



**Universidad
Norbert Wiener**

FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUIMICA

ESCUELA ACADEMICO PROFESIONAL DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA

**CONTROL DE PROCESO EN LA FABRICACIÓN DE COMPRIMIDOS
RECUBIERTOS DE DICLOFENACO SÓDICO 50 MG TABLETA CON
RECUBIERTA ENTÉRICA.**

**Trabajo de Aptitud Profesional para optar al Título de Químico
Farmacéutico**

Presentado por:

Br.: Ireny Rodríguez Bardález

Asesor:

QF. José Jáuregui Maldonado

Lima – Perú

2017

DEDICATORIA

Dedico la presente tesis; a Dios por su gran amor, por guiarme siempre por el sendero de la verdad y el bien; por mí mejor amigo en los momentos más difíciles de nuestra vida y estar siempre con nosotros y juntos superamos los obstáculos que se me presenta.

Dedico a mi padre y a mi madre, por el esfuerzo y apoyo brindado que sin duda alguna ha forjado el camino de mi vida, me han demostrado amor e inculcado valores.

AGRADECIMIENTOS

A Dios por darme sabiduría y fuerza para culminar esta valiosa etapa de mi vida. A mi familia por su apoyo incondicional. A mi asesor QF. José Jáuregui Maldonado por el apoyo brindado y por contribuir en nuestra formación profesional, guiándonos y motivándonos permanentemente para la culminación del presente estudio

INDICE

Pág.

DEDICATORIA	ii
AGRADECIMIENTOS.....	iii
INDICE DE FIGURAS.....	vi
INDICE DE TABLA	vii
RESUMEN.....	viii
SUMARY	ix
I. INTRODUCCION	1
1.1. Planteamiento del Problema.....	2
1.2. Justificación	2
1.3. Objetivos.....	2
1.3.1. Objetivos Generales	2
1.3.2. Objetivos Específico	2
1.4. Hipótesis.....	3
1.5. Variable	3
II. MARCO TEORICO	4
2.1 Antecedentes.....	4
2.1.1 Antecedentes internacionales.....	4
2.1.2 Antecedentes nacionales.....	5
2.2. Definición.....	7
2.2.1. Calidad	7
2.2.2. Aseguramiento de la calidad.....	7
2.2.3. Buenas Prácticas de Manufactura	9
2.2.4. Formas farmacéuticas sólidas	10
2.2.5. Composición de las tabletas	10
III. MATERIALES Y METODOS	13
3.1 Tipo de investigación	13
3.2. Método de fabricación de tabletas	13

3.2.1. Comprimidos obtenidos por compresión directa	13
3.2.2. Comprimidos obtenidos por compresión de un granulado	13
3.2.3. Compresión	15
3.3. Pruebas de caracterización farmacotecnia de tabletas	15
3.3.1. Aspecto y dimensiones	15
3.3.2. Dureza	16
3.3.3. Friabilidad	16
3.3.4. Desintegración	16
3.3.5. Uniformidad de peso	16
3.3.6. Velocidad de disolución	16
3.4. Características fisicoquímicas de los comprimidos	17
3.4.1. Dosaje	17
3.4.2. Uniformidad de contenido (L1)	17
3.5. Características microbiológicas	18
3.6. Parte experimental	18
3.6.1 Descripción del producto y proceso	18
3.7. Esquema del proceso de fabricación	23
3.8. Técnicas de fabricación	27
3.8.1. Precauciones	27
3.8.2. Equipos y materiales	27
3.9. Fases del proceso	28
3.9.1 Especificaciones de materias primas	28
3.10. Control del proceso	29
3.10.1 Descripción de las pruebas a realiza	29
3.9.2. Pruebas en la fase de cubierta N° 1 (sellado)	36
3.9.3 Pruebas de la fase de cubierta N° 2 (cubierta entérica)	37
IV. RESULTADOS Y DISCUSION	39
VI. CONCLUSIONES	57
VII. RECOMENDACIONES	58
VIII. REFERENCIA BIBLIOGRAFICA	59

INDICE DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1.1 Diagrama de flujo de proceso de fabricación.....	20
Figura 1.2 Diagrama de flujo de proceso de fabricación.....	21
Figura 1.3 Diagrama de flujo de proceso de fabricación.....	22
Figura 1.4 Diagrama de flujo de proceso de fabricación.....	23
Figura 2 Esquema de proceso de fabricación de comprimidos de Diclofenaco Sódico 50 mg tableta con cubierta entérica.....	24
Figura 3 Histograma de la uniformidad de peso del control De Control de Proceso de Fabricación de Diclofenaco Sódico 50 mg Tableta con cubierta Entérica	43
Figura 4 Uniformidad de contenido de Diclofenaco Sódico 50 mg. Lote industrial.	46
Figura 5 Uniformidad de contenido de Diclofenaco Sódico.	47
Figura 6 Histograma de dureza del control de proceso de fabricación Diclofenaco Sódico 50 mg tableta con Cubierta Entérica	49
Figura 7 Histograma del espesor del proceso de fabricación de Diclofenaco Sódico 50mg tableta con cubierta entérica.	50
Figura 8 Prueba de disolución de comprimidos del lote industrial del	53
Figura 9 Pruebas en la fase de cubierta N° 1 Sellado	54
Figura 10 Resultados de uniformidad de peso del proceso de Diclofenaco Sódico 50mg tabletas con cubierta entérica.	55

INDICE DE TABLA

	Pág.
Tabla 1 Especificaciones de materias primas	28
Tabla 2 Control de proporciones para el aspecto en la fase de compresión del lote industrial.....	31
Tabla 3 Resultado aspecto del granulado en la mezcla	39
Tabla 4 Datos de la descripción analizados en la fase de mezcla en la fabricación de tabletas de Paracetamol 500 mg-Diclofenaco 50 mg. ¹⁶	40
Tabla 5 Tabla de control de proporciones para el aspecto	41
Tabla 6 Uniformidad de peso en la fase compresión Lote industrial	42
Tabla 7 Uniformidad de peso del proceso de manufactura de	44
Tabla 8 De muestra uniformidad de contenido de Diclofenaco sódico en los comprimidos	45
Tabla 9 Uniformidad de contenido de Diclofenaco Sódico. ¹⁹	47
Tabla 10 Dosaje de Diclofenaco Sódico en la fase de la Compresión.....	48
Tabla 11 Resultado de dosaje de Diclofenaco Sódico de un primer lote. ¹⁹	48
Tabla 12 Muestra para la prueba de dureza	49
Tabla 13 Distribución de frecuencia del espesor	50
Tabla 14 Resultado de dureza de los núcleos de los lotes evaluados.....	51
Tabla 15 Observaciones muestrales	52
Tabla 16 Prueba de disolución en la fase de compresión del Proceso de Diclofenaco Sódico 50 mg tableta con cubierta entérica	53
Tabla 17 Muestras en cada etapa.....	53
Tabla 18 Uniformidad de peso	54
Tabla 19 Pruebas de la fase de cubierta N° 2	55
Tabla 20 Tabla de control de proporciones (p)	56

RESUMEN

En el presente trabajo se convalida lo realizado durante el control de proceso de fabricación de comprimidos de diclofenaco sódico 50 mg tableta recubierta, teniendo como objetivo demostrar mediante evidencias documentada que el proceso específico de fabricación está bajo control y proporciona de forma consistente y reproducible un producto con las especificaciones de calidad previamente establecidas. En la fase de mezcla se realizaron las siguientes pruebas: Aspecto granulometría, densidad aparente y contenido de agua, en la fase de granulado previo a la lubricación: Las pruebas realizadas fueron: aspecto y contenido de agua. En la tercera fase: granulado lubricado, se evaluó el aspecto, granulometría, densidad aparente mezcla del principio activo con los excipientes y los lubricantes, contenido de agua y ángulo de reposo.

En la fase de compresión, se realizaron las siguientes pruebas: aspecto, uniformidad de pesos, dureza, espesor, friabilidad, uniformidad de contenido de principio activo, uniformidad de dosaje, disolución y contenido de agua. en la fase de cubierta 2 se realizarán las pruebas de aspecto, uniformidad de peso, disolución y contenido de agua. Para el análisis de los datos se utilizó el método estadístico, utilizando los gráficos de control de medias (\bar{X}) y desviación el estándar (S), para cada una de las variables seleccionadas. Los datos de la prueba de aspecto de los comprimidos con cubierta 2, se analizaron con la gráfica de proporciones (p).

Se calculó la capacidad del proceso, para las variables críticas tales como: uniformidad de peso, dureza y uniformidad de contenido, obteniéndose valores aceptables.

Palabras claves: diclofenaco sódico, control de proceso de fabricación, pruebas especificaciones, tabla de control, resultados

SUMARY

In the present work it is validated everything done during the manufacturing process control of diclofenac sodium tablets 50 mg coated tablet, aiming to demonstrate through documented evidence that the specific manufacturing process is under control and provides a consistent and reproducible Product with previously established quality specifications.

In the mixing phase the following tests were carried out: Appearance granulometry, apparent density and water content, in the granulation phase prior to lubrication: The tests performed were: appearance and water content. In the third stage: lubricated granulate, In the compression phase, the following tests were carried out: appearance, uniformity of weights, hardness, thickness, thickness, thickness, thickness, thickness, Friability, uniformity of active ingredient content, uniformity of dosage, dissolution and water content. In the cover phase 2 the tests of appearance, weight uniformity, dissolution and water content will be performed.

For the data analysis, the statistical method was used, using the control charts of means (\bar{X}) and standard deviation (S), for each of the selected variables. The data of the appearance test of the tablets with cover 2 were analyzed with the graph of proportions (p).

The process capacity was calculated for critical variables such as: weight uniformity, hardness and uniformity of content, obtaining acceptable values.

Keywords: diclofenac sodium, manufacturing process control, testing specifications, Results.

I. INTRODUCCION

Los laboratorios farmacéuticos deben cumplir con las normas de buenas prácticas de manufactura (BPM).

La filosofía actual de la fabricación farmacéutica es que cada paso de la producción aporte seguridad a los procesos. Actualmente, no se considera que el muestreo realizado por control de calidad garantice la calidad del producto final, más bien es la verificación de que cada parte del sistema funciona adecuadamente, lo que garantiza la calidad final, es así que la validación nos da seguridad del correcto funcionamiento en cada parte del sistema.

Los laboratorios farmacéuticos en su intento de cumplir con la normativa vigente en cuanto a la validaciones, genera una profusa documentación sobre procesos, métodos, instalaciones y equipos con el fin de demostrar que se cumple con la normativa ,dejando de lado los beneficios de orden empresarial, como los beneficios económicos ,así como de garantizar la calidad del producto, que se alcanzaría gestionando de manera adecuada la realización de un proceso de validación ,que es costoso y extenso en el tiempo , pero que disminuirían de modo drástico los costos de la no – calidad ,tales como devoluciones ,reproceso reclamos y bajo rendimiento de los equipos.

Dentro de los ensayos exigidos por la farmacopea de los Estados Unidos (USP) para tabletas están los fisicoquímicos: identificación, disolución, dureza, cuantificación de ingredientes farmacéuticos activos (IFA), entre otros. Específicamente, los ensayos que deben realizarse en el proceso de producción para asegurar la calidad farmacéutica son: peso, humedad, dureza, friabilidad y desintegración. Estos ensayos permiten detectar posibles desviaciones de las características establecidas, y efectuar sus correspondientes correcciones ^{6,7}.

1.1. Planteamiento del Problema

¿Qué controles de procesos se lleva a cabo durante el proceso de fabricación de Diclofenaco sódico 50 mg tabletas recubierta entérica?

1.2. Justificación

Se justifica con un propósito general de estudios y consiste en:” demostrar mediante el establecimiento de una evidencia documentada que el proceso de fabricación es reproducible manteniendo constante las especificaciones del producto y que las condiciones en las diferentes etapas del proceso son las adecuadas para garantizar la consistencia y repetibilidad en la manufactura de los diferentes lotes que fabriquen, son razones por las cuales se están ejecutando la validación de fabricación.

Por otra parte, es importante resaltar los efectos adversos del diclofenaco sódico, los que justifican la inclusión de un recubrimiento del tipo entérico sobre los comprimidos, y que se indica a continuación ⁽¹⁵⁾:

- Irritación.
- Sangrado.
- Ulceración con eventual perforación de la pared gastrointestinal.

Estos efectos son frecuentemente vistos cuando hay una administración crónica de altas dosis de formas sólidas de este fármaco.

1.3. Objetivos

1.3.1. Objetivos Generales

Determinar los controles de procesos que se llevan a cabo durante el proceso de fabricación de Diclofenaco sódico 50 mg tabletas recubierta entérica.

1.3.2. Objetivos Específico

- Comprobar si la mezcla de polvos, corresponde a las especificaciones establecido.
- Compraba si en la fase del granulado lubricado obtenido corresponde a las especificaciones establecidas.
- Comprobar que el aspecto de los comprimidos, corresponda con las especificaciones establecidas.

- Comprobar en la fase de la prueba de cubierta N° 1 cumplan con las especificaciones establecidas de uniformidad de peso y disolución.
- Comprobar en la fase de la prueba se cubierta N° 2 de Diclofenaco sódico cumplan las especificaciones establecidas: aspecto de los comprimidos con cubierta, uniformidad de peso y liberación de Diclofenaco sódico.

1.4. Hipótesis

Los controles de procesos que se llevan a cabo durante el proceso de fabricación de Diclofenaco sódico 50 mg tabletas recubierta entérica cumplen con los parámetros establecidos.

1.5. Variable

- Variable dependiente : Diclofenaco sódico 50 mg
- Variable independiente: Control de proceso de fabricación

II. MARCO TEORICO

2.1 Antecedentes

2.1.1 Antecedentes internacionales

PLINIO SANDOBAL.¹⁵ (2013) en la investigación de pre formulación de tabletas de diclofenaco sódico de liberación extendida del tipo de matriz hidrofílica y estudio de la cinética de liberación en medios de disolución 1 biorrelevantes. Con el objetivo de evaluar la cesión *in vitro* del fármaco en tres medios de disolución convencionales y dos biorrelevantes.

Métodos y resultados: Para la caracterización de las materias primas se tuvieron en cuenta algunos parámetros de tipo fisicoquímico y farmacotécnico, y los ensayos recomendados por la USP 30.

Conclusión: verificaron que su producto innovador, Voltaren–XR®, corresponde a una matriz lipídica, en la cual, debido a las características de hinchamiento de los materiales lipídicos, se presentaron cambios en la conformación mecánica (agrietamientos) que no se observan con las matrices hidrofílicas. La cinética de primer orden describió de manera más sencilla los datos.

Herberth Arévalo.²⁰ (2006) en la investigación Validación retrospectiva de proceso de manufactura y método de análisis de cápsulas de diclofenaco sódico 50 mg. A partir de la información disponible de 20 lotes producidos con anterioridad, no vencidos, así como elaborar un procedimiento estándar de operación que describa los procesos necesarios llevaron a cabo dicha validación y pueda ser aplicado a otras formas farmacéuticas sólidas.

Método: Para el proceso de manufactura se evaluaron las variables de porcentaje de humedad y variación de peso, determinándose la precisión y la exactitud. Para el método de análisis se evaluaron las variables de cuantificación y porcentaje de disolución y al igual que el proceso, se determinaron: precisión, exactitud y además la linealidad del método.

Conclusión: Con esto se estableció que la validación retrospectiva es aplicable para métodos o procesos repetidamente utilizados, que no han sido validados anteriormente y de los que se tiene documentación suficiente para probar la bondad, tanto del proceso de manufactura como del método de análisis.

2.1.2 Antecedentes nacionales.

M.Huertas, L.Lizet.¹⁷ (2011) en el control de procesos en la fabricación de comprimidos recubiertos de diclofenaco sódico 50 mg/paracetamol 500 mg ,como objetivo tienen describir y reconocer la importancia de los controles en procesos como herramienta de mejoramiento continuo de la calidad del producto.

Métodos y resultados: está basado en el método de manufactura correspondiente, por lo que una vez concluida, el producto pasa a la etapa BULK ,que es la nomenclatura que identifica el producto elaborado en la etapa de fabricación y como resultados en la etapa de Bulk durante de proceso obtuvieron un granulado fino de color blanco de aspecto homogéneo y libre de partículas extrañas ,así también como en la dureza, friabilidad ,desintegración y como recubierta alcanzaron estar dentro del parámetro establecido.

Conclusión: describieron los controles de procesos durante la fabricación de comprimidos recubiertos de diclofenaco sódico 50 mg / paracetamol 500 mg obteniendo resultados que cumplieron con las especificaciones, garantizando un proceso controlado

Vidal.K, Villena A.¹⁶ (2012) en la investigación de validación Retrospectiva del proceso de tabletas de paracetamol 500 mg – diclofenaco 50 mg, con el objetivo de determinar si el proceso de fabricación cumple con los parámetros de validación retrospectiva preestablecidos en el protocolo de su validación

Método y resultado: realizaron una validación Retrospectiva, que consistió en demostrar y establecer una evidencia documentada de que el proceso de fabricación de tabletas de paracetamol 500 mg –diclofenaco 50 mg, hace lo que estaba previsto sobre la base de una revisión y análisis de una revisión histórica.

Y tuvieron un resultado óptimo como la calificación de los equipos que emplearon, calificación del área, calificación de instrumentos analítica, los Datos analizados en la etapa de mezcla, tableteada y recubierta que estuvieron dentro de sus parámetros establecidos.

Conclusión: Determinaron que el proceso de fabricación de paracetamol 500 mg-diclofenaco 50 mg cumplen con los parámetros de validación Retrospectiva preestablecido en el protocolo de validación.

Analizaron e interpretaron los resultados de la calificación de instalación (IQ). Calificación operacional (OQ) y calificación del desempeño (PQ), teniendo como fuente la evidencia documentada.

Analizaron e interpretaron los resultados fisicoquímicos y controles de procesos de la fase de fabricación de tabletas paracetamol 500 mg-diclofenaco 50 mg.

Christian Cherri .¹⁹ (2014). En el estudio de Evaluación del Cambio de Tecnología y Mejora del Procedimiento de Fabricación de Tablet Recubiertas de Paracetamol 500 mg + Diclofenaco Sódico 50 mg, El presente trabajo tuvo como objetivo evaluar el impacto del uso de tecnología automatizada sobre la productividad y mejora del proceso de manufactura, en operaciones unitarias de fabricación.

Método y resultados: Mediante la transferencia tecnológica en las etapas de granulación, compresión y recubierta de las tabletas. La metodología consistió en desarrollar las etapas del proceso para la obtención de tabletas recubiertas, se utilizó el granulador de lecho fluido, amasador de alta velocidad, tableteadora rotativa y recubridora de bombo cerrado, en reemplazo de equipos de tecnología convencional.

En el diseño del proceso para el cambio a esta nueva tecnología se tomó en cuenta las características de los productos, tamaño de diseño, características de los equipos y los controles a realizar durante el proceso físicos, fisicoquímicos y microbiológicos obtenidos del producto bajo el nuevo diseño de proceso en los nuevos equipos, fueron conformes a las especificaciones de calidad establecidas para la investigación se realizó en dos lotes industriales, un lote ingresó a estudio de estabilidad mostrando resultados conformes.

Conclusión: El trabajo se concluye que el empleo de tecnología automatizada y el incremento de tamaño de lote, bajo el diseño propuesto, fue satisfactorio, asimismo se identificaron los parámetros críticos de proceso en estas etapas y los atributos de calidad de estos productos fueron conformes, se reporta un ahorro significativo de 40% por lote y un ahorro anual de 400% aproximadamente (Horas-Hombre y Horas-Maquina) en tiempos, lo que permite incrementar la operatividad para la planta farmacéutica.

2.2. Definición

2.2.1. Calidad

Hoy en día la calidad se usa como sello de garantía de cualquier producto industrial.

El cliente actual busca que el producto que se dispone a comprar cumpla con una serie de especificaciones y que haya producido bajo controles que aseguren la calidad.

La organización internacional de normalización o ISO define como: “La totalidad de rasgos y características de un producto o servicio que inciden en su capacidad de satisfacer necesidades reguladas o implícitas”. Debido a la importancia que ha cobrado la calidad en los sectores industrial y de servicios, se han desarrollado una serie de herramientas para tratar lo relacionado con la calidad. Una de ellas, la gestión de la calidad, que se ha convertido en una parte muy importante de la gestión general de cualquier organización.⁵

2.2.2. Aseguramiento de la calidad

El aseguramiento de la calidad nace como una evolución natural del control de calidad, que resulta limitado y poco eficaz para prevenir la aparición de defectos. Para ello, se hizo necesario crear sistemas de calidad que incorporen la prevención como forma de vida y que, en todo caso, sirvieran para anticipar los errores antes que estos se produjeran.

Un sistema de calidad se centra en garantizar y ofrece una organización, cumple con las especificaciones establecidas previamente por la empresa y el cliente, asegurando una calidad continua a lo largo del tiempo ¹⁴.

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

- El producto este diseñado y elaborado de tal forma que tenga en cuenta los requisitos de la BPM y las buenas prácticas de laboratorio (BPL).
- Las operaciones de producción y control estén claramente especificadas por escrito y que se adopten los requisitos de las BPM.
- Las responsabilidades gerenciales estén claramente especificadas en las descripciones del trabajo.
- Se tomen las medidas necesarias para la fabricación, provisión y uso de materia prima y de envasados adecuados.
- Se efectúen todos los controles necesarios de las materias primas, productos intermedios, productos a granel y comprobaciones durante el proceso.
- El producto acabado sea procesado y controlado correctamente y de acuerdo con los procedimientos definidos.
- Los productos no sean despachados antes de que las personas autorizadas hayan certificado que cada lote de producción ha sido fabricado y controlado en concordancia con los requisitos preestablecidos.
- Se hayan tomado medidas adecuadas para asegurar, en todo lo posible que los productos sean almacenados , distribuidos y subsiguientemente manejados de tal forma que la calidad se mantenga durante todo el periodo de vigencia de dichos productos.
- Se establezca un procedimiento de auto inspección y/o de auditoria de la calidad mediante el cual se evalúe regularmente la eficacia y la aplicabilidad del sistema de aseguramiento de la calidad ¹⁴.

2.2.3. Buenas Prácticas de Manufactura

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

Las BPM son en general el conjunto de normas que el laboratorio debe en práctica con el fin de asegurar la calidad de los productos que fabrique, debiendo para ello tomar todas las medidas oportunas para garantizar que los medicamentos poseen la calidad necesaria según el uso que destinen. Este conjunto de medidas es muy amplio, abarcando las normas que deben afectar al personal, maquinarias, instalaciones, materias primas, productos terminados, fabricación, control de calidad, documentación y expedición de especialidades.

Dicha normativa establece que todas las operaciones, procesos, métodos o técnicas deben de estar reguladas o escritas y deben de ser cumplidas y supervisadas por personal profesional con la suficiente responsabilidad.¹⁴

Las BPM exigen que:

- Todos los procesos de fabricación se definan claramente, se revisen sistemáticamente a luz de la experiencia y se comprueben que son el medio de fabricar, preparar y dispensar productos que tengan la calidad adecuada para cumplir las especificaciones.
- Se comprueban las etapas críticas de los procesos y todo cambio significativo que se haya introducido en dicho procesos.
- Se dispongan de todos los medios necesarios, incluyendo personal adecuadamente calificado y capacitado, infraestructura y espacios apropiados, equipos y servicios adecuados, materiales, envases y etiquetas correctas, procedimientos e instrucciones aprobadas, almacenamientos y transportes apropiados, personal, laboratorio y

equipos adecuados para efectuar los controles durante el proceso de producción.

- Las instrucciones y procedimientos se redactan en un lenguaje claro e inequívoco, que sean especialmente aplicable a los medios de producción disponibles.
- Los operadores estén capacitados para efectuar correctamente los procedimientos.
- Se mantengan registros durante la fabricación.
- Los registros referentes a la fabricación y distribución se mantengan de tal forma que sean completos y accesibles.
- El almacenamiento y distribución de los productos sean adecuados para reducir al mínimo cualquier riesgo de disminución de la calidad.
- Se establezca un sistema que haga posible el retiro de cualquier producto.
- Se estudie toda queja contra un producto ya distribuido como también que se investiguen las causas de los defectos de calidad y se adopten medidas apropiadas con respecto a los productos defectuosos para prevenir que los efectos se repitan.¹⁴

2.2.4. Formas farmacéuticas sólidas

Los comprimidos son formas farmacéuticas sólidas, cada una de las cuales contiene una unidad de dosificación de uno o más principios activos. Se obtiene por compresión de un volumen uniforme de partículas a partir de polvos, cristales o granulados y con adición de diversos excipientes. Las tabletas pueden ser producidas en una amplia variedad de tamaños, formas, dependiendo del diseño de los punzones. ¹⁻³

2.2.5. Composición de las tabletas

Los comprimidos están constituidos por uno o más principios activos y por excipientes que conjuntamente con la tecnología aplicada garantizan el cumplimiento del objetivo terapéutico. Los excipientes, que son sustancias

adyuvantes, materiales farmacológicamente inertes, que se asocian al principio activo y que nos permiten obtener una forma farmacéutica; para esto deben poseer ciertas características físicas y mecánicas como fluidez adecuada, cohesividad y lubricación. No tan solo tienen la finalidad de vehicular el principio activo contribuyendo a la obtención de la forma de dosificación que responda a las especificaciones previamente establecidas, sino que el mismo le compete el permitir la disgregación o disolución o la liberación secuencial del principio activo en la cavidad bucal o en el tracto gastrointestinal. A continuación se revisan brevemente los distintos tipos de excipientes empleados en la elaboración de comprimidos.²⁻⁵

A) Diluyentes

Un gran número de fármacos se utilizan a dosis relativamente bajas, en estos casos, para producir comprimidos de un tamaño razonable, se precisa la adición de agentes diluyentes, por ello la sustancia inerte (diluyente) se agrega para aumentar el volumen, con el propósito de que la tableta tenga un tamaño 4.

Adecuado para la compresión. Es fundamental que el diluyente presente adecuadas características de compresión.²⁻⁴

B) Desintegrantes

Son sustancias o mezclas de estas, que promueven y aceleran la desintegración del comprimido cuando se pone en contacto con medio de naturaleza acuosa o jugos gástricos, su objetivo principal es provocar la rápida disgregación del comprimido, así como incrementar el área superficial de los fragmentos del mismo, con el fin de conseguir la rápida liberación del principio activo. Las sustancias activas deben liberarse de la matriz del comprimido tan efectivamente como sea posible, rompiéndose las uniones formadas durante la compresión como: la fuerza de Van Der Waals, uniones capilares, puentes de hidrógeno y uniones de fusión o disolución parcial.²⁻⁴

C) Deslizantes

Son sustancias que mejoran las características de flujo de una mezcla de polvos, donde es importante optimizar el orden de la adición y el proceso de mezclado de estos materiales, con el objetivo de maximizar su efecto. Los deslizantes pueden actuar por interposición entre partículas del granulado y formar una capa protectora que reduce de este modo la fricción interparticular y la tendencia a su adhesión; además, al introducirse en las rugosidades de los gránulos, hacen su forma más regular y facilitan el llenado homogéneo de la matriz.²⁻⁴

D) Lubricantes

Los lubricantes actúan en la interface gránulo – metal, por lo que facilitan el deslizamiento del gránulo, la carga de la matriz y evitan adherencias de los comprimidos a punzones y matrices, deben incorporarse al final de la etapa de mezclado, evitando un mezclado excesivo para que la máxima cantidad posible de lubricante quede retenida en la superficie de las partículas.²⁻⁴

E) Aglutinantes

Los agentes cohesivos o aglutinantes imparten a la formulación de la tableta cohesividad que asegura que la formulación se mantenga intacta después de comprimirla y mejora las cualidades de fluidez mediante la formación de gránulos, del tamaño y la dureza que deseen.²⁻⁴

III. MATERIALES Y METODOS

3.1 Tipo de investigación

Experimental.

3.2. Método de fabricación de tabletas ^{2, 3, 10,11}

3.2.1. Comprimidos obtenidos por compresión directa

Es el proceso por el cual los comprimidos son obtenidos directamente por compresión de mezclas de polvos de la sustancia activa y excipientes apropiados, los cuales fluyen uniformemente en la cavidad de la matriz formando un compacto firme, no siendo necesario el apretamiento de las mezclas de los polvos por granulación húmeda y seca. Para lograr la compresión directa se debe cumplir perfectamente estas dos premisas:

- Propiedades de flujo y deslizamiento
- Compactibilidad

3.2.2. Comprimidos obtenidos por compresión de un granulado

La granulación tiene como objetivo la transformación de partículas de polvo cristalizado o amorfo en agregados sólidos más o menos resistentes y porosos denominados granulados. Las partículas se unen mediante enlaces interatómicos e intermoleculares de diferente naturaleza: fuerza de Van Der Waals, enlaces por puente de hidrógeno, etc. Las principales razones por la que se recurre a la granulación son:

- Mejorar las propiedades de flujo de la mezcla
- Aumentar las características de compresión de la mezcla
- Favorecer la expulsión de aire interpuesto
- Reducir la cantidad de polvo generado en el proceso
- Mejorar la velocidad de disolución
- Incrementar la densidad del producto que se va a comprimir.

3.2.2.1. Granulación húmeda

Es el método más clásico de elaboración de comprimidos y está basado en promover la unión entre partículas mediante una sustancia aglutinante, con el objetivo de incrementar el tamaño de la partícula y mejorar las propiedades de flujo. Todo ello se consigue gracias a la granulación, operación que permite obtener un granulado, a partir de una mezcla homogénea de partículas. La granulación húmeda pretende transformar partículas irregulares, de tamaño muy variado, a veces pequeño y de composición heterogénea, en partículas de tamaño más grande y bastante parecido, esféricas y de igual composición. Esta transformación permite de una parte mejorar el deslizamiento y de otra, limitar las consecuencias del fenómeno de separación. Los pasos principales de la granulación húmeda son: Mezclado - Amasado - Tamizado – Secado - Tamizado y Lubricación.⁸

3.2.2.2. Granulación seca

Este método es una alternativa de la granulación húmeda y se emplea para principios activos que son sensibles a la humedad o no soportan temperaturas altas durante el secado y cuando los constituyentes de las tabletas poseen suficientes propiedades cohesivas intrínsecas. Consiste en crear aglomerados a través de una pre-compresión, que son posteriormente desmoronados con objeto de obtener una forma granular que fluye mucho más uniformemente que la mezcla pulverulenta inicial, los pasos principales para la granulación seca son: Mezclado - Pre-compresión – Molienda – Tamizado – Lubricación. ⁸

3.2.3. Compresión

La técnica de la compresión se realiza mediante dos punzones, uno superior y otro inferior, y una matriz. Los punzones ejercen una fuerza axial sobre el granulado o el polvo. Se trata de piezas metálicas, casi siempre cilíndricas. La matriz es una pieza metálica perforada. Puede tener uno o varios orificios con una sección circular, triangular o de otro tipo. La operación se basa en la compresión axial del granulado o del polvo dentro de la cavidad (cámara de compresión) de la matriz. La forma de esta cavidad y la de las superficies de contacto de los punzones determinan el aspecto del comprimido: de bordes cóncavos, convexos, lisos, con bisel, con forma oblonga, etc. Con esta operación.

En se busca una forma farmacéutica (comprimidos) cuya dosificación resulte precisa, tenga una estabilidad máxima y cuya biodisponibilidad propicie el mayor efecto terapéutico posible.⁸

3.3. Pruebas de caracterización farmacotecnia de tabletas

Las pruebas de caracterización se llevan a cabo para poder realizar los ajustes necesarios del producto, al inicio y durante el proceso de compresión, detectando a tiempo cualquier parámetro que no se encuentre dentro de las especificaciones establecidas. Dentro de esto tenemos:

3.3.1. Aspecto y dimensiones

En la apariencia general de un comprimido, su identificación visual con predominio de un aspecto elegante, es esencial en cuanto a la aceptación por parte del paciente, y como consecuencia de ello, de las propiedades biofarmacéuticas que se deba tener. El control de la apariencia externa de un comprimido implica el estudio de varios parámetros tales como: forma, color, tamaño, textura superficial, brillo, existencia o no de fenómenos como agrietado, etc.³⁻⁹

3.3.2. Dureza

Este ensayo engloba junto con los de resistencia de abrasión o friabilidad, y resistencia a la deformación local o dureza dentro del apartado referente a las propiedades mecánicas de los comprimidos. El ensayo podemos definirlo como la fuerza mínima que es necesaria ejercer sobre el eje mayor del comprimido para fracturarlo, en un aparato denominado durómetro.

3.3.3. Friabilidad

Expresa la resistencia que opone la superficie de los comprimidos sin cubierta a la pérdida de masa por erosión; se lleva a cabo con aparatos que reciben el nombre de friabilizador, que se encuentra descrito en la USP. Los límites aceptados de friabilidad en comprimidos varían según autores entre 0,5 y el 1% según las distintas farmacopeas.

3.3.4. Desintegración

La desintegración es la fase previa a la liberación del principio activo. Es la rotura del comprimido en pequeñas partículas semejantes a la mezcla previa a la compresión. Los mecanismos que se han descrito para la disgregación de un comprimido son: Hinchamiento, desarrollo de una red capilar, energía liberada por hidratación y separación- disociación.

3.3.5. Uniformidad de peso

El cumplimiento del peso del comprimido entre límites establecidos es un requisito de interés terapéutico puesto que la actividad del mismo radica en la dosis del principio activo administrado, que a su vez depende del peso del comprimido.

3.3.6. Velocidad de disolución

La disponibilidad del principio activo en comprimidos depende, además del tiempo de disgregación, de la velocidad de disolución del mismo. Este

parámetro está ligado a la eficacia terapéutica y tiene interés particularmente en comprimidos de disponibilidad rápida y en los de liberación modificada. El análisis se lleva a cabo en un equipo de paleta y un equipo de cestillo en los que a intervalos de tiempo prefijado se retiran volumen del medio de disolución y de acuerdo con el método analítico propuesto permiten conocer las cantidades de principio activo en función del tiempo.

3.4. Características fisicoquímicas de los comprimidos

3.4.1. Dosaje

En contenido del principio activo supone implícitamente la actividad terapéutica. El cumplimiento de esta especificación y de la posible presencia o no de sustancias relacionadas está estrechamente ligado a la seguridad del medicamento. La aplicación de la técnica analítica prescrita en la monografía del producto de una farmacopea o bien mediante una técnica convenientemente validada por el propio laboratorio, permite evaluar la riqueza que se adecuará a sus límites prefijados.^{3, 8, 9,12}

3.4.2. Uniformidad de contenido (L1)

La homogeneidad inicial de la mezcla a comprimir no presupone que se mantenga a lo largo del proceso de compresión. El método se basa en determinar los contenidos individuales del principio activo de 10 comprimidos escogidos al azar y confirmar si los mismos están dentro de los límites establecidos con respecto al dosaje media de la muestra. Se cumple con los requisitos de uniformidad de dosificación si el valor de aceptación de las 10 primeras unidades de dosificación es menor o igual a L1 (uniformidad de contenido). Si el valor de aceptación es mayor que L1, se analizan las siguientes 20 unidades y se calcula el valor de aceptación. Se cumple con los requisitos si el valor de aceptación final de las 30 unidades de dosificación es menor o igual a L1.^{3, 8, 9,12}

3.5. Características microbiológicas

Deben tomarse medidas adecuadas que garanticen la calidad microbiana durante la fabricación de las preparaciones farmacéuticas.

3.6. Parte experimental

3.6.1 Descripción del producto y proceso

Se incluirá.

3.6.1.1. Formula cuali- cuantitativa del lote industrial

Se indicará la descripción del insumo en denominación común internacional (DCI), el código interno de los insumos de la formula, la cantidad en mg/comprimidos cubierto recubierto y la función que realiza en la formulación, asimismo debe colocarse el peso total por comprimido y el peso total por comprimido recubierto.

3.6.1.2. Diagrama de flujo del proceso de fabricación

Se colocarán mediante la simbología estándar la secuencia de operaciones, movimientos e inspecciones por medio de la cual las materias primas se convertirán en producto.

Figura 1.1. Diagrama de flujo de proceso de fabricación

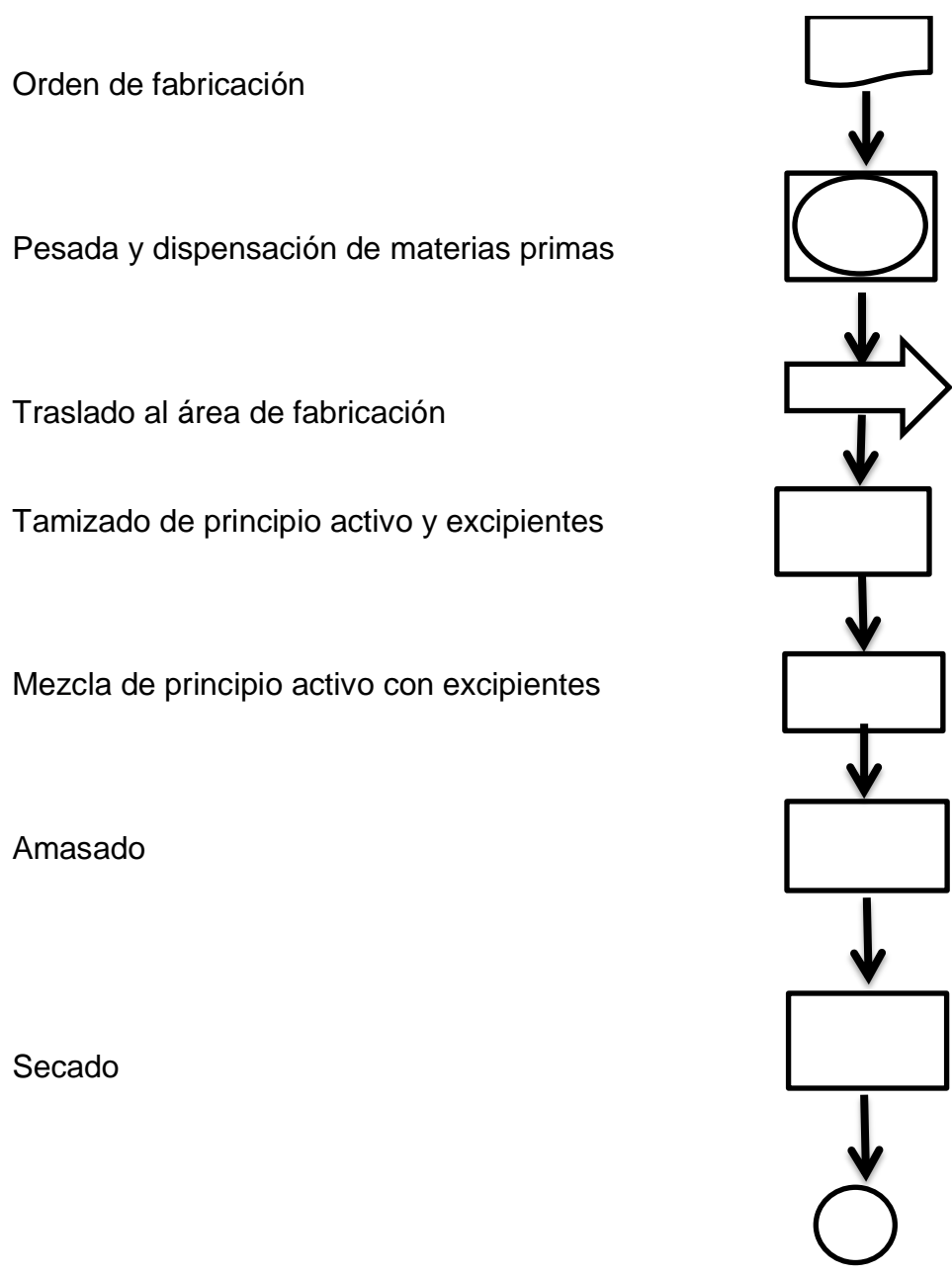


Figura 1.2. Diagrama de flujo en proceso de fabricación.

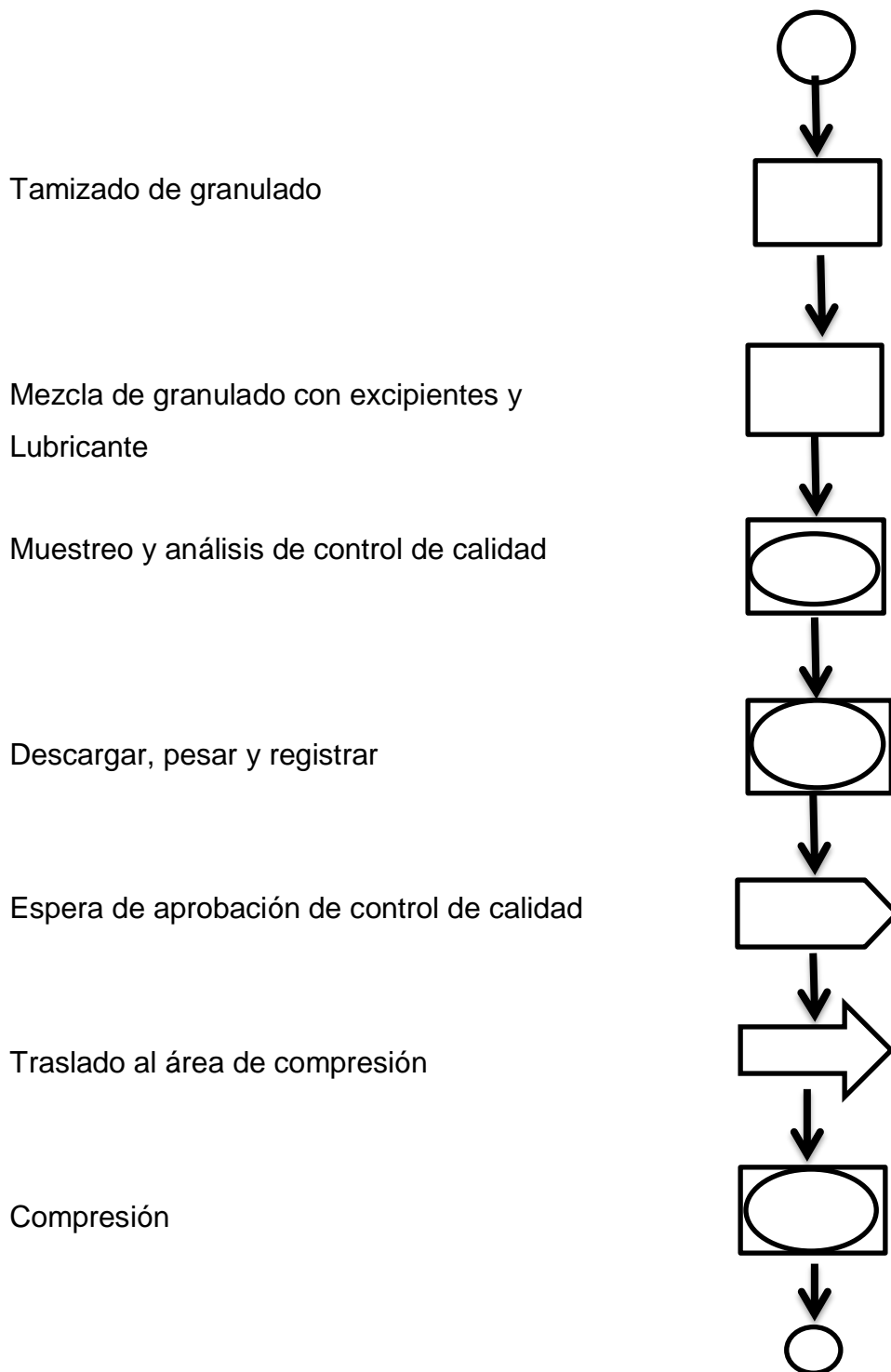


Figura 1.3. Diagrama de flujo en proceso de fabricación.

Muestreo y análisis de control de calidad

Pesar y registrar

Espera de aprobación de control de calidad

Traslado al área de recubrimiento

Cubierta 1 de comprimidos

Muestreo y análisis de control de calidad

Pesar y registrar

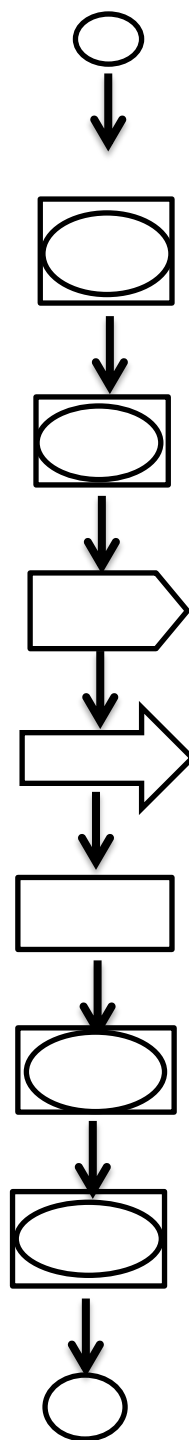
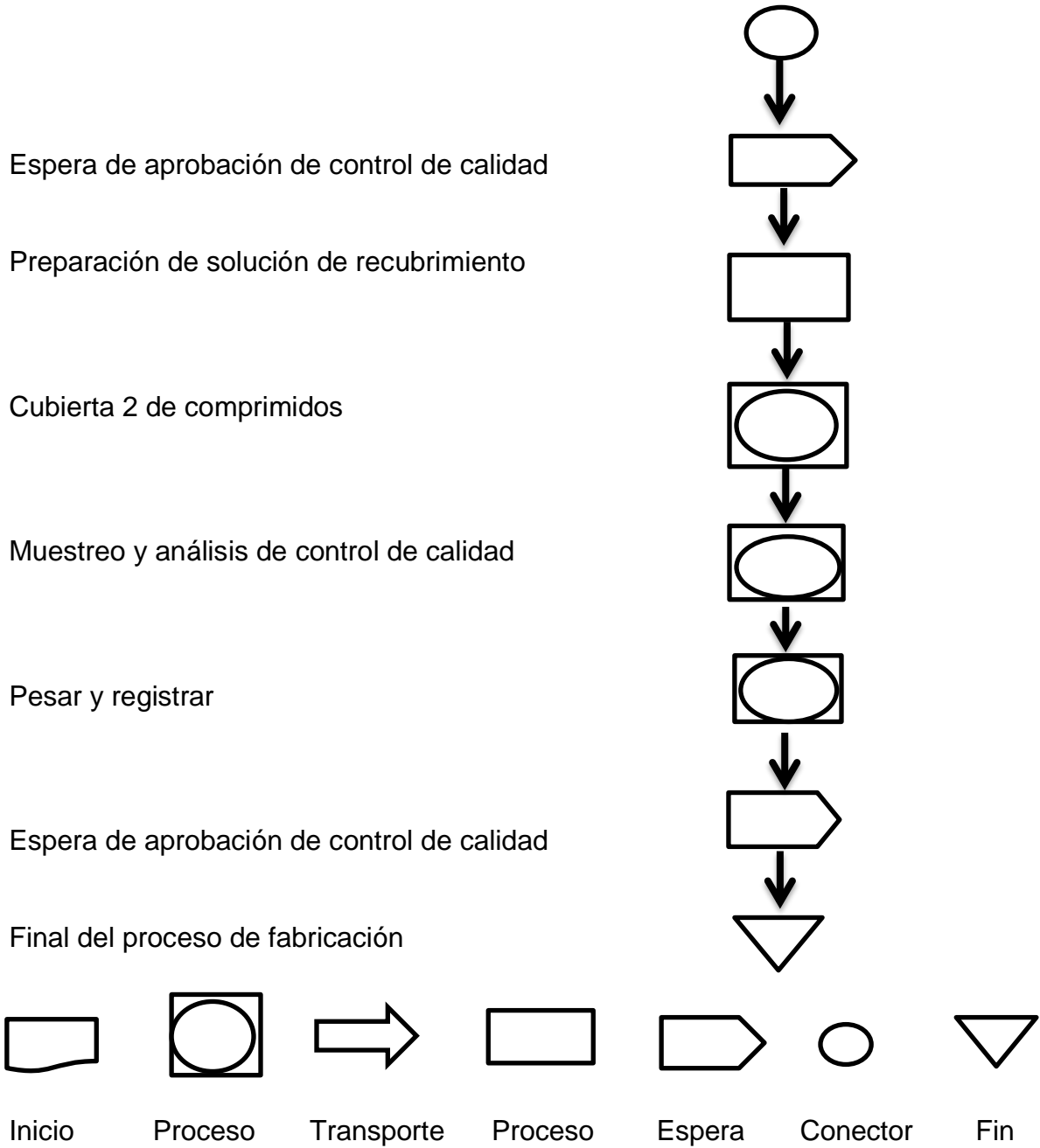


Figura 1.4. Diagrama de flujo en proceso de fabricación.

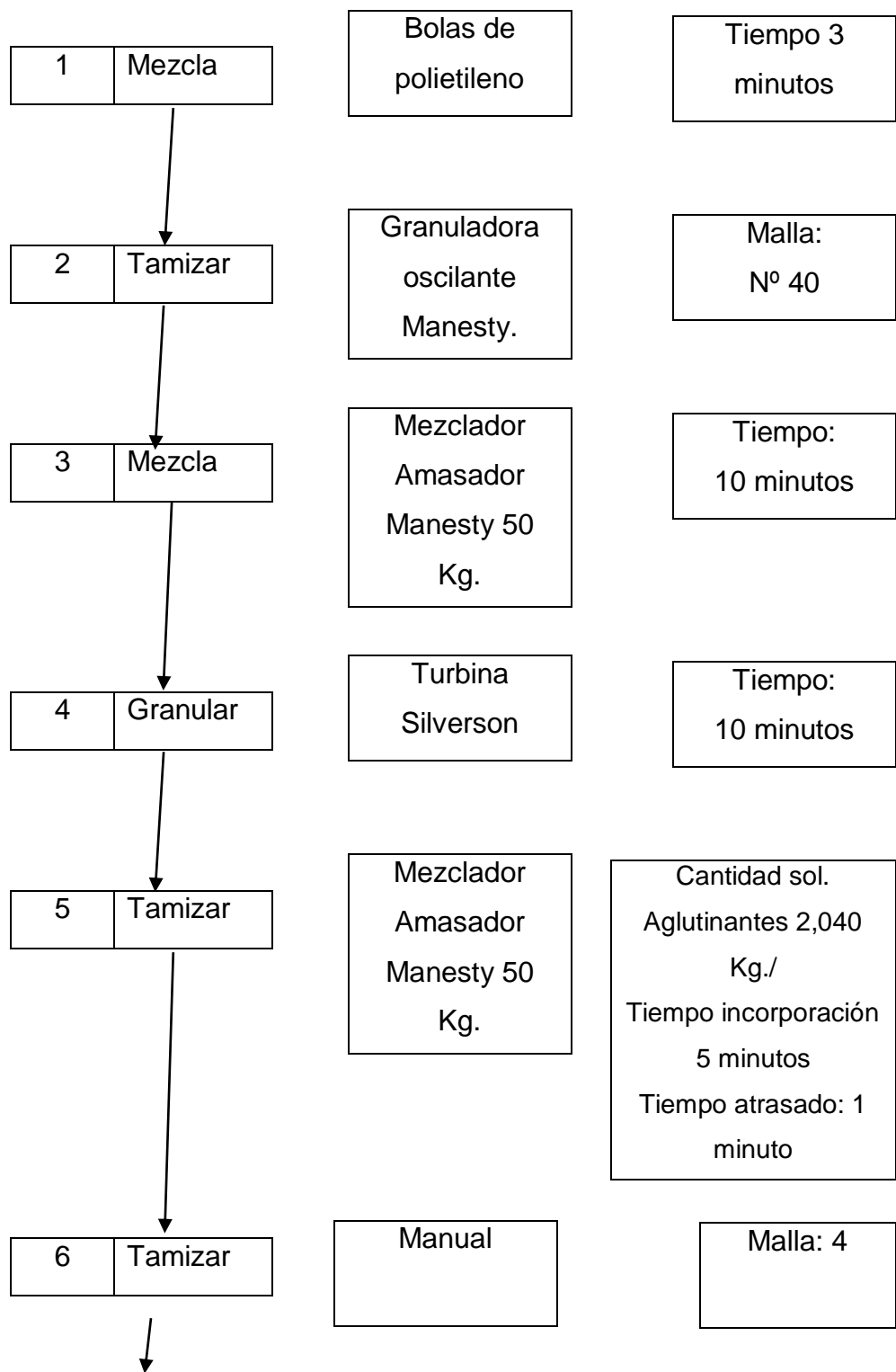


Leyenda: Pasa de inicio a proceso a transporte, proceso a espera, conector y a fin.

3.7. Esquema del proceso de fabricación

Se colocará la secuencia de operaciones por medio de la cual las materias Primas se convertirán en producto, aquí deben señalarse los componentes, sus cantidades, el nombre de la operación en la que intervienen, el equipo empleado y el parámetro a controlar en cada operación.

Figura 2. Esquema de proceso de fabricación de comprimidos de Diclofenaco Sódico 50 mg tableta con cubierta entérica



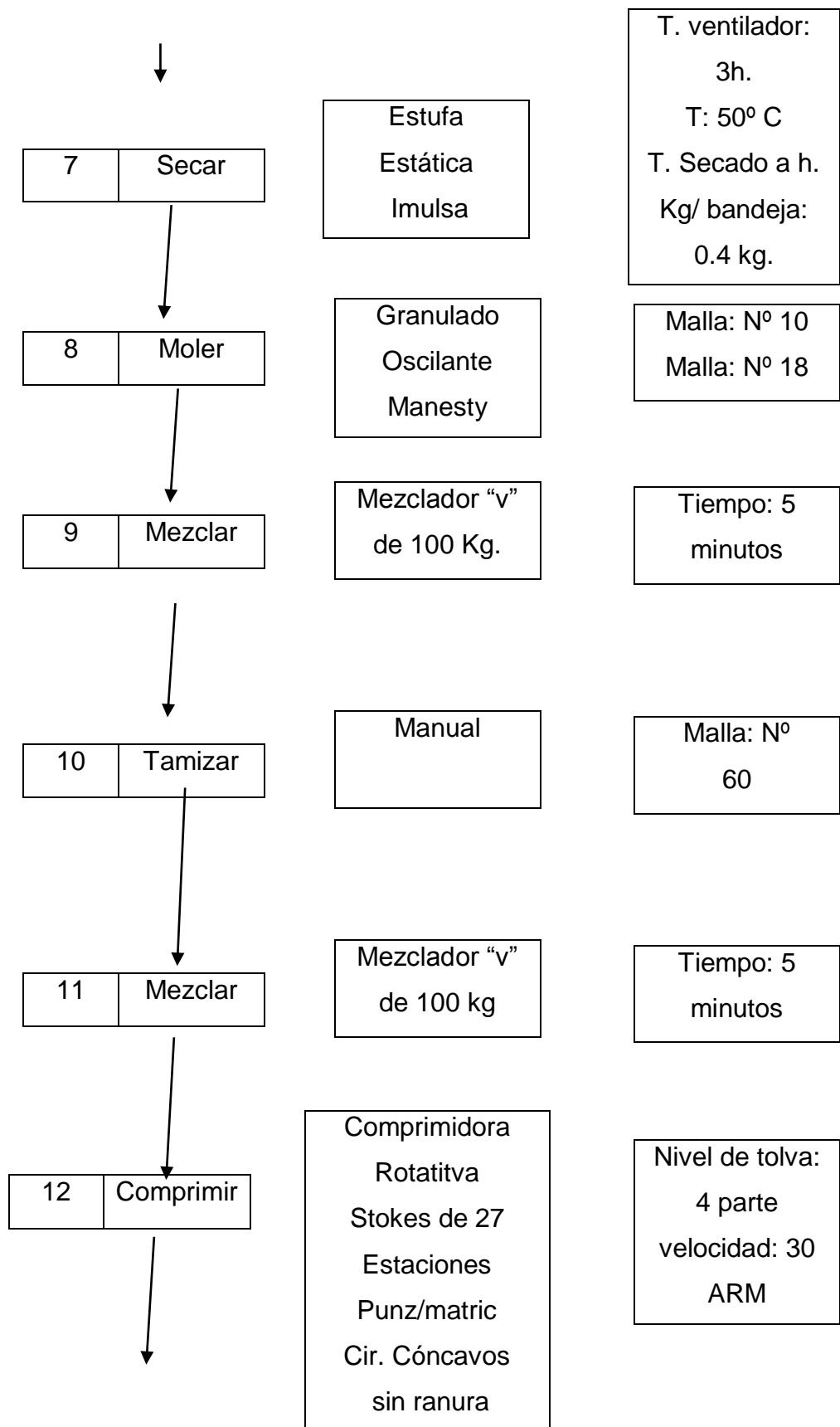
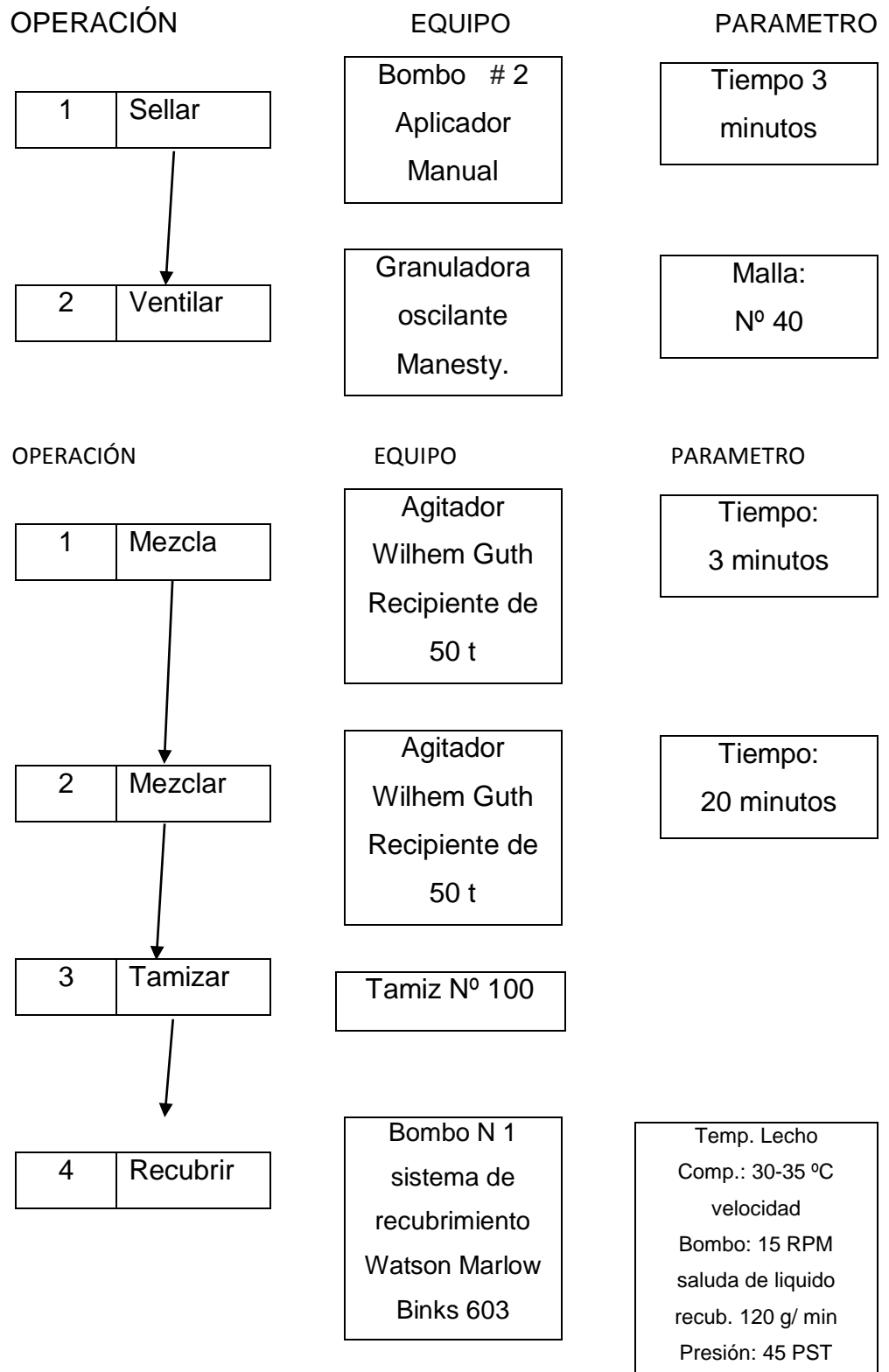


Figura 3 Esquema de proceso de fabricación de comprimidos de Diclofenaco Sódico 50 mg tableta con cubierta entérica



3.8. Técnicas de fabricación

Se adjuntará la técnica de fabricación que se utilizará para la fabricación del producto la cual comprenderá:

3.8.1. Precauciones

Se hará referencias a las consideraciones generales que el operador debe tener en cuenta para la fabricación del producto, tales como las condiciones ambientales (temperatura y humedad relativa), vestimenta (uniforme) y equipos de protección personal, factor de conversión del principio activo, verificación del peso de los insumos, etc.

1. Durante todo el proceso aplique las normas de buenas prácticas de manufactura.
2. Antes de proceder a trabajar lea todas las instrucciones dadas para este proceso.
3. Verifique el peso en cada una de las materias primas a usar.
4. Durante todas las fases del proceso utilice correctamente el uniforme y los implementos de seguridad personal.
5. Ejecute todo el proceso bajo las siguientes condiciones ambientales: humedad relativa menor de 60% y temperatura menor de 25°C.

3.8.2. Equipos y materiales

Incluirá la relación de todos los equipos, instrumentos y utensilios que intervienen en la fabricación del producto, este listado incluirá sus códigos y capacidades.

1. Agitador Wilhem Guth cod. 111022
2. Granuladora oscilante Manesty cod.111023
3. Recipientes de acero inoxidable 20 L, 50 L y 3 L de capacidad.
4. Mezclador amasador Manesty 50 kg cod. 111053
5. Mallas N°:4, 10, 18, 40 y 100.
6. Estufa de lecho estático Imulsa cod.111035

7. Maquina comprimidora Stokes 27 punzones cod:111078
8. Punzones /matrices 6.3 mm circulo cóncavo sin ranura cod.222123
9. Turbina silvero cod. 111000

3.9. Fases del proceso

Se incluirá la descripción clara y precisa de los pasos a realizar en cada fase del proceso: mezcla granulado, compresión y recubrimiento.

En cada paso se debe hacer referencias precisas a la operación unitaria y ejecutar, como tamizar, mezclar, disolver, etc señalar el nombre (s) de los insumos y sus cantidades a utilizar en cada paso, un espacio para los registros de los controles durante el proceso tales como la temperatura, tiempos de mezcla, etc.

3.9.1 Especificaciones de materias primas

En el siguiente cuadro se detallan la procedencia, proveedor y especificaciones de las materias primas empleadas en la fabricación.

Tabla 1 Especificaciones de materias primas

Descripción	Proveedor	Procedencia
Sodio diclofenaco	A	Alemania
Almidón de maíz	B	Perú
Celulosa micro cristalina vivapur 101	C	Alemania
Lactosa monohidratada malla 200	D	New Zelanda
Glicolato sódico de almidón	E	Perú
Polividona kollidon - 25 uso tableta	F	Alemania

Dióxido de coloidal CAB-O-SIL	G	Alemania
Magnesio estearato NF 19	H	Alemania
Talco de polvo calidad 325 MESH P/FARCIA	I	Venezuela
Alcohol etílico rectificado	J	Perú
Goma laca solución	K	USA
Celacetato (acetofalato de celulosa)	L	Alemania

3.10. Control del proceso

Para el control de proceso de fabricación de comprimidos de Diclofenaco Sódico 50 mg con cubierta entérica, se requiere el lote industrial con resultados aceptables.

3.10.1 Descripción de las pruebas a realiza

1.- Pruebas de la fase de la mezcla:

Las pruebas a realizarse en esta fase son las siguientes:

Aspecto de la mezcla

a) objetivo

Comprobar si la mezcla de polvos, corresponde a las especificaciones establecidas.

b) Criterios de aceptación

Debe cumplir con la siguiente descripción: granulado fino de color blanco de aspecto homogéneo, libre de partículas extrañas.

c) Procedimientos

Se toman 3 muestras de 50 g cada una, del contenedor: mezclador amasador Manesty de 50 kg, de tres partes del mismo: derecha, centro e izquierda.

Estas muestras se observan visualmente y se compara frente a las especificaciones dadas para esta prueba.

2.- Pruebas de la fase del granulado lubricado

La prueba a realizarse en esta fase es la siguiente:

1.- Aspecto del granulado.

a) Objetivo compraba si el granulado seco obtenido corresponde a las especificaciones establecidas.

b) Criterios de aceptación

Deben cumplir con la siguiente descripción: granulado de color blanco de aspecto homogéneo, libre de partículas extrañas.

c) Procedimiento

Se toma 3 muestras de 50 g cada una, del contenedor: estufa imulsa, de 3 partes del mismo: superior, medio e inferior.

Estas muestras se observan visualmente y se compara frente a las especificaciones dadas para esta prueba.

3. Prueba en la fase de la compresión

Las pruebas realizadas en esta fase son las siguientes:

Aspecto de los comprimidos.

a) Objetivos

Comprobar que el aspecto de los comprimidos, corresponda con las especificaciones establecidas.

b) Criterio de aceptación

Debe cumplir con la siguiente descripción: comprimidos redondos biconvexos de color blanco a blanco cremoso.

La clasificación de defectos de los comprimidos durante el proceso de fabricación es: defectos críticos, defectos mayores y defectos menores.

c) Procedimiento

Se toman de comprimidos cada una, durante la fase de compresión a intervalos de 30 minutos. Las unidades muestreadas se observarán visualmente sobre fondo blanco y blanco, se anotaran los defectos encontrados en el formato respectivo, comparándolo frente a las especificaciones establecidas.

Tabla 2 Control de proporciones para el aspecto en la fase de compresión del lote industrial

Tabla de control	Límite de control	Valor
Control de proporciones (p)	Límite de control superior	0.19
	Límite de control	0.03
	Límite de control inferior	-0.13

Uniformidad de peso

a) Objetivo

Comprobar que el peso de los comprimidos, corresponden con el peso establecido en las especificaciones.

b) Criterio de aceptación

Los valores deberán estar dentro de los límites establecidos:
130,00 mg/comp. +/- 10% (117,00 mg /comp. – 143,00mg/comp.).

c) Procedimientos

Se toman 10 muestras de 10 comprimidos cada una de la maquina comprimidora en operación, de cada intervalo: cada 30 minutos, se pesan individualmente en balanza ohaus con aproximación al milésimo registran en el formato respectivo, se compran frente al criterio de aceptación.

Grafica de control

Durante la etapa de compresión utilizaron los gráficos de control medias (\bar{x}) y desviación estándar (S).

Uniformidad de contenido en principio activo

a) Objetivo

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

b) Criterios de aceptación

Según la USP 25, de los resultados obtenidos de 10 unidades, ninguno debe estar fuera del contenido teórico (85,00 % a 115,00%). La desviación estándar relativa debe ser menor a 6%.

c) Procedimientos

El muestreo se realizó por el departamento de control de calidad. Se analizaron los comprimidos de cada intervalo de muestreo: inicio, medio y final de la compresión, cada comprimido se analiza individualmente en cuando a su concentración por el método de cromatografía líquida de alta performance (HPLC), según la USP 25.

Dosaje del principio activo

a) Objetivo

Comprobar que la concentración del principio activo en los comprimidos corresponde con las especificaciones.

b) Criterios de aceptación

De los resultados ningún comprimido podrá estar fuera del contenido teórico de diclofenaco Sódico: (50,00 mg/comp.) +/- 10 % (45,00 mg /comp. – 55,00 mg /comp).

c) Procedimiento

El muestreo fue realizado por el departamento de control de calidad. De cada intervalo: inicio medio y final de la compresión, se valora la concentración de principio activo de 3 comprimidos individualmente por el método de cromatografía líquida de alta performance (HPLC), según la USP 25.

Dureza

a) Objetivo

Comprobar que la dureza en los comprimidos corresponde con las especificaciones establecidas.

b) Criterio de compresión

Ningún valor debe estar fuera de la especificación: de 3,00 a 8,00 kp.

c) Procedimiento

Se toman 6 muestras de 10 comprimidos cada una de la maquina comprimidora en operación, de cada intervalo: cada 1 hora, con ayuda de una pinza metálica colocar el comprimido en el durómetro medir a la fuerza requerida para romper la tableta, se calcula la media y se registra en el formato respectivo.

Espesor

a) Objetivo

Determinar el espesor de los comprimidos

b) Criterio de aceptación

Especificaciones por establecer

c) Procedimiento

Se toman 4 muestras de 10 comprimidos cada una, de la maquina comprimidora en operación, de cada intervalo: cada 1^{1/4} horas, se mide el espesor individualmente en calibrador digital MITUTOYO, con decimal, se halla la media de cada intervalo y se registra en el formato respectivo, ³⁻⁶

Friabilidad

a) Objetivo

Comprobar que la friabilidad de los comprimidos corresponde con las especificaciones establecidas.

b) criterios de aceptación

Ninguna tableta deberá tener una friabilidad mayor de 1%.

c) Procedimiento

Tomar de cada intervalo: cada 1 hora, el equivalente a 6,5 g (50 comprimidos) y retirarles el polvo que pudiera haber en la superficie.

Determinar la friabilidad a 25 rpm durante 4 minutos en Friabilizador según la USP 25 <1216>.²¹, luego retirar cualquier comprimido roto y determinar el peso.

Calcular la friabilidad y expresar como el porcentaje de peso perdido.

Disolución

a) Objetivo

Comprobar que el porcentaje de disolución de los comprimidos en los tiempos establecidos, cumplan con las especificaciones.

b) Criterio de aceptación

De un análisis de 6 comprimidos, los 6 comprimidos deben de liberar no menos de 75% (Q = 75%), en 45 minutos de la cantidad declarada de Diclofenaco Sódico, el cual se disuelve en solución reguladora a PH 6,8, según la USP 25 <724>.²¹

c) Procedimiento

El muestreo es realizado por el departamento de control de calidad.se toma 6 comprimidos por cada intervalo (inicio,

medio y final de la compresión), se colocan los 6 comprimidos en cada recipientes del medio indicado del equipo Disolutor Hansson, una vez transcurrido los 45 minutos se determina la cantidad disuelta ,según la USP 25<711>.²¹

3.9.2. Pruebas en la fase de cubierta N° 1 (sellado)

Las pruebas realizadas en esta fase son las siguientes:

Uniformidad de peso de comprimido con cubierta 1 (sellado)

a) Objetivo

Comprobar que el peso de los comprimidos sellados corresponde con el peso establecido en las especificaciones.

b) Criterios de aceptación

Los valores medios deberán estar dentro de los límites de control establecidos: 135,00 mg +/- 10 % (121,50 mg – 148,50 mg).

c) Procedimiento

Se toman 20 comprimidos sellados, de cada punto de muestreo: izquierda, centro, derecha, superior e inferior de bombo de recubrimiento.

Se pasan individualmente 100 comprimidos con cubierta N° 1 (sellados), en balanza Ohaus con 3 decimales de aproximación, se halla la media.

Se comparan frente al criterio de aceptación.

Para el control de peso de comprimidos sellados utilizaron los gráficos de control medias (\bar{X}) y para desviaciones estándar (S).

3.9.3 Pruebas de la fase de cubierta N° 2 (cubierta entérica)

Las pruebas realizadas en esta fase son las siguientes:

Aspecto de los comprimidos con cubierta 2 (cubierta entérica)

a) Objetivo

Comprobar que el aspecto de los comprimidos con cubierta entérica corresponda con las especificaciones establecidas.

b) Criterio de aceptación

Debe cumplir con la siguiente descripción: comprimidos redondos biconvexos, con cubierta entérica de color blanco amarillento.

Procedimiento

Toman 20 comprimidos con cubierta por cada punto de muestreo: izquierda, derecha, centro, superior e inferior del bombo de recubrimiento.

Observaron visualmente sobre fondo blanco y bajo luz blanca, se anotarán los defectos encontrados y registran en su formato respectivo, comparándolos frente a las especificaciones establecidas.

Uniformidad de peso

a) Objetivo

Comprobar que el peso de los comprimidos con cubierta entérica corresponde con el peso establecido en las especificaciones.

b) Criterio de aceptación

Los valores medios deberán estar dentro de los límites de control establecidos: 148,50 mg +/- 10 % (133,65 mg – 163,53 mg).

c) Procedimiento

Toman 20 comprimidos con cubierta entérica, en balanza Ohaus con aproximación al milésimo, se halla la media, se registra en formato respectivo. Comparan frente al criterio de aceptación.

Para el control de la uniformidad de peso de los comprimidos recubiertos, se van utilizar los tabla de control de medias (\bar{X}) y desviación estándar (s).

IV. RESULTADOS Y DISCUSION

1.- Aspecto del granulado en la mezcla

En la mezcla inicial determino que más del 70% está bajo la forma de polvo fino. Luego del proceso de granulación húmeda, secado y tamizado se ha obtenido un granulado que presenta más del 50%. Aspecto del granulado en la mezcla: cumple con el criterio de aceptación establecido para el aspecto.

Tabla 3 Resultado aspecto del granulado en la mezcla

ASPECTO DEL GRANULADO EN LA MEZCLA			
Muestra /lote	Superior	Medio	Inferior
Lote industrial	Conforme	Conforme	conforme

Validación retrospectiva del proceso de tabletas de Paracetamol 500 mg – diclofenco 50 mg .

Durante la investigación de 3 lotes consecutivos cumplen con la descripción del aspecto de la mezcla polvo granulado de color blanco es conforme según su especificación, donde la muestra fue tomada de la parte superior derecha, izquierda e inferior del mezclador. ⁽¹⁶⁾

Tabla 4 Datos de la descripción analizados en la fase de mezcla en la fabricación de tabletas de Paracetamol 500 mg-Diclofeneco 50 mg. ¹⁶

Lotes en estudio				Especificaciones	Resultados
	Descripción				
Lote 1	SD	SI	I	Polvo granulado de color blanco	Conforme
Lote 2	SD	SI	I	Polvo granulado de color blanco	Conforme
Lote 3	SD	SI	I	Polvo granulado de color blanco	Conforme

LEYENDA:

SD: Muestra tomada de la parte superior derecha del mezclador.

SI: Muestra tomada de la parte superior izquierda del mezclador

I: Muestra Tomada de la parte inferior del mezclador

2.- Prueba en la fase de compresión:

Aspecto de los comprimidos se toman 10 muestras de 10 comprimidos en un intervalo de 30 minutos. Las unidades muestreadas se observan visualmente un fondo blanco y luz blanca donde se compara con las especificaciones establecidas cumple con el aspecto comprimidos redondo biconvexos blanco a cremoso , donde se observa que el nivel de comprimidos son defectos menores se han analizado estadísticamente mediante el grafico de proporciones, observándose en la gráfica una distribución aleatoria de los puntos alrededor del valor medio estando todos los valores dentro de los límites de control calculados para esta prueba.

Tabla 5 Tabla de control de proporciones para el aspecto

TABLA DE CONTROL DE PROPORCIONES PARA EL ASPECTO			
N° muestreo	Muestras	N° defectuosos	p
1	10	1	0.10
2	10	1	0.10
3	10	0	0.00
4	10	0	0.00
5	10	1	0.10
6	10	0	0.00
7	10	0	0.00
8	10	0	0.00
9	10	0	0.00
10	10	0	0.00
Promedio			0.03

Comparando con el estudio de proceso de fabricación de comprimidos recubiertos de diclofenaco sódico 50 mg/paracetamol 500 mg toman 10 muestras de 10 comprimidos cada una, donde observaron visualmente que está dentro de su especificación tabletas redondos , biconvexos de color blanco a cremoso.⁽¹⁷⁾

3.- Uniformidad de pesos:

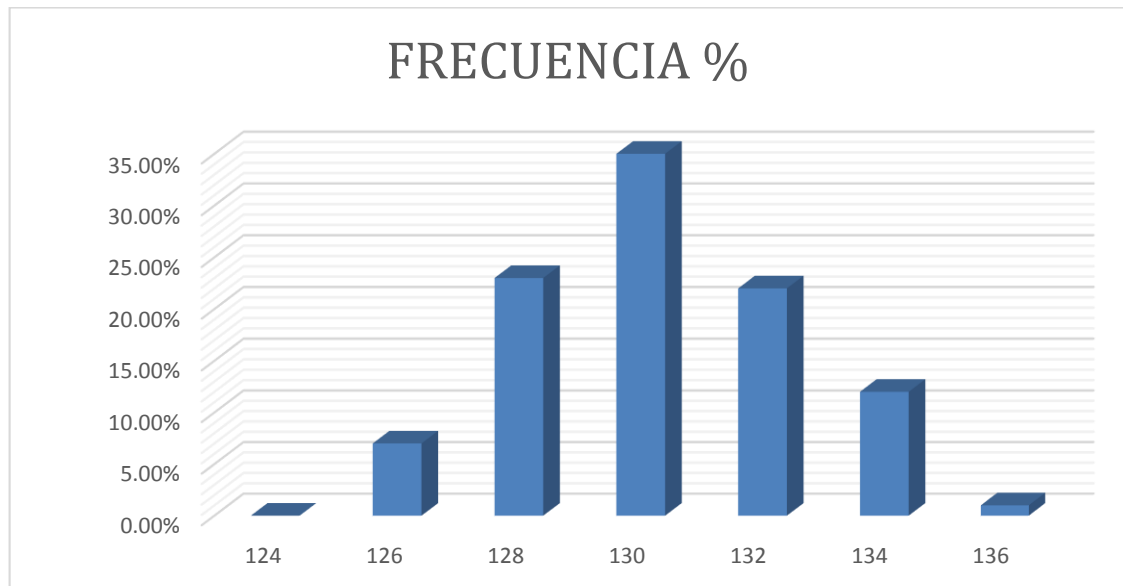
Con respecto a la uniformidad de peso en la fase de la compresión, los valores del lote a estudiar, presenta una distribución normal, es decir alrededor del 80% de los valores muestreados están cercanos al peso promedio teórico de 130 mg /comprimidos. En el análisis con gráficos de control para medias y desviaciones estándar, todos los valores se encuentran dentro del límite calculado, lo que demuestra que el proceso de compresión está bajo control.

Tabla 6 Uniformidad de peso en la fase compresión

LOTE INDUSTRIAL

RANGO	FRECUENCIA	FRECUENCIA %	FRECUENCIA ACUMULADA %
124	0	0.00%	0.00%
126	7	7.00%	7.00%
128	23	23.00%	30.00%
130	36	35.00%	65.00%
132	22	22.00%	87.00%
134	12	12.00%	99.00%
136	1	1.00%	100.00%
TOTAL	100	100.00%	

**Figura 3 Histograma de la uniformidad de peso del control
De Control de Proceso de Fabricación de Diclofenaco Sódico 50 mg
Tableta con cubierta Entérica**



Comparando con los antecedentes no se encuentra data histórica realizada sobre proceso de fabricación de Diclofenaco sódico 50 mg tabletas recubiertas. Sin embargo, según el siguiente estudio: **Validación retrospectiva de procesos de manufactura y método de análisis de cápsulas de Diclofenaco Sódico 50 mg.** ²⁰

**Tabla 7 Uniformidad de peso del proceso de manufactura de
Cápsulas de Diclofenaco Sódico 50 mg.²⁰
Cálculo de Exactitud y Presición
Rango 288-312mg/ Cápsula**

LOTE	Peso mg
130	303.60
134	307.30
138	311.60
142	318.90
146	316.90
150	314.40
154	313.90
158	302.60
162	290.60
166	304.30

LOTE	Peso mg
170	196.79
174	198.10
178	05.60
182	305.90
186	306.40
190	308.50
194	308.40
198	296.10
202	297.60
206	299.00

Debido a que el valor $p < 0.025$ significa que ambos valores no son estadísticamente diferentes y que el valor de la uniformidad de peso tiene la exactitud requerida durante el proceso de manufactura.

El intervalo de confianza de los resultados indica que el 95% de los análisis están entre 280.34 y 310.32 mg por cápsula de peso, mismos que se encuentran dentro de especificaciones.

4.-Uniformidad de contenido en principio activo

Según la muestra tomada para la en la fase de compresión se determinado en 10 comprimidos por cada intervalo: Inicio, medio y final obteniendo como resultados valores que están distribuidos de forma aleatoria alrededor del promedio; de estos valores es posible que los tiempos de mezcla establecidos para la fabricación son los adecuados.

Tabla 8 De muestra uniformidad de contenido de Diclofenaco sódico en los comprimidos

Muestra	Inicio	Medio	Final
1	91.91%	98.29%	95.54%
2	93.60%	94.29%	96.43%
3	93.45%	96.28%	102.03%
4	95.43%	96.38%	99.47%
5	91.31%	101.37%	97.96%
6	91.05%	96.32%	96.60%
7	91.70%	97.85%	94.95%
8	96.93%	93.86%	97.48%
9	96.64%	98.42%	99.75%
10	100.00%	101.93%	95.22%
Promedio	93.91%	97.93%	97.44%
Ponderación Estándar Relativa			2.76

Fuente: Arevalo.H (2006).

**Figura 4 Uniformidad de contenido de Diclofenaco Sódico 50 mg.
Lote industrial.**



Evaluación de Cambio de Tecnología y Mejora del Procedimiento de Fabricación de Tabletas Recubiertas de Paracetamol 500 mg + Diclofenaco Sódico 50 mg.

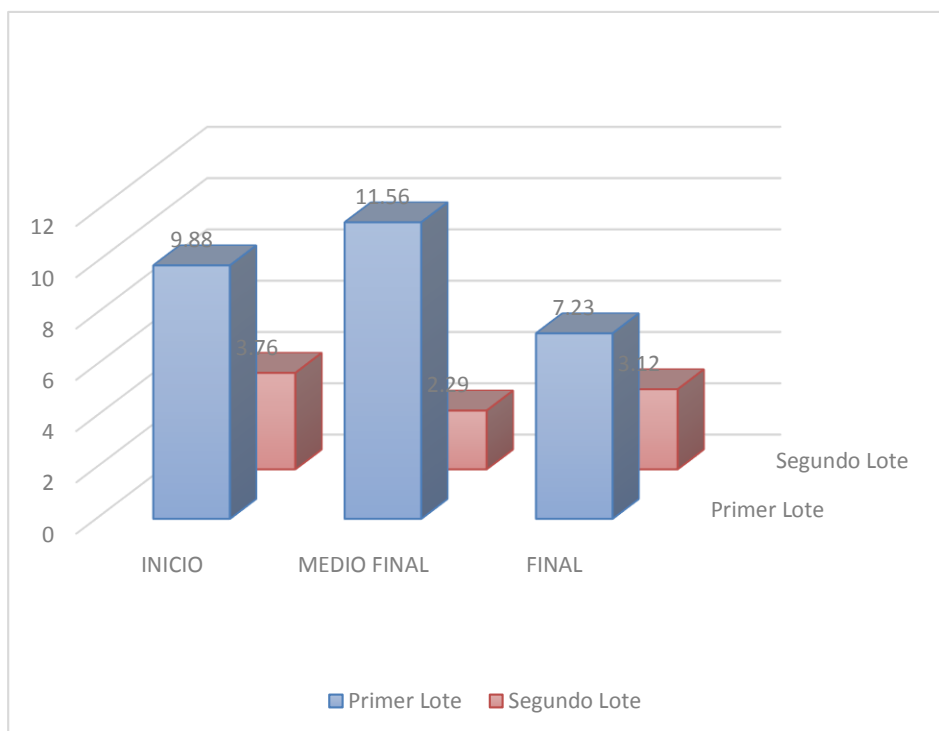
El método se basa en determinar los contenidos individuales del principio activo de 10 comprimidos escogidos al azar y confirmar si los mismos están dentro de los límites establecidos con respecto al dosaje media de la muestra. Se cumple con los requisitos de uniformidad de dosificación si el valor de aceptación de las 10 primeras unidades de dosificación es menor o igual a L1 (uniformidad de contenido). Si el valor de aceptación es mayor que L1, se analizan las siguientes 20 unidades y se calcula el valor de aceptación.

Según este estudio la uniformidad de contenido de Diclofenaco sódico los resultados de los núcleos de los lotes evaluados son lo siguiente figura.¹⁹ Lo cual indica que está dentro de los parámetros establecidos.

Tabla 9 Uniformidad de contenido de Diclofenaco Sódico.¹⁹

Especificación	Nivel	Primer Lote	Segundo Lote
L1 ≤ 15	INICIO	9,88	3,76
	MEDIO FINAL	11,56	2,29
	FINAL	7,23	3,12

Figura 5 Uniformidad de contenido de Diclofenaco Sódico.¹⁹



FUENTE: Charri .C. (2014).

5.- Dosaje del principio activo

De las muestras tomadas al inicio medio y final de la compresión del lote industrial se establece que los valores obtenidos están dentro de los límites establecidos para esta prueba.

Tabla 10 Dosaje de Diclofenaco Sódico en la fase de la Compresión

Inicio	Medio	Final	Promedio	Desv.Est.
47.751	50.72	47.691	48.64	1.57
47.571	50.735	47.758		
47.682	50.721	47.134		

Comparando con el estudio. **Evaluación de Cambio de Tecnología y Mejora del Procedimiento de Fabricación de Tabletas Recubiertas de Paracetamol 500 mg + Diclofenaco Sódico 50 mg.**

La técnica aplicada para la prueba de dosaje del principio activo es la misma donde la muestra tomada de un primer lote al inicio, medio y final tiene los resultados similares al proceso de fase realizada, a continuación se observa en la siguiente resultados.

Tabla 11 Resultado de dosaje de Diclofeno Sodico de un primer lote.¹⁹

DOSAJE DE DICLOFENACO SÓDICO PRIMER LOTE			
Especificación	Nivel	Primer Parcial (mg/828 mg)	Segundo Parcial (mg/828 mg)
46,575 mg./828 mg. De granulado. 56,95 mg/828 mg. De granulado	INICIO	53,898	48,13092
	MEDIO	52,42032	49,41816
	FINAL		
	FINAL	49,57501	60,35624
	PROMEDIO	51,9644443	49,301773
% DSR		4,2284	2,2661

Fuente: Charri .C. (2014).

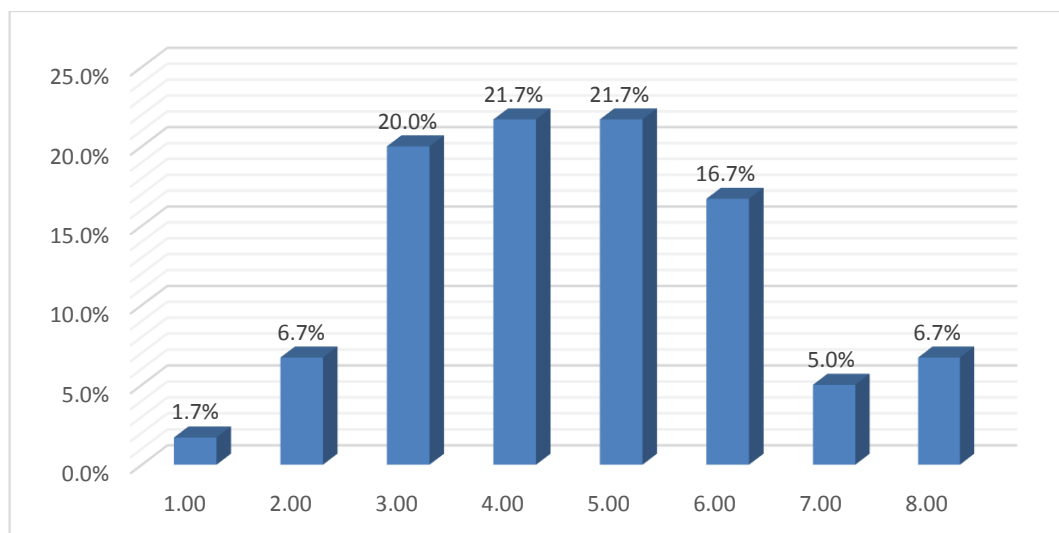
6.- Dureza

Los valores de dureza del lote industrial del producto, están dentro de los límites de control de grafica para medias y desviaciones estándar; lo cual demuestra que el proceso ha sido estable y ha estado bajo control como se observa en los valores de la figura 10.

Tabla 12 Muestra para la prueba de dureza

RANGO	FRECUENCIA	FRECUENCIA %	FRECUENCIA ACUMULADA %
3.20	1	1.7%	1.7%
3.60	4	6.7%	8.3%
4.00	12	20.0%	28.6%
4.40	13	21.7%	50.0%
4.80	13	21.7%	71.1%
5.20	10	16.7%	88.3%
5.60	3	5.0%	93.3%
6.00	4	6.7%	100.0%
TOTAL	100	100.00%	

Figura 6 Histograma de dureza del control de proceso de fabricación Diclofenaco Sódico 50 mg tableta con Cubierta Entérica



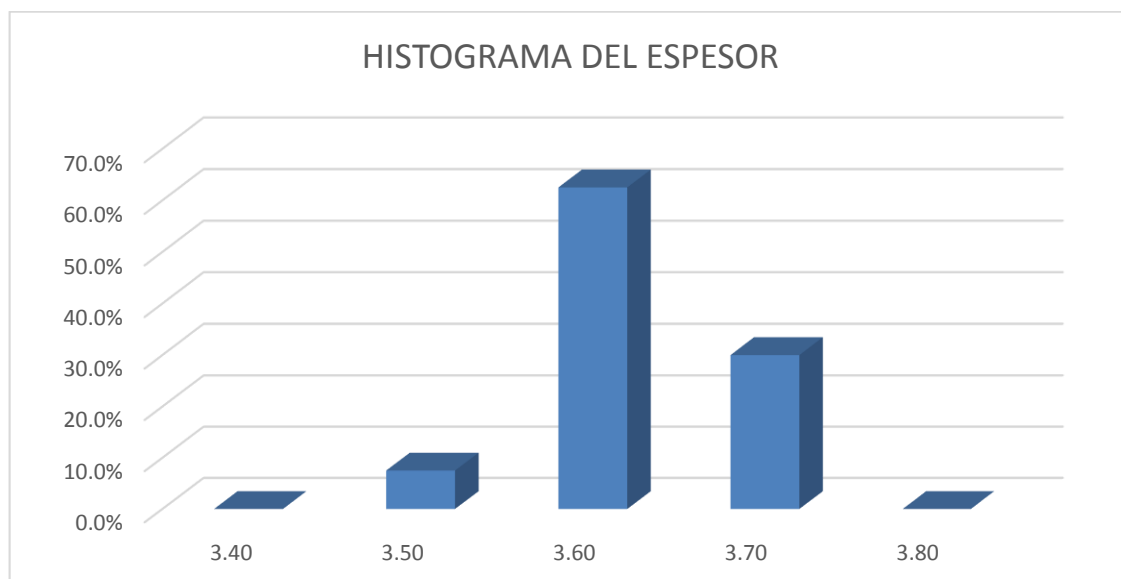
7.-Espesor.

El espesor de los comprimidos en lote industrial de este estudio, presenta una distribución normal, y en el análisis con grafico de control (para medias y desviación estándar) los valores se encuentran dentro de los límites establecidos, lo que demuestra que proceso de compresión está bajo control y su comportamiento ha sido estable.

Tabla 13 Distribución de frecuencia del espesor

RANGO	FRECUENCIA	FRECUENCIA %	FRECUENCIA ACUMULADA %
3.40	0	0.0%	0.0%
3.50	3	7.5%	7.5%
3.60	25	62.5%	70.0%
3.70	12	30.0%	10.0%
3.80	2	0.0%	
TOTAL	40	100.00%	

Figura 7 Histograma del espesor del proceso de fabricación de Diclofenaco Sódico 50mg tableta con cubierta entérica.



Comparando con el estudio realizado de **Evaluación de Cambio de Tecnología y Mejora del Procedimiento de Fabricación de Tabletas Recubiertas de Paracetamol 500 mg + Diclofenaco Sódico 50 mg**. Los criterios de aceptación es diferente pero la operación es la misma; con ayuda de una pinza metálica se colocaron en el durómetro Erweka, se midió la fuerza en kilopond (kp) requerida para romper la tableta, se calculó la media y registró. Se tomaron tres muestras en total distribuidas en tres niveles de muestreo: 1 inicio, 1 medio y 1 final de la operación de compresión (tamaño de muestra: 10 tabletas como se observa en la tabla 13.

Criterio de aceptación:

- Conforme: 10 kp – 21 kp.
- No conforme: Menor a 10 kp y mayor a 21 kp.¹⁹

Tabla 14 Resultado de dureza de los núcleos de los lotes evaluados

DESCRIPCIÓN	ESPECIFICACIÓN	LOTE	RESULTADO (Kp)	DICTAMEN
Dureza	10 kp - 21 kp	Primer lote	13,7	Conforme
			13,7	
			13,5	
			14,2	Conforme
			13,3	
			14,2	
			13,4	
		12,3	Segundo lote	
		12,8		Conforme
		13		
		13,5		Conforme
		12,95		
		13,4		
		12,75		Conforme
12,5				
13,03				

Fuente: Charri. C. (2014)

8.- FRIABILIDAD.

El resultado de la prueba de friabilidad para el lote industrial del producto es conforme debido que el promedio es menor que 1%.

Tabla 15 Observaciones muestrales

Observaciones muestrales		
Peso inicial (g)	Peso final (g)	Friabilidad
6.622	6.622	0.0%
6.544	6.540	0.1%
6.531	6.531	0.0%
6.565	6.565	0.0%
6.509	6.509	0.0%
6.549	6.549	0.0%
Promedio		0.1 %

9.-DISOLUCION.

En la prueba de disolución realizada a los comprimidos en el inicio, medio y final de la fase de compresión, se observa valores de disolución de Diclofenaco Sódico al rededor de 97%, siendo esto valores muy superiores al valor de Q para esta fase ,que es de 75%.

**Tabla 16 Prueba de disolución en la fase de compresión del
Proceso de Diclofenaco Sódico 50 mg tableta con cubierta entérica**

Muestra	Inicio	Medio	Final
1	101.01%	96.60%	97.80%
2	96.19%	100.21%	98.87%
3	98.33%	96.46%	99.41%
4	98.60%	96.19%	96.73%
5	96.19%	101.82%	97.26%
6	96.46%	95.39%	94.05%
Promedio	97.80%	98.11%	97.35%

**Figura 8 Prueba de disolución de comprimidos del lote industrial del
Proceso de fabricación de Diclofenaco Sódico 50 mg tableta
Con cubierta entérica.**

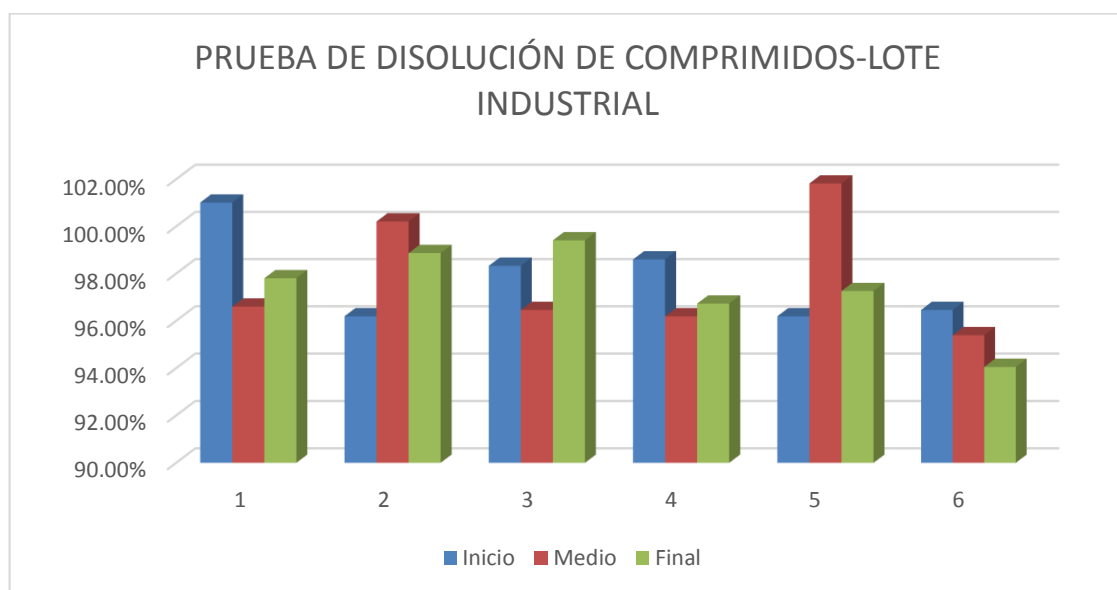


Tabla 17 Muestras en cada etapa

	1	2	3	4	5	6
Inicio	101.01%	96.19%	98.33%	98.60%	96.19%	96.46%
Medio	96.60%	100.21%	96.46%	96.19%	101.82%	95.39%
Final	97.80%	98.87%	99.41%	96.73%	97.26%	94.05%

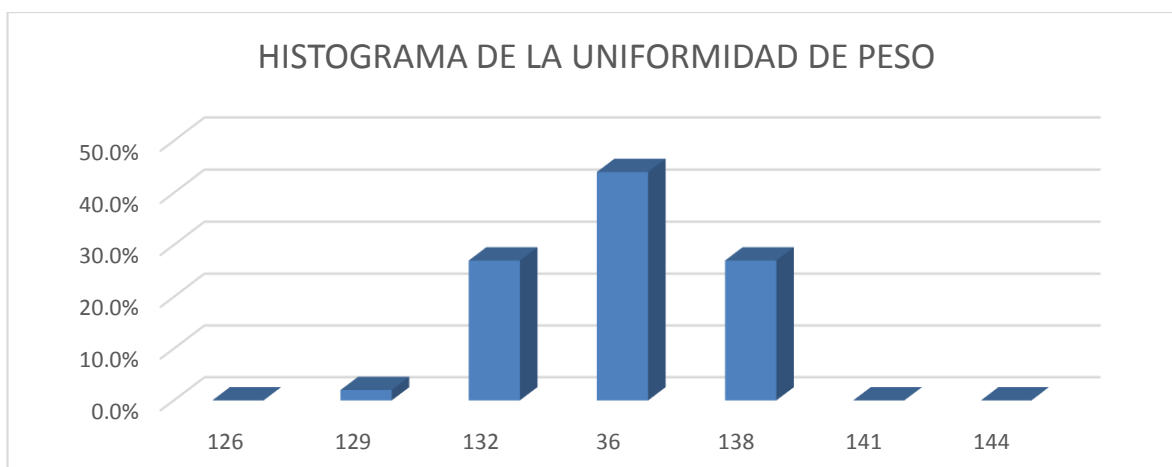
3.- Pruebas en la fase de cubierta N° 1 (sellado):

La uniformidad de peso de los comprimidos sellados en el lote de este estudio, presentan una distribución normal estando estos valores cómodamente ubicados dentro de las especificaciones y en el análisis con gráficos de control (para medias y desviación estándar), todos los valores se encuentra dentro de los límites establecidos ,lo que demuestra que las condiciones establecidas para el sellado de los comprimidos permiten distribuir homogéneamente la solución y por tanto conseguir que los comprimidos sellados, cumplan adecuadamente los parámetros de disolución establecidos para el mismo.

Tabla 18 Uniformidad de peso

RANGO	FRECUENCIA	FRECUENCIA %	FRECUENCIA ACUMULADA %
126	0	0.0%	0.0%
129	2	2.0%	2.0%
132	27	27.0%	29.0%
36	44	44.0%	73.0%
138	27	27.0%	100.0%
141	0	0.0%	
144	0	0.0%	
TOTAL	100	100.00%	

Figura 9 Pruebas en la fase de cubierta N° 1 Sellado



4.- Pruebas de la fase de cubierta N° 2 (cubierta entérica)

La uniformidad de peso de los comprimidos con cubierta entérica en el lote de este estudio, presentan una distribución normal, en el análisis con graficas de control (para medias y desviación estándar), todos los valores se encuentran dentro de los limites como se observa en la gráfica.

Tabla 19 Pruebas de la fase de cubierta N° 2

RANGO	FRECUENCIA	FRECUENCIA %	FRECUENCIA ACUMULADA %
137	0	0.0%	0.0%
141	3	3.0%	3.0%
145	22	22.0%	25.0%
149	49	49.0%	74.0%
153	21	21.0%	95.0%
157	2	2.0%	97.0%
161	3	3.0%	100.0%
TOTAL	100	100.00%	

Figura 10 Resultados de uniformidad de peso del proceso de Diclofenaco Sódico 50mg tabletas con cubierta entérica.

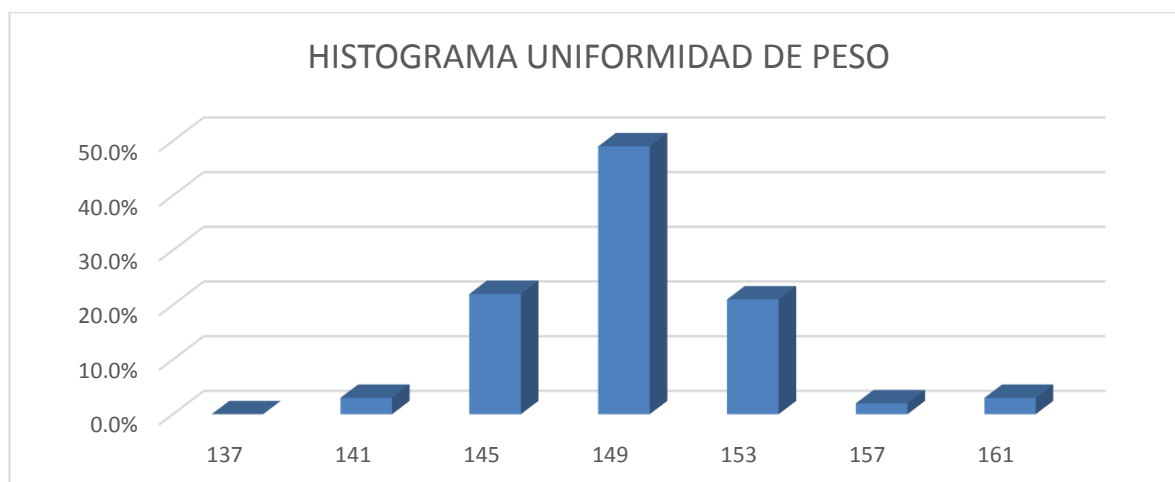


Tabla 20 Tabla de control de proporciones (p)

Tabla de control	Límite de control	Valor
de proporciones (p)	Límite control superior	0.00
	Límite de control	0.00
	Límite de control inferior	0.00

Fuente:USP 35-NF 30. The United States Pharmacopeial Convention, Rockville, MD, 2012

VI. CONCLUSIONES

- Con los resultados obtenidos en el control de proceso de fabricación de Diclofenaco Sódico 50 mg tabletas con recubierta entérica se concluye que: permite obtener el producto con las especificaciones de calidad previamente establecidas.
- El proceso de validación deberá repetirse cada vez que exista una desviación significativa del proceso o de los insumos empleados.

VII. RECOMENDACIONES

- 1.- Para asegurar la calidad de los comprimidos de diclofenaco sódico 50 mg con recubrimiento entérico, todas las fases del proceso de fabricación deben cumplir con los parámetros y especificaciones establecidas en el informe técnico.
- 2.- Implementar un módulo de capacitación al personal de planta, sobre las validaciones de los procesos de fabricación y sus beneficios con el objetivo de obtener mejores resultados del programa de validación de producto de planta.
- 3.- Desarrollar conjuntamente con el área de mantenimiento un plan para calibrar todos los punzones y matrices de la planta de fabricación de sólidos de acuerdo a lo establecido para la calibración de los punzones y matrices de los comprimidos de diclofenaco sódico.
- 4.- Implementar los formatos elaborados para la validación de los demás procesos de fabricación.

VIII. REFERENCIA BIBLIOGRAFICA

1. Trillo C. Tratado de Farmacia Galénica. 1^{ra} Edición. Madrid. Editorial Iusan 5 ediciones, 1993:59-103,405 – 12, 504 -18.
2. Villa JL. Tecnología Farmacéutica: Aspecto fundamentales de los sistemas farmacéuticos y Operaciones Básicas. Madrid: Editorial síntesis 1997.
3. Salazar Nacían R. Gestión de calidad en el desarrollo y fabricación industrial de medicamentos. Barcelona: Editorial ROMARGRAF, 2001.
4. Rowe R, Sheskey P, Owen S. 5^{ta} Ed. Handbook of pharmaceutical excipients. 2006.
5. The British Pharmacopoeia commission. British Pharmacopoeia 2001. Londres.2001.
6. USP 35 NF 30. Farmacopea National formulary United State.2012. Diclofenaco Sódico, tabletas. Soporte en CD-ROOM.
7. Rodríguez C. Fecha: 2013.El presente trabajo se realizó el control de proceso de la fabricación de tabletas de Metformina Clorhidrato.
dspace.unitru.edu.pe/xmlui/handle/UNITRU/1359
8. USP 35 – NF 30. The United States Pharmacopeial Convention, Rockville, MD, 2012.
9. Gibson M. Pharmaceutical preformulation and formulation. New York: Editorial Informa Healthcare, 2009.
10. Organización Mundial de la Salud (OMS). Who Guideline on Transfer of Technology. 2009; 259 (1). (En línea), consultado el 15 de enero del 2013.
Disponible en:
http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/TransferTechnologyPharmaceuticalManufacturingTRS961Annex7.pdf
11. Administración de Alimentos y medicamentos (FDA). Guidance for Industry: Quality Systems Approach to Pharmaceutical Current Good Manufacturing Practice Regulations. 2004.
12. Brittain H. Physical characterization of pharmaceutical solids. New York, 1995.
13. Rayat Institute of Pharmacy, Railmajra, District S.B.S. Nagar, Punjab, India.

- Technology Transfer in Pharmaceutical Industry: A Discussion. International Journal of Pharma and Bio Sciences. 2010; 001.
14. Flores, J.(2002). Validación concurrente de proceso de fabricación de tabletas recubiertas de amoxicilina 500 mg .15.-
Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, facultad de Farmacia y Bioquímica.
 15. Plinio A. (2013). Preformulación de tabletas de Diclofenaco sódico de liberación extendida del tipo matriz hidrofílica y estudio de la cinética de liberación en medios de disolución biorrelevantes Facultad de Ciencias .Bogotá D.C.
ciencias.bogota.unal.edu.co/departamentos/farmacia.
 16. Vidal.K, Villena A. (2012). Validación retrospectiva del proceso de fabricación de tabletas de paracetamol 500 mg – Diclofenaco 50 mg. Facultad de Farmacia y Bioquímica.Trujillo.
dspace.unitru.edu.pe/xmlui/handle/UNITRU/1801.
 17. Miranda H, L Lizet (2011). Control de procesos en la fabricación de comprimidos recubiertos de Diclofenaco Sódico 50 mg /Paracetamol 500 mg. Facultad de Farmacia y bioquímica. Trujillo-Perú.
 18. Reymundo.P, García. D. (2003). Validación concurrente del proceso de fabricación de comprimidos de Diclofenaco Sódico 50 mg con cubierta entérica
Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos.
 19. Charri .C. (2014). Evaluación del Cambio de Tecnología y Mejora del Procedimiento de Fabricación de Tablet Recubiertas de Paracetamol 500 mg + Diclofenaco Sódico 50 mg.
 20. Arevalo.H (2006).Validacion Retrospectiva de Proceso de Manufactura y Método Cápsulas de Diclofenaco Sódico 50 mg
 21. The United States Pharmacopoeial Convention.United States Pharmacopeia 25.