

UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS

FACULTAD DE FARMACIA Y BIO QUÍMICA

E.A.P. DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA

**Validación concurrente del proceso de fabricación de
tabletas recubiertas de amoxicilina 500 mg**

TESIS

para optar el Título Profesional de Químico Farmacéutico

AUTOR

Juliana Flores Jaime

ASESOR

Alfredo Castillo Calle

Lima – Perú

2002

| | |
|---|-----------|
| .. | 1 |
| AGRADECIMIENTOS . | 3 |
| RESUMEN . | 5 |
| SUMMARY . . | 7 |
| I. INTRODUCCIÓN. . | 9 |
| II. GENERALIDADES. . | 11 |
| II.1. CONCEPTOS GENERALES. . | 11 |
| II.1.1. GESTIÓN DE LA CALIDAD. . . | 11 |
| II. 1.2. ASEGURAMIENTO DE LA CALIDAD. . | 12 |
| II.1.3. CONTROL DE CALIDAD. . . | 12 |
| II.1.4. BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA. . | 14 |
| II.2. VALIDACIÓN. . | 15 |
| II.2.1. DEFINICIÓN. . . | 15 |
| II.2.2. OBJETIVOS. . . | 15 |
| II.2.3. ¿POR QUÉ SE DEBE VALIDAR? . | 16 |
| II.2.4. ¿QUÉ SE DEBE VALIDAR? . . | 16 |
| II.2.5. BENEFICIOS DE LA VALIDACIÓN. . . | 16 |
| II.2.6. REQUISITOS DE LA VALIDACIÓN. . . . | 16 |
| II.2.7. CLASES DE VALIDACIÓN. . | 17 |
| II.2.8. ETAPAS DE LA VALIDACIÓN. . | 18 |
| II.2.9. DOCUMENTACIÓN. . | 19 |
| III. PARTE EXPERIMENTAL. . | 21 |
| III.1. PROTOCOLO DE VALIDACIÓN DE TABLETAS RECUBIERTAS DE AMOXICILINA 500 mg . | 23 |
| III.2. INFORME TÉCNICO . | 57 |
| IV. DISCUSIÓN. . . | 59 |
| V. CONCLUSIONES: . . | 61 |

| | |
|--------------------------------|-----------|
| VI. RECOMENDACIONES . . | 63 |
| BIBLIOGRAFÍA . | 65 |
| ANEXOS . | 67 |
| ANEXO 01 . . | 67 |
| ANEXO 03 . . | 68 |
| ANEXO 04 . . | 68 |
| ANEXO 05 . . | 69 |
| ANEXO 07 . . | 70 |
| ANEXO 08 . . | 70 |

DEDICATORIA Dedico el presente trabajo a Dios por ser la luz y guía en mis caminos y por la grandeza de su amor. A mi padre Máximo por su apoyo incondicional y constante estímulo para mi superación, a mi madre Ruth por incentivarme a lograr mis metas propuestas y a no dejarme vencer por los obstáculos que se presenten en mi vida. A mi nana Glise y mis hermanas Lili, Rosi y Johana por brindarme alegrías y motivarme en todo momento y a Leito por expresarme su cariño constante. A mis amigos Isaac Correa e Ysaac Gómez por sus consejos y orientaciones profesionales.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a la empresa, en la cual elaboré el presente trabajo, por todo el apoyo brindado

Un especial agradecimiento a mi asesor Dr. Alfredo Castillo Calle por su apoyo, dedicación, orientación y sus consejos brindados durante el desarrollo de mi tesis.

Agradezco a los señores miembros del jurado: Dr. Julio López Castillo, Q.F. Bertrán Santiago Trujillo, Q.F. Daniel Lui Liy, Q.F. Carlos Vargas Carbajal, por sus aportes brindados para la culminación del presente.

RESUMEN

En el presente trabajo de tesis se realizó la validación concurrente del Proceso de Fabricación de tabletas recubiertas de Amoxicilina 500 mg de tal manera que se establezca una evidencia documentada de que el proceso es capaz de cumplir en forma consistente y repetitiva las especificaciones establecidas.

Se realizó un protocolo de validación concurrente para lo cual se utilizaron tres lotes estándares consecutivos. A cada uno de ellos se les evaluó en las fases de granulado, compresión y recubrimiento.

La fase de granulado se dividió en dos, la primera antes de la lubricación en la que se hicieron las pruebas de mezcla del principio activo y los excipientes, tamaño del granulado y densidad aparente. La segunda después de la lubricación en la que se hicieron las pruebas de mezcla del principio activo, excipientes y lubricante, tamaño del granulado, densidad aparente, ángulo de reposo y contenido de agua.100

En la fase de compresión se hicieron las pruebas de aspecto, dimensión, variación de pesos, concentración de principio activo, uniformidad de contenido de principio activo, disolución, desintegración, friabilidad, dureza y contenido de agua.

En la fase de recubrimiento se hicieron las pruebas de aspecto, dimensión, variación de pesos, concentración de principio activo, uniformidad de contenido de principio activo, disolución y contenido de agua.

Para la evaluación de pesos y dureza se utilizaron las gráficas de control X – R . Después de determinar las gráficas de control se calculó el índice de capacidad Cp y el índice Cpk en la que se pudo verificar que el proceso cumple con las especificaciones establecidas.

SUMMARY

In the present study of thesis, a concurrent validation of the Process of Manufacture of tablets coated with 500 mg Amoxiciline was performed in order to establish a well documented evidence of a process capable of fulfill, in a consistent and repetitive way, the established specifications.

A concurrent validation protocol was performed for which three consecutive standard batches were used. Everyone was evaluated in granulation, compression and coating phases.

The granulation phase was divided in two, the first, before the lubrication, in which the trials of the compound of the active component, and the excipients, size of the granule and apparent density were performed. The second, after the lubrication, in which the trials of compound of the active component, excipients and lubricant, size of granule, apparent density, angle of rest, and content of water were performed.

In the compression phase, trials of appearance, dimension, variation of weights, concentration of the active component, uniformity of the active component content, dissolution, desintegration, friability, hardness and water content were performed.

In the coating phase, trials of appearance, dimension, variation of weights, concentration of the active component, uniformity of the active component content, dissolution and water content were performed.

For weight and hardness evaluation X-R control graphics were used. After determining these control graphics, calculation of the Cp index of capacity and Cpk index were performed, verifying the fulfillment of the process with the established specifications.

I. 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: identidad, pureza, potencia, seguridad y eficacia.

El Control de como se aplica en la Industria Farmacéutica, es el esfuerzo organizado en diseñar, mantener y asegurar la calidad de cada uno de los productos que se fabrica. Este esfuerzo se traduce en las Buenas Prácticas de Manufactura cuya finalidad es unificar criterios orientados a obtener la calidad del producto, verificar su excelencia paso a paso y reproducibilidad lote a lote.

En el avance por conseguir un dominio total de la calidad surge el Proceso de Validación que consiste en establecer la evidencia documentada que demuestre con alto grado de confiabilidad que un proceso específico producirá de forma consistente productos que reúnan las características de calidad especificadas.

La validación es uno de los objetivos de las Buenas Prácticas de Manufactura y es considerada como un concepto avanzado que trata de conseguir un total dominio de la calidad. No aumenta la calidad pero si garantiza la fiabilidad y uniformidad de la misma.

II. GENERALIDADES.

II.1. CONCEPTOS GENERALES.

II.1.1. GESTIÓN DE LA CALIDAD.

La gestión de la calidad total es la organización estructurada y funcional de recursos humanos y materiales que tiene por objeto la mejora continua en todas las áreas productivas y de soporte de una empresa, teniendo como meta final proporcionar la satisfacción total del cliente. La evaluación del concepto de calidad ha sido motivo de diferentes definiciones y teorías. Hoy fabricar calidad supone obtener productos que cumplan adecuadamente su función, que se ajusten a los requerimientos de los consumidores y obtenerlos al mínimo costo posible. (10)

Para conseguir el objetivo de calidad de forma fiable es necesaria la existencia de un aseguramiento de calidad, diseñado globalmente y aplicado de forma adecuada, según las normas de BPM y de control de calidad. Este sistema debe estar documentado en todos sus aspectos y es necesario verificar su efectividad. Todas las partes del sistema de aseguramiento de la calidad deben estar dotadas de forma conveniente, de personal competente y de locales, equipos e instalaciones adecuadas y suficientes. (12)

II. 1.2. ASEGURAMIENTO DE LA CALIDAD.

El aseguramiento de la calidad es un amplio concepto que se refiere a todos los temas que afectan, individual o colectivamente, a la calidad de un producto. Consiste en la suma total de las actividades organizadas con el objeto de garantizar que los medicamentos posean la calidad requerida para su uso previsto.

El sistema de aseguramiento de calidad adecuado para la fabricación de medicamentos debe garantizar que:

- El producto esté diseñado y elaborado de tal forma que tenga en cuenta los requisitos de las BPM y otro códigos relacionados como las Buenas Prácticas de Laboratorio.

- Las operaciones de producción y control estén claramente especificadas por escrito y que se adopten los requisitos de las BPM.

- Las responsabilidades gerenciales estén claramente especificadas en las descripciones del trabajo.

- Se tomen las medidas necesarias para la fabricación, provisión y uso de materia prima y de envasados adecuados.

- Se efectúen todos los controles necesarios de las materias primas, productos intermedios y productos a granel y otros controles, combinaciones y comprobaciones durante el procesado.

- El producto acabado sea procesado y controlado correctamente y de acuerdo con los procedimientos definidos.

- Los productos NO sean despachados antes de las personas autorizadas hayan certificado que cada lote de producción ha sido fabricado y controlado en concordancia con los requisitos preestablecidos.

- Se hayan tomado medidas adecuadas para asegurar, en todo lo posible que los productos sean almacenados, distribuidos y subsiguientemente manejados de tal forma que la calidad se mantenga durante todo el periodo de actividad de dichos productos.

- Se establezca un procedimiento de auto inspección y/o de auditoria de la calidad mediante el cual se evalúe regularmente la eficacia y aplicabilidad del sistema de aseguramiento de la calidad. (5, 12, 18)

II.1.3. CONTROL DE CALIDAD.

Es parte de las BPM que se refiere al muestreo, especificaciones y ensayos, y a los procedimientos de organización, documentación y aprobación que garantizan la ejecución real de los ensayos necesarios y pertinentes, y que las materias primas y material de acondicionamiento no quedan aprobados para su uso ni los productos aprobados para su distribución y venta, hasta que su calidad haya sido considerada satisfactoria.(5, 12, 15)

El departamento de Control de Calidad tiene a su cargo las siguientes actividades:

- Gestiona todas las operaciones de control y valoración de materiales iniciales, de materiales de acondicionamiento, de productos en curso de producción y de productos acabados.

- Cooperera en la gestión de la calidad del proyecto, comprobando y valorando los materiales iniciales y analizando los nuevos productos sometidos a pruebas de estabilidad.

- Gestiona una investigación analítica para llevar a cabo y actualizar los métodos de análisis.

- Cooperera en la redacción de los procedimientos de los procesos de producción, normas sanitarias, normas del comportamiento del personal, normas de conservación, almacenamiento, manipulación de materiales iniciales, materiales de acondicionamiento, productos en proceso de producción y productos acabados.

- Formula normas de ensayo para materiales y normas para analizar materiales iniciales, en colaboración con el departamento de compras, para la calificación de los proveedores.

- Plantea los planes de muestreo con criterios estadísticos, los métodos de resolución de datos en los procesos de producción, la elaboración de datos analíticos necesarios para la correcta validación cualitativa de productos, materiales, procesos analíticos y funcionamiento de máquinas.

- Desarrolla las tareas de inspección, organizada y programada, para verificar el cumplimiento de los procesos cualitativos de acuerdo con las BPM, cooperando con el departamento de Producción con el departamento de Tecnología Farmacéutica, bajo la supervisión de la Dirección Técnica, en la comprobación de las inspecciones, redactadas en módulos prefijados o cuestionarios.

- Controla y valora el nivel de contaminación producida y la descontaminación realizada en la planta farmacéutica tras el proceso productivo y en función del proceso analítico.

- Cursa las instrucciones para la limpieza de sus propios laboratorios, en las que se indican los métodos y materiales que se deben emplear, lugares y equipos a limpiar y la correspondiente frecuencia, el personal encargado de las operaciones de limpieza, las precauciones a adoptar para evitar errores y averías de cualquier tipo y grado.

- Reglamenta los procesos propios de mantenimiento ordinario y extraordinario.

- Regula los procesos de eliminación y desecho de materiales, productos químicos y reactivos utilizados en los análisis, protegiendo la seguridad del operador y del ambiente exterior e interior.

- Redacta los procedimientos de aplicación de las BPM de laboratorio.

- Archiva las contra muestras. (8).

Los requisitos básicos del control de calidad son:

- Instalaciones adecuadas, personal capacitado y procedimientos aprobados necesarios para la realización de muestreo, inspección, ensayo de materias primas,

materiales de envasado, etc.

- Los métodos de ensayo estén validados.
- Registro que demuestre que se han realizado todos los procedimientos de muestreo, inspección y ensayo.
- Los productos terminados deben contener componentes que se adecuen a la fórmula cualitativa y cuantitativa del producto. Los componentes deben tener la pureza exigida y se encuentren en envases apropiados y correctamente etiquetados.
- Los resultados de las inspección y ensayo de materiales, de productos intermedios y terminados deben registrarse.
- No se debe autorizar la venta ni la distribución de ningún lote de producto antes de que las personas autorizadas certifiquen que dicho producto cumple los requisitos de Autorización de Comercialización.
- Deben conservarse una cantidad suficiente de materias primas y productos terminados por lotes para posibilitar un examen del producto en el futuro. Los productos deben conservarse en su envase final.(12, 18)

II.1.4. BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA.

Las BPM son parte del aseguramiento de la calidad que garantiza que los productos se producen de forma homogénea y se controlan para conseguir los niveles de calidad adecuadas a su uso previsto, de acuerdo a los requisitos de la autorización de comercialización. (5, 12, 15)

Las BPM son en general el conjunto de normas que el laboratorio debe poner en practica con el fin de asegurar la calidad de los productos que fabrique, debiendo para ello tomar todas las medidas oportunas para garantizar que los medicamentos posean la calidad necesaria según el uso a que se destinen.

Este conjunto de medidas es muy amplio, abarcando las normas que deben afectar al personal, locales, maquinarias, instalaciones, materias primas, productos terminados, fabricación, control de calidad, documentación y expedición de especialidades. (1)

Dicha normativa establece que todas las operaciones, procesos, métodos o técnicas deben estar reguladas o escritas y deben ser cumplidas y supervisadas por personal profesional con la suficiente responsabilidad.

Las BPM exigen que:

- Todos los procesos de fabricación se definan daramente , se revisen sistemáticamente a la luz de la experiencia y se compruebe que son el medio de fabricar, preparar y dispensar productos que tengan la calidad adecuada para cumplir las especificaciones.
- Se comprueben las etapas críticas de los procesos y todo cambio significativo que se haya introducido en dichos procesos.
- Se disponga de todos los medios necesarios, incluyendo: personal adecuadamente

calificado y capacitado, infraestructura y espacios apropiados, equipos y servicios adecuados, materiales, envases y etiquetas correctas, procedimientos e instrucciones aprobadas, almacenamiento y transporte apropiados, personal, laboratorio y equipos adecuados para efectuar los controles durante el proceso de producción.

- Las instrucciones y procedimientos se redacten en un lenguaje claro e inequívoco, que sea específicamente aplicable a los medios de producción disponibles.
- Los operadores estén capacitados para efectuar correctamente los procedimientos.
- Se mantengan registros durante la fabricación.
- Los registros referentes a la fabricación y distribución se mantengan de tal forma que sean completos y accesibles.
- El almacenamiento y distribución de los productos sean adecuados para reducir al mínimo cualquier riesgo de disminución de la calidad.
- Se establezca un sistema que haga posible el retiro de cualquier producto.
- Se estudie toda queja contra un producto ya distribuido como también que se investiguen las causas de los efectos de calidad y se adopten medidas apropiadas con respecto a los productos defectuosos para prevenir que los efectos se repitan. (12,17)

II.2. VALIDACIÓN.

II.2.1. DEFINICIÓN.

La validación, uno de los objetivos de las BPM se define, según la FDA , como un programa documentado que asegura que un proceso determinado proporciona de forma homogénea y reproducible un producto que cumple con las especificaciones previamente establecidas. (2, 5, 7, 15, 21)

Una definición que relaciona a la validación con análisis y producción se correspondería a la comprobación formal y sistemática de que un proceso de fabricación y análisis de un producto al mantener los métodos de producción y control establecido, satisface los requisitos de calidad.

Una tercera definición más concreta es el establecimiento con evidencia documentada de que un proceso se desarrolla tal y como estaba previsto.

II.2.2. OBJETIVOS.

Son tres:

- Confiabilidad, en todos los factores que directa o indirectamente influyen en la calidad del producto.

- Seguridad, eliminando todo tipo de riesgo o de confusión.
- Efectividad, basada en la reproducibilidad de los productos y controles. (5)

II.2.3. ¿POR QUÉ SE DEBE VALIDAR?

Un sistema validado es un sistema estable, capaz y robusto y es así como nos interesa mantenerlo, dado que estas características son esenciales para mantener altos niveles de calidad. (17)

Con la validación se consigue:

- Aseguramiento de la calidad.
- Reducción de costos.
- Aumento de la productividad.
- Cumplimiento de las regulaciones gubernamentales.
- Optimización de procesos.

II.2.4. ¿QUÉ SE DEBE VALIDAR?

En la validación de un proceso se debe considerar todos aquellos factores que intervienen y que básicamente son:

- La materia prima.
- La maquinaria.
- La fase operativa.
- La variabilidad propiamente dicha y que esta influenciada por las tres anteriores.

Estos factores tienen un efecto directo o indirecto que impacta en la calidad final del producto. (3)

II.2.5. BENEFICIOS DE LA VALIDACIÓN.

Son:

- Prevenir las desviaciones.
- Optimizar el uso de equipos y personal en procesos críticos.
- Facilitar el planeamiento y control de la producción .
- Incremento en el conocimiento del proceso y del producto.
- Verificación de la capacidad del proceso. (3)

II.2.6. REQUISITOS DE LA VALIDACIÓN.

Son tres los requisitos fundamentales:

- Aseguramiento de la calidad. La validación contribuye a garantizar la calidad y asegurar el mantenimiento de las propiedades de la calidad en un producto determinado.
- Demostración. Este aseguramiento debe ser mostrado mediante la fiabilidad y reproductibilidad del equipo, proceso, etc.
- Documentación. Esta demostración debe estar debidamente documentada con las pruebas efectuadas y los datos obtenidos referidos a las pruebas según el Protocolo de Validación. (2)

II.2.7. CLASES DE VALIDACIÓN.

II.2.7.1. 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 siempre y cuando no se hayan modificado los procedimientos, maquinarias, tamaño de lote y características de las sustancias empleadas. (2, 3, 5, 6)

II.2.7.2. VALIDACIÓN PROSPECTIVA.

Se aplica sobre un producto nuevo e involucra una fase experimental, se realiza en conjunto con el desarrollo de nuevos productos y procesos. Se hace antes de una fabricación convencional.

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 en el proceso. (3, 2)

II.2.7.3. VALIDACIÓN CONCURRENTE.

Es el establecimiento de una evidencia documentada de que un proceso específico cumple con su propósito, basados en información obtenida de procesos que se encuentran en marcha, en la cual se ha introducido alguna variación.

Para efectos de la validación se considera lo siguiente:

- Se realiza el monitoreo en procesos de las variables críticas que demuestre que el proceso esté bajo control.
- Se toma datos sobre la marcha del proceso en estado productivo.
- Se necesita como mínimo tres lotes estándares consecutivos. (3)

II.2.7.4. REVALIDACIÓN.

La introducción de un cambio que pueda afectar a la idoneidad del proceso establecido por la validación podrá exigir una nueva validación, es decir, una revalidación total o parcial de dicho proceso.

Entre los motivos que exigen una nueva validación tenemos:

- Cambios importantes en los parámetros del proceso (composición, tamaño del lote, etc)
- Cambios importantes en los materiales iniciales (granulometría, densidad, etc)
- Cambios en el equipo (instalaciones, maquinarias, etc)
- Cambios en las especificaciones.
- Cambios en las técnicas analíticas. (21)

II.2.8. ETAPAS DE LA VALIDACIÓN.

II.2.8.1. CALIFICACIÓN DE DISEÑO (DQ)

Es la evidencia documentada que en el diseño se indujeron factores que servirán de apoyo para las etapas posteriores de la validación. En el protocolo de evaluación correspondiente al diseño en proyecto están comprendidos todos los criterios de calidad a cubrir planteados de la manera más objetiva y concreta posible.

Una vez que el proyecto quede conuido a nivel de diseño, se documentará en el reporte de validación de manera que los requisitos de calidad queden cubiertos en esa etapa. (5)

II.2.8.2. CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN (IQ)

Es la verificación documentada de que todos los aspectos claves de la instalación están de acuerdo con las recomendaciones del fabricante y corresponde a las especificaciones aprobadas en el diseño. Los cuales pueden ser:

- Descripción del equipo y su capacidad de trabajo.
- Información del fabricante.
- Especificaciones del diseño del equipo
- Información de la orden de compra.
- Especificación del equipo en planta.
- Información del mantenimiento.
- Lista de procedimientos de operación.
- Lubricantes.
- Especificación del sistema de apoyo crítico.
- Características de los sistemas de control de monitoreo.
- Planos de instalación.
- Verificación de instalación. (5)

II.2.8.3. CALIFICACIÓN DE OPERACIÓN (OQ).

Verificación que los equipos funcionan de la forma esperada y son capaces de operar satisfactoriamente sobre todo el rango de los parámetros operacionales para los que han sido diseñados.

La finalidad es demostrar de que el sistema, maquinaria y/o equipo involucrado opera correctamente una vez que se ha conuido la calificación de instalación. (5)

II.2.8.4. CALIFICACIÓN DE FUNCIONAMIENTO O DESEMPEÑO (PQ)

Es el programa documentado que demuestra la efectividad y reproducibilidad del proceso bajo condiciones normales de operación y bajo condiciones límites de operación.

Los aspectos induidos en esta calificación son específicos para cada equipo, sistema o proceso. (5)

II.2.9. DOCUMENTACIÓN.

La documentación de la validación es una parte fundamental, ya que la validación es elaborar una evidencia documentada de la calidad de los productos fabricados. El documento dave de la validación es el protocolo de validación en base al cual se prepara un informe técnico. (2)

II.2.9.1. PROTOCOLO DE VALIDACIÓN.

El protocolo de validación es un plan escrito que establece como debe realizarse el estudio de validación.

Las partes que comprenden este documento son:

a) Objetivo. Es el propósito general del estudio para productos o procesos .

b) Descripción del producto o proceso.

Se hace una descripción del producto o proceso a validar y el diagrama del flujo del mismo, identificando daramente la fase a validar. Dentro de este flujo se especificara también el equipo que interviene en cada fase.

Se adjunta también en cada fase el protocolo de fabricación propuesto y las monografías analíticas empleadas para: materia prima, material de acondicionamiento, producto a granel, producción de terminados o intermedios.

c) Calificación del equipo.

Se documentara la calificación previa del equipo a utilizar.

d) Descripción de pruebas a realizar.

Se describe las fases en que el proceso debe ser comprobado, las pruebas a realizar en cada fase y el número de lotes requeridos para completar el estudio.

Dentro de cada una de las pruebas debe especificarse:

- Objetivo de la prueba.
- Criterios de aceptación.

- Procedimiento, tipo de muestreo.

El protocolo de validación será aprobado por el comité de validación que lo conforman:

- Responsable del Dpto. de validación.
- Responsable del Dpto. de control de calidad.
- Responsable del Dpto. de fabricación.
- Director técnico.

II.2.9.2. INFORME TÉCNICO.

Es un documento donde se recogen los resultados de las pruebas realizadas según el Protocolo de Validación.

Las partes que comprenden son las siguientes:

a) Objetivo. El mismo que estaba en el protocolo.

b) Resultados. Se adjuntará la nueva fórmula o procedimientos si se ha modificado, durante la fase de validación. En cada una de las pruebas realizadas se adjuntarán los resultados obtenidos incluyendo hojas de control, gráficos, etc.

c) Dictamen. En función de los resultados parciales se dará un dictamen final de la validación por parte del Responsable de Validación.

d) Certificación. Cuando este dictamen es asumido por todo el Comité de Validación firmándolo una vez revisado, el documento queda certificado.

En caso de no considerarse aceptable se deberá repetir de nuevo hasta su aceptación final.

Para que el producto se considere validado, y por lo tanto se certifique deben cumplirse los siguientes requisitos:

- Se deben cumplir los criterios de aceptación de cada una de las pruebas realizadas.
- Se requieren resultados aceptables en tres lotes de producto consecutivos.
- Si los resultados de un lote no son satisfactorios y se conoce la causa del fallo y se corrige y el siguiente lote es correcto, entonces se admite que no sean consecutivos.

Los lotes producidos pueden aceptarse para una venta antes de realizar los tres lotes por decisión de garantía de calidad, pero el producto no queda en sí validado hasta que no se cumplan los criterios anteriores.

III. PARTE EXPERIMENTAL.

III.1. PROTOCOLO DE VALIDACIÓN DE TABLETAS RECUBIERTAS DE AMOXICILINA 500 mg

| | | |
|--|---|---------------------------------------|
| Laboratorio: | PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE TRABAJO | Número: |
| | | Hoja: De: |
| Título: PROTOCOLO DE VALIDACIÓN DE TABLETAS RECUBIERTAS DE AMOXICILINA 500 mg. | | Departamento: Garantía de la calidad. |
| Vigencia desde: Hasta: | Revisión N°: | Copia N°: |

CONTENIDO:

- 1.-Objetivo.
- 2.-Alcance.
- 3.-Responsabilidades.
- 4.-Descripción del producto o procesos:
 - 4.1.- Formula cuali-cuantitativas.
 - 4.2.- Fases operativas y equipos.

- 4.3.- Diagrama de flujo y Esquema de fabricación.
- 4.4.- Protocolo de fabricación.
- 4.5.- Especificaciones de las tabletas recubiertas de Amoxicilina 500 mg.
- 5.- Datos sobre calificación del equipo.
- 6.- Método de validación:
 - 6.1.- Plan de inspección y ensayo del producto en proceso.
 - 6.2.- Parámetros de controles en proceso.
 - 6.3.- Lotes a controlar.
 - 6.4.- Procedimiento general.
 - 6.5.- Estudio de parámetros.
 - 6.5.1.- Pruebas realizadas en la fase de granulado sin lubricar.
 - 6.5.1.1.- Mezcla del principio activo y de los excipientes.
 - 6.5.1.2.- Tamaño del granulado.
 - 6.5.1.3.- Densidad aparente.
 - 6.5.2.- Pruebas realizadas en la fase de granulado lubricado.
 - 6.5.2.1.- Mezcla del principio activo con los excipientes y el lubricante.
 - 6.5.2.2.- Tamaño del granulado.
 - 6.5.2.3.- Densidad aparente.
 - 6.5.2.4.- Angulo de reposo.
 - 6.5.2.5.- Contenido de agua.
 - 6.5.3.- Pruebas realizadas en la fase de compresión.
 - 6.5.3.1.- Aspecto.
 - 6.5.3.2.- Dimensiones.
 - 6.5.3.3.- Variación de peso.
 - 6.5.3.4.- Concentración de principio activo.
 - 6.5.3.5.- Uniformidad de contenido de principio activo.
 - 6.5.3.6.- Disolución.
 - 6.5.3.7.- Desintegración.
 - 6.5.3.8.- Friabilidad.
 - 6.5.3.9.- Dureza.
 - 6.5.3.10.- Contenido de agua.
 - 6.5.4.- Pruebas realizadas en las tabletas recubiertas.
 - 6.5.4.1.- Aspecto.
 - 6.5.4.2.- Dimensiones.

6.5.4.3.- Variación de peso.

6.5.4.4.- Concentración de principio activo.

6.5.4.5.- Uniformidad de contenido de principio activo.

6.5.4.6.- Disolución.

6.5.4.7.- Contenido de agua.

7.- Informe Técnico.

1- OBJETIVO.-

El objetivo del siguiente protocolo es el de asegurar que el proceso de fabricación del producto tabletas recubiertas de Amoxicilina 500 mg, realizado de acuerdo a su correspondiente procedimiento de fabricación, es capaz de cumplir de forma consistente y repetitiva las especificaciones establecidas.

2.- ALCANCE.

Este protocolo se aplica a los lotes A,B y C (el tamaño de cada lote es de 750000 tabletas).

3.- RESPONSABILIDADES.

Las diferentes responsabilidades del proceso de validación son asumidas por los siguientes comités, equipos o técnicos:

- Comité de validación.
- Equipo de validación.
- Responsables de validación.
- Responsables del departamento de garantía de la calidad.
- Responsables del departamento de control de calidad.
- Coordinador: Director técnico.

ABREVIATURAS: "R" = Responsable. "R.C." = Responsabilidad compartida. "S.I." = Suministra Información "R.I." = Recibe Información.

4.- DESCRIPCIÓN DEL PRODUCTO O PROCESO.-

4.1.- Fórmula cuali-cuantitativas.

El producto objetivo del estudio tiene la fórmula siguiente para un lote estándar de 750000 unidades.

4.1.1.- Materias Primas del núcleo.

Ver ANEXO 08

4.1.2.- Materias primas del recubrimiento.

Ver ANEXO 08

4.2.- Fases operativas y Equipos.

4.2.1. Mezcla y Tableteado.

4.2.1.1. Fase operativa: Pesado de Materia Prima.

4.2.1.2. Fase operativa: Tamizado.

| Equipo | Características |
|--------------------------------------|-------------------------------|
| Tamizadora eléctrica con malla N° 10 | Marca: Siemens Shucker |
| | Código: 02085 |
| | Serie N°:1211904. |
| | Kilowatts: 0.81Kw |

4.2.1.3. Fase operativa: Mezda.

4.2.1.4. Fase operativa: Compresión

| Equipo | Características |
|---------------|--------------------------|
| Balanza 2 | Marca: BERKEL |
| | Código: BM – 35. |
| | Sensibilidad: 0.100 K. |
| | Pesada Mínima: 1.000 K. |
| | Pesada Máxima: 99.000 K. |

4.2.2. Recubrimiento.

4.2.2.1. Fase operativa: Mezda de solución de polímero aminoalquilacrilico al 12.5%

| Equipo | Características |
|--------------------------------|-----------------------------|
| Tanque con agitador neumático. | Modelo: NAR – 33 |
| | Serie: 817801262. |
| | Código: 01107. |
| | Material: Acero inoxidable |
| | Tipo de agitador: de hélice |
| | Volumen: 100 L. |
| | Angulo del agitador: 30° |

4.2.2.2. Fase operativa: Mezda de suspensiones pigmentos al 30%.

| Equipo | Características |
|------------------|------------------------|
| Molino coloidal. | |

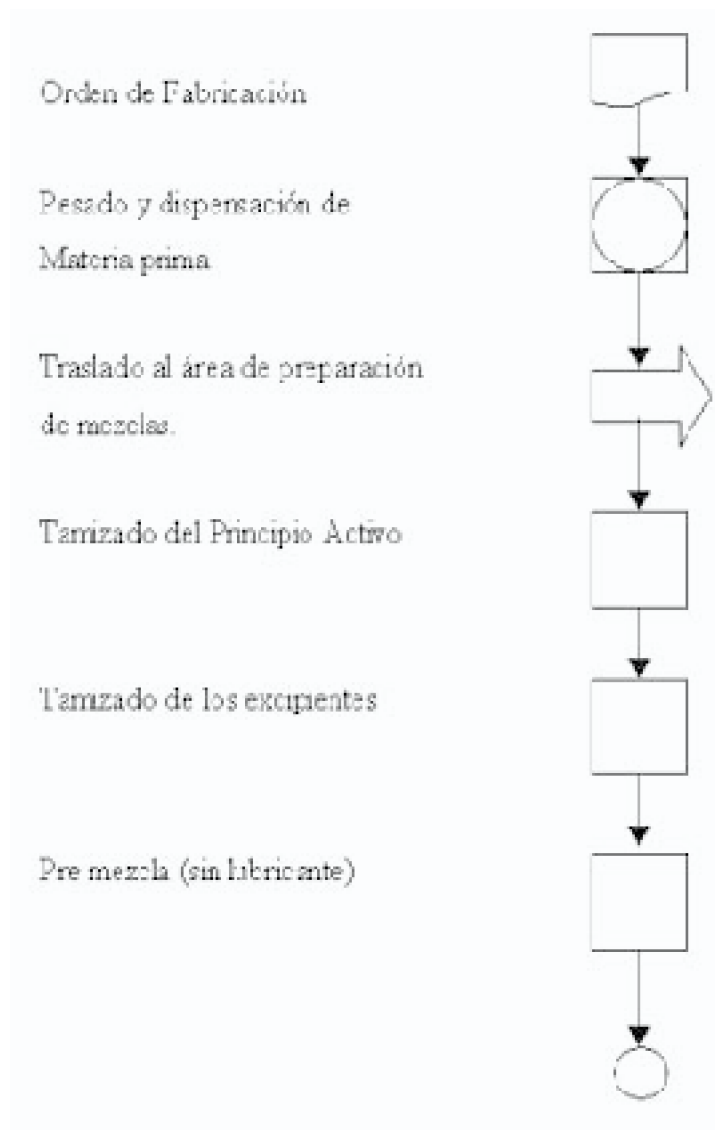
| Equipo | Características |
|---------------------------|--------------------------------|
| | Marca: Gifford Wood INC |
| | Hudson. |
| | Tipo: VT7-1-630 |
| | Código: 01008 |
| | Volumen de la tolva: 20 L. |
| Malla de Organza de Nylon | Filtro N° 200. |

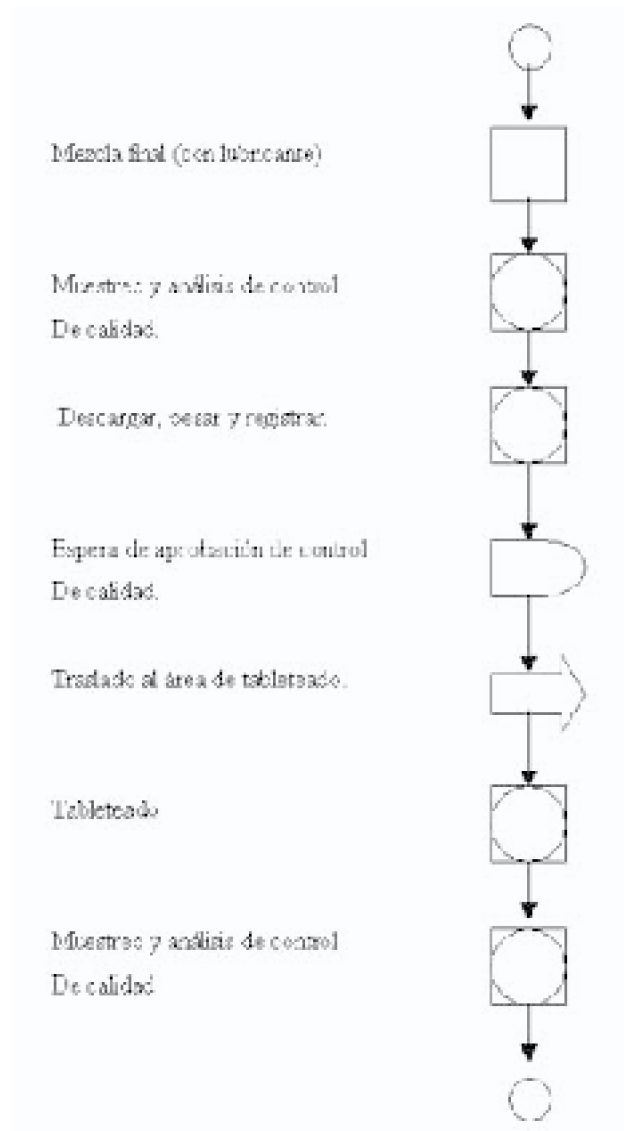
4.2.2.3. Fase operativa: Recubrimiento.

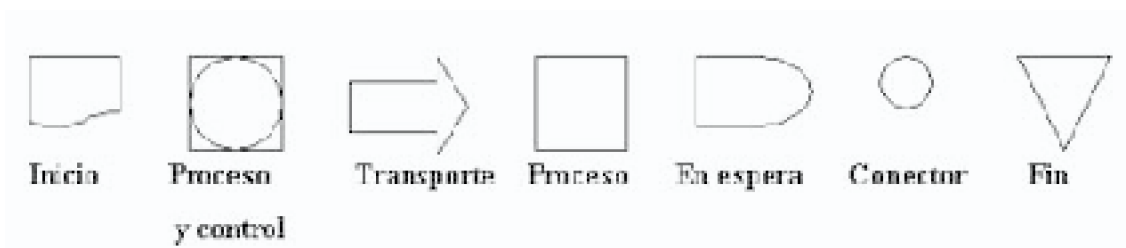
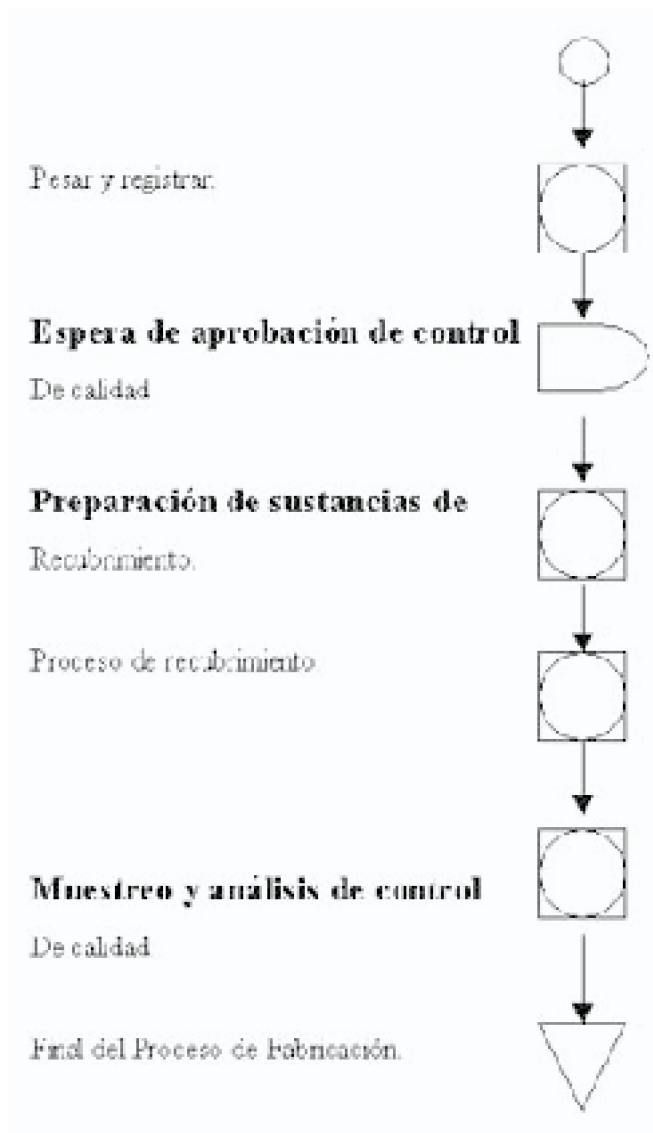
| Equipo | Características |
|---------|---|
| Pistola | Marca: Devilbiss Toledo O.U.S.A. |
| | Angulo de inclinación: 60° |
| | Distancia de la cama: 25 cm |
| | Flujo de inyección: 20 RPM (225 ml/minuto). |
| | Temperatura de cama: 40°C |
| | Ancho de abanico de pulverización: 15.5 cm. |

4.3.- Diagrama de flujo y Esquema de fabricación.

4.3.1.- Diagrama de flujo



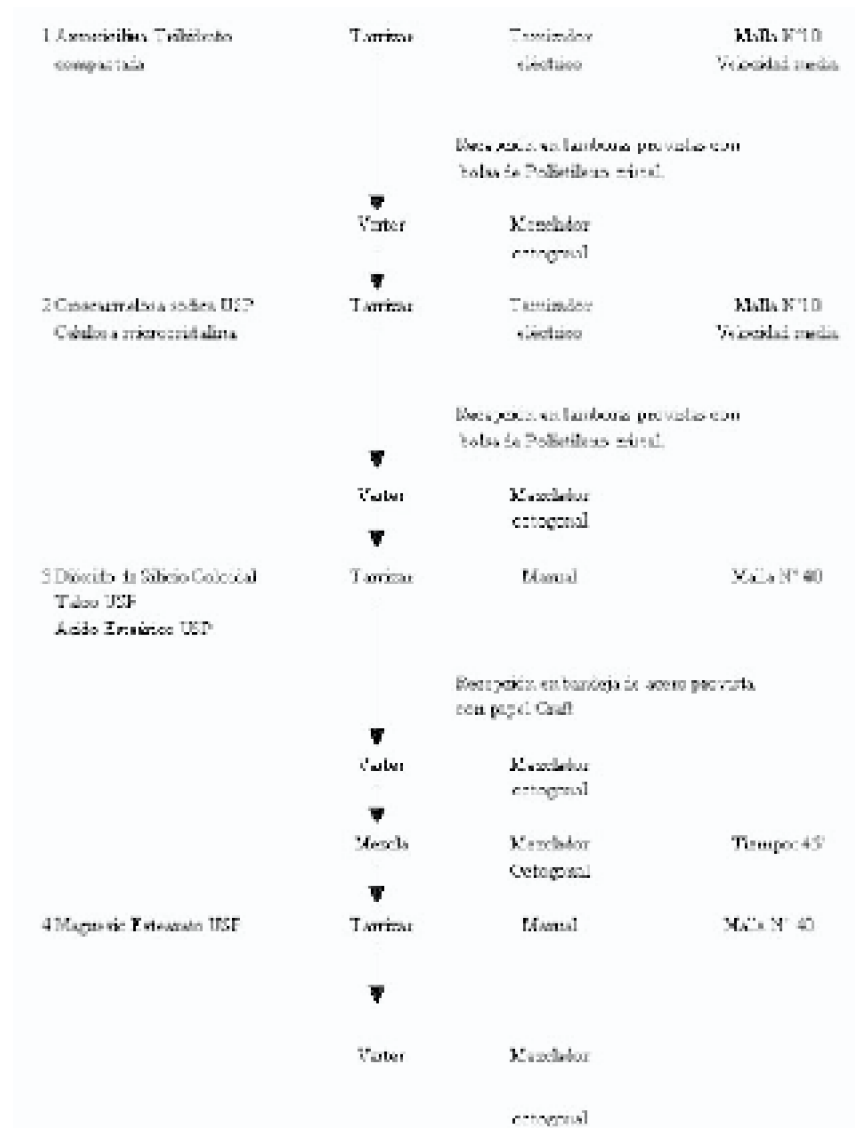




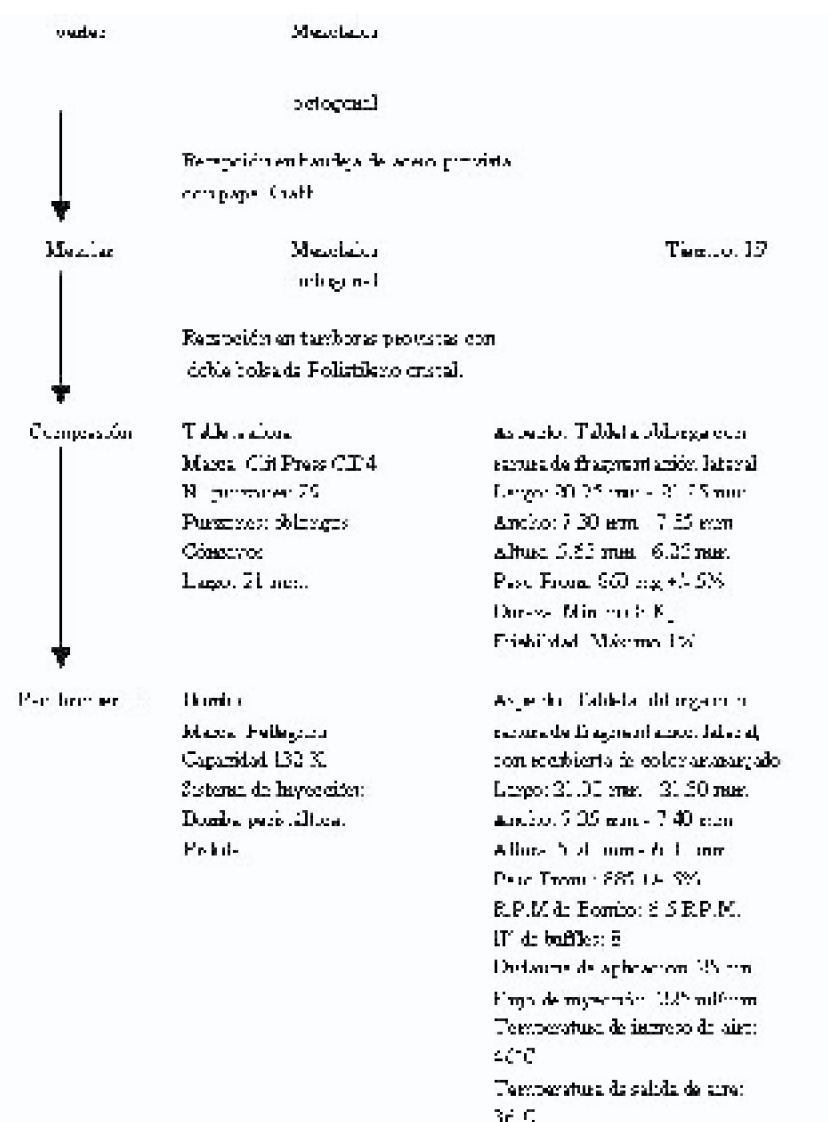
Legenda:

4.3.2.- Esquema de fabricación.

III.1. PROTOCOLO DE VALIDACIÓN DE TABLETAS RECUBIERTAS DE AMOXICILINA 500 mg



VALIDACIÓN CONCURRENTE DEL PROCESO DE FABRICACIÓN DE TABLETAS RECUBIERTAS DE AMOXICILINA 500 mg



4.4.- Protocolo de fabricación.

En todo el proceso de fabricación el personal que está en contacto con el producto debe utilizar el equipo de protección personal: uniforme blanco, gorro, mascarilla y guantes quirúrgicos.

Las áreas utilizadas deben estar limpias y ordenadas. No deben existir productos ajenos al lote que se va a procesar.

La temperatura y la humedad del área se deben encontrar dentro de los rangos establecidos.

4.4.1.- Mezcla.

a) Verificar que la temperatura del área de mezcla se encuentre en el rango de 20°C a 25 °C y la humedad relativa se encuentre entre 45% a 65% .

b) Verificar el nombre, código, número de análisis y peso de las materias primas prescritas en la fórmula.

c) Tamizar la Amoxicilina Trihidrato Compactada por el tamizador eléctrico provisto con malla N° 10 a velocidad media.

Recepcionarlo en tamboras provistas con una bolsa de polietileno cristal en su interior.

d) Cargar al mezdador cada una de las tamboras que contienen el antibiótico tamizado.

e) Tamizar por el tamizador eléctrico provisto con malla N° 10 a velocidad media los siguientes insumos por separado:

- Croscarmelosa sódica USP.

- Celulosa microcristalina .

Recepcionar cada uno de los insumos en tamboras provistas con una bolsa de polietileno cristal en su interior.

f) Cargar al mezdador cada uno de los insumos tamizados.

g) Tamizar a través de una malla N° 40 los siguientes insumos por separado:

- Ácido esteárico USP.

- Dióxido de Silicio Coloidal .

- Talco USP.

Recepcionar cada uno de los insumos en una bandeja de acero provista de papel Craft.

h) Cargar al mezdador cada uno de los insumos tamizados.

i) Realizar la pre mezda por un tiempo de 45 minutos.

j) Tamizar a través de una malla N° 40 el Magnesio Estearato USP.

k) Recepcionarlo en una bandeja de acero provista con papel Craft.

l) Después de los 45 minutos de pre mezda cargar al mezdador el Magnesio Estearato USP.

m) Realizar la mezda final por un tiempo de 15 minutos.

Recepcionar la mezda en tamboras provistas de doble bolsa de polietileno cristal en su interior . Pesar , rotular con etiquetas (F4/GPR) y registrar en el registro de fabricación.

4.4.2.- Tableteado.

a) Verificar que el área de tableteado se encuentre con una temperatura entre 20°C a 25°C y con una humedad relativa entre 45 – 65%.

b) Tabletear la mezda obtenida en la tableteadora Clit Press CJD4 utilizando punzones de 21 mm de largo, oblongos, cóncavos con una ranura de fragmentación transversal en una de sus caras. La velocidad a utilizar será 60000 tab/hora.

c) Verificar el peso y la dureza cada 30 minutos.

d) Enviar la solicitud respectiva al departamento de control de calidad (F12/GCC) para el muestreo y análisis de los núdeos.

e) Colocar las tabletas en tamboras provistas con bolsas de polietileno cristal, rotular con el formato respectivo (F4/GPR) y registrar en el registro de fabricación.

4.4.3.- Preparación de sustancias de recubrimiento.

a) Solución de Polímero aminoalquilacrilico al 12.5%

- Colocar en el tanque con agitador neumático la Acetona y el Alcohol Isopropílico USP. Mezclar.

- Incorporar el Polímero aminoalquilacrilico y agitar hasta completa disolución.

b) Suspensión de pigmentos al 30%

- En la tolva del molino coloidal cuyo volumen es de 20 L. colocar el Alcohol Isopropílico USP.

- Agregar el colorante FD&C amarillo N°6 aluminio laca.

- Agitar con una varilla de metal en forma manual hasta homogenizar

- Pasar por el molino coloidal por un tiempo aproximado de 5'.

- Agregar el Titanio Dióxido USP.

- Agitar con una varilla de metal en forma manual hasta homogenizar

- Pasar por el molino coloidal por un tiempo aproximado de 5'.

- Agregar el Talco USP.

- Agitar con una varilla de metal en forma manual hasta homogenizar

- Pasar por el molino coloidal por un tiempo aproximado de 5'.

- Agregar el Estearato Magnesio USP.

- Agitar con una varilla de metal en forma manual hasta homogenizar.

- Pasar por el molino coloidal por un tiempo aproximado de 5'.

- Filtrar la suspensión por malla de organza de nylon N°200 y recibirlo en una tambora limpia y desinfectada.

- Enjuagar la tolva del molino coloidal con Alcohol Isopropílico USP y filtrar por la malla de organza de nylon N°200.

c) Solución:

-En un recipiente plástico de 1L. Agregar el Polietilenglicol 600 USP con agua destilada en la proporción 1:2.

- Disolver completamente el Polietilenglicol 6000 USP.

d) Suspensión final.

En el tanque de acero inoxidable de 100 L. De volumen, con agitador neumático agregar:

- Solución de Polímero aminoalquilacrilico al 12.5% (a).

- Suspensión de pigmentos (b).

Solución (c).

Luego agregar:

- Alcohol isopropílico USP.

Mezclar hasta completa homogenización.

Nota: La suspensión final se podrá utilizar en un tiempo no mayor a 48 horas para prevenir una posible contaminación.

e) Solución abrillantadora.

- En un recipiente plástico de 1L disolver el Polietilenglicol 6000 USP en agua destilada en una proporción 1:2.

- Agregar acetona y mezclar.

- Disolver en un recipiente de plástico:

- Polietilenglicol 6000 USP.

- Agua destilada.

- Guardar la solución abrillantadora en un envase plástico hasta el momento de utilizarlo.

4.4.4.- Procedimiento de recubrimiento.

a) Precalear el bombo Pellegrini durante 5 minutos a 40 °C haciendo girar el bombo.

b) Colocar las tabletas en el interior del bombo

c) Rotar el bombo durante 5 minutos para eliminar el polvo e ir calentándolas para iniciar el rociado.

d) Iniciar el recubrimiento con las siguientes especificaciones:

- Altura de la pistola: 25 cm del lecho de las tabletas.

- Entrada del aire de pulverización: 30 lbs/ plg

- Flujo aplicado:

Inicio: 223 mL / minuto

Medio: 225 mL / minuto.

Final: 225 mL / minuto.

- Velocidad de bomba peristáltica: 20 RPM

e) Agregar la solución abrillantadora manteniendo las especificaciones del paso (d). Tiempo de recubrimiento aproximado 2' 20" .

f) Secar a 40 °C y enfriar rotando el bombo a 2.5 revoluciones por minuto para el enfriado.

g) Realizar el control de peso de las tabletas recubiertas.

h) Enviar la solicitud respectiva al departamento de control de calidad (F12/GCC)

para el muestreo y análisis de las tabletas recubiertas.

i) Colocar las tabletas recubiertas en tamboras provistas con doble bolsa plástica de polietileno cristal, rotular con el formato respectivo (F4/GPR) y registrar en el registro de fabricación.

4.5.- Especificaciones de la Amoxicilina 500 mg Tabletadas Recubiertas.

4.5.1.- Amoxicilina 500 mg Tabletadas (Núcleo).

4.5.2.- Amoxicilina 500 mg Tabletadas recubiertas (Recubiertas)

5.- DATOS SOBRE LA CALIFICACIÓN DEL EQUIPO.

Los equipos y/o maquinarias utilizados en la fabricación de la Amoxicilina 500 mg tabletadas recubiertas son:

6.- MÉTODO DE VALIDACIÓN.

6.1.- Plan de inspección y ensayo del producto en proceso.

Se indica en el siguiente cuadro:

6.2.- Parámetros de controles en proceso.

6.2.1.- Fase de granulado sin lubricar.

- Mezcla del principio activo.
- Tamaño del gránulo.
- Densidad aparente.

6.2.2.- Fase de granulado lubricado.

- Mezcla del Principio Activo y de los excipientes.
- Tamaño del granulado.
- Densidad aparente.
- Angulo de reposo.
- Contenido de agua.

6.2.3.- Fase de compresión.

- Aspecto.
- Dimensiones
- Uniformidad de peso.
- Concentración de Principio Activo.
- Uniformidad de contenido de Principio Activo.
- Disolución.
- Desintegración.
- Dureza.

- Friabilidad.
- Contenido de agua.

6.2.4.- Fase de tabletas recubiertas.

- Aspecto.
- Dimensiones.
- Uniformidad de peso.
- Concentración de principio activo.
- Uniformidad de contenido de principio activo.
- Disolución.
- Contenido de agua.

6.3.- Lotes a controlar.

Se requiere de tres lotes consecutivos con resultados aceptables para considerar que el procedimiento de fabricación de las tabletas recubiertas de Amoxicilina 500 mg se considere validado; si alguno de los tres lotes no es conforme se repetirá la validación hasta tres veces más para tratar de obtener los resultados consecutivos aceptables; en caso contrario no se proseguirán las pruebas hasta la revisión del proceso de fabricación.

6.4.- Procedimiento general.

Los ensayos se realizan con muestras tomadas de cada uno de los lotes de la Amoxicilina 500 mg tabletas recubiertas cuyo proceso se esta validando.

En general, se realizara, para cada parámetro, la toma de muestras que se indica en cada ensayo. En la fase de granulado sin y con lubricante la toma de muestras se dividirá en tres (Inicio, Medio y Final del mezclador), en el caso del tableteado y recubrimiento las muestras se dividen en diez tomas iguales repartidas a lo largo del tiempo de compresión y recubrimiento (cada 30 minutos en el caso del proceso que se está evaluando).

6.5.- Estudio de parámetros.

6.5.1 .- Pruebas realizadas en la fase de granulado sin lubricar.

6.5.1.1.- Mezcla del principio activo y de los excipientes.

Objetivo:

Obtención de una mezcla homogénea del polvo en el tiempo especificado.

Criterios de aceptación:

El tiempo especificado para la mezcla es de 45 minutos en el cual el contenido de Amoxicilina debe encontrarse en un 90% a 110%.

Procedimiento:

Para determinar el tiempo de mezcla óptimo para una distribución homogénea del principio activo con los excipientes se toman tres muestras en tres puntos diferentes del mezclador (Inicio, Medio y Final) cada 15, 30 y 45 minutos de realizada la mezcla.

En cada muestra se analiza el contenido de Amoxicilina por el método HPLC según

USP 24 <621>.

Resultados:

Conclusiones:

En los análisis realizados en el granulado sin lubricar se observa que el contenido de Amoxicilina se encuentra entre 96.99% a 108.63% y la D.S.R se encuentra entre 0.96% a 3.38% por lo que cumplen con lo especificado por la USP 24.

6.5.1.2.- Tamaño del granulado.

Objetivo:

Comprobar que el tamaño del gránulo corresponda a las especificaciones establecidas.

Criterios de aceptación:

El tamaño del granulado debe corresponder a lo especificado y en las proporciones de tamaño establecidas en todas las muestras analizadas.

Malla N° 20 : Máximo 5%

Malla N° 40: 45% - 55%

Malla N° 60: 5% - 10%

Malla N° 100: 1% - 5%

Pasa tamiz N°100 : 30% - 40%

Procedimiento:

1) Se utiliza un agitador tamiz eléctrico con las mallas especificadas, con una frecuencia de oscilación 270 cidos por minuto en un tiempo máximo de 10 minutos.

2) Se toman tres muestras de cada lote (Inicio, Medio y Final) y se pasan por los números de malla especificados.

Resultados:

| Malla N° | Lote A | Lote B | Lote C |
|--------------|--------|--------|--------|
| 20 (850 um) | 3.59% | 3.97% | 3.82% |
| 40 (425 um) | 52.14% | 52.85% | 53.45% |
| 60 (250 um) | 7.00% | 6.35% | 6.75% |
| 100 (150 um) | 2.84% | 1.68% | 1.66% |
| BASE | 33.45% | 36.72% | 35.67% |

Conclusiones.

En los análisis realizados se observa que el granulado sin lubricante cumple con lo especificado.

6.5.1.3.- Densidad aparente.

Objetivo:

Comprobar que la densidad del granulado sin lubricar corresponda con lo especificado.

Criterios de aceptación:

La densidad especificada según las Normas Internas para la mezcla se encuentra en un rango de 0.70 g/cc – 0.90 g/cc.

Procedimiento:

Cada una de las muestras seleccionadas se analizan por el método de la probeta.

Este método consiste en introducir en una probeta calibrada 100 g de granulado, se procede a golpear la probeta a 2 ó 3 veces lo cual hace descender el volumen. Al final de la operación se mide el volumen aparente. Con el volumen aparente hallado y con la cantidad de muestra tomada se halla la densidad aparente.(13)

Resultados:

| Toma de muestras | Densidad g/cc | | |
|------------------|---------------|--------|--------|
| | Lote A | Lote B | Lote C |
| Inicio | 0.8031 | 0.8213 | 0.8232 |
| Medio | 0.8122 | 0.8214 | 0.8222 |
| Final | 0.8120 | 0.8220 | 0.8125 |
| Promedio | 0.8091 | 0.8216 | 0.8193 |
| D.S.R. | 0.0052 | 0.0004 | 0.0059 |

Conclusiones:

En los ensayos realizados en el granulado sin lubricante se observa que los resultados cumplen con las especificaciones establecidas, obteniéndose densidades desde 0.8031 g/cc hasta 0.8232 g/cc.

6.5.2.- Pruebas realizadas en la fase de granulado lubricado.

6.5.2.1.- Mezcla del principio activo con los excipientes y el lubricante.

Objetivo:

Obtención de una mezcla homogénea del polvo en el tiempo especificado.

Criterios de aceptación:

El tiempo especificado para la distribución homogénea del lubricante es de 15 minutos en el cual el contenido de Amoxicilina debe encontrarse en un 90% a 110% y el contenido de Magnesio Estearato debe encontrarse entre 0.60% - 0.80%.

Procedimiento:

Para determinar el tiempo de mezcla óptimo para una distribución homogénea del lubricante se toman tres muestras en tres puntos diferentes del mezclador (Inicio, Medio y Final) cada 5, 10 y 15 minutos de realizada la mezcla final.

En cada muestra se analiza el contenido de Amoxicilina y Magnesio Estearato por el método HPLC según USP 24 <621>.

Resultados:

a) Contenido de Amoxicilina.

Conclusiones:

El contenido de la Amoxicilina en cada una de las muestras tomadas se encuentra entre 97.23% a 109.09% y la desviación estándar entre 0.36% a 3.93% por lo tanto cumplen con lo especificado en la USP 24.

b) Contenido de Estearato de Magnesio.

Conclusiones:

El contenido de Magnesio Estearato se encuentra entre 0.72% a 0.79% y la desviación estándar es de 0.01% por lo que se encuentran dentro de lo especificado.

6.5.2.2.- Tamaño del granulado.

Objetivo:

Comprobar que el tamaño del gránulo corresponda a las especificaciones establecidas.

Criterios de aceptación:

El tamaño del granulado debe corresponder a lo especificado y en las proporciones de tamaño establecidas en todas las muestras analizadas.

Malla N° 20 : Máximo 5%

Malla N° 40: 45% - 55%

Malla N° 60: 5% - 10%

Malla N° 100: 1% - 5%

Pasa tamiz N°100 : 30% - 40%

Procedimiento:

1) Se utiliza un agitador tamiz eléctrico con las mallas especificadas, con una frecuencia de oscilación 270 ciclos por minuto en un tiempo máximo de 10 minutos.

2) Se toman tres muestras de cada lote (Inicio, Medio y Final) y se pasan por los números de malla especificados.

Resultados:

| Malla N° | Lote A | Lote B | Lote C |
|--------------|--------|--------|--------|
| 20 (850 um) | 4.60% | 3.80% | 3.61% |
| 40 (425 um) | 50.10% | 50.70% | 52.30% |
| 60 (250 um) | 7.00% | 6.20% | 6.54% |
| 100 (150 um) | 2.70% | 1.70% | 1.60% |
| BASE | 34.10% | 35.90% | 34.64% |

Conclusiones.

En los análisis realizados en el granulado lubricado cumplen con lo especificado para la granulometría de la mezcla.

6.5.2.3.- Densidad aparente.

Objetivo: Comprobar que la densidad del granulado lubricado corresponda con lo especificado.

Criterios de aceptación:

La densidad especificada según las Normas Internas para la mezcla se encuentra en un rango de 0.70 g/cc – 0.90 g/cc.

Procedimiento.

Cada una de las muestras seleccionadas se analizan por el método de la probeta.(13)

Resultados:

| Toma de muestras | Densidad g/cc | | |
|------------------|---------------|--------|--------|
| | Lote A | Lote B | Lote C |
| Inicio | 0.8123 | 0.8321 | 0.8216 |
| Medio | 0.8116 | 0.8215 | 0.8157 |
| Final | 0.8263 | 0.8211 | 0.8234 |
| Promedio | 0.8117 | 0.8249 | 0.8148 |
| D.S.R. | 0.0083 | 0.0062 | 0.0040 |

Conclusiones:

En los ensayos realizados en el granulado lubricado se observa que los resultados cumplen con las especificaciones establecidas, obteniéndose densidades desde 0.8116 g/cc hasta 0.8263 g/cc.

6.5.2.4.- Angulo de reposo.

Objetivo: Comprobar que el ángulo de reposo de la mezcla se encuentre dentro de lo especificado.

Criterios de aceptación:

De acuerdo con lo especificado el Angulo de Reposo debe encontrarse entre 25° a 45°.

Procedimiento:

- 1) Se toma una muestra de 20 g
- 2) La muestra se desliza a través de un embudo de dimensiones normalizadas y se mide el ángulo de la base de la pirámide formada por el producto.(20).

Resultados:

| Toma de muestras | Lote A | Lote B | Lote C |
|------------------|--------|--------|--------|
| Inicio | 36° | 36° | 36° |
| Medio | 35° | 36° | 36° |
| Final | 36° | 34° | 35° |
| Promedio | 35.67° | 35.33° | 35.67° |

Conclusiones:

De los resultados obtenidos se observa que el Angulo de Reposo de la mezcla se encuentra entre 34° a 36° los cuales se encuentran dentro de las especificaciones establecidas.

6.5.2.5.- Contenido de agua.

Objetivo: Comprobar que el contenido de agua del granulado corresponda a lo especificado.

Criterios de aceptación:

Debe ser menor a 14.5% de acuerdo a lo especificado en la USP 24.

Procedimiento:

Se realiza por el Método I de Karl Fisher según USP < 921 >.

Resultados:

| Toma de muestras | AGUA | | |
|------------------|--------|--------|--------|
| | Lote A | Lote B | Lote C |
| Inicio | 10.18 | 10.43 | 10.71 |
| Medio | 10.17 | 10.42 | 10.73 |
| Final | 10.18 | 10.40 | 10.73 |
| Promedio | 10.18 | 10.42 | 10.72 |
| D.S.R. | 0.01 | 0.02 | 0.01 |

Conclusiones:

En los resultados obtenidos se observa que el contenido de agua se encuentra entre 10.17% a 10.73% por lo que cumplen con las especificaciones establecidas en la USP 24.

6.5.3.- Pruebas realizadas en la fase de compresión.

6.5.3.1.- Aspecto.

Objetivo: Comprobar que el aspecto de los núcleos corresponda con las especificaciones establecidas.

Criterios de aceptación:

Los núcleos deben ser oblongos de color blanco con ranura de fragmentación transversal en una de sus caras.

La clasificación de defectos en las tabletas durante el proceso de manufactura son:

Defectos críticos:

- Evidencia de partículas metálicas y/o sustancias consideradas tóxicas (grasas, colorantes extraños a la fórmula, etc).
- Evidencia de presencia de material extraño que afecte la pureza, seguridad y potencia del producto.
- Tabletadas con manchas o marcas en la superficie mayores de 1 mm.

Defectos mayores I.

- Tabletadas rotas, laminadas, partidas, con puntos negros (de aproximadamente 0.5 mm – 1.0 mm), tabletadas muy frágiles.

Defectos mayores II.

- Tabletadas con bordes irregulares, superficie ligeramente agrietado porosa, raspada.
- Tabletadas con marcas, manchadas, moteadas, puntos negros o con defectos significativos en su superficie (tamaño entre 0.3 mm y 0.5 mm)

Defectos menores.

- Tabletadas con manchas (puntos negros) menores de 0.3 mm.
- Tabletadas con bordes defectuosos apenas perceptibles.

De 100 tabletadas inspeccionadas deben de cumplir con la siguiente tabla:

- D. críticos: Ninguna unidad defectuosa.
- D. mayor I: Ninguna unidad defectuosa.
- D. Mayor II: No mas de 2.5% de unidades defectuosas.
- D. Menor: No mas de 7.0 % de unidades defectuosas.
- D. Mayor + Menor : No mas de 5.0% de unidades defectuosas.

Si no se cumplen las especificaciones para un mínimo de 100 tabletadas, repetir el ensayo con 200 unidades más. Los porcentajes señalados no se pueden exceder. No debe haber más de una unidad con defectos críticos ni mas del 1.0% con defectos mayores I; en estos casos se procede a revisar todo el lote. (16)

Procedimiento:

- 1) Tomar 50 unidades de la máquina tableteadora en operación.
- 2) Se observa visualmente cada tableta y se anotaran los defectos encontrados comparándolos frente a las especificaciones establecidas.
- 3) Registrar la información obtenida en el registro de manufactura y en el formato respectivo F12/GCC.
- 4) Frecuencia: mínimo 2 veces al día. Una muestra se toma al inicio del tableteado y otra en la mitad del proceso del tableteado.

Resultados:

Conclusiones:

En los núdeos tomados para el ensayo se observa que cumplen con las especificaciones establecidas.

6.5.3.2.- Dimensiones.

Objetivo:

Comprobar que las dimensiones de los núdeos cumplan con las especificaciones establecidas.

Criterios de aceptación:

Las dimensiones establecidas para el núdeo de las tabletas son:

Largo: 20.95 mm – 21.25 mm.

Ancho: 7.30 mm – 7.35 mm.

Altura: 5.65 mm – 6.25 mm.

Procedimiento:

- 1) Tomar 50 unidades de la máquina tableteadora en operación.
- 2) La medida de los núdeos se realizará con el calibrador Pie de rey de un rango de medición de 150 mm, división mínima de 0.05 mm y código: CL –05.
- 3) Registrar la información obtenida en el registro de manufactura y en el formato respectivo F12/GCC.

Resultados:

| Dimensiones | Lote A | Lote B | Lote C |
|-------------|---------------|---------------|---------------|
| | Min - Max | Min - Max | Min - Max |
| Largo (mm) | 20.95 - 21.00 | 20.95 - 21.00 | 20.95 - 21.00 |
| Ancho (mm) | 7.30 - 7.35 | 7.30 - 7.35 | 7.30 - 7.35 |
| Altura (mm) | 6.00 - 6.05 | 5.95 - 6.00 | 5.90 - 6.10 |

Conclusiones:

En las núdeos tomadas para el ensayo se observa que las dimensiones de largo, ancho y altura cumplen con las especificaciones establecidas.

6.5.3.3.- Variación de peso.

Objetivo: Comprobar que el peso de los núdeos corresponde con el peso establecido en las especificaciones.

Criterios de aceptación:

El peso promedio establecido para el núdeo es 860 mg $\pm 5\%$ (817 mg – 903 mg).

El peso individual de no más de 2 unidades se puede desviar del peso promedio en un 5%, pero el peso de ninguna unidad puede desviarse en más del doble de este

porcentaje.

Procedimiento:

- 1) Muestrear 20 unidades de la máquina tableteadora en operación.
- 2) Pesarse cada tableta en la balanza analítica de código BE-40 cuya sensibilidad es de 0.001 g y capacidad de 209.900 g.
- 3) Calcular el promedio.
- 4) Registrar la información en el formato respectivo F16/GPR.
- 5) Frecuencia: realizar este procedimiento cada 30 minutos durante el proceso de tableteado.

Gráficos de control .

En la uniformidad de peso se va a utilizar los gráficos de control X – R. Este gráfico se utiliza para analizar y controlar un proceso en el cual la característica de calidad del producto que se está midiendo toma valores continuos, tales como longitud, peso o concentración, y esto proporciona la mayor cantidad de información sobre el proceso. X representa el rango del subgrupo. Una gráfica R se usa generalmente en combinación con una gráfica X para controlar la variación dentro de un subgrupo.

Los límites de control de la gráfica X-R se calcula de la siguiente manera:

¹

Después de determinar los gráficos de control se procede a calcular el índice de Capacidad de proceso (Cp) y el índice Cpk. El índice de capacidad de proceso (Cp) se utiliza para evaluar cuantitativamente si la variación del proceso se produce dentro de las especificaciones.

La definición de Cp es la siguiente:

$$C_p = \frac{E_s - E_i}{6 S}$$

El índice Cpk se va a utilizar para evaluar el centro del proceso dentro de las especificaciones al mismo tiempo que la variación.

La definición de Cpk es la siguiente:

$$C_{pk} = \frac{(1 - K) T}{6 S}$$

Donde:

¹ Donde: X = Promedio de promedios de subgrupos. R = Promedio de rangos de subgrupos. A₂ = 0.308 D₃ = 0.223 D₄ = 1.777

$$K = \frac{N - \bar{X}}{T/2}$$

N = Valor medio teórico = 860 mg. T = Distancia o amplitud entre límites de especificación = Es – Ei = 903 – 817 = 86 Es = Especificación de límite superior = 903 mg. Ei = Especificación de límite inferior = 817 mg. X = Promedio de promedios prácticos. R = Promedio de rangos. d_2 = Constante = 3.078

La evaluación del proceso usando Cp es como sigue:

Resultados.

Ver ANEXO 01

Conclusiones:

Los pesos de los núcleos tomados para el ensayo cumplen con las especificaciones establecidas. El resultado obtenido de Cp. nos indica que el proceso es BUENO para los tres lotes.

6.5.3.4.- Concentración de principio activo.

Objetivo: Comprobar que la concentración de Amoxicilina en el núcleo corresponda con las especificaciones establecidas.

Criterio de aceptación:

De acuerdo con la USP 24 indica que el contenido de Amoxicilina en la tableta se encuentra en el rango de 90% a 110%.

Procedimiento:

- 1) Se realiza por el Método HPLC según USP 24 <621>.
- 2) El resultado obtenido se registra en el formato F57/GCC

Resultados:

| Concentración | Lote A | Lote B | Lote C |
|---------------|---------|---------|---------|
| Análisis 1 | 101.54% | 101.50% | 100.65% |
| Análisis 2 | 101.54% | 101.03% | 100.76% |
| Promedio | 101.54% | 101.27% | 100.71% |
| D.S.R. | 0.000 | 0.003 | 0.001 |

Conclusiones:

De los resultados obtenidos se observa que se cumple con lo especificado porque la concentración se encuentra entre 100.65% a 101.54% los cuales se encuentran dentro del rango establecido.

6.5.3.5.- Uniformidad de contenido de principio activo.

Objetivo:

Comprobar que el contenido de principio activo en el núcleo es el especificado y es uniforme.

Criterio de aceptación:

De acuerdo a la USP 24 indica que en un análisis de 10 unidades las 10 unidades deben contener de 85% a 115% de principio activo y la DSR es menor o igual a 6%.

Si una unidad se encuentra fuera del rango de 85 a 115% y ninguna unidad fuera del rango del 75% al 125% o la DSR es mayor a 6%; o ambas condiciones prevalecen, realizar la determinación con 20 unidades adicionales: no mas de una unidad de 30 se encontraran fuera del rango de 85% a 115% y ninguna unidad fuera del rango de 75% a 125% y la DSR de las 30 unidades no excede a 7.8%.

Procedimiento:

- 1) Se realiza por el Método de variación de pesos según USP 24 <905>
- 2) El resultado obtenido se registra en el formato F57/GCC.

Resultados:

| Muestra | Lote A | Lote B | Lote C |
|----------|--------|--------|--------|
| 1 | 101.5% | 100.2% | 101.3% |
| 2 | 101.1% | 102.6% | 99.5% |
| 3 | 99.4% | 99.1% | 100.7% |
| 4 | 103.4% | 100.7% | 103.5% |
| 5 | 105.0% | 102.9% | 104.8% |
| 6 | 101.4% | 100.6% | 100.8% |
| 7 | 101.5% | 100.9% | 101.3% |
| 8 | 101.1% | 103.8% | 103.0% |
| 9 | 103.0% | 102.1% | 101.5% |
| 10 | 101.5% | 100.5% | 101.3% |
| Promedio | 101.9% | 101.3% | 101.8% |
| DSR | 1.5% | 1.4% | 1.6% |

Ver ANEXO 02

Conclusiones:

La uniformidad de dosis obtenida en los ensayos es de 99.1% a 105.0% los cuales se encuentran dentro del rango especificado según la USP 24.

6.5.3.6.- Disolución.**Objetivo:**

Comprobar que la velocidad de disolución de los núcleos de las tabletas corresponda a lo especificado.

Criterios de aceptación:

VALIDACIÓN CONCURRENTE DEL PROCESO DE FABRICACIÓN DE TABLETAS RECUBIERTAS DE AMOXICILINA 500 mg

De acuerdo a la USP 24 indica que en un análisis de 6 tabletas las 6 deben liberar no menos de 80% (Q) de Amoxicilina en 90 minutos.

Procedimiento:

- 1) Se realiza por el Método de disolución según USP 24 <711>
- 2) El resultado obtenido se registra en el formato F57/GCC.

Resultados:

VER ANEXO 03

| Muestra | Lote A | Lote B | Lote C |
|----------|---------|---------|---------|
| 1 | 99.80% | 102.69% | 97.88% |
| 2 | 102.58% | 101.00% | 102.75% |
| 3 | 105.01% | 97.22% | 102.54% |
| 4 | 102.48% | 105.14% | 101.05% |
| 5 | 100.95% | 98.95% | 96.77% |
| 6 | 97.57% | 100.18% | 97.62% |
| Promedio | 101.40% | 100.86% | 99.77% |
| D.S.R. | 0.026 | 0.028 | 0.027 |

Conclusiones:

Los núcleos analizadas liberan de 96.77% a 105.14% de amoxicilina en menos de 90 minutos, lo cual se encuentra dentro de lo especificado según la USP 24.

6.5.3.7.- Desintegración.

Objetivo: Comprobar que el tiempo requerido para la desintegración del núcleo no sea mayor al tiempo especificado.

Criterios de aceptación:

Según la USP 24 el tiempo especificado para la desintegración es menor a 30 minutos. Si de un análisis de 6 tabletas 1 ó 2 no se desintegran se repite la prueba con 12 unidades. De las 18 tabletas 16 tienen que haberse desintegrado.

Procedimiento:

Se realiza por el Método de desintegración según USP 24<701>

Anotar el tiempo de desintegración en el registro de manufactura y en el formato respectivo F12/GCC.

Resultados:

| Lote | Desintegración | |
|------|----------------|--------|
| | Mínimo | Máximo |
| A | 50" | 1' |
| B | 55" | 1' |
| C | 45" | 1' 05" |

Conclusiones:

El tiempo de desintegración es de 45" a 1'05" por lo que cumplen con las especificaciones establecidas.

6.5.3.8.- Friabilidad.

Objetivo:

Comprobar que el núcleo es capaz de soportar el desgaste y cumpla con lo especificado .

Criterio de aceptación:

Según la USP 24 la pérdida de peso de los núcleos no debe ser mayor a 1%. Si la pérdida de peso es mayor a 1% la prueba debe repetirse 2 veces a más. El promedio de las tres determinaciones no debe ser mayor a 1%.

Procedimiento:

- 1) Se realiza por el método de friabilidad según USP 24 <1216>
- 2) Se registra la información en el registro de manufactura y en el formato F12/GCC.
- 3) Frecuencia: Mínimo dos veces durante el proceso. Una muestra se realiza al iniciar el proceso de fabricación y otra a la mitad.

Resultados:

| Toma de muestras | Friabilidad | | |
|------------------|-------------|--------|--------|
| | Lote A | Lote B | Lote C |
| 1 | 0.02% | 0.01% | 0.01% |
| 2 | 0.01% | 0.01% | 0.01% |
| 3 | 0.02% | 0.01% | 0.01% |
| 4 | 0.02% | 0.02% | 0.01% |
| Promedio | 0.02% | 0.01% | 0.01% |
| D.S.R. | 0.01% | 0.01% | 0.00% |

Conclusiones:

La friabilidad obtenida es desde 0.01% a 0.02% por lo tanto cumplen con las especificaciones establecidas según la USP 24.

6.5.3.9.- Dureza.

Objetivo:

Comprobar que la dureza del núcleo cumpla con las especificaciones establecidas.

Criterios de aceptación:

Según lo especificado la dureza se encuentra entre 12 Kp a 20Kp.

Procedimiento:

- 1) Se muestrea 10 tabletas.

VALIDACIÓN CONCURRENTE DEL PROCESO DE FABRICACIÓN DE TABLETAS RECUBIERTAS DE AMOXICILINA 500 mg

- 2) Con ayuda de una pinza metálica colocar una tableta en el Durómetro.
- 3) Medir la fuerza requerida para romper la tableta.
- 4) Proceder con las 9 tabletas restantes el paso 2 y 3.
- 5) Calcular el promedio.
- 6) Registrar los resultados en el formato F16/GPR.
- 7) Frecuencia: Realizar esta prueba cada 30 minutos durante el proceso de tableteado.

Resultados:

VER ANEXO 04

| Lote | X | R | Es | Ei | S | Cp |
|------|------|-----|----|----|--------|--------|
| A | 17.7 | 3.0 | 20 | 12 | 0.9747 | 1.3679 |
| B | 17.8 | 4.0 | 20 | 12 | 1.2995 | 1.0260 |
| C | 18.4 | 3.6 | 20 | 12 | 1.1696 | 1.1399 |

Conclusiones:

La dureza de los núcleos tomados para el ensayo se encuentran dentro de lo especificado. Los valores obtenidos para el índice Cp nos indican que el proceso es BUENO.

6.5.3.10.- Contenido de agua.

Objetivo: Comprobar que el contenido de humedad de los núcleos se encuentre dentro de lo especificado.

Criterio de aceptación: De acuerdo a la USP 24 lo especificado en contenido de agua no debe ser mayor a 14.5%.

Procedimiento:

- 1) Se realiza por el Método I de Karl Fisher según USP <921>.
- 2) Registrar los resultados en el formato F12/GCC.

Resultados:

| Toma de muestras | Agua | | |
|------------------|--------|--------|--------|
| | Lote A | Lote B | Lote C |
| 1 | 10.10% | 9.74% | 9.80% |
| 2 | 10.11% | 10.22% | 10.13% |
| 3 | 10.13% | 10.15% | 10.02% |
| Promedio | 10.11% | 10.04% | 9.98% |
| D.S.R. | 0.02 | 0.26 | 0.17 |

Conclusiones:

De los resultados obtenidos el contenido de agua fue de 9.74% a 10.22% lo cual se encuentra dentro de las especificaciones establecidas por la USP 24.

6.5.4.- Pruebas realizadas en las tabletas recubiertas.

6.5.4.1.- Aspecto.

Objetivo: Comprobar que el aspecto de las tabletas recubiertas corresponda con las especificaciones.

Criterios de aceptación:

Las tabletas deben ser oblongas con recubierta uniforme de color anaranjado y ranura de fragmentación lateral en una de sus caras.

Se considera la misma clasificación de defectos de los núcleos para las tabletas recubiertas, agregando como Defectos mayores I a la cubierta parcialmente desprendida y puntos blancos. (16)

Procedimiento:

- 1) Tomar 100 unidades del bombo de recubrimiento en dos tomas.
- 2) Se observa visualmente cada tableta recubierta y se anotaran los defectos encontrados comparándolos frente a las especificaciones establecidas.
- 3) Registrar la información obtenida en el registro de manufactura y en el formato respectivo F12/GCC.

Resultados:

Conclusiones:

Las tabletas recubiertas tomadas para el ensayo cumplen con las especificaciones establecidas.

6.5.4.2.- Dimensiones.-

Objetivo:

Comprobar que las dimensiones de las tabletas recubiertas corresponda con lo especificado.

Criterios de aceptación:

Las dimensiones establecidas para las tabletas recubiertas son:

Largo: 21.00 mm – 21.30 mm.

Ancho: 7.35 mm – 7.40 mm.

Altura: 5.70 mm – 6.30 mm.

Procedimiento:

- 1) Tomar 50 unidades del bombo de recubrimiento.
- 2) La medida de las tabletas se realizará con el calibrador Pie de Rey que tiene un rango de medición de 150 mm, división mínima de 0.05 mm y código: CL-05.
- 3) Registrar la información obtenida en el registro de manufactura y en el formato

VALIDACIÓN CONCURRENTE DEL PROCESO DE FABRICACIÓN DE TABLETAS RECUBIERTAS DE AMOXICILINA 500 mg

respectivo 12/GCC

Resultados:

| Dimensiones | Lote A | Lote B | Lote C |
|-------------|---------------|--------------|---------------|
| | Min - Max | Min - Max | Min - Max |
| Largo (mm) | 21.00 - 21.05 | 21.0 - 21.05 | 21.00 - 21.05 |
| Ancho (mm) | 7.35 - 7.40 | 7.35 - 7.40 | 7.35 - 7.40 |
| Altura (mm) | 5.95 - 6.05 | 6.05 - 6.20 | 6.00 - 6.15 |

Conclusiones:

En las tabletas recubiertas tomadas para el ensayo se observa que las medidas de largo, ancho y altura cumplen con las especificaciones.

6.5.4.3.- Variación de peso.

Objetivo: Comprobar que el peso de las tabletas recubiertas corresponde con el peso establecido en las especificaciones.

Criterios de aceptación:

El peso promedio establecido para las tabletas recubiertas es 885 mg \pm 5% (841 mg – 929 mg).

El peso individual de no más de 2 unidades se puede desviar del peso promedio en un 5%, pero el peso de ninguna unidad puede desviarse en más del doble de este porcentaje.

Procedimiento:

- 1) Muestrear 100 unidades de las tabletas recubiertas.
- 2) Pesar cada tableta en la balanza analítica de código BE-40 cuya sensibilidad es de 0.001 g y capacidad de 209.900 g.
- 3) El peso de cada tableta debe encontrarse dentro de los parámetros establecidos.
- 4) Registrar los pesos en el formato respectivo F16/GPR.

RESULTADOS.

VER ANEXO 05

| Lote | X | R | N | K | S | Cp | Cpk |
|------|-----|----|-----|--------|--------|--------|--------|
| A | 887 | 28 | 885 | 0.0455 | 9.0968 | 1.6123 | 1.5389 |
| B | 885 | 24 | 885 | 0 | 7.7972 | 1.8810 | 1.8810 |
| C | 885 | 23 | 885 | 0 | 7.4723 | 1.9628 | 1.9628 |

Conclusiones.

El peso de las tabletas recubiertas tomadas para el ensayo cumplen con lo especificado. Esto se demuestra por el resultado obtenido del índice Cp el que nos indica

que el proceso es bueno.

6.5.4.4.- Concentración de principio activo.

Objetivo: Comprobar que la concentración de Amoxicilina en las tabletas recubiertas corresponda con las especificaciones establecidas.

Criterio de aceptación: Según la USP 24 el contenido de Amoxicilina en la tableta recubierta se encuentra en el rango de 90% a 110% (450 mg – 600 mg).

Procedimiento:

- 1) Se realiza por el Método HPLC según USP 24 <621>.
- 2) El resultado obtenido se registra en el formato F57/GCC

Resultados:

| Concentración | Lote A | Lote B | Lote C |
|----------------------|---------------|---------------|---------------|
| Análisis 1 | 100.68% | 100.07% | 101.79% |
| Análisis 2 | 101.28% | 99.67% | 101.55% |
| Promedio | 100.98% | 99.87% | 101.67% |
| D.S.R. | 0.012 | 0.004 | 0.003 |

Conclusiones:

En las tabletas recubiertas tomadas para el ensayo se observa que la concentración se encuentra entre 99.67% a 101.79% lo cual cumple con lo especificado en la USP 24.

6.5.4.5.- Uniformidad de contenido de principio activo.

Objetivo:

Comprobar que el contenido en principio activo de las tabletas recubiertas es el especificado y es uniforme.

Criterio de aceptación:

De acuerdo con la USP 24 indica que en un análisis de 10 unidades las 10 unidades contienen de 85% a 115% de principio activo y la DSR es menor o igual a 6%.

Si una unidad se encuentra fuera del rango de 85% a 115% y ninguna unidad fuera del rango del 75% a 125% o la DSR es mayor a 6%; o ambas condiciones prevalecen, realizar la determinación con 20 unidades adicionales: no mas de una unidad de 30 se encontrara fuera del rango de 85% a 115% y ninguna unidad fuera del rango de 75% a 125% y la DSR de las 30 unidades no excede a 7.8%.

Procedimiento:

- 1) Se realiza por el Método de variación de pesos según USP 24 <905>
- 2) Registrar en el formato respectivo F57/GCC

Resultados:

Ver ANEXO 06

Conclusiones:

La uniformidad de contenido de principio activo obtenida en los ensayos es de 99.2% a 106.9% los cuales se encuentran dentro del rango especificado según la USP 24.

6.5.4.6.- Disolución.

Objetivo:

Comprobar que la velocidad de disolución de las tabletas recubiertas corresponda a lo especificado.

Criterios de aceptación:

De acuerdo con la USP 24 indica que en un análisis de 6 tabletas las 6 deben liberar no menos de 80%(Q) de Amoxicilina en 90 minutos.

Procedimiento:

- 1) Se realiza por el Método de disolución según USP 24 <711>
- 2) El resultado obtenido se registra en el formato F57/GCC.

Resultados:

Ver ANEXO 07

| Muestra | Lote A | Lote B | Lote C |
|----------------|---------------|---------------|---------------|
| 1 | 101.95% | 100.67% | 104.05% |
| 2 | 100.43% | 103.70% | 102.17% |
| 3 | 99.48% | 101.80% | 102.13% |
| 4 | 101.88% | 103.07% | 101.39% |
| 5 | 100.89% | 92.98% | 100.00% |
| 6 | 98.60% | 100.28% | 106.42% |
| Promedio | 100.54% | 100.42% | 102.69% |
| D.S.R | 0.021 | 0.013 | 0.039 |

Conclusiones:

De las tabletas recubiertas analizadas se obtienen que se liberan de 92.98% a 106.42% de Amoxicilina en menos de 90 minutos, lo cual se encuentra dentro de lo especificado según la USP 24.

6.5.4.7.- Contenido de agua

Objetivo: Comprobar que el contenido de agua de las tabletas recubiertas se encuentre dentro de lo especificado.

Criterio de aceptación: De acuerdo a lo especificado en la USP 24 indica que el contenido de agua no debe ser mayor a 14.5%.

Procedimiento:

Se realiza por el Método I de Karl Fisher según USP <921>.

Resultados:

III.1. PROTOCOLO DE VALIDACIÓN DE TABLETAS RECUBIERTAS DE AMOXICILINA 500 mg

| Toma de muestras | Agua | | |
|------------------|--------|--------|--------|
| | Lote A | Lote B | Lote C |
| 1 | 10.46% | 10.42% | 10.24% |
| 2 | 10.33% | 10.42% | 10.35% |
| 3 | 10.21% | 10.37% | 9.89% |
| Promedio | 10.33% | 10.40% | 10.16% |
| D.S.R. | 0.001 | 0.000 | 0.002 |

Conclusiones:

En las tabletas recubiertas analizadas el contenido de agua se encuentra entre 9.89% a 10.46% los cuales cumplen con las especificaciones establecidas por la USP 24.

III.2. INFORME TÉCNICO

1.- Operaciones de validación.

Las operaciones de validación del proceso de fabricación de las tabletas recubiertas de Amoxicilina 500 mg han sido verificadas por el Equipo de Validación siguiendo cada uno de los pasos que indica el protocolo.

2.- Resultados obtenidos.

| Redactado por: | Verificado por: | Aprobado por: |
|-----------------------|------------------------|----------------------|
| Redactado por: | Verificado por: | Aprobado por: |

IV. DISCUSIÓN.

En la prueba de mezcla del principio activo y los excipientes realizada en el granulado sin lubricar se observa que a los 45 minutos de mezcla la concentración de Amoxicilina se encuentra dentro de lo especificado y la DSR es menor en comparación con los otros tiempos de mezcla.

En la prueba de mezcla del principio activo con los excipientes y el lubricante realizada en el granulado lubricado se observa que el tiempo óptimo para la lubricación empieza a los 10 minutos.

En el proceso de compresión se trabajó a una velocidad constante de 60000 tabletas / hora y con la participación de un operario para todo el proceso de compresión. En las pruebas realizadas en ésta fase se observa que los núcleos cumplen en cada prueba con las especificaciones establecidas

Los gráficos de control X – R utilizados para la prueba de variación de pesos, realizada en la fase de compresión, nos ayudan a controlar la calidad del proceso. El resultado del Cp fue mayor a 1.33 lo cual nos indica que el proceso es BUENO y el resultado del Cpk fue de 1.3145, 1.5580 y 1.7236 , esto nos indica que la media del proceso tiende al límite superior.

En las gráficas X– R para la dureza de los núcleos se observa que los valores obtenidos se encuentran dentro de los límites especificados. Los valores de Cp obtenidos fueron de 1.3679, 1.0260 y 1.1399 lo cual se considera BUENO para el primer y tercer resultado y ACEPTABLE para el segundo resultado.

En el proceso de recubrimiento se trabajó con la participación de un operario durante todo el proceso de recubrimiento. En las pruebas realizadas en esta fase se observa que se cumplen con las especificaciones establecidas para cada ensayo.

En el ensayo de variación de pesos para las tabletas recubiertas al aplicar las gráficas de control $\bar{X} - R$ se observa que los pesos se encuentran dentro de los límites especificados. El C_p que se obtuvo es mayor a 1.33 lo cual nos indica que el proceso es BUENO, el C_{pk} hallado es de 1.5389, 1.8810 y 1.9628, esto nos indica que los valores de la media tienden hacia el límite superior.

V. CONCLUSIONES:

En las pruebas realizadas en las etapas de mezcla, compresión y recubrimiento los resultados obtenidos cumplieron en forma consistente y repetitiva con las especificaciones establecidas en cada uno de los lotes analizados, por lo tanto el Proceso de Fabricación de las tabletas recubiertas de Amoxicilina 500 mg se considera validado.

La calidad del producto se mantendrá dentro de los límites esperados mientras se mantenga los parámetros predeterminados y las especificaciones de los insumos empleados.

Este proceso de validación deberá repetirse total o parcialmente cada vez que exista una desviación significativa del proceso o de los insumos esperados.

VI. RECOMENDACIONES

El Proceso de Fabricación de las tabletas recubiertas de Amoxicilina 500 mg deberá ser revalidado cuando se produzca un cambio que afecte al proceso o algunos de los parámetros del proceso como cambio de materias primas, cambio de equipos o cambio de especificaciones.

Continuar con la validación de los otros productos que se fabrican en el laboratorio con la finalidad de asegurar la calidad de estos, utilizando el presente trabajo como referencia.

Realizar charlas de capacitación al personal con la finalidad de que reciban entrenamiento continuo haciendo hincapié en la importancia de su papel en el sistema de calidad y la importancia de las especificaciones establecidas en la calidad del producto final.

BIBLIOGRAFÍA

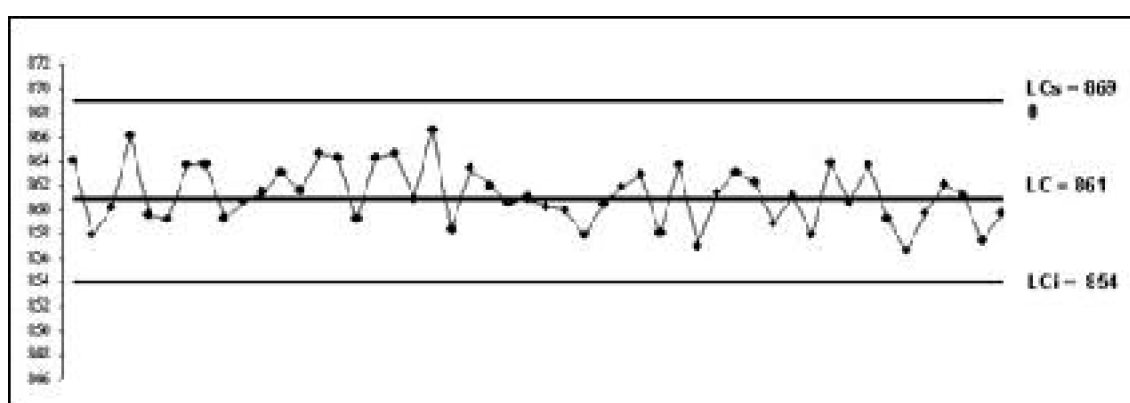
- Benítez E. La gestión técnica en la fabricación de medicamentos. Madrid: Centro de estudios superiores de la Industria Farmacéutica, 1996. Pág. 25 – 37, 315 – 341, 608 – 660.
- Caro C.F. Guía de protocolos de validación de procesos no estériles. Asociación Española de Farmacéuticos de la Industria. Madrid, 1991. Pág. 1 – 9, 2 – 26.
- Caro C.F. Validación de procesos no estériles (I). Industria Farmacéutica 1996. Marzo / Abril. Pág. 59 – 65.
- Caro C. F. Validación de procesos no estériles (II). Industria Farmacéutica 1996. Mayo / Junio. Pág. 67 – 68.
- Correa Y.E., Arrieta S.B. Validación del proceso de fabricación de capsulas de Dicloxacilina 500 mg (Trabajo de Aptitud Profesional para optar el Título de Químico Farmacéutico). Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2000. Pág. 8 – 28.
- Dalmau R, Suñe J.M. Control de calidad en la Industria Farmacéutica: Concepto de Validación. Industria Farmacéutica 1989 Mayo / Junio. Pág. 85 – 90.
- Erasun C. Validación de Procesos de Producción. Asociación Española de Farmacéuticos de la Industria. 1º edición. Madrid, 1991. Pág. 13 – 41.
- Erasun C. Normas de correcta fabricación. Asociación Española de Farmacéuticos de la Industria. Madrid, 1991. Pág. 402 – 403.
- Espinoza R.P., Espíritu A.M. Validación retrospectiva de tabletas. (Trabajo de Aptitud

- Profesional para optar el Título de Químico Farmacéutico). Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 1993. Pág. 5 – 56.
- García H.A., Aparici M. La formación como herramienta de la gestión de calidad. Industria Farmacéutica 1997 Julio / Agosto. Pág. 71 – 75.
- Garrido M.A., Pérez S. Control de calidad aplicado a la industria farmacéutica y al medicamento. Lima: Offsett Acacia S.A.; 1991. Pág. 109 – 124.
- Guía de normas de correcta fabricación de medicamentos de la comunidad Europea. Pág. 1 – 5.
- Helman J. Farmacotecnia: Teoría y Practica. 1° edición México: Continental S.A; 1981. Pág. 1620 – 1651, 1763 – 1789.
- Hitoshi K. Herramientas estadísticas básicas para el mejoramiento de la calidad. Colombia: Grupo editorial Norma; 1994. Pág. 50 – 77, 101 – 153.
- Manual de Buenas Practicas de Manufactura de productos farmacéuticos. Ministerio de Salud. DIGEMID. 1999. Pág. 19 – 27.
- Norma Técnica Peruana NTP-ISO 2859-1 1999. Procedimiento de muestreo para inspección por atributos. Parte I: Planes de muestreo clasificados por nivel de calidad aceptable (NCA) para inspección lote por lote. Comisión de reglamentos técnicos y comerciales –INDECOPI Lima – Perú 1999.
- Romaní R. M. Validación del análisis cuantitativo de Simefina por el método de espectrometría de absorción Infrarroja por Transformada de Fourier. (Trabajo de Aptitud Profesional para optar el Título de Químico Farmacéutico). Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 1996.
- Sosa N.P., Carneiro G. Programa armonizado para el aseguramiento de la calidad en radiofarmacia. Sao Paulo, 2000. pág. 1 – 10.
- Tetsuichi A., Kazuo O. Manual de herramientas de la calidad. Tokio: Japanese standards association; 1998. Pág. 187 – 194.
- The United States Pharmacopeial Convention. The United States Pharmacopeia and The National Formulary 2000 – USP 24 NF 19. 20ava edición Maryland: USP Convection; 2000.
- Trillo F. Tratado de farmacia galénica. Madrid: Luzan; 1993. Pág. 103, 105 – 113, 115 – 123, 322.

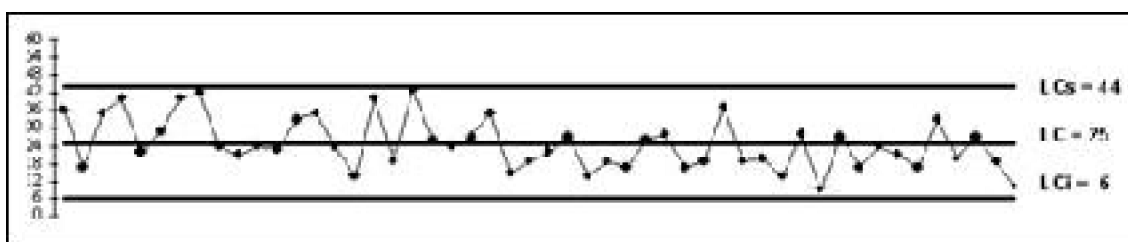
ANEXOS

ANEXO 01

Grafica X – R de variación de pesos de los núdeos. Lote C



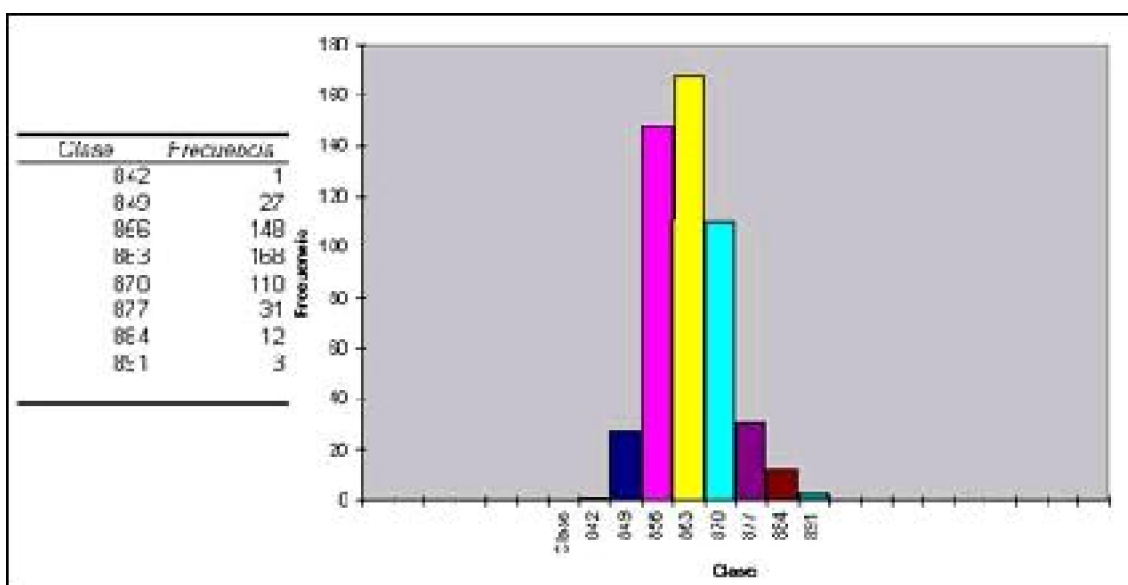
GRÁFICAS DE CONTROL X – R PARA PESO PROMEDIO



GRÁFICAS DE CONTROL X – R PARA RANGOS

Observación: En el histograma se observa que la media se encuentra en el centro y la frecuencia disminuye gradualmente hacia los extremos. Esto nos indica que los pesos obtenidos en el lote C tienen mayor tendencia a acercarse al promedio.

HISTOGRAMA DE VARIACIÓN DE PESOS DE LOS NÚCLEOS. LOTE C.



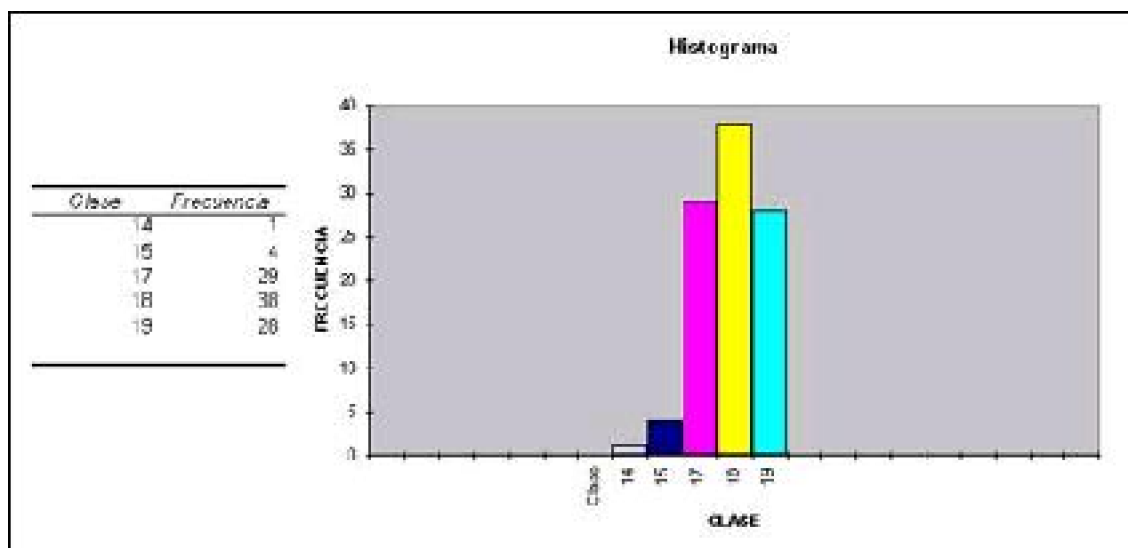
Histograma

Observación: En el histograma se observa que la media se encuentra en el centro y la frecuencia disminuye gradualmente hacia los extremos. Esto nos indica que los pesos obtenidos en el lote C tienen mayor tendencia a acercarse al problema.

ANEXO 03

Observación: En la gráfica se observa que la DSR se encuentra entre el 2.57 % al 2.79 %, esto nos demuestra que los valores obtenidos en la disolución de los tres lotes se encuentra dentro de lo especificado

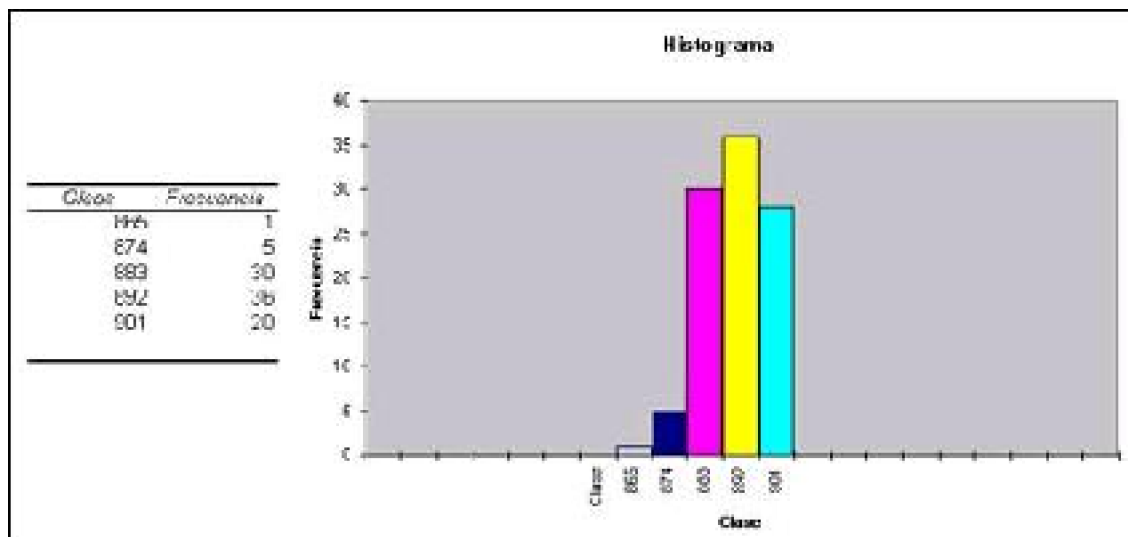
ANEXO 04



HISTOGRAMA DE LA DUREZA DE LOS NÚCLEOS. LOTE B

Observación: En el gráfico se observa que la media está al lado derecho. Esto nos indica que los valores obtenidos de dureza en el lote B tienen tendencia al límite superior.

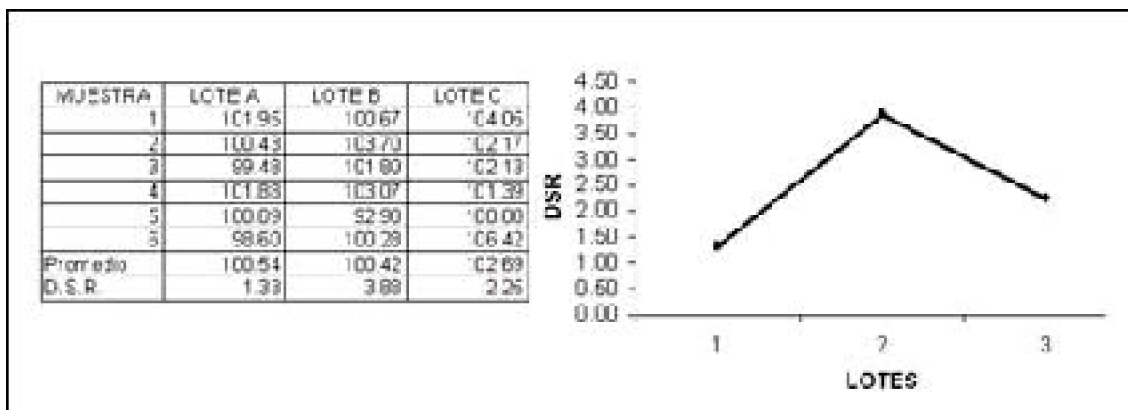
ANEXO 05



HISTOGRAMA DE VARIACIÓN DE PESOS DE TABLETAS RECUBIERTAS. LOTE C

Observación: En el histograma se observa que la media está localizada a la derecha. Esto nos indica que la mayoría de los pesos obtenidos se encuentra entre el promedio y el límite superior.

ANEXO 07



GRÁFICA DE LA DESVIACIÓN ESTÁNDAR RELATIVA DE LA DISOLUCIÓN EN LAS TABLETAS RECUBIERTAS

Observación: En la gráfica se observa que la DSR se encuentra entre el 1.33% al 3.88%, esto nos demuestra que los valores obtenidos en la disolución de los tres lotes se encuentra dentro de lo especificado.

ANEXO 08

ESPECIFICACIONES DE LAS MATERIAS PRIMAS

ME000222 Magnesio Estearato USP.

| Código | Ensayo | Especificación. |
|--------|-------------------------|--|
| 00346 | Descripción | Polvo fino de color blanco, untuoso, ligero olor característico. |
| 00377 | Identificación | Responde a los test. |
| 00534 | Solubilidad | Insoluble en agua, alcohol y éter. |
| 00150 | Pérdida por secado | No > de 6.0% |
| 00705 | Valoración de magnesio. | 4.0% - 5.0% en base seca. |
| 00244 | Acidez o alcalinidad | Debe cumplir. |
| 00421 | Limite de doruros | No > de 0.1% |
| 00439 | Limite de sulfatos | No > de 1.0% |
| 00827 | Bacterias aerobias | No > de 1000 UFC/g |
| 00181 | Hongos y levaduras | No > de 500 UFC/g |
| 00826 | Otros | Almacenamiento: mantener en envases cerrados. |

ME0000030 Dióxido de Silicio Coloidal.

| Código | Ensayo | Especificación. |
|---------------|-----------------------|---|
| 00346 | Descripción. | Polvo fino amorfo de color blanco, inodoro, higroscópico libre de partículas extrañas a simple inspección visual. |
| 00986 | Identificación. | Responde al test. |
| 00534 | Solubilidad. | Insoluble en agua, alcohol y otros. |
| 00913 | PH | 3.5 – 5.5 |
| 00988 | Pérdida por secado. | No > de 2.5% |
| 00472 | Pérdida por ignición. | No > de 2.0% |
| 00138 | Arsénico. | No > de 8 ug/g |
| 01060 | Partículas extrañas. | No > de 3 partículas extrañas / 10 g. |
| 01063 | Valoración. | 99.0% - 100.5% de SiO ₂ |
| 00827 | Bacterias aerobias. | No > de 200 UFC/g |
| 00181 | Hongos y levaduras. | No > de 10 UFC/g |
| 00826 | Otro. | Almacenamiento: mantener en envases herméticos y protegidos de la humedad. |

ME000277 Talco USP.

| Código | Ensayo | Especificación. |
|---------------|--------------------|---|
| 00346 | Descripción. | Polvo de color blanco inodoro. |
| 00377 | Identificación | Responde al test |
| 00534 | Solubilidad | Poco soluble en agua, muy poco soluble en alcohol. |
| 00497 | Rango de fusión | 218 °C – 225°C |
| 00150 | Pérdida por secado | No > de 4.0% |
| 00259 | Agua | No > de 7.0% |
| 00403 | Lactosa | 85 – 95% |
| 00827 | Bacterias aerobias | No > de 200 UFC/g |
| 00828 | Hongos y levaduras | No > de 10 UFC/g |
| 00826 | Otro. | Almacenamiento: mantener en envases bien cerrados y protegidos de la luz. |

ME000004 Acetona.

VALIDACIÓN CONCURRENTE DEL PROCESO DE FABRICACIÓN DE TABLETAS RECUBIERTAS DE AMOXICILINA 500 mg

| Código | Ensayo | Especificación. |
|---------------|----------------------------------|--|
| 00346 | Descripción. | Líquido volátil , transparente, incoloro, olor característico, móvil. |
| 00986 | Identificación. | Responde al test. |
| 00534 | Solubilidad. | Miscible con agua, con alcohol, con éter, con doroformo y con la mayoría de aceites volátiles. |
| 00179 | Gravedad específica. | No > de 0.789 |
| 00158 | Residuo no volátil. | No > de 0.004% |
| 00845 | Sustancias rápidamente oxidables | Debe cumplir |
| 01053 | Acidez o alcalinidad. | Debe cumplir |
| 00563 | Sustancias insolubles en agua. | Debe cumplir. |
| 00279 | Apariencia de la solución | Debe cumplir. |
| 00826 | Otro. | Mantener en envases bien cerrados y a temperatura menor a 15°C. |

ME000040 Alcohol Isopropílico USP.

| Código | Ensayo | Especificación. |
|---------------|---------------------------|---|
| 00346 | Descripción. | Líquido volátil, transparente e incoloro, con olor característico, ligero sabor amargo. |
| 00986 | Identificación. | Responde al test |
| 00534 | Solubilidad. | Miscible con agua, eter. |
| 00179 | Gravedad específica. | 0.783 – 0.787 |
| 00948 | Índice de refracción | 1.376 – 1.378 a 20°C |
| 01004 | Acidez | No > de 0.7 mL Na(OH) 0.02N/50 mL. |
| 00437 | Limite de residuo | No > de 0.005% |
| 01063 | Valoración | No < de 99.0% |
| 00278 | Apariencia de la solución | Debe cumplir |
| 00826 | Otro. | Almacenamiento: mantener en envases muy bien cerrados, alejado de calor. |

ME000126 Colorante FD&C amarillo N°6 aluminio laca.

| Código | Ensayo | Especificación. |
|--------|------------------------|---|
| 00346 | Descripción | Polvo fino color anaranjado. |
| 00377 | Identificación | Responde al test. |
| 00534 | Solubilidad | Muy poco soluble en agua, en alcohol, en acetona, en éter, ligeramente soluble en glicerina, alcohol isopropílico, soluble en álcalis diluidos. |
| 00557 | Sustancias extrañas. | Debe cumplir |
| 00150 | Pérdida por secado. | No > de 20.0% |
| 00327 | Concentración de color | 17% - 20% |
| 00826 | Otro. | Almacenamiento: mantener en envases bien cerrados y protegidos de la luz. |

ME000166 Polímero aminoalquilacrílico.

| Código | Ensayo | Especificación. |
|--------|----------------------|---|
| 00346 | Descripción | Cristales cilíndrico y transparentes, olor característico. |
| 00534 | Solubilidad | Soluble en metanol, alcohol, alcohol isopropílico, acetona, en etil acetato y en cloruro de metileno. |
| 00377 | Identificación | Responde al test |
| 00150 | Pérdida por secado. | No > de 3.0% |
| 00159 | Viscosidad | No > de 15 cps. |
| 00511 | Residuo de ignición | No > de 0.1% |
| 00454 | Metales pesados | No > de 0.002% |
| 00883 | Índice de refracción | 1.380 – 1.385 |
| 00884 | Gravedad específica | 0.811 – 0.821 |
| 00827 | Bacteria aerobias | No > de 1000 UFC/g |
| 00181 | Hongos y levaduras | No > de 100 UFC/g |
| 00826 | Otro. | Almacenamiento: mantener en envases bien cerrados. |

ME000282 Titanio Dióxido USP.

| Código | Ensayo | Especificación. |
|--------|------------------------------|--|
| 00346 | Descripción | Polvo blanco, inodoro, insípido. |
| 00377 | Identificación | Responde al test. |
| 00534 | Solubilidad | Insoluble en agua, en ácido. |
| 00574 | Sustancias solubles en ácido | No > 0.5% |
| 00150 | Pérdida por secado | No > 0.5% |
| 00472 | Pérdida por ignición | No > de 0.5% |
| 00575 | Sustancias solubles en agua | No > de 0.25% |
| 00826 | Otro | Almacenamiento: mantener en envases bien cerrados. |

