

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA

The seal of the University of San Carlos of Guatemala is a large, circular emblem. It features a central shield with a figure on horseback, a castle, and a lion. The shield is surrounded by a circular border containing the Latin motto "CETERA SORBIS CONSPICUA CAROLINA ACADEMIA COACTEMALENSIS INTER".

**DISEÑO DE UN MANUAL DE MUESTREO Y ANÁLISIS DE FORMAS
FARMACÉUTICAS SÓLIDAS PARA EL DEPARTAMENTO DE CONTROL DE
CALIDAD DE UN LABORATORIO DE LA CIUDAD DE GUATEMALA**

María Alejandra Tejeda Cerna

Maestría en Administración Industrial y Empresas de Servicio

Guatemala, mayo 2014

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA

The seal of the University of San Carlos of Guatemala is a large, circular emblem. It features a central shield with a figure holding a staff, surrounded by various symbols including a crown, a lion, and a building. The text "UNIVERSITAS CAROLINA ACADÉMICA COACTEMALENSIS INTER CÆTERA SÆPIS CONSPICUA" is inscribed around the perimeter of the seal.

**DISEÑO DE UN MANUAL DE MUESTREO Y ANÁLISIS DE FORMAS
FARMACÉUTICAS SÓLIDAS PARA EL DEPARTAMENTO DE CONTROL DE
CALIDAD DE UN LABORATORIO DE LA CIUDAD DE GUATEMALA**

Trabajo de graduación presentado por
María Alejandra Tejeda Cerna

Para optar al grado de Maestro en Artes
Maestría en Administración Industrial y Empresas de Servicio

Guatemala, mayo 2014

JUNTA DIRECTIVA
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA

ÓSCAR MANUEL CÓBAR PINTO, Ph.D	DECANO
PABLO ERNESTO OLIVA SOTO, M.A.	SECRETARIO
LICDA. LILIANA VIDES DE URIZAR	VOCAL I
SERGIO ALEJANDRO MELGAR VALLADARES, Ph.D.	VOCAL II
LIC. RODRIGO JOSE VARGAS ROSALES	VOCAL III
BR. LOURDES VIRGINIA NUÑEZ PORTALES	VOCAL IV
BR. JULIO ALBERTO RAMOS PAZ	VOCAL V

CONSEJO ACADÉMICO
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

ÓSCAR MANUEL CÓBAR PINTO, Ph.D.
VIVIAN MATTA DE GARCIA, Ph.D.
ROBERTO FLORES ARZÚ, Ph.D.
JORGE ERWIN LÓPEZ GUTIÉRREZ, Ph.D.
MSc. FÉLIX RICARDO VÉLIZ FUENTES

AGRADECIMIENTOS

A Dios por todas las Bendiciones que ha derramado sobre mí y sobre mi familia.

A mi casa de estudios, la tricentenaria Universidad de San Carlos de Guatemala.

A la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, especialmente a la Escuela de Química Farmacéutica, a mis catedráticos por compartir sus conocimientos a lo largo de mi carrera.

A mi asesora Licenciada Ely Margarita Ocaña, por su asesoría y apoyo incondicional. Por orientarme y ayudarme a alcanzar esta meta tan grande.

Y a todas las personas que de alguna manera me apoyaron durante la realización de esta investigación.

DEDICATORIA

A DIOS

Por ser mi guía, por Bendecirme cada día llenando mi vida de oportunidades y retos.

A MIS PAPÁS

Roberto Tejada, todo el apoyo que me has brindado, por la paciencia y el esfuerzo tan grande que has realizado para que yo tuviera todas las oportunidades de crecer en la vida. Siempre estaré agradecida contigo, este triunfo también es tuyo. Elizabeth de Tejada, por todo el apoyo, paciencia y consejos que me has brindado a lo largo de mi vida.

A MI HERMANA

Andrea Tejada, por estar siempre a mi lado, en las buenas y en las malas. Por ser mi mejor amiga y mi fiel compañera en la vida. Muchas gracias por todo.

A MI NOVIO

Álex López, por brindarme su incondicional apoyo, paciencia y amor a lo largo de este recorrido. Gracias por motivarme en cada etapa de mi vida.

A MIS ABUELITOS

Arnoldo y Margo, por su amor tan grande, sus consejos y apoyo incondicional. Por estar siempre pendiente de mí y ser un ejemplo en mi vida.

A MIS TÍOS Y PRIMOS

A mis tías: Lesbia, Vilma, Telma y Silvia; a mi tío Otto. Por su enorme apoyo a lo largo de este camino. Dani, Charlie, Otto, Mónica y Tito. Gracias por llenar mi vida de alegría.

A MIS AMIGOS

Marielos García-Salas, Carlos Muñoz, Allan Monterroso y María Aurora Ruíz. Por todos esos momentos que hemos compartido, su paciencia, amistad y por estar siempre a mi lado.

RESUMEN EJECUTIVO

Actualmente en el laboratorio farmacéutico para el que se desarrolla el presente estudio no existe un manual que indique el proceso de muestreo de formas farmacéuticas sólidas. Esto conlleva a una falta de reproducibilidad en la metodología empleada para el muestreo, ya que cada analista realiza los procesos sin contar con un parámetro de referencia.

Algunos laboratorios farmacéuticos de Guatemala se rigen por lo que se indica en algunas secciones del Informe 32, en las cuales se especifican diversos procesos de validación de operaciones analíticas y se enfatiza en el proceso de muestreo y la metodología utilizada para llevar a cabo los análisis correspondientes a las diversas formas farmacéuticas.

Se elaboró un manual de muestreo y análisis de formas farmacéuticas sólidas, recopilando información, tanto práctica como teórica sobre dichos procesos. Esto con el objetivo de establecer una guía que permita la estandarización de dichos procesos.

Para evaluar la importancia del desarrollo del manual de muestreo de formas farmacéuticas sólidas, para el departamento de control de calidad de un laboratorio de la ciudad de Guatemala, se formularon y validaron formatos de encuesta – entrevista.

Por medio del análisis estadístico y procesamiento de los resultados obtenidos en las encuestas de conocimiento se comprobó que el manual elaborado permite al personal del laboratorio farmacéutico estandarizar los procedimientos de muestreo y análisis de las formas farmacéuticas sólidas.

Se evidenció que es necesario contar con un manual de muestreo y análisis, que permita garantizar la reproducibilidad y estandarización de los procesos. Esto debido a que el personal de control de calidad, del laboratorio farmacéutico en el que se desarrolló dicho estudio, no poseía pleno conocimiento los procesos anteriormente mencionados.

Es conveniente que cada industria farmacéutica, cuente con un manual de muestreo y análisis para cada forma farmacéutica. Esto con el objetivo, que tanto el personal de control de calidad como el de producción, conozcan sobre el correcto manejo de las muestras.

ÍNDICE

CONTENIDO	PÁGINA
RESUMEN EJECUTIVO	
I. INTRODUCCIÓN	
II. ANTECEDENTES	1
A. FORMAS ORALES SÓLIDAS	2
1. Comprimidos	2 – 13
2. Cápsulas	13 – 14
3. Otras formas orales sólidas	14 – 24
III. JUSTIFICACIÓN	25
IV. OBJETIVOS	26
V. METODOLOGÍA	27 – 28
VI. RESULTADOS	29
A. Manual de muestreo y análisis de formas farmacéuticas sólidas para el departamento de control de calidad de un laboratorio de la ciudad de Guatemala	30
VII. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	71 – 74
VIII. CONCLUSIONES	75
IX. RECOMENDACIONES	76
X. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	77 – 79
XI. ANEXOS	80
Anexo 1. Encuesta de conocimiento	80 – 81

ÍNDICE DE TABLAS

TABLA	PÁGINA
Tabla No. 1 Composición general de tabletas	4
Tabla No. 2 Clasificación de tabletas con base en su forma	7
Tabla No. 3 Clasificación de tabletas con base en sus características	7
Tabla No. 4 Clasificación de tabletas con base en su vía de administración	7
Tabla No. 5 Variación de peso de acuerdo al peso del comprimido	36
Tabla No. 6 Pruebas farmacopeicas de las tabletas	36
Tabla No. 7 Características de evaluación en tabletas	43
Tabla No. 8 Resultados, encuesta de conocimiento	65

ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA	PÁGINA
Figura 1 Proceso de aglomeración	9
Figura 2 Reología de granulado	13
Figura 3 Acción de las cápsulas en el organismo	31
Figura 4 Diagrama de flujo para el proceso de fabricación de comprimidos farmacéuticos	38
Figura 5 Tabletas laminadas	40
Figura 6 Tabletas laminadas	40
Figura 7 Forma de los comprimidos	44
Figura 8 Nomenclatura de los punzones	44
Figura 9 Diámetros corrientes de comprimidos	44
Figura 10 Tamaño de cápsulas	48

ÍNDICE DE GRÁFICOS

GRÁFICO	PÁGINA
Gráfico 1 Resultados, encuesta de conocimiento	66
Gráfico 2 ¿Conoce cuáles son las formas farmacéuticas sólidas que se fabrican en este laboratorio farmacéutico?	66
Gráfico 3 ¿Con qué frecuencia se muestrean las formas farmacéuticas sólidas que se fabrican en este laboratorio farmacéutico?	67
Gráfico 4 ¿Qué cantidad de formas farmacéuticas sólidas se deben tomar en cada muestreo?	68
Gráfico 5 ¿Conoce cómo se deben manipular las muestras tomadas de los productos sólidos de este laboratorio?	68
Gráfico 6 Conocimiento de los equipos utilizados para el muestreo de formas farmacéuticas sólidas	69

INTRODUCCIÓN

Los laboratorios farmacéuticos deben contar con un manual interno, que establezca el proceso de muestreo que se debe seguir para analizar las formas farmacéuticas que se fabrican, ya sean sólidas o líquidas.

Cuando un laboratorio carece de dicha documentación, conlleva a una falta de reproducibilidad en la metodología empleada para el muestreo, ya que cada analista realiza los procesos sin contar con un parámetro de referencia.

Por medio del desarrollo de un manual de muestreo de formas farmacéuticas sólidas, se creó una referencia para realizar dicho procedimiento en el departamento de control de calidad del laboratorio farmacéutico, para el cual se desarrolló el estudio. De este modo, se podrán comparar y analizar los resultados obtenidos, con mayor certeza; ya que existirá reproducibilidad en la metodología de realización.

Los procedimientos de muestreo son cruciales en la industria farmacéutica, debido a que pueden garantizar la calidad de los productos farmacéuticos manufacturados al realizar evaluaciones continuas de los productos o formas farmacéuticas durante y después del proceso de fabricación.

Algunos laboratorios farmacéuticos de Guatemala se rigen por las especificaciones del Informe 32, en el cual se especifican diversos procesos de validación de procedimientos analíticos y se enfatiza en el proceso de muestreo y la metodología utilizada para llevar a cabo los análisis correspondientes a las diversas formas farmacéuticas.

Se observó que por medio del manual elaborado, el personal del laboratorio logró conocer con mayor profundidad los métodos de muestreo y análisis para las formas farmacéuticas sólidas manufacturadas.

I. ANTECEDENTES

Existen diversas formas farmacéuticas y se pueden clasificar en base a la vía de administración.

La vía oral constituye la vía más utilizada de administración de fármacos. En la administración de medicamentos por esta vía, la forma galénica, los excipientes y las condiciones de fabricación desempeñan un importante papel en relación con la liberación del principio activo en la luz del tubo digestivo y también en lo relativo a la velocidad de absorción en el organismo. Las formas de administración oral se subdividen, en función de su estado físico, en formas líquidas y formas sólidas. Ambas presentan ventajas e inconvenientes:

Las formas líquidas no plantean problemas de disgregación o de disolución en el tubo digestivo, lo que condiciona una acción terapéutica más rápida. Por el contrario no están protegidas, en caso de reactividad, frente a los jugos digestivos. Resultan de elección particularmente en niños. (Amidon, 1988, p. 1093)

Las formas sólidas, presentan una mayor estabilidad química debido a la ausencia de agua, lo que les confiere tiempos de reposición más largos. Además, estas formas galénicas permiten resolver posibles problemas de incompatibilidades, enmascarar sabores desagradables e incluso regular la liberación de los principios activos.

Las tabletas son formas farmacéuticas sólidas de dosificación unitaria, obtenidas por compresión mecánica de granulados o de mezclas de polvos con uno o varios principios activos, con la adición, en la mayoría de los casos, de diversos excipientes.

Las tabletas constituyen en la actualidad la forma farmacéutica sólida más administrada por vía oral. Contienen uno o más principios activos y diversos excipientes, llamados en ocasiones coadyuvantes, y se obtienen por compresión de la mezcla resultante de unos y

otros. La forma, el tamaño y el peso de los comprimidos pueden variar sensiblemente de unos a otros. (Armstrong, 1990, p. 567)

A. FORMAS ORALES SÓLIDAS:

- 1. Comprimidos:** Formas farmacéuticas sólidas que contienen, en cada unidad, uno o varios principios activos. Se obtienen aglomerando, por compresión, un volumen constante de partículas. Se administran generalmente por deglución, aunque algunos de ellos deben disolverse previamente en agua (por ejemplo, comprimidos efervescentes) o bien deben permanecer en la cavidad bucal con el fin de ejercer una acción local sobre la mucosa.

Existen otros tipos de comprimidos que se administran por una vía diferente a la entérica.

Entre ellos se encuentran aquellos que, vía sublingual, van a permitir el tránsito directo del principio activo a la circulación sistémica. También existen comprimidos destinados a situarse en otras cavidades naturales del organismo, e incluso subcutáneamente (implantes). Todos estos comprimidos tendrán unas exigencias específicas, dependientes de su vía de administración.

Los comprimidos destinados a la administración oral pueden clasificarse en:

- **Comprimidos no recubiertos:** Obtenidos por simple compresión. Están compuestos por el fármaco y los excipientes (diluyentes, aglutinantes, disgregantes, lubricantes).
- **Comprimidos de capas múltiples:** obtenidos por múltiples compresiones con lo que se obtienen varios núcleos superpuestos, con

distinta compactación en cada uno de ellos. Este tipo de comprimidos se utiliza bien para administrar dos o más fármacos incompatibles entre sí, o bien para obtener una acción más prolongada de uno de ellos. Otras veces, se pretende administrar un solo fármaco, pero compactados en núcleos concéntricos de diferente velocidad de liberación.

- **Comprimidos recubiertos o grageas:** El recubrimiento puede ser de azúcar o de un polímero que se rompe al llegar al estómago. Sirven para proteger al fármaco de la humedad y del aire, así como para enmascarar sabores y olores desagradables.
- **Comprimidos con cubierta gastrorresistente o entérica:** Resisten las secreciones ácidas del estómago, disgregándose finalmente en el intestino delgado. Se emplean para proteger fármacos que se alteran por los jugos gástricos o para proteger a la mucosa gástrica de fármacos irritantes.
- **Comprimidos de liberación controlada:** Son sistemas que ejercen un control sobre la liberación del principio activo en el organismo, bien de tipo espacial controlando el lugar de liberación.
- **Comprimidos efervescentes:** Se obtienen por compresión de un granulado de sales efervescentes, generalmente un ácido (ácido cítrico) y un álcali (bicarbonato sódico). Estas sustancias, en contacto con el agua, originan anhídrido carbónico que va descomponiendo la masa del comprimido y liberando el principio activo. Se suele emplear para administrar analgésicos (aspirina efervescente), preparados antigripales y sales de calcio y potasio.

- **Comprimidos bucales:** Son comprimidos destinados a disolverse íntegramente en la boca, con objeto de ejercer una acción local sobre la mucosa. Se administran así fármacos antifúngicos (anfotericina B), antisépticos (clorhexidina), antiinflamatorios (succinato de hidrocortisona) o sialagogos (clorato potásico). (Banker, 1995, p. 450)

A los comprimidos también se les llaman tabletas, éstas son formas farmacéuticas sólidas derivadas de la compresión mecánica de los polvos que le dieron origen; se consideran como unidades posológicas determinadas.

Las tabletas son formadas por compresión de principios activos en polvo, cristales o gránulos, los cuales se han combinado con materiales inertes o excipientes.

Tabla No. 1 Composición general de las tabletas

• Principio
• Diluyente
• Aglutinante
• Desintegrante
• Lubricante – Antiadherente – Deslizante
• Correctores organolépticos

Fuente: Swarbrick, 1997. p. 890

No todos estos ingredientes se usan para hacer una tableta; los tres últimos son opcionales y los demás dependerán de las características físico-químicas del fármaco y de los excipientes usados, puesto que algunos cumplen con varias funciones.

Aunque son de aparición relativamente moderna en el campo de la farmacia, los comprimidos han ido ganando una posición de prominencia dentro de las formas posológicas, en una forma progresiva. Tienen sus antecedentes en la llamada "terra sigillata": unos 500 años a. de J. C. los griegos retiraban, de la isla de Lemnos en el Egeo, la arcilla que se halla en grandes depósitos naturales, y con religioso ceremonial, lo amasaban en medallones que eran estampados con sello sacerdotal de autenticidad, de ahí el nombre de tierra sellada. Se utilizaba como absorbente (intoxicaciones, diarreas, etc) y gozó de tan perdurable reputación que aún hoy, los caolines de gran pureza para empleo farmacéutico figuran en catálogos y farmacopeas como "bolo de Armenia" o bolo blanco. (Voigh, 1982, p. 212)

Recién en el siglo XIX surge la mecanización necesaria para hacer posible su elaboración. Los primeros equipos se idearon para fabricar ladrillos (Mollerat, 1810) y briquetas de carbón; la conveniencia que se vio de hacer por medio de prensado las minas de los lápices, impulsó la mecánica de la compresión. Se atribuye a Brockedon, en Inglaterra, la invención de los primeros medios para hacer comprimidos medicamentosos, y de hecho, es el titular de la patente de 1843 para producir "píldoras, pastillas y minas de lápices por presión en matrices"; en la patente se mencionan los comprimidos de bicarbonato de potasio. (Egermann, 1980, p. 235)

La historia del perfeccionamiento en la producción está llena de nombres de sus pioneros, entre los que se destaca el de Wyeth que introdujo, hace cien años la rotativa que fabricaba comprimidos de clorato de potasio, el de Remington y los de otros americanos, ya que fue en los E.U.A. donde alcanzaron los comprimidos su primera difusión; al principio los europeos miraron con desconfianza esta nueva forma farmacéutica, que pretendía desplazar a las píldoras.

Entretanto, las ciencias farmacéuticas sufren una evolución total: científica, social y económica. Desde el punto de vista científico, la elaboración de un medicamento se va transformando en una tarea que desborda el individualismo del profesional de oficina y requiere la conjunción de esfuerzos multidisciplinarios. Esa tendencia se acentúa después de la Primera Guerra Mundial en que aparecen moléculas complejas y lábiles como integrantes realmente eficaces de las nuevas medicaciones. Desde el punto de vista económico-social, toma estado la idea que todo enfermo debe tener acceso al fármaco, y éste, en su creciente complejidad, se va haciendo más oneroso. Esto impone, como única salida, la masificación de la terapéutica medicamentosa: la farmacia se muda de la rebotica al laboratorio, en donde, con auxilio de los recursos de la moderna organización industrial, produce en serie formas posológicas de concentración fija y estipulada previamente; queda diluido el individualismo de la dosis y de la elaboración, pero el costo se hace tolerable y la eficacia del medicamento está mejor controlada. (Egermann, 1980, p. 235)

Diversas circunstancias favorecen el desarrollo de esta forma farmacéutica y su generalización. En particular, la fácil administración en comprimidos de un analgésico de popularidad creciente como la aspirina. Simultáneamente se presentan así una cantidad de fórmulas medicamentosas hasta convertir el comprimido en forma de elección. (Egermann, 1980, p. 235)

La historia ulterior no hace sino confirmar la tendencia. Las farmacopeas abren sus páginas a un número creciente de comprimidos, y así la USP XI (1916) registra uno solo, la revisión XV (1955), algo más de cien, y la XIX (1975) casi doscientos.

Las tabletas se fabrican con diferentes formas:

Tabla No. 2. Clasificación de Tabletetas con base en su forma

• Redondas:	• Planas
• En forma de Triángulo	• Cóncavas profundas
• Ovaladas	
• En forma de Cápsulas	

Fuente: Swarbrick, 1997. p. 890

Y en general pueden tomar cualquier forma. Incluso se podrían hacer de las formas más inverosímiles, pero por motivos regulatorios concernientes a la farmacocinética de esta forma farmacéutica, se elaboran preferentemente con formas regulares.

Tabla No. 3 Clasificación de las tabletetas con base en sus características

<ul style="list-style-type: none">• De liberación prolongada• De liberación inmediata• Recubiertas con capa entérica• Multicapa• Solubles de aplicación tópica (p. ej. en vaginales)
--

Fuente: Swarbrick, 1997. p. 890

Tabla No. 4 Clasificación de las Tabletetas con base en su vía de administración

<ul style="list-style-type: none">• Sublinguales• Para implantación subdérmica (Pellets)• Masticables• Solubles en agua para aplicación tópica• Estériles para soluciones parenterales• Vaginales• Rectales

Fuente: Swarbrick, 1997. p. 890

Por esto, la tableta es la forma farmacéutica de mayor diversificación.

- **Aspectos físicos de la compresión y de las operaciones unitarias en tabletas**

- a. **Aglomeración**

Aglomerados:

Son agregados sólidos con una dureza muy baja, no son una forma farmacéutica, solo precursores para su obtención. Para obtenerlos se busca una deformación plástica muy cercana a la deformación elástica. (Swarbrick, 1997. p. 895)

Aglutinantes:

Son macromolécula hidrodispersables.

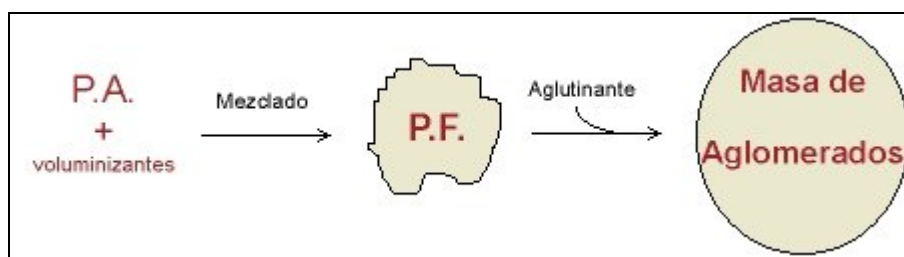
El proceso de aglomeración tiene por objeto crear una masa continua a partir de las materias primas que se encuentran en forma de polvos; a esta masa se le conoce como masa de aglomerados. (Swarbrick, 1997. p. 895)

Con la aglomeración se reduce la variación en tamaños de partícula entre los diferentes componentes que habremos de utilizar para la elaboración de los comprimidos.

Cuando existe una marcada diferencia entre el tamaño de las partículas del principio activo y de los auxiliares provoca lo que se llama segregación y por lo tanto se obtienen tabletas con diferentes cantidades de activo.

Generalmente se incrementan las propiedades de plasticidad y de elasticidad, así como se mejora el flujo. (Swarbrick, 1997. p. 895)

Figura No. 1 Proceso de aglomeración



Fuente: Swarbrick, 1997. p. 895

La Aglutinación se puede hacer por dos vías:

1. Humectación:

En este método se utiliza agua para humectar a los polvos mezclados, la masa de aglomerados resultante se somete a granulación y después se seca.

La desventaja de este método radica en el hecho de que hay muchos fármacos que son hidrolábiles.

Otra característica de este método es que no hay incremento en las propiedades de plasticidad. (Dennis, 2004, p. 546)

2. Aglutinación ligante:

Para llevarla a cabo se requiere el uso de macromoléculas llamadas aglutinantes o gomas, las más frecuentes de uso farmacéutico son la Gelatina, Goma Arábica, Goma de Karaya, Goma de Guar, Goma de tragacanto.

El aglutinante necesita de un solvente antes de ser agregado. A esta

mezcla de solvente y aglutinante se le llama mezcla aglutinante. La cantidad de solvente debe ser tal que se forme un coloide.

Este coloide se mezcla con las partículas sólidas. Una vez hecho esto hay que eliminar el solvente.

3. Nodulación:

Se basa en el uso de la temperatura para lograr que se forme una masa aglutinante mediante la fusión autógena.

Se coloca al sólido con un aglutinante en un molde consistente en dos hemisferios, esto para que las partículas sólidas se unan entre sí y se forme la masa aglutinante.

Sus principales desventajas es que el voluminizante no difunde en forma homogénea, es un método muy costoso, y no puede utilizarse con sustancias termolábiles. (Swarbrick, 1997. p. 895)

4. Pre-compresión o cohesión:

Se comprime una mezcla del sólido a aglomerar y el aglutinante, para que a través de su cohesión y adhesión formen comprimidos con las características de plasticidad y elasticidad deseadas.

b. Granulado

El proceso de granulación permite fraccionar la mezcla aglutinante previamente obtenida de tal forma que obtenemos partículas con un rango de tamaño y forma deseados. (Swarbrick, 1997. p. 895)

Las fuerzas implicadas en la obtención de granulados son:

1. **Compresión**

Si la cohesión es alta, entonces la obtención del granulado se dificulta. A fin de vencerla, a la mezcla aglutinante se le aplica una fuerza perpendicular a la malla. Las partículas obtenidas son vermiformes.

• **Problemas de compresión:**

Se presentan tabletas imperfectas, causadas por la granulación, por los punzones y matrices o por las máquinas tableteadoras. (Swarbrick, 1997. p. 895)

- Pegaduras
- Capping
- Astillado
- Roturas
- Laminadas
- Rajaduras

2. **Torsión:**

La aplicación de esta fuerza nos permite obtener un granulado con forma de espirales, ya que la fuerza aplicada es en forma circular

3. **Flexión:**

Se aplica esta fuerza en forma paralela a la malla. Esta, junto con la Cohesión y Adhesión se necesitan para obtener un buen granulado.

Entre las propiedades que hay que tomar en cuenta para examinar a los granulados están:

a) Forma y aspecto:

Dependen del método empleado. Manual, Semimanual o automatizado

b) Densidad aparente: densidad consolidada, índice de Haussner, Porcentaje de Porosidad. (Swarbrick, 1997. p. 895)

Estos son los parámetros más usuales que se determinan a un granulado a fin de poder prever los posibles problemas que puedan presentarse durante el proceso de compresión.

Estos brinda información valiosa como:

1. **Densidad aparente**: Si un granulado tiene una densidad aparente muy baja, es muy probable que presente una alta porosidad, lo cual no es deseable, pues si el granulado tiene baja densidad se presenta el fenómeno de laminación excesiva, además de una variación de peso muy grande, más si se trata aún de elaborar comprimidos de dimensiones reducidas.

La forma para determinarla consiste en colocar una muestra de volumen conocido del granulado en una probeta graduada, sin acomodarlo; se determina la masa del granulado y con estos datos se puede calcular la densidad. (Swarbrick, 1997. p. 896)

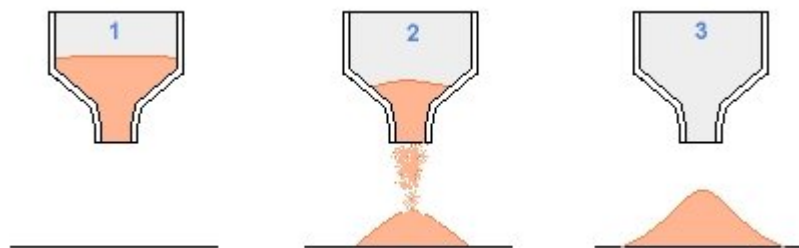
2. **Densidad consolidada**: Esta se determina con la probeta y el granulado utilizados para determinar la densidad aparente.

Pero ahora se va a acomodar el granulado en la probeta por medio de la aplicación de una fuerza. Se eleva la probeta hasta una altura de 10 cm y se deja caer de forma vertical de tal forma que la base golpee sobre una superficie lisa y firme; este proceso se repite 500 veces, se sabe por experiencia que con unos 350 ciclos, el granulado se ha compactado de forma completa. (Swarbrick, 1997. p. 896)

3. **Índice de Haussner**. Es un parámetro muy útil a la hora de determinar si habrá o no problemas de flujo del granulado.

4. **Porcentaje de porosidad:** Este parámetro se basa en el índice de Haussner y dice que tan poroso es el granulado.
5. **Reología:** Velocidad de Flujo, ángulo de reposo.

Figura No. 2 Reología de granulado



Fuente: Swarbrick, 1997. p. 896

2. **Cápsulas:** Las cápsulas son preparaciones de consistencia sólida formadas por un receptáculo duro o blando, de forma y capacidad variable, que contienen una unidad posológica de medicamento (contenido). En la mayoría de los casos la base del receptáculo suele ser de gelatina aunque, en ciertos casos, se añaden sustancias como glicerol o sorbitol para ajustar la consistencia. El contenido puede ser de consistencia sólida, líquida o pastosa y está constituido por uno o más principios activos, acompañados o no de excipientes. El contenido no debe provocar el deterioro del receptáculo, el cual se alterará por la acción de los jugos digestivos, produciéndose la liberación del contenido (a excepción de las capsulas de cubierta gastrorresistente). En la mayoría de los casos, las cápsulas se destinan a la administración oral, distinguiéndose las siguientes categorías:

- **Cápsulas duras:** formadas por la tapa y la caja (2 medias cápsulas cilíndricas) que se cierran por encajado de ambas.

- **Cápsulas blandas o perlas:** receptáculo de una sola pieza; resultan interesantes para administrar líquidos oleosos.
- **Cápsulas de cubierta gastrorresistente:** se obtienen recubriendo cápsulas duras o blandas con una película gastrorresistente, o bien rellenando las cápsulas con granulados o partículas recubiertas con una película resistente a los jugos gástricos.
- **Cápsulas de liberación modificada:** cápsulas duras o blandas cuyo proceso de fabricación, o bien su contenido y/o recubrimiento, integran en su composición sustancias auxiliares destinadas a modificar la velocidad o el lugar de liberación del o los principios activos. (Chowhan, 1993, p. 580)

3. Otras formas orales sólidas:

- **Polvos:** El principio activo puede estar disperso o no en un excipiente pulverulento inerte (lactosa o sacarosa). Cada dosis se administra previa preparación de una solución extemporánea en agua u otra bebida. La dosificación se realiza en recipientes multidosis o en dosis unitarias (bolsas y papelillos). Muchos principios activos se dispensan de esta forma: antibióticos, fermentos lácticos, antiácidos etc.
- **Granulados:** Agregados de partículas de polvos que incluyen principios activos, azúcares y coadyuvantes diversos. Se presentan en forma de pequeños granos de grosor uniforme, forma irregular y más o menos porosidad. Existen granulados de distintos tipos: efervescentes, recubiertos, gastrorresistentes y de liberación modificada.

- **Sellos:** Son cápsulas con un receptáculo de almidón. Prácticamente, han sido desplazados por las cápsulas duras.
- **Píldoras:** Preparaciones sólidas y esféricas, destinadas a ser deglutidas íntegramente. Cada unidad contiene uno o más principios activos interpuestos en una masa plástica. Se encuentran en franco desuso habiendo sido desplazadas por los comprimidos y cápsulas.
- **Pastillas oficinales:** Presentan una consistencia semisólida y están constituidas primordialmente por los principios activos y goma arábica como aglutinante. Suelen recubrirse, para su mejor conservación, con parafina o azúcar en polvo (escarchado). Se emplean para la vehiculización de antitusígenos y antisépticos pulmonares
- **Liofilizados:** Son preparaciones farmacéuticas que se acondicionan en forma de dosis unitarias y se liofilizan a continuación. Son formas muy porosas e hidrófilas y fácilmente dispersables en agua. (Flores, 2000, p. 400)

Las sustancias farmacéuticas son biológicamente activas y pueden causar también, en grado variable, efectos indeseables. El riesgo de reacciones graves y de fracaso terapéutico se acentúa cuando los productos son de calidad inferior o se administran incorrectamente. Para evitar ello, la elaboración, envasado y comercialización de productos debe sujetarse a las normas aceptadas internacionalmente, comúnmente conocidas como “Buenas Prácticas de Manufactura”, (BPM).

La aplicación de las Buenas Prácticas de Manufactura por parte de los fabricantes, asegura que todos los lotes de los productos farmacéuticos sean elaborados con materias primas de calidad adecuada, que cumplen con las especificaciones de la farmacopea tomada como referencia, que se han envasado y rotulado en forma correcta, son estables y tienen la

adecuada biodisponibilidad durante su vida útil si se mantienen en las condiciones especificadas en las normas de almacenamiento e indicaciones en el rotulado. (Banker, 1995, p. 400)

El uso oficial de estas normas estándar por parte de las Autoridades de Salud, permitirá establecer una base técnica indispensable para el reconocimiento y aceptación los resultados y decisiones por parte de la propia autoridad, como por los fabricantes de productos farmacéuticos.

El Manual de Buenas Prácticas de Manufacturas es un instructivo de carácter obligatorio que cubre todos los aspectos del ciclo de fabricación de productos farmacéuticos. En él se establecen normas sobre idoneidad y experiencia del personal encargado, diseño e instalación del área de producción y almacenamiento, saneamiento, mantenimiento de equipos, verificación de la calidad de las materias primas, supervisión de las operaciones de fabricación, controles de la calidad, documentación, rotulación y envasado. (Czeisler, 1991, p. 920)

Para comprender mejor el presente manual, es pertinente enunciar un breve glosario relacionado con el tema de dicho documento.

- **Calibración**

Conjunto de operaciones que establece, bajo condiciones específicas, la relación entre los valores indicados por un instrumento o sistema de medición (especialmente pesada), registro y control, o los valores representados por una medición del material, y los correspondientes valores conocidos de un patrón de referencia. Es preciso establecer los límites de aceptación de los resultados de las mediciones.

- **Certificado de Análisis**

Es el documento técnico sanitario emitido por el Centro Nacional de Control de Calidad, por un laboratorio acreditado en el Perú o por el organismo certificador del país de origen, en el que se reportan los resultados de la totalidad de los análisis o pruebas requeridas por las obras oficiales, obras no oficiales o técnica propia del fabricante para un lote de producto, según corresponda. Cuenta con conclusiones basadas en los resultados analíticos obtenidos.

- **Contaminación Cruzada**

Contaminación de materia prima producto intermedio, o producto terminado, con otra materia prima o producto durante la producción.

- **Control de Calidad**

Conjunto de procedimientos, técnicos y actividades operativas, destinados a medir, confrontar y verificar que un producto cumpla con las características y especificaciones planificadas.

- **Controles en Proceso**

Controles efectuados durante la producción con el fin de monitorear, y si fuera necesario, ajustar el proceso para asegurar que el producto es conforme a las especificaciones. El control del medio ambiente o del equipo puede también considerarse como parte del control en proceso.

- **Cuarentena**

Estado de las materias primas o de envasado, o materiales intermedios, o productos a granel o terminados, aislados por medios físicos o por otros medios eficaces, mientras se espera una decisión acerca de su liberación, rechazo o reprocesamiento.

- **Producto Farmacéutico**

Sustancia natural o sintética o mezcla de ellas, que se destina a la administración en el ser humano o a los animales, con fines de curación, atenuación, tratamiento, prevención y diagnóstico de las enfermedades o sus síntomas y mantenimiento de la salud.

- **Producto en Granel**

Todo producto que ha completado todas las etapas de producción, pero sin incluir el envasado y empaque final.

- **Producto Intermedio**

Material parcialmente procesado que debe someterse a otras etapas de la fabricación antes de que se convierta en producto en granel.

- **Producto Terminado**

Producto que ha sido sometido a todas las etapas de producción, incluyendo el empaquetado en su envase final y el etiquetado. (Lieberman, 1980, p. 1020)

El control de calidad está relacionado con el muestreo, especificaciones y ensayos, así como con la organización, documentación y procedimientos de liberación que aseguren que se llevan a cabo los ensayos necesarios e importantes y que los materiales no son liberados

para el uso, ni los productos liberados para la venta o distribución, hasta que su calidad haya sido evaluada como satisfactoria. El control de calidad no se limita a las operaciones de laboratorio sino que debe estar involucrado en todas las decisiones vinculadas con la calidad del producto. Se considera fundamental que el control de calidad sea independiente de la producción.

Deben mantenerse registros de los controles efectuados durante el proceso, los cuales formarán parte de los registros de los lotes.

Antes de la liberación de cada lote de producto farmacéutico, debe determinarse debidamente en el laboratorio que dicho lote es conforme a las especificaciones establecidas para el producto terminado.

Los productos no conforme a las especificaciones o a los criterios de calidad establecidos, deben ser rechazados. Pueden someterse los productos rechazados a un reproceso, si esto es viable, pero los productos reprocesados deben cumplir con todas las especificaciones y otros criterios de calidad antes de que sean aceptados y autorizados.

Las analíticas que se realizan en un Departamento de Control de Calidad son numerosas y variadas, debido al gran número de productos distintos que se analizan y a las exigencias de cada producto. (Manzano, 2002, p. 230)

Algunas pruebas son específicas para algunos productos mientras que otros ensayos son más generales y se realizan para casi todos los productos.

a. ETAPAS DE COMPROBACIÓN DE LA CALIDAD DE LAS

1. TABLETAS

En cada uno de las etapas del proceso, se acostumbra a hacer ciertos controles o inspecciones de calidad que pueden dividirse en varios tipos.

- i. **Materias primas y excipientes:** Se les hacen los controles respectivos que estipula la farmacopea oficial que sigue el laboratorio fabricante.
- ii. **Etapas intermedia de producción:** Se deben controlar los procesos de molienda, mezclado, granulación, y secado, para verificar la buena marcha de las operaciones, y si es preciso haciendo correcciones en los procesos. Los factores claves en estas etapas son la frecuencia granulométrica, cantidad de fármaco, humedad, ángulo de reposo etc.
- iii. **Fase final de producción:** Durante la compresión de un lote, se debe verificar permanentemente el peso, dureza y friabilidad de los comprimidos, los datos se deben pasar a gráficos de control.
- iv. **Control producto terminado:** Cuando termina la producción, se hace un muestreo de este para hacer un análisis detallado. Con base en estos resultados, se decide si se aprueba, rechaza o se reprocesa el lote. A las tabletas se les evalúan sus propiedades físicas, químicas y farmacopeicas. Estas propiedades en conjunto, describen la calidad total de cualquier formulación dada según su método de manufactura y condiciones de almacenamiento. Todas estas tres propiedades

pueden cambiar el perfil de estabilidad y por tanto se deben realizar.
(Lieberman, 1980, p. 1008)

b. DEFECTOS EN LAS TABLETAS

Durante el proceso de compresión suelen presentarse muchos problemas que pueden agruparse en dos categorías: los relacionados con la formulación (ingredientes, granulometría del producto, contenido de agua, etc.) y la otra relacionada con el equipo y condiciones ambientales de producción (Humedad Relativa y tipo de equipo utilizado). Los defectos de las tabletas son.

i. **Laminación y decapado (capping):** Ocurre cuando en la eyección desde el punzón superior se arranca la parte superior de la tableta. Este defecto puede ocurrir en el momento del tableteado u horas después. Las causas son:

- Gránulos frágiles y porosos que hacen que se atrape aire durante la compresión, y que no exista una deformación plástica.
- El exceso de finos que se genera al aplicar la presión de compresión.
- Gránulos excesivamente secos o excesivamente húmedos.
- Gránulos con fuerzas de adhesión muy fuertes.
- Punzones no bien lubricados y excesiva velocidad de compresión.
- Matrices con superficies de expansión que hacen que la tableta se parta cuando asciende el punzón inferior al no haber espacio para desalojar el aire.
(Manzano, 2002, p. 210)

- ii. **Pegado (sticking):** De vez en cuando todo o parte del comprimido se pega a los punzones o a la matriz. La causa es la excesiva humedad del granulado o de los punzones, también puede ocurrir por lubricantes de bajo punto de fusión, punzones rayados y uso de una muy baja presión de compactación.
- iii. **Ruidos en la tableteadora:** Se producen por el rozamiento por la adhesión de la masa de las tabletas a la pared de la matriz o a la cabeza del punzón inferior. Esto ocurre en granulados muy húmedos, o muy poco lubricados o por el uso de punzones desgastados.
- iv. **Fragilidad:** Ocurre cuando la forma y tamaño de los gránulos es muy irregular, también por granulados muy porosos y falta de aglutinantes e insuficiente presión de compactación.
- v. **Excesiva dureza:** Se produce por el exceso de aglutinantes, poca porosidad y humectación del granulado, forma y tamaño irregular de este y excesiva presión de compactación. (Salazar, 2005, p. 401)

Actualmente la mayoría de laboratorios farmacéuticos cuenta con sus propios procedimientos y manuales de muestreo de las diferentes formas farmacéuticas que fabrican.

En Guatemala se han realizado investigaciones como proyecto de tesis sobre evaluaciones de calidad físico-química de comprimidos con determinados principios activos en donde se verifica el cumplimiento en ensayos mecánicos (dureza y friabilidad) y de biodisponibilidad (desintegración y disolución), entre ellos se puede citar:

1. La investigación titulada: “Evaluación Físico-Química de Comprimidos de Trimetoprim-Sulfametoxazol, Adquiridos por Contrato Abierto en el Hospital Roosevelt”. Realizada por Ivonne Ghisel Cabrera Vargas como trabajo de

graduación de licenciatura en Química Farmacéutica de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia de la Universidad de San Carlos de Guatemala, realizada en el año 2004, la cual concluye que los comprimidos de trimetoprim-sulfametoxazol de 160-800mg, adquiridos por contrato abierto en el Hospital Roosevelt, cumplen con la concentración de principio activo especificadas por la Farmacopea de los Estados Unidos USP XXIII por Cromatografía Líquida de Alta Resolución (HPLC), sin embargo hace mención de que un método de espectrofotometría utilizado como análisis alternativo para la cuantificación de trimetoprim-sulfametoxazol de 160-800mg, no reflejó los mismos resultados. (Cabrera, 2004).

2. El estudio realizado por la Br. Lidia Beatriz Ochoa Sazo como tesis de licenciatura en Química Farmacéutica de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia de la Universidad de San Carlos de Guatemala en el año 1998 titulado: “Evaluación de la calidad fisicoquímica de comprimidos a base de trimetoprim-sulfametoxazole 160-800 mg, comercializados en la Ciudad de Guatemala”, concluye que el 75 % de los comprimidos cumple con el ensayo de desintegración y el 42 % de los mismos cumple la cuantificación de trimetoprim el 50% cumple con cuantificación de sulfametoxazole y el 100 % no cumple con la dureza (Ochoa, 1998).

Hoy en día el informe 32 se ha convertido en un parámetro sumamente importante de todos los procesos que se realizan en las industrias farmacéuticas de Guatemala. En el Anexo 1 de este documento se pueden encontrar diversos aspectos referentes al muestreo y análisis, que abarcan desde productos a granel hasta productos terminados.

Según el apartado de procedimientos de operación (normalizados) y registros citados en el informe 32, deben incluirse instrucciones referentes al muestreo de los productos farmacéuticos intermedios y terminados.

Así mismo en la sección 16 de prácticas adecuadas de control de calidad del informe 32, se indica: “en el control de la calidad se encuentran involucrados el muestreo, las especificaciones, y las pruebas, como también los procedimientos de organización, y documentación y autorización que aseguren que se lleven a cabo todas las pruebas pertinentes, sin que se haya establecido que su calidad es satisfactoria”

En lo referente al control de productos intermedios, a granel y acabados; el informe 32 indica: “las muestras deben ser representativas y el muestreo se debe llevar a cabo de tal forma que se evite la contaminación u otros problemas que puedan influir negativamente en la calidad del producto”. También indica que durante el proceso de muestreo se debe tener especial cuidado en evitar a contaminación o confusión de los materiales sometidos al muestreo.

El inciso 16.12 del documento anteriormente mencionado, indica que durante la manufactura de los productos farmacéuticos se debe contar con registros de todos los controles efectuados durante el proceso.

II. JUSTIFICACIÓN

Los análisis y muestreos que se realizaban en el departamento de control de calidad del laboratorio farmacéutico en el que se llevó a cabo el estudio, carecían de estandarización y reproducibilidad. No existía un parámetro de referencia para conocer todos los pasos que componen el muestreo y análisis de los productos sólidos manufacturados. Por lo que se desarrolló un manual para que funcione como una referencia básica para realizar cada uno de los procesos de análisis y muestreo de las formas farmacéuticas sólidas que se manufacturan.

La importancia de los manuales viene implícita en el contenido, ya que al ser documentos de consulta todos pueden conocer de principio a fin todos los análisis necesarios para garantizar la calidad de los productos sólidos manufacturados.

El manual desarrollado cuenta con toda la información necesaria sobre los procesos de análisis y muestreo de las formas farmacéuticas sólidas. Por medio de enunciados sencillos, que facilitan el entendimiento de todas las personas que participan en la manufactura. Incluyendo personal de producción y de control de calidad.

Los procesos que contiene el manual pueden modificarse de acuerdo al crecimiento y a las nuevas maneras de operación. Por medio del desarrollo del mismo se estima que los errores serán mínimos en cuanto a la reproducibilidad y repetitividad de los análisis.

Los procedimientos de muestreo son de vital importancia en la industria farmacéutica, debido a que son útiles para garantizar la calidad de los productos farmacéuticos manufacturados al realizar evaluaciones continuas de los productos o formas farmacéuticas durante y después del proceso de fabricación.

Actualmente algunos laboratorios farmacéuticos de Guatemala se rigen por lo enunciado en el Informe 32, para validar sus procesos analíticos.

III. OBJETIVOS

A. Objetivo General

Diseñar un manual para el análisis y muestreo de formas farmacéuticas sólidas en el departamento de control de calidad de un laboratorio farmacéutico que opera en la ciudad de Guatemala.

B. Objetivos Específicos

1. Evaluar la importancia del desarrollo del manual de muestreo y análisis de formas farmacéuticas sólidas.
2. Describir el procedimiento que el departamento de control de calidad debe realizar para analizar las formas farmacéuticas sólidas que se manufacturan en el laboratorio farmacéutico en el cual se realiza el estudio.
3. Establecer el proceso de muestreo que debe realizar el departamento de control de calidad para garantizar la calidad de las formas farmacéuticas sólidas que se manufacturan en el laboratorio farmacéutico en el cual se realiza el estudio.
4. Definir la frecuencia de muestreo y análisis de las formas farmacéuticas sólidas, para crear una especificación interna del proceso.
5. Brindar capacitación sobre el uso y aplicación del manual a desarrollar.

IV. METODOLOGÍA

A. Tipo de Estudio

1. Descriptivo, cualitativo

B. Universo de trabajo

1. Población

Formas farmacéuticas sólidas manufacturadas en un laboratorio farmacéutico de la ciudad de Guatemala.

2. Muestra

Tabletas, cápsulas, granulados y polvos para suspensión fabricados en un laboratorio farmacéutico de la ciudad de Guatemala.

3. Métodos y Técnicas de Recolección de Datos

3.1 Se realizó una investigación bibliográfica.

3.2 Se llevó a cabo un levantamiento de los procesos a enunciar en el presente manual.

3.3 Se formularon formatos de encuesta – entrevista para evaluar la importancia del desarrollo del manual de muestreo de formas farmacéuticas sólidas para el departamento de control de calidad de un laboratorio de la ciudad de Guatemala. (Anexo 1)

3.4 Se validaron dichos formatos.

3.5 Los jefes del laboratorio farmacéutico y los técnicos del departamento de control de calidad, realizaron la encuesta de conocimiento antes y después de la entrega del manual a desarrollar.

3.6 Se procesó la información y se analizaron los resultados obtenidos.

3.7 Se elaboró y distribuyó un manual de muestreo de formas farmacéuticas sólidas del departamento de control de calidad de la ciudad de Guatemala.

3.8 Se brindó una capacitación sobre el uso y aplicación del manual a desarrollar.

4. Métodos de Análisis de Datos (Análisis Estadístico)

Se determinó la importancia del desarrollo de un manual de muestreo de formas farmacéuticas sólidas del departamento de control de calidad de la ciudad de Guatemala.

Para esto se realizó una encuesta previa y posterior a entregar el manual. Se calificaron dichas encuestas, esperando que el punteo de la encuesta posterior fuera mayor al de la encuesta previa. Por lo tanto, las diferencias resultantes fueron negativas.

$$\left. \begin{array}{l} \text{Punteo antes de la encuesta} \\ \text{Punteo después de la encuesta} \end{array} \right\} \text{Diferencia (d)}$$

$H_0: \mu_d \geq 0$ La media de la diferencia de puntuaciones es mayor o igual a cero.

$H_a: \mu_d < 0$ La media de la diferencia de puntuaciones es menor que cero.

Se trabajó con un nivel de significancia (alfa α) de 0.05 (95% de confidencialidad)

V. RESULTADOS

Se realizó una recopilación de información referente a las formas farmacéuticas para administración oral.

Así mismo, se hace referencia al control de formas farmacéuticas sólidas en proceso, a granel y terminadas. Para conocer los aspectos importantes del proceso y medidas adecuadas para el almacenamiento e identificación de las muestras.

También se menciona el control de calidad para cada forma farmacéutica sólida que se manufactura en el laboratorio para el cual se aplica el estudio. Presentando las diferentes pruebas farmacopeicas que se pueden realizar a las tabletas.

Se enumeran y explican las etapas de comprobación de la calidad de los comprimidos. De igual forma, se hace mención de los defectos que se pueden encontrar en las formas farmacéuticas sólidas, para dar a conocer los principales problemas que se pueden presentar a la hora de muestrear.

Otro aspecto importante mencionado en el manual hace alusión a los diferentes equipos que se utilizan en el análisis de los productos sólidos que se fabrican en el laboratorio para el cual se aplica el estudio.

Los resultados anteriormente descritos fueron extraídos del manual de muestreo y análisis de formas farmacéuticas sólidas que se presenta a continuación.



fppt.com

**MANUAL DE MUESTREO Y ANÁLISIS DE FORMAS
FARMACÉUTICAS SÓLIDAS PARA EL
DEPARTAMENTO DE CONTROL DE CALIDAD DE
UN LABORATORIO DE LA CIUDAD DE
GUATEMALA**

ÍNDICE

CONTENIDO	PÁGINA
INTRODUCCIÓN	
OBJETIVOS	
1. FORMAS FARMACÉUTICAS PARA ADMINISTRACIÓN ORAL	30
1.1 Formas orales sólidas	30 – 32
2. CONTROL DE FORMAS FARMACÉUTICAS SÓLIDAS EN PROCESO, A GRANEL Y TERMINADAS	33
3. CONTROL DURANTE EL PROCESO	34
4. PRODUCTOS TERMINADOS	34
5. CONTROL DE CALIDAD PARA COMPRIMIDOS	36
5.1 Etapas de control de calidad de los comprimidos	37 – 38
5.2 Tipos de defectos en las tabletas	39 – 42
5.3 Caracteres organolépticos	42 – 45
5.4 Uniformidad de masa o variación de peso	46
5.5 Muestreo	47
6. CONTROL DE CALIDAD PARA CÁPSULAS	48
6.1 Caracteres organolépticos	49
6.2 Caracteres posológicos	49
6.3 Problemas en el proceso de dosificación de cápsulas	49
6.4 Muestreo	50
7. CONTROL DE CALIDAD PARA GRANULADOS	51
7.1 Ensayos	51
7.2 Muestreo	52
8. CONTROL DE CALIDAD PARA POLVOS	53
8.1 Propiedades de los polvos	53
8.2 Caracteres reológicas del polvo	54
8.3 Ensayos	54
8.4 Muestreo	55

9.	ALGUNOS EQUIPOS UTILIZADOS PARA EL ANÁLISIS DE FORMAS FARMACÉUTICAS SÓLIDAS	56 – 59
10.	GLOSARIO	60 – 64

ÍNDICE DE TABLAS

TABLA		PÁGINA
Tabla No. 5	Variación de peso de acuerdo al peso del comprimido	36
Tabla No. 6	Pruebas farmacopeicas de las tabletas	36
Tabla No. 7	Características de evaluación en tabletas	43
Tabla No. 8	Resultados, encuesta de conocimiento	65

ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA		PÁGINA
Figura 3	Acción de las cápsulas en el organismo	31
Figura 4	Diagrama de flujo para el proceso de fabricación de comprimidos farmacéuticos	38
Figura 5	Tabletas laminadas	40
Figura 6	Tabletas laminadas	40
Figura 7	Forma de los comprimidos	44
Figura 8	Nomenclatura de los punzones	44
Figura 9	Diámetros corrientes de comprimidos	44
Figura 10	Tamaño de cápsulas	48

INTRODUCCIÓN

Todo sistema integral de garantía sobre la calidad de los productos farmacéuticos debe basarse no solo en un sistema confiable de procedimientos para autorizar el registro y la comercialización y en un análisis independiente del producto acabado, sino también en la seguridad lograda mediante una inspección independiente, de que todas las operaciones de fabricación que se realizan sean de conformidad con normas aceptadas, comúnmente conocidas como Buenas Prácticas de Manufactura.

En 1969, la 22a. asamblea mundial de la Salud aprobó las normas recomendadas para la fabricación y la inspección de calidad de los medicamentos. Estas prácticas comprenden normas reconocidas y respetadas internacionalmente cuya opción y aplicación se recomienda a todos los países miembros, las cuales sirven de base para el sistema OMS de certificación de calidad de los productos farmacéuticos objeto del comercio internacional.

Se hace necesario que la Industria Farmacéutica elabore medicamentos, sujetándose a normas de BPM, las que facilitarán el control y garantía de la calidad de las mismas; dando seguridad y confiabilidad para su uso, administración, expendio y dispensación al paciente y a los profesionales de salud.

Dentro del concepto de garantía de la calidad, las Buenas Prácticas de Manufactura constituyen el factor que asegura que los productos se fabriquen en forma uniforme y controlada, de acuerdo con las normas de calidad adecuadas al uso que se pretende dar a los productos, y conforme a las condiciones exigidas para su comercialización. Las reglamentaciones que rigen las BPM tienen por objeto principal disminuir los riesgos inherentes a toda producción farmacéutica que no pueden prevenirse completamente mediante el control definitivo de los productos. Esencialmente, tales riesgos son de dos tipos: contaminación cruzada (en particular, por contaminantes imprevistos) y confusión (causada por la colocación de etiquetas equivocadas en los envases).

OBJETIVOS

Las pruebas simplificadas (pruebas básicas) que se describen en este manual constituyen sólo uno de los muchos elementos de garantía de la calidad disponibles en los diferentes laboratorios farmacéuticos. Dichas pruebas y técnicas de muestreo se han sistematizado con los siguientes objetivos:

- a. Proporcionar un método sencillo y fácilmente aplicable para garantizar la calidad de los productos manufacturados.

- b. Establecer el procedimiento que indique cómo se deben realizar los análisis y el muestreo de formas farmacéuticas sólidas en el departamento de control de calidad de un laboratorio farmacéutico que opera en la ciudad de Guatemala.

1. FORMAS FARMACEUTICAS PARA ADMINISTRACION ORAL

La vía oral constituye la vía más utilizada de administración de fármacos. En la administración de medicamentos por esta vía, la forma galénica, los excipientes y las condiciones de fabricación desempeñan un importante papel en relación con la liberación del principio activo en la luz del tubo digestivo y también en lo relativo a la velocidad de absorción en el organismo. (OMS, 1992, p. 12)

Las formas sólidas, presentan una mayor estabilidad química debido a la ausencia de agua, lo que les confiere tiempos de reposición más largos. Además, estas formas galénicas permiten resolver posibles problemas de incompatibilidades, enmascarar sabores desagradables e incluso regular la liberación de los principios activos. (OMS, 1992, p. 12)

Formas orales sólidas:

A) Comprimidos: Formas farmacéuticas sólidas que contienen, en cada unidad, uno o varios principios activos. Se obtienen aglomerando, por compresión, un volumen constante de partículas. Se administran generalmente por deglución, aunque algunos de ellos deben disolverse previamente en agua o bien deben permanecer en la cavidad bucal con el fin de ejercer una acción local sobre la mucosa.

Existen otros tipos de comprimidos que van a administrarse por una vía diferente a la entérica.

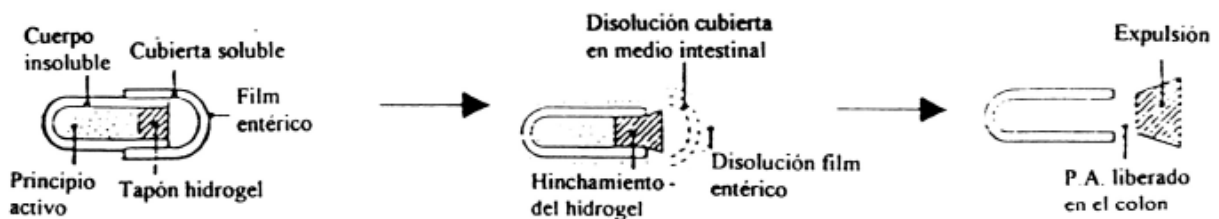
Entre ellos se encuentran aquellos que, vía sublingual, van a permitir el tránsito directo del principio activo a la circulación sistémica. También existen comprimidos destinados a situarse en otras cavidades naturales del organismo, e incluso subcutáneamente (implantes). Todos estos comprimidos tendrán unas exigencias específicas, dependientes de su vía de administración. (Voigh, 1982, p. 212)

B) Cápsulas: Las cápsulas son preparaciones de consistencia sólida formadas por un receptáculo duro o blando, de forma y capacidad variable, que contienen una unidad posológica de medicamento (contenido).

En la mayoría de los casos la base del receptáculo suele ser de gelatina aunque, en ciertos casos, se añaden sustancias como glicerol o sorbitol para ajustar la consistencia. El contenido puede ser de consistencia sólida, líquida o pastosa y está constituido por uno o más principios activos, acompañados o no de excipientes.

El contenido no debe provocar el deterioro del receptáculo, el cual se alterará por la acción de los jugos digestivos, produciéndose la liberación del contenido (a excepción de las capsulas de cubierta gastrorresistente). (Voigh, 1982, p. 213)

Figura 3. Acción de las cápsulas en el organismo.



Fuente: Voigh, 1982, p. 213

Con criterios de fabricación y composición totalmente distintos existen también cápsulas para administrar por vías distintas a la oral: cápsulas vaginales o cápsulas rectales.

C) Otras formas orales sólidas:

- **Polvos:** El principio activo puede estar disperso o no en un excipiente pulverulento inerte (lactosa o sacarosa). Cada dosis se administra previa preparación de una

solución extemporánea en agua u otra bebida. La dosificación se realiza en recipientes multidosis o en dosis unitarias (bolsas y papelillos).

- **Granulados:** Agregados de partículas de polvos que incluyen principios activos, azúcares y coadyuvantes diversos. Se presentan en forma de pequeños granos de grosor uniforme, forma irregular y más o menos porosidad. Existen granulados de distintos tipos: efervescentes, recubiertos, gastrorresistentes y de liberación modificada.

La mayor parte de los fármacos administrados vía oral buscan una acción sistémica, tras un proceso previo de absorción entérica. En la absorción oral influyen factores fisiológicos (el pH, la cantidad y tipo de alimentos, la solubilidad del fármaco).

A continuación, se enumeran las formas farmacéuticas sólidas manufacturadas en el laboratorio farmacéutico, para el cual se establece este manual:

1. Comprimidos
2. Cápsulas
3. Granulado
4. Polvo para suspensión

2. CONTROL DE FORMAS FARMACÉUTICAS SÓLIDAS EN PROCESO, A GRANEL Y TERMINADAS

Las muestras deben ser representativas de los lotes de material de los cuales han sido recolectadas.

El muestreo se debe llevar a cabo de tal forma que se evite la contaminación u otros problemas que puedan influir negativamente en la calidad del producto.

Durante el muestreo se debe tener especial cuidado en evitar la contaminación o confusión de los materiales sometidos al muestreo.

Deben estar limpios todos los equipos de muestreo que entran en contacto con los materiales.

Los equipos empleados en el muestro deben limpiarse y, si fuere necesario, esterilizarse, antes y después de cada uso, y deben almacenarse en forma separada de los demás equipos de laboratorio.

Cada muestra debe tener una etiqueta que indique:

- a)** el nombre del material sometido a muestreo;
- b)** el número del lote;
- c)** el número del contenedor de la muestra;
- d)** la firma de la persona que ha recogido la muestra; y
- e)** la fecha del muestreo.

3. CONTROL DURANTE EL PROCESO

Deben mantenerse registros de los controles efectuados durante el procesado, los cuales formarán parte de los registros de los lotes.

4. PRODUCTOS TERMINADOS

Antes de la autorización de cada lote de productos farmacéuticos, debe determinarse debidamente en el laboratorio que dicho lote esté conforme a las especificaciones establecidas para los productos terminados.

Los productos que no se conforman a las especificaciones establecidas o a los criterios de calidad pertinentes deben ser rechazados. Pueden someterse los productos rechazados a un reprocesamiento, si esto es viable, pero los productos reprocesados deben cumplir con todas las especificaciones y otros criterios de calidad antes de que sean aceptados y autorizados.

5. CONTROL DE CALIDAD PARA COMPRIMIDOS

El control de calidad de producto terminado para comprimidos comprende diversos parámetros.

- 1. Identidad de principio activo**
- 2. Uniformidad de contenido:** cantidad de fármaco por unidad de dosis
- 3. Apariencia:** se aprecia la elegancia farmacéutica
- 4. Color:** este permite la identificación del comprimido y permite ver la uniformidad del lote. Esta prueba es subjetiva porque depende de la habilidad del observador.
- 5. Variación de peso:** entrega el peso promedio del lote de producción y está relacionado con la dosis del comprimido.
- 6. Forma:** este control es esencial para la aceptación del consumidor, y la uniformidad entre lotes y entre las tabletas.
- 7. Tamaño y grosor:** puede variar hasta un 5% del valor estándar, se puede medir con un vernier. Este parámetro influye tanto en la aceptación del consumidor como en el equipo de envasado.
- 8. Dureza:** permite conocer la resistencia a la manipulación. Un durómetro mide la fuerza requerida para fracturar la tableta al aplicar diametralmente en ella la fuerza generada por un resorte.
- 9. La friabilidad** mide la capacidad de resistir el desgaste por rozamiento durante el envase, la manipulación y el transporte. El test de friabilidad consiste en poner las tabletas

previamente pesadas en un friabilómetro, que gira a 25 rpm durante 4 min para que complete 100 vueltas. Posteriormente, se pesan las tabletas libres de polvo y se determina la pérdida de peso. La especificación indica que los comprimidos convencionales no deben perder más de 0.5 a 1% de su peso.

10. Test de desintegración: mide el tiempo que tarda una tableta en romperse en pequeñas partículas o gránulos para aumentar el área superficial. El equipo de desintegración tiene un dispositivo con 6 tubos de vidrio de 3 pulgadas de largo abierto en la parte superior y sostenidos por un tamiz de 10 mesh. En cada tubo se coloca un comprimido y la canasta se sumerge en un vaso de 1 L con agua, a $37 \pm 2^\circ\text{C}$. Este dispositivo sube y baja con una frecuencia de entre 28 y 32 ciclos por minuto.

11. Test de disolución mide la cantidad disuelta a un determinado tiempo. El equipo de disolución tiene de 6, 8 o incluso más vasos, en ellos se coloca el medio de disolución que se mantiene termostatado. Se utiliza como elemento de agitación un canastillo (aparato 1, USP) o una paleta (aparato 2, USP) dependiendo de lo señalado en la monografía específica.

Tabla No. 5 Variación de peso de acuerdo al peso del comprimido

Peso promedio comprimido (mg)	Máxima diferencia permitida (%)
< 130	10
130 – 324	7.5
> 324	5

Fuente: Voigh, 1982, p. 212

Tabla No. 6 Pruebas farmacopeicas de las tabletas

B.P.	U.S.P.
Uniformidad de peso	Variación de peso
Contenido de principio activo	Ensayo
Uniformidad de dosis	Uniformidad de dosis
Desintegración	Desintegración
Disolución	Disolución

Fuente: Cooper, 2004, p. 135

5.1 ETAPAS DE COMPROBACIÓN DE LA CALIDAD DE LOS COMPRIMIDOS

En cada una de las etapas del proceso, se acostumbra a hacer ciertos controles o inspecciones de calidad que pueden dividirse en varios tipos.

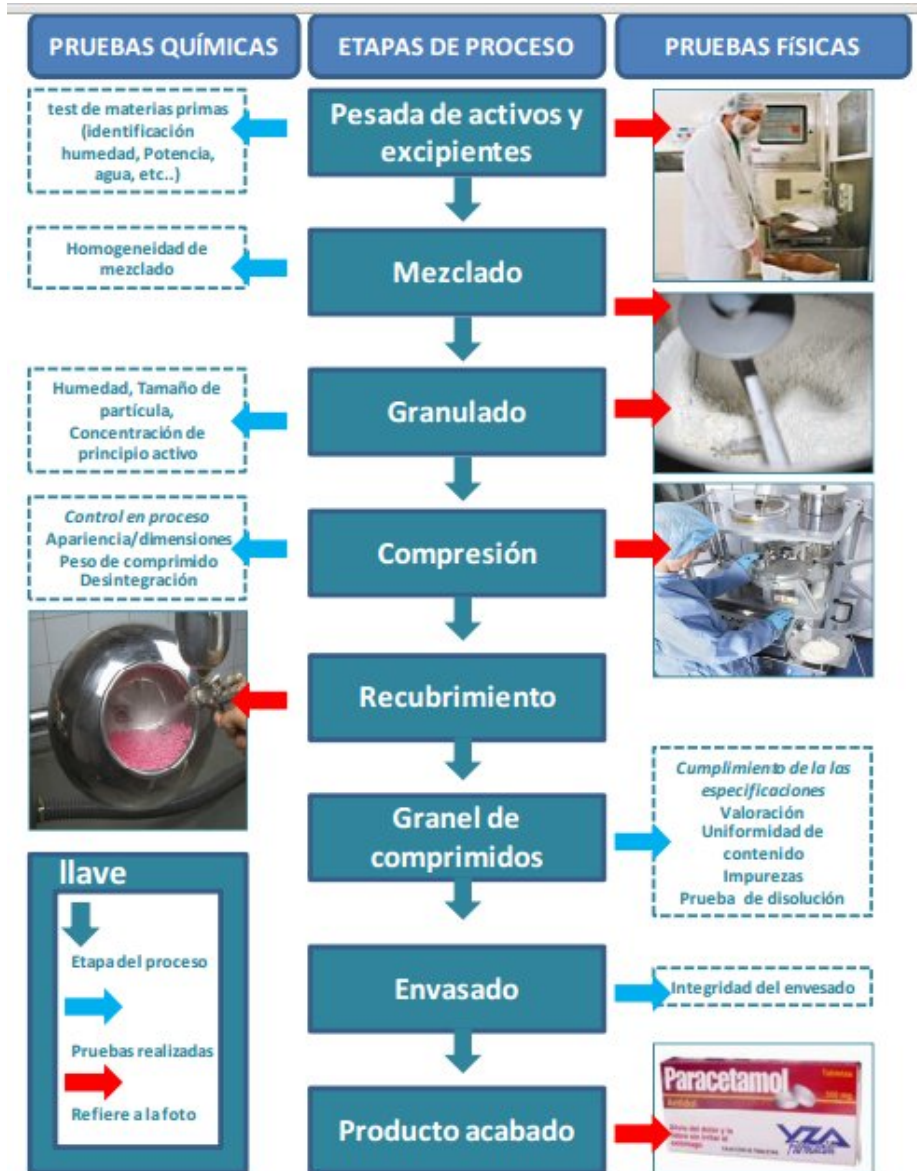
- **Materias primas y excipientes:** Se les hacen los controles respectivos que estipula la farmacopea oficial que sigue el laboratorio fabricante.
- **Etapla intermedia de producción:** Se deben controlar los procesos de molienda, mezclado, granulación, y secado, para verificar la buena marcha de las operaciones, y si es preciso haciendo correcciones en los procesos.

Los factores claves en estas etapas son la frecuencia granulométrica, cantidad de fármaco, humedad, ángulo de reposo etc.

- **Fase final de producción:** Durante la compresión de un lote, se debe verificar permanentemente el peso, dureza y friabilidad de los comprimidos, los datos se deben pasar a gráficos de control.
- **Control producto terminado:** Cuando termina la producción, se hace un muestreo de este para hacer un análisis detallado. Con base en estos resultados, se decide si se aprueba, rechaza o se reprocesa el lote.

A las tabletas se les evalúan sus propiedades físicas, químicas y farmacopeicas. Estas propiedades en conjunto, describen la calidad total de cualquier formulación dada según su método de manufactura y condiciones de almacenamiento. Todas estas tres propiedades pueden cambiar el perfil de estabilidad y por tanto se deben realizar.

Figura 4. Diagrama de flujo para el proceso de fabricación de comprimidos farmacéuticos.



Fuente: Cueva, 2012, p. 14

5.2 TIPOS DE DEFECTOS EN LAS TABLETAS

Durante el proceso de compresión suelen presentarse muchos problemas que pueden agruparse en dos categorías:

- Los relacionados con la formulación (ingredientes, granulometría del producto, contenido de agua, etc.)
- La otra relacionada con el equipo y condiciones ambientales de producción (Humedad Relativa y tipo de equipo utilizado). Los defectos de las tabletas son.

A. Laminación y decapado (capping)

Ocurre cuando en la eyección desde el punzón superior se arranca la parte superior de la tableta. Este defecto puede ocurrir en el momento del tableteado u horas después.

Las causas son:

- a. Gránulos frágiles y porosos que hacen que se atrape aire durante la compresión, y que no exista una deformación plástica.
- b. El exceso de finos que se genera al aplicar la presión de compresión.
- c. Gránulos excesivamente secos o excesivamente húmedos.
- d. Gránulos con fuerzas de adhesión muy fuertes.
- e. Punzones no bien lubricados y excesiva velocidad de compresión
- f. Matrices con superficies de expansión que hacen que la tableta se parta cuando asciende el punzón inferior al no haber espacio para desalojar el aire.

Figura 5. Tabletas con laminado



Fuente: Cooper, 2004, p. 135

Figura 6. Tabletas con laminado



Debido al aire atrapado en la tableta, esto se favorece en máquinas de alta velocidad, se reconoce por que se produce en la parte superior de la tableta.

Fuente: Cooper, 2004, p. 135

B. Pegado (sticking)

De vez en cuando todo o parte del comprimido se pega a los punzones o a la matriz. La causa es la excesiva humedad del granulado o de los punzones, también puede ocurrir por lubricantes de bajo punto de fusión, punzones rayados y uso de una muy baja presión de compactación.

Ocurre principalmente cuando falta lubricación de la matriz, se forma una película que dificulta la eyección de la tableta, ésta presenta aspecto áspero y bordes rayados.

Si se pegan en la matriz deben limpiarse profundamente y continuar el proceso.

Causas

- Punzones y matrices gastadas o dañadas.
- Presión excesiva
- Insuficiente o inapropiada distribución de lubricante
- Gránulos húmedos
- Gránulos abrasivos

C. Ruidos en la tableteadora

Se producen por el rozamiento por la adhesión de la masa de las tabletas a la pared de la matriz o a la cabeza del punzón inferior. Esto ocurre en granulados muy húmedos, o muy poco lubricados o por el uso de punzones desgastados.

D. Fragilidad

Ocurre cuando la forma y tamaño de los gránulos es muy irregular, también por granulados muy porosos y falta de aglutinantes e insuficiente presión de compactación.

E. Excesiva dureza

Se produce por el exceso de aglutinantes, poca porosidad y humectación del granulado, forma y tamaño irregular de este y excesiva presión de compactación.

5.3 CARACTERES ORGANOLÉPTICOS

A. Apariencia Visual, olor y sabor

El color se emplea como una forma de identificación y facilita la aceptación por parte del paciente. Por lo tanto, el color debe ser uniforme de lote a lote, especialmente en las tabletas recubiertas.

El olor es un factor importante ya que cambios en él indicarían contaminación microbiana especialmente cuando en la formulación se utilizan excipientes de origen natural.

El sabor y textura se analizan especialmente en los estudios de preformulación, donde es necesario brindar soluciones a los fármacos con problemas de aceptación por parte del paciente; por ejemplo: enmascarar el sabor.

Tabla No. 7 Características de evaluación en tabletas

CARACTERÍSTICAS	PARÁMETROS
Caracteres Organolépticos	Apariencia Visual Color Textura Sabor
Caracteres Geométricos	Forma y Marcas Dimensiones (Diámetro, Corona y Borde)
Caracteres Mecánicos	Dureza Resistencia mecánica – Friabilidad
Caracteres Químicos	Ensayo de los principios activos Ensayo de los productos de degradación Ensayo de contaminantes Contenido de agua-humedad
Caracteres Posológicos	Uniformidad de Peso Uniformidad de Contenido
Caracteres de Biodisponibilidad	Tiempo de Desintegración Velocidad de Disolución
Caracteres de Estabilidad	Estabilidad del Principio Activo Estabilidad del Color Efectos de la Humedad Efectos de la Luz Efectos del Calor

Fuente: Voigh, 1982, p. 212

B. Caracteres Geométricos

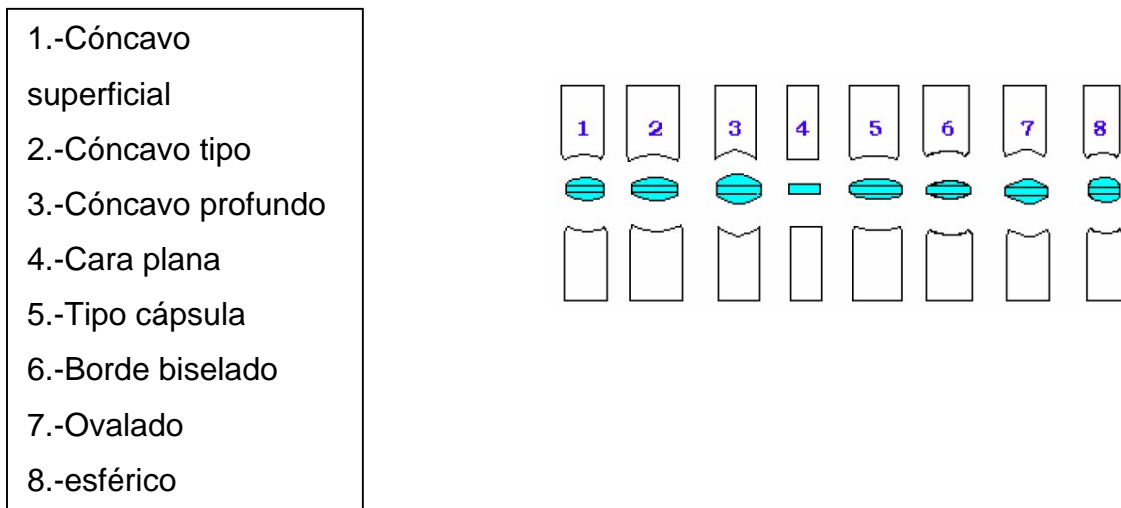
Forma y Dimensiones

Debido a que las medidas de los punzones y las matrices son estándar (armonizadas por la IPT Standard Specifications and Control of Tools, 1971 by the Pharmaceutical Sciences), el diámetro y la forma de los punzones y la matriz respectiva determinarán la forma de los comprimidos.

Figura 7. Forma de los comprimidos

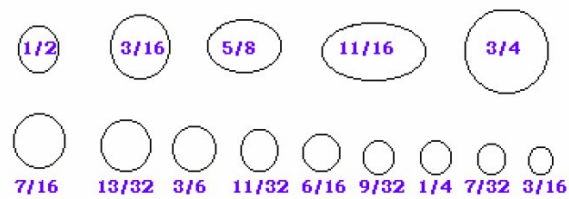


Figura 8. Nomenclatura de los Punzones.



Fuente: Voigh, 1982, p. 213

Figura 9. Diámetros corrientes de comprimidos.



Fuente: Voigh, 1982, p. 213

Las determinaciones de rutina se realizan sobre las dimensiones (diámetro, corona y borde), con ayuda de un calibre Vernier o bien tornillo micrométrico que otorga lecturas a la

décima de milímetro. Las medidas deben tener máximo una variación del 5% del valor estandarizado.

Variaciones pequeñas de la altura o el diámetro no deben notarse a simple vista. En los comprimidos simples o sin cubierta el diámetro no varía sensiblemente pero es mayor que el de la matriz que lo engendró, como resultado de la elasticidad residual de los gránulos que opera en el momento de la eyección. No obstante, con el tiempo y por histéresis el diámetro del comprimido puede variar.

La altura máxima o corona se determina durante la compresión, a intervalos regulares, y sobre lote finalizado. La variación de la altura total más allá de la norma estipulada indicaría mala alimentación de la matriz y textura diferente de los comprimidos individuales, con los consecuentes cambios en los tiempos de desintegración y en la dureza.

Otra razón que impone medir y normalizar la altura y el diámetro con los límites de desviación bien precisos está impuesta por el acondicionamiento, puesto que es común el envasado en moldes termosellados (blisters) en cuyas burbujas la tolerancia de dimensión es mínima. El mismo problema se suscita en los receptáculos de las máquinas contadoras y envasadoras automáticas.

5.4 UNIFORMIDAD DE MASA O VARIACIÓN DE PESO

La masa de los comprimidos está determinada por la geometría de la matriz y los punzones y por las características del granulado a comprimir. Por lo tanto, la variación en la masa de los comprimidos podría deberse a problemas mecánicos y/o de granulación.

Ahora bien, la masa de un comprimido se relaciona con sus dimensiones y cada uno de ellos contiene una cantidad definida de principio activo con respecto a la fórmula maestra. Entonces; se podría obtener una primera aproximación de la cantidad de fármaco verificando, durante la elaboración de los comprimidos, la masa de un número establecido de éstos en forma individual, calculando la media y comparando las masas individuales con respecto a ésta última.

Control de peso

Al inicio de un proceso de compresión, lo primero que se regula es el peso y la dureza. El peso está dado por el volumen del material que llena la cavidad de la matriz.

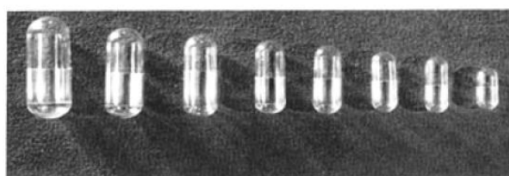
5.5 MUESTREO

1. Se toman 10 comprimidos al azar para realizar pruebas básicas, tales como: medición de dureza, control de peso y desintegración. Dichos datos serán registrados en una hoja de control de peso.
2. Este proceso se lleva a cabo con una frecuencia de inicial de 10 minutos.
3. Cuando se estabilizan los resultados del muestreo, y estos sean constantes. Se procede a analizar 10 comprimidos cada 30 minutos.
4. Cada producto tiene una especificación de peso, según la fórmula y el porcentaje de variación de peso permitido, depende precisamente de lo grande o pequeño de este peso.

6. CONTROL DE CALIDAD PARA CÁPSULAS

Las cápsulas son formas farmacéuticas sólidas que contienen el principio activo solo o acompañado por excipientes dentro de una cubierta soluble rígida o blanda. Los tamaños de las cápsulas se designan mediante una escala numérica desde el no. 5, que es el más pequeño. Hasta el no. 000 que es el más grande.

Figura 10. Tamaño de cápsulas.



Fuente: Cooper, 2004, p. 135

El control de calidad de producto terminado para cápsulas comprende diversos parámetros.

- Apariencia
- Color
- Olor
- Dimensiones
- Peso promedio
- Variación de peso
- Contenido de fármaco
- Uniformidad de contenido
- Desintegración
- Disolución
- Humedad (12 -16%)
- Límite microbiano

6.1 CARACTERES ORGANOLÉPTICOS

A. Aspecto externo:

En una variedad de capsulas observar a simple vista o con la ayuda de la lupa las características y las irregularidades que presentan.

6.2 CARACTERES POSOLÓGICOS

A. Determinación de peso:

Se toma 10 capsulas y se pesan individualmente. Se abren y se vacía el contenido, se procede a lavar una a una con alcohol o éter, a fin de quitar todo el contenido que pudiera quedar adherido, se deja secar por evaporación al aire libre o por desecación al vacío, luego se pesa individualmente cada capsula. La determinación de las desviaciones de masa permisibles (desviaciones e peso) tendrá en cuenta la cantidad contenida en las capsulas. Se calcula a partir de la diferencia entre el peso de la capsula llena y vacía. La desviación permisible sobre 10 capsulas, deberá ser del orden del 5 % (para 8 capsulas) y no mayor del 2 % (en 2 cápsulas)

6.3 PROBLEMAS EN EL PROCESO DE DOSIFICADO DE CÁPSULAS

- **Porcentaje de disolución del fármaco inferior al especificado:** Exceso de lubricante
- **Contenido del fármaco fuera de especificaciones:** Mezclado deficiente, variación en la distribución del tamaño de partícula de los componentes de la formulación.
- **Variación de peso:** Es resultado de un flujo pobre de la mezcla por dosificar como consecuencia de variación en la distribución del tamaño de partícula de los componentes de la formulación, pobre lubricación de la mezcla por dosificar, exceso de humedad de la mezcla, desajuste de la encapsuladora.

6.4 MUESTREO

1. Se toman 10 cápsulas vacías al azar para establecer límites del producto a fabricar. Dichos datos serán registrados en una hoja de control de peso.
2. En base a los límites establecidos, es necesario verificar el peso bruto del producto.
3. Este proceso se lleva a cabo con una frecuencia de inicial de 10 minutos.
4. Cuando se estabilizan los resultados del muestreo, y estos sean constantes. Se procede a analizar 10 cápsulas cada 30 minutos.
5. Cada producto tiene una especificación de peso, según la fórmula y el porcentaje de variación de peso permitido, depende precisamente de lo grande o pequeño de este peso.

7. CONTROL DE CALIDAD PARA GRANULADOS

Preparaciones constituidas por agregados sólidos y secos de partículas de polvo, suficientemente resistentes para permitir su manipulación. Los granulados están destinados a la administración por vía oral. Algunos granulados se ingieren como tales, otros se mastican y otros se disuelven o se dispersan en agua o en otros líquidos apropiados antes de ser administrados. Los granulados contienen uno o más principios activos, adicionados o no de excipientes y, si es necesario, de colorantes autorizados y de aromatizantes.

Se presentan en forma de preparaciones unidosis o multidosis.

Se pueden distinguir varios tipos de granulados:

- Granulados efervescentes
- Granulados recubiertos
- Granulados gastrorresistentes
- Granulados de liberación modificada

7.1 ENSAYOS

- **Uniformidad de contenido:** polvos unidosis cuyo contenido de principio activo sea inferior a 2 mg o inferior al 2% masa total (ensayo B de uniformidad de contenido)

7.2 MUESTREO

1. Se toman 10 gramos de polvo, al azar para evaluar características, tales como: color, olor y reología. Dichos datos serán registrados en una hoja de control de peso.
2. Este proceso se lleva a cabo antes de comenzar con el proceso de envasado.
3. Cada producto tiene una especificación de peso, según la fórmula y el porcentaje de variación de peso permitido, depende precisamente de lo grande o pequeño de este peso.

8. CONTROL DE CALIDAD PARA POLVOS

Los polvos son preparaciones constituidas por partículas sólidas, libres, secas y más o menos finas.

Contienen uno o más principios activos, con adición o no de excipientes, y, si es necesario, colorantes autorizados por la Autoridad competente y aromatizantes. Se administran generalmente en o con agua u otros líquidos apropiados.

En algunos casos, pueden también ingerirse directamente. Se presentan tanto en forma de preparaciones unidosis como multidosis.

Los polvos para uso oral multidosis requieren el uso de un dispositivo de medida que permita dosificar la cantidad prescrita.

8.1 PROPIEDADES DE LOS POLVOS

Al estar constituidos por partículas los polvos poseen las siguientes características:

- Poseen en muchos casos estructura cristalina, lo cual genera polimorfismo.
- Poseen volumen y forma fija.
- Tamaño de partícula: el cual determina la velocidad de disolución y la Biodisponibilidad.
- Superficie de contacto: es la superficie con la que dos sustancias entran en contacto, a mayor superficie de contacto mayor velocidad de reacción. Los sólidos pulverizados tienen una mayor superficie de contacto.
- Reología: es una ciencia que estudia el comportamiento elástico y viscoso de los sólidos, tiene que ver con la fluidez del polvo para un determinado fin.

8.2 CARACTERÍSTICAS REOLÓGICAS DEL POLVO

Las características reológicas del polvo son extremadamente importantes en los procesos farmacéuticos. El conocimiento real de la densidad del polvo del principio activo así como de los excipientes es extremadamente útil.

Características físicas de los polvos

1. **Poder cobertor:** es decir la capacidad de cubrir una superficie sobre la cual se aplican los polvos medicinales.
2. **Poder de absorción:** la capacidad para absorber las secreciones de la piel, o en farmacotécnica la capacidad para absorber el principio activo en su matriz, así como otros coadyuvantes líquidos.
3. **Adherencia:** capacidad de fijación del polvo a la piel.
4. **Untuosidad:** mayor o menor facilidad de extensión del polvo sobre la piel.

8.3 ENSAYOS

- **Uniformidad de contenido:** polvos unidosos cuyo contenido de principio activo sea inferior a 2 mg o inferior al 2% masa total (ensayo B de uniformidad de contenido)

8.4 MUESTREO

1. Se toman 10 gramos de polvo, al azar para evaluar características, tales como: color, olor y reología. Dichos datos serán registrados en una hoja de control de peso.
2. Este proceso se lleva a cabo antes de comenzar con el proceso de envasado.
3. Cada producto tiene una especificación de peso, según la fórmula y el porcentaje de variación de peso permitido, depende precisamente de lo grande o pequeño de este peso.

9. ALGUNOS EQUIPOS UTILIZADOS PARA EL ANÁLISIS DE FORMAS FARMACÉUTICAS SÓLIDAS

- **Balanza**

Existen diversos tipos de balanza que difieren en su aspecto, detalles de construcción y en su resolución y sensibilidad, pero los principios básicos de su funcionamiento son muy similares.

Se denomina resolución o sensibilidad de una balanza a la menor cantidad que es capaz de apreciar y medir. Por ejemplo, se dice que una balanza tiene una resolución de 1 mg cuando permite pesar 1 mg de cualquier sustancia o permite apreciar diferencias de 1 mg.

Se fabrican balanzas con resoluciones comprendidas entre márgenes bastante amplios, así en el laboratorio se pueden encontrar balanzas con resoluciones que oscilan entre el cg (0.01 g) y una milésima de mg (0.001 mg). Para la mayoría de las necesidades del análisis cuantitativo basta una balanza cuya carga máxima sea de 100 – 200 g y de 0.1 mg de sensibilidad.

Balanza analítica

Es una balanza (monoplato automática) que permite hacer pesadas con gran rapidez y exactitud, es muy utilizada en todos los laboratorios farmacéuticos.

Reglas para el uso de la balanza

En general, es más ventajoso evitar errores, que tratar de corregirlos una vez cometidos. Como ayuda conviene repasar la siguiente lista de precauciones que deben tenerse en cuenta:

1. La balanza debe colocarse en un local adecuado, una habitación separada del local del laboratorio para protegerla de los vapores y gases corrosivos. Es conveniente que la temperatura de la habitación pueda mantenerse lo más constante posible. La balanza no debe estar cerca de ventanas ni de calefactores, no debe exponerse a los rayos del sol ni de corrientes de aire.
2. El cuarto de la balanza debe mantenerse lo más limpio y pulcro posible. Todo movimiento dentro del cuarto de balanza debe hacerse teniendo en cuenta los peligros que supone hacer vibrar la balanza en funcionamiento. La balanza debe colocarse sobre una mesa firme, protegida cuando sea necesario, con un medio absorbente de vibraciones, por ejemplo, una plancha de goma que se coloca entre la mesa y la balanza.
3. Las partes móviles de la balanza nunca deben tocarse con los dedos. Las pesas se manejan con los controles incorporados en la balanza. De preferencia, los objetos se manejarán con pinzas, guantes sintéticos, tenazas apropiadas o paños sin pelusas.
4. La acumulación de polvo en el platillo o en cualquier parte del interior de la caja puede quitarse mediante un cepillo seco de pelo de la mejor calidad. No usar líquidos.
5. La balanza debe estar a nivel. Este ajuste se efectúa mediante los tornillos de nivelación que la misma posee (patas de la balanza). Periódicamente, se debe verificar el nivel y registrar el control.
6. Cuando la balanza no está en funcionamiento debe mantenerse “retenida” para proteger las cuchillas y los planos de ágata. Las puertas de la caja deben permanecer cerradas, abriéndose sólo para introducir o retirar objetos.

En el platillo sólo deben colocarse directamente objetos de vidrio o metal. Los materiales particulados de cualquier tipo, los objetos húmedos y productos químicos

en general no deben colocarse directamente sobre el platillo; se pesarán en recipientes adecuados: pesafiltros, vidrio de reloj, cápsulas y crisoles de porcelana, vidrio o metal, etc. Siempre que sea posible es preferible pesar en el mismo recipiente en el que se va a trabajar a continuación para evitar pérdidas de sustancia en el trasvase.

7. El punto de reposo inicial de la balanza (puesta a cero) debe comprobarse frecuentemente a fin de lograr máxima exactitud en el trabajo, preferentemente antes y después de cada pesada.
8. Nunca debe ponerse en la balanza una carga mayor a la de su capacidad. Averiguar cuál es la carga máxima de la balanza antes de usarla.
9. Antes de colocar un objeto sobre el platillo, la balanza debe estar “retenida”. El objeto debe quedar centrado en el platillo con el fin de que el soporte del platillo cuelgue verticalmente. Cuando se realiza el ajuste final del peso deben cerrarse las puertas de la caja de la balanza.
10. Los objetos a pesar deben estar en equilibrio térmico con la balanza. Los que hayan sido previamente calentados o enfriados, deben quedar cierto tiempo expuestos al ambiente donde está la balanza hasta que alcancen su misma temperatura antes de efectuar la pesada. Las corrientes de aire producidas por convección originadas por diferencias en las temperaturas pueden provocar errores en la pesada. El tiempo requerido varía con el tamaño, material, etc. del objeto, pero como regla general, son suficientes 30-40 min de espera.
11. Cuando se termina de pesar no debe quedar nada sobre el platillo. Si se derramó alguna sustancia sobre éste o sobre el piso de la caja de la balanza, se debe limpiar sin demoras.

- **Desintegrador**

Es utilizado para medir el tiempo de desintegración en las tabletas, cápsulas y otras formas de medicamento sólidas.

Su temporizador programable puede ser ajustado desde segundos hasta minutos y de minutos hasta horas, lo cual asegura que las pruebas tanto cortas como largas sean realizadas en la misma unidad.

Al final de la prueba las canastillas se detienen en la parte superior y se genera una alarma audible. Está provisto de iluminación en la base para la mejor visibilidad del proceso de desintegración de las muestras. La temperatura puede ser programada desde 20°C hasta 39.9°C y puede controlarse dentro de 0.3°C.

Está provisto de una sonda externa para monitorear y validar la temperatura del baño o del vaso.

- **Durómetro**

Un durómetro es un aparato especializado en la medición de la dureza de diferentes materiales utilizando varios procedimientos llamados ensayos.

El uso más común del durómetro en la industria farmacéutica es la medición de la resistencia y dureza de pastillas y cápsulas para verificar que puedan resistir el proceso de producción, empaque, distribución y venta, también para asegurarse de que la dureza del medicamento permita su desintegración dentro del cuerpo o que sea fácil de masticar.

GLOSARIO

Las definiciones dadas a continuación se aplican a términos empleados en este manual. Es posible que tengan significados diferentes en otros contextos.

Área limpia

Un área que cuente con un control definido del medio ambiente con respecto a la contaminación con partículas o microorganismos, con instalaciones construidas y usadas de tal manera que se reduzca la introducción, generación y retención de contaminantes dentro del área.

Calibración

El conjunto de operaciones que establece, bajo condiciones específicas, la relación entre los valores indicados por un instrumento o sistema de medición (especialmente de pesaje), registro, y control, o los valores representados por una medida material, y los correspondientes valores conocidos de un patrón de referencia. Es preciso establecer los límites de aceptación de los resultados de las mediciones.

Comprobación

Acción documentada que demuestra que un procedimiento, proceso equipo, material, actividad, o sistema conduce a los resultados previstos.

Contaminación cruzada

Contaminación de materia prima, producto intermedio, o producto terminado, con otro material de partida o producto durante la producción.

Control durante el proceso

Controles efectuados durante la producción con el fin de vigilar y, si fuere necesario, ajustar el proceso para asegurar que el producto se conforme a las especificaciones. El control del medio ambiente o del equipo puede también considerarse como parte del control durante el procesado.

Cuarentena

Estado de las materias primas o de envasado, o materiales intermedios, o productos a granel o terminados, aislados por medios físicos o por otros medios eficaces, mientras se espera una decisión acerca de su aprobación, rechazo, o reprocesamiento.

Envasado

Todas las operaciones, incluyendo las de llenado y etiquetado, a las que tiene que ser sometido un producto a granel para que se convierta en un producto terminado. El llenado estéril no sería considerado normalmente como parte del envasado, ya que se entiende por producto a granel el contenedor primario lleno, pero que aún no haya sido sometido al envasado final.

Especificaciones

Documento que describe detalladamente las condiciones que deben reunir los productos o materiales usados u obtenidos durante la fabricación. Las especificaciones sirven de base para la evaluación de la calidad.

Fabricación

Todas las operaciones que incluyan la adquisición de materiales y productos, producción, control de calidad, autorización de circulación, almacenamiento, embarque de productos terminados y los controles relacionados con estas operaciones.

Fabricante

Compañía que lleva a cabo las etapas de la fabricación.

Fórmula maestra

Documento (o conjunto de documentos) que especifique las materias primas con sus cantidades y materiales de envasado, y que incluya una descripción de los procedimientos y precauciones que deben tomarse para producir una cantidad específica de un producto

terminado, como también las instrucciones para el procesado y el control durante el procesado.

Principio farmacéutico activo (ingrediente farmacéutico activo)

Una sustancia o compuesto a utilizarse en la fabricación de un producto farmacéutico como compuesto farmacológico activo (ingrediente).

Lote

Una cantidad definida de materia prima, material de envasado, o producto procesado en un solo proceso o en una serie de procesos, de tal manera que puede esperarse que sea homogéneo. En el caso de un proceso continuo de fabricación, el lote debe corresponder a una fracción definida de la producción, que se caracterice por la homogeneidad que se busca en el producto. A veces es preciso dividir un lote en una serie de sublotes, que más tarde se juntan de nuevo para formar un lote final homogéneo.

Materia prima

Toda sustancia de calidad definida empleada en la fabricación de un producto farmacéutico, excluyendo los materiales de envasado.

Material de envasado

Cualquier material, incluyendo el material impreso, empleado en el envasado de un producto farmacéutico, excluyendo todo envase exterior utilizado para el transporte o embarque. Los materiales de envasado se consideran primarios cuando están destinados a estar en contacto directo con el producto y secundarios cuando no lo están.

Número de lote

Una combinación bien definida de números y/o letras que identifique específicamente un lote en las etiquetas, registros de lotes, certificados de análisis, etc.

Procedimiento operativo estandarizado

Procedimiento escrito autorizado que contiene instrucciones para realizar operaciones que no necesariamente son específicas para un producto o material determinado, sino de naturaleza más general (por ejemplo: manejo, mantenimiento, y limpieza de equipos; comprobación; limpieza de instalaciones, y control ambiental; muestreo, e inspección). Procedimientos de esta naturaleza pueden utilizarse como complemento de la documentación específica para un producto, sea ésta una documentación maestra o referente a la producción de lotes.

Producción

Todas las operaciones involucradas en la preparación de un producto farmacéutico, desde la recepción de los materiales, a través del procesado y el envasado, hasta llegar al producto terminado.

Producto a granel

Todo producto que ha completado todas las etapas del procesamiento; sin incluir el envasado final.

Producto terminado

Producto que ha sido sometido a todas las etapas de producción, incluyendo el envasado en el contenedor final y el etiquetado.

Producto devuelto

Producto terminado enviado de vuelta al fabricante.

Producto farmacéutico

Todo medicamento destinado al uso humano o veterinario, presentado en su forma farmacéutica definitiva o como materia prima destinada a usarse en dicha forma farmacéutica, cuando está legalmente sujeto a inspección en el Estado Miembro exportador y en el Estado Miembro importador.

Producto intermedio

Material parcialmente procesado que debe someterse a otras etapas de la fabricación antes de que se convierta en producto a granel.



Para evaluar la importancia del desarrollo de un manual de muestreo y análisis, se llevaron a cabo encuestas-entrevistas a 15 trabajadores del laboratorio farmacéutico para el cual se aplica el presente estudio. Se consultó sobre el conocimiento de las formas farmacéuticas sólidas que se manufacturan en el laboratorio en el que laboran, sobre el conocimiento de la frecuencia de muestreo y la cantidad de muestras a analizar. Así como los equipos necesarios para realizar sus análisis.

La encuesta se realizó previa y posterior a la entrega del manual desarrollado. Para de esta forma evaluar el impacto y repercusión de la información en los participantes del estudio.

A continuación, se detalla en forma comparativa el número de empleados encuestados y sus puntuaciones previas y posteriores, a la entrega del manual.

Los punteos posteriores a leer el manual fueron mayores en relación a los resultados previos.

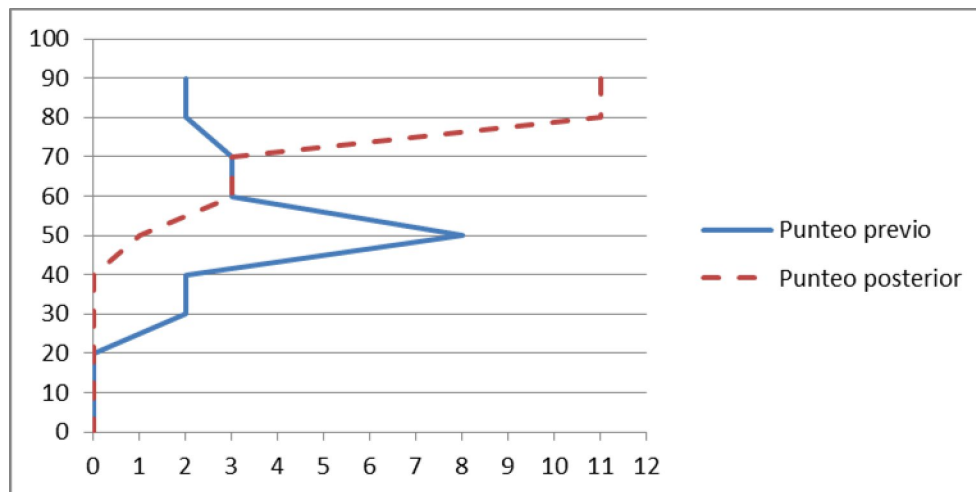
Tabla No. 8 Resultados, encuesta de conocimiento.

Punteo previo a leer el manual	Número de Empleados	Punteo posterior a leer el manual	Número de Empleados
71 - 90	2	71 - 90	11
61 - 70	3	61 - 70	3
51 - 60	8	51 - 60	1
31 - 50	2	31 - 50	0
0 - 30	0	0 - 30	0

Fuente: Datos obtenidos experimentalmente.

Los resultados obtenidos después de la entrega del manual, son mayores a los iniciales.

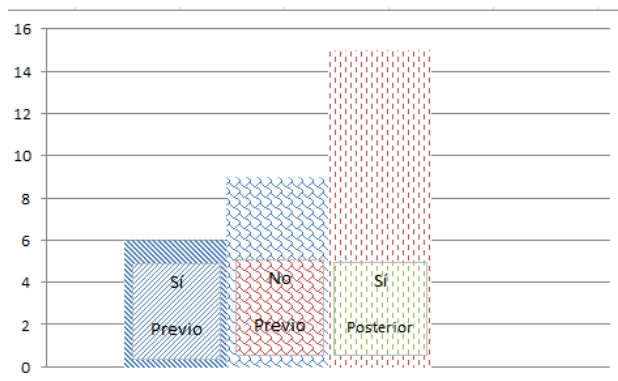
Gráfico No. 1 Resultados, encuesta de conocimiento.



Fuente: Datos obtenidos experimentalmente.

Antes de leer el manual, las personas encuestadas no conocían con exactitud las formas farmacéuticas que se fabrican en el laboratorio farmacéutico para el cual se aplica el trabajo de investigación. Sin embargo, esto cambió al leer el manual elaborado. (Gráfico 2)

Gráfico No. 2 ¿Conoce cuáles son las formas farmacéuticas sólidas que se fabrican en este laboratorio farmacéutico?

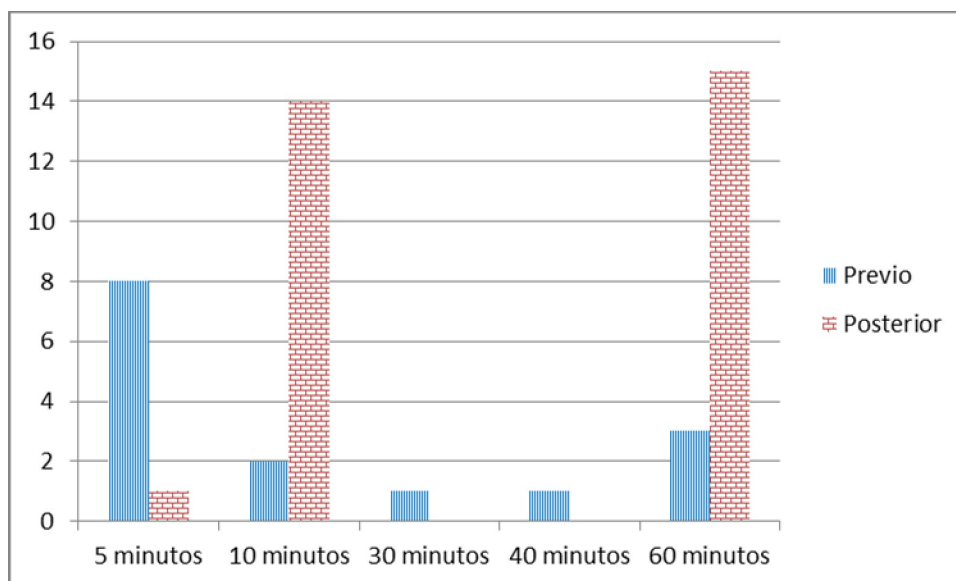


Fuente: Datos obtenidos experimentalmente

Después de leer el manual, las personas encuestadas demostraron mayor conocimiento sobre la frecuencia de muestreo de las formas farmacéuticas sólidas.

La frecuencia de muestreo de las formas farmacéuticas sólidas de este laboratorio farmacéutico, es de 60 minutos. Esto basado en los resultados de la encuesta posterior a la entrega del manual. (Gráfico 3)

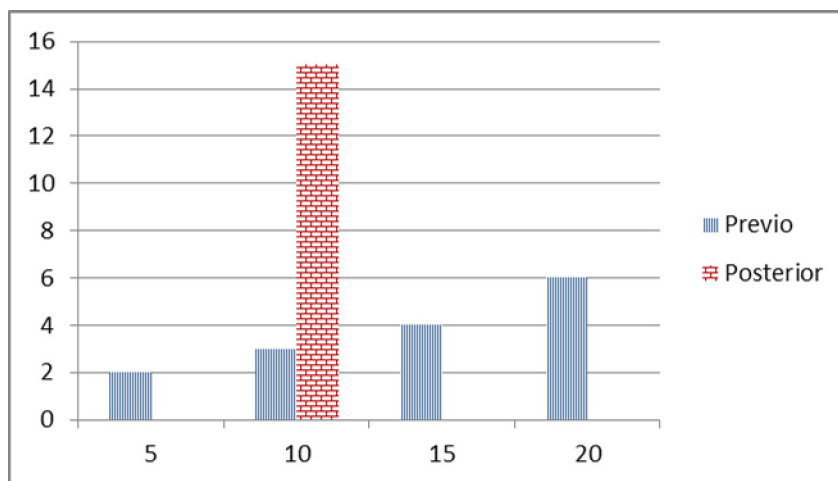
Gráfico0 No. 3 ¿Con qué frecuencia se muestrean las formas farmacéuticas sólidas de este laboratorio farmacéutico?



Fuente: Datos obtenidos experimentalmente

Se deben tomar 10 unidades de las formas farmacéuticas sólidas para realizar pruebas de dureza, desintegración y peso. Los encuestados posteriormente a la lectura del manual respondieron acertadamente la pregunta. (Gráfico 4)

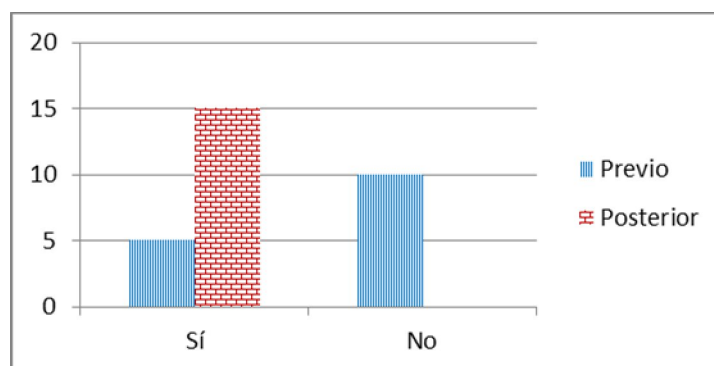
Gráfico No. 4 ¿Qué cantidad de formas farmacéuticas sólidas se deben tomar en cada muestreo?



Fuente: Datos obtenidos experimentalmente

Un mayor porcentaje de encuestados conoce cómo manipular las formas farmacéuticas sólidas, posterior a leer el manual. (Gráfico 5)

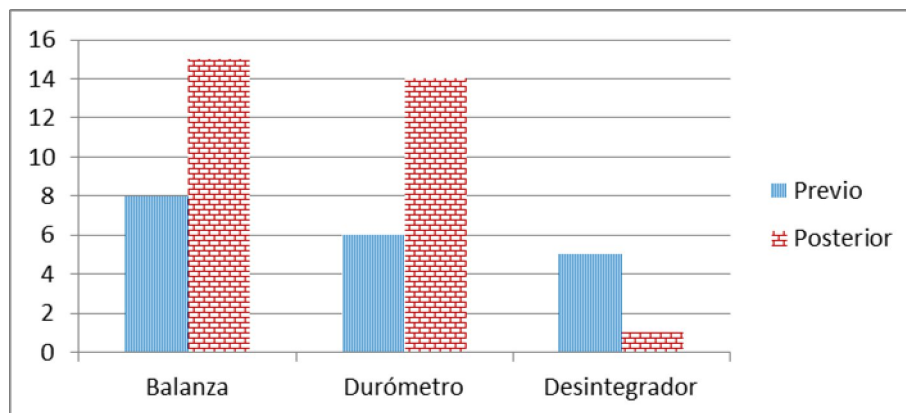
Gráfico No. 5 ¿Conoce cómo se deben manipular las muestras tomadas de los productos sólidos de este laboratorio?



Fuente: Datos obtenidos experimentalmente

Los encuestados mostraron mayor conocimiento sobre los equipos que son empleados para analizar las formas farmacéuticas sólidas, posterior a la entrega del manual. (Gráfico 6)

Gráfico No. 6 Conocimiento equipos utilizados para el muestreo de formas farmacéuticas sólidas



Fuente: Datos obtenidos experimentalmente

Se calificaron las encuestas y los resultados se tabularon y se analizaron por medio de la metodología de t de student pareada. Trabajando a un nivel de significancia de 0.5 (95% de confidencialidad). A continuación se presentan los cálculos llevados a cabo:

Regla de decisión:

$H_0: \mu_d \geq 0$ La media de la diferencia de puntuaciones es mayor o igual a cero.

$H_a: \mu_d < 0$ La media de la diferencia de puntuaciones es menor que cero.

Sea $\alpha = 0.05$. El valor crítico de t es -1.8595. Se rechaza la H_0 si el valor de t es menor que el valor crítico.

Cálculo de la estadística de prueba:

A partir de las $n = 15$ diferencias d_i , se calculan las siguientes medidas descriptivas

$$\bar{d} = \frac{\sum d_i}{n} =$$

$$\frac{[(-20)*9] + [(-30)*6]}{15 + 15} = \frac{-360}{30} = -12.00$$

$$s^2 d = \frac{\sum (d_i - \bar{d})^2}{n-1}$$

$$1,400 + 800 = 2,200$$

$$\frac{15(2,200) - (-360)^2}{15(14)} = \frac{33,000 - (129,600)}{210} = 153.7143$$

$$t = \frac{-12 - 0}{\sqrt{153.7143}} =$$

$t = -1.9358$

Se rechaza la H_0 porque el valor t obtenido, de: -1.9358 es menor que el valor crítico de t (-1.8595)

Los puntajes de las encuestas posteriores fueron mayores a los de las encuestas previas. Es decir, las calificaciones mostraron que después de la entrega del manual desarrollado, el personal participante adquirió mayor conocimiento respecto al muestreo y análisis de las formas farmacéuticas sólidas. Es por esto que la t de student posee un valor resultante negativo.

VI. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

En el mundo globalizado en que vivimos, y en el ambiente de los negocios, la calidad es crucial para determinar la ventaja competitiva.

La industria farmacéutica debe demostrar y garantizar que sus medicamentos son seguros, eficaces y de calidad. Para lograr este fin se valen del control de calidad como instrumento para el seguimiento y la garantía de la calidad.

La producción de fármacos es por lo general una actividad de varias etapas. El aseguramiento de la calidad del mismo es la consecuencia de una sistemática atención a todos aquellos factores críticos que pueden influir en su calidad, para ello es necesario un alto número de evaluaciones de diferentes parámetros de interés (físicos o químicos) a lo largo de un proceso de producción (materias primas de los productos intermedios y también de los productos acabados).

Actualmente las pruebas se basan en el análisis fuera de línea de una pequeña muestra del producto elegida al azar en cada etapa del proceso productivo. Este enfoque a menudo toma mucho tiempo y aumenta considerablemente el tiempo del ciclo de fabricación, ya que requiere que el proceso sea detenido durante la extracción de muestras. Este control exige la aplicación de un elevado número de metodologías analíticas que requieren protocolos de análisis que llevan tiempo.

Además, no asegura cero defectos en la calidad del producto. En vista de esta situación no deseable para la industria y la salud pública, se ha reconocido que son necesarios nuevos paradigmas en las pruebas analíticas para tener éxito para asegurar un aumento de la eficiencia de la fabricación y la seguridad del producto.

La organización de normalización internacional ISO estipula que toda empresa farmacéutica debe contar con manuales de calidad. Estos pueden estar divididos de acuerdo a la forma farmacéutica que se elabore.

La primera fase del estudio consistió en la formulación y validación de un formato de encuesta-entrevista para evaluar el conocimiento de los participantes.

Se calificaron dichas encuestas, sobre el conocimiento de los análisis y muestreo de las formas farmacéuticas sólidas, previo a la elaboración del manual. Los puntajes obtenidos estuvieron en el rango de 51 a 60, lo cual demuestra que la mayoría del personal involucrado en los procesos mencionados no poseía pleno conocimiento sobre los mismos. Evidenciando la necesidad de una guía o referencia para estandarizar lo que se debe realizar respecto al muestreo y análisis de los sólidos manufacturados en el laboratorio para el cual se llevó a cabo el estudio.

Posteriormente, se llevó a cabo una recopilación de información sobre todo lo relacionado con las formas farmacéuticas de administración oral. Haciendo especial énfasis en el control de calidad para las diferentes formas farmacéuticas sólidas; tales como cápsulas, comprimidos, gránulos y polvos.

Esto con el objetivo de desarrollar un manual. Es muy importante establecer la información en estos documentos para especificar todas y cada una de las operaciones que se realizan. Su principal función es facilitar el entendimiento de los procesos. De esta manera, minimizar los errores y garantizar la reproducibilidad y repetitividad de los análisis.

El manual hace mención de los tipos de defectos que se pueden presentar en las tabletas. Así como las causas de los mismos. Todo esto con el objeto de reducir los errores durante el proceso de manufactura.

Respecto al muestreo, el manual hace alusión a la frecuencia y a la cantidad de muestras necesarias para su respectivo análisis.

Después de la realización del manual de muestreo y análisis, fue entregado a las 15 personas participantes en el estudio. Los colaboradores leyeron el manual y se les brindó una capacitación sobre su uso y aplicación. Posterior a esto, se volvió a realizar la encuesta-entrevista formulada. Esto con el objetivo de medir la importancia del manual en el área de trabajo.

Las encuestas fueron calificadas, los puntajes obtenidos estuvieron en el rango de 70 a 90. Con esto se demostró que el desarrollo del manual resultó sumamente útil para que los colaboradores adquirieran mayor conocimiento del muestreo y del análisis de las formas farmacéuticas sólidas.

Para analizar los resultados obtenidos en las encuestas realizadas se utilizó la metodología estadística de t de student pareada, planteando hipótesis nulas y alternas. Las cuales fueron:

$H_0: m_d \geq 0$ La media de la diferencia de puntuaciones es mayor o igual a cero.

$H_a: m_d < 0$ La media de la diferencia de puntuaciones es menor que cero.

Por medio del análisis estadístico se determinó que el valor crítico de t para este estudio fue de -1.9358, por lo que la hipótesis nula se rechaza. Es decir, que se comprueba que el manual fue de vital importancia para que los participantes en el estudio comprendieran todos los procesos referentes al muestreo y análisis de las formas farmacéuticas sólidas. Obteniendo puntajes superiores en las encuestas posteriores, a la entrega del manual, realizadas.

Por lo que es evidente que al llevar a cabo todos los procesos implicados en lo que indica el manual se puede garantizar la reproducibilidad y repetitividad de los análisis y muestreos de los productos manufacturados.

VII. CONCLUSIONES

- 1.** Se diseñó un manual de muestreo y análisis de formas farmacéuticas sólidas, para el personal del departamento de control de calidad de un laboratorio.
- 2.** Se demostró la importancia del desarrollo del manual de muestreo y análisis de formas farmacéuticas sólidas.
- 3.** En el manual llevado a cabo, se describieron los procedimientos que el departamento de control de calidad debe realizar para analizar las formas farmacéuticas sólidas que se manufacturan en el laboratorio farmacéutico en el cual se realiza el estudio.
- 4.** Se estableció el proceso de muestreo que debe realizar el departamento de control de calidad para garantizar la calidad de las formas farmacéuticas sólidas que se manufacturan en el laboratorio farmacéutico en el cual se realiza el estudio.
- 5.** La frecuencia de muestreo y análisis de las formas farmacéuticas sólidas quedó definida, para crear una especificación interna del proceso.
- 6.** Se brindó capacitación sobre el uso y aplicación del manual desarrollado.

VIII. RECOMENDACIONES

- 1.** Es de vital importancia generar manuales que establezcan los parámetros a tomar en cuenta al analizar las formas farmacéuticas de un laboratorio, esto con el objeto de generar reproducibilidad y estandarización en los procedimientos.
- 2.** Establecer metodologías prácticas y representativas para los productos farmacéuticos que se manufacturan.
- 3.** Todo procedimiento que se realice dentro del laboratorio farmacéutico debe quedar registrado, de lo contrario se dice que este no existe.
- 4.** En las industrias farmacéuticas, se pueden manufacturar diversas formas farmacéuticas, es conveniente que cada una cuente con un manual de muestreo y análisis, para que todos los colaboradores de la empresa conozcan sobre el correcto manejo de las muestras.

IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.** Augsburger, L y Shangraw, R. (1996). Effect of Glidants in Tableting. J. Pharm. Sci. (3ª. Edición) Editorial Minner. (pp. 1029 – 1034).
- 2.** Amidon, G. y Lennernas, H.(1988). Theoretical Basis for a Biopharmaceutic Drug Classification: The Correlation of In Vitro Drug Product. (4a. Edición) Editorial Febiger. (pp. 1092 – 1099).
- 3.** American Pharmaceutical Association and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. Handbook of Pharmaceutical Excipients. (3a. Edición). (2000). Editorial American Pharmaceutical Association and Pharmaceutical Press. (pp. 2010 – 2034). Washington.
- 4.** Armstrong, A. (1990). Understanding Experimental Design and Interpretation in Pharmaceutics. (4a. Edición). Editorial Ellis Horwood Ltd. (pp. 543 – 678).
- 5.** Banker, G. (1995). Farmacia moderna, los desafíos para el futuro de los fármacos. (1ª. Edición) Editorial Dekker. (pp. 345 – 550). Nueva York.
- 6.** Bergum J.(1990). Constructing acceptance limits for multiple stage tests. Drug Develop. Industrial Pharmacy. (2a. Edición). Editorial Dekker. (pp. 2153 – 2166).
- 7.** Chowhan, Z. (1993). Excipients and Their Functionality in Drug Product Development. Pharm. (1a. Edición) Editorial Linkerman. (pp. 578 – 642).
- 8.** Cooper, D. y Carter, S. (2004) Una cierta información sobre la dureza de la tableta. (2ª. Edición). Editorial Mc- Grawhill. (pp. 1098 – 1237).
- 9.** Czeisler, J. (1991). Penman, K.P. Diluents, Enciclopedia of Pharmaceutical Technology. (1a. Edición) Editorial Dekker. (pp. 872 – 956).

10. Dennis, C. (2004). Una cierta información sobre la dureza de la tableta. (1ª. Edición) Editorial Zaragoza. (pp. 675 - 694)
11. Digemid. (1999). Ministerio de Salud. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Manual de Buenas Prácticas de Manufactura de productos farmacéuticos. (1ª. Edición). (pp. 84, 105, 132).
12. Flórez, J. (2000). Farmacología humana. (3ª. Edición) Editorial Masson. (pp. 345 – 430).
13. Fonner, A. y Banker, C. (1998). Characterization of granulations. (2a. Edición). Editorial Elsevier. (pp. 246-247).
14. Franz, R. y Browne, J. (1996). Experimental Design, Modeling, and Optimization Strategies for Product and Process Development, Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems, (2a. Edición). Editorial Lieberman. (pp. 427 – 514).
15. Intercon, M. (2001). Manual de prescripción racional de fármacos. (4ª. Edición) Editorial Edimsa. (pp. 1009 – 1026).
16. Lieberman, H. (1980). Pharmaceutical dosage. Forms: Tablets. (2a. Edición) Editorial Dekker. (pp. 1003 – 1034). Nueva York.
17. Lachman, L, et. al. (1988). La teoría y práctica de farmacia industrial. (3ª. Edición) Editorial Lea & Febiger. (pp. 549 – 633). Filadelfia.
18. Manzano, O. y Morales, M. (2002). Formas farmacéuticas sólidas. (3ª. Edición) Editorial Gylsa. (pp. 101 – 342)
19. Peck, G. y Mc Curdy, V. (2000). Tablet Formulation and Design, Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets. (2a. Edición). Editorial Lieberman. (pp. 544 – 689).

- 20.** Polderman, J. (1999). Formulation and Preparation of Dosage Forms. (3a. Edición). Editorial Elsevier. (pp. 678 – 867).
- 21.** Rudnic, E. y Schwartz, J. (2003). Formas farmacéuticas orales sólidas. En Remington: Farmacia. (20ª. Edición.) Editorial Médica Panamericana. (pp. 996 – 1035)
- 22.** Rowland, M. (1998). Farmacia industrial. (1ª. Edición) Editorial Lippincott. (pp. 198 – 289).
- 23.** Salazar, M. (2005). Análisis y control de producto farmacéutico terminado. (3ª. Edición). Editorial Romargraf. (pp. 400 – 401). Barcelona, España.
- 24.** Swarbrick, J. (1997). Encyclopedia of pharmaceutical Technology. (2a. Edición). Editorial Dekker. (pp. 890 – 1003).
- 25.** United States Pharmacopoeia 26- National formulary 21, The United States Pharmacopoeial Convention, Inc. Rockville (2003). (pp. 1023 – 1045).
- 26.** Voigh, R. (1982). Tratado de tecnología farmacéutica. (3ª. Edición). Editorial Acribia. (pp. 212-213). Zaragoza.
- 27.** Villa, J. (2001). Tecnología farmacéutica: Formas farmacéuticas. (2ª. Edición). Editorial Síntesis. (pp. 569 – 765). España.

X. ANEXOS

ANEXO 1.



Universidad de San Carlos de Guatemala
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia
Escuela de Química Farmacéutica

Encuesta No. _____

Encuesta de conocimiento

Estudio: “Diseño de un manual de muestreo y análisis de formas farmacéuticas sólidas para el departamento de control de calidad de un laboratorio de la ciudad de Guatemala”

Objetivo: Determinar el conocimiento de los jefes del laboratorio farmacéutico y los técnicos del departamento de control de calidad, sobre las técnicas de muestreo de formas farmacéuticas sólidas.

Edad _____

Fecha _____

Sexo F M

- Puesto de trabajo:** Jefe de control de calidad
 Jefe de aseguramiento de la calidad
 Jefe de producción
 Técnico del departamento de control de calidad

ENCUESTA

1. ¿Conoce cuáles son las formas farmacéuticas sólidas que se fabrican en este laboratorio farmacéutico?

Sí No

Si su respuesta anterior fue afirmativa, cuáles son:

1. _____

3. _____

2. _____

4. _____

2. ¿Con qué frecuencia se muestrean las formas farmacéuticas sólidas de este laboratorio farmacéutico?

3. ¿Qué cantidad de formas farmacéuticas sólidas se deben tomar en cada muestreo?

4. ¿Conoce cómo se deben manipular las muestras tomadas de los productos sólidos de este laboratorio?

 Sí No

Si su respuesta anterior fue afirmativa, mencione por lo menos 2 formas de manipulación:

1. _____

2. _____

5. Mencione dos equipos utilizados en el muestreo de formas farmacéuticas sólidas de este laboratorio.

1. _____

2. _____

Muchas Gracias por su colaboración



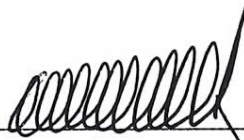
María Alejandra Tejeda Cerna

Autora



Vivian Matta de García, Ph. D.

Directora



Óscar Manuel Cobar Pinto, Ph. D.

Decano