



ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO

FACULTAD DE CIENCIAS

ESCUELA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

**“CALIFICACIÓN DE OPERACIÓN Y DESEMPEÑO (OQ Y PQ) DE LA
TABLETEADORA STOKES II DEL LABORATORIO TECNOLOGÍA
FARMACÉUTICA DE LA ESCUELA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA DE LA
ESPOCH MEDIANTE LA COMPRESIÓN DE UN PLACEBO”**

TESIS DE GRADO

PREVIA LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE

BIOQUÍMICO FARMACÉUTICO

PRESENTADO POR

KLÉBER GUSTAVO BARROS CAIZA

RIOBAMBA – ECUADOR

2012

DEDICATORIA

Dedico mi trabajo y mi esfuerzo a Dios....gracias por bendecirme, escucharme y apoyarme,

A mis papitos por ser todo en mi vida y darme todo el ánimo, amor y comprensión que necesite siempre para salir adelante no solo en los estudios sino en la vida como persona. Los amo y siempre los llevo en mi corazón.

A Mis hermanas Patricia y Lorena que siempre han estado junto a mí durante mis estudios brindándome no solo su apoyo sino también estaban pendientes de mis necesidades.

Y a toda mi familia por su voz de aliento a pesar de la distancia y porque siempre confiaron en mí.

A todos mis amigos que hicieron que mi transcurso por la universidad sea más agradable, todos los momentos que hemos vivido pues son inolvidables.

AGRADECIMIENTO

A Dios por ser mi guía y luz en el camino y darme una familia unida, luchadora e incondicional donde me enseñaron a luchar por cumplir mis metas y objetivos a pesar de las dificultades de la vida.

A mis padres Raúl y Narcisa que se sacrificaron por mí, brindándome la oportunidad de estudiar, que confiaron en mí y nunca se desanimaron dándome el ejemplo en el que yo me he guiado toda mi vida.

A la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, Facultad de Ciencias, Escuela de Bioquímica y Farmacia por sus enseñanzas a lo largo de nuestra carrera, por su apertura y apoyo a los estudiantes.

De manera muy especial quiero agradecer aquellas personas pilar fundamental en el desarrollo de este trabajo al BQF. Diego Vinueza Director de mi Tesis, al BQF. Víctor Guangasig por su valiosa colaboración y asesoramiento.

A mis amigos por su amistad y apoyo en todo momento.

ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO

FACULTAD DE CIENCIAS

ESCUELA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

El Tribunal de Tesis certifica que: El trabajo de investigación: “**CALIFICACIÓN DE OPERACIÓN Y DESEMPEÑO (OQ Y PQ) DE LA TABLETEADORA STOKES II DEL LABORATORIO TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA DE LA ESCUELA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA DE LA ESPOCH MEDIANTE LA COMPRESIÓN DE UN PLACEBO**”, de responsabilidad del señor egresado Kléber Gustavo Barros Caiza, ha sido prolijamente revisado por los Miembros del Tribunal de Tesis, quedando autorizada su presentación.

NOMBRE

FIRMA

FECHA

Dra. Yolanda Díaz
DECANA FAC. CIENCIAS

Dr. Luis Guevara
**DIRECTOR ESCUELA
BIOQUÍMICA Y FARMACIA**

BQF. Diego Vinuesa
DIRECTOR DE TESIS

BQF. Víctor Guangasig
MIEMBRO DEL TRIBUNAL

Tc. Carlos Rodríguez
**DIRECTOR CENTRO
DE DOCUMENTACIÓN**

NOTA DE TESIS ESCRITA -----

Yo, Kléber Gustavo Barros Caiza, soy responsable de las ideas, doctrinas y resultados expuestos en esta Tesis; y el patrimonio intelectual de la Tesis de Grado, pertenece a la ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO

KLÉBER GUSTAVO BARROS CAIZA

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

BPF	Buenas Prácticas de Fabricación
CV (%)	Coefficiente de variación en porcentaje
S	Desviación estándar
FDA	Food and Drug Administration (Administración de alimentos y drogas)
GMP	Good Manufacturing Practices (Buenas Prácticas de Manufactura)
g	Gramos
I.C.	Índice de Compresibilidad
I.H.	Índice de Hausner
IQ	Instalation Qualification (calificación de la instalación)
IPEC	International Pharmaceutical Excipients Council
kg	Kilogramo
kgf	Kilogramo fuerza
L	Litro
mg	Miligramos
mL	Mililitros
mm	Milímetros
OQ	Operational Qualification (calificación de la operación)
OMS	Organización Mundial de la Salud
PQ	Performance Qualification (calificación del desempeño)
PVP	Polivípirrolidona
USP	United States Pharmacopeia (Farmacopea de los Estados Unidos)

ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

ÍNDICE DE CUADROS

ÍNDICE DE GRÁFICOS

ÍNDICE DE FIGURAS

ÍNDICE DE ANEXOS

INTRODUCCIÓN

1.	MARCO TEÓRICO	1
1.1	Validación y calificación.....	1
1.1.1	Validación.....	1
1.1.2	Calificación.....	1
1.1.3	Validación en la industria farmacéutica.....	2
1.1.4	Calificación de equipos.....	4
1.1.4.1	Propósito.....	4
1.1.4.2	Calificación de instalación (IQ).....	5
1.1.4.3	Calificación de operación (OQ).....	6
1.1.4.4	Calificación de desempeño (PQ).....	7
1.1.4.5	Valoración del impacto.....	8
1.1.4.6	Documentación.....	8
1.2	Tableteadora.....	8
1.2.1	Partes fundamentales de una máquina tableteadora.....	9
1.2.2	Comprimidos.....	10
1.2.3	Clasificación de los comprimidos.....	11
1.2.4	Partes y propiedades de los comprimidos.....	11
1.3	Compresión.....	12
1.3.1	Compresión directa.....	12
1.3.2	Granulación seca.....	12
1.3.3	Granulación húmeda.....	13
1.4	Excipientes.....	13
1.4.1	Excipientes de compresión.....	14
1.4.2	Propiedades de los polvos para compresión.....	14
1.4.3	Fosfato dicálcico dihidratado.....	15
1.4.4	Celulosa microcristalina.....	15
1.4.5	Povidona.....	16
1.4.6	Estearato magnésico.....	17
1.5	Flujo y compresibilidad.....	17
1.5.1	Compresibilidad.....	17
1.5.2	Fluidez.....	19
1.5.3	Ángulo de reposo.....	21
1.5.4	Índice de compresibilidad o índice de hausner.....	22
1.5.5	Velocidad de deslizamiento.....	22
1.6	Parámetros de comprobación de calidad.....	23
1.6.1	Tamaño (diámetro y altura).....	23

1.6.2	Dureza.....	24
1.6.3	Variación de peso.....	24
1.6.4	Friabilidad.....	25
1.6.5	Desintegración.....	26
2.	PARTE EXPERIMENTAL.....	28
2.1	Lugar de investigación.....	28
2.2	Métodos.....	28
2.2.1	Obtención del placebo.....	28
2.2.1.1	Materiales.....	28
2.2.1.2	Método.....	29
2.2.2	Determinación parámetros reológicos.....	29
2.2.2.1	Angulo de reposo.....	30
2.2.2.1.1	Materiales.....	30
2.2.2.1.2	Método.....	30
2.2.2.2	Capacidad de flujo o tiempo de deslizamiento.....	31
2.2.2.2.1	Materiales.....	31
2.2.2.2.2	Método.....	31
2.2.2.3	Volumen aparente.....	32
2.2.2.3.1	Materiales.....	31
2.2.2.3.2	Método.....	32
2.2.3	Determinación de humedad del granulado.....	32
2.2.4	Obtención de comprimidos.....	33
2.2.4.1	Materiales.....	33
2.2.4.2	Método.....	33
2.2.5	Control de calidad de los comprimidos.....	33
2.2.5.1	Variación de peso.....	33
2.2.5.1.1	Materiales.....	33
2.2.5.1.2	Método.....	33
2.2.5.2	Dureza y espesor.....	34
2.2.5.2.1	Materiales.....	34
2.2.5.2.2	Método.....	34
2.2.5.3	Friabilidad.....	34
2.2.5.3.1	Materiales.....	34
2.2.5.3.2	Método.....	34
2.2.5.4	Desintegración.....	35
2.2.5.4.1	Materiales.....	35
2.2.5.4.2	Método.....	35
2.2.6	Calificación.....	35
2.2.6.1	Calificación de la Operación.....	35
2.2.6.2	Calificación de desempeño.....	36
2.2.6.2.1	Procedimiento.....	36
2.2.6.2.2	Análisis de comprimidos obtenidos.....	36
3.	RESULTADOS Y DISCUSIONES.....	37
3.1	Elaboración de la formula maestra del placebo.....	37
3.1.1	Estudios preliminares.....	37
3.1.2	Formula maestra.....	37

3.2	Resultados de parámetros reológicos.....	38
3.2.1	Ángulo de reposo y velocidad de deslizamiento.....	38
3.2.3	Índice de Compresibilidad (IC) e índice de Hausner (IH).....	39
3.3	Resultados de la humedad.	39
3.4	Resultados del control de calidad de los comprimidos realizados en la tableteadora Stokes II.....	40
3.4.1.	Espesor.....	40
3.4.2.	Dureza.....	41
3.4.3.	Variación de peso y comprobación de la hipótesis.....	42
3.4.3.1	Tratamiento estadístico para comprobación de la hipótesis.....	43
3.4.4.	Friabilidad.....	45
3.4.5.	Desintegración.....	45
4.	CONCLUSIONES.....	47
5.	RECOMENDACIONES.....	48
6.	RESUMEN.....	49
7.	BIBLIOGRAFÍA.....	51
8.	ANEXOS.....	55

ÍNDICE DE CUADROS

CUADRO No. 1	Resultado de la Elaboración de la formula maestra para la composición del placebo para comprimir en la tableteadora Stokes II de la Facultad de Ciencias de la ESPOCH.....	37
CUADRO No. 2	Resultado de la Determinación del ángulo de reposo del polvo antes del tableteado realizado en el laboratorio de Tecnología Farmacéutica de la ESPOCH.....	38
CUADRO No. 3	Especificaciones según Farmacopea Española para ángulo de reposo.....	38
CUADRO No. 4	Resultado de la determinación de humedad del granulado para los comprimidos realizado en el laboratorio de Farmacognosia de la ESPOCH.....	39
CUADRO No. 5	Resultado del análisis de espesor de los comprimidos de 600 mg realizado en el laboratorio de Tecnología Farmacéutica de la ESPOCH noviembre 2011.	40
CUADRO No. 6	Resultado de dureza de los de los comprimidos de 600 mg realizado en el laboratorio de Tecnología Farmacéutica de la ESPOCH noviembre 2011.....	41
CUADRO No. 7	Resultado de la variación de peso de los de los comprimidos de 600 mg realizado en el laboratorio de Tecnología Farmacéutica de la ESPOCH noviembre 2011.....	42
CUADRO No. 8	Resultado de tratamiento estadístico de los de los comprimidos de 600 mg para comprobación de la hipótesis.....	43
CUADRO No. 9	Resultado de friabilidad de los de los comprimidos de 600 mg realizado en el laboratorio de Tecnología Farmacéutica de la Universidad Central del Ecuador noviembre 2011.....	45
CUADRO No. 10	Resultado de desintegración de los de los comprimidos de 600 mg realizado en el laboratorio de Tecnología Farmacéutica de la ESPOCH noviembre 2011.....	45

ÍNDICE DE GRÁFICOS

GRÁFICO No. 1	Representación gráfica del proceso inicial y proceso final de tabletado en la tableteadora Stokes en el laboratorio de Tecnología Farmacéutica de la Facultad de Ciencias de la ESPOCH.....	43
---------------	---	----

ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA No. 1	Tableteadora.....	9
FIGURA No. 2	Friabilizador Roche	25
FIGURA No. 3	Equipo de desintegración.....	27
FIGURA No. 4	Cálculo del ángulo de reposo.....	30

ÍNDICE DE FOTOGRAFÍAS

FOTOGRAFÍA No. 1	Esquema de obtención del placebo	55
FOTOGRAFÍA No. 2	Compresión del placebo en la tableteadora Stokes.....	56
FOTOGRAFÍA No. 3	Control de calidad de comprimidos obtenidos durante la compresión en la tableteadora Stokes.....	57

ÍNDICE DE ANEXOS

ANEXO No. 1	Proceso de manufactura de elaboración del placebo.....	55
ANEXO No. 2	Tableteado de placebo en tableteadora Stokes II.....	56
ANEXO No. 3	Proceso de control de calidad de los comprimidos obtenidos.....	57
ANEXO No. 4	Protocolo de calificación (OQ y PQ) de tableteadora.....	58

INTRODUCCIÓN

La industria farmacéutica se encuentra en el sector de la industria química y es parte de la industria que se dedica al desarrollo de productos químicos con fines medicinales. Este tipo de industria dedica gran parte de su presupuesto a la investigación y al desarrollo de nuevos productos, que satisfagan la creciente demanda de más y mejores productos, como regulación legal se tiene la FDA, que permite al gobierno Federal tener una autoridad reguladora y para toma de acciones contra productos alimenticios, farmacéuticos o cosméticos que pudieran estar contaminados.

Esta ley de la FDA fue aprobada en 1938 por el Congreso de EEUU y la primera publicación de las Buenas Prácticas de Manufactura (GMP en inglés) fue en 1969. Las GMP son un conjunto de regulaciones federales que se aplican en todos los procesadores, distribuidores, y almacenes de medicamentos u otros. Son la base legal para determinar si las prácticas, condiciones y controles usados para procesar, manejar o almacenar productos son inocuos y si las condiciones en las instalaciones son sanitarias.

Las GMP son una expresión de las leyes que regulan la fabricación de productos farmacéuticos, uno de los fines de esta ley es garantizar que los productos que se fabrican sean de alta calidad y pureza, que puedan ser consumidos con seguridad y que además sean efectivos para las aplicaciones específicas de cada medicamento. Sin embargo muchas empresas han instituido los procedimientos estándar de operación (SOP) lo cual contribuye para un mejor cumplimiento de las GMP.

La vocación de la industria farmacéutica desde siempre ha sido producir medicamentos de calidad y con total garantía de seguridad. Con los años, se han ido desarrollando recomendaciones e incorporando requerimientos que han evolucionado hasta una reglamentación estricta. La industria farmacéutica disfruta de una imagen de calidad excelente. Al elaborar sus productos destinados a curar la enfermedad, salvar vidas o mejorar la calidad de vida, no puede haber el mínimo margen para el error. Sin embargo,

a pesar de los esfuerzos de control y fabricación, se exige una mejora continua y máximas garantías de la calidad. Y es en el avance para conseguir un total dominio de la calidad, cuando surge el concepto de validación. (25)

Hoy en día, todos los técnicos de la industria farmacéutica, incluidos los de distribución, marketing, desarrollo, garantía de calidad, producción, registros, están de acuerdo con el axioma de que "la calidad no se controla en un producto, la calidad se construye durante su fabricación". (23)

La FDA por ser de carácter legal al ejecutar las auditorías externas, puede inspeccionar, edificios, instalaciones, registros, equipos, etc.

La validación es una parte esencial de las Buenas Prácticas de Fabricación (BPF) esto es, un elemento del programa de Aseguramiento de Calidad asociado con un proceso o producto en particular. Prácticamente todas las regulaciones incluyen a la validación como un aspecto obligatorio. Además que la FDA dice que como parte de las GMP debe evaluar y documentar que las cualidades o características de los sistemas, equipos e instalaciones funcionen correctamente y que se obtienen los resultados esperados. El concepto de Calificación solo aplica para evaluaciones hechas a instalaciones, equipos y sistemas.

Las nuevas exigencias de la industria farmacéutica exigen una respuesta eficiente de los productores que permita evidenciar la consistencia de los productos por ella fabricado. Dentro de las Buenas Prácticas de Fabricación (BPF) la validación constituye uno de los principales requisitos de calidad a cumplir para garantizar la satisfacción del consumidor. Un sistema validado es un sistema estable capaz y robusto. Con la validación se logra el aseguramiento de la calidad, reducción de costo, aumento de productividad, cumplimiento de regulaciones y normas y optimización de proceso.

La OMS defiende a la validación como el acto documentado de probar que cualquier procedimiento, proceso, equipo, material, actividad o sistema conduce realmente a los resultados esperados.

En la planta piloto de Tecnología Farmacéutica de la Escuela de Bioquímica y Farmacia de la Facultad de Ciencias de la ESPOCH donde realizan prácticas los estudiantes de dicha escuela existen equipos que no hay registros de calificación que sugiere como requisito para cumplir con las GMP mediante la ejecución de pruebas, que determinan si el equipo en un proceso de fabricación posee los atributos requeridos para obtener un producto con una calidad.

La calificación de la tableteadora que participan en la manufactura de medicamentos, se realiza para asegurar que el equipo es adecuado para la labor que realiza, que su operación ocurren de acuerdo a los requisitos entregados por el fabricante y bajo condiciones de seguridad y, por último, que el desempeño del equipo es óptimo, es decir, los parámetros de funcionamiento de éste se mantienen durante el proceso productivo; por lo tanto cada lote de producto fabricado tendrá las mismas características.

Además que habiendo calificado el equipo será de utilidad para que futuros proyectos que lo utilicen tengan un documento que verifiquen que éste se encuentra calificado y cumple con los criterios mínimos necesarios para su operación satisfactoria.

CAPÍTULO I

1. MARCO TEÓRICO

1.1. VALIDACIÓN Y CALIFICACIÓN

Los términos "validación" y "calificación" son utilizados con frecuencia para expresar el mismo significado. El enfoque es que, la "validación" es una aplicación orientada y relacionada a un método o proceso de medición específico, mientras que la "calificación" está orientada y relacionada primariamente a la especificación operacional de instrumentos o equipos. (26)

1.1.1 VALIDACIÓN

La validación es un programa documentado que proporciona un alto grado de seguridad de que un proceso específico producirá consistentemente un producto que satisface las especificaciones y atributos de calidad predeterminados. (26)

1.1.2 CALIFICACIÓN

La calificación es la acción de comprobar y documentar que cualquier instalación, sistema y equipo está instalado apropiadamente, y/o funciona correctamente y conduce a los resultados esperados. La calificación es a menudo una parte (etapa inicial) de la validación, pero los pasos individuales de calificación por sí solos no constituyen el proceso de validación. (8)

1.1.3 VALIDACIÓN EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA

La validación es una parte esencial de las buenas prácticas de manufactura (GMP). Es, por lo tanto, un elemento del programa de garantía de calidad asociado con un producto o proceso en particular. Los principios básicos de garantía de calidad tienen como objetivo la producción de productos que se ajustan a su uso previsto.

Estos principios son los siguientes:

- La calidad, seguridad y eficacia, deben ser diseñadas e incorporadas en el producto.
- La calidad no puede ser inspeccionada o probada sólo en el producto.

Cada etapa crítica del proceso de fabricación debe estar validada. Otras etapas del proceso deben encontrarse bajo control para maximizar la probabilidad que el producto terminado sistemática y predeciblemente cumpla todas las especificaciones de calidad y diseño. (26)

Es a través del diseño y validación que un laboratorio puede establecer la confianza de que los productos fabricados, sistemáticamente cumplirán sus especificaciones. La documentación asociada con la validación, incluye:

- Procedimientos estándar de operación (SOP)
- Especificaciones
- Plan maestro de validación
- Protocolos e informes de calificación
- Protocolos e informes de validación

La calidad del medicamento se consigue en todos los pasos de su proceso de producción, desde su investigación hasta el último análisis sobre el producto final. (19)

Alcanzar un nivel de calidad de los medicamentos requiere garantizar que cada una de las etapas de la producción se realiza de forma adecuada y cumpliendo aquellos parámetros de calidad que se han establecido previamente. Y este máximo grado de seguridad tan sólo lo proporcionan los procesos de validación. No hay que olvidar que para obtener

medicamentos seguros y eficaces de forma continuada, es necesario que su calidad sea constante. Este objetivo sólo se alcanza cuando las especificaciones que se aplican están basadas en procedimientos validados y por lo tanto, permiten comparar resultados de lotes de reciente fabricación con aquellos que fueron utilizados para ensayos farmacológicos y toxicológicos. (6)

El concepto de validación, en concordancia con la fabricación de medicamentos, surgió hace 20 años. Fue cuando la FDA (Food and Drug Administration) revisó las normas relativas al control de la fabricación de los productos farmacéuticos. Estas normas son conocidas como las GMP (Good Manufacturing Practices) o cGMP (current Good Manufacturing Practices). En 1978, la palabra validación apareció por vez primera en algunas secciones de las GMP. Sin embargo, en el capítulo de definiciones, el término no aparecía. Más tarde en un documento interno de la FDA se definía validación de forma sencilla: un proceso de fabricación validado es uno que ha sido comprobado que hace lo se proponía o intentaba hacer. En los 20 años posteriores y hasta hoy se han añadido ideas que pudieron parecer subliminales o incluso novedosas pero de las cuales se deben destacar tres aspectos principales:

- Necesidad de documentar el proceso de validación, es decir disponer de todo por escrito.
- Necesidad de que provea un alto grado de seguridad de proceso, es decir la certeza de que el sistema trabajará correctamente.
- Necesidad de que el proceso producirá repetidamente productos aptos, es decir que cumplan las especificaciones. (8)

La idea de calificación o validación no es básicamente una idea nueva, sin embargo, siempre ha estado rodeada de confusión. Todos los expertos coinciden en que la validación no es un descubrimiento innovador, quizás lo único innovador sea la exigencia de formalizar y documentar todo lo que se venía haciendo hasta ahora, de una forma más sistematizada. El cumplimiento de la capacidad de calidad de los aparatos o

de su funcionamiento adecuado también fue comprobado en el pasado. Sin embargo, hoy, no sólo es comprobar o calibrar, también se deben aplicar pruebas de optimización, monitorización y verificación tanto a los equipos como a los procedimientos de producción y de control. Estas actividades estaban menos organizadas entonces y se hacían sin referirse a protocolos establecidos o prácticamente sin documentación. Éste es el elemento relativamente nuevo que trae la validación: la documentación. Debe quedar claro que el término validación como el de calificación se refiere al proceso formal y sistemático de establecer que el equipo es operativo y el procedimiento es adecuado para el proceso previsto. (19)

Las nuevas exigencias de la industria farmacéutica exigen una respuesta eficiente de los productores que permita evidenciar la consistencia de los productos por ella fabricados. Dentro de las Buenas Prácticas de Fabricación (BPF) la validación constituye uno de los principales requisitos de calidad a cumplir para garantizar la satisfacción del consumidor.

Un sistema validado es un sistema estable capaz y robusto. Con la validación se logra el aseguramiento de la calidad, reducción de costo, aumento de productividad, cumplimiento de regulaciones y normas y optimización de proceso. (8)

1.1.4 CALIFICACIÓN DE EQUIPOS

La calificación debe realizarse en equipos nuevos y existentes, que tengan impacto en la calidad del producto. El nivel de calificación, debe ser identificado utilizando técnicas de evaluación del impacto (cada 3 años). (9)

1.1.4.1 Propósito

Asegurar que el equipo cumpla con las especificaciones del fabricante, que cumplan con las operaciones previstas para realizar adecuadamente su función. (8)

1.1.4.2 Calificación de instalación (IQ)

La calificación de la instalación es la verificación documentada de que los equipos nuevos o modificados, cumplen con el diseño aprobado y con las recomendaciones del fabricante, base que se empleará para garantizar la calidad de los productos farmacéuticos, verificando el cumplimiento de especificaciones establecidas en los protocolos correspondientes. (24)

La calificación de instalación de los equipos nuevos o modificados deberá abarcar al menos los siguientes aspectos:

- Los equipos deberán contar con una identificación única, en base a los requerimientos de BPF.
- Se deberá describir y comprobar las especificaciones que el fabricante otorga mediante las placas de identificación de cada equipo.
- Se deberá evaluar la superficie ocupada dentro del área que los equipos se encuentren instalados, en base a sus propias dimensiones, con la finalidad de evitar riesgos a la calidad del producto así como a la integridad del operador.
- Se verificará el armado correcto de los equipos, en base a sus diagramas de instalación
- Los equipos deberán contar con la instalación de los servicios necesarios que aseguren su buen funcionamiento del equipo.
- Los equipos que por sus propias características requieren de un control en sus variables críticas de proceso y que a su vez afecten directamente a la calidad del producto, deberán contar con instrumentos calibrados. Los instrumentos que por su función en los equipos no afectan directamente a la calidad del producto deberán ser identificados como indicativos.

- Se deberá describir las partes que durante la operación de los equipos se encuentra en contacto con el producto, las cuales no deben ser reactivas con este.
- Los equipos deberán contar con un programa de mantenimiento preventivo, con la finalidad de que el equipo se mantenga el estado validado durante la vigencia de calificación.
- Los lubricantes utilizados en las partes de lubricación de los equipos y que puedan estar en contacto con el producto deberán ser al menos grado alimenticio. (24)

1.1.4.3 Calificación de operación (OQ)

Es la verificación documentada de que el equipo, instalado, modificado o de uso opera como está especificado y cumple con los requerimientos para los parámetros de control y rangos de operación.

El alcance de la calificación de operación de los equipos es el siguiente:

- Verificación de la operación del equipo y sistemas auxiliares

Para los equipos nuevos, es necesario incluir las pruebas de aceptación en sitio, lugar donde será instalado el equipo, las cuales consisten en repetir las actividades realizadas en, de acuerdo a lo establecido en el diseño y a los requerimientos de usuario.

Para el caso de equipos en uso, es necesario verificar el funcionamiento adecuado del equipo y sistemas auxiliares.

En los equipos modificados se analizará el alcance del cambio, y con ello se evaluará la magnitud de la calificación. Este cambio deberá documentarse de acuerdo al sistema de control de cambios autorizado y vigente.

Las pruebas operacionales en cualquiera de los casos anteriores incluyen: Rangos de operación, verificación del funcionamiento de válvulas de seguridad, verificación de

activación de alarmas, funcionamiento de sensores, funcionamiento del panel de control, funcionamiento de sistemas automatizados, funcionamiento de interruptores.

Se debe contar con la evidencia documentada que avale que el personal involucrado en la operación, limpieza y mantenimiento del equipo se encuentra capacitado para realizar las actividades encomendadas. (26)

1.1.4.4 Calificación de desempeño (PQ)

Verificación documentada de que el equipo, pueden rendir efectiva y reproduciblemente, basados en el método del proceso y las especificaciones del producto.

Las pruebas realizadas para cada uno de los equipos dependerá de la complejidad de cada uno de ellos. La calificación del desempeño, no aplicará en los equipos cuyas condiciones de operación son constantes y por lo tanto, no se cuente con variables a controlar, así como en equipos en los que su operación no afecta o altera las características predeterminadas del producto.

La calificación del Desempeño de los equipos debe abarcar los siguientes puntos:

- Verificación de las condiciones de operación del equipo

En base a estas condiciones y tomando en consideración el rango de operación del equipo, se planean pruebas las cuales arrojen resultados que permitan visualizar y analizar estadísticamente los resultados para demostrar que el rango de operación establecido para el equipo puede ser utilizado para la obtención de productos de calidad.

- Tratamiento estadístico

Los resultados deben ser analizados en base a los criterios de aceptación establecidos para el equipo.

Se debe emitir un resumen de las condiciones más relevantes de instalación, operación y desempeño del equipo verificadas durante la calificación, a los departamentos involucrados. Con la finalidad de mantener el estado validado de cada uno de los equipos, durante la vigencia de la calificación de instalación, operación y desempeño; se debe realizar una verificación del estado validado a los equipos que no han sufrido cambios en su instalación y operación. La frecuencia será establecida en protocolos aprobados.

Los equipos deben contar con una etiqueta de Equipo Calificado (Aprobado, rechazado o verificado) de acuerdo a los resultados obtenidos durante la ejecución de los protocolos.

La liberación del equipo para su uso en producción, se puede realizar una vez culminada y aprobada la etapa de operación. (24)

1.1.4.5 Valoración del impacto

Todos los equipos deben ser valorados para cualquier efecto potencial en la calidad del producto. (24)

1.1.4.6 Documentación

Todos los documentos que se generen durante la calificación, debe almacenarse en un lugar claramente definido, para asegurar la rápida recuperación y trazabilidad de la documentación a través de la vida de los equipos. (24)

1.2 TABLETEADORA

Las máquinas tableteadoras tienen la función de comprimir, darle forma y dureza, se clasifican en Máquinas a mano, de motor, simples de un solo punzón, simples de punzones múltiples y rotatorios. (11)



Figura No1 Tableteadora

1.2.1 PARTES FUNDAMENTALES DE UNA MÁQUINA TABLETEADORA

- Una platina donde se encuentra la matriz que dará la forma y tamaño a la tableta (la matriz es intercambiable).
- Un punzón inferior, cuya cara superior forma con las paredes de la matriz una cavidad que regula tamaño y peso.
- Un punzón superior, que penetra en la matriz y ejerce presión sobre el polvo, suficiente para formar el comprimido. Regula la dureza aumentando o disminuyendo la presión.
- Tolva de alimentación en la cual se coloca la sustancia o granulado a comprimir, está provista de un dispositivo que facilita el deslizamiento del polvo en la matriz.
- Dispositivos mecánicos, que dan movimiento que facilita el deslizamiento del polvo en la matriz.
- El punzón inferior desciende al máximo y el punzón superior asciende al máximo, la tolva avanza hasta situarse encima de la matriz y la llena con el polvo o granulado.

- Compresión: la tolva se retira hacia atrás, el punzón inferior conserva su posición y el punzón superior penetra en la matriz ejerciendo la presión necesaria para formar la tableta.
- El punzón superior asciende, el punzón inferior sube hasta situar su borde superior al nivel de la platina.
- La tolva avanza de modo que su borde libre choca con la tableta y la elimina. (11)

1.2.2 COMPRIMIDOS

La vía oral para administración de los medicamentos es el método más importante de administración de principios activos con el fin de lograr un efecto sistémico. Dentro de las formas farmacéuticas que son administradas oralmente, los comprimidos son las preferidas, debido a su mayor exactitud en la dosificación, menor volumen de administración, alta estabilidad, posibilidades de enmascarar sabores y olores desagradables, facilidad de transporte y almacenamiento.

Los comprimidos se les puede definir como preparados sólidos cuyas drogas han sido previamente reducidas a polvo y su elaboración se realiza industrialmente mediante compresión (de aquí su nombre) de las sustancias secas adicionados o no de excipientes y destinados a ser administrados fundamentalmente por vía oral. (11)

Las ventajas que ofrecen los comprimidos son numerosas:

- Pueden llevar una gran dosis de medicamento en un pequeño volumen.
- Permite enmascarar el sabor de los medicamentos.
- Precisión en la dosificación.
- El principio activo es más estable bajo esta forma que en solución.
- Bajo costo de fabricación industrial.
- Se puede administrar medicamentos insolubles en agua.
- Se puede recubrir fácilmente el principio activo para facilitar la administración o con un fin terapéutico local (recubrimiento entérico).

- Facilidad de administrar y mejor manejo durante los procesos de envase, empaque y embalaje.

Sin embargo, presentan algunas desventajas que deben ser señaladas, tales como:

- Algunos principios activos resulta sumamente difícil de comprimir, debido a su estructura cristalina, amorfa y baja densidad.
- Cuando los principios activos presentan un sabor u olor desagradable, será necesario cubrir el comprimido para su enmascaramiento. En tales casos las cápsulas pueden ser más ventajosas por ofrecer un proceso más simple y menos costoso. (11)

1.2.3 CLASIFICACIÓN DE LOS COMPRIMIDOS

Podemos clasificar los comprimidos de administración oral en tres grupos:

- Comprimidos no recubiertos
- Comprimidos recubiertos: con recubrimiento de azúcar (grageas) y cubierta pelicular
- Comprimidos especiales: como por ejemplo efervescentes, de disolución en la cavidad bucal (comprimidos bucales y sublinguales), con recubrimiento gastrorresistente o entérico, de capas múltiples, de liberación controlada (que puede ser sostenida, retardada o prolongada, lenta, rápida o acelerada, o pulsátil), masticables. (5)

1.2.4 PARTES Y PROPIEDADES DE LOS COMPRIMIDOS

La parte central y fundamental de un comprimido es el núcleo. Los comprimidos sin recubrimiento constan únicamente de núcleo. El principio de fabricación de los núcleos 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 prensa y compactarlo entre dos punzones. Es preciso que ese polvo o granulado reúna una serie de condiciones: por un lado, las partículas han de aglutinarse suficientemente para resistir golpes y manipulaciones tras la comprensión, y, a la vez, deben deslizarse sin resistencia por la máquina y no adherirse a los punzones ni a otras parte; por otro, los comprimidos tienen que disgregarse dentro del organismo para liberar el principio activo y disolverse en los líquidos biológicos para su absorción. (5)

Además, es muy importante que los comprimidos permanezcan estables física y químicamente durante un determinado período de exposición al aire y a la luz, así como a ciertas temperaturas y grados de humedad. Por último, la aceptabilidad de los comprimidos por el consumidor tiene igualmente una relevancia nada desdeñable. Ésta es, de hecho, una razón fundamental para el recubrimiento del núcleo con sustancias que, por ejemplo, oculten al paladar su sabor amargo. (5)

Por todos estos motivos, los principios activos requieren prácticamente siempre el acompañamiento de excipientes y un tratamiento especial, la granulación, para su transformación en comprimidos mediante la compresión. (7)

1.3 COMPRESIÓN

La compresión tiene por objeto dar forma estable a sustancias polvorosas o previamente granuladas y es un fenómeno de contacto que se consigue aproximando fuertemente las partículas para la fuerza de atracción molecular. (23)

Hay tres métodos:

- Compresión directa.
- Granulación seca.
- Granulación húmeda.

1.3.1 COMPRESIÓN DIRECTA

Consiste en comprimir directamente el principio activo sólo o mezclado con alguna sustancia inocua que permita la fluidez y aumente la cohesividad, manteniendo la forma de la tableta. (23)

1.3.2 GRANULACIÓN SECA

También llamada granulación por “aglomeración “, o “precompresión “, también se le denomina como “doble compresión “. Consiste en comprimir previa de polvos

(generalmente secos para formar el aglomerado – lingotes o briquetas), que al tritularlo dará el granulado para la compresión final. Este método se usa:

- Para sustancias sensibles a la humedad.
- Para sustancias sensibles a calor.
- Para mejorar el tiempo de desintegración.
- Para mejorar la solubilidad cuando se trata de sustancias químicas anhidras solubles que tienden a endurecerse si se humedecen. (23)

1.3.3 GRANULACIÓN HÚMEDA

Este método consiste en humedecer la mezcla por granular. Se efectúa con sustancias estables al calor y la humedad. Se puede utilizar agua o solvente no acuoso dependiendo de la sustancia. (11)

Un granulado ideal debe ser homogéneo en el tamaño y contener de un 10 – 15 por ciento de finos (polvo), que son necesarios para llenar los espacios entre los gránulos, mayor cantidad causa variación de peso y laminación de las tabletas.

Los lubricantes o excipientes de compresión, son así llamados por su acción lubricante, antiadherente y deslizante. (11)

1.4 EXCIPIENTES

La industria de los excipientes ha sido hasta la fecha una extensión de la de los excipientes para la industria alimentaria, lo que ha permitido mantener un buen perfil de seguridad. El incremento de las presiones reguladoras en lo que se refiere a pureza, seguridad y estandarización de los excipientes catalizó la creación de un organismo internacional, el International Pharmaceutical Excipients Council, (IPEC) consejo con representación de Estados Unidos, Europa y Japón. (1)

El IPEC define “excipiente” como: “sustancias, aparte de los principios activos, adecuadamente evaluadas en su seguridad e incluidas en un sistema de administración de fármacos, ya sea para ayudar en su procesado, elaboración, protección, soporte, mejora de la estabilidad, biodisponibilidad, aceptación por parte del paciente, ayudar en la

identificación del producto, o realizar cualquier otra cualidad de la seguridad y de la eficacia del conjunto durante el almacenamiento o uso de las formas farmacéuticas. De esta definición se deduce que el excipiente no es una sustancia inerte, debido a la influencia del mismo en aspectos biofarmacéuticos y tecnológicos de la forma farmacéutica que los incorpora. (15)

1.4.1 EXCIPIENTES DE COMPRESIÓN

En general los excipientes para compresión tienen que ser:

- Física y químicamente estables cuando entran en contacto con humedad, aire o calor.
- Químicamente inertes; no deben acelerar la degradación de principios activos u otros excipientes.
- Compatibles con los componentes del envase.
- Mundialmente disponibles, y preferiblemente, por más de un proveedor.

1.4.2 PROPIEDADES DE LOS POLVOS PARA COMPRESIÓN

- Elevada fluidez
- Elevada compresibilidad
- Fisiológicamente inerte
- Compatibilidad con todo tipo de principios activos
- No sufrir cambios químicos ni físicos con el tiempo y ser estables en presencia de humedad, aire o calor.
- Elevado potencial de dilución
- Incoloros e insípidos
- Aceptar los colorantes de forma uniforme
- Coste relativamente bajo
- Buen gusto
- No interferir con la biodisponibilidad de los principios activos
- Distribución del tamaño de partícula similar al de la mayoría de los principios activos.
- Capacidad de recompresión, sin pérdida de fluidez o de compresibilidad.

- Buen perfil presión-dureza. (7)

1.4.3 FOSFATO DICÁLCICO DIHIDRATADO

El fosfato dicálcico dihidratado ($\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$). Es la sal inorgánica más utilizada como diluyente. Su síntesis tiene lugar a través de un procedimiento complejo a partir de ácido fosfórico e hidróxido sódico.

El fosfato dicálcico dihidratado se utiliza como excipiente y como fuente de calcio en suplementos nutricionales. Su uso como excipiente se debe a sus propiedades de compactación así como a las buenas propiedades de flujo.

El fosfato dicálcico dihidratado no es higroscópico, incluso en presencia de humedad relativa superior al 80%. Es estable a temperatura ambiente, aunque pierde cantidades pequeñas de humedad cuando se expone a temperaturas elevadas (40-60)°C.

Durante la compresión experimenta una considerable fragmentación con formación de superficies lisas. Comprimidos fabricados con este excipiente mayoritario, en ausencia de lubricante, presentan dificultades en la eyección a nivel de matriz. (10)

1.4.4 CELULOSA MICROCRISTALINA

Avicel PH 101 es una celulosa microcristalina que se obtiene a partir de la celulosa despolimerizada de alta pureza microbiológica y química, de peso molecular alrededor de 36000. Su fórmula empírica es $(\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_5)_n$, donde $n > 220$:

La celulosa microcristalina es uno de los diluyentes-aglutinantes más utilizados. Presenta excelentes propiedades como tal, y puede actuar también como a disgregante y aglutinante. De los diferentes excipientes de compresión directa existentes, la celulosa microcristalina es uno de los que presenta mejor compresibilidad, debido a las características de las partículas microcristalinas que durante la compresión se disponen en capas horizontales unidas por puentes de hidrogeno que se establecen entre moléculas

adyacentes y confieren una elevada cohesividad y resistencia a la rotura del comprimido resultante. Presenta asimismo un elevado potencial de dilución debido a su baja densidad. Fisiológicamente es inerte, estable y compatible con la mayoría de excipientes y principios activos.

Se puede utilizar como diluyente en comprimidos y capsulas, también en procesos de compresión vía húmeda o directa. Otras aplicaciones son como lubricante y disgregante en formulación de comprimidos. (16)

1.4.5 POVIDONA

El primer producto de polimerización de la N-vinilpirrolidona fue la polivinilpirrolidona soluble, patentada en 1939.

La USP describe la povidona como un polímero sintético que consiste esencialmente de grupos lineales de 1-vinil-2-pirrolidona, el grado de polimerización del radical libre en agua o isopropanol conlleva polímeros de pesos moleculares variados. (17)

La povidona se usa en una gran variedad de formulaciones farmacéuticas, y en su mayoría en formas de dosificación sólidas. En formulación de comprimidos se emplean como aglutinante líquido (soluciones acuosas, a concentraciones del 2-6%) en procesos de granulación húmeda, si bien también puede adicionarse a mezclas de polvos en forma seca y granularse por adición de agua, alcohol e isopropanol. La povidona además se utiliza como disgregante y para favorecer la disolución de principios activos poco solubles.

Kollidon 30 se presenta como un polvo fino de color blanco a blanco-cremoso, inodoro o casi inodoro e higroscópico. (17)

1.4.6 ESTEARATO DE MAGNESIO

El estearato magnésico es un compuesto de magnesio mezclado con ácidos orgánicos sólidos obtenidos de grasas. Su fórmula empírica es $C_{36}H_{70}MgO_4 + C_{32}H_{62}MgO_4$.

El estearato magnésico es un polvo muy fino blanco, untuoso al tacto, con ligero olor ceroso.

Es prácticamente insoluble en etanol (95%), éter y agua, ligeramente soluble en benceno caliente o etanol caliente (95%).

El estearato magnésico es incompatible con ácidos fuertes, bases fuertes y sales de hierro. No se debe mezclar con materiales fuertemente oxidantes.

Se utiliza principalmente como lubricante en capsulas y comprimidos entre las concentraciones de 0,25 y 2,0 %. También puede utilizarse en cosmética y en productos alimentarios.

El estearato de magnesio es hidrófobo y su presencia excesiva puede retardar la disolución de los fármacos sólidos y disminuir la dureza de los comprimidos o aumentar la friabilidad. El tiempo de mezclado ha de controlarse ya que también puede provocar aumento de variabilidad del proceso y disminución en la velocidad de disolución. (4)

1.5 FLUJO Y COMPRESIBILIDAD

1.5.1 COMPRESIBILIDAD

La compresibilidad de una partícula se define como la capacidad de un material en polvo para compactarse de forma permanente constituyendo un comprimido de dureza especificada.

El proceso de la compresión se puede definir como aquel por el cual un material en forma de polvo o granulado, da lugar, mediante compactación y consolidación, a una forma robusta y sólida denominada comprimido. Consiste en que un determinado

volumen situado en la cavidad de una matriz se comprime entre dos punzones (superior e inferior) con objeto de consolidar el material, que se expulsa de la matriz en forma de compacto o comprimido.

Desde otro punto de vista, la compresión se puede definir como la transformación de la energía desarrollada por la máquina de comprimir en energía acumulada en el comprimido. Esta provoca y mantiene unas fuerzas de unión entre las diferentes partículas que confieren a los comprimidos unas características específicas. (2)

Cuando un polvo o granulado se comprime, el proceso de compactación puede dividirse en las siguientes etapas:

- **Reordenación.** Las partículas se mueven en el interior de la cavidad de la matriz de forma a ocupar los espacios vacíos que existen entre partículas. Las partículas fluyen unas con respecto a las otras; las más finas penetran en los huecos presentes en la superficie de las partículas de mayor tamaño, con lo que se incrementa la densidad aparente del polvo. Las partículas esféricas experimentan menos reordenación que las partículas de superficie más rugosa y formas más irregulares. (3)

-**Deformación.** Cuando se aplica un determinado valor de fuerza sobre el polvo y las partículas ya no pueden reordenarse, el material empieza a deformarse elásticamente (cambia de forma). En esta etapa, cualquier cambio en la forma causado por la aplicación de una fuerza es completamente reversible, y el material volverá a su forma original si desaparece la fuerza aplicada. (3)

-**Compactación.** Cuando se excede el límite elástico del material, éste se deforma, bien de forma plástica o por fragmentación. Pueden darse cualquiera de los dos mecanismos en función de las características intrínsecas del material, de la velocidad de compactación, de la presión de compactación y del tamaño de partícula. La deformación plástica ayudará a la unión interparticular porque incrementa el área de contacto entre partículas; por su parte, la fragmentación produce la aparición de nuevas superficies de contacto que también favorecen una fuerte unión. (3)

-Relajación. Una vez la fuerza de compresión desaparece (durante la retirada del punzón y la eyección del compacto de la cavidad de la matriz), el comprimido puede experimentar fenómenos de relajación. Si las fuerzas elásticas superan la resistencia a la tensión, no se logra la integridad del comprimido.

Durante el proceso de compresión de un polvo o granulado, se desarrollan un conjunto de fuerzas, que provocan la aparición de otras que, a su vez permiten la unión entre las diferentes partículas que integran el comprimido. (3)

1.5.2 FLUIDEZ

Los diluyentes utilizados en compresión directa deben fluir libremente, ya que una adecuada velocidad de flujo resulta crucial en el proceso de fabricación de formas farmacéuticas sólidas unidas a fin de poder garantizar la uniformidad de dosis de las diferentes unidades.

La predicción de las características del flujo de los polvos durante la elaboración de comprimidos es especialmente importante, lo que implica conocer el comportamiento de flujo en términos de:

- Como se desliza el material en una superficie de contacto como la pared de la tolva o en la mezcla.
- Como se comporta el polvo cuando se almacena
- Como varía la densidad aparente bajo compactación.

Una definición simple de fluidez de un polvo es la aptitud de éste para fluir. Su vital importancia en la producción de formas farmacéuticas está bien documentada en la literatura, si bien es una propiedad difícil de cuantificar. (22)

Por esta definición, la fluidez se entiende a veces como una característica unidimensional del polvo, a través de la cual los polvos se pueden clasificar en una escala móvil que va desde “flujo libre” hasta “no flujo”.

De hecho la fluidez no es una propiedad inherente de todos los materiales, sino que es el resultado de la combinación de las propiedades físicas del material que afectan al flujo y a los equipos utilizados para manipular, almacenar o procesar el material; es decir, el material puede presentar un buen flujo en una tolva pero tener un flujo inadecuado en otra.

Una definición más exacta de fluidez de un polvo: la habilidad del polvo para fluir de una manera deseada en una pieza específica del equipo, con esta definición, el término flujo libre deja de tener sentido a menos que se especifique el material específico utilizado.

Los datos experimentales de propiedades de flujo hacen referencia estrictamente al polvo. Los términos “flujo del polvo” y “propiedades del flujo del polvo” no deberían usarse indistintamente.

El flujo del polvo es una observación y debería referirse a cómo fluiría (o ha fluido) a partir de una determinada pieza del equipo (tolva, etc), en cambio las propiedades de flujo de un polvo deberían referirse a los resultados que se obtienen de los test experimentales diseñados a tal objeto.

A fin de garantizar un rápido y homogéneo llenado de las matrices, y en consecuencia una homogeneidad de dosis, las máquinas de comprimir rotatorias de alta velocidad utilizadas actualmente requieren unas adecuadas características de flujo de los materiales que procesan.

Los factores que influyen en el flujo son múltiples -densidad, porosidad, estructura atómica, forma, tamaño de la partícula y distribución granulométrica, humedad, composición química, energía en la superficie entre otros factores.

En respuesta a esta complejidad, se han desarrollado diferentes métodos para determinar las propiedades de flujo de un polvo, aunque actualmente no existe ningún modelo matemático universal para predecir el comportamiento del flujo del polvo en cada

situación (en la mezcla, durante el proceso de compresión, durante el almacenamiento, entre otros).

En general, un método para determinar las propiedades de flujo de un polvo debe ser práctico, reproducible, sensible y capaz de proporcionar los resultados pertinentes.

Asimismo, es importante destacar que es necesario más de un método para caracterizar de forma eficaz las diferentes propiedades relacionadas con el flujo de los polvos, siendo una buena estrategia la de utilizar un conjunto de métodos estandarizados para caracterizar las diferentes aspectos de la reología del producto, en función de las necesidades de la aplicación farmacéutica concreta en cada caso. (22)

1.5.3 ÁNGULO DE REPOSO.

Se utiliza en diversas ramas de la ciencia para caracterizar las propiedades de flujo de los sólidos.

La determinación del ángulo de reposo de un polvo nos da una idea de la cohesión del mismo y por tanto, indirectamente, de sus propiedades de flujo.

Se define como el ángulo sólido constante que forma, respecto a una base horizontal, una pila de polvo de forma cónica que se obtiene por diversos métodos. El cono formado pone de manifiesto la oposición entre la fuerza de gravedad y las fuerzas interparticulares de la materia objeto de ensayo.

Existen diferentes métodos para determinar el ángulo de reposo, de manera que las medidas del mismo dependen del método empleado. A pesar de ello, el ángulo de reposo continúa utilizándose en la industria farmacéutica. (22)

1.5.4 ÍNDICE DE COMPRESIBILIDAD O ÍNDICE DE HAUSNER

El índice de compresibilidad o de su homólogo índice de Hausner, es un método simple y rápido para predecir las propiedades de flujo de un polvo. Se propuso su utilización como una medida indirecta de la densidad aparente, forma y tamaño, área de superficie, contenido en humedad, y cohesividad de los materiales ya que todos estos parámetros pueden influenciar el índice de compresibilidad observado.

Aunque existen variantes, la base del método utilizada para determinar ambos índices consiste en medir el volumen aparente no sedimentado V_0 (volumen inicial), hasta un V_f (volumen final) obtenido al provocar la sedimentación del polvo hasta la obtención de un volumen constante. (22)

El índice de compresibilidad y el índice de Hausner se definen con las siguientes expresiones:

$$\text{índice de compresibilidad} = \frac{V_0 - V_f}{V_0} \times 100$$
$$\text{índice de Hausner} = \frac{V_0}{V_f}$$

1.5.5 VELOCIDAD DE DESLIZAMIENTO

Es un ensayo destinado a determinar, en condiciones previamente definidas, la capacidad de los sólidos divididos (polvos, granulados) a deslizarse verticalmente.

La velocidad de deslizamiento de un material depende de numerosos factores, algunos relacionados con las partículas y otros al procedimiento utilizado.

La velocidad de deslizamiento a través de un orificio normalmente se expresa en términos de masa deslizada por unidad de tiempo a partir de un determinado tipo de recipiente (botella cilíndrica, embudo, tolva).

Existen diversos factores que pueden influir en las determinaciones como son el diámetro y la forma del orificio, la naturaleza del material del recipiente (metálico, vidrio, plástico, etc).

De particular importancia es la utilidad de monitorizar el flujo de forma continua, ya que se han observado flujos pulsátiles incluso en materiales de flujo libre. (22)

1.6 PARÁMETROS DE COMPROBACIÓN DE CALIDAD

1.6.1 TAMAÑO (DIÁMETRO Y ALTURA)

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. Variaciones pequeñas de la altura o el diámetro no deben notarse a simple vista. Variaciones altas pueden producir dificultades al empacar las unidades tanto en el blisteado como en el llenado de recipientes de dosis múltiples. Si se mantiene la presión de la tableteadora constante, el grosor cambiará según las variaciones durante el llenado de matrices reflejándose en el peso del comprimido. Los factores que influyen 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 de granulación incluyendo la densidad, el tamaño de partícula y distribución del tamaño de partícula.

Indirectamente se controla el grosor, controlando las materias primas, condiciones de operación de la máquina, y las propiedades fundamentales del granulado. El grosor de la corona de tabletas individuales se puede medir con un micrómetro.

A veces el grosor de las tabletas se utiliza para medir las densidades bajo presiones estándar. Si se modifica una formulación haciendo más densa la tableta a cierta presión, provocará que estas tengan mayor fuerza mecánica y resistencia a la atrición, lo que conduce a que los tiempos de desintegración y de disolución se prolonguen. (25)

1.6.2 DUREZA

Es la fuerza de tensión que se aplica diametralmente a la tableta hasta fracturarla. Una tableta requiere una cierta cantidad de dureza (fuerza de rompimiento diametral) 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. (11)

1.6.3 VARIACIÓN DE PESO

La prueba de variación de peso de comprimidos está relacionada con la uniformidad de dosis del fármaco. La variación de peso se debe a problemas de granulación y problemas mecánicos. El peso de las tabletas se determina por la geometría de la matriz y los punzones, además de la capacidad de flujo del granulado que puede causar llenados intermitentes de las matrices. 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. Pequeñas diferencias en la longitud del punzón, y suciedad interior puede causar también variación de peso. Otras causas de la variación de peso son:

- Tamaño y forma irregular del granulado
- Exceso de finos
- Humedad excesiva
- Exceso de velocidad de compresión
- Punzón inferior flojo. (25)

Como el peso se relaciona con las dimensiones de las tabletas, y como las tabletas contienen una cantidad de fármaco con respecto a la fórmula maestra, se puede chequear la cantidad de fármaco verificando durante el proceso el peso de un número establecido de tabletas en forma individual (las utilizadas para el ensayo), hallando la media y comparando los pesos individuales con esta. No más de 2 tabletas deben quedar por fuera del límite de %, y ninguna tableta debe diferir en más del doble del límite de porcentaje. La variación de peso puede deberse a la falta de uniformidad de los gránulos ya que el llenado siempre es volumétrico. (12)

1.6.4 FRIABILIDAD

Se relaciona con la capacidad de las tabletas para resistir los golpes y abrasión sin que se desmorone durante el proceso de manufactura, empaque, transporte y uso por parte del paciente.



Figura 2. Friabilizador Roche.

Para este análisis se acostumbran a utilizar dos equipos, el Erweka TAP y el Friabilizador Roche. El primero consiste de un disco con una serie de obstáculos en su borde interno en los cuales se colocan las tabletas haciéndolas chocar y friccionar simultáneamente. Este equipo actualmente es poco utilizado.

El segundo es el equipo Roche, existen equipos con doble compartimento para correr dos muestras simultáneas.

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 utilizando una cámara plástica de 6 pulgadas de radio que gira a 25 rpm por 4 a minutos (100 veces). Si al final de la prueba queda alguna tableta partida, resquebrajada la prueba no se cumple. Si inicialmente se obtiene una friabilidad mayor de 1%, se debe repetir la prueba dos veces más y el promedio de las tres pruebas no debe exceder el 1.0. En general las tabletas que pierden entre 0.0 a 1.0% del peso se consideran aceptables. Algunas tabletas masticables y las efervescentes pueden tener una mayor friabilidad. Si en el resultado hay una tableta despicada aunque el peso del polvo sea pequeño se deben descartar las tabletas. La alta friabilidad puede deberse al desgaste de los punzones. Un bajo porcentaje de humedad ayuda como aglutinante (2-4%), humedades muy bajas (<1%) producirán tabletas más friables%. (12)

1.6.5 DESINTEGRACIÓN

La desintegración es el estado en que cualquier residuo de la unidad, excepto los fragmentos de recubrimiento insoluble o cápsulas permanece en la malla del equipo como una masa suave. La desintegración sirve al fabricante como guía en la preparación de de una fórmula óptima y en las pruebas de control de proceso para asegurar la uniformidad de lote a lote. Si se desintegra una tableta no quiere decir que el fármaco se vaya a disolver.

El equipo de desintegración según la USP 26 se compone de 6 tubos de 3 pulgadas de largo abierto en la parte superior sostenidos por un tamiz # 10 (1700 μ m) o 8 (2000 μ m). En cada cilindro se coloca una tableta y la canasta se sumerge en un beaker de 1L con agua, fluido gástrico o fluido intestinal simulado a $37\pm 2^{\circ}\text{C}$. Durante el movimiento de vaivén (30 veces/minuto) la canasta debe quedar entre 2.5 cm de la superficie y 2.5 cm del fondo del beaker. Los discos se utilizan para evitar que las tabletas floten. (12)



Figura 3. Equipo de desintegración.

Especificaciones no mayor a 30 minutos.

En la desintegración de los fármacos depende del diluyente utilizado, el tipo y cantidad de aglutinante y de desintegrante, cantidad de lubricante, la presión de compactación y el método de incorporación. (25).

CAPITULO II

2. PARTE EXPERIMENTAL

2.1 LUGAR DE INVESTIGACIÓN

El presente trabajo se llevó a cabo en los laboratorios de Tecnología Farmacéutica, Análisis de Medicamentos, de la Facultad de Ciencias de la ESPOCH y en la Planta Piloto Farmacéutica de la Universidad Central del Ecuador.

2.2 MÉTODOS

2.2.1 OBTENCIÓN DEL PLACEBO

Se escoge el método de granulación húmeda para su obtención.

2.2.1.1 Materiales

- Balanza Shimadzu (d=0,01g)
- Tamiz número 12 y 16
- Recipientes de plástico
- Fundas plásticas
- Vasos de precipitación
- Varilla de agitación
- Papel Kreps
- Estufa
- Reverbero

2.2.1.2 Método

- Tamizado de los diluyentes a través de un tamiz de malla número 20.

- Mezcla física manual de los dos diluyentes, celulosa microcristalina y fosfato dicálcico, durante 10 minutos.

- Preparación de la solución aglutinante en un vaso de precipitación constituida por agua destilada y povidona.

- Adición de la solución aglutinante a la mezcla de los diluyentes.

- Amasado hasta la obtención de un punto escarcha.

- Tamizado del granulado húmedo a través de una malla número 12.

- Secado de la mezcla granulada en estufa a 40 °C durante 24 h

- Tamizado de la mezcla granulada y seca en malla número 16.

- Finalmente se obtiene el granulado que será objeto de estudio y se conserva en envases de plástico con cierre hermético en condiciones óptimas para su conservación.

2.2.2 DETERMINACIÓN PARÁMETROS REOLÓGICOS

La evaluación de las características mecánicas, así como el comportamiento de los polvos, es de gran importancia en la industria farmacéutica, ya que este estado es crítico para determinar su comportamiento durante la elaboración de comprimidos y en la forma de administración.

La determinación de las características del flujo de los sólidos pulverizados es de especial trascendencia para el formulador dado que se requiere una estricta regularidad del flujo

del polvo que se desea someter a compresión, ya que esta condiciona que el llenado de la matriz sea uniforme, y en consecuencia que también lo sea si como la dosificación y el peso final de los comprimidos. (14)

2.2.2.1 Ángulo de reposo

Se determina el ángulo formado por el cono que se obtiene con el material objeto de estudio, cuando este cae sobre una superficie plana desde un embudo de dimensiones estandarizadas.

2.2.2.1.1 Materiales

- Embudo de 9,5 cm de altura de copa, 7,2 cm de diámetro de la boca superior y 1,8 cm de diámetro de la boca inferior, con un soporte a 20 cm de la superficie de la mesa, centrado sobre una hoja de papel milimetrado en el cual se han marcado dos líneas perpendiculares que se cruzan en el centro.
- pie de rey

2.2.2.1.2 Método

A nivel operativo, se tapa la boca estrecha del embudo y se llena con la mezcla hasta enrasar, a continuación se destapa la boca inferior. Cuando todo el contenido se ha vaciado, el polvo forma un cono, y con un pie de rey se pueden medir cuatro radios de su base y calcular el valor medio (r). También se mide la altura del cono (h), y finalmente se calcula la tangente del ángulo de la base del cono mediante la fórmula siguiente:

$$\operatorname{tg}\alpha = h / r$$

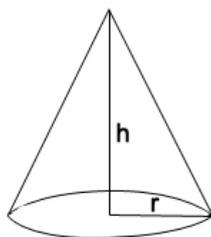


FIGURA No 4 Cálculo del ángulo de reposo

2.2.2.2 Capacidad de flujo o tiempo de deslizamiento

Tiene por objetivo determinar la capacidad de solidos divididos para fluir verticalmente, bajo condiciones definidas. (14)

2.2.2.2.1 Materiales

- Embudo de cotas definidas.
- Balanza
- Cronómetro

2.2.2.2.2 Método

Se introducen $100 \pm 0,5$ g de la muestra sometida a examen, sin compactar en el embudo seco, cuyo orificio inferior ha sido bloqueado por un medio adecuado. Se destapa el embudo por la parte inferior y se mide el tiempo necesario para que toda la muestra salga por el embudo.

2.2.2.3 Volumen aparente

El ensayo de volumen aparente tiene como objetivo determinar, bajo condiciones definidas, los volúmenes aparentes antes y después de sedimentar, la capacidad de sedimentación y las densidades aparentes de solidos divididos.

2.2.2.3.1 Materiales

- Balanza
- Probeta graduada, de 250 mL.

2.2.2.3.2 Método

Se introducen en la probeta seca 100,0 g de la sustancia sometida a examen, sin compactar. Se lee el volumen aparente sin sedimentar (V_0), con una aproximación de un mililitro. Se efectúan 10, 500, y 1250 golpes y se lee los correspondientes volúmenes V_{10} , V_{500} , V_{1250} con una aproximación de un mililitro. Si la diferencia entre V_{500} y V_{1250} es mayor que 2 mL, se efectúan otros 1250 golpes. (13)

Con los datos obtenidos en la aplicación del ensayo del volumen aparente se calcula el índice de compresibilidad y el índice de Hausner.

Índice de compresibilidad (IC)

$$IC = \frac{V_0 - V_f}{V_0} \times 100$$

Índice de Hausner (IH)

$$IH = \frac{V_0}{V_f}$$

2.2.3 DETERMINACIÓN DE HUMEDAD DEL GRANULADO

De la muestra de ensayo pesar 1 g \pm 0.5 mg y se transfiere a un pesa filtro previamente tarado y secado a 45°C durante 4 horas. El pesa filtro se pone en un desecador donde se deja enfriar hasta temperatura ambiente y se pesa, se calcula con la siguiente formula:

$$\%H = \frac{M_H - M_S}{M_H} \times 100$$

%H = Porcentaje de humedad.

M_H = Muestra húmeda (g).

M_S = Muestra seca (g)

100 = Factor matemático para los cálculos. (22)

2.2.4 OBTENCIÓN DE COMPRIMIDOS

2.2.4.1 Materiales

- Maquina de comprimir Stokes.

2.2.4.2 Método

La tableteadora de comprimir que se utiliza en el presente estudio, se calibra a una presión y volumen de llenado adecuado para la obtención de comprimidos con dureza que oscila entre 6 – 9 Kgf y pesos medios de 600 mg y posterior tratamiento de los datos.

2.2.5 CONTROL DE CALIDAD DE LOS COMPRIMIDOS

2.2.5.1 Variación de peso

2.2.5.1.1 Materiales

Balanza analítica.

2.2.5.1.2 Método

Tomar 20 comprimidos al azar de la muestra a analizar: 18 comprimidos deben estar dentro del peso promedio y el peso de los dos comprimidos restantes puede estar dentro del doble del % de variación de peso. (12)

2.2.5.2 Dureza y espesor

2.2.5.2.1 Materiales

Durómetro Pharma test

2.2.5.2.2 Método

Tomar 20 comprimidos al azar de la muestra a analizar, y reportar el valor promedio en kilogramo-fuerza, el espesor en mm seguido de un paréntesis con el nombre del equipo ya que no son unidades reales, sino arbitrarias para cada equipo. (12)

2.2.5.3 Friabilidad

2.2.5.3.1 Materiales

- Friabilómetro Erweka
- Balanza

2.2.5.3.2 Método

- Tomar 10 comprimidos de la muestra analizar.
- Pesar exactamente los 10 comprimidos (peso inicial P1).
- Colocar los 10 comprimidos en el equipo y accionar el tiempo (4 minutos) a 25 r.p.m., controlar al finalizar 100 revoluciones.
- Al finalizar la operación, tomar los 10 comprimidos y eliminar cuidadosamente el polvo.
- Pesar los 10 comprimidos (peso final Pf), calcular el porcentaje de peso perdido. (11)

2.2.5.4 Desintegración

2.2.5.4.1 Materiales

- Desintegrador QC-21
- Agua destilada
- Vasos de precipitación de 1000 mL.
- Termómetro

2.2.5.4.2 Método

- Llenar el recipiente del baño maría el equipo con agua.
- Llenar los dos vasos de precipitación de 1000 mL con agua destilada y calentar encendiendo el baño hasta una temperatura de $37^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$.
- Colocar un comprimido en cada cestillo y colocar el disco plástico en la parte superior.
- Verificar la temperatura deseada usando un termómetro.
- Introducir los cestillos con las muestras y accionar el equipo.
- Con un cronómetro controlar el tiempo de desintegración, hasta que se haya producido el fenómeno de cada una de las muestras a analizarse. (16)

2.2.6 CALIFICACIÓN

2.2.6.1 Calificación de la Operación

- Realizar los requisitos de calibración.
- Utilice el equipo a una velocidad baja, media y alta para verificar el control operativo.
- Asegúrese de que todos los interruptores y botones están funcionando correctamente.
- Ejecutar un lote a escala piloto en la prensa de tabletas.
- Ausencia de adhesión de las granulaciones en el sistema de alimentación. (9)

2.2.6.2 Calificación de desempeño

Evaluación de las capacidades de compresión de la tableteadora y las características de la tableta

2.2.6.2.1 Procedimiento

Determinar las capacidades de compresión y las características de la tableta, es decir, el contenido de espesor, dureza, friabilidad, variación de peso, y el tiempo de desintegración.

Elaboración del informe final de la calificación del equipo de acuerdo al Procedimiento Normalizado de Operación para la elaboración de reportes de calificación, analizar los resultados y hacer las conclusiones pertinentes. (9)

2.2.6.2.2 Análisis de comprimidos obtenidos

Realizar el análisis de los siguientes parámetros con los comprimidos obtenidos previo un muestreo al azar.

- Pesos
- Dureza
- Espesor
- Friabilidad
- Desintegración

CAPITULO III

3. RESULTADOS Y DISCUSIONES

3.1 ELABORACIÓN DE LA FORMULA MAESTRA DEL PLACEBO

3.1.1 ESTUDIOS PRELIMINARES

La primera etapa en la elaboración de un placebo es la de determinar la composición cuali y cuantitativa de sus componentes. Así, la selección de componentes se realiza atendiendo a las buenas propiedades de flujo, y a la buena compresibilidad.

En este sentido, se obtuvo a partir de la asociación propuesta una composición definida, en las que ambas propiedades se complementaron y dieron al preparado final un comportamiento optimizado en lo referente a las especificaciones requeridas y exigibles.

3.1.2 FORMULA MAESTRA

CUADRO No 1. RESULTADO DE LA ELABORACIÓN DE LA FORMULA MAESTRA PARA LA COMPOSICIÓN DEL PLACEBO PARA COMPRIMIR EN LA TABLETEADORA STOKES II DE LA FACULTAD DE CIENCIAS DE LA ESPOCH.

Ingredientes	mg/Tab.	F. Industrial (kg)
Fosfato Dicálcico	438,00	0,7300
Celulosa Microcristalina (Avicel PH 102)	138,00	0,2300
Estearato de Magnesio	6,00	0,0100
Povidona K 30 (Kolidon K30)	18,00	0,0300
agua purificada (se elimina durante el proceso)	38,28	0,0638
Peso total por tableta (mg)	600,00	
Peso total por tableta (g)	0,600	
Tamaño de lote (kg)	1,0000	
Número de Tabletas Teórico	1667	

En la formula maestra se muestra la composición del placebo, se preparan lotes de 1 kg con un 73% de fosfato dicálcico, 23% de celulosa microcristalina, 3% de povidona y 1 % de estearato de magnesio, se determina la cantidad de excipiente que va por comprimido que tiene como peso final 600 mg.

3.2 RESULTADOS DE PARÁMETROS REOLÓGICOS ANTES DE LA COMPRESIÓN DEL PLACEBO

3.2.1 ÁNGULO DE REPOSO Y VELOCIDAD DE DESLIZAMIENTO

CUADRO No 2. RESULTADO DE LA DETERMINACIÓN DEL ANGULO DE REPOSO DEL POLVO ANTES DEL TEBLETEADO. REALIZADO EN EL LABORATORIO DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA DE LA ESPOCH.

REPETICIONES	ÁNGULO DE REPOSO	VELOCIDAD DE DESLIZAMIENTO (g/s)
1	34,3	32,7
2	34,5	32,2
3	35,0	31,9
PROMEDIO	34,6	32,3
S	0,361	0,404
CV(%)	1,042	1,253

En el cuadro se exponen el resultado de las determinaciones del ángulo de reposo y velocidad de deslizamiento del granulado antes del tebleteado y se encuentra dentro de las especificaciones según la Farmacopea Española que se presenta en el cuadro siguiente.

CUADRO No 3. ESPECIFICACIONES SEGÚN FARMACOPEA ESPAÑOLA PARA ÁNGULO DE REPOSO.

Aptitud al flujo	Ángulo de reposo (°)
Excelente	25-30
Correcta	31-35
Bastante correcta	36-40
Aceptable (riesgo de bloqueo)	
41-45	41-45
Mediocre	46-55
Muy mediocre	56-65
Extremadamente mediocre	> 66

3.2.3 ÍNDICE DE COMPRESIBILIDAD (IC) E ÍNDICE DE HAUSNER (IH)

En la determinación de índice de compresibilidad nos da un valor de 18 y el índice de hausner de 1,22.

IC=18

IH=1,22

3.3 RESULTADOS DE LA HUMEDAD DEL POLVO ANTES DE LA COMPRESIÓN

CUADRO No 4. RESULTADO DE LA DETERMINACIÓN DE HUMEDAD DEL GRANULADO PARA LOS COMPRIMIDOS. REALIZADO EN EL LABORATORIO DE FARMACOGNOSIA DE LA ESPOCH.

REPETICIONES	% HUMEDAD
1	1,451
2	1,462
3	1,489
% PROMEDIO	1,467
S	0,0196
CV (%)	1,336

El valor de humedad que nos arrojó el granulado es de 1,467 % valor que está dentro de rangos aceptados para granulados húmedos siendo el valor de referencia hasta 3 %, es por eso que no se tiene problemas en el proceso de compresión ya que fluye de una manera adecuada en la tolva de la tableteadora Stokes, tampoco se observa que se peguen en los punzones el granulado debido a que la humedad cumple con la especificación.

3.4 RESULTADOS DEL CONTROL DE CALIDAD DE LOS COMPRIMIDOS REALIZADOS EN LA TABLETEADORA STOKES II

3.4.1. ESPESOR

CUADRO No 5. RESULTADO DEL ANÁLISIS DE ESPESOR DE LOS COMPRIMIDOS DE 600 mg REALIZADO EN EL LABORATORIO DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA DE LA ESPOCH NOVIEMBRE 2011.

No	10 r.p.m	20 r.p.m	30 r.p.m
	mm	mm	mm
1	8,69	8,82	8,65
2	8,84	8,78	8,66
3	8,58	8,75	8,73
4	8,71	8,63	8,72
5	8,88	8,73	8,65
6	8,68	8,84	8,68
7	8,77	8,88	8,53
8	8,74	8,54	8,75
9	8,76	8,66	8,68
10	8,82	8,77	8,7
11	8,73	8,75	8,86
12	8,75	8,82	8,89
13	8,74	8,56	8,73
14	8,67	8,69	8,76
15	8,72	8,71	8,88
16	8,72	8,75	8,74
17	8,75	8,82	8,64
18	8,67	8,77	8,66
19	8,76	8,66	8,74
20	8,82	8,56	8,79
Promedio	8,740	8,725	8,722
S	0,068	0,098	0,088
CV (%)	0,777	1,118	1,0034

Los resultados de espesor realizados mediante el análisis geométrico medido en milímetros, obtenidos mediante la medición en el durómetro Pharma Test, cumple con la especificación establecida que es una variación menor al 5 %.

3.4.2. DUREZA

CUADRO No 6. RESULTADO DE DUREZA DE LOS DE LOS COMPRIMIDOS DE 600 mg REALIZADO EN EL LABORATORIO DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA DE LA ESPOCH NOVIEMBRE 2011.

No	10 r.p.m	20 r.p.m	30 r.p.m
1	8	8	7
2	7	7	8
3	8	7	8
4	8	8	7
5	8	8	8
6	8	8	7
7	8	8	7
8	8	8	7
9	8	8	7
10	8	7	8
11	7	8	7
12	8	7	8
13	8	8	7
14	8	7	8
15	7	7	8
16	7	8	8
17	8	7	7
18	7	8	7
19	8	7	8
20	8	8	7
Promedio	7,75	7,60	7,45
S	0,4443	0,5026	0,5104

El método usado para determinar la dureza de los comprimidos fue de resistencia a la presión, es así que en la tabla se observa un promedio de los análisis realizados valores que están dentro de especificaciones planteadas de 6 a 9 Kgf.

3.4.3. VARIACIÓN DE PESO Y COMPROBACIÓN DE LA HIPOTESIS

CUADRO No 7. RESULTADO DE LA VARIACIÓN DE PESO DE LOS DE LOS COMPRIMIDOS DE 600 mg REALIZADO EN EL LABORATORIO DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA DE LA ESPOCH NOVIEMBRE 2011.

INICIO PROCESO DE TABLETEADO (PESOS mg)		FINAL DE PROCESO DE TABLETEADO (PESOS mg)	
604,7	590,7	605,2	595,7
610,3	592,9	601,7	598,9
610,0	593,3	603,1	592,1
609,7	599,9	600,6	594,7
600,7	599,3	602,3	595,7
610,2	598,7	605,4	598,2
611,8	591,4	607,5	592,8
604,2	598,5	606,5	595,5
611,0	591,1	603,7	605,4
609,3	593,7	604,1	591,4
605,4	610,5	599,4	597,5
609,2	600,2	598,1	593,0
610,4	606,2	598,8	598,2
607,5	610,0	600,2	607,8
609,7	610,1	600,7	602,9
604,1	604,4	600,8	607,5
606,7	607,3	598,4	598,1
610,1	593,1	604,2	605,1
609,6	604,9	609,5	595,1
609,6	608,4	606,8	599,3
586,9	607,0	597,7	591,7
604,4	600,5	600,5	600,8
596,3	609,5	599,1	590,9
592,4	589,5	598,7	595,2
596,5	592,2	604,1	598,3
585,2	600,3	606,2	602,2
593,0	610,4	603,1	606,7
593,1	610,1	602,7	599,8
600,4	589,4	599,1	598,7
586,9	603,2	593,9	600,8

Los resultados de variación de peso de los comprimidos que se muestra en el cuadro anterior demostraron que todos los comprimidos ensayados están dentro de las especificaciones, los límites especificados son: Límite superior (+5%), 630 mg límite inferior (- 5%), 570 mg, pues ningún valor sale de los límites antes expuestos.

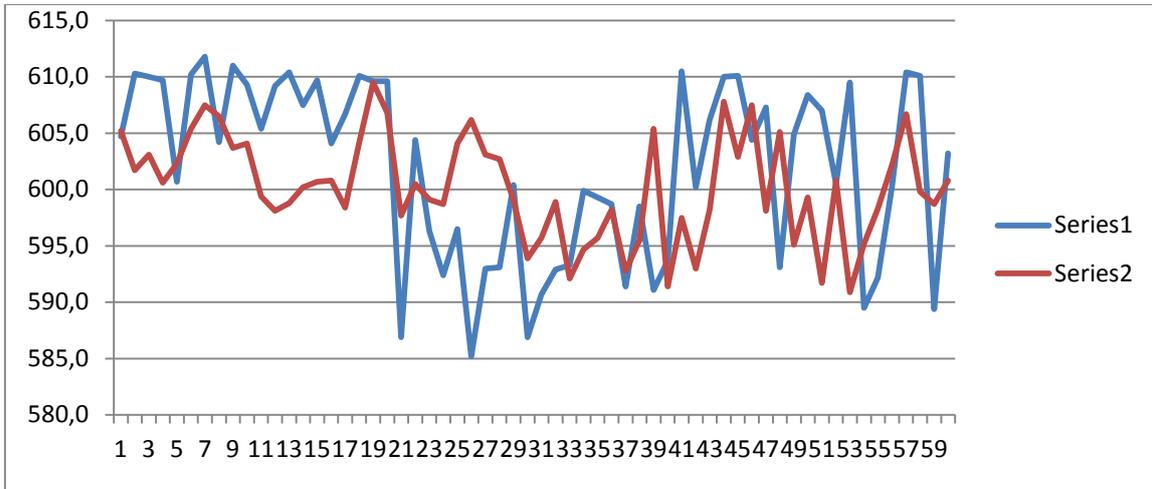


GRÁFICO No 1. REPRESENTACIÓN GRÁFICA DEL PROCESO INICIAL Y PROCESO FINAL DE TABLETEADO EN LA TABLETEADORA STOKES EN EL LABORATORIO DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA DE LA FACULTAD DE CIENCIAS DE LA ESPOCH.

La gráfica representa los pesos al inicio del tableteado y el final del mismo. Se observa que ningún dato sobrepasa el margen de aceptación que es del 5% (570-630mg) y por lo tanto no existe variación significativa de los pesos a medida que pasa el tiempo de tableteado.

3.4.3.1 Tratamiento estadístico para comprobación de la Hipótesis

CUADRO No 8. RESULTADO DE TRATAMIENTO ESTADISTICO DE LOS DE LOS COMPRIMIDOS DE 600 mg PARA COMPROBACIÓN DE LA HIPÓTESIS.

Prueba t para medias de dos muestras emparejadas		
	<i>Variable 1</i>	<i>Variable 2</i>
Media	601,93	600,2016667
Varianza	61,65	21,32220056
Observaciones	60	60
Coefficiente de correlación de Pearson	0,308533413	
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	59	
Estadístico t	1,723060727	
P(T<=t) una cola	0,045057699	
Valor crítico de t (una cola)	1,671093032	
P(T<=t) dos colas	0,090115398	
Valor crítico de t (dos colas)	2,000995378	

PASO 1: DETERMINAR LA HIPÓTESIS

$$H_0: \mu = 600\text{mg}$$

H_0 = los pesos se encuentra en 600 mg

H_a = los pesos no se encuentra en 600 mg

$$H_a: \mu \neq 600\text{mg}$$

PASO 2: DETERMINAR EL NIVEL DE SIGNIFICANCIA

alfa 0,05

PASO 3: INTERVALOS PARA EL NIVEL DE CONFIANZA

Nivel de confianza 95,00%

z 1,959963985

Intervalo (-1,959963985 1,959963985)

PASO 4: Calcular el estadístico de prueba

$\mu =$ 600 mg

Media 601,9

DS 7,85184134

n 60

desviacion estandar tipificada δ_i 1,013668358

z tipificada z 1,907264163

PASO 5: DETERMINAR SI EL ESTADÍSTICO CAE DENTRO DE LA REGIÓN QUE HACE LA H_0 VERDADERA

El estadístico de prueba cae dentro de la región de aceptación de la H_0

PASO 6: ACEPTAR O RECHAZAR LA HIPÓTESIS

Se acepta la hipótesis nula y se rechaza la hipótesis alternativa.

Entonces se ha comprobado que no varía en este nivel de confianza (95 %) y por lo tanto las mediciones son similares al inicio del proceso y al final del proceso determinando que no se altera los pesos a medida que la tableteadora se halla en funcionamiento.

3.4.4. FRIABILIDAD

CUADRO No 9. RESULTADO DE FRIABILIDAD DE LOS DE LOS COMPRIMIDOS DE 600 mg REALIZADO EN EL LABORATORIO DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA DE LA UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR NOVIEMBRE 2011.

	10 r.p.m	20 r.p.m	30 r.p.m
	(% V)	(% V)	(% V)
REPETICIONES			
1	0,03	0,04	0,04
2	0,04	0,05	0,04
3	0,03	0,03	0,05
Promedio (%)	0,03	0,04	0,04

Los resultados del ensayo de friabilidad mediante método desgaste por rotación, en donde los comprimidos arrojaron un promedio dentro de las especificaciones resultado que garantiza que el comprimido tendrá una buena resistencia mecánica al desgaste por rodadura, fricción o caída durante el proceso de envasado, almacenamiento y transporte. Según la USP el peso máximo perdido debe ser no mayor al 1%.

3.4.5. DESINTEGRACIÓN

CUADRO No 10. RESULTADO DE DESINTEGRACIÓN DE LOS DE LOS COMPRIMIDOS DE 600 mg REALIZADO EN EL LABORATORIO DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA DE LA ESPOCH NOVIEMBRE 2011.

	10 r.p.m	20 r.p.m	30 r.p.m
	TIEMPO	TIEMPO	TIEMPO
	(minutos)	(minutos)	(minutos)
ETAPA			
INICIO	2,17	2,06	1,90
INTERMEDIO	2,00	2,14	1,88
FINAL	2,10	2,07	1,87
Media	2,09	2,09	1,88
S	0,0854	0,0436	0,0153

Los valores de desintegración que se observa en la tabla arrojaron un promedio que se encuentra dentro de especificaciones, por lo que se puede deducir que la calidad y cantidad de aglutinante utilizado en la formulación fueron las necesarias para este propósito, las especificaciones determina que el tiempo de desintegración no debe ser mayor a 30 minutos.

CAPITULO IV

4. CONCLUSIONES

La elaboración del placebo se realizó mediante el método de granulación húmeda, se utilizó como excipientes fosfato dicálcico 73%, celulosa microcristalina 23%, povidona 3% y estearato de magnesio 1%, para un lote piloto de 1 Kg.

Para el proceso de compresión en la tableteadora Stokes, se calibra para obtener comprimidos de pesos medios de 600 mg con una dureza entre 6 a 9 Kgf, se procedió a comprimir el lote piloto a diferentes velocidades 10, 20 y 30 rpm, donde a lo largo del proceso no se tiene problemas de flujo ni de compresión en la tableteadora Stokes.

Al realizar el control de calidad de los comprimidos obtenidos el peso se encuentra dentro de 570-630 mg con una media de 601,9 mg, el espesor cumple pues la variación de sus valores no sobrepasa el 5%, la dureza también cumplió se obtuvo comprimidos dentro de los valores 6-9 Kgf, la friabilidad cumple con su valor (menor al 1%), desintegración se encuentran dentro de los límites de tiempo menor a 30 minutos.

Se comprobó estadísticamente la hipótesis con un límite de confianza del 95 % aceptando la hipótesis nula planteada y por ende a este nivel de confianza no existe variación en los pesos durante el proceso de tableteado.

Una vez realizado el control de calidad se establece que el equipo cumple con su función y que al comprimir el producto obtenido cumple con especificaciones establecidas. La calificación de desempeño y de operación (OQ y PQ) cumple satisfactoriamente luego de no tener ningún problema con los comprimidos obtenidos.

CAPÍTULO V

5. RECOMENDACIONES

- Antes y después de la utilización de la tableteadora se debe realizar una limpieza profunda de todas las partes para evitar su deterioro especialmente en los punzones.
- Realizar un mantenimiento periódico ya que todo equipo necesita de aquello para que funcione satisfactoriamente durante un proceso.
- Adquirir más juegos de punzones para tener varias alternativas en las tabletas, tanto en peso como en su diseño.
- Remodelar el espacio físico donde se encuentra la tableteadora para el momento de comprimir evitar contaminación.

CAPÍTULO VI

6. RESUMEN

El objetivo del siguiente trabajo es calificar la operación y desempeño (OQ y PQ) de la tableteadora Stokes del laboratorio de tecnología farmacéutica de la facultad de Ciencias de la ESPOCH mediante la compresión de un placebo, como excipientes se utiliza fosfato dicálcico 73%, celulosa microcristalina 23%, povidona 3% y estearato de magnesio 1%, se realizó mediante la técnica de granulación húmeda un lote piloto de 1 Kg para luego comprimir en la tableteadora Stokes obteniendo tabletas de pesos medios de 600 mg. Para la calificación se realizó pruebas específicas para comprobar que el equipo funciona de acuerdo a sus especificaciones técnicas, es decir, está apto para realizar la función para lo que fue construido es decir la de comprimir y puede rendir de forma efectiva, basados en el método del proceso y las especificaciones del producto obtenido. El control de calidad de los comprimidos se realizó mediante parámetros de pesos medios ($600 \pm 5\%$), dureza (6-9 Kgf), friabilidad (menor al 1%) y desintegración (menor a 30 minutos) los mismos que se encontraron dentro de las especificaciones. Mediante el tratamiento estadístico se comprobó que la dureza de las tabletas no varía en este nivel de confianza (95 %) y por lo tanto las mediciones son similares al inicio del proceso y al final del proceso determinando que no se altera los pesos a medida que la tableteadora se halla en funcionamiento. Con lo cual se demuestra que la tableteadora cumple con su función y se puede obtener tabletas con especificaciones planteadas.

SUMMARY

The aim of this work is to qualify the operation and performance (OQ and PQ) of the Stokes tableting pharmaceutical technology laboratory of the Faculty of Sciences ESPOCH by compression of a placebo, and is used as excipients: dicalcium phosphate 73%, 23% microcrystalline cellulose, povidone 3% and 1% magnesium stearate, was made by wet granulation technique with a 1 Kg batch pilot then compressed into the tablet press Stokes obtaining tablets of average weight 600 mg. For the rating was conducted specific tests to verify that the equipment operates according to its technical specifications, say, is fit to perform the function for which it was built is that the compressor and toper form effectively, based on the method of and process specifications of the product obtained. Quality control of tablets was performed using parameters middleweight (600 ± 5 %), hardness (6 – 9 Kgf), friability (less than 1%) and disintegration (less than 30 minutes) which were within specifications. Using the statistical treatment was verified that the hardness of the tablets does not vary in this confidence level (95%) and therefore measurements are similar at baseline and end of the process, determining that weights is not altered as the tableting is running. Thus shows that the tablet press fulfills its function and you can get tablets with specifications submitted.

CAPÍTULO VII

7. BIBLIOGRAFIA

- 1.-**BLECHER, L.**, Pharmaceutical Excipients Producers and Users Strengthen their Voice., Pharm Technol., New York, Marcel Dekker Inc., 1993., Pp. 38-39.
- 2.-**BOLHUIS, G.**, Materials for direct compaction., Pharmaceutical Powder Compaction Technology., New York., Marcel Dekker Inc., 1996., Pp. 419-478.
- 3.-**BOLHUIS, G., ARMSTRONG, N.**, Excipients For Direct Compaction. Pharmaceutical Development and Technology., New York., Marcel Dekker Inc., 2006.,Pp. 111-124.
- 4.-**CZELSLER, J., PERLMAN, K.**, Diluents., In Encyclopedia of Pharmaceutical Technology., New York., Marcel Dekker., 1990., Pp. 37-83.
- 5.-**DARR, A.**, Tecnología Farmacéutica., España., Acribia., 1982., Pp 240.
- 6.-**EDWARDS, C.**, Validation of solid dosage forms the FDA view., Drug Development and Industrial Pharmacy., New York., 1989., Pp. 1119-1133.
- 7.-**GOHEL, M.**, A review of co-processed directly compressible excipients., J Pharm Pharmaceut Sci., 2007., Pp. 76-93.

- 8.-**IMTIAZ HAIDER, S.**, Pharmaceutical Validation Master Plan., New York. Taylor y Francis Group., 2002., Pp. 24.27
- 9.-**IMTIAZ HAIDER, S.**, Validation Standard Operating Procedures., 2a. ed., New York., Taylor y Francis Group., 2006., Pp. 357-361
- 10.-**KIBBE, A.**, Calcium Phosphate, Dibasic Dihydrate., Handbook of Pharmaceutical excipients., American Pharmaceutical Association 3a ed. London., 2000., Pp. 63-67.
- 11.-**MONTALVO, E.**, Introducción a la Tecnología Farmacéutica., Quito., Universidad Central del Ecuador., Facultad de Ciencias Químicas., 1990., Pp. 71- 131
- 12.-**PHARMACOPEIA NATIONAL FORMULARY.**, Normas de Estándar Internacional. USP XXIII. NF 18., 1985., Pp. 1267-1268, 1477, 2258, 2262, 2268, 2296, 2309-2310.
- 13.-**REAL FARMACOPEA ESPAÑOLA.**, Métodos de Farmacotecnia., 2.9.15. Volumen aparente. 3a ed. Madrid., Ministerio de Sanidad y Consumo., 2005., 266p
- 14.-**REAL FARMACOPEA ESPAÑOLA.**, Métodos de Farmacotecnia., 2.9.16. Capacidad de flujo., 3a ed., Madrid., Ministerio de Sanidad y Consumo., 2005., 266p.
- 15.-**ROBERTSON, M.**, Regulatory Issues with Excipients., Int J Pharm., s.l. 1999., Pp. 273-276.
- 16.-**ROWE, R, et.al.**, Microcrystalline cellulose., Handbook of Pharmaceutical excipients., 5a ed., London., American Pharmaceutical Association., 2006., Pp. 132-135.

- 17.-ROWE, R, et.al.**, Povidone., Handbook of Pharmaceutical excipients., 5a ed., London., American Pharmaceutical Association., 2006., Pp. 611-616
- 18.-RUDOLPH, J.**, Validation of solid dosage forms., New York., Marcel Dekker., 1993., Pp. 167-190.
- 19.-SALAZAR, R.**, Normas de Correcta Fabricación de medicamentos y normas de Buenas Prácticas de Laboratorios., Madrid., Ed Luzán. 1993., Pp. 105-113.
- 20.-SWARBRICK, J.**, Encyclopedia of pharmaceutical Technology., Boylan, James., Marcel Dekker Inc., 1997., 407p.
- 21.-GARCÍA, E.**, Optimización, validación y modelización de un proceso de fabricación de comprimidos., Desarrollo de una aplicación interactiva multimedia Tesis doctoral Facultad de Farmacia Universidad de Barcelona., 2001., Pp 55- 71.
- 22.-VISCASILLAS, A.**, Aportación al Diseño de Un Nuevo Excipiente Tipo “Coprocesed Product” Para Compresión Directa., Programa doctorado en farmacia y tecnología farmacéutica., UNIVERSIDAD DE BARCELONA FACULTAD DE FARMACIA., 2008., Pp. 3-40, 63-90.
- 23.-CONTROL DE CALIDAD DE COMPRIMIDOS.**
<http://docencia.udea.edu.co/qf/farmacotecnia/01/intro.html>
2011/09/10
- 24.-CALIFICACIÓN DE EQUIPOS FARMACEUTICOS.**
<http://www.tecnyc.com/calificaciondeequipos.htm>
2011/09/10

25.- DUREZA DE LA TABLETA

<http://www.engsys.co.uk/spanish/testing/>

2011/08/09

26.- VALIDACIÓN DE PROCESO EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA

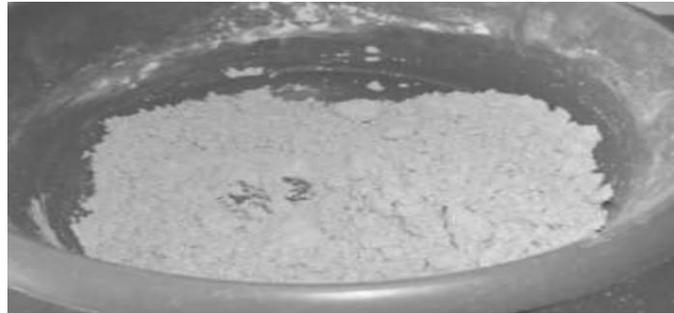
<http://www.monografias.com.trabajos85/validacio-proceso-industria-farmaceutica/>

2011/08/12

CAPÍTULO VIII

8. ANEXOS

ANEXO No 1. PROCESO DE MANUFACTURA DE ELABORACIÓN DEL PLACEBO



FOTOGRAFÍA No 1. ESQUEMA DE OBTENCIÓN DEL PLACEBO

ANEXO No 2. TABLETEADO EN TABLETEADORA STOKES



FOTOGRAFÍA No 2 COMPRESIÓN DEL PLACEBO EN TABLETEADORA STOKES

ANEXO No 3. PROCESO DE CONTROL DE CALIDAD DE LOS COMPRIMIDOS OBTENIDOS



FOTOGRAFÍA No 3 CONTROL DE CALIDAD DE LAS TABLETAS

ANEXO No 4 PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE LA TABLETEADORA

CONTENIDO

- 1. OBJETIVO**
- 2. ALCANCE**
- 3. RESPONSABILIDADES**
- 4. CARACTERÍSTICAS TÉCNICAS Y DESCRIPCIÓN DEL EQUIPO**
- 5. PROCEDIMIENTO**
- 6. DESCRIPCIÓN DEL PROCESO DE ANÁLISIS**
- 7. ANÁLISIS DE RESULTADOS**
- 8. CRITERIO DE ACEPTACIÓN**
- 9. RESULTADOS**
- 10. ACCIONES CORRECTIVAS**
- 11. MEDIDAS DE SEGURIDAD**
- 12. MANTENIMIENTO**
- 13. REFERENCIAS**

Realizado por: KLEBER BARROS CAIZA	Revisado por: BQF. VICTOR GUANGASIG	Aprobado por: BQF. DIEGO VINUEZA
---	--	---

PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE TABLETEADORA STOKES II

1. OBJETIVO

Asegurar que la tableteadora Stokes II cumple con los parámetros de operación y desempeño de manera adecuada y que los comprimidos obtenidos cumplen con las especificaciones establecidas.

2. ALCANCE

Este procedimiento se aplica para la tableteadora Stokes II del laboratorio de tecnología farmacéutica de la ESPOCH.

3. RESPONSABILIDADES

- *Mantenimiento:* Dar soporte en el caso de encontrarse alguna anomalía o no conformidad en la operación y funcionamiento del equipo.
- *Operadores :*
 - Realizar la limpieza del equipo antes y después del uso.
- *Jefe del laboratorio:*
 - Coordinar las actividades de calificación.
 - Documentar y realizar el informe de calificación.
 - En caso de no cumplirse con el criterio de aceptación determinado tomar medidas correctivas.

4. CARACTERÍSTICAS TÉCNICAS Y DESCRIPCIÓN DEL EQUIPO

En la presente Tabla 1. Se detalla las descripciones técnicas de la tableteadora, la cual se encuentra en el laboratorio de tecnología farmacéutica de la ESPOCH.

A continuación se indica las características técnicas del equipo:

Tabla 1. Tableteadora Stokes

Nombre:	Tableteadora	
Marca:	Stokes	
Número de Serie:	B 01348	
Lote:	96820	
Punzones:	16	
Motor:	Electrical motors	

5. PROCEDIMIENTO DE CALIFICACIÓN

OBTENCIÓN DEL PLACEBO

Se escoge el método de granulación húmeda para su obtención, como excipientes se utiliza fosfato dicálcico 73%, celulosa microcristalina 23%, povidona 3% y estearato de magnesio 1%, un lote piloto de 1 Kg.

OBTENCIÓN DE COMPRIMIDOS

La tableteadora Stokes que se utiliza en el presente estudio, se calibra para la obtención de comprimidos con dureza que oscila entre 6 – 9 Kgf, y pesos medios de 600 mg, para posterior tratamiento de los datos.

CONTROL DE CALIDAD DE LOS COMPRIMIDOS

Variación de peso

Tomar 20 comprimidos al azar de la muestra a analizar: 18 comprimidos deben estar dentro del peso promedio y el peso de los dos comprimidos restantes puede estar dentro del doble del % de variación de peso. (16)

Dureza y espesor.

Tomar 20 comprimidos al azar de la muestra a analizar, y reportar el valor promedio en kilogramo-fuerza, el espesor en mm, la variación no debe sobrepasar el 5 %.

Friabilidad

- Tomar 10 comprimidos de la muestra analizar.
- Pesar exactamente los 10 comprimidos (peso inicial P1).
- Colocar los 10 comprimidos en el equipo y accionar el tiempo (4 minutos) a 25 r.p.m., controlar al finalizar 100 revoluciones.

- Al finalizar la operación, tomar los 10 comprimidos y eliminar cuidadosamente el polvo.
- Pesar los 10 comprimidos (peso final Pf), calcular el porcentaje de peso perdido.
- El peso perdido no debe ser mayor a 1%.

Desintegración

- Llenar el recipiente del baño maría el equipo con agua.
- Llenar los dos vasos de precipitación de 1000 mL con agua destilada y calentar encendiendo el baño hasta una temperatura de $37^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$.
- Colocar un comprimido en cada cestillo y colocar el disco plástico en la parte superior.
- Verificar la temperatura deseada usando un termómetro.
- Introducir los cestillos con las muestras y accionar el equipo.
- Con un cronómetro controlar el tiempo de desintegración, hasta que se haya producido el fenómeno de cada una de las muestras a analizarse. Los valores obtenidos deben ser menor a 30 minutos.

CALIFICACIÓN

Calificación de la Operación

- Realizar los requisitos de calibración.
- Utilice el equipo a una velocidad baja, media y alta para verificar el control operativo.
- Asegúrese de que todos los interruptores y botones están funcionando correctamente.
- Ejecutar un lote a escala piloto en la prensa de tabletas.
- Ausencia de adhesión de las granulaciones en el sistema de alimentación.

Calificación de desempeño

Determinar las capacidades de compresión y las características de la tableta, es decir, el contenido de espesor, dureza, friabilidad, variación de peso, y el tiempo de desintegración.

Elaboración del informe final de la calificación del equipo de acuerdo al Procedimiento Normalizado de Operación para la elaboración de reportes de calificación, analizar los resultados y hacer las conclusiones pertinentes.

6. DESCRIPCIÓN DEL PROCEDIMIENTO DE ANÁLISIS

CALIFICACIÓN OPERACIONAL (O.Q.: Operational Qualification)

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

CALIFICACIÓN DE DESEMPEÑO (P.Q.: Performance Qualification)

Aquí se demuestra la efectividad y reproducibilidad del proceso, bajo dos tipos de condiciones: la primera, son las normales de operación y la segunda, bajo límites de operación.

7. ANÁLISIS DE RESULTADOS

- Cumplimiento de O.Q y P.Q por parte de la tableteadora.
- Cumplimiento de control de calidad de comprimidos de acuerdo a especificaciones establecidas.
 - Pesos
 - Dureza y Espesor
 - Friabilidad
 - Desintegración

8. CRITERIO DE ACEPTACIÓN

La tableteadora debe cumplir con la función de comprimir para obtener comprimidos con características requeridas además que cumplan con especificaciones establecidas.

Parámetro	Especificación	Criterio
Pesos	600 ± 30 mg	cumple
Dureza	6-9 Kgf	Cumple
Espesor	Variación $\leq 5\%$	Cumple
Friabilidad	$\leq 1 \%$	Cumple
Desintegración	≤ 30 minutos	Cumple

9. RESULTADOS

Una vez terminado el análisis se debe elaborar un reporte o informe. Y se verificará el cumplimiento de los parámetros y requisitos del proceso.

10. ACCIONES CORRECTIVAS

Si los resultados se encuentran fuera de los límites determinados, se informará inmediatamente al jefe del laboratorio.

11. MEDIDAS DE SEGURIDAD Y PRECAUCIONES

- Nunca realizar tareas de limpieza con la máquina en operación.
- Verificar y asegurarse que los punzones, accesorios, aditamentos superiores e inferiores, del equipo sean colocados en la posición correcta.
- Realizar la limpieza del equipo con los equipos de seguridad: mascarilla, gafas y guantes.

12. MANTENIMIENTO

- El jefe de mantenimiento y/o asistente, conjuntamente con el jefe del laboratorio debe realizar cada cierto tiempo un mantenimiento preventivo.

13. REFERENCIAS

1. Buenas Prácticas de Manufactura; Informe 32, OMS
2. IMTIAZ HAIDER, Syed; Pharmaceutical Validation Master Plan; St. Lucie Press; 2002; pgs. 24 – 27
3. Protocolo de validación de la asociación española de farmacéuticos de la industria.