



UNIVERSIDAD DE CHILE

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACÉUTICAS

VALIDACIÓN PROSPECTIVA DEL PROCESO DE FABRICACIÓN DE UN ANTIPSICÓTICO ORAL EN COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN CONVENCIONAL

UNIDAD DE PRÁCTICA PROLONGADA PARA OPTAR AL TÍTULO DE
QUÍMICO FARMACÉUTICO

DANISSA VILLALOBOS ABARZÚA

PROFESOR SUPERVISOR
Prof. Q.F. Olosmira Correa Briones
Depto. Ciencias y Tecnología Farmacéuticas
Universidad de Chile

MONITOR DE PRÁCTICA
Q.F. Marcos Morales Urzúa
Gerente de Investigación y Desarrollo
Laboratorio Synthon Chile

SANTIAGO DE CHILE 2016

1. ÍNDICE DE CONTENIDO

	Página
2. ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS _____	5
3. ABREVIATURAS _____	8
4. RESUMEN _____	9
5. INTRODUCCIÓN _____	10
5.1. Validación de procesos _____	10
5.2. Beneficios de la validación prospectiva _____	11
5.3. Reseña Laboratorio Synthón Chile _____	11
6. OBJETIVOS _____	12
6.1. Objetivo general _____	12
6.2. Objetivos específicos _____	12
7. DESARROLLO DEL PROCESO DE VALIDACIÓN _____	13
7.1. Antecedentes producto a validar _____	13
7.2. Fórmula cuali-cuantitativa _____	13
7.3. Especificaciones de producto farmacéutico terminado _____	13
7.4. Parámetros del proceso _____	14
7.5. Análisis de riesgo _____	14
7.6. Diagrama de flujo del proceso de fabricación _____	15
8. METODOLOGÍA _____	16
8.1. Estudio y revisión del protocolo de validación prospectiva haloperidol comprimidos 5 mg _____	16
8.2. Proceso de fabricación _____	16
8.3. Análisis estadístico _____	17
8.4. Reporte de validación de proceso prospectiva _____	20
9. DESARROLLO DEL PROCESO DE FABRICACIÓN _____	21
9.1. Sistemas críticos _____	21
9.2. Validación de limpieza _____	21
9.3. Capacitaciones _____	21
9.4. Dispensación de materias primas _____	22
9.5. Granulación _____	24
9.6. Mezclado final _____	26
9.7. Compresión _____	28

10.	DESARROLLO MUESTREO N°1	32
10.1.	Registro de datos para ensayos de caracterización reológica	32
10.2.	Ángulo de reposo	32
10.3.	Velocidad de flujo	33
10.4.	Determinación del tamaño de partícula	33
10.5.	Determinación de humedad	37
10.6.	Densidad aparente y densidad compactada	37
11.	DESARROLLO MUESTREO N°2	39
11.1.	Registro de datos	39
11.2.	Resultados	39
11.3.	Control estadístico	40
12.	DESARROLLO MUESTREO N°3	41
12.1.	Registro de datos	41
12.2.	Resultados	41
13.	DESARROLLO MUESTREO N°4	43
13.1.	Registro de datos	43
13.2.	Resultados	43
14.	DESARROLLO MUESTREO N°5	44
14.1.	Registro de datos	44
14.2.	Resultados	44
14.3.	Control estadístico	47
15.	DESARROLLO MUESTREO N°6	51
15.1.	Registro de datos	51
15.2.	Resultados	51
16.	CONCLUSIONES	54
17.	BIBLIOGRAFÍA	55
18.	ANEXOS	58

2. ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

	Página
Tabla 1: Fórmula unitaria de haloperidol comprimidos 5 mg_____	13
Tabla 2: Especificaciones producto terminado haloperidol comprimidos 5 mg_____	14
Figura 1: Diagrama de flujo_____	15
Tabla 3: Resultados revisión comparativa de puntos a incluir, ISP versus PVP_____	16
Tabla 4: Plan de muestreo haloperidol comprimidos 5 mg_____	17
Tabla 5: Valor Cp y sus respectivas características de proceso_____	18
Tabla 6: Relación entre SD y porcentaje de población contenido_____	18
Tabla 7: Formulario con parámetros a informar de cada lote_____	19
Tabla 8: Interpretación de resultados según <i>p-values</i> varios_____	20
Tabla 9: Anexos del PVR con su respectivo contenido_____	20
Figura 2: Diseño etiqueta de estado I_____	23
Figura 3: Diseño etiqueta control de pesadas_____	23
Figura 4: Representación gráfica para el uso del <i>microsampler</i> _____	28
Figura 5: Representación gráfica de puntos para muestreo_____	28
Figura 6: Diseño etiqueta de estado II_____	29
Tabla 10: Control de parámetros realizados durante el proceso de compresión_____	30
Tabla 11: Datos para la determinación del ángulo de reposo de los tres lotes_____	32
Tabla 12: Propiedades de flujo para ángulo de reposo_____	32
Tabla 13: Datos para la determinación de fluidez de los tres lotes_____	33
Tabla 14: Datos determinación del tamaño de partícula, primer lote_____	34
Tabla 15: Datos determinación del tamaño de partícula, segundo lote_____	34
Tabla 16: Datos determinación del tamaño de partícula, tercer lote_____	35
Tabla 17: Clasificación de polvos según finura_____	35
Figura 7: Tamaño promedio de partícula versus frecuencia relativa porcentual, lote n°1_____	36

Figura 8: Tamaño promedio de partícula versus frecuencia relativa porcentual, lote n°2	36
Figura 9: Tamaño promedio de partícula versus frecuencia relativa porcentual, lote n°3	36
Tabla 18: Datos para la determinación de pérdida por secado de los tres lotes	37
Tabla 19: Datos para lecturas a 0, 500 y 1250 golpes	38
Tabla 20: Datos para determinación de índice de compresibilidad e índice de Hausner	38
Tabla 21: Escala de fluidez para índice de compresibilidad y para índice de Hausner	38
Tabla 22: Resultados de la uniformidad de mezclado	39
Figura 10: Reproducibilidad interlote para uniformidad de mezclado	40
Tabla 23: Conclusiones del análisis estadístico para la uniformidad de mezclado	40
Figura 11: Variación masa haloperidol comprimidos 5 mg bajo cuatro condiciones	41
Figura 12: Variación dureza haloperidol comprimidos 5 mg bajo cuatro condiciones	42
Tabla 24: Especificaciones físicas para haloperidol comprimidos 5 mg	42
Figura 13: Perfil comparativo entre velocidades	43
Figura 14: Perfil comparativo entre durezas	43
Figura 15: Reproducibilidad interlote para masa	45
Figura 16: Reproducibilidad interlote para espesor	45
Figura 17: Reproducibilidad interlote para dureza	45
Tabla 25: Revisión por tramos, de promedio y CpK para parámetros del primer lote	46
Tabla 26: Revisión por tramos, de promedio y CpK para parámetros del segundo lote	46
Tabla 27: Revisión por tramos, de promedio y CpK para parámetros del tercer lote	46
Tabla 28: Revisión interlote, de promedio y CpK para parámetros	47
Tabla 29: Revisión por lotes, de <i>p-value</i> para test Shapiro-Wilk para datos físicos	47
Tabla 30: Revisión por lotes, de <i>p-value</i> para test Shapiro-Wilk para datos físicos transformados	47
Figura 18: Histograma de frecuencia para la masa lote n°1	48
Figura 19: Histograma de frecuencia para la masa lote n°2	48
Figura 20: Histograma de frecuencia para la masa lote n°3	48

Figura 21: Histograma de frecuencia para el espesor de lote n°1	48
Figura 22: Histograma de frecuencia para el espesor de lote n°2	48
Figura 23: Histograma de frecuencia para el espesor de lote n°3	48
Figura 24: Histograma de frecuencia para la dureza de lote n°1	49
Figura 25: Histograma de frecuencia para la dureza de lote n°2	49
Figura 26: Histograma de frecuencia para la dureza de lote n°3	49
Tabla 31: Medias e intervalos de confianza para tres lotes	49
Tabla 32: <i>p-values</i> para test de Anova y test de Bartlett	50
Tabla 33: Resultados de valoración para tres lotes	51
Figura 27: Reproducibilidad interlote para resultados de valoración	51
Tabla 34: Resultados de uniformidad de dosis para tres lotes	52
Figura 28: Reproducibilidad interlote para resultados de uniformidad de dosis	52
Tabla 35: Resultados de test de disolución para tres lotes	53
Figura 29: Reproducibilidad interlote para resultados de test de disolución	53
Tabla 36: Criterios de aceptación para cada ensayo	53
Tabla 37: Valores para masa y dureza bajo cuatro condiciones	58
Tabla 38: Resultados del perfil de disolución de comprimidos a velocidad alta	59
Tabla 39: Resultados del perfil de disolución de comprimidos a velocidad baja	59
Tabla 40: Resultados del perfil de disolución de comprimidos a dureza alta	59
Tabla 41: Resultados del perfil de disolución de comprimidos a dureza baja	60
Tabla 42: Datos masa individual para tres lotes, en distintos tramos	61
Tabla 43: Datos diámetro individual para tres lotes, en distintos tramos	62
Tabla 44: Datos espesor individual para tres lotes, en distintos tramos	63
Tabla 45: Datos dureza individual para tres lotes, en distintos tramos	64