



FACULTAD DE FARMACIA.

**VALIDACIÓN DEL PROCESO DE FABRICACIÓN DE
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS EN UNA PLANTA DE
PRODUCCIÓN FARMACÉUTICA.**

JAVIERA FRANCISCA ROJAS CERDA.

Internado para optar al Título de Químico Farmacéutico

**Director de Internado: Patricia Carreño González
Co-Director de Internado: Cristian Palomera Gómez**

2012



FACULTAD DE FARMACIA.

**VALIDACIÓN DEL PROCESO DE FABRICACIÓN DE
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS EN UNA PLANTA DE
PRODUCCIÓN FARMACÉUTICA.**

JAVIERA FRANCISCA ROJAS CERDA.

Internado para optar al Título de Químico Farmacéutico

**Director de Internado: Patricia Carreño González
Co-Director de Internado: Cristian Palomera Gómez**

2012

En primer lugar agradecer a Dios por darme fuerza, constancia y perseverancia todos los días y en los momentos de flaqueza que pensaba que los problemas no tenían salida.

Dedicada a mi familia por creer en mí.

A mis padres Luis y Clara que me han dado su amor, la posibilidad de estudiar, de apoyarme emocional y espiritualmente todos los días de mi vida.

A mis hermanas Marly y Laura que fueron incondicionales, me cuidaron, me acompañaron y abrieron las puertas de su hogar para terminar mis últimos pasos de la universidad.

A mis cuñados Álvaro y Alexis por acompañarme en este camino, me ayudaron y tendieron una mano en los momentos que los necesité.

A mi hermana Laura y mi cuñado Álvaro por traer a este mundo a la última integrante de la familia a mi hermosa y especial sobrina Maite, quien me regala una sonrisa siempre que la veo. Te amo mi Maitecita bella

AGRADECIMIENTOS

- Al Laboratorio Farmacéutico por darme el espacio y herramientas para trabajar en el tema de internado.
- A la profesora Patricia Carreño por su ayuda, compromiso y pedagogía tanto en los ramos como en el tema de internado. Siempre con disposición y hasta en su tiempo personal para juntarnos y revisar. Gracias por su paciencia.
- Al B.Q Cristian Palomera, Jefe de Validaciones, gracias por tu preocupación, disponibilidad, consejos, comprensión y compartir tus conocimientos conmigo.
- A la Ing. Qca. Alejandra Sandoval, Asistente de Validaciones por ayudarme, explicarme y colaborar en el tema de internado.
- A mis amigas del colegio Paula y Carmen que me dieron apoyo y ánimo en los momentos más difíciles de la carrera.
- A Carolina y María Paz quienes fueron las primeras personas con las que conversé en la universidad y sin querer se forjó una linda y hasta hoy en día sincera amistad.
- A Carolina y Camila quienes fueron las personas con las que terminé los últimos ramos de la universidad y compartimos nuestros sueños de la vida.
- A Juan y Vale, amigos que siempre me apoyaron y se dieron el tiempo de ayudarme en lo que necesitara tanto en los ramos de la universidad e internado.

INDICE

	Página.
INTRODUCCIÓN.....	1
OBJETIVOS.....	10
MATERIALES Y EQUIPOS.....	11
METODOLOGÍA.....	13
RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	23
CONCLUSIONES.....	37
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	38
ANEXOS.....	40

RESUMEN

Laboratorios Bagó de Chile S.A. cuenta desde hace años con la certificación de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) o también llamadas GMP, lo anterior contribuye a que sus medicamentos alcancen los más altos estándares de calidad, seguridad y eficacia. Para elaborar productos de calidad consistente se ha establecido que es importante tener los procesos de manufactura debidamente validados.

La validación de procesos se refiere a establecer por medio de evidencia documentada que un proceso, cuando es operado entre parámetros establecidos, puede desempeñarse en forma efectiva y reproducible para producir medicamentos de la mas alta calidad que reúnan las especificaciones y atributos de calidad predeterminadas.

El objetivo de este estudio fue validar el proceso de fabricación de un antiviral en comprimidos recubiertos elaborado por vía húmeda. Para ello se desarrolló e implementó el protocolo de validación. Paralelamente, se identificaron los puntos críticos del proceso, y luego fueron monitoreados y analizados durante todo el proceso de fabricación. Posteriormente, se analizaron muestras de 3 lotes consecutivos en las etapas de granulación, compresión, recubrimiento y envasado primario. Además, se capacitó al personal del área de sólidos en temas relacionados con la validación de procesos.

Los resultados de los análisis realizados a los núcleos en 3 lotes consecutivos demostraron que éstos cumplieron las especificaciones requeridas de aspecto, dimensiones, variación de peso, dureza, desintegración y uniformidad de dosis. Además, los comprimidos recubiertos de los 3 lotes cumplieron las especificaciones de aspecto, variación de peso, desintegración y disolución. Finalmente, el producto envasado en blíster cumplió con las especificaciones de aspecto, contenido, hermeticidad y grabado lote-vence.

Después de analizar los resultados obtenidos fue posible validar el proceso de fabricación del antiviral 500 mg comprimidos recubiertos elaborado en el área de producción.

ABSTRACT

For many years, Laboratorios Bagó de Chile S.A. has the Good Manufacturing Practices (GMP) certification, which contributes to achieving the highest standards of quality, safety and efficacy of their manufactured drug products. It is important obtain a consistent develop of quality by properly validated manufacturing processes.

Process validation refers to establishing documented evidence that a process, when operated within established parameters, can perform effectively and reproducibly to produce a medicinal high quality product meeting its pre-determined specifications and quality attributes.

The aim of this study was to validate the manufacturing process of an antiviral film coated tablet prepared by wet granulation. To achieve this, validation protocol was developed and implemented. In parallel, critical points were identified, monitored and analyzed throughout all the product manufacturing process. Subsequently, samples of three consecutive product batches were analyzed in granulation, compression, coating, and primary packaging stages. Also, solid area personnel were trained on issues related to the validation process.

Results showed that three successive tablet cores batches meet appearance, size, weight variation, hardness, disintegration and content uniformity specifications. In addition, the film coated tablets meet appearance, weight variation, disintegration and dissolution specifications. Finally, blister packaging product fulfilled appearance, content, sealing and batch-recorded beats requirements.

After the analysis of the obtained results it was possible to validate the manufacturing process of the antiviral 500 mg coated tablets elaborated in the production area.

INTRODUCCIÓN

Los medicamentos, en nuestro país, han sido un pilar importante en la salud de la población desde antes de la llegada de la penicilina hasta hoy en día. La forma farmacéutica más utilizada son los comprimidos, que se elaboran principalmente por compresión directa y por granulación. A su vez, la granulación se divide en vía seca y vía húmeda, en ésta última se adiciona una solución aglutinante.

En la producción de fármacos se establece un término clave que es la calidad, término que se ha utilizado desde principios del s. XX cuando se comenzaron a aplicar las primeras regulaciones tanto a alimentos como a fármacos. Se entiende por calidad, que cumpla tanto con las especificaciones establecidas del producto como en el ámbito legal y tenga un efecto deseado.

Para garantizar la calidad en la industria farmacéutica, surge el proceso de validación que consiste en establecer evidencia documentada que demuestre, con alto grado de confiabilidad, que un proceso específico producirá de manera consistente productos que reúnan las características de calidad especificadas (FDA, 2011).

Además, la validación es uno de los objetivos de las Buenas Prácticas de Manufactura (BMP) o también llamadas Good Manufacturing Practice (GMP) que si bien no aumenta la calidad, si garantiza la fiabilidad y uniformidad de la misma. Conjuntamente, la validación de procesos toma en cuenta un gran número de factores que incluye la selección de materias primas de calidad, adecuación del producto y control del proceso conjuntamente, de pruebas tanto en proceso como en producto terminado (Barrientos, 2009).

Todas las áreas están implicadas en la validación de procesos, pero las más involucradas son:

- Gestión de calidad, área en que la organización estructurada y funcional de recursos humanos y materiales tiene por objeto la mejora continua en todas las áreas productivas y de soporte de una empresa, teniendo como meta final proporcionar la satisfacción total del cliente (Vila Jato, 2001).
- Control de calidad es parte de las GMP que se refiere al muestreo, especificaciones y ensayos a los procedimientos de organización, documentación y aprobación que garantizan la ejecución real de ensayos, y que los excipientes y/o materias primas no quedan aprobados para su uso ni los productos aprobados para su distribución y venta, hasta que su calidad haya sido considerada satisfactoria (Guía de Normas de Correcta Fabricación de Medicamentos de la Comunidad Europea, 2010).

Tabla 1. Legislación Nacional e Internacional de Validación de Procesos.

Internacional	Food Drug Administration (FDA) desde principios del s. XX comenzó a reglamentar los alimentos y luego los medicamentos con respecto a su calidad, eficacia y seguridad. En 1987 se publicó la 1ª Guía de Principios Generales de Validación de Procesos centrada en la elaboración de políticas destinadas al estudio del proceso, más que al producto. En enero del 2011 se publicó la Guía para la Industria. Validación de procesos: Principios Generales y Prácticas que se enfoca en la validación como un concepto de ciclo de vida del producto.
	Las normas GMP garantizan que los productos se producen de forma homogénea y se controlan para conseguir los niveles de calidad adecuadas a su uso previsto, de acuerdo a los requisitos de la autorización de la comercialización. Su aplicación esta señalado en reglamentación internacional como nacional.
	Organización Mundial de la Salud (OMS) desde 1965 hay registro de los informes referentes a la salud y a los medicamentos. En el informe 32, 1998 (inglés en 1996) se presentó un anexo sobre las etapas de la validación y desde esa fecha se han extendido los items sobre el tema. Posteriormente, los informes referentes a la validación son el 37 (2003) y el 40 (2006). El informe 46 (2012) está enfocado en la validación del agua.
	Unión Europea (UE) desde el tratado de Lisboa (13-12-2007) se habla de políticas sanitarias. Además, existe la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) que se creó para aportar datos científicos en la evaluación de la calidad, la seguridad y la eficacia de los medicamentos.
Nacional	Ministerio de Salud (MINSAL) desde 1981 comenzó a exigir a los laboratorios trabajar bajo las normas GMP (MINSAL, 1981). Luego, en D.S 1876 de 1995 se establece el término validación de procesos. El 26-12-2011 entró en vigencia el D.S 3/2010 sobre la exigencia de la validación de procesos en la planta farmacéutica. Una vez obtenido el registro sanitario del producto el Instituto de Salud Pública (ISP) entidad sanitaria encargada junto con el MINSAL de regular, verificar en terreno que las industrias cumplan con las normas establecidas.

Según las normas GMP el operario debe ir vestido de la siguiente forma:



Figura 1. Vestimenta de operario dentro de la planta farmacéutica.

Por otra parte debe contar con los siguientes materiales básicos para trabajar en sala: paño libre de pelusas, balanza, muestra de granulado, pincel o brocha, pinza, muestra de comprimidos, impresora, útiles de escritorio e instructivo del producto en proceso de fabricación.

TIPOS DE VALIDACIÓN.

En forma global y considerando antecedentes y nuevas perspectivas se puede hablar de cinco tipos de validación: las tradicionales conocidas como validación prospectiva, concurrente y retrospectiva (Salazar, 1999). Conjuntamente, existe la validación esbelta y la validación en tiempo real las que se aplican principalmente en países desarrollados (CIPAM, 2006).

Tabla 2. Tipos de validación (Salazar, 1999).

Prospectiva	Etapa de plan piloto	Desarrollo farmacéutico: Estudio de los factores críticos del proceso de elaboración y acondicionamiento primario a escala de laboratorio y de planta piloto. 3 lotes a escala piloto y estudio de estabilidad de estos lotes a condiciones aceleradas y a 25°C y 60% HR(según normas ICH).
	Etapa industrial	Estudio y realización de un Plan Maestro: Calificación de Diseño (DQ), Instalación (IQ) y Operación (OQ), según normas FDA y GMP. Validación del proceso (PQ) como mínimo de 1 lote a escala industrial. Estudio estadístico de los resultados.
Concurrente	Se utilizan los 3 primeros lotes de fabricación industrial que se comercializan, se lleva a cabo para demostrar con evidencia documentada, que un proceso hace lo que esta previsto basado en resultados obtenidos paralelamente durante la distribución del producto que involucra al proceso en cuestión. Se analizan estadísticamente los resultados de los parámetros críticos del proceso de fabricación. Posteriormente se emite el informe y certificado de validación.	
Retrospectiva	Resultados obtenidos con la información histórica del producto involucrado con el proceso en cuestión. Por lo tanto, la validación retrospectiva consiste en comercializar el producto y a su vez validarlo por los datos históricos del proceso.	

Tabla 3. Nuevos tipos de validación (CIPAM, 2006).

Esbelta	Considerar la identificación de atributos críticos de calidad.
En Tiempo Real o Verificación Continua de la Calidad	Se comprueba que un proceso hace lo que esta previsto basado en resultados obtenidos lote a lote.

Revalidación es la repetición de la validación de un proceso aprobado (o una parte de éste).

Existen dos tipos de revalidación.

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> a) Debida a cambios → Significativos sobre la calidad del producto. b) Periódica → A intervalos programados de tiempo. |
|---|

Figura 2. Categoría de revalidación (WHO, 2006; Salazar, 2007).

ETAPAS DE LA VALIDACIÓN.

La calificación y la validación son componentes del mismo concepto. El término calificación normalmente se enfoca a las instalaciones, equipos, sistemas, proveedores y personal, mientras que el término de validación se aplica a los procesos y a los métodos analíticos. En este sentido, la calificación es parte de la validación (Terrafarma, 2012).

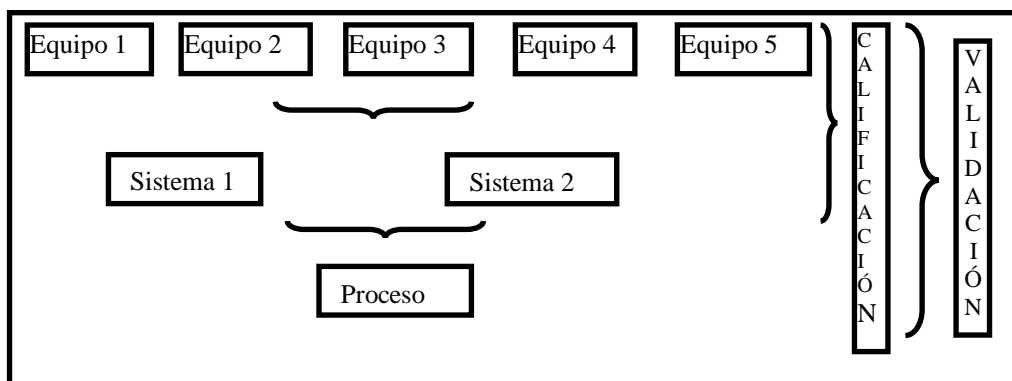


Figura 3. Áreas que abarca Validación y Calificación (WHO, 2006).

De acuerdo a la Guía de Principios Generales de Validación publicada en enero del 2011, se centró en el nuevo enfoque que se da a la validación de procesos, siendo:

- **Etapa 1 - Diseño del proceso:** el proceso de fabricación comercial se define, en esta etapa, sobre la base de los conocimientos adquiridos a través de actividades de desarrollo y ampliación.
- **Etapa 2 - Calificación del proceso:** durante esta etapa, el diseño del proceso se evalúa para determinar si es capaz de fabricar procesos reproducibles comercialmente.
- **Etapa 3 - Proceso de verificación continuo:** el aseguramiento permanente se adquiere durante la rutina de producción en que el proceso se mantiene bajo control.

Aún se clasifican las etapas de la validación de procesos en la industria farmacéutica como se detalla a continuación:

Tabla 4. Tipos de calificación. (WHO, 1996)

Calificación de Diseño (DQ o CD)	Evidencia documentada de que las instalaciones, sistemas de apoyo, servicios, equipos y procesos se han diseñado en concordancia con los requisitos de GMP.
Calificación de Instalación (IQ o CI)	Ejecución de pruebas para asegurar que las instalaciones maquinaria, dispositivos de medición, servicios y áreas de fabricación utilizadas en los procesos de fabricación están seleccionadas en forma apropiada, correctamente instalados y que funcionan en concordancia con las especificaciones establecidas.
Calificación de Operación (OQ o CO)	Verificación documentada que un sistema o subsistema se comporta según lo esperado, en todos los rangos de operación preestablecidos.
Calificación de Desempeño (PQ o CP)	Verificación documentada que un equipo o sistema funciona consistentemente y entrega reproducibilidad dentro de especificaciones y parámetros definidos durante periodos prolongados. En el contexto de sistemas, también se puede utilizar el término “validación de proceso”.

La calificación se define como la acción de comprobar y documentar que cualquier instalación, sistema y equipo está instalado debidamente, y/o funciona correctamente y conduce a los resultados esperados (FDA, 2011).

DOCUMENTACIÓN.

Un requisito importante en la validación de procesos es tener los equipos calificados, los instrumentos calibrados, los equipos e instrumentos con el debido mantenimiento, la metodología analítica validada y los instructivos publicados en el sistema interno del laboratorio. Además, dentro de la validación de procesos se debe contar con la validación del procedimiento de limpieza de los equipos de fabricación y de los sistemas de agua y aire.

La documentación principal de validación de procesos es el protocolo y el informe. Dos puntos importantes en la elaboración del protocolo y del informe de validación es tener claro qué son los Parámetros Críticos del Proceso (CPPs- Critical Process Parameter), que se definen como variables que tienen un impacto sobre un atributo crítico de calidad y por lo tanto debe ser monitoreado o controlado para asegurar que el proceso produce la calidad deseada y los Atributos Críticos de Calidad (CQAs - Critical Quality Attributes) son propiedades o características físicas, químicas, biológicas o microbiológicas, que se deben mantener dentro de límites, rango o distribución adecuada, para asegurar la calidad deseada del producto (ICH 2008, FDA, 2011).

Los componentes del protocolo y capítulos del informe de validación de procesos se detallan a continuación:

Protocolo de Validación: instrucciones por escrito cuyo alcance es mayor que el de un procedimiento de operación standarizado (POS o en inglés SOP). Los POS son las instrucciones detalladas por escrito para efectuar procedimientos que se efectúan normalmente en el curso de cualquiera de las actividades relacionadas con la fabricación de productos farmacéuticos (OMS, 1998). El protocolo se realiza en base a la validación concurrente.

Tabla 5. Componentes del Protocolo de Validación de un antiviral 500 mg comprimidos recubiertos (Anexo 1)

Componentes	Descripción
Objetivos	Asegurar que el proceso de fabricación del antiviral 500 mg en comprimidos recubiertos está totalmente bajo control y proporcionar de forma consistente y repetitiva un producto capaz de cumplir las especificaciones establecidas.
Alcance	<p>Protocolo de validación concurrente a 3 lotes consecutivos, y del proceso de elaboración de antiviral comprimidos recubiertos 500 mg en las etapas de:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tamizado de polvos - Mezcla de polvos - Amasado - Tamizado húmedo - Secado - Tamizado seco - Mezclado final - Compresión - Recubrimiento - Blisteadado <p>A los equipos e instrumentos, instalaciones y sistemas que participan en la validación de este proceso.</p>
Definiciones	Breve resumen de los términos utilizados en el proceso de fabricación.
Referencia	Bibliografía de las definiciones de los términos empleados en el protocolo de validación.
Responsabilidades	Tabla de responsabilidades con todo el personal de las áreas involucradas en la validación.
Descripción de la actividad	Definir los procesos de elaboración del antiviral descritos en los instructivos de fabricación y realizar un diagrama de flujo del proceso. Detallar las áreas, equipos, personal y materias primas tales como: análisis de los atributos críticos de calidad y parámetros críticos del proceso, fórmula del lote, diseño experimental de la validación, consistencia y reproducibilidad, ensayos para la validación, ensayos a los parámetros críticos del proceso, especificaciones internas de producto, ensayos de las etapas del proceso con sus respectivos análisis que se verán involucrados en el proceso.
Elementos necesarios	Instructivos de fabricación y envase, métodos y especificaciones internas de control de calidad, métodos de ensayos, un computador para elaboración del protocolo y datos estadísticos y por último artículos de escritorio.
Anexos	Debe tener una copia del instructivo de fabricación y envase, datos analíticos de materias primas y material de envase, validación de la metodología analítica de antiviral 500 mg comprimidos recubiertos, fórmulas de cálculo.
Distribución	Se especifica el encargado de almacenar el protocolo de validación.

Informe de validación: es un documento técnico donde se recogen los resultados de las pruebas según el protocolo de validación. A continuación se presentan las etapas que conforman el informe:

Tabla 6. Capítulos del Informe de Validación de Procesos (Anexo 1)

Capítulos	Descripción
Objetivos	Asegurar que el proceso de fabricación se está realizando de manera segura y están bajo control las etapas que lo comprenden.
Alcance	Identificar las etapas del proceso en tres lotes consecutivos resultado del protocolo en las etapas de tamizado de polvos, mezcla de polvos, amasado, tamizado húmedo, secado, tamizado seco, mezcla final, compresión, recubrimiento y blisteado.
Equipos e instrumentos de fabricación y control de calidad	Mediante una tabla se detalla los equipos e instrumentos que se utilizan en la fabricación destacando la última fecha de calificación y de calibración respectivamente. A partir del 2012 el ISP exige especificar tanto en el protocolo como en el informe la última fecha de mantenimiento de equipos. La calificación de sistema de agua, aire y limpieza son las etapas previas para validar los procesos de fabricación. Por lo tanto, deben ir en el informe.
Materias Primas	Las materias primas utilizadas en el proceso deben estar previamente aprobadas (adjuntadas en el informe) por el Departamento de Control de Calidad utilizando para ello métodos analíticos validados.
Resultados de ensayos de validación desde granulación a envase primario	Se registran y documentan todos los datos obtenidos en las etapas de fabricación del producto por parte de C.C., cabe destacar, que los antecedentes de peso y dureza en la etapa de compresión están determinados en "Upper Specification Limit" (USL) que es el mayor número que puede tomar una variable y "Lower Specification Limit" (LSL) el menor número, capacidad de proceso (Cp) e índice de capacidad de proceso (Cpk) que se distribuye en el histograma en Cpk (superior) y Cpk (inferior). Se analizan los lotes con fórmulas estadísticas (Anexo 2).
Conclusión	Conclusión de cada etapa de fabricación y envase además, de la general del proceso.
Anexos	Boletines de materias primas y certificados de producto terminado de Control de Calidad.

Es necesario reunir todos los componentes del protocolo para documentarlos en el informe de validación de procesos y a su vez, que los resultados cumplan los criterios de aceptación detallados en cada ensayo para aprobar el proceso y garantizar la validación.

OBJETIVOS

Objetivo general

- Validar el proceso de fabricación de un comprimido recubierto en una planta de producción farmacéutica.

Objetivos específicos

- Identificar los puntos críticos del proceso de fabricación.
- Elaborar y ejecutar el protocolo para la validación del proceso de fabricación del comprimido recubierto.
- Analizar tres lotes consecutivos del producto seleccionado.
- Emitir el informe de validación para el proceso de fabricación del producto seleccionado.
- Capacitar al personal en el tema de validación de procesos.

MATERIALES Y EQUIPOS

En las tablas se detallan los equipos calificados (Tabla 7), instrumentos previamente calibrados de los equipos (Tabla 8 y 9), materiales y equipos utilizados en los análisis de validación (Tabla 10) de procesos del antiviral 500 mg comprimidos recubiertos.

Tabla 7. Equipos con sus respectivas marcas y modelos. (Anexo 3)

EQUIPO	MARCA	MODELO
Termobalanza	Sartorius®	MA-35
Tamizador Cónico	Frewitt®	TC-200
Mezclador amasador	Glen®	-
Tamizador Oscilante	Frewitt®	MF-6
Secador de lecho fluido	Glatt®	TF-60
Mezclador "V" 120 Kg	Chileinox®	-
Tabletera rotativa	Manesty®	D3B
Multicheck	Erweka®	-
Friabilómetro	Campbell/ Thermonik®	FTA 20
Aparato de Desintegración	Erweka®	ZT-51
Paila de Recubrimiento	Chileinox®	-
Blistera	Argentécnica®	MAC III

Tabla 8. Instrumentos de los equipos (1ª parte)

INSTRUMENTOS	CARACTERÍSTICAS	USADO EN
Balanza Calefactor Resistencia	Balanza sens 1 mg. Por gravimetría se mide el granulado húmedo, se aplica calor hasta peso constante e indica el porcentaje de secado.	Termobalanza
Tacómetro	Velocidad de rotación del tamizado y del friabilómetro (principio activo, excipientes y granulado).	Tamizador Cónico, Oscilante, Friabilómetro
Amperímetro	Mide la cantidad de corriente que fluye en el circuito del mezclador.	Mezclador planetario (mezclador-amasador)
Temporizador	Dispositivo, con frecuencia programable, que mide el tiempo.	
Velocímetro	Mide el valor de la rapidez media de un equipo	
Datalogger	Controlador Delta® con sensor de temperatura de entrada y salida y datalogger Dixon® con sensor de temperatura de entrada y salida (registrando todos los datos).	Secador de Lecho Fluido
Termómetros (termocupla)	Las termocuplas miden los grados de temperatura dentro del secador y blistera.	Mezclador "V" 120 Kg
Temporizador	Dispositivo, con frecuencia programable que, mide el tiempo (± 1 °C).	

Tabla 9. Instrumentos de equipos (2ª parte)

INSTRUMENTOS	CARACTERÍSTICAS	USADO EN
No aplica (N/A)	Tabletera de 16 punzones superiores e inferiores sin ranura y logo, con tolva de alimentación.	Tabletera Rotativa
Balanza	Mide el peso del muestreo de los comprimidos, sens 0,1 mg.	Multicheck
Dimensiones	Mide el tamaño del comprimido (eje mayor y eje menor).	
Durómetro	Mide la dureza en kilopondio (kp) de los comprimidos (núcleos).	
Temporizador	Verifica la frecuencia de levantamiento de los canastillos en un minuto.	Aparato de Desintegración
Termómetro	Calienta el vaso donde se sumerge el canastillo que debe estar entre $37 \pm 2^{\circ}\text{C}$.	
Distancia (pie de metro)	Es el recorrido por el brazo del canastillo que debe estar entre 53 mm y 57 mm.	
Termómetro (infrarrojo).	Las termocupla miden los grados de temperatura dentro del secador y la paila de recubrimiento.	Paila de Recubrimiento
Tacómetro	Medir la velocidad de la paila de recubrimiento.	
Manómetro	Mide la presión del aire comprimido utilizado para expulsión de laca.	
Control de temperatura	Permite manejar los grados de temperatura ($^{\circ}\text{C}$) de acuerdo al sellado, formado (superior e inferior)	Blistera

Tabla 10. Materiales y equipos utilizados en los análisis de validación. (Anexo 4)

EQUIPO	MARCA	MODELO	CARACTERÍSTICAS
Cromatógrafo HPLC	<i>Merck-Hitachi</i>	L-2300	Determinaciones cuantitativas y compuestos volátiles. Comprende bomba, elución, fase móvil, fase estacionaria, columna (por lo general de sílica), detector UV (nm), flujo, inyección y tiempo de retención determinados para cada muestra.
Aparato de Disolución	<i>Hanson Research</i>	SR8 Plus	Consta de 8 vasos con medio de disolución a 37°C con paleta (USP aparato 2), tapa.
Balanza analítica	<i>Sartorius</i>	CP 2245-1	Balanza con panel que consta de ON/OFF, tara, acceso de menú, botón de impresión y de calibrar sens de 0,1 mg [peso máximo 200 g, desviación estándar $\leq 0,1\text{mg}$].

METODOLOGÍA

Se trabajó en el proceso de fabricación de un antiviral en presentación de comprimidos recubiertos de 500 mg y que se fabricó por vía húmeda, cuyo diagrama de flujo se detalla en la Figura 4 y 5.

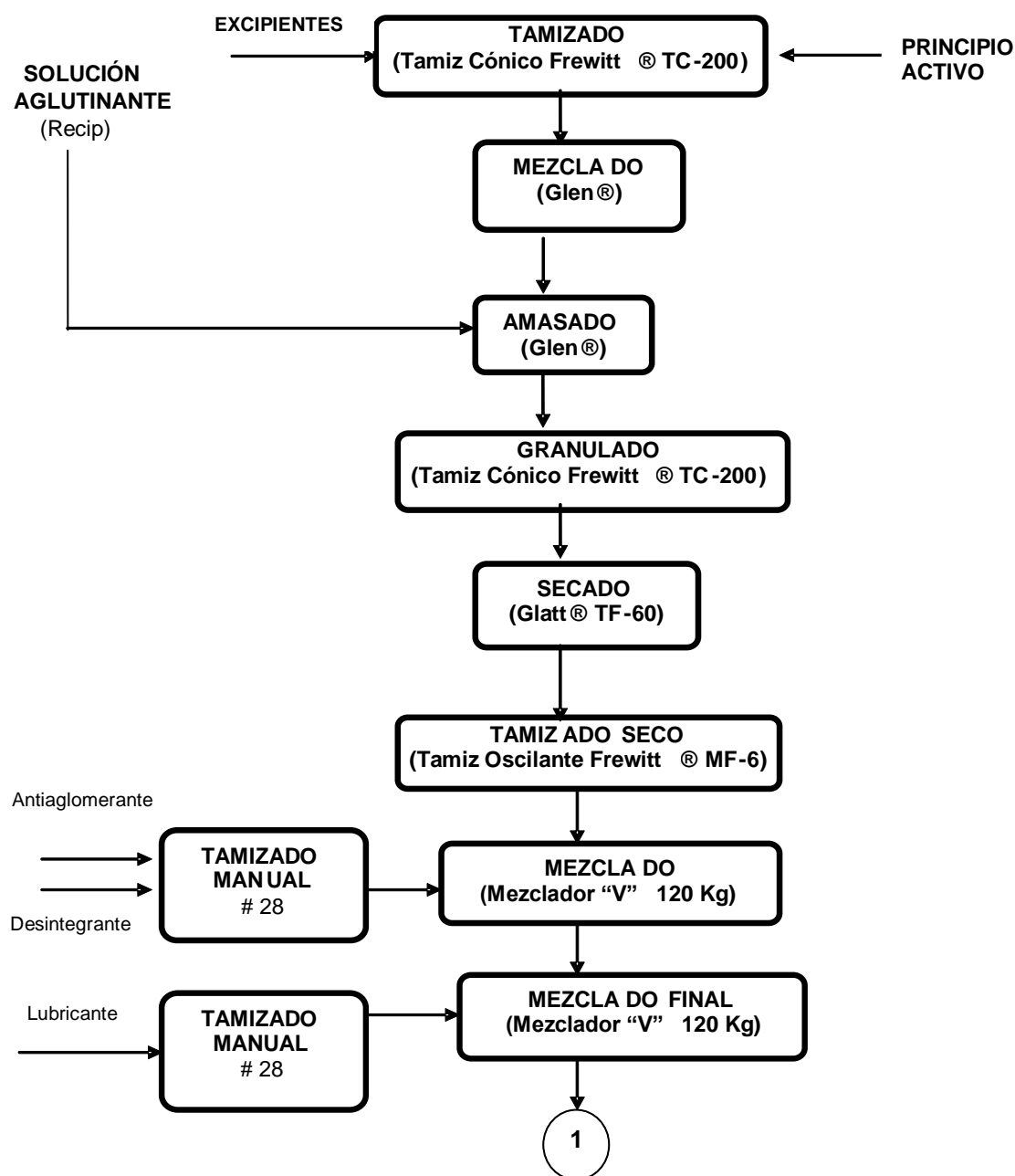


Figura 4. Operaciones y Equipos utilizados en la Fabricación del antiviral 500 mg comprimidos recubiertos (1ª parte).

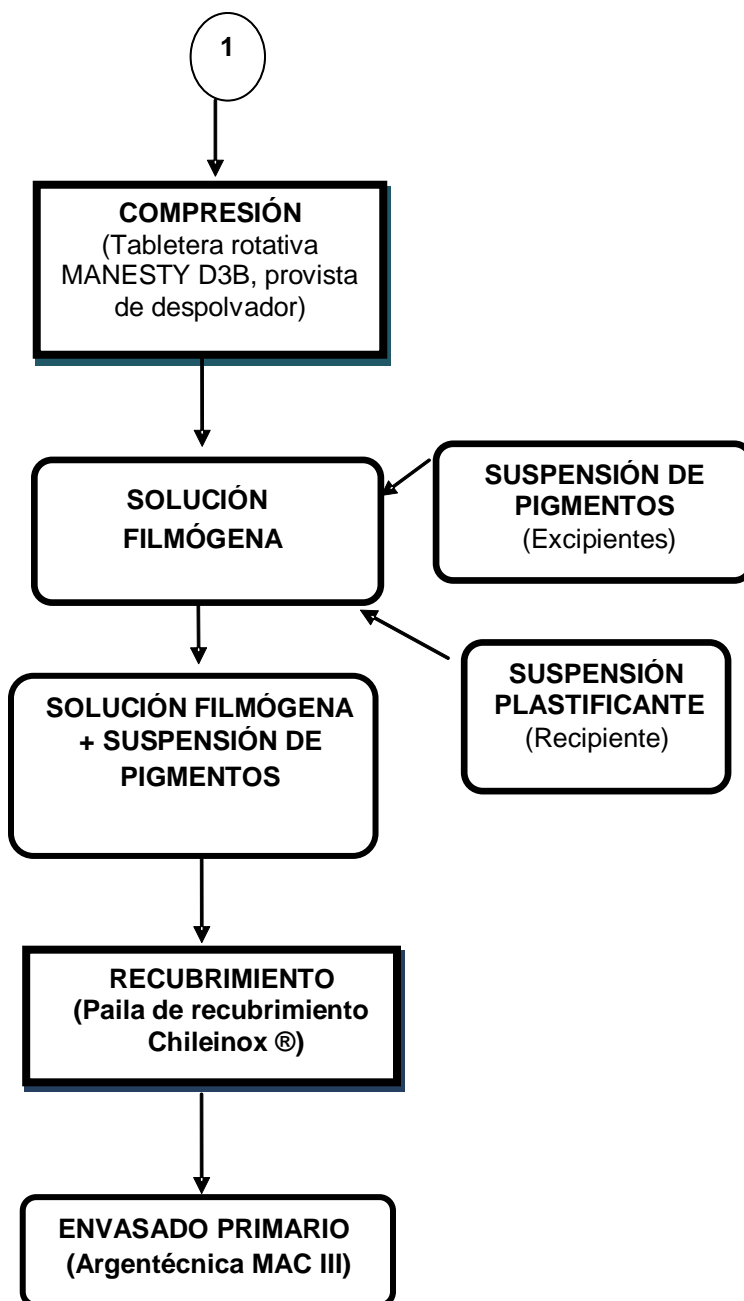


Figura 5. Operaciones y Equipos utilizados en la Fabricación de antiviral 50 mg comprimidos recubiertos (2ª parte).

FABRICACIÓN

Al identificar y analizar los puntos críticos de cada etapa de fabricación del procesos se inició la etapa de granulado.

Granulado: la metodología empleada en esta etapa se basó en los puntos críticos. A continuación en las Tablas 10 y 11 se indican las etapas, descripción, parámetros críticos de proceso y atributos críticos de calidad de granulación.

Tabla 11. Operaciones unitarias críticas del proceso, que incluye parámetros y atributos (1ª parte).

Operaciones Unitarias 1	Descripción del proceso	Parámetros Críticos del Proceso
Tamizado de polvos (Tamiz Cónico Frewitt®)	Reduce y homogeiniza la granulometría del excipiente y el p.a. con el fin de favorecer una buena homogeneidad en la distribución de los componentes.	<u>Parámetros:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Luz neta de la malla (Nº de criba). • Velocidad de tamizado (Hz)
Mezcla de polvos. (Mezclador-amasador Glen®)	Obtener una mezcla homogénea del polvo. (crítica solo para formulaciones con bajo contenido porcentual de principio activo, que no es el caso).	<u>Parámetros:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Tiempo de mezclado (min). • Velocidad de mezclado (rpm).
Amasado (Mezclador-amasador Glen®)	Obtener una masa de consistencia adecuada a partir de la mezcla de polvos por adición de líquido aglutinante. Constituye un punto crítico	<u>Parámetros:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Velocidad de amasado (rpm). • Punto de amasado (Á).
Tamizado húmedo (Tamiz Cónico Frewitt®)	Fragmentación del granulado y homogeneización grosera de la granulometria del granulado húmedo para facilitar la ejecución de la etapa de secado. Esta fase no es crítica si se han preestablecido las características dimensionales de la malla.	<u>Parámetros:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Numero de malla (Nº de criba). • Velocidad de tamizado (Hz).

Tabla 12. Etapa de granulación (2ª parte).

Operaciones Unitarias 1	Descripción del proceso	Parámetro/Atributos
Secado (Secador Lecho Fluido Glatt®)	Eliminar el solvente utilizado en la preparación del aglutinante presente en el granulado húmedo. Fase crítica ya que la humedad y los solventes orgánicos pueden afectar las características tecnológicas (ej. Compresión) y de estabilidad del producto terminado.	<u>Parámetros Críticos del Proceso:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Temperatura de secado (°C). <u>Atributos Críticos de Calidad:</u> <ul style="list-style-type: none"> - Pérdida de peso por secado en Termobalanza Sartorius®, sensibilidad ± 1 mg (%)
Tamizado seco (Tamiz Oscilante Frewitt®)	Uniformar la granulometría del granulado seco. Esta fase crítica ya contribuye a determinar las características tecnológicas del granulado que, a su vez, afectan las etapas de mezcla y compresión. Habiendo pre-establecido el n° de malla y la velocidad de tamizado del proceso, no se requiere de validación específica.	<u>Parámetros Críticos del Proceso:</u> <ul style="list-style-type: none"> • N° malla tamiz (Granulado)(ASTM). • Velocidad de tamizado(Hz) (granulado). • N° malla tamiz (ATSM) (lubricante).
Mezcla Final (Mezclador en "V" 120 Kg Chileinox®)	Obtención de una mezcla homogénea del granulado con los componentes añadidos en seco (lubricante), antes de proceder a la fase de compresión. El valor crítico de esta fase se debe a la homogeneidad de distribución del principio activo.	<u>Parámetros Críticos del Proceso:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Tiempo de mezclado (sin lubricante) (min). • Tiempo de mezclado (con lubricante) (min). <u>Atributos Críticos de Calidad:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Aspecto de la mezcla. • Identificación y Valoración de los principios activos.

Los instrumentos detallados en la Tabla 8, fueron tacómetro de tamizadores, amperímetro, temporizador y velocímetro de mezclador-amasador, regulador de temperatura (controlador datalogger Delta® con sensor de temperatura de entrada y salida y datalogger Dixon® con sensor y registro de temperatura de entrada y salida los sensores que tienen una sensibilidad ± 1 °C y termómetro de secador de lecho fluido; y temporizador de mezclador en "V" (Informe de Validación, 2012).

Los ensayos para la validación del proceso en la etapa de granulado fueron:

- a) Aspecto que consistió en esparcir 3 a 5 g de muestra sobre un vidrio reloj y observar color, homogeneidad y presencia de partículas extrañas.
- b) Pérdida de peso por secado en 3,0-6,5% en termobalanza.

- c) Valoración del principio activo (p.a) que debía estar en 95-105% de la cantidad declarada. El equipo utilizado para cuantificar el principio activo fue HPLC Merck-Hitachi, modelo L-2300. La valoración del p.a se realizó con un estándar de referencia primario, según USP 35 en medio ácido. Por otra parte se preparó la muestra a valorar en HCl 0,05 N y la fase móvil se preparó en ácido perclórico, metanol y agua (0,5:5:95 v/v/v).

Compresión (elaboración del núcleo): en la Tabla 12 se detallan los puntos críticos de la compresión.

Tabla 13. Etapa de compresión con descripción, parámetros y atributos críticos del proceso.

Operación Unitaria 2	Descripción del proceso	Parámetros /Atributos
Compresión (Tabletera rotativa Manesty®, D3B)	Obtención de comprimidos conforme con las especificaciones establecidas. El valor crítico de esta fase viene determinado por las características de compresión del granulado.	<u>Parámetros del Proceso:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Velocidad de compresión (cp/h). • Estado de la punzonera <u>Atributos de Calidad:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Aspecto • Peso • Dureza • Friabilidad • Desintegración • Identificación y Valoración • Uniformidad de Dosis

Los instrumentos utilizados para el Multicheck fueron la balanza (sens 0,1 mg), la dimensión y la dureza, para friabilómetro el tacómetro y para aparato de desintegración tiempo, temperatura y distancia.

El ensayo exigido para la validación del proceso fue aspecto, para ello se seleccionaron 20 comprimidos y se inspeccionó color, forma, presencia o no de ranura, grabado y dimensiones.

Conjuntamente, cada 30 min se obtuvieron resultados de:

- a) Diámetro: a 20 comprimidos, se les midió el diámetro y se calculó el promedio, desviación estándar (DS) y rango.
- b) Espesor: a 20 comprimidos, se midió espesor, se calculó el promedio, DS y rango.

- c) Variación de peso con especificación $800 \text{ mg} \pm 3\%$ (rango 776-824 mg) que determinada en una balanza incorporada en el equipo Multicheck, debidamente calibrado y una balanza digital (sens 0,1 g) ubicada en el cubículo de compresión. Para ello se tomó una muestra de 20 comprimidos y se colocaron en el equipo Multicheck. A continuación se analizó, se imprimió el registro de peso de cada comprimido se calculó el promedio, la desviación estándar y rango. Se efectuaron los histogramas en la etapa de compresión y los datos se evaluaron en el programa Statgraphics Plus 5.1® además, se trabajó con el término estadístico capacidad de proceso o C_p que indica la tolerancia o variación del proceso. Se especificaron límites superior e inferior (LSL y USL) con un total de 6 desviaciones estándares o seis sigma (6σ). Cuando el $C_p \geq 1,33$ indica un proceso ideal, con muy bajas probabilidades de falla en el proceso y que por tanto su alta capacidad no requiere control del proceso. Sin embargo, todos los procesos de fabricación son variados y dependen de muchos factores, principalmente de las especificaciones determinadas por el área de Investigación+Desarrollo (I+D) y C.C por lo que se trabajó en $C_p \geq 1,00$, sea un proceso capaz y posible de ser sujeto a análisis.
- d) Variación de dureza cuya especificación es de 10 a 20 kp. Esta variable se midió empleando el durómetro incorporado en un equipo Multicheck. Se tomó una muestra de 20 comprimidos y se registró la dureza, el promedio y la desviación estándar de cada comprimido. A continuación se informó la dureza promedio en la carta de control de dureza. Se trabajó con capacidad de proceso al igual que en variación de peso.
- e) Friabilidad determinada al inicio, medio y final de la compresión. Para ello se tomaron 10 comprimidos (aproximadamente 6,0-6,5 g de muestra). A continuación éstos, se colocaron en un tamiz malla 28 ASTM para remover el polvo suelto con ayuda de aire comprimido o un pincel suave. Luego se pesó y registró el peso de los comprimidos y se colocaron en el interior del recipiente del friabilómetro y se ajustó el rotor, a una velocidad de giro de 25 rpm, durante 4 min (100 vueltas). Posteriormente, se retiraron los comprimidos del

recipiente del friabilómetro, descartando los comprimidos rotos o destapados y se pesaron.

- f) Desintegración determinada al inicio, medio y final de la compresión. La especificación indica que el tiempo de desintegración de los núcleos a 37°C en HCL (0,1 N) debe ser ≤ 20 min. Para ello se llenó el vaso del equipo con el medio de desintegración, y se puso el canastillo con los comprimidos dentro del depósito. Seguidamente, se encendió el equipo y se midió el tiempo de desintegración de los comprimidos con un cronómetro.
- g) Uniformidad de dosis por peso: se seleccionaron 30 comprimidos en inicio, medio y final del proceso, de ellos se pesaron 10 en forma individual, y se calculó el peso promedio (\pm DS). Del resultado de la valoración del antiviral, se calculó el contenido de p.a en cada uno de los 10 comprimidos, asumiendo distribución homogénea de p.a con fórmulas matemáticas propias del laboratorio.

Recubrimiento: se realizó el laqueado de los comprimidos, se monitorearon los parámetros críticos y se evaluaron los atributos. En la tabla 13 se describe la etapa de recubrimiento con la descripción del proceso.

Tabla 14. Etapa de recubrimiento de los comprimidos, descripción, parámetros y atributos críticos.

Operación Unitaria 3	Descripción del proceso	Parámetros del Proceso y Atributos
Recubrimiento	Recubrimiento de los núcleos con una película que le asigna propiedades organolépticas a la forma farmacéutica.	<u>Parámetros del Proceso:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Diámetro abanico (mm). • Distancia pistola. • Ubicación pistola. • Velocidad giro paila (rpm). • Flujo recubrimiento laca (rpm). • Presión de atomización (BAR). • Temperatura núcleos (°C). <u>Atributos de Calidad:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Aspecto • Identificación • Desintegración y Test de disolución

Como se señaló en la Tabla 8 los instrumentos utilizados fueron termómetro infrarrojo, tacómetro y manómetro para la paila de recubrimiento y celda de carga para la balanza.

Los ensayos de Control de Calidad (C.C) para recubrimiento fueron:

- a) Aspecto: se seleccionaron 20 comprimidos y en cada uno se revisó color del recubrimiento, forma, presencia de partículas extrañas, manchas, y poros.
- b) Variación de peso con especificación $830 \text{ mg} \pm 4\%$ (797-863 mg). Se seleccionaron 20 comprimidos al azar y se determinó el peso promedio y rango.
- c) Desintegración (inicio, medio y final de recubrimiento) especificación tiempo de desintegración $\leq 20 \text{ min}$ HCl 0,1 N a 37°C . En un vaso se colocó el canastillo de desintegración con 6 comprimidos y se determinó el tiempo que tardaban en desintegrarse.
- d) Test de disolución se seleccionaron 6 comprimidos por prueba y se realizaron 4 repeticiones este test. En el aparato de disolución Hanson Research®, las condiciones fueron: aparato 2 (paleta), la velocidad de agitación 50 rpm, medio en HCl 0,05 N a pH 2 y su temperatura de 37°C con tolerancia no menos de 75%(Q) que se disolviera a los 45 min. Se preparó solución estándar en HCl 0,05 N. Al mismo tiempo cada muestra se filtró. Se descartaron los primeros 5 mL y se transfirieron 10 mL a un matraz volumétrico y se completó a volumen con HCl. Se utilizaron las mismas condiciones cromatográficas indicadas para la valoración por ser el mismo p.a en estudio.

ENVASADO

Al identificar y analizar los puntos críticos de cada etapa inicia el envasado primario.

Envase Primario (blisteado): en la Tabla 14 se identificaron los puntos críticos detallados en parámetros y atributos de calidad.

Tabla 15. Etapa de envasado primario, detalle de la descripción del proceso y el monitoreo de los parámetros y atributos.

Operación Unitaria 4	Descripción del proceso	Parámetros Críticos de Control/Atributos Críticos de Calidad
Blisteado	Envasar los comprimidos recubiertos	<u>Parámetros Críticos del Proceso:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Estado de matrices, prepunzones y portanúmeros • Velocidad de marcha (golpes por minuto) (gpm). • Temperaturas de formado (°C). • Temperatura de sellado (°C). • Temperatura de refrigeración (°C). <u>Atributos Críticos de Calidad:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Aspecto • Hermeticidad • Contenido del blister • Grabado lote-vence

El instrumento utilizado para el control de temperatura fue una termocupla que es un sensor de sellado, formado superior e inferior, para medir la diferencial de presión del aire comprimido que se aplica para la formación del alvéolo se utilizó un manómetro y finalmente la velocidad de la blistera en número de blister por hora fue cuatificada utilizando un tacómetro.

- a) Avance consiste en que el aluminio y plástico (PVC) estén de manera paralela en la blistera para que al momento en que se pegan no se corran tanto el logo como el nombre del medicamento, y la cantidad de comprimido.
- b) Hermeticidad consistió en analizar el sellado del blister, para ello se puso en el desecador 500 mL de solución de azul de metileno 0,1%. Luego se introdujeron 12 blisters (3 unidades de formado de sellado) en el ordenador de blisters (tomador), y se verificó que éstos

quedaran completamente inmersos en la solución. A continuación, se tapó herméticamente el desecador y se hizo vacío, hasta alcanzar 15 pulgadas de mercurio. Luego, se cerró la llave de paso del desecador y se esperó 1 min. Posteriormente, se cerró la llave de paso de la red de aire comprimido y se abrió la llave de paso del desecador hasta que se normalizó la presión. Se sacaron los blisters del desecador, se secaron primero con papel desechable y luego con aire comprimido. Finalmente, se revisó cada uno de los alvéolos, verificando ausencia de filtración.

c) Aspecto y contenido de blister consistieron en tomar muestras de 12 blister (3 unidades de formato del sellado) cada 15 min y verificar visualmente el estado del nombre del producto, grabado de lote, vencimiento y para el contenido ausencia de trozos, polvo y que los alvéolos estuvieran llenos.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Una vez aprobado el protocolo de validación por el área de producción, gestión de calidad, control de calidad, validación y gerencia general, en el informe se presentaron los siguientes datos:

FABRICACIÓN.

En la Tabla 16 se exhiben los Atributos Críticos de Calidad del Proceso de Fabricación.

Tabla 16. Criterios de Aceptación y Resultados de los Lotes en cada Etapa del Proceso.

ETAPAS	ASPECTO	LOTES 1, 2 y 3
GRANULADO	Color blanco, homogéneo y ausencia partículas	Cumplen
COMPRESIÓN	Oblongo, liso y color blanco	
RECUBRIMIENTO	Oblongo, liso, color blanco, recubrimiento blanco a blanco amarillento, aroma vainilla	

Los 3 lotes cumplieron con los criterios de aceptación de aspecto tanto para granulado como para compresión y recubrimiento.

En la Tabla 17 se expone la pérdida de peso por secado del granulado (PPS) de los lotes cuyo criterio de aceptación es a una pérdida de entre 3,0 a 6,5%.

Tabla 17. Promedio de PPS para cada Lote en la Etapa de Granulado.

Variable	LOTE 1	LOTE 2	LOTE
PPS (%)	6,3	6,0	6,0

Nota: Pérdida de peso por secado entre 3,0 a 6,5%.

Los resultados de PPS para granulación cumplen con las especificaciones descritas para el ensayo.

En la Tabla 18 se presentan la valoración de principio activo (p.a) cuyo criterio de aceptación del antiviral 500 mg/cp es de 95-105 % de la cantidad declarada.

Tabla 18. Valoración de p.a para Lotes 1, 2 y 3 en la etapa de Granulación.

Variable	LOTE 1	LOTE 2	LOTE 3
Valoración de p.a (%)	98,36	99,30	99,03

La valoración de p.a para los 3 lotes se encuentra dentro de los criterios aceptación, interpretándose que hay homogeneidad de p.a en el granulado en cada lote estudiado.

Comprimidos o núcleos

En la Tabla 19 se presentan las dimensiones de los comprimidos, los criterios de aceptación a cumplir por los núcleos, respecto a variación de diámetro debe ser eje mayor 16,5 - 18,5 mm, eje menor 7,0 - 9,0 mm, mientras que la variación de espesor debe ser 6,8 – 8,8 mm*.

Tabla 19. Dimensiones y espesor de comprimidos en los 3 lotes en estudio.

Dimensiones (mm)	LOTE 1 n = 8	LOTE 2 n = 10	LOTE 3 n = 8
Diámetro (eje mayor)	17,3 (± 0,03)	17,3 (± 0,02)	17,3 (± 0,02)
Espesor	7,6 (± 0,06)	7,7 (± 0,03)	7,7 (± 0,04)

Los resultados de diámetro (eje mayor y eje menor) y espesor que corresponden a especificaciones físicas de los comprimidos determinaron que las tabletas tienen similares dimensiones y a su vez, que están determinadas por los rangos y características de los punzones de la compresora. Asimismo, el tener definida las características de los punzones, permite obtener dimensiones dentro de los rangos establecidos.

**En el informe de validación no se detallan los resultados de eje menor, pero sí su criterio de aceptación, porque el área de control de calidad si los especifica en el certificado de liberación de producto.*

A continuación se presentan en los gráficos de Capacidad de Proceso de peso de comprimidos de 3 lotes consecutivos cuyo criterio de aceptación fue de $800 \text{ mg} \pm 3\%$ (776-824 mg) y $C_p \geq 1,00$ (Figura 6), donde el LSL (Lower Specification Limit) es el mínimo peso de la especificación, mientras que USL (Upper Specification Limit) es el peso máximo que puede tener las muestras de comprimidos. El n muestral para cada lote fue: Lote 1=160; Lote 2=200 y Lote 3=160.

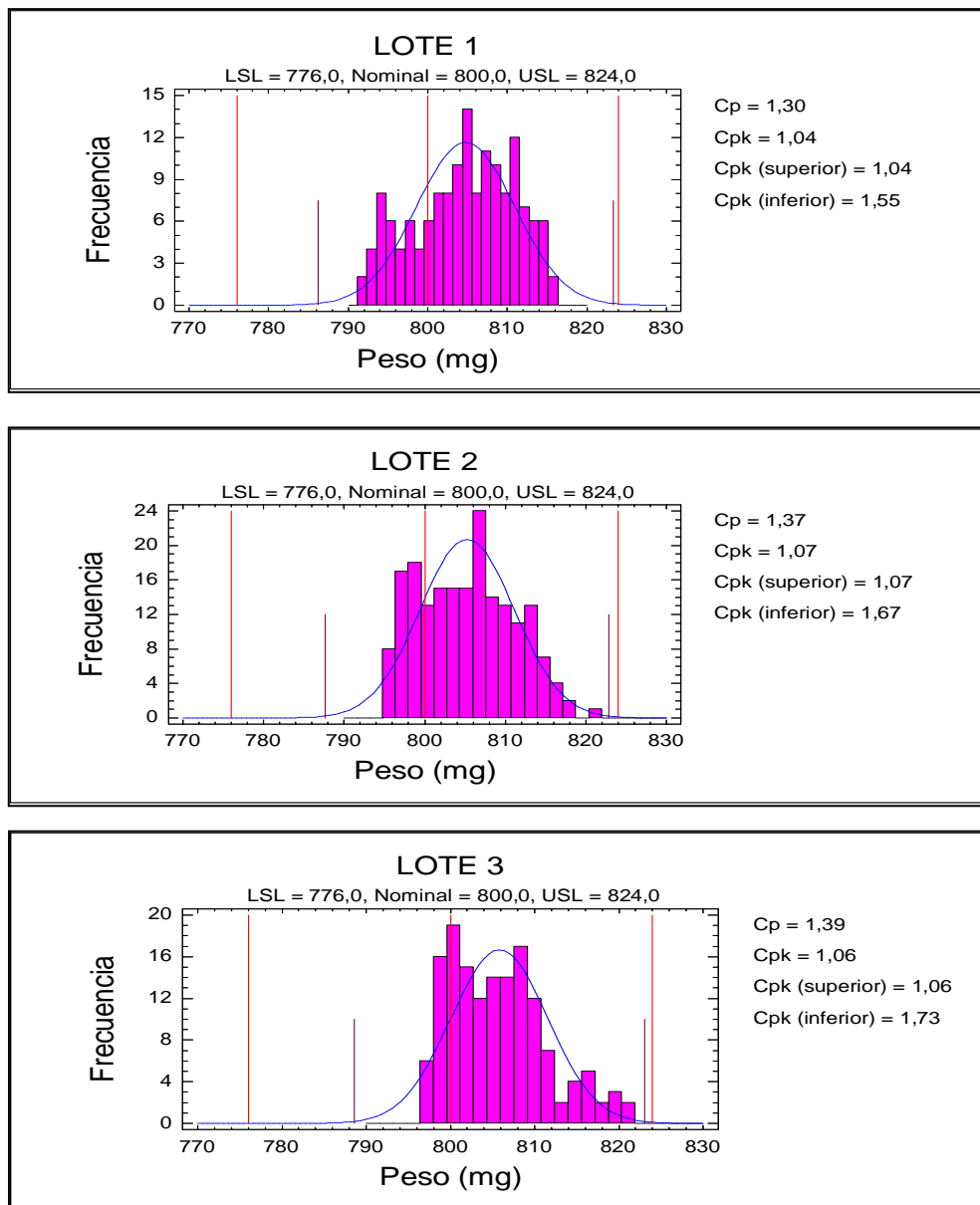


Figura 6. Histograma de Capacidad de Proceso (C_p) e Índice de Capacidad de Proceso (C_{pk}), superior (C_{pk} superior) e inferior (C_{pk} inferior), determinan si el proceso se distribuye dentro de las especificaciones de calidad.

A continuación en la Figura 7 se presentan las cartas control de peso de los 3 lotes consecutivos.

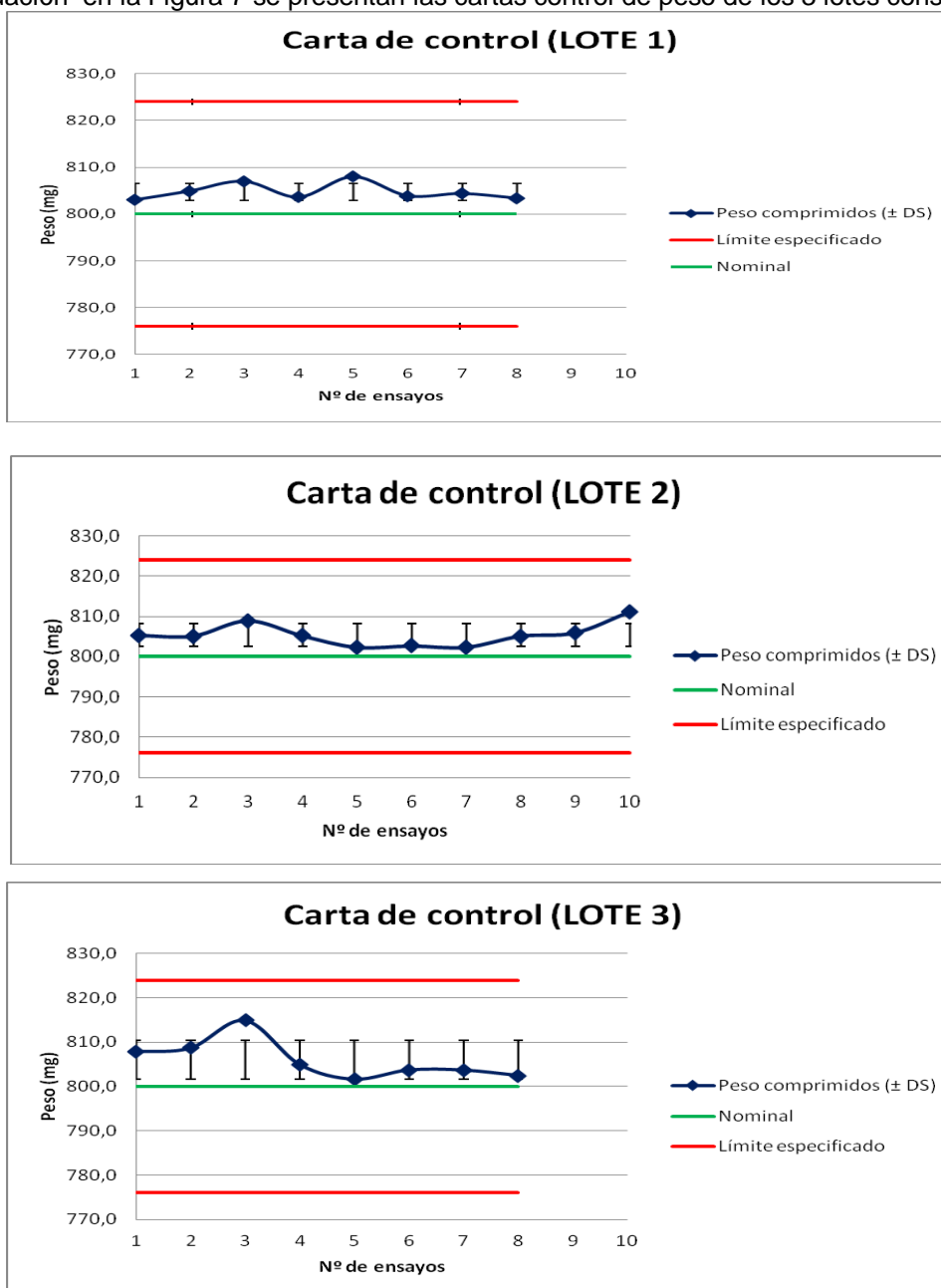


Figura 7. Cartas de control de los 3 lotes en estudio con límites de especificación (límite especificado, nominal, peso promedio y desviación estándar.)

En la Figura 6 los histogramas nos indica un $C_p \geq 1,00$ en los 3 lotes y se distribuye hacia el lado derecho o Índice de Capacidad de proceso superior (Cpk (superior)) y alejándose del Índice de Capacidad Inferior (Cpk (inferior)). En la Figura 7 las cartas de control muestran el comportamiento de las muestras, conformados por los límites especificados (en rojo) y nominales (en verde) observándose una tendencia sobre el nominal.

Por lo tanto, al ser analizado la capacidad de proceso respecto al peso de los 3 lotes se demostró una tendencia hacia el Cpk superior, lo que indicó la obtención de comprimidos por sobre los 800 mg de peso, que no estarían fuera de rango, sino que estarían desplazados hacia el rango superior, cumpliendo con las especificaciones de calidad.

La dureza según el criterio de aceptación debería oscilar en 10 a 20 kp con un $C_p \geq 1,00$. Los gráficos a continuación muestran los resultados del control de dureza de 3 lotes consecutivos (Figura 8). Siendo el límite superior (USL)= 20, LSL= 10 y Nominal 15. El n muestral de variación de dureza es el mismo utilizado para peso.

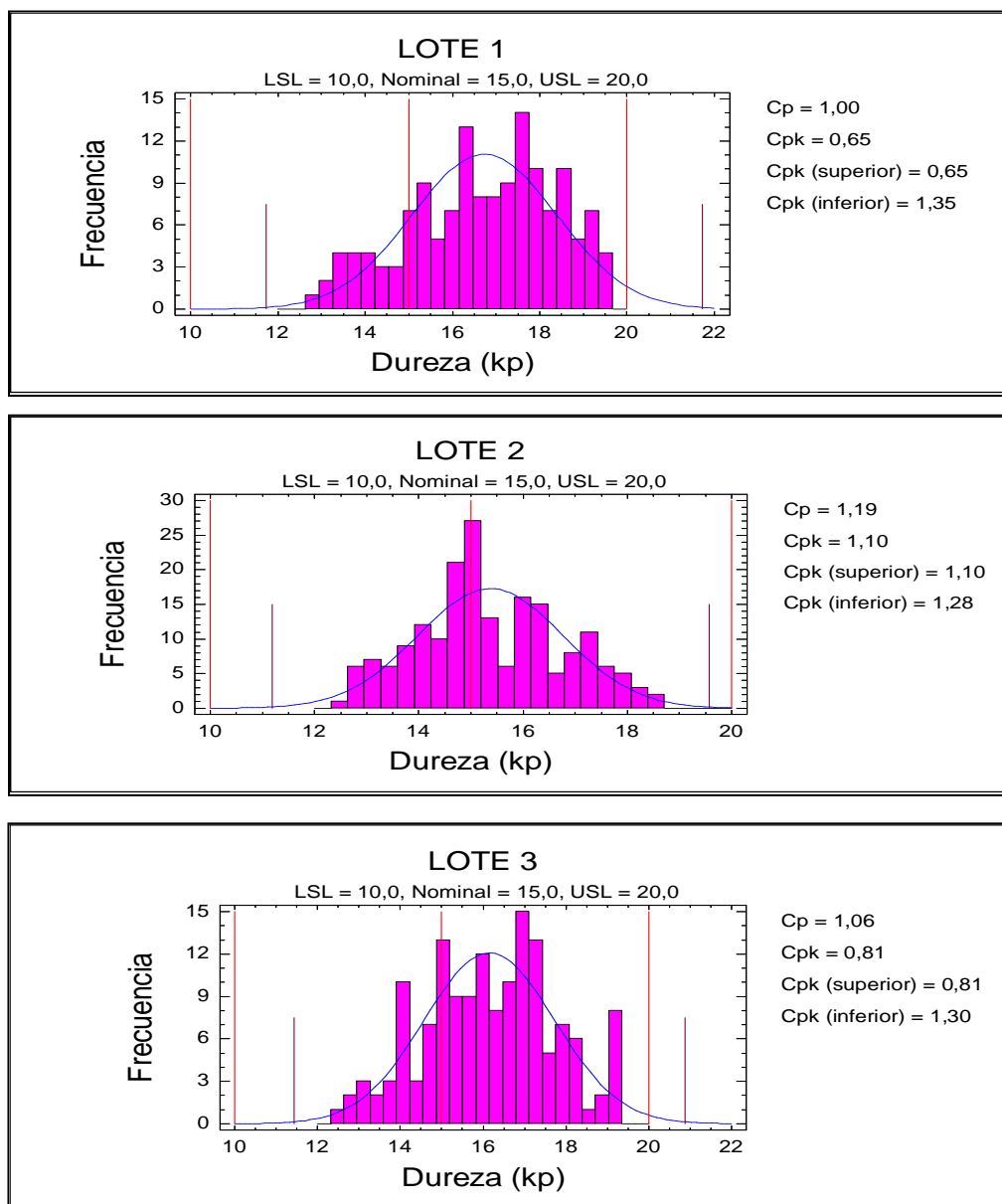


Figura 8. Histograma y Capacidad de Proceso (C_p) Índice de Capacidad de Proceso (C_{pk}) superior e inferior de variación de dureza para los 3 lotes.

En la Figura 9 se presentan las cartas de control de dureza (kp) en la elaboración de los núcleos de 3 lotes consecutivos.

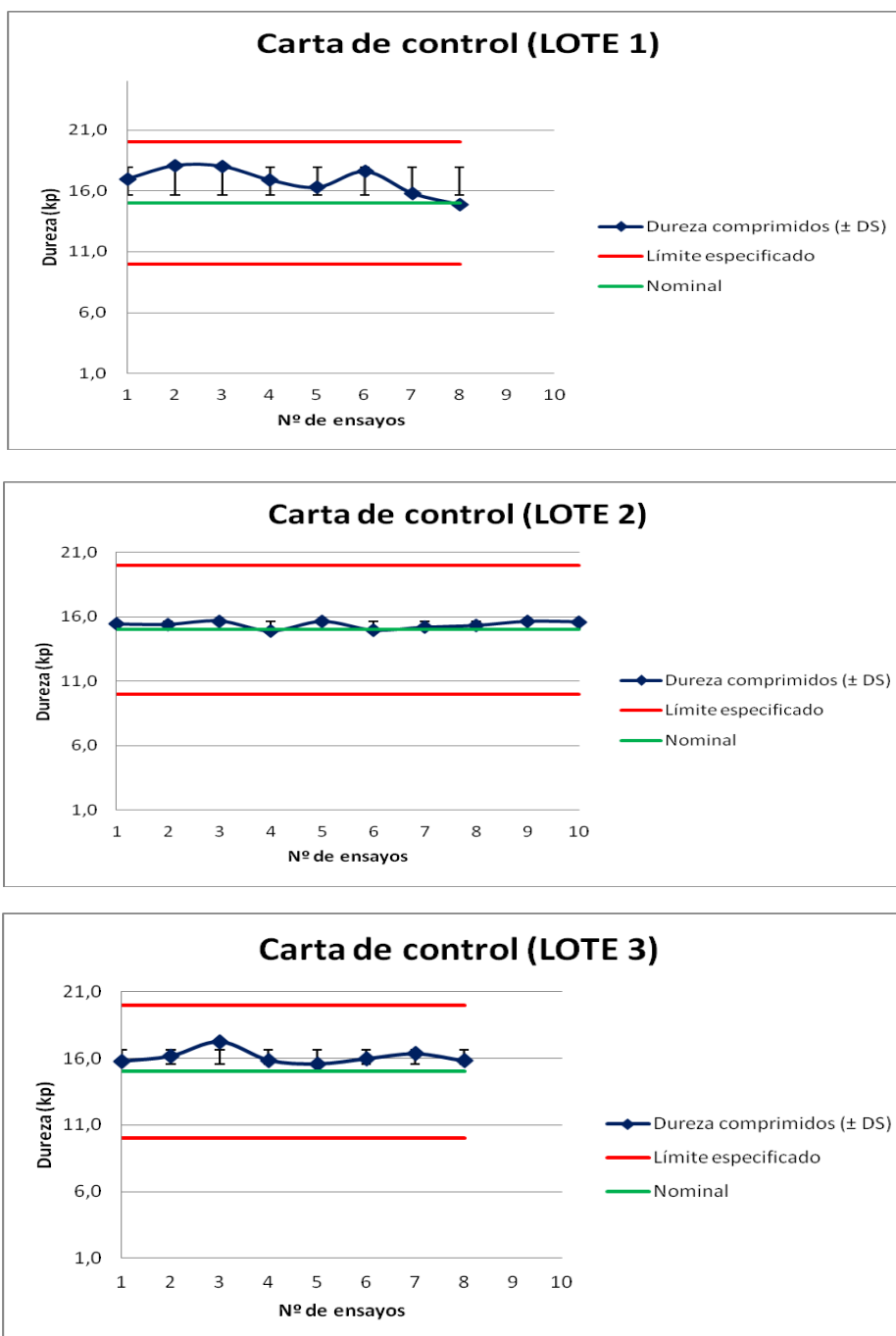


Figura 9. Cartas de control del proceso de los 3 lotes consecutivos con límites especificados (nominal, límites específicos y desviación estándar).

Al igual que la variación de peso de los comprimidos, en la variación de dureza los datos también se analizaron y se descartaron los valores atípicos con el programa Statgraphics Plus 5.1®. Los histogramas revelaron una tendencia hacia el rango más alto de dureza, es decir, el Cpk superior de los comprimidos por sus características fisicoquímicas o de la misma tabletera tendió a altos valores de dureza, lo que se representó en un Cp cercano a 1,00 no así en los resultados de peso que fue $\geq 1,33$. En la figura 9 las cartas de control de los lotes 1 y 3 presentaron un leve comportamiento hacia una mayor dureza, mientras que en el lote 2 este parámetro se mantuvo en el rango nominal o medio. Por lo tanto, la dureza de los comprimidos en los 3 lotes muestra una tendencia hacia una dureza mayor a 15 kp, pero que están dentro de los límites especificados cumpliendo el criterio de aceptación.

Por otra parte, el criterio de aceptación para friabilidad es de un máximo 1,0%. Los datos a continuación muestran los resultados de los 3 lotes consecutivos.

Tabla 20. Friabilidad en muestras al inicio, medio y final para cada lote en la etapa de compresión.

LOTE	1 (%)	2 (%)	3 (%)
Rango	0,01-0,05	0,00-0,01	0,00-0,02

Especificación: máximo 1,0 %.

La friabilidad o abración de un comprimido, fue claramente muy bajo ($\leq 0,05\%$), lo que significó que sometidos a un estrés mecánico no presentaron ni ruptura, ni laminación u otra alteración.

El criterio de aceptación para desintegración en ≤ 20 min en HCl (0,1 N) a 37°C. A continuación se muestran los resultados de los 3 lotes consecutivos.

Tabla 21. Tiempo de Desintegración (min) de muestras en inicio, medio y final en los lotes 1, 2 y 3.

LOTE	1 (min)	2 (min)	3 (min)
Rango	9-10	9-10	9-10

Los tiempos de desintegración se mantuvieron dentro de la mitad del tiempo especificado. Pero esto no quiere decir que si bien se desintegra el comprimido sedisolverá posteriormente.

A continuación se presentan los resultados de los 3 lotes para uniformidad de dosis por peso. De acuerdo a la USP 35, 2012 el criterio de aceptación corresponde a $AV \leq L1 = 15$, y AV (valor de aceptación) = $\sqrt{M-X} + ks$ ($AV \leq 15$) Para $n=10$, k (constante de aceptabilidad)=2,4, X = Promedio de datos s = Desviación estándar de los datos,

Valores de M :

Si $98,5\% \leq X \leq 101,5\%$ Entonces $M = X$

Si $98,5\% > X$ Entonces $M = 98,5\%$

Si $101,5\% < X$ Entonces $M = 101,5\%$

Tabla 22. Uniformidad de dosis expresado como promedio, desviación estándar (s), M , AV y L muestras de inicio, medio y final de cada lote ($n = 10$)

LOTE	1			2			3		
Promedio (%)	98,8	99,3	99,3	100,6	100,2	100,2	100,3	100,2	100,2
S	0,84	0,84	0,92	0,97	1,09	0,86	1,18	0,83	1,03
M	98,8	99,3	99,3	100,6	100,2	100,2	100,3	100,2	100,2
AV	2,0	2,0	2,2	2,3	2,6	2,1%	2,8	2,0	2,5
(AV ≤ 15)	Cumple								
Resultado	Aprueba USP35 <905>								

La uniformidad de dosis se representa por el "Accept Value" (AV) en toma de muestras en inicio, medio y final en cada lote que debe ser ≤ 15 , es un rango que se comienza a determinar a partir de la USP 29, 2006, empleando una fórmula para determinar si la uniformidad cumple con las especificaciones. En los 3 lotes consecutivos se observó que los AV estaban entre 2,0 y 3,0 siendo muy inferior a 15. Además, hay que destacar que AV depende de los valores que tomen M , X (promedio), k y s . Por lo anterior, se tomaron valores absolutos de M y X . El k dependió del número de muestra, en esta caso $n = 10$ por lo tanto, para obtener un valor de 2, 4 y s o desviación estándar dependió del promedio de datos del peso.

Comprimidos recubiertos.

El criterio de aceptación mostró que el peso de los comprimidos recubiertos debían ser de 830 mg \pm 4% (797-863 mg) como se indica en la Tabla 22 la variación de peso. Cabe destacar, que sólo se considera el valor promedio.

Tabla 23. Promedio de variación de peso en cada lote para comprimidos recubiertos.

LOTE	1 (mg)	2 (mg)	3 (mg)
Variación de peso	834	830	829

Los ensayos de la etapa de recubrimiento cumplieron con las especificaciones. En el caso del aspecto se tomaron comprimidos recubiertos observándose a simple vista que cumplía con los criterios mínimos para envasar. Además, la variación de peso o ganancia de peso estuvo dentro del criterio de aceptación, ésto implicó cumplir con la homogeneidad en el peso de los lotes.

Desintegración

El criterio de aceptación para este ensayo de desintegración fue \leq 20 min en HCl (0,1 N) mantenida a 37 °C.

Tabla 24. Desintegración del comprimido recubierto de los tres lotes.

LOTE	1 (min)	2 (min)	3 (min)
Desintegración	16	13	18

Asimismo, el ensayo de desintegración fue levemente superior en tiempo al de los núcleos, debido a la presencia de la película que se forma por laqueado cumpliendo con los criterios básicos.

Test de disolución

Criterio de aceptación según USP 35, 2012.

Tabla 25. Cantidad disuelta de los comprimidos recubiertos del antiviral en los 3 lotes expresados como rango (%).

Nº Muestras	Repetición 1 (%)	Repetición 2 (%)	Repetición 3 (%)	Repetición 4 (%)
LOTE 1	99,6-102,6	100,3-103,2	98,1-101,3	97,6-100,7
LOTE 2	99,7-102,8	100,0-103,1	98,2-100,3	97,1-100,7
LOTE 3	98,0-99,3	98,1-100,6	97,4-100,1	98,4-100,8

El test de disolución se realizó en 4 ensayos de 6 comprimidos para cada lote para obtener un $n \geq 20$, siguiendo el protocolo de del laboratorio donde se trabaja con mayor cantidad de datos. Los 3 lotes presentaron una disolución para todos los comprimidos por sobre el 75% de Tolerancia (T), es decir, que a los 45 min la disolución fue mayor a la mínima exigida y por lo tanto, este parámetro se encuentra dentro del rango. Como se disuelven en menos de 45 min y arrojan porcentajes dentro de los límites especificados, los comprimidos recubiertos son capaces de disolverse a nivel gastrointestinal para dejar el p.a disponible para su absorción a fin de cumplir su objetivo principal que es obtener el efecto farmacológico. Además, con estos resultados control de calidad aprobó los lotes para su posterior envasado.

ENVASE

Las tablas de la 26 a la 29 muestran los resultados del control de envase primario de los tres lotes consecutivos en cuanto a aspecto, contenido de blister, avance y hermeticidad de blister.

Tabla 26. Aspecto de cada lote en estudio de grabado/vencimiento, nombre del producto, impresión, número de lote, mes y año

ENSAYO	Aspecto		GRABADO LOTE /VENCIMIENTO	
	Nombre del producto	Impresión	LOTES	M/AA
	Antiviral 500 mg. Comprimidos Recubiertos	Legible	Legible	Legible
LOTE 1 (Inspector C.C)	Cumple	cumple	Cumple	cumple
LOTE 1(Operario)	Cumple	cumple	Cumple	cumple
LOTE 2 (Inspector C.C)	Cumple	cumple	Cumple	cumple
LOTE 2 (Operario)	Cumple	cumple	Cumple	cumple
LOTE 3 (Inspector C.C)	Cumple	cumple	Cumple	cumple
LOTE 3 (Operario)	Cumple	cumple	Cumple	cumple

Nota: En cada lote se tomaron muestras de aspecto tanto por el Inspector de C.C como por parte del Operario que realizaba el blisteado.

Para todos los lotes analizados el aspecto de los blister logró las características mínimas exigidas para poder liberar el producto al mercado.

En la Tabla 27 se presentan los resultados de contenido de blister de los 3 lotes en estudio.

Tabla 27. Contenido de blister con criterio de aceptación de ausencia de trozos, llenado completo y polvo ausente.

ENSAYO	CONTENIDO DEL BLISTER		
	Trozos	Llenado	Polvo
	Ausente	Completo	Ausente
LOTE 1 (Inspector C.C)	Cumple	cumple	Cumple
LOTE 1(Operario)	Cumple	cumple	Cumple
LOTE 2 (Inspector C.C)	Cumple	cumple	Cumple
LOTE 2 (Operario)	Cumple	cumple	Cumple
LOTE 3 (Inspector C.C)	Cumple	cumple	Cumple
LOTE 3 (Operario)	Cumple	cumple	Cumple

En cuanto al contenido del blister, éstos se tomaron de manera acuciosa se verificó que no presentaran trozos, polvo y que el alvéolo tuviera el llenado correcto, es decir, que en su interior presentara un comprimido recubierto.

En la Tabla 28 se presentan los monitoreos del Avance en la blistera de los 3 lotes consecutivos.

Tabla 28. Avance con criterios de centrado e integridad del alvéolo en la blistera.

ENSAYO	AVANCE	
	Centrado	Integridad del Alveolo
	Cumple	Cumple
LOTE 1 (Inspector C.C)	Cumple	Cumple
LOTE 1(Operario)	Cumple	Cumple
LOTE 2 (Inspector C.C)	Cumple	Cumple
LOTE 2 (Operario)	Cumple	Cumple
LOTE 3 (Inspector C.C)	Cumple	Cumple
LOTE 3 (Operario)	Cumple	Cumple

El ensayo de avance se relaciona con el funcionamiento de la blistera en sí, consistió en verificar que se mantuvo a la par, por una parte el aluminio y por otra el PVC para que cuando fueran avanzando en la blistera se formara el alvéolo, y el aluminio se pegara de manera simétrica al plástico. Esta prueba se hizo antes de empezar a blistar y durante el proceso de cada lote.

El ensayo de hermeticidad de los blister se muestra en la Tabla 29 en los 3 lotes consecutivos.

Tabla 29. Hermeticidad del blister para cumplir con la prueba de sellado.

ENSAYO	HERMETICIDAD
	Prueba de Sellado
	Cumple
LOTE 1 (Inspector C.C)	Cumple
LOTE 1(Operario)	Cumple
LOTE 2 (Inspector C.C)	Cumple
LOTE 2 (Operario)	Cumple
LOTE 3 (Inspector C.C)	Cumple
LOTE 3 (Operario)	Cumple

La prueba de sellado de los blister pone a prueba la hermeticidad del blister y especialmente a la unión entre la capa de aluminio la del PVC, lo que indicó finalmente una hermeticidad del 100%.

Todos los resultados obtenidos en las etapas de fabricación y envase se documentaron en el informe de validación de procesos (Anexo 5). Este informe contó con un total de 58 páginas y se adjuntaron todos los certificados exigidos para poder validar el proceso. Además, se capacitó al personal en la actualización de los términos de validación y en los resultados obtenidos en el proceso de fabricación para demostrar que el antiviral 50 mg comprimidos recubiertos es validable.

CONCLUSIONES

El estudio del proceso de elaboración del antiviral 500 mg comprimidos recubiertos permitió identificar los puntos críticos del proceso de fabricación en las etapas de granulación, compresión, recubrimiento y envasado primario.

Se capacitó al personal del área de producción de sólidos sobre temas relacionados con validación de procesos.

Se elaboró un protocolo de validación de un antiviral en comprimidos recubiertos de 500 mg que fue aplicado en todas las etapas de fabricación.

Con los resultados obtenidos de los 3 lotes consecutivos se elaboró el informe de validación correspondiente y se procedió a validar el proceso.

BIBLIOGRAFÍA.

- Barrientos P.A. Validación de las etapas críticas del proceso de elaboración de comprimidos en una planta de producción farmacéutica. Tesis para optar al Título de Químico Farmacéutico. Universidad de Valparaíso; 2009. Pág: 5-9.
- Comisión Interinstitucional de Buenas Prácticas de Fabricación, CIPAM, Buenas Prácticas de Validación, Primera Edición, México Distrito Federal, 2006.
- Guía de Normas de Correcta Fabricación de Medicamentos de la Comunidad Europea, 2010. Páginas: 1-5.
- Guideline on General Principles of Process Validation, Center for Drug and Biologics and Center for Devices and Radiological Health, Food and Drug Administration. 1987.
- Guidance for Industry. Guideline on General Principles of Process Validation, Center for Drug and Biologics and Center for Devices and Radiological Health, Food and Drug Administration. 2011.
- Informe de Validación Concurrente del Proceso de Fabricación y Envase de Antiviral Comprimidos Recubiertos 500 mg, 2012.
- Instructivo de Control de Calidad. Muestreo y Análisis de Productos Semielaborados y Graneles, Laboratorios Bagó de Chile S.A., 2012.
- International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH). Pharmaceutical Development ICH Q8(R1), 2008.
- Ministerio de Salud, República de Chile 1981. Reglamento del Sistema Nacional del Control de Productos Farmacéuticos, D.S. N° 435/81.
- Ministerio de Salud, República de Chile 2005. Reglamento del Sistema Nacional del Control de Productos Farmacéuticos, D.S. N° 1876/95.

- Ministerio de Salud, República de Chile 2010. Reglamento del Sistema Nacional del Control de los Productos Farmacéuticos de Uso Humano, D.S. 3/2010.
- OMS, Informe 32. Guía de la OMS sobre los requisitos de las Prácticas Adecuadas de Fabricación (PAF), 2^{da} parte: Validación. Ginebra, 1998.
- Plan Maestro de Validación y Validación de Procesos, curso on-line dirigida a Profesionales del área de Industria Farmacéutica. Empresa Terra Farma S.A. de C.V. D.F. de México, México. 12 y 13 de Marzo 2012.
- Protocolo de Validación Concurrente del Proceso de Fabricación y Envase de Antiviral Comprimidos Recubiertos 500 mg, 2012.
- Salazar, R. Validación industrial. Editorial Ramargraf S.A, Barcelona, 1999.
- Salazar, R. Cualificación y Validación. Editorial Ramargraf S.A, Barcelona, 2007.
- Validación de proceso de producción “formas no estériles”. Asociación española de farmacéuticos de la industria. España. 2003.
- Vila Jato J.L., Tecnología Farmacéutica. Vol: II. Editorial Síntesis . Madrid, 2001.
- World Health Organization. Thirty-fourth Report, Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparation (WHO Technical report series N° 863). Geneva, 1996.
- World Health Organization. Thirty-seven Report, Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparation (WHO Technical report series N° 929). Geneva, 2003
- World Health Organization. Fortieth Report, Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparation (WHO Technical report series N° 937). Geneva, 2006.
- World Health Organization Forty Fifth Report, Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparation (WHO Technical report serie N°961), 2011.
- World Health Organization. Forty-sixth Report, Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparation (WHO Technical report series N° 970), 2012.
- USP 35, NF 30. Farmacopea de los Estados Unidos de América, Formulario Nacional, Vol: 3. Edición en Español, 2012.

ANEXOS

Anexo 1. Formato de Protocolo e Informe de Validación de Instituto de Salud Pública de Chile.

Anexo 2. Fórmulas para determinar la variación de peso y dureza en compresión.

Anexo 3. Equipos de Fabricación y Envasado.

Anexo 4. Materiales y Equipos utilizados en los Análisis de Validación.

Anexo 5. Informe de Validación Antiviral Comprimidos Recubiertos 500 mg.

Anexo 1. Formato para Presentación de Protocolos e Informes de Validación de Procesos de Fabricación de Productos Farmacéuticos del ISP



FORMATO PARA PRESENTACIÓN DE PROTOCOLOS E INFORMES DE VALIDACIÓN DE PROCESOS DE FABRICACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS

El formato de presentación de los protocolos e informes de validación de procesos productivos deberán contener a lo menos, la siguiente información:

1. Codificación de los documentos
2. Denominación del producto
3. Fabricante del producto
4. Tipo de validación realizada
5. Tamaño de lote, e indicar si corresponde a un tamaño de lote aprobado
6. Descripción del proceso de fabricación, que se correlacione con las instrucciones de fabricación de fórmula patrón vigente
7. Identificación de puntos críticos, de acuerdo a una evaluación de riesgos, estableciendo los criterios de aceptación.
8. Plan de muestreo definido y tipo de análisis estadístico a utilizar
9. Lotes sometidos a estudio de validación (al menos 3)
10. Fórmula patrón
11. Listado de materias primas empleadas (indicar N° serie, vence, fabricante y proveedor, N° análisis, y si fabricantes y proveedores están calificados)
12. Listado de equipos e instrumentos empleados en el proceso de fabricación y controles (Claramente individualizados e identificados)
13. Metodología analítica empleada
14. Trazabilidad con datos primarios (crudos) del estudio
15. Boletines de análisis de materias primas y de producto terminado
16. Documentación de desviaciones
17. Evaluación y resultado de validación
18. Fechas de:
 - aprobación de protocolo
 - aprobación de informe
 - últimas mantenciones y calibraciones de equipos / instrumentos
 - calificaciones de equipos
 - validación de sistemas de apoyo crítico
 - validación de limpieza
 - validación de metodología analítica

Cabe señalar que todos los aspectos mencionados (ej. denominación del producto, su fórmula, la metodología analítica, etc.), deben corresponder a los autorizados en los respectivos registros sanitarios.

Anexo 2. Fórmulas para determinar la variación de peso y dureza en compresión.

Media muestral

Media población

Desv. Estándar población

Desv. Estándar relativa

$$\bar{x} = \frac{\sum (x_i)}{n}$$

$$\bar{x} = \frac{\sum (x_i)}{N}$$

$$\sigma = \frac{\sum (x_i - \bar{x})^2}{N}$$

$$RSD = \frac{\sigma * 100}{\mu}$$

x_i : Datos ; n: cantidad datos muestra; N: cantidad de datos de la población;

Capacidad de proceso

$$C_p = \frac{LSE - LIE}{6\sigma}$$

$$C_{pk} \text{ (superior)} = \frac{LSE - \mu}{3\sigma}$$

$$C_{pk} \text{ (inferior)} = \frac{\mu - LIE}{3\sigma}$$

$$C_{pk} = \text{Mínimo de los valores [} C_{pk} \text{ (superior), } C_{pk} \text{ (inferior)]}$$

LSE: Límite superior de especificación; LIE : Límite inferior de especificación.

Anexo 3. Equipos de Fabricación y Envasado

Tamizador Cónico

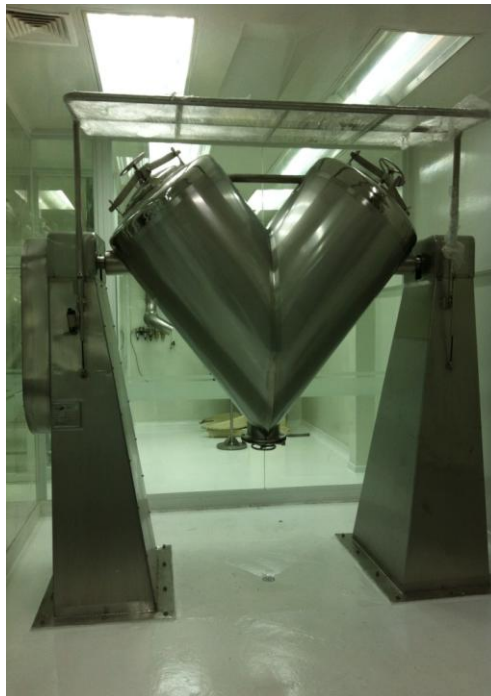
Mezclador Planetario
(mezclador-amasador)

Secador Lecho Fluido

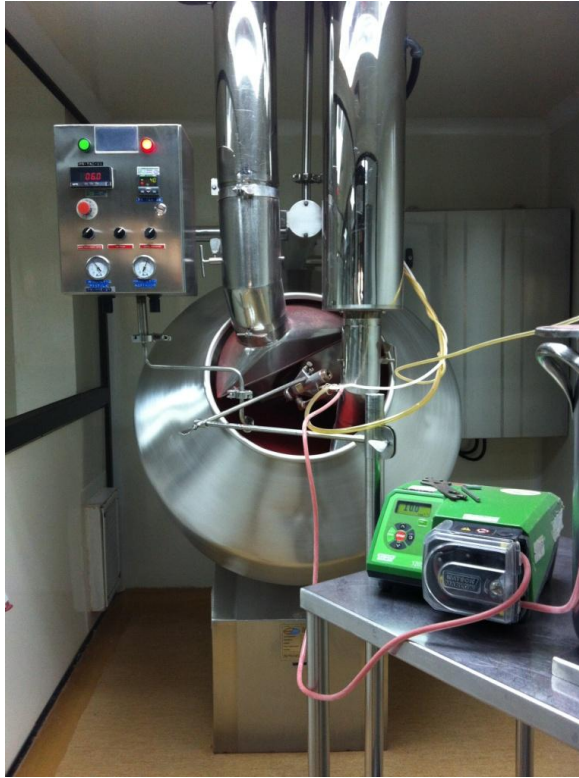
Tamizador Oscilante



Mezclador "V"
120 Kg de capacidad



Tabletera Rotativa



Paila de Recubrimiento

Blistera



Anexo 4. Materiales y Equipos utilizados en los Análisis de Validación

Friabilómetro



Aparato de Desintegración



Multicheck

Termobalanza
(sens 1 mg)Balanza analítica
(sens 0,1 mg)




High Performance Liquid
Chromatograph

HPLC



Aparato Test de Disolución

Anexo 5. Informe de Validación Antiviral Comprimidos Recubiertos 500 mg.

	PRODUCCIÓN	AC-000-194-01
	INFORME DE VALIDACIÓN CONCURRENTE DEL PROCESO DE FABRICACIÓN Y ENVASE DE VALACICLOVIR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg	Página 1 de 52

Emitido por:	Aprobado por:	Aprobado por:	Aprobado por:	Aprobado por:
Asist. de Validaciones Fecha:	Jefe de Validaciones Fecha:	Gerente Producción Fecha:	Gerente C.de Calidad Fecha:	Jefe de Gest. de Calidad Fecha:
<p>TABLA DE CONTENIDO</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Objetivos 2. Alcance 3. Equipos e instrumentos 4. Materias Primas 5. Resultados de Ensayos para Validación 6. Conclusión 7. Anexos <p style="text-align: center;">DOCUMENTO RESTRINGIDO PROHIBIDO REPRODUCIR</p>				

Edición N°	Fecha Emisión	Motivo del Cambio de Edición/ Revisión
1	20-06-2012	Normalización