : 120 volts-70%:*	15:38	15:58	ARG	JJDE	15/06/05
10. Después de ese tiempo se apaga la perilla eléctrica y se mantiene la agitación hasta la total fusión de la Cutina HR. Con un termómetro verificar que la temperatura oscile entre 80-90 °C. *Temperatura real: 88.4°C*	15:58	No aplica	ARG	JJDE	15/06/05
11. Inducir una vez más el calentamiento de la marmita enchaquetada encendiendo el reóstato a 120 volts-60%. Detener el mezclador planetario por un momento, Adicionar lentamente a la cutina HR fundida el 100% de Hierro reducido, continuar el mezclado por 10 minutos más a 25 rpm. *Voltaje real: 120volts-60% Tiempo de mezclado real: 10 min* *Velocidad de mezclado real: 25 rpm*	16:26	16:36	ARG	JJDE	15/06/05
12. Detener por un momento el mezclador planetario y adicionar poco a poco el 50% de Selenito de Sodio y mezclar a 25 rpm. durante 10 minutos. Al haber transcurridos 8 minutos se procede a apagar la perilla eléctrica. *Velocidad de mezclado real:25rpm* *Tiempo real de mezclado:10min*	16:38	16:48	ARG	JJDE	15/06/05
13. Detener el mezclador planetario y adicionar el 50% restante de Selenito de Sodio, continuar con el mezclado a 25 rpm durante 15 minutos más. *Velocidad de mezclado real: 25rpm* *Tiempo real de mezclado: 15 min*	16:50	17:05	ARG	JJDE	15/06/05

ANEXO 25 (continuación)

	FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN **LABORATORIO DE DESARROLLO FARMACÉUTICO** **LEM- FARMACIA**	

PROCEDIMIENTO PARA LA ELABORACIÓN DE BOLOS DE SELENITO DE SODIO DE 13 GRAMOS CON TALCO		**CÓDIGO:**	**REVISIÓN**
		FECHA DE APROBACIÓN _____ **DÍA/MES/AÑO**	**PÁGINA** 6 de 6
ELABORADO POR: ARG 09/03/05 **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	**REVISADO POR:** JJDE 30/03/05 **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	**APROBADO POR:** _____ _____ **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	**FECHA DE EMISIÓN** _____ **DÍA/MES/AÑO**

PROCEDIMIENTO	Hora		Realizó	Verificó	Fecha
	Inicio	Fin			
14. Detener el mezclador planetario, dejar enfriar la mezcla por 15 minutos y posteriormente pasar la mezcla semicaliente de la marmita enchaquetada al granulador en seco a 20 rpm y recibir el producto en una charola de acero. *Velocidad del granulador real: 20 rpm Tiempo real: 15 min*	17:05	17:44	ARG	JJDE	15/06/05
15. El producto obtenido en la charola es tamizado en el granulador en húmedo, equipado con malla 16 a 25 rpm. *Velocidad del granulador real: 25 rpm*	17:48	18:16	ARG	JJDE	15/06/05
16. El granulado obtenido se coloca en el mezclador de cubo, se le adiciona el Talco y se mezcla a 25 rpm. durante 10 minutos. *Velocidad de mezclador real: 25 rpm Tiempo real: 10 min*	18:20	18:30	ARG	JJDE	15/06/05
17. Se detiene el mezclador de cubo por unos instantes, se le adiciona al granulado el Estearato de Magnesio y se mezcla a 25 rpm. durante 10 minutos más. *Velocidad de mezclador real: 25 rpm Tiempo real: 10 min*	18:34	18:44	ARG	JJDE	15/06/05
18. Pesar el granulado para obtener el rendimiento y a su vez conocer la pérdida que se tuvo durante el proceso de fabricación. *Peso esperado: 3900g Peso real: 3787g* *Porcentaje de rendimiento:97.1%*	18:47	19:05	ARG	JJDE	15/06/05
19. Ajustar la tableteadora monopunzónica Korsch, en peso y dureza a lo ancho del bolo (hasta obtener 13 g y más de 35 Kp respectivamente), agregando un poco del granulado a la tolva y comprimiendo manualmente. *Peso real: Variable Dureza real: Variable*	No Aplica	No Aplica	No Aplica	No Aplica	25/06/05
20. Comprimir todo el granulado restante bajo las condiciones ya establecidas. *Número de bolos por minuto: 44 bolos*	No Aplica	No Aplica	No Aplica	No Aplica	25/06/05

ANEXO 26

	FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN **LABORATORIO DE DESARROLLO FARMACÉUTICO** **LEM- FARMACIA**	

PROCEDIMIENTO PARA LA ELABORACIÓN DE BOLOS DE SELENITO DE SODIO DE 13 GRAMOS CON TALCO		**CÓDIGO:**	**REVISIÓN**
		FECHA DE APROBACIÓN _____ **DÍA/MES/AÑO**	**PÁGINA** 1 de 6

ELABORADO POR:	**REVISADO POR:**	**APROBADO POR:**	**FECHA DE EMISIÓN**
ARG 09/03/05 **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	JJDE 30/03/05 **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	_____ _____ **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	_____ **DÍA/MES/AÑO**

NOMBRE DEL PRODUCTO: BOLOS DE SELENITO DE SODIO DE 13 GRAMOS CON TALCO

Tamaño del lote: 3.9 Kg Número de bolos: 300 bolos
Fecha de inicio: 16-junio-2005 Fecha de término: 27-junio-2005
Lugar de Elaboración: Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán.

1. MEDIDAS DE SEGURIDAD

a) Todas las operaciones deberán de llevarse a cabo siguiendo las buenas prácticas de manufactura.
b) Los operadores deberán utilizar la siguiente indumentaria:

-Bata de manga larga y limpia	-Zapatones	-Cubrebocas
-Cofia	-Guantes	-Googles

Hora de inicio: 9:40 Hora de término: 9:56 Realizado: ARG Verificado: JJDE
Fecha: 16-06-05

2. ÁREA DE TRABAJO

-Verificar que el área de trabajo esté limpia.
-Verificar que sólo haya un lote por área.
-El área debe de presentar identificación, así como el equipo, clave, nombre y número del lote del producto a trabajar.
-El área de trabajo debe de estar bajo condiciones normales de temperatura (no más de 30°C) y de Humedad Relativa (no más del 50%).
Hora de inicio: 10:00 Hora de término: 10:30 Realizado: ARG Verificado: JJDE
Fecha: 16-06-05

ANEXO 26 (continuación)

	FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN **LABORATORIO DE DESARROLLO FARMACÉUTICO** **LEM- FARMACIA**	

PROCEDIMIENTO PARA LA ELABORACIÓN DE BOLOS DE SELENITO DE SODIO DE 13 GRAMOS CON TALCO		**CÓDIGO:**	**REVISIÓN**
		FECHA DE APROBACIÓN _____ **DÍA/MES/AÑO**	**PÁGINA** 2 de 6

ELABORADO POR:	**REVISADO POR:**	**APROBADO POR:**	**FECHA DE EMISIÓN**
ARG 09/03/05 **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	JJDE 30/03/05 **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	_____ _____ **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	_____ **DÍA/MES/AÑO**

3. EQUIPO

a) Verificar la limpieza del equipo.

- ✯ Balanza Granataria (triple Beam Balance, OHAUS, Serie 700, Capacidad 2610g)
- ✯ Balanza Analítica Mettler Toledo modelo AB-204-S
- ✯ Mezclador Planetario Erweka modelo PRS
- ✯ Marmita Erweka modelo DE
- ✯ Granulador en seco Erweka modelo TP2S6
- ✯ Granulador en húmedo Erweka modelo FGS
- ✯ Mezclador de Cubo Erweka modelo KB 15/UG
- ✯ Tableteadora monopunzónica Korsch

Hora de inicio: 10:35 Hora de término: 11:02 Realizado: ARG Verificado: JJDE
Fecha: 16-06-05

b) Verificar la limpieza del material.

-Malla No. 16 de acero inoxidable
-Vasos de precipitado de acero inoxidable de 2 litros
-Vasos de precipitado de 500 ml
-Vasos de precipitado de 150 ml
-Vasos de precipitado de 100 ml
-Bolsas de polietileno para 4Kg
-Bolsas de polietileno para 1Kg
-Cucharones de plástico
-Cucharones de acero inoxidable
-Espátulas
-Charola de acero inoxidable
-Termómetro

Hora de inicio: 11:08 Hora de término: 11:22 Realizado: ARG Verificado: JJDE
Fecha: 16-06-05

ANEXO 26 (continuación)

	FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN **LABORATORIO DE DESARROLLO FARMACÉUTICO** **LEM- FARMACIA**	
PROCEDIMIENTO PARA LA ELABORACIÓN DE BOLOS DE SELENITO DE SODIO DE 13 GRAMOS CON TALCO	**CÓDIGO:**	**REVISIÓN**
	FECHA DE APROBACIÓN _____ **DÍA/MES/AÑO**	**PÁGINA** 3 de 6

ELABORADO POR:	**REVISADO POR:**	**APROBADO POR:**	**FECHA DE EMISIÓN**
ARG 09/03/05 INICIALES DÍA/MES/AÑO	JJDE 30/03/05 INICIALES DÍA/MES/AÑO	_____ _____ INICIALES DÍA/MES/AÑO	_____ DÍA/MES/AÑO

4. ALMACENAMIENTO

Se debe de almacenar el producto bajo las condiciones adecuadas de humedad (no más del 50%) y temperatura (no más de 30°C).

5. FORMULACIÓN

Componente	**Función del componente**	**Número de lote**	**Cantidad (%)**	**Cantidad por bolo (g)**	**Cantidad teórica por lote (g)**	**Cantidad real por lote (g)**
Selenito de Sodio	Activo	0347C7	15.38	2.000	600.00	600.00
Cutina HR	Excipiente	H34L173696	30.00	3.900	1170.00	1170.00
Hierro Reducido	Excipiente	C04806	52.62	6.840	2052.00	2052.00
Estearato de Magnesio	Excipiente	OKL1187	0.50	0.065	19.50	19.50
Talco	Excipiente	KCP1180	1.50	0.195	58.50	58.50
	Total		100.00	13.000	3900.00	3900.00

Hora de inicio: 11:26 Hora de término: 12:27 Realizado: ARG Verificado: JJDE
Fecha: 16-06-05

ANEXO 26 (continuación)

UNAM CUAUTITLAN	**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN LABORATORIO DE DESARROLLO FARMACÉUTICO LEM- FARMACIA**	

PROCEDIMIENTO PARA LA ELABORACIÓN DE BOLOS DE SELENITO DE SODIO DE 13 GRAMOS CON TALCO		**CÓDIGO:**	**REVISIÓN**
		FECHA DE APROBACIÓN _____ **DÍA/MES/AÑO**	**PÁGINA** 4 de 6
ELABORADO POR: ARG 09/03/05 **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	**REVISADO POR:** JJDE 30/03/05 **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	**APROBADO POR:** _____ _____ **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	**FECHA DE EMISIÓN** _____ **DÍA/MES/AÑO**

PROCEDIMIENTO	Hora		Realizó	Verificó	Fecha
	Inicio	Fin			
1. Iniciar el calentamiento de la marmita enchaquetada del mezclador planetario a 120 volts - 100 % por 60 minutos. *Voltaje real: 120 volts-100%* *Tiempo real: 60 min*	11:30	No Aplica	ARG	JJDE	16/06/05
2. Pesar la Cutina HR en un vaso de acero inoxidable de 2 litros utilizando la balanza granataria. *Cantidad calculada: 1170g* *Cantidad pesada: 1170g*	11:35	11:40	ARG	JJDE	16/06/05
3. Pesar el Hierro reducido en un vaso de precipitado de 500 ml, utilizando la balanza granataria. *Cantidad calculada: 2052g* *Cantidad pesada: 2052g*	11:43	11:49	ARG	JJDE	16/06/05
4. Tamizar con malla no. 16 y después pesar el selenito de sodio en un vaso de precipitado de 500 ml, utilizando la balanza analítica. *Cantidad calculada: 600g* *Cantidad pesada: 600g*	11:52	12:10	ARG	JJDE	16/06/05
5. Pesar el Talco en un vaso de precipitado de 150 ml, utilizando la balanza analítica. *Cantidad calculada: 58.50g* *Cantidad pesada: 58.50g*	12:13	12:18	ARG	JJDE	16/06/05
6. Pesar el Estearato de Magnesio en un vaso de precipitado de 100 ml, utilizando la balanza granataria. *Cantidad calculada: 19.50g* *Cantidad pesada: 19.50g*	12:20	12:25	ARG	JJDE	16/06/05
7. Transcurrido el tiempo de calentamiento de la marmita enchaquetada colocar la Cutina HR dentro de ella para generar su fusión y mantener a las mismas condiciones la marmita enchaquetada por 5 minutos más. *Tiempo real: 5 min*	12:30	12:35	ARG	JJDE	16/06/05
8. Después de ese tiempo apagar la perilla eléctrica dejando fundir la Cutina HR por 10 minutos más. Después se procede a iniciar la agitación a 25 rpm, por 30 minutos. *Tiempo de agitación: 30 min Velocidad de mezclado real: 25 rpm*	12:35	13:15	ARG	JJDE	16/06/05

ANEXO 26 (continuación)

	FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN **LABORATORIO DE DESARROLLO FARMACÉUTICO** **LEM- FARMACIA**	
PROCEDIMIENTO PARA LA ELABORACIÓN DE BOLOS DE SELENITO DE SODIO DE 13 GRAMOS CON TALCO	**CÓDIGO:**	**REVISIÓN**
	FECHA DE APROBACIÓN _____ **DÍA/MES/AÑO**	**PÁGINA** 5 de 6

ELABORADO POR:	**REVISADO POR:**	**APROBADO POR:**	**FECHA DE EMISIÓN**
ARG 09/03/05 **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	JJDE 30/03/05 **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	_____ _____ **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	_____ **DÍA/MES/AÑO**

PROCEDIMIENTO	Hora		Realizó	Verificó	Fecha
	Inicio	Fin			
9. Transcurrido ese tiempo y manteniendo la agitación se enciende nuevamente la perilla eléctrica a 120 volts-70% por 20 minutos. *Tiempo real: 20 min Voltaje real : 120 volts-70%:*	13:15	13:35	ARG	JJDE	16/06/05
10. Después de ese tiempo se apaga la perilla eléctrica y se mantiene la agitación hasta la total fusión de la Cutina HR. Con un termómetro verificar que la temperatura oscile entre 80-90 °C. *Temperatura real: 88.0°C*	13:35	No aplica	ARG	JJDE	16/06/05
11. Inducir una vez más el calentamiento de la marmita enchaquetada encendiendo el reóstato a 120 volts-60%. Detener el mezclador planetario por un momento, Adicionar lentamente a la cutina HR fundida el 100% de Hierro reducido, continuar el mezclado por 10 minutos más a 25 rpm. *Voltaje real: 120volts-60% Tiempo de mezclado real: 10 min* *Velocidad de mezclado real: 25 rpm*	14:00	14:10	ARG	JJDE	16/06/05
12. Detener por un momento el mezclador planetario y adicionar poco a poco el 50% de Selenito de Sodio y mezclar a 25 rpm. durante 10 minutos. Al haber transcurridos 8 minutos se procede a apagar la perilla eléctrica. *Velocidad de mezclado real:25rpm* *Tiempo real de mezclado:10min*	14:13	14:23	ARG	JJDE	16/06/05
13. Detener el mezclador planetario y adicionar el 50% restante de Selenito de Sodio, continuar con el mezclado a 25 rpm durante 15 minutos más. *Velocidad de mezclado real: 25rpm* *Tiempo real de mezclado: 15 min*	14:25	14:40	ARG	JJDE	16/06/05

ANEXO 26 (continuación)

	FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN **LABORATORIO DE DESARROLLO FARMACÉUTICO** **LEM- FARMACIA**	

PROCEDIMIENTO PARA LA ELABORACIÓN DE BOLOS DE SELENITO DE SODIO DE 13 GRAMOS CON TALCO		**CÓDIGO:**	**REVISIÓN**
		FECHA DE APROBACIÓN _____ **DÍA/MES/AÑO**	**PÁGINA** 6 de 6

ELABORADO POR:	**REVISADO POR:**	**APROBADO POR:**	**FECHA DE EMISIÓN**
ARG 09/03/05 INICIALES DÍA/MES/AÑO	JJDE 30/03/05 INICIALES DÍA/MES/AÑO	_____ _____ INICIALES DÍA/MES/AÑO	_____ DÍA/MES/AÑO

PROCEDIMIENTO	Hora		Realizó	Verificó	Fecha
	Inicio	Fin			
14. Detener el mezclador planetario, dejar enfriar la mezcla por 15 minutos y posteriormente pasar la mezcla semicaliente de la marmita enchaquetada al granulador en seco a 20 rpm y recibir el producto en una charola de acero. *Velocidad del granulador real: 20 rpm Tiempo real: 15 min*	14:40	15:20	ARG	JJDE	16/06/05
15. El producto obtenido en la charola es tamizado en el granulador en húmedo, equipado con malla 16 a 25 rpm. *Velocidad del granulador real: 25 rpm*	15:24	15:52	ARG	JJDE	16/06/05
16. El granulado obtenido se coloca en el mezclador de cubo, se le adiciona el Talco y se mezcla a 25 rpm. durante 10 minutos. *Velocidad de mezclador real: 25 rpm Tiempo real: 10 min*	15:55	16:05	ARG	JJDE	16/06/05
17. Se detiene el mezclador de cubo por unos instantes, se le adiciona al granulado el Estearato de Magnesio y se mezcla a 25 rpm. durante 10 minutos más. *Velocidad de mezclador real: 25 rpm Tiempo real: 10 min*	16:08	16:18	ARG	JJDE	16/06/05
18. Pesar el granulado para obtener el rendimiento y a su vez conocer la pérdida que se tuvo durante el proceso de fabricación. *Peso esperado: 3900g Peso real: 3825g* *Porcentaje de rendimiento:98.0%*	16:22	16:39	ARG	JJDE	16/06/05
19. Ajustar la tableteadora monopunzónica Korsch, en peso y dureza a lo ancho del bolo (hasta obtener 13 g y más de 35 Kp respectivamente), agregando un poco del granulado a la tolva y comprimiendo manualmente. *Peso real: Variable Dureza real: Variable*	No Aplica	No Aplica	No Aplica	No Aplica	27/06/05
20. Comprimir todo el granulado restante bajo las condiciones ya establecidas. *Número de bolos por minuto: 44 bolos*	No Aplica	No Aplica	No Aplica	No Aplica	27/06/05

ANEXO 27

	FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN **LABORATORIO DE DESARROLLO FARMACÉUTICO** **LEM- FARMACIA**	
PROCEDIMIENTO PARA LA ELABORACIÓN DE BOLOS DE SELENITO DE SODIO DE 13 GRAMOS SIN TALCO	**CÓDIGO:**	**REVISIÓN**
	FECHA DE APROBACIÓN _____ **DÍA/MES/AÑO**	**PÁGINA** 1 de 6

ELABORADO POR:	**REVISADO POR:**	**APROBADO POR:**	**FECHA DE EMISIÓN**
ARG 09/03/05 **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	JJDE 30/03/05 **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	_____ _____ **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	_____ **DÍA/MES/AÑO**

NOMBRE DEL PRODUCTO: BOLOS DE SELENITO DE SODIO DE 13 GRAMOS SIN TALCO

Tamaño del lote: 3.9 Kg Número de bolos: 300 bolos
Fecha de inicio: 17-junio-2005 Fecha de término: 28-junio-2005
Lugar de Elaboración: Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán.

1. MEDIDAS DE SEGURIDAD

a) Todas las operaciones deberán de llevarse a cabo siguiendo las buenas prácticas de manufactura.
b) Los operadores deberán utilizar la siguiente indumentaria:

-Bata de manga larga y limpia	-Zapatones	-Cubrebocas
-Cofia	-Guantes	-Googles

Hora de inicio: 12:30 Hora de término: 12:47 Realizado: ARG Verificado: JJDE
Fecha: 17-06-05

2. ÁREA DE TRABAJO

-Verificar que el área de trabajo esté limpia.
-Verificar que sólo haya un lote por área.
-El área debe de presentar identificación, así como el equipo, clave, nombre y número del lote del producto a trabajar.
-El área de trabajo debe de estar bajo condiciones normales de temperatura (no más de 30°C) y de Humedad Relativa (no más del 50%).
Hora de inicio: 12:50 Hora de término: 13:22 Realizado: ARG Verificado: JJDE
Fecha: 17-06-05

ANEXO 27 (continuación)

	FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN **LABORATORIO DE DESARROLLO FARMACÉUTICO** **LEM- FARMACIA**	

PROCEDIMIENTO PARA LA ELABORACIÓN DE BOLOS DE SELENITO DE SODIO DE 13 GRAMOS SIN TALCO		**CÓDIGO:**	**REVISIÓN**
		FECHA DE APROBACIÓN _____ **DÍA/MES/AÑO**	**PÁGINA** 2 de 6

ELABORADO POR:	**REVISADO POR:**	**APROBADO POR:**	**FECHA DE EMISIÓN**
ARG 09/03/05 **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	JJDE 30/03/05 **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	_____ _____ **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	_____ **DÍA/MES/AÑO**

3. EQUIPO

a) Verificar la limpieza del equipo.

- ✯ Balanza Granataria (triple Beam Balance, OHAUS, Serie 700, Capacidad 2610g)
- ✯ Balanza Analítica Mettler Toledo modelo AB-204-S
- ✯ Mezclador Planetario Erweka modelo PRS
- ✯ Marmita Erweka modelo DE
- ✯ Granulador en seco Erweka modelo TP2S6
- ✯ Granulador en húmedo Erweka modelo FGS
- ✯ Mezclador de Cubo Erweka modelo KB 15/UG
- ✯ Tableteadora monopunzónica Korsch

Hora de inicio: 13:25 Hora de término: 13:48 Realizado: ARG Verificado: JJDE
Fecha: 17-06-05

b) Verificar la limpieza del material.

-Malla No. 16 de acero inoxidable
-Vasos de precipitado de acero inoxidable de 2 litros
-Vasos de precipitado de 500 ml
-Vasos de precipitado de 150 ml
-Vasos de precipitado de 100 ml
-Bolsas de polietileno para 4Kg
-Bolsas de polietileno para 1Kg
-Cucharones de plástico
-Cucharones de acero inoxidable
-Espátulas
-Charola de acero inoxidable
-Termómetro

Hora de inicio: 13:51 Hora de término: 14:04 Realizado: ARG Verificado: JJDE
Fecha: 17-06-05

ANEXO 27 (continuación)

	FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN **LABORATORIO DE DESARROLLO FARMACÉUTICO** **LEM- FARMACIA**	
PROCEDIMIENTO PARA LA ELABORACIÓN DE BOLOS DE SELENITO DE SODIO DE 13 GRAMOS SIN TALCO	**CÓDIGO:**	**REVISIÓN**
	FECHA DE APROBACIÓN _____ **DÍA/MES/AÑO**	**PÁGINA** 3 de 6

ELABORADO POR:	**REVISADO POR:**	**APROBADO POR:**	**FECHA DE EMISIÓN**
ARG 09/03/05 **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	JJDE 30/03/05 **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	_____ _____ **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	_____ **DÍA/MES/AÑO**

4. ALMACENAMIENTO

Se debe de almacenar el producto bajo las condiciones adecuadas de humedad (no más del 50%) y temperatura (no más de 30°C).

5. FORMULACIÓN

Componente	**Función del componente**	**Número de lote**	**Cantidad (%)**	**Cantidad por bolo (g)**	**Cantidad teórica por lote (g)**	**Cantidad real por lote (g)**
Selenito de Sodio	Activo	0347C7	15.38	2.000	600.00	600.00
Cutina HR	Excipiente	H34L173696	30.00	3.900	1170.00	1170.00
Hierro Reducido	Excipiente	C04806	54.12	7.035	2110.50	2110.50
Estearato de Magnesio	Excipiente	OKL1187	0.50	0.065	19.50	19.50
	Total		100.00	13.000	3900.00	3900.00

Hora de inicio: 14:10 Hora de término: 15:06 Realizado: ARG Verificado: JJDE
Fecha: 17-06-05

ANEXO 27 (continuación)

	FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN **LABORATORIO DE DESARROLLO FARMACÉUTICO** **LEM- FARMACIA**		
PROCEDIMIENTO PARA LA ELABORACIÓN DE BOLOS DE SELENITO DE SODIO DE 13 GRAMOS SIN TALCO		**CÓDIGO:**	**REVISIÓN**
		FECHA DE APROBACIÓN _____ **DÍA/MES/AÑO**	**PÁGINA** 4 de 6
ELABORADO POR: **ARG** **09/03/05** **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	**REVISADO POR:** **JJDE** **30/03/05** **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	**APROBADO POR:** _____ _____ **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	**FECHA DE EMISIÓN** _____ **DÍA/MES/AÑO**

PROCEDIMIENTO	Hora		Realizó	Verificó	Fecha
	Inicio	Fin			
1. Iniciar el calentamiento de la marmita enchaquetada del mezclador planetario a 120 volts - 100 % por 60 minutos. *Voltaje real: 120 volts-100%* *Tiempo real: 60 min*	14:15	No aplica	ARG	JJDE	17/06/05
2. Pesar la Cutina HR en un vaso de acero inoxidable de 2 litros utilizando la balanza granataria. *Cantidad calculada: 1170g* *Cantidad pesada: 1170g*	14:20	14:25	ARG	JJDE	17/06/05
3. Pesar el Hierro reducido en un vaso de precipitado de 500 ml, utilizando la balanza granataria. *Cantidad calculada: 2110.50g* *Cantidad pesada: 2110.50g*	14:28	14:35	ARG	JJDE	17/06/05
4. Tamizar con malla no. 16 y después pesar el selenito de sodio en un vaso de precipitado de 500 ml, utilizando la balanza analítica. *Cantidad calculada: 600g* *Cantidad pesada: 600g*	14:38	14:55	ARG	JJDE	17/06/05
5. Pesar el Estearato de Magnesio en un vaso de precipitado de 100 ml, utilizando la balanza granataria. *Cantidad calculada: 19.50g* *Cantidad pesada: 19.50g*	14:58	15:04	ARG	JJDE	17/06/05
6. Transcurrido el tiempo de calentamiento de la marmita enchaquetada colocar la Cutina HR dentro de ella para generar su fusión y mantener a las mismas condiciones la marmita enchaquetada por 5 minutos más. *Tiempo real: 5 min:*	15:15	15:20	ARG	JJDE	17/06/05
7. Después de ese tiempo apagar la perilla eléctrica dejando fundir la Cutina HR por 10 minutos más. Después se procede a iniciar la agitación a 25 rpm, por 30 minutos. *Tiempo de agitación: 30 min Velocidad de mezclado real: 25 rpm*	15:20	16:00	ARG	JJDE	17/06/05
8. Transcurrido ese tiempo y manteniendo la agitación se enciende nuevamente la perilla eléctrica a 120 volts-70% por 20 minutos. *Tiempo real: 20 min* *Voltaje real : 120 volts-70%:*	16:00	16:20	ARG	JJDE	17/06/05

ANEXO 27 (continuación)

	FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN **LABORATORIO DE DESARROLLO FARMACÉUTICO** **LEM- FARMACIA**		
PROCEDIMIENTO PARA LA ELABORACIÓN DE BOLOS DE SELENITO DE SODIO DE 13 GRAMOS SIN TALCO		**CÓDIGO:**	**REVISIÓN**
		FECHA DE APROBACIÓN _____ **DÍA/MES/AÑO**	**PÁGINA** 5 de 6
ELABORADO POR: **ARG** **09/03/05** **INICIALES** **DÍA/MES/AÑO**	**REVISADO POR:** **JJDE** **30/03/05** **INICIALES** **DÍA/MES/AÑO**	**APROBADO POR:** _____ _____ **INICIALES** **DÍA/MES/AÑO**	**FECHA DE EMISIÓN** _____ **DÍA/MES/AÑO**

PROCEDIMIENTO	Hora		Realizó	Verificó	Fecha
	Inicio	Fin			
9. Después de ese tiempo se apaga la perilla eléctrica y se mantiene la agitación hasta la total fusión de la Cutina HR. Con un termómetro verificar que la temperatura oscile entre 80-90 °C. *Temperatura real: 88.1°C*	16:20	No aplica	ARG	JJDE	17/06/05
10. Inducir una vez más el calentamiento de la marmita enchaquetada encendiendo el reóstato a 120 volts-60%. Detener el mezclador planetario por un momento, Adicionar lentamente a la cutina HR fundida el 100% de Hierro reducido, continuar el mezclado por 10 minutos más a 25 rpm. *Voltaje real: 120volts-60% Tiempo de mezclado real: 10 min* *Velocidad de mezclado real: 25 rpm*	16:48	16:58	ARG	JJDE	17/06/05
11. Detener por un momento el mezclador planetario y adicionar poco a poco el 50% de Selenito de Sodio y mezclar a 25 rpm. durante 10 minutos. Al haber transcurridos 8 minutos se procede a apagar la perilla eléctrica. *Velocidad de mezclado real:25rpm* *Tiempo real de mezclado: 10min*	17:00	17:10	ARG	JJDE	17/06/05
12 Detener el mezclador planetario y adicionar el 50% restante de Selenito de Sodio, continuar con el mezclado a 25 rpm durante 15 minutos más. *Velocidad de mezclado real: 25rpm Tiempo real de mezclado: 15 min*	17:13	17:28	ARG	JJDE	17/06/05
13. Detener el mezclador planetario, dejar enfriar la mezcla por 15 minutos y posteriormente pasar la mezcla semicaliente de la marmita enchaquetada al granulador en seco a 20 rpm y recibir el producto en una charola de acero. *Velocidad del granulador real: 20 rpm Tiempo real: 15 min*	17:30	18:11	ARG	JJDE	17/06/05

ANEXO 27 (continuación)

	FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN **LABORATORIO DE DESARROLLO FARMACÉUTICO** **LEM- FARMACIA**	

PROCEDIMIENTO PARA LA ELABORACIÓN DE BOLOS DE SELENITO DE SODIO DE 13 GRAMOS SIN TALCO		**CÓDIGO:**	**REVISIÓN**
		FECHA DE APROBACIÓN _____ **DÍA/MES/AÑO**	**PÁGINA** 6 de 6

ELABORADO POR:	**REVISADO POR:**	**APROBADO POR:**	**FECHA DE EMISIÓN**
ARG 09/03/05 **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	JJDE 30/03/05 **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	_____ _____ **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	_____ **DÍA/MES/AÑO**

PROCEDIMIENTO	Hora		Realizó	Verificó	Fecha
	Inicio	Fin			
14. El producto obtenido en la charola es tamizado en el granulador en húmedo, equipado con malla 16 a 25 rpm. *Velocidad del granulador real: 25 rpm*	18:15	18:48	ARG	JJDE	17/06/05
15. El granulado obtenido se coloca en el mezclador de cubo, se le adiciona Estearato de Magnesio y se mezcla a 25 rpm. durante 10 minutos. *Velocidad de mezclador real: 25 rpm Tiempo real: 10 min*	18:52	19:02	ARG	JJDE	17/06/05
16. Pesar el granulado para obtener el rendimiento y a su vez conocer la pérdida que se tuvo durante el proceso de fabricación. *Peso esperado: 3900 Peso real: 3739g* *Porcentaje de rendimiento:95.8%*	19:06	19:22	ARG	JJDE	17/06/05
17. Ajustar la tableteadora monopunzónica Korsch, en peso y dureza a lo ancho del bolo (hasta obtener 13 g y más de 35 Kp respectivamente), agregando un poco del granulado a la tolva y comprimiendo manualmente. *Peso real: Variable Dureza real: Variable*	No Aplica	No Aplica	No Aplica	No Aplica	28/06/05
18. Comprimir todo el granulado restante bajo las condiciones ya establecidas. *Número de bolos por minuto: 44 bolos*	No Aplica	No Aplica	No Aplica	No Aplica	28/06/05

ANEXO 28

	FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN **LABORATORIO DE DESARROLLO FARMACÉUTICO** **LEM- FARMACIA**	
PROCEDIMIENTO PARA LA ELABORACIÓN DE BOLOS DE SELENITO DE SODIO DE 13 GRAMOS SIN TALCO	**CÓDIGO:**	**REVISIÓN**
	FECHA DE APROBACIÓN _____ **DÍA/MES/AÑO**	**PÁGINA** 1 de 6

ELABORADO POR:	**REVISADO POR:**	**APROBADO POR:**	**FECHA DE EMISIÓN**
ARG 09/03/05 **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	JJDE 30/03/05 **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	_____ _____ **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	_____ **DÍA/MES/AÑO**

NOMBRE DEL PRODUCTO: BOLOS DE SELENITO DE SODIO DE 13 GRAMOS SIN TALCO

Tamaño del lote: 3.9 Kg Número de bolos: 300 bolos
Fecha de inicio: 18-junio-2005 Fecha de término: 29-junio-2005
Lugar de Elaboración: Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán.

1. MEDIDAS DE SEGURIDAD

a) Todas las operaciones deberán de llevarse a cabo siguiendo las buenas prácticas de manufactura.
b) Los operadores deberán utilizar la siguiente indumentaria:

-Bata de manga larga y limpia	-Zapatones	-Cubrebocas
-Cofia	-Guantes	-Googles

Hora de inicio: 10:30 Hora de término: 10:46 Realizado: ARG Verificado: JJDE
Fecha: 18-06-05

2. ÁREA DE TRABAJO

-Verificar que el área de trabajo esté limpia.
-Verificar que sólo haya un lote por área.
-El área debe de presentar identificación, así como el equipo, clave, nombre y número del lote del producto a trabajar.
- El área de trabajo debe de estar bajo condiciones normales de temperatura (no más de 30°C) y de Humedad Relativa (no más del 50%).
Hora de inicio: 10:50 Hora de término: 11:18 Realizado: ARG Verificado: JJDE
Fecha: 18-06-05

ANEXO 28 (continuación)

	FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN **LABORATORIO DE DESARROLLO FARMACÉUTICO** **LEM- FARMACIA**	
PROCEDIMIENTO PARA LA ELABORACIÓN DE BOLOS DE SELENITO DE SODIO DE 13 GRAMOS SIN TALCO	**CÓDIGO:**	**REVISIÓN**
	FECHA DE APROBACIÓN _____ **DÍA/MES/AÑO**	**PÁGINA** 2 de 6

ELABORADO POR:	**REVISADO POR:**	**APROBADO POR:**	**FECHA DE EMISIÓN**
ARG 09/03/05 **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	JJDE 30/03/05 **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	_____ _____ **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	_____ **DÍA/MES/AÑO**

3. EQUIPO

a) Verificar la limpieza del equipo.

- ✯ Balanza Granataria (triple Beam Balance, OHAUS, Serie 700, Capacidad 2610g)
- ✯ Balanza Analítica Mettler Toledo modelo AB-204-S
- ✯ Mezclador Planetario Erweka modelo PRS
- ✯ Marmita Erweka modelo DE
- ✯ Granulador en seco Erweka modelo TP2S6
- ✯ Granulador en húmedo Erweka modelo FGS
- ✯ Mezclador de Cubo Erweka modelo KB 15/UG
- ✯ Tableteadora monopunzónica Korsch

Hora de inicio: 11:23 Hora de término: 13:48 Realizado: ARG Verificado: JJDE
Fecha: 18-06-05

b) Verificar la limpieza del material.

-Malla No. 16 de acero inoxidable
-Vasos de precipitado de acero inoxidable de 2 litros
-Vasos de precipitado de 500 ml
-Vasos de precipitado de 150 ml
-Vasos de precipitado de 100 ml
-Bolsas de polietileno para 4Kg
-Bolsas de polietileno para 1Kg
-Cucharones de plástico
-Cucharones de acero inoxidable
-Espátulas
-Charola de acero inoxidable
-Termómetro

Hora de inicio: 13:51 Hora de término: 14:12 Realizado: ARG Verificado: JJDE
Fecha: 18-06-05

ANEXO 28 (continuación)

	FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN **LABORATORIO DE DESARROLLO FARMACÉUTICO** **LEM- FARMACIA**	
PROCEDIMIENTO PARA LA ELABORACIÓN DE BOLOS DE SELENITO DE SODIO DE 13 GRAMOS SIN TALCO	**CÓDIGO:**	**REVISIÓN**
	FECHA DE APROBACIÓN _____ **DÍA/MES/AÑO**	**PÁGINA** 3 de 6

ELABORADO POR:	**REVISADO POR:**	**APROBADO POR:**	**FECHA DE EMISIÓN**
ARG 09/03/05 **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	JJDE 30/03/05 **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	_____ _____ **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	_____ **DÍA/MES/AÑO**

4. ALMACENAMIENTO

Se debe de almacenar el producto bajo las condiciones adecuadas de humedad (no más del 50%) y temperatura (no más de 30°C).

5. FORMULACIÓN

Componente	**Función del componente**	**Número de lote**	**Cantidad (%)**	**Cantidad por bolo (g)**	**Cantidad teórica por lote (g)**	**Cantidad real por lote (g)**
Selenito de Sodio	Activo	0347C7	15.38	2.000	600.00	600.00
Cutina HR	Excipiente	H34L173696	30.00	3.900	1170.00	1170.00
Hierro Reducido	Excipiente	C04806	54.12	7.035	2110.50	2110.50
Estearato de Magnesio	Excipiente	OKL1187	0.50	0.065	19.50	19.50
	Total		100.00	13.000	3900.00	3900.00

Hora de inicio: 14:17 Hora de término: 15:14 Realizado: ARG Verificado: JJDE
Fecha: 18-06-05

ANEXO 28 (continuación)

	FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN **LABORATORIO DE DESARROLLO FARMACÉUTICO** **LEM- FARMACIA**	

PROCEDIMIENTO PARA LA ELABORACIÓN DE BOLOS DE SELENITO DE SODIO DE 13 GRAMOS SIN TALCO		**CÓDIGO:**	**REVISIÓN**
		FECHA DE APROBACIÓN _____ **DÍA/MES/AÑO**	**PÁGINA** 4 de 6

ELABORADO POR:	**REVISADO POR:**	**APROBADO POR:**	**FECHA DE EMISIÓN**
ARG 09/03/05 **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	JJDE 30/03/05 **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	_____ _____ **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	_____ **DÍA/MES/AÑO**

PROCEDIMIENTO	Hora		Realizó	Verificó	Fecha
	Inicio	Fin			
1. Iniciar el calentamiento de la marmita enchaquetada del mezclador planetario a 120 volts - 100 % por 60 minutos. *Voltaje real: 120 volts-100%* *Tiempo real: 60 min*	14:23	No aplica	ARG	JJDE	17/06/05
2. Pesar la Cutina HR en un vaso de acero inoxidable de 2 litros utilizando la balanza granataria. *Cantidad calculada: 1170g* *Cantidad pesada: 1170g*	14:26	14:32	ARG	JJDE	17/06/05
3. Pesar el Hierro reducido en un vaso de precipitado de 500 ml, utilizando la balanza granataria. *Cantidad calculada: 2110.50g* *Cantidad pesada: 2110.50g*	14:36	14:42	ARG	JJDE	17/06/05
4. Tamizar con malla no. 16 y después pesar el selenito de sodio en un vaso de precipitado de 500 ml, utilizando la balanza analítica. *Cantidad calculada: 600g* *Cantidad pesada: 600g*	14:45	15:02	ARG	JJDE	17/06/05
5. Pesar el Estearato de Magnesio en un vaso de precipitado de 100 ml, utilizando la balanza granataria. *Cantidad calculada: 19.50g* *Cantidad pesada: 19.50g*	15:06	15:12	ARG	JJDE	17/06/05
6. Transcurrido el tiempo de calentamiento de la marmita enchaquetada colocar la Cutina HR dentro de ella para generar su fusión y mantener a las mismas condiciones la marmita enchaquetada por 5 minutos más. *Tiempo real: 5 min*	15:33	15:38	ARG	JJDE	17/06/05
7. Después de ese tiempo apagar la perilla eléctrica dejando fundir la Cutina HR por 10 minutos más. Después se procede a iniciar la agitación a 25 rpm, por 30 minutos. *Tiempo de agitación: 30 min Velocidad de mezclado real: 25 rpm*	15:38	16:18	ARG	JJDE	17/06/05
8. Transcurrido ese tiempo y manteniendo la agitación se enciende nuevamente la perilla eléctrica a 120 volts-70% por 20 minutos. *Tiempo real: 20 min* *Voltaje real : 120 volts-70%:*	16:18	16:38	ARG	JJDE	17/06/05

ANEXO 28 (continuación)

	FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN **LABORATORIO DE DESARROLLO FARMACÉUTICO** **LEM- FARMACIA**		
PROCEDIMIENTO PARA LA ELABORACIÓN DE BOLOS DE SELENITO DE SODIO DE 13 GRAMOS SIN TALCO		**CÓDIGO:**	**REVISIÓN**
		FECHA DE APROBACIÓN _____ **DÍA/MES/AÑO**	**PÁGINA** 5 de 6
ELABORADO POR: **ARG** **09/03/05** **INICIALES** **DÍA/MES/AÑO**	**REVISADO POR:** **JJDE** **30/03/05** **INICIALES** **DÍA/MES/AÑO**	**APROBADO POR:** _____ _____ **INICIALES** **DÍA/MES/AÑO**	**FECHA DE EMISIÓN** _____ **DÍA/MES/AÑO**

PROCEDIMIENTO	Hora		Realizó	Verificó	Fecha
	Inicio	Fin			
9. Después de ese tiempo se apaga la perilla eléctrica y se mantiene la agitación hasta la total fusión de la Cutina HR. Con un termómetro verificar que la temperatura oscile entre 80-90 °C. *Temperatura real: 88.3°C*	16:38	No aplica	ARG	JJDE	17/06/05
10. Inducir una vez más el calentamiento de la marmita enchaquetada encendiendo el reóstato a 120 volts-60%. Detener el mezclador planetario por un momento, Adicionar lentamente a la cutina HR fundida el 100% de Hierro reducido, continuar el mezclado por 10 minutos más a 25 rpm. *Voltaje real: 120volts-60% Tiempo de mezclado real: 10 min* *Velocidad de mezclado real: 25 rpm*	17:03	17:13	ARG	JJDE	17/06/05
11. Detener por un momento el mezclador planetario y adicionar poco a poco el 50% de Selenito de Sodio y mezclar a 25 rpm. durante 10 minutos. Al haber transcurridos 8 minutos se procede a apagar la perilla eléctrica. *Velocidad de mezclado real:25rpm* *Tiempo real de mezclado: 10min*	17:16	17:26	ARG	JJDE	17/06/05
12 Detener el mezclador planetario y adicionar el 50% restante de Selenito de Sodio, continuar con el mezclado a 25 rpm durante 15 minutos más. *Velocidad de mezclado real: 25rpm Tiempo real de mezclado: 15 min*	17:28	17:43	ARG	JJDE	17/06/05
13. Detener el mezclador planetario, dejar enfriar la mezcla por 15 minutos y posteriormente pasar la mezcla semicaliente de la marmita enchaquetada al granulador en seco a 20 rpm y recibir el producto en una charola de acero. *Velocidad del granulador real: 20 rpm Tiempo real: 15 min*	17:45	18:27	ARG	JJDE	17/06/05

ANEXO 28 (continuación)

	FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN **LABORATORIO DE DESARROLLO FARMACÉUTICO** **LEM- FARMACIA**	

PROCEDIMIENTO PARA LA ELABORACIÓN DE BOLOS DE SELENITO DE SODIO DE 13 GRAMOS SIN TALCO		**CÓDIGO:**	**REVISIÓN**
		FECHA DE APROBACIÓN _____ **DÍA/MES/AÑO**	**PÁGINA** 6 de 6

ELABORADO POR:	**REVISADO POR:**	**APROBADO POR:**	**FECHA DE EMISIÓN**
ARG 09/03/05 **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	JJDE 30/03/05 **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	_____ _____ **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	_____ **DÍA/MES/AÑO**

PROCEDIMIENTO	Hora		Realizó	Verificó	Fecha
	Inicio	Fin			
14. El producto obtenido en la charola es tamizado en el granulador en húmedo, equipado con malla 16 a 25 rpm. *Velocidad del granulador real: 25 rpm*	18:32	19:00	ARG	JJDE	17/06/05
15. El granulado obtenido se coloca en el mezclador de cubo, se le adiciona Estearato de Magnesio y se mezcla a 25 rpm. durante 10 minutos. *Velocidad de mezclador real: 25 rpm Tiempo real: 10 min*	19:05	19:15	ARG	JJDE	17/06/05
16. Pesar el granulado para obtener el rendimiento y a su vez conocer la pérdida que se tuvo durante el proceso de fabricación. *Peso esperado: 3900 Peso real: 3769g Porcentaje de rendimiento:96.6%*	19:20	19:36	ARG	JJDE	17/06/05
17. Ajustar la tableteadora monopunzónica Korsch, en peso y dureza a lo ancho del bolo (hasta obtener 13 g y más de 35 Kp respectivamente), agregando un poco del granulado a la tolva y comprimiendo manualmente. *Peso real: Variable Dureza real: Variable*	No Aplica	No Aplica	No Aplica	No Aplica	29/06/05
18. Comprimir todo el granulado restante bajo las condiciones ya establecidas. *Número de bolos por minuto: 44 bolos*	No Aplica	No Aplica	No Aplica	No Aplica	29/06/05

ANEXO 29

	FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN **LABORATORIO DE DESARROLLO FARMACÉUTICO** **LEM- FARMACIA**	
PROCEDIMIENTO PARA LA ELABORACIÓN DE BOLOS DE SELENITO DE SODIO DE 13 GRAMOS SIN TALCO	**CÓDIGO:**	**REVISIÓN**
	FECHA DE APROBACIÓN _____ **DÍA/MES/AÑO**	**PÁGINA** 1 de 6

ELABORADO POR:	**REVISADO POR:**	**APROBADO POR:**	**FECHA DE EMISIÓN**
ARG 09/03/05 **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	JJDE 30/03/05 **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	_____ _____ **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	_____ **DÍA/MES/AÑO**

NOMBRE DEL PRODUCTO: BOLOS DE SELENITO DE SODIO DE 13 GRAMOS SIN TALCO

Tamaño del lote: 3.9 Kg Número de bolos: 300 bolos
Fecha de inicio: 20-junio-2005 Fecha de término: 1-julio-2005
Lugar de Elaboración: Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán.

1. MEDIDAS DE SEGURIDAD

a) Todas las operaciones deberán de llevarse a cabo siguiendo las buenas prácticas de manufactura.
b) Los operadores deberán utilizar la siguiente indumentaria:

-Bata de manga larga y limpia	-Zapatones	-Cubrebocas
-Cofia	-Guantes	-Googles

Hora de inicio: 13:20 Hora de término: 13:36 Realizado: ARG Verificado: JJDE
Fecha: 20-06-05

2. ÁREA DE TRABAJO

-Verificar que el área de trabajo esté limpia.
-Verificar que sólo haya un lote por área.
-El área debe de presentar identificación, así como el equipo, clave, nombre y número del lote del producto a trabajar.
-El área de trabajo debe de estar bajo condiciones normales de temperatura (no más de 30°C) y de Humedad Relativa (no más del 50%).
Hora de inicio: 13:40 Hora de término: 14:09 Realizado: ARG Verificado: JJDE
Fecha: 20-06-05

ANEXO 29 (continuación)

	FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN **LABORATORIO DE DESARROLLO FARMACÉUTICO** **LEM- FARMACIA**	

PROCEDIMIENTO PARA LA ELABORACIÓN DE BOLOS DE SELENITO DE SODIO DE 13 GRAMOS SIN TALCO		**CÓDIGO:**	**REVISIÓN**
		FECHA DE APROBACIÓN _____ **DÍA/MES/AÑO**	**PÁGINA** 2 de 6

ELABORADO POR:	**REVISADO POR:**	**APROBADO POR:**	**FECHA DE EMISIÓN**
ARG 09/03/05 **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	JJDE 30/03/05 **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	_____ _____ **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	_____ **DÍA/MES/AÑO**

3. EQUIPO

a) Verificar la limpieza del equipo.

- ✯ Balanza Granataria (triple Beam Balance, OHAUS, Serie 700, Capacidad 2610g)
- ✯ Balanza Analítica Mettler Toledo modelo AB-204-S
- ✯ Mezclador Planetario Erweka modelo PRS
- ✯ Marmita Erweka modelo DE
- ✯ Granulador en seco Erweka modelo TP2S6
- ✯ Granulador en húmedo Erweka modelo FGS
- ✯ Mezclador de Cubo Erweka modelo KB 15/UG
- ✯ Tableteadora monopunzónica Korsch

Hora de inicio: 14:15 Hora de término: 14:45 Realizado: ARG Verificado: JJDE
Fecha: 20-06-05

b) Verificar la limpieza del material.

-Malla No. 16 de acero inoxidable
-Vasos de precipitado de acero inoxidable de 2 litros
-Vasos de precipitado de 500 ml
-Vasos de precipitado de 150 ml
-Vasos de precipitado de 100 ml
-Bolsas de polietileno para 4Kg
-Bolsas de polietileno para 1Kg
-Cucharones de plástico
-Cucharones de acero inoxidable
-Espátulas
-Charola de acero inoxidable
-Termómetro

Hora de inicio: 14:50 Hora de término: 15:05 Realizado: ARG Verificado: JJDE
Fecha: 20-06-05

ANEXO 29 (continuación)

	FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN **LABORATORIO DE DESARROLLO FARMACÉUTICO** **LEM- FARMACIA**	
PROCEDIMIENTO PARA LA ELABORACIÓN DE BOLOS DE SELENITO DE SODIO DE 13 GRAMOS SIN TALCO	**CÓDIGO:**	**REVISIÓN**
	FECHA DE APROBACIÓN _____ **DÍA/MES/AÑO**	**PÁGINA** 3 de 6

ELABORADO POR:	**REVISADO POR:**	**APROBADO POR:**	**FECHA DE EMISIÓN**
ARG 09/03/05 **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	JJDE 30/03/05 **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	_____ _____ **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	_____ **DÍA/MES/AÑO**

4. ALMACENAMIENTO

Se debe de almacenar el producto bajo las condiciones adecuadas de humedad (no más del 50%) y temperatura (no más de 30°C).

5. FORMULACIÓN

Componente	**Función del componente**	**Número de lote**	**Cantidad (%)**	**Cantidad por bolo (g)**	**Cantidad teórica por lote (g)**	**Cantidad real por lote (g)**
Selenito de Sodio	Activo	0347C7	15.38	2.000	600.00	600.00
Cutina HR	Excipiente	H34L173696	30.00	3.900	1170.00	1170.00
Hierro Reducido	Excipiente	C04806	54.12	7.035	2110.50	2110.50
Estearato de Magnesio	Excipiente	OKL1187	0.50	0.065	19.50	19.50
	Total		100.00	13.000	3900.00	3900.00

Hora de inicio: 15:10 Hora de término: 16:00 Realizado: ARG Verificado: JJDE
Fecha: 20-06-05

ANEXO 29 (continuación)

	FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN **LABORATORIO DE DESARROLLO FARMACÉUTICO** **LEM- FARMACIA**	

PROCEDIMIENTO PARA LA ELABORACIÓN DE BOLOS DE SELENITO DE SODIO DE 13 GRAMOS SIN TALCO		**CÓDIGO:**	**REVISIÓN**
		FECHA DE APROBACIÓN _____ **DÍA/MES/AÑO**	**PÁGINA** 4 de 6

ELABORADO POR:	**REVISADO POR:**	**APROBADO POR:**	**FECHA DE EMISIÓN**
ARG 09/03/05 **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	JJDE 30/03/05 **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	_____ _____ **INICIALES DÍA/MES/AÑO**	_____ **DÍA/MES/AÑO**

PROCEDIMIENTO	Hora		Realizó	Verificó	Fecha
	Inicio	Fin			
1. Iniciar el calentamiento de la marmita enchaquetada del mezclador planetario a 120 volts - 100 % por 60 minutos. *Voltaje real: 120 volts-100%* *Tiempo real: 60 min*	15:15	No aplica	ARG	JJDE	20/06/05
2. Pesar la Cutina HR en un vaso de acero inoxidable de 2 litros utilizando la balanza granataria. *Cantidad calculada: 1170g* *Cantidad pesada: 1170g*	15:20	15:25	ARG	JJDE	20/06/05
3. Pesar el Hierro reducido en un vaso de precipitado de 500 ml, utilizando la balanza granataria. *Cantidad calculada: 2110.50g* *Cantidad pesada: 2110.50g*	15:28	15:36	ARG	JJDE	20/06/05
4. Tamizar con malla no. 16 y después pesar el selenito de sodio en un vaso de precipitado de 500 ml, utilizando la balanza analítica. *Cantidad calculada: 600g* *Cantidad pesada: 600g*	15:40	15:58	ARG	JJDE	20/06/05
5. Pesar el Estearato de Magnesio en un vaso de precipitado de 100 ml, utilizando la balanza granataria. *Cantidad calculada: 19.50g* *Cantidad pesada: 19.50g*	16:04	16:10	ARG	JJDE	20/06/05
6. Transcurrido el tiempo de calentamiento de la marmita enchaquetada colocar la Cutina HR dentro de ella para generar su fusión y mantener a las mismas condiciones la marmita enchaquetada por 5 minutos más. *Tiempo real: 5 min:*	16:15	16:20	ARG	JJDE	20/06/05
7. Después de ese tiempo apagar la perilla eléctrica dejando fundir la Cutina HR por 10 minutos más. Después se procede a iniciar la agitación a 25 rpm, por 30 minutos. *Tiempo de agitación: 30 min Velocidad de mezclado real: 25 rpm*	16:20	17:00	ARG	JJDE	20/06/05
8. Transcurrido ese tiempo y manteniendo la agitación se enciende nuevamente la perilla eléctrica a 120 volts-70% por 20 minutos. *Tiempo real: 20 min* *Voltaje real : 120 volts-70%:*	17:00	17:20	ARG	JJDE	20/06/05

ANEXO 29 (continuación)

	FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN **LABORATORIO DE DESARROLLO FARMACÉUTICO** **LEM- FARMACIA**		
PROCEDIMIENTO PARA LA ELABORACIÓN DE BOLOS DE SELENITO DE SODIO DE 13 GRAMOS SIN TALCO		**CÓDIGO:**	**REVISIÓN**
		FECHA DE APROBACIÓN _____ **DÍA/MES/AÑO**	**PÁGINA** 5 de 6
ELABORADO POR: **ARG** **09/03/05** **INICIALES** **DÍA/MES/AÑO**	**REVISADO POR:** **JJDE** **30/03/05** **INICIALES** **DÍA/MES/AÑO**	**APROBADO POR:** _____ _____ **INICIALES** **DÍA/MES/AÑO**	**FECHA DE EMISIÓN** _____ **DÍA/MES/AÑO**

PROCEDIMIENTO	Hora		Realizó	Verificó	Fecha
	Inicio	Fin			
9. Después de ese tiempo se apaga la perilla eléctrica y se mantiene la agitación hasta la total fusión de la Cutina HR. Con un termómetro verificar que la temperatura oscile entre 80-90 °C. *Temperatura real: 88.3°C*	17:20	No aplica	ARG	JJDE	20/06/05
10. Inducir una vez más el calentamiento de la marmita enchaquetada encendiendo el reóstato a 120 volts-60%. Detener el mezclador planetario por un momento, Adicionar lentamente a la cutina HR fundida el 100% de Hierro reducido, continuar el mezclado por 10 minutos más a 25 rpm. *Voltaje real: 120volts-60% Tiempo de mezclado real: 10 min* *Velocidad de mezclado real: 25 rpm*	17:48	17:58	ARG	JJDE	20/06/05
11. Detener por un momento el mezclador planetario y adicionar poco a poco el 50% de Selenito de Sodio y mezclar a 25 rpm. durante 10 minutos. Al haber transcurridos 8 minutos se procede a apagar la perilla eléctrica. *Velocidad de mezclado real:25rpm* *Tiempo real de mezclado: 10min*	18:00	18:10	ARG	JJDE	20/06/05
12 Detener el mezclador planetario y adicionar el 50% restante de Selenito de Sodio, continuar con el mezclado a 25 rpm durante 15 minutos más. *Velocidad de mezclado real: 25rpm Tiempo real de mezclado: 15 min*	18:12	18:27	ARG	JJDE	20/06/05
13. Detener el mezclador planetario, dejar enfriar la mezcla por 15 minutos y posteriormente pasar la mezcla semicaliente de la marmita enchaquetada al granulador en seco a 20 rpm y recibir el producto en una charola de acero. *Velocidad del granulador real: 20 rpm Tiempo real: 15 min*	18:27	19:10	ARG	JJDE	20/06/05

ANEXO 29 (continuación)

	FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN LABORATORIO DE DESARROLLO FARMACÉUTICO LEM- FARMACIA	
PROCEDIMIENTO PARA LA ELABORACIÓN DE BOLOS DE SELENITO DE SODIO DE 13 GRAMOS SIN TALCO	CÓDIGO:	REVISIÓN
	FECHA DE APROBACIÓN _____ DÍA/MES/AÑO	PÁGINA 6 de 6

ELABORADO POR:	REVISADO POR:	APROBADO POR:	FECHA DE EMISIÓN
ARG 09/03/05 INICIALES DÍA/MES/AÑO	JJDE 30/03/05 INICIALES DÍA/MES/AÑO	_____ _____ INICIALES DÍA/MES/AÑO	_____ DÍA/MES/AÑO

PROCEDIMIENTO	Hora		Realizó	Verificó	Fecha
	Inicio	Fin			
14. El producto obtenido en la charola es tamizado en el granulador en húmedo, equipado con malla 16 a 25 rpm. *Velocidad del granulador real: 25 rpm*	19:15	19:40	ARG	JJDE	20/06/05
15. El granulado obtenido se coloca en el mezclador de cubo, se le adiciona Estearato de Magnesio y se mezcla a 25 rpm. durante 10 minutos. *Velocidad de mezclador real: 25 rpm Tiempo real: 10 min*	19:44	19:54	ARG	JJDE	20/06/05
16. Pesar el granulado para obtener el rendimiento y a su vez conocer la pérdida que se tuvo durante el proceso de fabricación. *Peso esperado: 3900 Peso real: 3744g Porcentaje de rendimiento:96.0%*	20:00	20:17	ARG	JJDE	20/06/05
17. Ajustar la tableteadora monopunzónica Korsch, en peso y dureza a lo ancho del bolo (hasta obtener 13 g y más de 35 Kp respectivamente), agregando un poco del granulado a la tolva y comprimiendo manualmente. *Peso real: Variable Dureza real: Variable*	No Aplica	No Aplica	No Aplica	No Aplica	1/07/05
18. Comprimir todo el granulado restante bajo las condiciones ya establecidas. *Número de bolos por minuto: 44 bolos*	No Aplica	No Aplica	No Aplica	No Aplica	1/07/05

Anexo 30

CODIGO, EVALUACIÓN DEL GRANULADO Y BOLOS POR LOTE

LOTE	CARACTERISTICAS
GSEL07CT01	Bolos de selenito de sodio con talco de 7.2g
GSEL07CT02	Bolos de selenito de sodio con talco de 7.2g
GSEL07CT03	Bolos de selenito de sodio con talco de 7.2g
GSEL07ST04	Bolos de selenito de sodio sin talco de 7.2g
GSEL07ST05	Bolos de selenito de sodio sin talco de 7.2g
GSEL07ST06	Bolos de selenito de sodio sin talco de 7.2g
GPLA07ST07	Bolos placebo sin talco de 7.2g
GPLA07CT08	Bolos placebo con talco de 7.2g
GPLA13CT09	Bolos placebo con talco de 13g
GPLA13ST10	Bolos placebo sin talco de 13g
GSEL13CT11	Bolos de selenito de sodio con talco de 13g
GSEL13CT12	Bolos de selenito de sodio con talco de 13g
GSEL13CT13	Bolos de selenito de sodio con talco de 13g
GSEL13ST14	Bolos de selenito de sodio sin talco de 13g
GSEL13ST15	Bolos de selenito de sodio sin talco de 13g
GSEL13ST16	Bolos de selenito de sodio sin talco de 13g

Propiedades reológicas de los granulados placebo y de selenito de sodio

Lote	Vel.Flu.Din. (g/s)		Vel.Flu.Est (g/s)		Ang de Rep.(°)		Humedad (%)	
	Media	CV(%)	Media	CV(%)	Media	CV(%)	Media	CV(%)
GSEL07CT01	14.94	1.18	7.85	1.75	44.33	1.30	0.1	100
GSEL07CT02	14.95	1.84	7.85	1.63	44.33	1.30	0.1	100
GSEL07CT03	14.96	1.39	7.86	1.70	44.33	1.30	0.1	100
GSEL07ST04	14.74	0.44	7.48	2.58	44.67	1.29	0.1	100
GSEL07ST05	14.76	0.61	7.47	1.92	44.67	1.29	0.1	100
GSEL07ST06	14.76	0.53	7.47	2.51	44.67	1.29	0.1	100
GPLA07ST07	14.57	0.72	7.45	2.66	45.67	1.26	0.1	100
GPLA07CT08	14.75	1.76	7.76	1.89	45.33	1.27	0.1	100
GPLA13CT09	14.71	0.39	7.99	2.94	45.33	1.27	0.1	0
GPLA13ST10	14.56	1.34	8.16	1.70	45.67	1.26	0.1	0
GSEL13CT11	14.91	2.76	8.86	2.85	45.00	2.22	0.1	0
GSEL13CT12	14.93	2.79	8.85	2.62	45.00	2.22	0.1	0
GSEL13CT13	14.92	2.83	8.86	1.54	45.00	2.22	0.1	0
GSEL13ST14	14.71	2.55	8.31	1.90	45.33	1.27	0.1	0
GSEL13ST15	14.73	2.99	8.3	1.76	45.33	1.27	0.1	0
GSEL13ST16	14.73	2.87	8.31	1.99	45.33	1.27	0.1	0

Anexo 30 (Continuación)

Lote	Dens. Ap (g/ml)		Dens. comp. (g/ml)		Índice de Carr (%)		Índice de Haussner		Tamaño de partícula (micrones)	
	Media	CV(%)	Media	CV(%)	Media	CV(%)	Media	CV(%)	Media	CV(%)
GSEL07CT01	1.20	1.02	1.36	1.02	11.50	0.00	1.13	0.00	721.233	0.429
GSEL07CT02	1.21	1.02	1.36	1.02	11.50	0.00	1.13	0.00	721.067	0.508
GSEL07CT03	1.21	1.07	1.36	1.07	11.50	0.00	1.13	0.00	721.994	0.345
GSEL07ST04	1.24	0.91	1.44	0.91	14.00	0.00	1.16	0.00	712.044	0.153
GSEL07ST05	1.24	0.75	1.44	0.75	14.00	0.00	1.16	0.00	710.472	0.377
GSEL07ST06	1.24	0.86	1.44	0.86	14.00	0.00	1.16	0.00	710.486	0.163
GPLA07ST07	1.25	0.81	1.40	0.81	11.00	0.00	1.12	0.00	809.719	0.113
GPLA07CT08	1.23	1.28	1.39	1.19	11.33	2.08	1.13	0.92	823.412	0.305
GPLA13CT09	1.20	0.81	1.37	0.70	12.83	1.84	1.15	0.27	746.809	0.419
GPLA13ST10	1.23	1.07	1.38	1.07	11.00	0.00	1.12	0.00	737.992	0.376
GSEL13CT11	1.20	1.36	1.36	1.36	12.00	0.00	1.14	0.00	662.724	0.271
GSEL13CT12	1.20	1.30	1.36	1.30	12.00	0.00	1.14	0.00	660.849	0.817
GSEL13CT13	1.20	1.14	1.36	1.14	12.00	0.00	1.14	0.00	660.665	0.949
GSEL13ST14	1.22	1.04	1.40	1.04	13.00	0.00	1.15	0.00	638.682	0.445
GSEL13ST15	1.24	1.21	1.43	1.21	13.00	0.00	1.15	0.00	636.792	0.504
GSEL13ST16	1.25	1.11	1.44	1.11	13.00	0.00	1.15	0.00	638.757	0.514

Características farmacotécnicas de los bolos de selenito de sodio y placebos

Lote	Largo (mm)		Ancho (mm)		Espesor (mm)		Densidad (g/ml)	
	Media	CV(%)	Media	CV(%)	Media	CV(%)	Media	CV(%)
GSEL07CT01	35.519	0.020	10.891	0.084	10.763	0.517	2.433	0.830
GSEL07CT02	35.523	0.018	10.889	0.072	10.759	0.617	2.428	0.837
GSEL07CT03	35.522	0.022	10.890	0.084	10.729	0.677	2.429	0.836
GSEL07ST04	35.523	0.023	10.886	0.055	10.485	0.482	2.422	1.326
GSEL07ST05	35.523	0.023	10.885	0.056	10.484	0.471	2.428	1.349
GSEL07ST06	35.523	0.021	10.886	0.056	10.485	0.479	2.433	1.367
GPLA07ST07	35.528	0.013	10.892	0.038	10.956	0.969	2.433	1.380
GPLA07CT08	35.526	0.014	10.888	0.064	11.077	1.175	2.437	1.043
GPLA13CT09	45.033	0.027	13.320	0.075	12.612	0.127	2.255	1.182
GPLA13ST10	45.000	0.024	13.316	0.079	12.805	0.167	2.285	1.380
GSEL13CT11	45.016	0.021	13.314	0.079	13.883	0.191	2.176	0.351
GSEL13CT12	45.020	0.021	13.317	0.069	13.881	0.169	2.177	0.403
GSEL13CT13	45.016	0.024	13.317	0.077	13.882	0.143	2.174	0.366
GSEL13ST14	45.010	0.019	13.318	0.079	13.840	0.085	2.173	0.578
GSEL13ST15	45.015	0.022	13.313	0.073	13.839	0.124	2.171	0.588
GSEL13ST16	45.020	0.025	13.315	0.093	13.830	0.152	2.170	0.662

Anexo 30 (continuación)

LOTE	Peso (g)		Uniformidad de Contenido (%)		Dureza (kp)			
					A lo largo		A lo ancho	
	Media	CV(%)	Media	CV(%)	Media	CV(%)	Media	CV(%)
GSEL07CT01	7.315	1.474	15.25	0.21	24.44	3.176	>35	0
GSEL07CT02	7.281	1.150	15.24	0.27	24.46	3.249	>35	0
GSEL07CT03	7.312	1.260	15.23	0.23	24.27	3.132	>35	0
GSEL07ST04	7.281	1.449	15.08	0.35	24.04	3.006	>35	0
GSEL07ST05	7.284	1.310	15.05	0.18	24.05	3.019	>35	0
GSEL07ST06	7.282	1.414	15.10	0.29	24.05	3.013	>35	0
GPLA07ST07	7.286	1.260	0	0	17.73	2.060	>35	0
GPLA07CT08	7.296	1.248	0	0	19.80	3.650	>35	0
GPLA13CT09	11.227	1.851	0	0	13.84	3.253	24.58	4.027
GPLA13ST10	11.477	0.468	0	0	10.59	2.968	20.21	3.463
GSEL13CT11	13.013	0.611	15.67	0.21	17.70	3.503	31.16	3.004
GSEL13CT12	13.010	0.624	15.68	0.23	17.69	3.469	31.15	3.028
GSEL13CT13	13.014	0.612	15.69	0.19	17.68	3.625	31.15	3.058
GSEL13ST14	13.007	0.911	15.54	0.271	16.56	3.546	29.66	2.726
GSEL13ST15	13.008	0.839	15.61	0.201	16.58	3.537	29.65	2.911
GSEL13ST16	13.004	0.668	15.60	0.254	16.59	3.520	29.64	2.551

Anexo 31

ANÁLISIS DE VARIANZA DE LOS PARÁMETROS EVALUADOS QUE VARIARON DEL GRANULADO DE 2.16 Kg CON SELENITO DE SODIO DE LAS FORMULACIONES CON TALCO Y SIN TALCO

FLUJO DINÁMICO

Análisis de Varianza del flujo dinámico de los lotes de 2.16 Kg

Fuente de variación	Suma de cuadrados	g.l.	cuadrado medio	F calculada	P (nivel de significancia)
Entre grupos	0.178006	1	0.178006	8.31	0.0108
Dentro de los grupos	0.342556	16	0.0214097		
Total (Corr.)	0.520561	17			

Tabla de medias del flujo dinámico de los lotes de 2.16 Kg

Talco adic (%)	Cuenta	Media	Error estándar (individual)	Límite inferior	Límite superior
0	9	14.7533	0.0230338	14.7303	14.7764
1.5	9	14.9522	0.0650166	14.8872	15.0172
Total	18	14.8528			

Existe una diferencia significativa entre el flujo dinámico y el porcentaje de talco en el granulado de los lotes de 2.16 Kg

FLUJO ESTÁTICO

Análisis de Varianza del flujo estático de los lotes de 2.16 Kg

Fuente de variación	Suma de cuadrados	g.l.	cuadrado medio	F calculada	P (nivel de significancia)
Entre grupos	0.6498	1	0.6498	36.25	0.0000
Dentro de los grupos	0.2868	16	0.017925		
Total (Corr.)	0.9366	17			

Tabla de medias del flujo estático de los lotes de 2.16 Kg

Talco adic (%)	Cuenta	Media	Error estándar (individual)	Límite inferior	Límite superior
0	9	7.47333	0.0504975	7.42284	7.52383
1.5	9	7.85333	0.0378594	7.81547	7.89119
Total	18	7.66333			

Existe una diferencia significativa entre el flujo estático y el porcentaje de talco en el granulado de los lotes de 2.16 Kg

Anexo 31 (continuación)

TAMAÑO DE PARTÍCULA

Análisis de Varianza del tamaño de partícula de los lotes de 2.16 Kg

Fuente de variación	Suma de cuadrados	g.l.	cuadrado medio	F calculada	P (nivel de significancia)
Entre grupos	489.584	1	489.584	94.33	0.0000
Dentro de los grupos	83.0406	16	5.19004		
Total (Corr.)	572.625	17			

Tabla de medias del tamaño de partícula de los lotes de 2.16 Kg

Talco adic (%)	Cuenta	Media	Error estándar (individual)	Límite inferior	Límite superior
0	9	711.001	0.925019	710.076	711.926
1.5	9	721.431	0.545602	720.886	721.977
Total	18	716.216			

Existe una diferencia significativa entre el tamaño de partícula y el porcentaje de talco en el granulado de los lotes de 2.16 Kg

DENSIDAD APARENTE

Análisis de Varianza de la densidad aparente de los lotes de 2.16 Kg

Fuente de variación	Suma de cuadrados	g.l.	cuadrado medio	F calculada	P (nivel de significancia)
Entre grupos	0.00435556	1	0.00435556	22.89	0.0002
Dentro de los grupos	0.00304444	16	0.000190278		
Total (Corr.)	0.0074	17			

Tabla de medias de la densidad aparente de los lotes de 2.16 Kg

Talco adic (%)	Cuenta	Media	Error estándar (individual)	Límite inferior	Límite superior
0	9	1.24222	0.00400617	1.23822	1.24623
1.5	9	1.21111	0.00512197	1.20599	1.21623
Total	18	1.22667			

Existe una diferencia significativa entre la densidad aparente y el porcentaje de talco en el granulado de los lotes de 2.16 Kg

Anexo 31 (continuación)

DENSIDAD COMPACTADA

Análisis de Varianza de la densidad compactada de los lotes de 2.16 Kg

Fuente de variación	Suma de cuadrados	g.l.	cuadrado medio	F calculada	P (nivel de significancia)
Entre grupos	0.0296056	1	0.0296056	160.27	0.0000
Dentro de los grupos	0.00295556	16	0.000184722		
Total (Corr.)	0.0325611	17			

Tabla de medias de la densidad compactada de los lotes de 2.16 Kg

Talco adic (%)	Cuenta	Media	Error estándar (individual)	Límite inferior	Límite superior
0	9	1.44333	0.00440959	1.43892	1.44774
1.5	9	1.36222	0.00464811	1.35757	1.36687
Total	18	1.40278			

Existe una diferencia significativa entre la densidad compactada y el porcentaje de talco en el granulado de los lotes de 2.16 Kg

ÍNDICE DE CARR

Análisis de Varianza del índice de Carr de los lotes de 2.16 Kg

Fuente de variación	Suma de cuadrados	g.l.	cuadrado medio	F calculada	P (nivel de significancia)
Entre grupos	28.125	1	28.125		
Dentro de los grupos	0.0	16	0.0		
Total (Corr.)	28.125	17			

Tabla de medias del índice de Carr de los lotes de 2.16 Kg

Talco adic (%)	Cuenta	Media	Error estándar (individual)	Límite inferior	Límite superior
0	9	14.0	0.0	14.0	14.0
1.5	9	11.5	0.0	11.5	11.5
Total	18	12.75			

Existe una diferencia significativa entre el índice de Carr y el porcentaje de talco en el granulado de los lotes de 2.16 Kg

Anexo 32

ANÁLISIS DE VARIANZA DE LOS PARÁMETROS EVALUADOS QUE VARIARON DEL GRANULADO DE 3.9 Kg CON SELENITO DE SODIO DE LAS FORMULACIONES CON TALCO Y SIN TALCO

FLUJO ESTÁTICO

Análisis de Varianza del flujo estático de los lotes de 3.9 Kg

Fuente de variación	Suma de cuadrados	g.l.	cuadrado medio	F calculada	P (nivel de significancia)
Entre grupos	1.35576	1	1.35576	52.01	0.0000
Dentro de los grupos	0.417044	16	0.0260653		
Total (Corr.)	1.7728	17			

Tabla de medias del flujo estático de los lotes de 3.9 Kg

Talco adic (%)	Cuenta	Media	Error estándar (individual)	Límite inferior	Límite superior
0	9	8.30889	0.0448592	8.26403	8.35375
1.5	9	8.85778	0.0614812	8.7963	8.91926
Total	18	8.58333			

Existe una diferencia significativa entre el flujo estático y el porcentaje de talco en el granulado de los lotes de 3.9 Kg

TAMAÑO DE PARTÍCULA

Análisis de Varianza del tamaño de partícula de los lotes de 3.9 Kg

Fuente de variación	Suma de cuadrados	g.l.	cuadrado medio	F calculada	P (nivel de significancia)
Entre grupos	2450.51	1	2450.51	180.84	0.0000
Dentro de los grupos	216.809	16	13.5506		
Total (Corr.)	2667.32	17			

Tabla de medias del tamaño de partícula de los lotes de 3.9 Kg

Talco adic (%)	Cuenta	Media	Error estándar (individual)	Límite inferior	Límite superior
0	9	638.077	0.955672	637.121	639.033
1.5	9	661.413	1.44842	659.964	662.861
Total	18	649.745			

Existe una diferencia significativa entre el tamaño de partícula y el porcentaje de talco en el granulado de los lotes de 3.9 Kg

Anexo 32 (continuación)

DENSIDAD APARENTE

Análisis de Varianza de la densidad aparente de los lotes de 3.9 Kg

Fuente de variación	Suma de cuadrados	g.l.	cuadrado medio	F calculada	P (nivel de significancia)
Entre grupos	0.00802222	1	0.00802222	19.99	0.0004
Dentro de los grupos	0.00642222	16	0.000401389		
Total (Corr.)	0.0144444	17			

Tabla de medias de la densidad aparente de los lotes de 3.9 Kg

Talco adic (%)	Cuenta	Media	Error estándar (individual)	Límite inferior	Límite superior
0	9	1.23667	0.00781736	1.22885	1.24448
1.5	9	1.19444	0.00529966	1.18914	1.19974
Total	18	1.21556			

Existe una diferencia significativa entre la densidad aparente y el porcentaje de talco en el granulado de los lotes de 3.9 Kg

DENSIDAD COMPACTADA

Análisis de Varianza de la densidad compactada de los lotes de 3.9 Kg

Fuente de variación	Suma de cuadrados	g.l.	cuadrado medio	F calculada	P (nivel de significancia)
Entre grupos	0.01445	1	0.01445	27.82	0.0001
Dentro de los grupos	0.00831111	16	0.000519444		
Total (Corr.)	0.0227611	17			

Tabla de medias de la densidad compactada de los lotes de 3.9 Kg

Talco adic (%)	Cuenta	Media	Error estándar (individual)	Límite inferior	Límite superior
0	9	1.42111	0.00840708	1.4127	1.42952
1.5	9	1.36444	0.00668977	1.35775	1.37113
Total	18	1.39278			

Existe una diferencia significativa entre la densidad compactada y el porcentaje de talco en el granulado de los lotes de 3.9 Kg

Anexo 32 (continuación)

ÍNDICE DE CARR

Análisis de Varianza del índice de Carr de los lotes de 3.9 Kg

Fuente de variación	Suma de cuadrados	g.l.	cuadrado medio	F calculada	P (nivel de significancia)
Entre grupos	4.5	1	4.5	**********	0.0000
Dentro de los grupos	0.0	16	0.0		
Total (Corr.)	4.5	17			

Tabla de medias del índice de Carr de los lotes de 3.9 Kg

Talco adic (%)	Cuenta	Media	Error estándar (individual)	Límite inferior	Límite superior
0	9	13.0	0.0	13.0	13.0
1.5	9	12.0	0.0	12.0	12.0
Total	18	12.5			

Existe una diferencia significativa entre el índice de Carr y el porcentaje de talco en el granulado de los lotes de 3.9 Kg (F no puede ser calculada, por lo que se considera p = 0 existiendo una diferencia significativa)

ÍNDICE DE HAUSSNER

Análisis de Varianza del índice de Haussner de los lotes de 3.9 Kg

Fuente de variación	Suma de cuadrados	g.l.	cuadrado medio	F calculada	P (nivel de significancia)
Entre grupos	0.00045	1	0.00045	**********	0.0000
Dentro de los grupos	0.0	16	0.0		
Total (Corr.)	0.00045	17			

Tabla de medias del índice de Haussner de los lotes de 3.9 Kg

Talco adic (%)	Cuenta	Media	Error estándar (individual)	Límite inferior	Límite superior
0	9	1.15	0.0	1.15	1.15
1.5	9	1.14	0.0	1.14	1.14
Total	18	1.145			

Existe una diferencia significativa entre el índice de Haussner y el porcentaje de talco en el granulado de los lotes de 3.9 Kg (F no puede ser calculada, por lo que se considera p = 0 exisistiendo una diferencia significativa)

Anexo 33

ANÁLISIS DE VARIANZA DE LOS PARÁMETROS EVALUADOS QUE VARIARON DE LOS BOLOS DE 7.2g CON SELENITO DE SODIO DE LAS FORMULACIONES CON TALCO Y SIN TALCO

ANCHO

Análisis de Varianza del ancho de los bolos fabricados a partir de lotes de 2.16 Kg

Fuente de variación	Suma de cuadrados	g.l.	cuadrado medio	F calculada	P (nivel de significancia)
Entre grupos	0.000653333	1	0.000653333	11.87	0.0008
Dentro de los grupos	0.00649333	118	0.0000550282		
Total (Corr.)	0.00714667	119			

Tabla de medias del ancho de los bolos fabricados a partir de lotes de 2.16 Kg

Talco adic (%)	Cuenta	Media	Error estándar (individual)	Límite inferior	Límite superior
0	60	10.8853	0.000768984	10.8846	10.8861
1.5	60	10.89	0.00111487	10.8889	10.8911
Total	120	10.8877			

Existe una diferencia significativa entre el ancho y el porcentaje de talco en los bolos de 7.2g fabricados a partir de lotes de 2.16 Kg

ESPESOR

Análisis de Varianza del espesor de los bolos fabricados a partir de lotes de 2.16 Kg

Fuente de variación	Suma de cuadrados	g.l.	cuadrado medio	F calculada	P (nivel de significancia)
Entre grupos	2.11736	1	2.11736	626.21	0.0000
Dentro de los grupos	0.398983	118	0.00338121		
Total (Corr.)	2.51635	119			

Tabla de medias del espesor de los bolos fabricados a partir de lotes de 2.16 Kg

Talco adic (%)	Cuenta	Media	Error estándar (individual)	Límite inferior	Límite superior
0	60	10.4845	0.00634874	10.4782	10.4908
1.5	60	10.7502	0.00850886	10.7417	10.7587
Total	120	10.6173			

Existe una diferencia significativa entre el espesor y el porcentaje de talco en los bolos de 7.2g fabricados a partir de lotes de 2.16 Kg

Anexo 33 (continuación)

UNIFORMIDAD DE CONTENIDO

Análisis de Varianza de la uniformidad de contenido de los bolos fabricados a partir de lotes de 2.16 Kg

Fuente de variación	Suma de cuadrados	g.l.	cuadrado medio	F calculada	P (nivel de significancia)
Entre grupos	0.416667	1	0.416667	244.19	0.0000
Dentro de los grupos	0.0989667	58	0.00170632		
Total (Corr.)	0.515633	59			

Tabla de medias de la uniformidad de contenido de los bolos fabricados a partir de lotes de 2.16 Kg

Talco adic (%)	Cuenta	Media	Error estándar (individual)	Límite inferior	Límite superior
0	30	15.075	0.00835629	15.0666	15.0834
1.5	30	15.2417	0.00662776	15.235	15.2483
Total	60	15.1583			

Existe una diferencia significativa entre la densidad y el porcentaje de talco en los bolos de 7.2g fabricados a partir de lotes de 2.16 Kg

Anexo 34

ANÁLISIS DE VARIANZA DE LOS PARÁMETROS EVALUADOS QUE VARIARON DE LOS BOLOS DE 13g CON SELENITO DE SODIO DE LAS FORMULACIONES CON TALCO Y SIN TALCO

ESPESOR

Análisis de Varianza del espesor de los bolos fabricados a partir de lotes de 3.9 Kg

Fuente de variación	Suma de cuadrados	g.l.	cuadrado medio	F calculada	P (nivel de significancia)
Entre grupos	0.06075	1	0.06075	147.24	0.0000
Dentro de los grupos	0.0486867	118	0.000412599		
Total (Corr.)	0.109437	119			

Tabla de medias del espesor de los bolos fabricados a partir de lotes de 3.9 Kg

Talco adic (%)	Cuenta	Media	Error estándar (individual)	Límite inferior	Límite superior
0	60	13.8363	0.00224196	13.8341	13.8386
1.5	60	13.8813	0.00295414	13.8784	13.8843
Total	120	13.8588			

Existe una diferencia significativa entre el espesor y el porcentaje de talco en los bolos de 13g fabricados a partir de lotes de 3.9 Kg

UNIFORMIDAD DE CONTENIDO

Análisis de Varianza de la uniformidad de contenido de los bolos fabricados a partir de lotes de 3.9 Kg

Fuente de variación	Suma de cuadrados	g.l.	cuadrado medio	F calculada	P (nivel de significancia)
Entre grupos	0.140167	1	0.140167	80.15	0.0000
Dentro de los grupos	0.101427	58	0.00174874		
Total (Corr.)	0.241593	59			

Tabla de medias de la uniformidad de contenido de los bolos fabricados a partir de lotes de 3.9 Kg

Talco adic (%)	Cuenta	Media	Error estándar (individual)	Límite inferior	Límite superior
0	30	15.5853	0.00888927	15.5764	15.5942
1.5	30	15.682	0.00612888	15.6759	15.6881
Total	60	15.6337			

Existe una diferencia significativa entre la uniformidad de contenido y el porcentaje de talco en los bolos de 13g fabricados a partir de lotes de 3.9 Kg

8. BIBLIOGRAFÍA

ALEXANDER, R., Clements J.A., Guest R., Phailey, Leiper K, Moffat A.C., Pugh K. (2001), New technologies forum 4: Process measurement and control.; Royal Pharmaceutical Society; Great Britain, p. 1-18

ÁLVAREZ LÓPEZ, Marina, (1997), "Caracterización reológica y funcional de excipientes para compresión directa", Tesis, Químico Farmacéutico Biólogo, FES-Cuautitlán, UNAM.

ANZOLA, H. J. (1999), Algunas descripciones de la actividad biológica y fisiológica del selenio; Órgano científico y divulgativo de la asociación colombiana de médicos veterinarios y zootecnistas, Edición.84; Revista Acovez, Colombia; Volumen 24, No.2

ARTHUR, J. Non, (1997), Glutatione peroxidase functions of Selenium. In; Proceedings of the symposium on biotechnology feed industry (13º: 1997: Nothingham). Memories of the XII Symposium on biotechnology in the feend industy. Alltech ; Nothingham; Inglaterra; p. 143-154.

BAZALAR Alva, Norma Fabiola (2002), Evaluación del cambio de formulación y mejora del procedimiento de fabricación de tabletas de Hioscina-N-Butil bromuro de 10 mg; Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú, p. 1-83

BENAVIDES, S. T. Y SILVA M.F. (1995), Seleniosis. 6 ed.; Intituto Geográfico Agustín Codazzi; Bogotá; p. 151

BLANCO OCHOA, Miguel Ángel; Spross Suárez Alfredo Kurt y Rosiles Martínez René (2000), Evaluación de comprimidos intrarruminales de selenio por concentración sanguínea y lanar de corderas semiestabuladas; Revista de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia; UNAM; p.121-127

BOETTNER, W.A, Aguiar, A.J.; Cardinal, J.R.; Curtiss A.C.; Ranade G.R.; Richards, J.A. and Sokel, W.F. (1988), The morantel sustained release trilaminate: A device for the controlled ruminal delivery of morantel tartrate; J. Control, Release 8, p. 23-30

BUCK, B. (1981), William; Toxicología Veterinaria, Clínica y Diagnóstica. 7 ed. España: Acribia; p. 444-445.

COOPER, Denis; Carter, Simon (2002), Una Cierta Información Sobre la Prueba de la Dureza de la Tableta; Engineering Systems; Nottingham, England.

COPPES, Zulema (1998), Selenio en la nutrición y el cáncer; Asociación de Química y Farmacia del Uruguay; Uruguay.

ESQUIVEL Ferriño, P. C.; Álvarez Tamez, E. M.; Cruz Chein, A. G.; Díaz Terán, O.; Grimaldo Hernández, G. y Zapata Salcido, D. N. (2004), Efectos de la variación de condiciones de almacenamiento en tabletas de acetaminofén (Mejoralito® 80 Mg.); Universidad Autónoma de Nuevo León, Facultad de Ciencias Químicas.

FISHBEIN, L. (1983), Environmental Selenium and Its Significance. Fundamental and Applied Toxicology, p. 411-419.

FLORES, Jaime, Juliana (2002), Validación concurrente del proceso de fabricación de tabletas recubiertas de amoxicilina 500 mg; Tesis Químico Farmacéutico Biólogo, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú; p. 6

GUIA DE TRABAJOS PRÁCTICOS, TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA, (2004), Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas de Chile, p. 4-15

GUÍAS PARA AMÉRICA LATINA Y EL CARIBE (2002), Compuestos de hierro para la fortificación de alimentos; Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud, Agencia para el Desarrollo Internacional de los Estados Unidos (USAID) Grupo Consultivo Internacional de Anemia Nutricional (INACG), Instituto Internacional de Ciencias de la Vida (ILSI). p. 4

H. MARGREITER, Wschlocker (2001), Evaluation of the flow properties of powder mixtures including a micronized component; Central European symposium of pharmaceutical technology, September 23-25, vienna.)pp 1- 4

HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL EXCIPIENTS (2000), third edition, edited by Arthur H. Kibbe, p. 94-95, 305-306, 555-556

HERNÁNDEZ FRANCISCO y NAVASCUES IGNACIO (2001), Panacea "Notas Galénicas, comprimido", Servicio de traducción Laboratorios Roche Brasilea (Suiza), Madrid, España, Vol. 2, No. 6, p. 57-59

HERNANDEZ MARTÍNEZ, Maribel (2000), "Factibilidad de uso de mezclas lactosas-celulosa en el proceso de compresión directa aplicando diseños estadísticos en mezclas", Tesis, Químico Farmacéutico Biólogo, FES-Cuautitlán, UNAM.

JIMÉNEZ LUGO, Thania (1997), "Caracterización Física, Química y Reología de la Sulfametazina Sódica: Comparación de Tres Proveedores en México", Tesis, Químico Farmacéutico Biólogo, FES-Cuautitlán, UNAM.

KIERAN J. Crowley; Forbes T. Robert; York Peter, Nyqvist Hakan and Camber Ola (2000), Drug-fatty acid salt with wax-like properties employed as binder in melt granulation; International Journal of Pharmaceutics 211 p. 9–17

LABY R.H (1974) Device for administration to rumiants, U.S. Patent No. 3,844,285, October 1974.

MAHAN, Donald C (1994), Aspectos del Tour por Europa del Profesor Don Maham. En: Reporte Ejecutivo - Selenio. Kentuky: Alltech; 1994.; p. 4

MARIANO, Hernández, Claudia (2002), Validación de procesos no asépticos en ambiente multimedia; Tesis, Químico Farmacéutico Biólogo, FES- Cuautitlán, UNAM. p.31-55

MARTÍNEZ PACHECO, Claudia Lorena (1994), "Estudio de Compatibilidad de la Mezcla de Sulfametazina Excipientes para una Formulación de Bolos para Cabras", Tesis, Químico Farmacéutico Biólogo, FES-Cuautitlán, UNAM.

NASH, Robert, A. (1993), Pharmaceutical Process Validation, second edition, Marcel Dekker Inc, New York, U.S.A; p. 529-547

NONATO, Nonato, Fernando (1997), Sistemas de atomización utilizados en espectrofotometría de absorción atómica: flama, horno de grafito, generador de hidruros y generador de vapor, para el análisis de muestras complejas; Tesis, Ingeniero Químico, FES-Cuautitlán, UNAM; p. 13-37

NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-059-SSA1-1993, Buenas Prácticas de Fabricación para establecimientos de la industria química farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos.

OCHOA Lourdes, Igartua Manuela, Hernández, Rosa María, Gascón, R. Alicia y Pedraz Jose Luis (2001), Desarrollo de comprimidos de liberación sostenida de teofilina obtenidos mediante granulación por fusión; Laboratorio de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, España; p. 333-335

ORTIZ, C.M (1995), Validación de procesos farmacéuticos de comprimidos a base de metronidazol; Tesis, Químico Farmacéutico Biólogo, FES- Cuautitlán, UNAM. p.6-32

PARROT, J.C.; Conrad J.M., Basson, R.P. and L.C. Pendlum (1990), The effect of a monensin ruminal delivery device on performance of cattle grazing pasture.; J. Animal Sci. 68; p. 2614-2621

PERISSUTTI Beatrice; Rubessa Fulvio; Moneghini Mariarosa and Voinovich Dario (2003), Formulation design of carbamazepine fast-release tablets prepared by melt granulation technique; International Journal of Pharmaceutics 256; p. 53–63

PHERSON, B.G. (1993), Coutering Selenium Deficiency: Organics vs. Inorganic Sources. In: Feed International.; U.S.A.; p. 16, 20, 22.; Vol 14, No. 10.

REMINGTON (1998), Farmacia; Edit. Médica Panamericana., 19ª ed; Buenos Aires, 1406 p.p.; Tomo 2

ROJO GARDUÑO, Jehová Héctor (2002), "Desarrollo y Validación de Procesos Farmacéuticos: Validación Prospectiva del proceso de Fabricación de Bolos de Liberación Prolongada de Sulfametazina Sódica" Tesis, Químico Farmacéutico Biólogo, FES-Cuautitlán, UNAM.

ROYCE, A, Suryawanshi, J., Shah, U. and Vishnupad, K (1996), Alternative Granulation Technique: Melt granulation.; Drug Dev. Ind. Pharm., 22, 917

SAHNOUN Z, Jamoussie K and Zegal KM (1997), Free radicals and antioxidants:human physiology and therapeutic aspects. Therapics; 52(4):251-270.

SARABIA MARTÍNEZ, Miriam (2004), "Desarrollo de un bolo intrarruminal de liberación prolongada con selenio orgánico de levaduras para bovinos productores de leche" Tesis, Químico Farmacéutico Biólogo, FES- Cuautitlán, UNAM; p.35-36

SWARBRICK and Boylan (1997), Encyclopedia of pharmaceutical technology; Edit. Marcel Dekker Inc., USA; Tomo XIV, VI

TECOCUATZI IBARRA, Sandra Patricia (2002), "Desarrollo y validación de procesos farmacéuticos: correlación entre solubilidad intrínseca y perfiles de disolución de bolos de sulfametazina sódica." Tesis, Químico Farmacéutico Biólogo, FES-Cuautitlán, UNAM.

THE MERCK INDEX (2001), Ed Merck and company INC, 13ª edición; Estados Unidos de América

UNITED STATES PHARMACOPOEIA 28- national formulary NF23 (2005), the united states pharmacopoeia convention,inc. Rockville, md.

VALENZUELA Lozano, Fernando (1999), Aplicación de la espectrofotometría de absorción atómica en trabajos de restauración; Laboratorio de Operaciones Unitarias, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas, Universidad de Chile.

VELAZCO PÉREZ, Elvia (1993), "Fabricación de comprimidos de furosemida de liberación controlada. Efecto del lubricante", Tesis, Químico Farmacéutico Biólogo, FES-Cuautitlán, UNAM.

ZINGERMAN J.R; Cardinal, J.R; Chern. R.T; Holste, J. and Williams, J.B. (1997), Eckenhoff, B, Wright J; The in vitro and in vivo performance of an osmotically controlled delivery system- IVOMEC SR bolus; Journal of Controlled Release 47; p. 1-11

Referencias electrónicas

AGENCIA NACIONAL DE VIGILANCIA SANITARIA (2003), Validación de procesos, En línea 17 de agosto del 2003, http://www.anvisa.gov.br/sangue/eventos/hemorrede_2004/Dia4-4Valida%E7%E3o.pps. [consulta 18 de mayo de 2005]

DIVISIÓN DE TOXICOLOGÍA DE LA ATSDR, (2003) Agencia de substancias tóxicas y registro de enfermedades, En línea 3 de septiembre del 2003 http://www.atsdr.cdc.gov/es/toxfaqs/es_tfacts92.pdf [consulta 5 de abril de 2005]

ESTRADA García Derek (1999), Consultoría y desarrollo de sistemas de información, En línea 28 de junio de 1999, http://www.prodigyweb.net.mx/degcorp/Quimica/Selenio.htm [consulta 26 de mayo de 2005]

FERNANDEZ, Ma. de los Ángeles, (2000), Excipientes y formas en que se presenta un medicamento, En línea 5 de marzo del 2000 http://centros5.pntic.mec.es/ies.victoria.kent/Rincon-C/Curiosid/RC-13/Rc-13.htm [consulta 5 de junio 2005]

INSTITUTO NACIONAL DE SEGURIDAD E HIGIENE EN EL TRABAJO, (2002), Ficha Internacional de seguridad química del Selenio, http://www.mtas.es/insht/ipcsnspn/nspn0698.htm [consulta 12 de mayo de 2005]

RUIZ Rivas, Juan Antonio, (2004), Enciclopedia libre universal en español, En línea 16 de julio de 2004 < http://enciclopedia.us.es/index.php/Selenio [consulta 22 de abril de 2005]

YRIGOYEN, Hipólito, (2005), Centro de documentación e información del ministerio de economía de la República de Argentina, En línea 2 de febrero del 2005 http://infoleg.mecon.gov.ar/txtnorma/dto202-2003-51.htm [consulta 12 de junio de 2005]