

PRÀCTIQUES DE TECNOLOGIA FARMACÈUTICA III I GESTIÓ DE LA QUALITAT

Josep Ramon Ticó Grau (coordinador)

Departament de Farmàcia i Tecnologia Farmacèutica
Unitat de Tecnologia Farmacèutica
Facultat de Farmàcia



UNIVERSITAT DE BARCELONA



PRÀCTIQUES DE TECNOLOGIA FARMACÈUTICA III I GESTIÓ DE LA QUALITAT

JOSEP RAMON TICÓ GRAU (COORDINADOR)

Amb la col·laboració de:

ARÓZTEGUI TRENCHS, Montserrat
ALFARAS POU, José
APARICI DEALBERT, Manel
APARICIO PELEGRIN, Rosa M.
BARBÉ ROCABERT, Coloma
GARCÍA CELMA, M. José
GARCÍA MONTOYA, Encarna
HALBAUT BELLOWA, Lyda
HERRERA COROMINAS, Júlia
MÁRQUEZ VALLS, Marta
MIÑARRO CARMONA, Montserrat
OLIVA GIMENO, Josep Ignasi

PÉREZ LOZANO, Pilar
POZO CARRASCOSA, Alfons del
ROIG MONTBLANCH, Alfred
SALAZAR MACIAN, Ramon
SALVADÓ LLADÓS, Àngels
SANCHO PONCE, Raquel
SUÑÉ NEGRE, Josep M.
SUÑER CARBÓ, Joaquim
TICÓ GRAU, Josep R.
TORRES FARRÉS, Esther
VISCASILLAS CLERCH, Anna

Departament de Farmàcia i Tecnologia Farmacèutica
Unitat de Tecnologia Farmacèutica
Facultat de Farmàcia

Publicacions i Edicions



UNIVERSITAT DE BARCELONA



ÍNDEX

CAPÍTOL I: VALIDACIÓ DE MÈTODES ANALÍTICS

1. Objectius.....	1
2. Validació	1
2.1. Definicions.....	2
3. Qüestionari d'autoavaluació de l'analista.....	2
4. Validació de la metodologia analítica per a la determinació de paracetamol en comprimits infantils de paracetamol.....	6
4.1. Protocol de validació de la metodologia analítica per a la determinació de paracetamol en producte acabat.....	6
5. Bibliografia	20

CAPÍTOL II: ESTABILITAT D'UN PRINCIPI ACTIU: VITAMINA C

1. Objectius	21
2. Introducció	21
2.1. Característiques de la vitamina C (<i>Real Farmacopea Española</i>).....	21
3. Procediment	22
3.1. Característiques i estabilitat de la vitamina C	22
3.2. Preparació de l'assaig d'estabilitat de la vitamina C	22
3.2.1. Preparació de dissolucions de vitamina C en diferents medis	23
3.2.1.1. Preparació d'una dissolució de vitamina C en aigua	23
3.2.1.2. Preparació d'una dissolució de vitamina C en àcid clorhídric 1N	23
3.2.1.3. Preparació d'una dissolució de vitamina C en hidròxid sòdic 1N	23
3.2.2. Decisió de les condicions ambientals	24
3.3. Anàlisi espectrofotomètrica de les mostres.....	24
3.3.1. Lectura de les absorbàncies de les solucions de vitamina C	24
3.3.1.1 Preparació de mostres abans de llegir les seves absorbàncies	24
4. Anàlisi dels resultats	26
5. Bibliografia	27

CAPÍTOL III: CONTROL DE QUALITAT DE COMPRIMITS INFANTILS DE PARACETAMOL

1. Objectius	29
2. Introducció	29
3. Documentació implicada a l'anàlisi d'uns comprimits de paracetamol	29
4. Fitxa d'anàlisi de producte semielaborat	32
4.1. Especificacions	32
4.2. Controls	32
4.2.1. Característiques organolèptiques	32
4.2.1.1. Aparència	32
4.2.1.2. Forma	32
4.2.1.3. Dimensions	33
4.2.2. Valoració del principi actiu (<i>Acetaminophen, USP 23 1995, pàg.16</i>)	33
4.2.2.1. Preparació de la solució problema	33

4.2.2.2. Preparació de la solució patró	33
4.2.2.3. Resultats	34
4.2.3. <i>Uniformitat de massa (RFE 1997, <2.9.5>, pàg. 138)</i>	34
4.2.3.1. Resultats	34
4.2.4. <i>Duresa (RFE 1997, <2.9.8>, pàg. 140)</i>	34
4.2.4.1. Resultats	34
4.2.5. <i>Friabilitat (RFE 1997, <2.9.7>, pàg.139)</i>	34
4.2.5.1. Resultats	35
4.2.6. <i>Disgregació (RFE 1997, <2.9.1>, pàg.131)</i>	35
4.2.6.1. Resultats	35
4.2.7. <i>Dissolució (Acetaminophen tablets, USP 23 1997, pàg.19)</i>	35
4.2.7.1. Preparació de l'assaig	35
4.2.7.2. Preparació del patró	35
4.2.7.3. Solució problema	35
4.2.7.4. Resultats	35
5. Full d'anàlisi	38
5.1. Generalitats de la mostra que s'ha analitzar	38
5.2. Controls	38
5.2.1. <i>Característiques organolèptiques</i>	38
5.2.1.1. Aparença: color, anagrames	38
5.2.1.2. Forma	38
5.2.1.3. Dimensions ($d \pm 5\%$)	38
5.2.2. <i>Valoració del principi actiu</i>	39
5.2.3. <i>Uniformitat de massa</i>	39
5.2.4. <i>Duresa</i>	40
5.2.5. <i>Friabilitat</i>	40
5.2.6. <i>Disgregació</i>	40
5.2.7. <i>Dissolució</i>	40
6. Certificat d'anàlisi	41
7. Bibliografia	43

CAPÍTOL IV: FORMACIÓ PRÀCTICA EN TECNOLOGIA FARMACÈUTICA: LES NORMES DE CORRECTA FABRICACIÓ (NCF)

1. Objectius	45
2. Introducció	45
3. Mètodes	45
3.1. Entrada al programa	45
3.2. Realització de la pràctica: les NCF	46
4. Bibliografia	46

CAPÍTOL V: RECONeixEMENT DE FORMES FARMACÈUTIQUES

1. Introducció	47
1.1. Objectius	47
1.2. Les especialitats farmacèutiques com a formes farmacèutiques objecte de reconeixement ..	47
2. Pràctica	50
3. Qüestions	56
4. Bibliografia	57

INTRODUCCIÓ

Tecnologia Farmacèutica és una de les matèries de l'actual pla d'estudis de l'ensenyament de Farmàcia, que a la Universitat de Barcelona es concreta en les assignatures troncales de Tecnologia Farmacèutica I, Tecnologia Farmacèutica II i Tecnologia Farmacèutica III i Gestió de la Qualitat.

Tecnologia Farmacèutica III i Gestió de la Qualitat és la darrera de les assignatures troncales dedicades a la formulació i elaboració del medicament que l'estudiant de la carrera de Farmàcia cursa. Ja que es pressuposa l'estudi previ de Tecnologia Farmacèutica I i de Tecnologia Farmacèutica II, tracta de la formulació i elaboració de formes farmacèutiques de característiques especials (d'alliberació modificada, biotecnologia, radiofàrmacs i medicaments de diagnòstic, homeopatia i veterinària), dels productes sanitaris, de les normes que cal aplicar per a l'obtenció d'un medicament de qualitat i de casos concrets de fórmules i elaboracions amb principis actius medicamentosos amb característiques especials.

Aquest text-guia de les classes pràctiques de l'assignatura Tecnologia Farmacèutica III i Gestió de la Qualitat pressuposa els coneixements i àdhuc el material generat a les pràctiques de les assignatures Tecnologia Farmacèutica I i Tecnologia Farmacèutica II. En efecte, es desenvolupa el control de qualitat dels comprimits elaborats l'any anterior a les pràctiques de Tecnologia Farmacèutica II pels mateixos estudiants que ara fan Tecnologia Farmacèutica III i Gestió de la Qualitat; d'aquesta forma, aprenen com s'ha de fer aquest control de qualitat, com es fa un butlletí d'anàlisi de producte acabat i comproven la correcta fabricació industrial feta per ells mateixos.

Per altra banda, es desenvolupa una validació analítica i un estudi d'estabilitat de matèria primera, tal com es fa a la indústria farmacèutica, que portarà a la redacció d'un informe individualitzat, amb les dades obtingudes, que l'alumne haurà de lliurar al professor responsable per a la seva avaluació.

Finalment, es fan unes pràctiques assistides per ordinador i emprant un dels més moderns paquets informàtics sobre Normes de Correcta Fabricació (GMP).

Al llarg de les pràctiques, l'estudiant anirà refermant el seu aprenentatge de les Normes de Correcta Fabricació (GMP) amb la utilització dels corresponents PNT (Procediments Normalitzats de Treball). Evidentment, com indiquen les normatives, l'estudiant haurà de fer les pràctiques amb bata, gorra, guants i ulleres de seguretat, quan es trobi dins el laboratori de pràctiques.

Les pràctiques de laboratori de Tecnologia Farmacèutica III i Gestió de la Qualitat són obligatòries, tal com s'estableix en el pla d'estudis de la carrera de Farmàcia. La seva avaluació consistirà en la revisió dels butlletins de control de qualitat que cada estudiant haurà d'omplir a mesura que vagi desenvolupant cada pràctica, en la revisió i puntuació de l'informe de la validació analítica i estudi d'estabilitat realitzats i en les qüestions que el professor responsable farà a cadascú en el darrer dia del torn de pràctiques.

CAPÍTOL I

VALIDACIÓ DE MÈTODES ANALÍTICS

1. OBJECTIUS

La pràctica pretén demostrar que un mètode analític, en aquest cas referit al mètode analític desenvolupat per a la determinació de paracetamol en comprimits infantils de paracetamol, és suficientment fiable, repetitiu i exacte en els resultats que proporciona i que és adequat per determinar un anàlit específic en una mostra.

2. VALIDACIÓ

Per arribar a validar un mètode, és a dir, per determinar que aquest mètode és el més adequat per als fins previstos, cal especificar quins són els paràmetres que cal estudiar, que determinaran que el mètode analític s'adequa perfectament a la determinació de l'anàlit en les mostres.

Aquests criteris definiran les característiques del mètode analític, per les quals, posteriorment, s'avaluarà l'adequació entre aquest mètode i l'anàlit que cal determinar; és a dir, caldrà veure si el mètode analític és l'adequat per determinar amb exactitud un anàlit dintre d'una mostra, mitjançant l'ús del mètode per determinar l'anàlit i l'anàlisi posterior dels resultats obtinguts.

El desenvolupament d'un mètode analític i la posterior validació d'aquest mètode es fonamenten, pensant de forma lògica, en unes característiques de practicabilitat, estudis d'estabilitat de la mostra preparada per a l'anàlisi, característiques d'idoneïtat i finalment en unes característiques de fiabilitat.

Les característiques de fiabilitat comprenen els cinc criteris fonamentals de validació i dels quals deriven en la pràctica tots els paràmetres de validació.

- a- Capacitat d'un mètode per determinar l'anàlit sense interferències d'impureses, productes de degradació, excipients o altres substàncies presents en la mostra.
- b- Proporcionalitat entre la concentració de l'anàlit i la resposta de l'instrument.
- c- Dispersió d'una sèrie de resultats al voltant del valor mitjà o central, és a dir, el "més-menys" d'un procediment analític
- d- Diferència entre el valor trobat en l'anàlisi i el valor real o teòric.
- e- Quantitat mínima d'anàlit requerida per obtenir un resultat significatiu.

A continuació s'exposen les definicions pertinents dels paràmetres que defineixen que un mètode analític és l'adequat per al seu ús. És necessari conèixer-les per entendre el procediment de validació i els objectius de la pràctica.

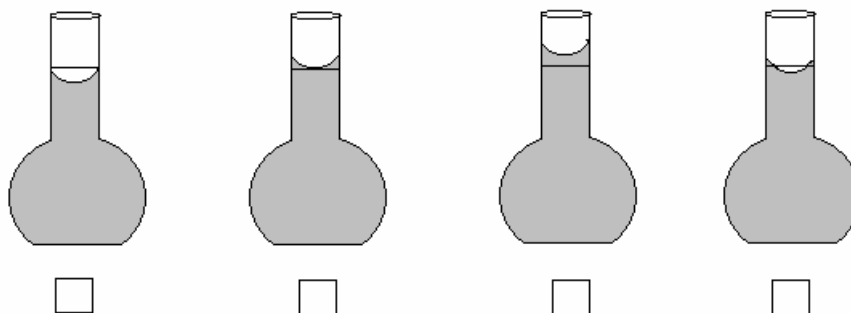
2.1. Definicions

- **Límit de quantificació:** mínima quantitat d'anàlit que pot determinar-se quantitativament amb una adequada exactitud i precisió.
- **Límit de detecció:** mínima quantitat d'anàlit que pot ser detectat encara que no necessàriament quantificat amb precisió i exactitud.
- **Linealitat:** capacitat del mètode per proporcionar resultats que són directament (o mitjançant transformacions matemàtiques) proporcionals a la concentració de l'anàlit a la mostra dintre d'un interval establert.
- **Precisió:** capacitat d'un mètode per proporcionar resultats pròxims entre ells. Grau de dispersió dels resultats analítics respecte al seu valor mitjà. Es pot estudiar a 3 nivells.
 - **Repetibilitat:** avalua la precisió del mètode efectuant una sèrie d'anàlisis sobre la mateixa mostra, en les mateixes condicions operatives (aparells, reactius, analista), en un mateix laboratori i en un període de temps curt.
 - **Precisió intermèdia:** avalua la precisió del mètode enfront de variacions internes del laboratori (analista, dia, instrument, precisió intralaboratori).
 - **Reproductibilitat:** avalua la precisió entre laboratoris diferents.
- **Exactitud:** expressa la proximitat entre el valor que és acceptat convencionalment com a valor verdader, valor nominal, valor teòric o un valor de referència i el valor trobat experimentalment. Capacitat del mètode analític per proporcionar resultats al més propers possible al valor teòric o nominal. Matemàticament s'expressa com el valor numèric de l'error sistemàtic (diferència entre el valor mitjà trobat i el veritable) o bé com l'error relatiu percentual.

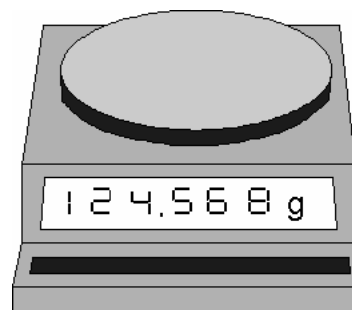
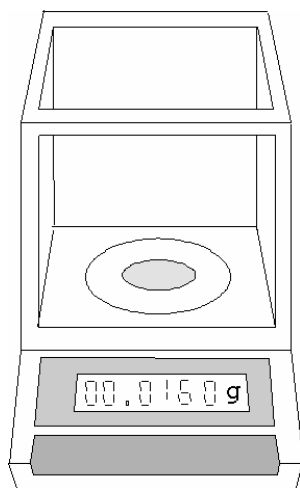
3. QÜESTIONARI D'AUTOAVALUACIÓ DE L'ANALISTA

És important que prèviament a començar l'anàlisi resolgueu aquest qüestionari. Contesteu ràpidament les qüestions següents relacionades amb les bones pràctiques de control de qualitat.

1. Quin és l'envàs correcte?



2. Quina balança faríeu servir per pesar les mostres següents? Com ho anotaríeu?



**Balança analítica $\pm 0,1$ mg
Màx. 100 g**

**Granetari ± 1 mg
Màx. 300 g**

Peseu exactament
16 mg de
paracetamol.
P= 16,3 mg

Peseu
aproximadament amb
exactitud 37 mg de
paracetamol.
P= _____ mg

Peseu amb
exactitud 10
comprimits.
P= _____ mg

3 Pesu 17 mg amb exactitud. Quins analistes cometen error ? Per què? Com ho anotaríeu?



Comet error?

☐ Sí

☐ No

Quin error? _____



Comet error?

☐ Sí

☐ No

Quin error? _____

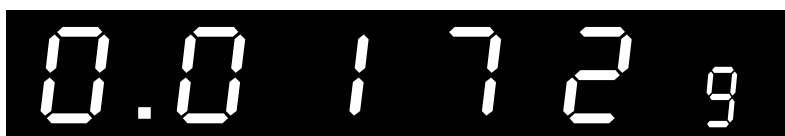


Comet error?

☐ Sí

☐ No

Quin error? _____



Comet error?

☐ Sí

☐ No

Quin error? _____

Com ho anotaríeu?

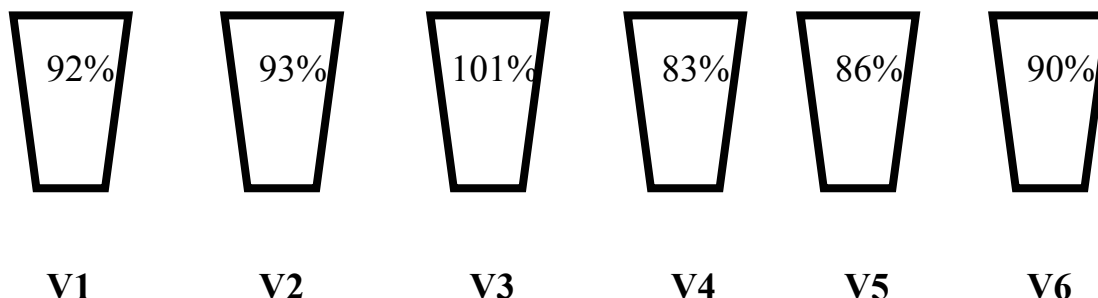
Com ho anotaríeu?

Com ho anotaríeu?

Com ho anotaríeu?

4. Com resoldríeu les situacions següents (si cal consulteu la *Real Farmacopea Española*):

A. ASSAIG DE DISSOLUCIÓ. Paracetamol: Límit ≥ 85 % de dissolució als 30 minuts.



☐ És correcte.

☐ No és correcte.

B. ASSAIG D'UNIFORMITAT DE MASSA

Resultats: 350, 350, 354, 353, 357, 354, 349, 347, 368, 353, 352, 350, 349, 349, 351, 330, 358, 365, 348 i 350 mg.

$\bar{x} =$

$S_{n-1} =$

Quins són els límits que marca la *Real Farmacopea Española*?

☐ Els compleix.

☐ No els compleix.

C. ASSAIG D'UNIFORMITAT DE CONTINGUT

Per què en el cas dels comprimits de paracetamol no es fa?

Què faríeu si 2 comprimits surten fora dels límits a l'assaig d'uniformitat de contingut?

4. VALIDACIÓ DE LA METÒDICA ANALÍTICA PER A LA DETERMINACIÓ DE PARACETAMOL EN COMPRIMITS INFANTILS DE PARACETAMOL

Abans de començar una validació és necessari prèviament:

- Tenir perfectament caracteritzat l'anàlit.
- Treballar amb una formulació definitiva (en el cas d'una especialitat) ja que petits canvis en la formulació, inclosos els excipients, poden afectar el procediment analític.
- Haver treballat suficientment amb el mètode d'anàlisi ja que d'aquesta manera donaria confiança per poder començar una validació sense trobar cap complicació en el seu procés. Fins que no es trobin les característiques idònies del mètode analític que es considerin prou fiables per obtenir resultats desitjats no es podrà començar la validació.

Per tal de realitzar aquesta pràctica, que consisteix en la validació del mètode analític per a la determinació de paracetamol en producte acabat, haurem de seguir al peu de la lletra totes les instruccions del protocol de validació que figura a continuació.

Tal com s'ha comentat en l'apartat anterior la metòdica analítica ha d'estar molt ben establerta perquè posteriorment en la validació no hi hagi cap problema. En aquesta pràctica la metòdica analítica establerta per ser utilitzada en rutina en el control de producte acabat¹ és la següent:

Peseu conjuntament 10 comprimits (P_{total}) amb balança de precisió sobre un vidre de rellotge. Tritureu-ho fins a pólvores en un morter. Cada grup de treball de la barreja n'ha de pesar amb balança analítica en un embut de pesada aproximadament 140 mg (exactament pesats, p_2) i transferir-los a un vas de precipitats petit. Passeu la barreja a un matràs aforat de 250 ml i poseu-los a l'ultrasons. Barregeu i enraseu fins a 250 ml. Preneu aproximadament 100 ml de la solució anterior, filtreu-ho amb paper a un vas de precipitats. Agafeu 5 ml, passeu-los a un matràs de 100 ml i enraseu amb aigua desionitzada. Determineu l'absorbància ($A_{problema}$) d'aquesta solució amb una cubeta d'1 cm i a la longitud d'ona de 244 nm (màxim d'absorbància). Utilitzeu aigua desionitzada com a blanc.

Per tant, en resum la concentració de treball serà de 12 µg/ml.

4.1. Protocol de validació de la metòdica analítica per a la determinació de paracetamol en producte acabat

Ja que el protocol té una entitat pròpia, comença a la pàgina següent.

NOTA: Per tal d'agilitzar la pràctica, els quadres corresponents als resultats obtinguts s'han incorporat dintre de cada apartat o paràmetre que cal estudiar, si bé s'ha de tenir en compte que són coses diferents i que per un costat hem de tenir el protocol de validació i per un altre els resultats obtinguts.

¹ Mètode extret de la USP de la monografia Primera Matèria