

257
2020

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO



ESCUELA NACIONAL DE ESTUDIOS PROFESIONALES

“ZARAGOZA”

VALIDACION DEL PROCESO DE
MANUFACTURA DE TABLETAS LAXANTES

T E S I S

Que para obtener el Título de:
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

Presentan:

MARIA MARISELA SANDOVAL GARCIA
PATRICIA ZAMUDIO PONCE

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

México, D. F.

1994



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JURADO

PRESIDENTE: QFB Domitila Burgos Jara.
VOCAL: QFB Francisca Robles López.
SECRETARIO: QFB Mauro Arrieta Sánchez.
SUPLENTE: QFB María Angélica Pérez Mora.
SUPLENTE: QFB Rosa Estela Lazo.

SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA:

PRODUCTOS FARMACEUTICOS, S.A. DE C.V. (CHINOIN)

ASESOR DEL TEMA: QFB Domitila Burgos Jara.

SUSTENTANTES: María Marisela Sandoval García.
Patricia Zamudio Ponce.

FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES "ZARAGOZA"

JEFATURA DE LA CARRERA DE
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

ASUNTO: ASIGNACION DE SINODALES



UNIVERSIDAD NACIONAL
AVANZADA DE
MEXICO

ESTIMADOS MAESTROS:

La Dirección de la Facultad de Estudios Superiores "Zaragoza", ha nombrado a usted como Sinodal del Examen Profesional del (la) señor (ita):

MARIA MARISSLA SANDOVAL GARCIA

para obtener el Título de Químico Farmacéutico Biólogo:

Le agradeceré se sirvan revisar el trabajo escrito intitulado: _____

VALIDACION DEL PROCESO DE MANUPATURA DE TABLETAS LAXANTES.

y asistir en la fecha que después se les hará saber al Examen de Recepción Profesional.

PRESIDENTE DOMITILA BURGOS JARA
VOCAL FRANCISCA ROBLES LOPEZ
SECRETARIO MAURO ARRIETA SANCHEZ
SUPLENTE ANGELICA PEREZ NORA
SUPLENTE ROSA ESTELA LAZO

[Handwritten signatures and initials over horizontal lines]

A T E N T A M E N T E .
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"
México, D.F. 20 de abril de 1993

Q.F.B. PATRICIA PARRA CERVANTES
JEFE DE LA CARRERA

c.c.p. Departamento de Control de Egresados.
c.c.p. Interesado.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES "ZARAGOZA"

JEFATURA DE LA CARRERA DE
QUÍMICO FARMACÉUTICO-BIÓLOGO

ASUNTO: ASIGNACION DE SINODALES

ESTIMADOS MAESTROS:

La Dirección de la Facultad de Estudios Superiores "Zaragoza", ha nombrado a usted como Sinodal del Examen Profesional del (la) señor (ita):

PATRICIA ZAMUDIO PONCE

para obtener el Título de Químico Farmacéutico Biólogo:

Le agradeceré se sirvan revisar el trabajo escrito intitulado: _____

VALIDACION DEL PROCESO DE MANUFACTURA DE TABLETAS LAXANTES.

y asistir en la fecha que después se les hará saber al Examen de Recepción Profesional.

PRESIDENTE	DOMITILA BURGOS JARA	_____
VOCAL	FRANCISCA ROBLES LOPEZ	_____
SECRETARIO	MAURO ARRIETA SANCHEZ	_____
SUPLENTE	ANGELICA PEREZ MORA	_____
SUPLENTE	ROSA ESTELA LAZO	_____

ATENTAMENTE.
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"
México, D.F. 20 de abril de 1993.


Q.F.B. PATRICIA PARRA CERVANTES
JEFE DE LA CARRERA

c.c.p. Departamento de Control de Egresados.
c.c.p. Interesado.

Agradecemos a los Laboratorios

PRODUCTOS FARMACEUTICOS, S.A. DE C.V. (CHINOIN).

en especial al QFB David Salas Rodriguez,

por habernos brindado la oportunidad de

realizar este trabajo.

A la QFB Domitila Burgos Jara

por su valiosa colaboración y

dirección del presente trabajo.

En forma especial damos gracias a:

QFB Alejandro Alcántara Pineda

QFB Luis Mora Guevara

**Por la asesoría estadística proporcionada para el
desarrollo de este trabajo**

A mis padres:

La Sra. Candelaria García de Sandoval

El Sr. Jonás Sandoval Martínez

Y a mis hermanos.

Por la paciencia y comprensión que siempre me han tenido.

A mi madre Mary y a mis hermanos.

Les agradezco su apoyo, cariño y comprensión.

CONTENIDO

TEMA	PAGINA
I. INTRODUCCION	1
II. FUNDAMENTACION DEL TEMA.	3
A. VALIDACION	3
1. Definición	3
2. Antecedentes históricos.	4
3. Importancia de la Validación	4
4. Tipos de Validación.	7
a. Validación Prospectiva	7
b. Validación Concurrente	8
c. Validación Retrospectiva	8
5. Limitaciones de la Validación.	8
6. Componentes de la validación	10
a. Validación de Procesos	10
b. Protocolo de Validación.	12
c. Calificaciones	13
1) Procedimientos analíticos.	13
2) Calibración de instrumentos.	14
3) Calificación operacional	17
4) Calificación de materias primas.	18
5) Calificación de equipo	19
6) Calificación de instrumentos	20
7) Calificación de las etapas de fabricación.	21
d. Análisis estadístico	23
1) Gráficas de control de valor medio	23
2) Gráficas de control de rango	24
3) Interpretación de las gráficas de control.	24
4) Análisis de varianza	25
7. Organización	25
8. Políticas.	26
9. Bases de la Validación	27
10. Distribución de documentación.	28
11. Preparación e implementación de un Plan de Validación	28
B. LAXANTES	29
1. Definición	29
2. Modulación farmacológica de la Motilidad	29
3. Clasificación.	30
4. Mecanismo de acción.	31
5. Usos clínicos.	32
C. DEFINICIONES	32

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.	36
IV. OBJETIVOS.	38
A. OBJETIVO GENERAL	38
B. OBJETIVOS ESPECIFICOS.	38
V. HIPOTESIS.	39
VI. MATERIAL Y METODO.	40
A. EQUIPO E INSTRUMENTOS.	40
B. ESPECIFICACIONES DE LA TABLETA	44
1. Granulado.	44
2. Producto terminado	44
C. DESCRIPCION.	45
D. FORMULA.	45
E. PROCEDIMIENTO DE MANUFACTURA	45
1. Descripción.	45
2. Diagrama de flujo.	46
F. PARTE EXPERIMENTAL	50
1. Metodología.	50
2. Descripción del análisis reológico	53
a. Aspecto.	53
b. Observación microscópica	53
c. Densidad	54
1) Aparente	54
2) Compactada	54
3) Real	54
d. Tamaño de partícula.	54
e. Angulo de reposo	55
f. Velocidad de flujo	55
g. Humedad.	55
h. Uniformidad de mezclado.	55
3. Producto terminado	56
a. Descripción del análisis físico.	56
1) Aspecto.	56
2) Friabilidad.	56
3) Desintegración	56
4) Espesor.	56
5) Dureza	57
6) Variación de peso.	57
b. Descripción del análisis químico	57
1) Disolución	57
2) Valoración de principio activo	57
3) Uniformidad de contenido	58

<i>TEMA</i>	<i>PAGINA</i>
G.PLAN DE TRABAJO	59
VII.RESULTADOS	60
VIII.ANALISIS DE RESULTADOS	108
IX.CONCLUSIONES	122
X.SUGERENCIAS.	124
XI.BIBLIOGRAFIA	125
APENDICE A. Formulario	129
APENDICE B. Tabla de constantes para el cálculo de los límites de control y la desviación estándar esperada	133
APENDICE C. Tabla de análisis de varianza.	134
Matriz de tratamiento.	135

LISTA DE TABLAS

NUMERO

PAGINAS

1	Densidad aparente.	64
2	Densidad compactada	65
3	Densidad real.	66
4	Angulo de reposo	67
5	Velocidad de flujo	68
6	Tamaño de partícula.	69
7	Apariencia del granulado	70
8	Observación microscópica del granulado	70
9	Uniformidad de contenido del granulado	71
10	Humedad del granulado.	71
11	Cuenta viable bacteriana de granulado.	72
12	Apariencia del producto terminado.	72
13	Espesor.	73
14	Dureza	74
15	Friabilidad.	74
16	Desintegración	75
17	Variación de peso.	76
18	Disolución	77
19A	Control de espesor Lote I.	78
19B	Control de espesor Lote II	81
19C	Control de espesor Lote III.	84
20A	Control de dureza Lote I	87
20B	Control de dureza Lote II.	90
20C	Control de dureza Lote III	93
21A	Control de variación de peso Lote I.	96
21B	Control de variación de peso Lote II	99
21C	Control de variación de peso Lote III.	102
22	Análisis de varianza de humedad.	105
23	Análisis de varianza de uniformidad de mezclado del granulado.	105
24	Análisis de varianza de disolución a los 15 min. .106	
25	Análisis de varianza de disolución a los 30 min. .106	
26	Análisis de varianza de uniformidad de contenido .107	
27	Análisis de varianza de valoración de principio activo	107

LISTA DE GRAFICAS

NUMERO

PAGINAS

1A	Gráfica de Control de Espesor Lote I (Medias). . .	79
1B	Gráfica de Control de Espesor Lote I (Rangos). . .	80
2A	Gráfica de Control de Espesor Lote II (Medias). . .	82
2B	Gráfica de Control de Espesor Lote II (Rangos). . .	83
3A	Gráfica de Control de Espesor Lote III (Medias). . .	85
3B	Gráfica de Control de Espesor Lote III (Rangos). . .	86
4A	Gráficas de Control de Dureza Lote I (Medias). . .	88
4B	Gráficas de Control de Dureza Lote I (Rangos). . .	89
5A	Gráficas de Control de Dureza Lote II (Medias). . .	91
5B	Gráficas de Control de Dureza Lote II (Rangos). . .	92
6A	Gráficas de Control de Dureza Lote III (Medias). . .	94
6B	Gráficas de Control de Dureza Lote III (Rangos). . .	95
7A	Gráficas de Variación de Peso Lote I (Medias). . .	97
7B	Gráficas de Variación de Peso Lote I (Rangos). . .	98
8A	Gráficas de Variación de Peso Lote II (Medias). . .	100
8B	Gráficas de Variación de Peso Lote II (Rangos). . .	101
9A	Gráficas de Variación de Peso Lote III (Medias). . .	103
9B	Gráficas de Variación de Peso Lote III (Rangos). . .	104

CAPITULO I

INTRODUCCION

Debido a las aplicaciones terapéuticas que tienen los medicamentos existe preocupación por parte del personal que se vincula profesionalmente con una planta farmacéutica, tanto en producción como en control de calidad, por fabricar productos que cumplan con los requisitos y especificaciones con los cuales fueron diseñados.

En el pasado el control de calidad consistía en analizar el producto terminado, este tipo de inspección era deficiente y no lograba el aseguramiento de la calidad que se le debe de transmitir durante el proceso de manufactura. Debido a ello se estableció como norma oficial de los GMP'S que todas las etapas de fabricación debían de ser controladas.

Para lograr este objetivo se estableció un método científico: LA VALIDACION, cuyo concepto, es sin duda, el centro de los mayores cambios en las Buenas Prácticas de Manufactura e implica el poner a prueba un proceso. Por lo tanto, con el propósito de cumplir los objetivos planteados en el presente trabajo, se detectaron y controlaron las variables críticas que afectan significativamente a cada fase de la fabricación, evaluando el comportamiento de los mismos mediante análisis físicos, químicos y microbiológicos.

Validar un proceso es mantenerlo bajo control, motivo por el

cual se constató con una revisión documental de resultados que la calificación de: áreas, equipo y personal fué realizado por la propia empresa.

Una vez concluida la evaluación de todas las variables se generó la evidencia documentada de que se van a producir eficazmente lote tras lote, tabletas acordes con las especificaciones preestablecidas. Asegurando así la elaboración de un producto confiable, efectivo y de la calidad deseada.

La validación adicionalmente provee los medios para una permanente auditoria de calidad durante la etapa de comercialización del producto.

El beneficio de un estudio de validación es que lleva indudablemente a la optimización del proceso.

CAPITULO II

FUNDAMENTACION DEL TEMA

A. VALIDACION.

1. DEFINICION.

La palabra *VALIDACION* en la terminología farmacéutica ha tenido diversas definiciones, a continuación se citan algunas:

- a. *Método científico, que a través de documentación permite la confiabilidad y efectividad de cualquier operación efectuada en equipos o procesos y que se encuentran bajo control. (7)*
- b. *VALIDACION es la acción de probar que cualquier materia, proceso, actividad, sistema, equipo o mecanismo utilizado en la manufactura o control alcanza el resultado deseado y esperado. (24)*
- c. *Establecer evidencia documentada de que el sistema hace lo que tiene el propósito de hacer.*
- d. *La definición dada por la FDA es, en este momento la más adecuada, además de ser utilizada ampliamente: "El Proceso de Validación es un programa documentado que provee un alto grado de seguridad de que un proceso específico podrá producir en forma homogénea y repetidamente un producto que cumple con las especificaciones y atributos de calidad*

2. ANTECEDENTES HISTORICOS.

El 30 de Junio de 1906, el Congreso de los Estados Unidos creó la Food and Drug Administration (FDA), cuyo objetivo principal era el control de alimentos y medicamentos para prevenir la adulteración de los mismos.

Debido a que sucedieron una serie de accidentes dramáticos, muchos de los cuales involucraban problemas de contaminación cruzada, situaciones en las cuales el producto usualmente eran tabletas contaminadas por polvos de otros medicamentos manejados en el laboratorio, se puso de manifiesto que no basta con demostrar la seguridad de un lote por el análisis representativo de la muestra final, sino que había de asegurar la calidad durante el proceso. (21, 28)

En la revisión de las normas para las Prácticas Correctas de Manufactura de 1976, la FDA menciona por primera vez el concepto de Validación de Procesos aplicado específicamente a la esterilización. Dado el interés despertado por el tema, la FDA decide establecer a partir de 1985 que también deberían de estar validados los productos no estériles. (19, 21, 27)

3. IMPORTANCIA DE LA VALIDACION.

El propósito de la validación es identificar los parámetros críticos del proceso, establecer un rango aceptable para éstos parámetros y proporcionar un medio para controlarlos. De los estudios de validación emanan los controles diarios de lotes de

proceso.

Las principales ventajas a obtener de un proceso de validación son: *reducción de costos, optimización del proceso, garantía de calidad, y, por añadidura, el cumplimiento de las normas legales.* (6, 16)

a. REDUCCION DE COSTOS DE CALIDAD.

Tradicionalmente los costos de calidad están divididos en costos de prevención, evaluación, fallas internas y fallas externas.

COSTOS DE CALIDAD.

1) Costos de prevención: Son los gastos efectuados para prevenir fallas y/o reducir costos de estimación.

- a. Planificación de calidad.
- b. Sistema de aprobación de proveedores.
- c. Entrenamiento.
- d. Documentación.
- e. Mantenimiento preventivo.
- f. Calibración.
- g. Sanitización.
- h. Validación del proceso.
- i. Auditorías de aseguramiento de calidad e inspecciones.
- j. Revisión anual de los datos y análisis de tendencias.

2) Costos de evaluación: Son costos de inspección de análisis y de evaluación de la calidad. Algunos ejemplos son:

a. Inspección / Ensayo de materias primas y material de acondicionamiento.

b. Inspección / Ensayo de materiales en proceso.

c. Inspección / Ensayo de productos terminados.

d. Ensayos de estabilidad.

3) Costos de fallas internas: Son costos asociados con el material que no cumple los estándares de calidad, y que aún está en posesión de la compañía. Algunos ejemplos de costos de fallas internas son:

a. Rechazos.

b. Reprocesos.

c. Reinscripciones.

d. Repetición de ensayos.

e. Desechos (mermas).

f. Productos con problemas.

g. Selección y eliminación de materiales que no cumplen con el estándar.

4) Costos de fallas externas: Son costos asociados con una condición no conforme después de que el producto ha salido al mercado. Algunos ejemplos de costos de fallas externas son:

a. Retiro de productos del mercado.

b. Quejas.

c. Devoluciones debido a problemas relacionados con la calidad.

Los problemas de rechazos en una planta pueden afectar negativamente a la moral y crear fricciones entre

departamentos y trabajadores. (16)

b. OPTIMIZACION DEL PROCESO.

Cuando un proceso es estudiado a fondo se encuentra, inevitablemente alguna manera de optimizarlo, haciéndolo tan efectivo, perfecto y útil como sea posible, al mínimo costo. La optimización de instalaciones, equipo, sistemas, materiales, etc., da como resultado un producto que cumple con las especificaciones de calidad al menor costo. (5)

c. GARANTIA DE CALIDAD.

La validación es una extensión de los conceptos de Garantía de Calidad, puesto que en un estricto control del proceso es necesario para asegurar la calidad del producto y no es posible controlar adecuadamente un proceso sin conocer a fondo las posibilidades del mismo.

Sin procesos validados y controlados es imposible fabricar productos de calidad de una manera consistente. (5)

4. TIPOS DE VALIDACION.

a. VALIDACION PROSPECTIVA.

Es la evidencia documentada realizada antes de que el producto salga al mercado, que demuestra que las operaciones se encuentran bajo control (aplicable a nuevos productos, reformulaciones ó cambios de equipo ó proceso). (5, 9, 13, 16, 23, 27)

b. VALIDACION CONCURRENTE.

Se aplica exclusivamente en productos y procesos que se realizan esporádicamente. Se realiza en todos y cada uno de los lotes de producto. Ejemplos de la aplicación de este tipo de validación incluye lotes iniciales de fabricación de mayor proporción usando equipo de un proceso diferente ya validado: medicamentos de poca venta que son manufacturados una vez al año ó con menor frecuencia, reproceso de un lote, el primer lote de un proceso nuevo con propósitos comerciales ó clínicos, un proceso de mezclado de multiingredientes de tal complejidad que requieren la validación de cada lote.

Cuando se realiza una validación concurrente, el proceso se somete a mayor muestreo y análisis, los cuales, es necesario realizar en un número mayor de lotes, hasta que se demuestre que se ha establecido la reproducibilidad del proceso. (4, 5, 9, 16, 23, 27)

c. VALIDACION RETROSPECTIVA.

Es la evidencia documentada basada en los datos acumulados de producción, análisis y control de que un producto, ya en distribución, está siendo fabricado con efectividad (la validación retrospectiva no se puede aplicar a equipos de procesos). (5, 9, 13, 16, 23, 27)

5. LIMITACIONES DE LA VALIDACION.

No existen limitaciones inherentes al concepto de validación relativa a su capacidad para asegurar la calidad y

reducir costos pero observando el lado práctico, la validación no es el remedio total. Algunas de las limitaciones prácticas son la gente, disponibilidad de servicios y equipos, costos, tecnología inadecuada, etc.

Un proceso validado, funcionalmente hablando, requiere que la gente u operarios sigan los procedimientos escritos y hagan su trabajo concienzudamente y sin error, sin modificar el sistema. El factor humano que afecta la calidad del producto y productividad no se debe a los operarios, sino generalmente a deficiencias de supervisores ó directivos, por no proveer, por ejemplo, al operario de las herramientas adecuadas para hacer su trabajo y controlar el proceso, equipo inadecuado, servicios, sistemas y procedimientos.

Existe un elevado costo a nivel desarrollo para establecer atributos y especificaciones del producto, determinar el proceso y equipo, y evaluar los procesos en condiciones críticas (reto ó desafío), todo esto ajustándonos a la capacidad financiera de la empresa.

El entrenamiento y capacitación del personal involucra un costo moderado. La necesidad de contar con asesoría especializada de alto nivel en Ingeniería y Desarrollo, lo cual no siempre es posible.

Esto nos lleva a considerar los costos del proceso de validación. La dirección necesita asignar recursos a un programa de validación; siempre se puede gastar más dinero en instalaciones, equipo, desarrollo de sistemas, controles de proceso y estudios de validación. Un 100% de garantía es

imposible. (4, 5, 22, 27)

6. COMPONENTES DE LA VALIDACION.

a. VALIDACION DE PROCESOS.

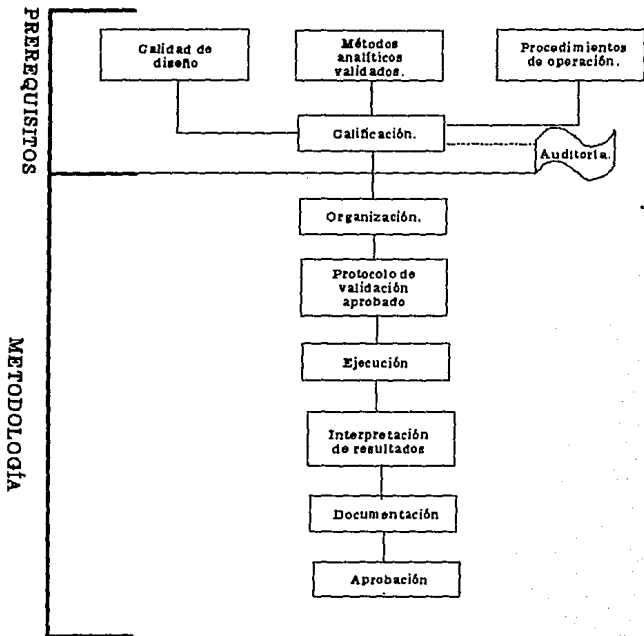
Es un programa destinado a establecer evidencia documentada, que permita asegurar con un alto grado de confianza y teniendo en cuenta el estudio de los conocimientos que, a través de un proceso específico, se obtiene ó se obtendrá un producto que reúna todas las especificaciones y atributos de calidad preestablecidos.

Además de establecer que cada operación empleada en el desarrollo, manufactura y control de los problemas es confiable, reproducible y capaz de proporcionar la calidad deseada, si se siguen los procedimientos de producción y control estipulados.
(23)

Para el caso particular de este trabajo se llevó a cabo una validación prospectiva.

En la página siguiente se muestra un diagrama típico para la Validación Prospectiva de Métodos. (27)

FIGURA NUMERO 1. Secuencia típica para la Validación Prospectiva de Métodos.



b. PROTOCOLO DE VALIDACION.

El desarrollo de un protocolo de validación constituye el primer paso en cualquier proceso de *VALIDACION*.

Los protocolos pueden tener muchas formas diferentes, pero todas deben contener esencialmente la misma información.

El protocolo es simplemente el diseño experimental a seguirse para probar la hipótesis, debe especificarse el número de replicación de corridas del proceso considerado como suficiente para demostrar su reproducibilidad. (13,20)

ELEMENTOS DE UN PROTOCOLO DE VALIDACION.

1. Objetivos.
2. Número de lotes a validar para considerar la transferencia terminada.
3. Condiciones en las que se requeriría la Revalidación.
4. Antecedentes y referencias.
5. Descripción de la fórmula, técnica detallada de manufactura y recomendaciones de seguridad.
6. Condiciones de operación críticas. Puede incluir extremos de las condiciones de operación.
7. Descripción de pruebas selectivas de producto intermedio y terminado con las respectivas especificaciones.
8. Indicación de métodos de muestreo, inspección y análisis en cada etapa.
9. Nombres de operarios, supervisores y autorizaciones correspondientes.
10. Cartas de control que permitan establecer límites para

el proceso.

11. Anexos de cualificación verificada y de análisis específicos de los excipientes que tengan mayor importancia en el producto.

En resumen, el Protocolo de Validación usualmente incluye una definición del sistema que va a ser validado (a menudo refiriéndose a procedimientos de operación escritos) y se identifican las variables a controlar en producción como a producto terminado. Esto indica el grado de repetición considerado como apropiado para una significancia estadística. (5, 9, 19, 23, 24, 27)

Los cambios en el alcance del trabajo después de que el protocolo ha sido terminado, pueden anexarse en forma de suplementos, previa aprobación de los responsables de la validación. (5, 16, 23)

c. CALIFICACIONES.

La validación de un proceso requiere la calificación de cada uno de los elementos más importantes. Algunos de los componentes comúnmente considerados en un estudio de Validación de Procesos son:

1) Procedimientos analíticos:

Son los procedimientos utilizados para determinar la potencia del principio activo, los niveles de impureza ó productos de degradación.

La validación de un procedimiento analítico requiere demostrar que la exactitud, precisión, selectividad,

sensitividad y reproducibilidad de los métodos sean satisfactorias. (13, 16, 21, 29)

2) Calibración de instrumentos:

La calibración de la instrumentación constituye sólo una parte de las involucradas dentro de un programa de calibración a establecer en un planta farmacéutica. Este programa debe estar soportado por los departamentos de la planta, y dirigido por quienes son responsables también de la calificación y validación de procesos, áreas, sistemas, y por el usuario que debe mantenerlo en condiciones propias de operación. Antes de iniciar un programa es necesario realizar un levantamiento indicando su localización, rango de uso y tipo de servicio que monitorean, con esto se tendrá una idea clara de las variables metrológicas a verificar y es aquí donde se puede determinar el alcance del sistema y límites de operación.

Normalmente existen parámetros metrológicos que tienen una primordial importancia en la fabricación de formas farmacéuticas, estas son: Masa, Temperatura, Humedad relativa, Dureza, Volumen, Velocidad de flujo, Presión, Conductividad, entre otras.

<< Acciones generales para la implementación del programa de calibración. >>

Es recomendable llevar a cabo un programa que considere los puntos que se mencionan a continuación:

- Alcance del programa de calibración.
- Responsabilidades dentro de la planta.

- Consulta de información sobre normas relacionadas con calibración.
- Selección de instrumentación crítica.
- Adquisición de patrones que satisfagan nuestras necesidades.
- Elaboración de procedimientos y registros de calibración.
- Establecimiento de frecuencias de calibración.
- Capacitación del personal.
- Elaboración de etiquetas de identificación de garantía de calibración.
- Asesorías técnicas y actualización.
- Seguimiento del programa de calibración.

Sin duda, el programa de calibración ayudará en forma significativa a la mejora, control y validación de nuestros procesos y productos; y es un punto básico que debemos tener en cuenta, ya que forma parte de las Buenas Prácticas de Manufactura que nos rigen actualmente, los instrumentos podrán ser removidos, sin generar riesgos de contaminación, pudiendo ser aislados del proceso por empaques ó diafragmas sanitarios. Si exige contacto deberá ser fácilmente limpiable por el mismo fluido, ejemplo: medidores de flujo en un sistema de recirculación de agua.

<< Calibración de la instrumentación. >>

Esta etapa la podemos dividir en:

- a) Selección de la instrumentación. Para la selección

de los equipos e instrumentos que es indispensable incluir dentro del programa de calibración debe estimarse antes que nada su importancia e impacto en la calidad final del producto y en función de esto será posible desarrollar procedimientos de calibración, adquisición de patrones de características adecuadas y desarrollo de nuestro programa integral de calibración.

b) Errores de los instrumentos. Un instrumento representativo se considera que está bien calibrado cuando en todos los puntos de su cambio de medida, la diferencia entre el valor real de la variable y el valor indicado, ó registrado ó transmitido, está comprendida entre los límites determinados por la precisión del instrumento.

c) Patrones de calibración. Para la calibración correcta de los instrumentos de medición, será indispensable contar con equipos de mayor exactitud, con los que sea posible comparar nuestros equipos de trabajo.

Un patrón deberá ser de una exactitud de al menos 4 veces más que nuestro instrumento. Una característica fundamental en la adquisición de un patrón, es el hecho de la obtención de un certificado de calibración, referido ó trazado a un laboratorio primario ó a instituciones reconocidas en forma nacional ó internacional.

Dentro de la industria farmacéutica existen patrones de diferentes tipos, los más comunes son para la calibración de temperatura, presión, longitud y masa.

Para temperatura son empleados como patrones:

- Termómetros de líquido en vidrio.
- Termómetros de resistencia de platino.
- Termopares.
- Termistores.

Para presión son empleados:

- Manómetros Bourdon patrones.
- Básculas de pesos muertos.
- Columnas de líquido.

Para longitud son empleados:

- Bloques patrón.
- Verniers y micrómetros.

Para masa son empleados:

- Balanza de alta exactitud.
- Marcos de pesas y taras.

(1, 2, 3, 7, 9, 12, 13, 20, 23, 24)

3) Calificación operacional:

El operador es el componente más importante en un proceso. Por ello la calificación del operador mediante entrenamiento y experiencia es absolutamente esencial para el éxito del Programa de Validación en su totalidad. (1, 2, 3, 7, 24)

Un operador no entrenado puede invalidar el trabajo

hecho en calificar los otros componentes del proceso. El operador calificado está entrenado en todos los aspectos de su trabajo, técnica, supervisión, productividad, GMP'S.

- a) El personal que tenga a su cargo el control, la producción y el envasado así como la distribución de productos farmoquímicos deberá portar ropa adecuada y limpia para proteger los medicamentos de contaminantes.

Contar con el equipo de protección necesario dependiendo de las instalaciones y del proceso.

- b) El personal deberá encontrarse sano y con buenos hábitos sanitarios.

- c) Todo el personal deberá someterse a un examen médico periódico, cuando se encuentren lesionados ó con alguna lesión que afecte la calidad y seguridad del producto, se les retirará de las áreas de producción.

Es importante, en un programa de entrenamiento, resaltar la necesidad de no hacer cambios en un proceso validado, sin considerar las consecuencias del cambio y, por consiguiente, la necesidad de revalidar el proceso si el cambio es importante.

(1,24)

4) Calificación de materias primas y material de empaque.

La calificación de materiales implica el establecimiento de las especificaciones para todos los parámetros críticos de

esos materiales.

Estas especificaciones deberán establecerse a la luz de su función en el producto y del uso final del mismo, frecuentemente los materiales tendrán especificaciones, ya sea de farmacopea ó internos de la compañía. (4, 6, 7, 13, 16, 20)

5) Calificación del equipo:

La calificación del equipo comienza con el diseño ó proceso de selección, seguido de la instalación y comprobación de que el equipo funciona como se desea. La calificación del equipo requiere también el desarrollo de procedimientos escritos que describan el correcto uso del equipo, la validación de los procedimientos de limpieza, desinfección y esterilización del mismo y el entrenamiento del personal que usa ó supervisa el uso del equipo.

Un punto importante es que en lugar del manejo de cada equipo hay que tener capacidad para interpretar los reportes de validación de estos en un mínimo de textos y el cual posteriormente se va a archivos por el personal responsable de la validación.

En lo más posible nos dirigiremos al archivo del equipo, que está establecido por el Departamento de Ingeniería, la comprensión del uso de este archivo de reportes influye favorablemente en el factor validación. (3, 6, 7, 10, 13, 19, 20, 25, 28)

En general, el archivo consta de la siguiente información relativa al equipo: especificaciones de fabricación, dimensiones, accesorios, características

generales de funcionamiento, calibración de sistemas de medición, procedimientos de operación. (16)

6) Calificación de la instalación:

La calificación de una instalación incluye cuatro fases: diseño, construcción, verificación y mantenimiento.

En la fase de diseño debe considerarse la finalidad de la instalación, los productos a fabricar, las normas GMP'S y los requerimientos de productividad, así como el costo.

La fase de construcción requiere una supervisión cuidadosa para asegurar que todas las especificaciones están siendo cumplidas.

El proceso de verificar que las instalaciones construidas cumplen con todos los requerimientos establecidos, comienza con la construcción y termina con la instalación y calificación del equipo. La fase de verificación debe estar documentada y las especificaciones de diseño y los planos actualizados. La última fase de calificación de una instalación consiste en el establecimiento de procedimientos de mantenimiento continuo, limpieza, desinfección y control ambiental, (4, 16)

Las normas de Buenas Prácticas de Manufactura ponen de manifiesto la necesidad de poseer instalaciones con el diseño adecuado, provistas de las características necesarias para la fabricación de medicamentos. Esto incluye no sólo áreas ó equipos destinados a operaciones críticas, sino a la planta en general y a cada equipo en particular, incluyendo los sistemas adyacentes de abasto (agua, aire, etc.). Así como

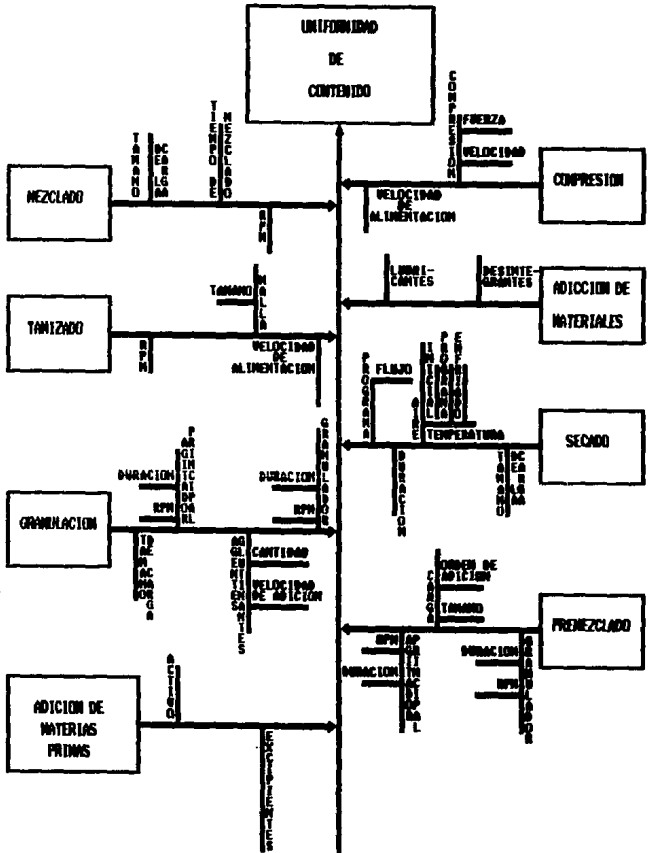
la ubicación historial, condiciones de temperatura y de humedad ambiental (registros), espacio, aislamiento, flujo de materiales y de personal control microbiológico. (1, 7, 9, 21, 23, 28)

7) Calificación de las etapas de fabricación:

Para cada tipo de especialidad farmacéutica hay varias fases en el proceso de fabricación que necesitan ser calificadas para validar el proceso completo.

A continuación se anexa un diagrama que ilustra las variables a controlar durante el proceso de manufactura de las tabletas. (4, 20, 21)

FIGURA NUMERO 2. Diagrama, causa y efecto de un producto granulado



d. ANALISIS ESTADISTICO.

El elemento clave de la validación es la gráfica de control.

Las dos gráficas de control del valor más utilizadas son:

1) Gráficas de control del valor medio:

Es una representación gráfica de los datos analíticos para una sola prueba en orden secuencial.

La gráfica de valor medio es una gráfica rectangular que representa los límites superiores e inferiores.

El valor gráfico puede resultar el de un medio individual, ó puede ser la representación de los valores medios obtenidos de varias mediciones individuales.

Esta gráfica utilizada en la validación, puede ayudar al analista a la rápida detección de cualquier problema en el proceso. Las gráficas demuestran el control adecuado para asegurar la calidad del producto, mediante la revisión de los datos durante un periodo de tiempo.

Utilizando apropiadamente estas gráficas pueden servir para:

- a) La detección temprana de problemas del proceso.
- b) Documentación periódica necesaria para confirmar la estabilidad del proceso.

<< Usos de la gráfica de control del valor medio. >>

La gráfica del valor medio puede ser empleada para un gran rango de parámetros relacionados con los productos no estériles como el caso de:

- a) Dureza,

- b) Disolución,
- c) Densidad,
- d) pH,
- e) Peso,
- f) Tamaño de partícula,
- g) Contenido de humedad,
- h) Volumen de llenado,
- i) Friabilidad, etc.

2) Gráfica de control de rango (R):

La gráfica de control de rango (R), posee información concerniente a la variabilidad ó al rango de valores dentro de un lote individual. En contraste con la variación de lote a lote representado en la gráfica de valor medio.

3) Interpretación de las gráficas de control:

Cuando se emplean las gráficas de control para análisis de los procesos, los tipos de límites frecuentemente usados son:

Límites de control $\bar{X} + / - A_2R$

Límites de alerta $\bar{X} + / - 2/3 A_2R$

Cuando el proceso excede los límites de control, acciones correctivas son necesarias.

Cuando el proceso solamente excede de los límites de alerta, el usuario está conciente de que el proceso puede estar funcionando incorrectamente.

Algunos indicadores de que el proceso no ha estado bajo control son:

- a) Dos ó más pruebas consecutivas en las gráficas

de \bar{X} y R fuera de los límites de control.

b) Ocho ó más puntos consecutivos en las gráficas de \bar{X} ó R caigan en el mismo lado de la línea central aunque ninguno de los puntos exceda los límites de control.

c) Cuando el valor medio de un lote exceda su límite de control, pero su rango correspondiente no exceda su límite, esto sugiere que el proceso puede operarse en un nuevo valor medio. (4, 16, 18)

4) Análisis de varianza:

El análisis de varianza se puede usar para efectuar comparaciones entre las características de calidad de los diferentes lotes. (27)

7. ORGANIZACION.

La composición del equipo de validación dependerá de las variables del proceso a estudiar, y de la formación técnica del personal.

Normalmente están involucrados en el programa de la validación de la planta las siguientes áreas:

- 1) Control de calidad.
 - a) Análisis químico,
 - b) Análisis microbiológico, y
 - c) Garantía de calidad.
- 2) Producción.
- 3) Ingeniería.

4) Desarrollo del producto.

Otras funciones que frecuentemente están involucradas son:

- 1) Entrenamiento: para la calificación del personal.
- 2) Estadística: para el diseño experimental y evolución de datos.
- 3) Seguridad.
- 4) Compras: para calificación de proveedores.
- 5) Normas legales.

Ya que la validación del proceso es una operación de toda la planta, el programa es, en última instancia, la responsabilidad del Gerente de planta. Usualmente nombrará un coordinador de validación para dirigir el equipo, ó, si la planta es pequeña, él mismo se hará cargo de ésta tarea. (4, 16, 20, 28)

8. POLITICAS.

1) Todo plan de validación debe estar constituido por tres fases dependientes entre sí:

**CALIBRACION
CALIFICACION
VALIDACION**

2) Antes del inicio de la calificación debe estar concluida la fase de calibración.

3) Antes del inicio de la validación debe estar concluida la fase de calificación.

4) Los criterios de aceptación deben ser establecidos

antes del inicio del proceso de validación.

9. BASES DE LA VALIDACION.

1) Las bases de una validación son las especificaciones, procedimientos de operación, resultados de las pruebas, así como la calificación de las áreas, instalación, maquinaria ó equipo y sistemas de apoyo involucrados.

2) En el plan de validación deben tomarse en cuenta las variables del proceso y controles del mismo, identificados como críticos.

NOTA: Se considera variable crítica a aquella que influye directamente en la calidad del producto y por lo tanto pone en riesgo a la persona a quien sea administrado.

3) En caso de repetir, ó bien, de interrumpir la validación de un proceso debe elaborarse un nuevo plan de validación.

4) Los resultados y conclusiones de la validación deben ser recopilados y archivados por el Departamento de Validación.

5) La calibración del equipo debe simular las condiciones reales de producción, incluyendo aquella denominada situación más desfavorable.

6) La calificación de la instalación debe incluir una revisión de los procedimientos de mantenimiento correspondientes, y los procedimientos de calibración para cada instrumento de medición del equipo. (20)

10. DISTRIBUCION DE LA DOCUMENTACION.

1) El paquete de documentos del Plan de Validación es emitido y archivado por el Departamento de Validación.

2) El protocolo de validación debe ser entregado al responsable del Área donde se realice el proceso de validación.

3) Al terminar el proceso de validación, el original de la documentación del plan de validación debe ser recopilado por el coordinador. (13,20)

11. PREPARACION DE UN PLAN DE VALIDACION.

1) Documentación.

- a) El Departamento de Validación es el responsable de la emisión del Plan de Validación en coordinación con el Comité de Validación y es en ese momento cuando se designa a los responsables.
- b) El Plan de Validación debe ser aprobado por el Comité de Validación.
- c) El Plan de Validación debe contener los criterios de aceptación y detalles de los procedimientos de prueba así como las especificaciones ó estándares que deben emplearse. Además deben indicarse los equipos y procedimientos de operación que se usen.

B. LAXANTES

1. DEFINICION.

Los laxantes y purgantes se utilizan en el tratamiento de estreñimiento. Un laxante intenta recuperar el ritmo intestinal normal; un purgante provoca la evacuación rápida del contenido intestinal.

El efecto del laxante es la excreción de una masa fecal blanda, pero con forma, mientras que el efecto catártico implica una evacuación más fluida. (8, 17)

2. MODULACION FARMACOLOGICA DE LA MOTILIDAD.

Hay dos tipos de movimientos anormales del tubo digestivo que pueden modificarse con drogas:

a. PROPULSION RAPIDA, (DIARREA).

La diarrea es la evacuación frecuente de las heces acuosas no formadas, sus causas son muchas, desde graves enfermedades orgánicas, hasta la simple inquietud mental.

Todos los casos de diarrea persistente deben investigarse a fondo y tratarse en forma específica lo antes posible. Es necesario prestar particular atención a la necesidad de sustituir líquido ó electrolitos, especialmente con niños pequeños ó en personas de edad avanzada.

b. PROPULSION RETRAZADA, (ESTREÑIMIENTO).

La propulsión retrazada provoca estreñimiento, definido

como la eliminación poco frecuente de heces.

La constipación es más frecuente entre la gente de edad avanzada, en parte debido a la actividad restringida y a factores dietéticos, ó porque no beben agua en cantidad suficiente, así como en personas con malos hábitos alimenticios y a la falta de motilidad inducida por algunos medicamentos. (8,17)

3. CLASIFICACION.

Los laxantes se han clasificado de la siguiente forma:

a. LAXANTES DE VOLUMEN.

Actúan aumentando de volumen en el interior de intestino cuando se hidratan; esto requiere ingerirlos en estado "seco", bebiendo luego 1 ó 2 vasos de agua, generalmente en ayunas. Ejemplo: preparados de fibra vegetal. (17)

b. LAXANTES OSMOTICOS.

Son sales no absorbibles, generalmente Sulfato de Magnesio, que atraen agua al intestino por su poder osmótico, aumentando así el contenido en agua y, por lo tanto, el volumen de heces. Ejemplo: lactulosa. (17)

c. LAXANTES EMOLIENTES, (O POR CONTACTO).

Aceleran la actividad intestinal en forma indirecta por estimulación de la mucosa; ó de manera directa al estimular el plexo nervioso intramural. Ejemplo: el grupo de antraquinonas (sen, ruibarbo, áloe). Productos químicos,

oxifenistatina. (8,17)

4. MECANISMO DE ACCION.

En el pasado se consideraba que los laxantes por contacto estimulaban el peristaltismo por irritación de la mucosa o por estímulos más selectivos de los nervios en la mucosa del plexo nervioso intramural, ó sobre el músculo liso intestinal mismo. Como alternativa se ha sugerido que el efecto primario de estos fármacos puede ser inhibición del tono intestinal y la actividad de segmentación que brindan resistencia a la actividad propulsora normal. Otro posible mecanismo del efecto purgante de los agentes por contacto es la inhibición de la absorción en electrolitos y agua del interior del intestino (y posiblemente aumento de los movimientos de electrolitos y agua hacia el interior).

No se ha comprobado la aportación relativa de cada uno de estos mecanismos al efecto purgante de los agentes por contacto invivo. Sin embargo se ha advertido que la mayor parte modifican el transporte de electrolitos en segmentos de intestino in vitro ó in situ. Se ha comprobado un efecto sobre la actitud motora en cuanto a los derivados de difenilmetano administrados por vía rectal o aplicados directamente a la mucosa del colon. (8,17)

5. USOS CLINICOS.

El laxante de contacto estudiado en el presente trabajo está indicado como tratamiento del estreñimiento agudo ó crónico, en pacientes de todas las edades, inclusive lactantes.

Puede ser empleado por tiempo prolongado en estreñimiento crónico ó en estreñimiento producido por cambios en la dieta ó modificaciones en el régimen de vida.

Como laxante en el manejo pre ó postoperatorio, embarazo, postparto, en geriatría y en aquellos pacientes que van a ser sometidos a estudios radiológicos que requieren eliminación de sombras por materia fecal.

En cirugía proctológica y en todos aquellos pacientes en que es necesario disminuir el esfuerzo de defecación, como infarto del miocardio, insuficiencia cardiaca ó respiratoria, hernias ó hipertensión arterial. En niños durante la constipación de la lactancia, cambios en la dieta y en el tratamiento coadyuvante antiparasitario.

C. DEFINICIONES.

CALIFICACION/CUALIFICACION.

Consiste en la ejecución de pruebas que determinen si un componente de un proceso de manufactura posee los atributos requeridos para obtener un producto con calidad especificada; evaluar las calidades ó características de todo aquello que puede afectar la calidad de conformancia del producto. (9, 23).

CALIFICACION DE OPERACION.

Son aquellas pruebas que nos proporcionan la confianza de que el proceso es efectivo y reproducible. (4)

PROCEDIMIENTO.

Es una directriz, usualmente especificando como se aseguran las actividades que van a ser realizadas. (4, 9)

PARAMETROS DEL PROCESO.

Aquellas variables de la operación de procesos a los que se les pueden asignar valores que van a ser usados como niveles de control ó límites de operación. (9)

PROGRAMA DE VALIDACION DE PROCESOS.

Es una colección de actividades relacionadas específicamente con el proceso que va a ser validado. (9, 16)

PROTOCOLO DE VALIDACION.

Es un plan experimental concurrente ó retrospectivo que cuando es efectuado, intenta producir una evidencia documentada de que el sistema ha sido validado.

En él se describen los requerimientos particulares para instalaciones, servicios, documentación y personal, entre otros. Cada protocolo también provee un excelente índice de información y una herramienta conveniente para entender cómo se realizó la operación. (4, 9, 16)

CICLO DE VIDA DEL PROCESO.

Enmarcar el proceso desde la etapa temprana hasta su uso

comercial y cuando el proceso se descontinúa. (9)

PROCESO DE VALIDACION.

Establecimiento de la evidencia documentada de que el proceso cumple con los propósitos para los que fue hecho. (9)

ASEGURAMIENTO DE CALIDAD.

Las actividades de proveer todo lo concerniente para establecer la evidencia de que la función de calidad va a tener el perfil deseado. (9, 16)

CAMBIOS DE CONTROL DE LA VALIDACION.

Es un sistema formal de monitoreo, con el cual se califican apropiadamente las disciplinas con propósitos de análisis ó en cambios que puedan afectar el estado de validación y causar acciones correctivas que se van a tomar para asegurar que el sistema fue validado bajo un estado de control. (4, 9)

REPORTE DE VALIDACION.

Es un reporte científico de los resultados derivados de la ejecución del protocolo de validación. (9, 16)

CALIDAD DE CONFORMANCIA.

Grado de consecución de la calidad diseñada, durante la fabricación rutinaria del producto; entendiéndose por CALIDAD DE DISEÑO ó DESARROLLO el grado en que se han definido las características de calidad de un producto y en que se conocen los factores esenciales que lo afectan y lo controlan. (16)

CALIBRACION.

Es la demostración de que un aparato produce resultados dentro de límites especificados, comparado con estándares de referencia. (4, 9, 16, 23)

Otra definición es: Calibración consiste en la comparación de un estándar ó instrumento de exactitud conocida con uno de menor exactitud para confirmar, determinar ó eliminar, mediante un ajuste, cualquier variación en la exactitud del instrumento que está siendo comparado. (3, 4, 12, 14)

CALIFICACION DE OPERACION.

Son aquellas pruebas que nos proporcionan la confianza de que el proceso es efectivo y reproducible. (9)

SITUACION MAS DESFAVORABLE.

Un conjunto de condiciones y circunstancias cercanos a los límites de proceso inferior y superior, incluyendo aquello dentro de los procedimientos estándar de operación, que poseen una gran oportunidad de falla de producto, cuando se comparan a las situaciones ideales. Tales condiciones no inducen necesariamente una falla de proceso ó de producto. (4, 16)

CALIFICACION DE LA INSTALACION.

Es una verificación documentada de que la instalación se apega, en todos los aspectos, a los manuales del diseño y a las recomendaciones de los fabricantes. (4, 9, 16, 22, 28)

CAPITULO III

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La Industria Farmacéutica continúa siendo un sector vital del ciclo de asistencia a la salud y es el conductor principal de la investigación y elaboración de productos que mantienen y reconstituyen la vida. <15>

El bienestar y la calidad de la vida actuales dependen en gran medida de la capacidad para producir fármacos indispensables que satisfagan las necesidades del país y para responder a las nuevas enfermedades que aparecen permanentemente en el ámbito de la patología humana.

La estrecha relación de esta industria con los niveles de salud de una población le ha exigido una rigurosa inspección. A la responsabilidad propia de toda industria como satisfactor de bienes necesarios se añade su responsabilidad social ante expectativas humanas de alivio y prevención de enfermedades, lo cual sobrepasa en mucho las exigencias de calidad en otras empresas cuyos productos solo tienen un valor económico. <11>

Por las características de este ramo se enfatiza que no puede haber productos de diferentes calidades, todos deben de pasar por un estricto control durante todo el proceso de producción con la finalidad de garantizar la seguridad y eficacia de los medicamentos elaborados. <15>

En la actualidad ninguna empresa podrá ser competitiva con

productos que no puedan ser vendidos por no tener la calidad adecuada y sean rechazados frecuentemente, lo cual produce salidas inproductivas a la empresa que los ofreció.

La calidad total como rige en la Industria Farmacéutica es un esfuerzo organizado dentro de los establecimientos con miras a diseñar, producir y mantener la calidad especificada en cada unidad distribuida satisfaciendo todos los requisitos legales y las normas adicionales que la gerencia de una firma puede aceptar. (26)

De ahí la necesidad de que las empresas realicen la Validación de Procesos, lo cual es un paso crítico en la seguridad de medicamentos tanto estériles como no estériles.

Como parte del programa de actualización realizado hoy en día en la Industria Farmacéutica el presente trabajo es parte de una serie de estudios sobre validación que se está llevando a cabo en el laboratorio donde se desarrolló este trabajo, para asegurar que todas y cada una de las operaciones empleadas en la fabricación de las tabletas van a proporcionar un producto con la calidad deseada.

CAPITULO IV

OBJETIVOS

A. OBJETIVO GENERAL.

Detectar y evaluar las variables críticas que afectan a cada fase del Proceso de Manufactura de las Tabletas Laxantes evaluando el comportamiento de los mismos mediante análisis físicos, químicos y microbiológicos, dando por consecuencia un proceso validado.

B. OBJETIVOS ESPECIFICOS.

Demostrar que el Proceso de Manufactura de las Tabletas Laxantes se realiza de tal manera que el producto obtenido reúna todas las especificaciones y atributos de calidad con las que fue diseñado.

Identificar, medir evaluar y documentar la serie de pasos críticos en el desarrollo del Proceso de Manufactura con la finalidad de garantizar un producto final consistente y reproducible.

CAPITULO V

HIPOTESIS

La validación es el método científico que proporciona la evidencia documental para demostrar la confiabilidad, reproducibilidad y efectividad de cualquier operación o proceso.

Al controlar cada una de las variables que afectan el Proceso de Manufactura de las Tabletas Laxantes se obtendrá un producto que reúna las especificaciones y atributos de calidad con que fué diseñado.

CAPITULO VI

MATERIAL Y METODO

A. EQUIPO E INSTRUMENTOS.

AREA	EQUIPO	INSTRUMENTOS
1. ALMACEN		-Balanza Sauter Mod. M67. -Báscula Toledo Mod. 2181 FR. -Balanza automática August-Sauter Mod. 2081.
2. PRODUCCION	-Secador Aeromatic AG Mod. TS (3100). -Granulado Oscilante Stokes Mod. 43-C. -Mezclador TK Fielder Mod. FRAME D 1801. -Muestreador de acero inoxidable.	-Báscula Toledo Mod. 2081. -Báscula A. Vandoni Mod 4530. -Termómetro.
3. TABLETEADO	-Tableteadora Num. 1 PACER Mod. 900 555-1. -Durómetro Stokes. -Vernier.	
4. CONTROL FISICO	-Desintegrador Elecca Mod. DSE-30 -Fragilizador Elecca Mod. FE-30. Tamizador Rotap Tyler Industrial Products Mod. B. -Mallas para el tamizador núm. 10, 30, 40, 50, 60, 80, 100, y 120.	
5. CONTROL DE CALIDAD	-Espectrofotómetro Beckman Mod. 25. -Karl Fisher Mod. KFM. -Microscopio. -Disolutor de paletas	-Balanza Sartorius S/M.

AREA	MATERIAL
CONTROL DE CALIDAD	<ul style="list-style-type: none"> -Probetas de 25 ml, 1 litro. -Embudo de vidrio. -Soporte universal. -Pipetas volumétricas de 4, 10 ml. -Celdas para espectrofotómetro de 1 cm. -Vasos de precipitados de 100 ml. -Matraces aforados de 10, 50, 100, 250 ml. -Vasos para el disolutor. -Paletas del disolutor.
6. EQUIPO DE SEGURIDAD	<ul style="list-style-type: none"> -Cofia. -Cubrebocas. -Bata. -Guantes.

**CRONOGRAMA DE CALIFICACION DEL EQUIPO
DEL AREA DE PRODUCCION.**

EQUIPO	CALIBRACION	LUGAR DE CALIBRACION.
Balanza Sauter Capacidad: 30 Kgs	Cada 3 meses	Depto. de validación (laboratorio)
Balanza automática A. Capacidad: 30 Kgs.	Cada 3 meses	Depto. de validación (laboratorio)
Balanza Mettler Capacidad 160 grs.	Cada 3 meses	Depto. de validación (laboratorio)
Báscula toledo Capacidad 100 grs.	Cada 3 meses	Depto. de validación (laboratorio)
Balanza A. Vandoni	Cada 3 meses	Depto. de validación (laboratorio)
Balanza Sartorius	Cada 3 meses	Depto. de validación (laboratorio)
Marco de pesas Ohaus.	Cada 3 meses	Depto. de validación (laboratorio)
Espectrofotómetro Beckman Mod. 25	Cada 3 meses	Depto. de validación (laboratorio)
Desintegrador Elecsa Mod. DSL 30	Cada 3 meses	Depto. de validación (laboratorio)
Fragilizador Elecsa Mod. FE 30	Cada 3 meses	Depto. de validación (laboratorio)

EQUIPO	CALIBRACION	LUGAR DE CALIBRACION.
Secador de lecho Fluidizado. Aeromatic AG Mod. TS(3100).	Cada 6 meses	Depto. de validación (laboratorio)
Tableteadora Pacer Num 1. Pacer Mod.900 555-1	Cada 6 meses	Depto. de validación (laboratorio)
Mezcladora T.K. Fielder. Mod. FRAME D 1801	Cada 6 meses	Depto. de validación (laboratorio)
Granulador oscilante Stokes Mod. 43-C	Cada 6 meses	Depto. de validación (laboratorio)
Disolutor de paletas	Cada 3 meses	Depto. de validación (laboratorio)
Estroboscopio	Cada año	Centro Nacional de Metrología

B. ESPECIFICACIONES DE LA TABLETA.

1. GRANULADO.

Aspecto : Granulado blanco, libre de partículas extrañas.

Humedad : 4-6 % (Método de Karl Fisher)

2. PRODUCTO TERMINADO.

Apariencia:	Tableta blanca.
Friabilidad:	No mayor al 1%.
Disolución:	No menos de 80% en agua a 37°.
Desintegración:	Máximo 30 min.
Espesor :	2.6 - 2.8 mm.
Díametro:	6.0 mm.
Dureza:	4.0 - 7.0 kg.
Variación de peso:	100 mg \pm 10.
Valoración:	90-110% de principio activo/tableta. (4.5-5.5 mg/tableta)
Uniformidad de Contenido:	85-115 % de Principio activo/tableta (4.25-5.75 mg/tableta)
Análisis microbiológico:	Cuenta-Viable bacteriana : Máximo 100 ufc/ml o gramo de muestra E. Coli.....Ausente. Salmonella.....Ausente.

C. DESCRIPCION.

● **PRODUCTO:** *Tabletas laxantes, sin recubrimiento entérico.*

● **CONCENTRACION:**

Principio activo: 5 mg/tableta.

Tamaño de lote: 1, 200, 000 tabletas.

D. FORMULA.

INGREDIENTES	MGS/TABLETA
Principio activo	5 %
Lactosa	51 %
Almidón de maíz	36 %
Avicel pH 101	4 %
Grenetina	2 %
Talco	1 %
Estearato de magnesio	1 %

E. PROCEDIMIENTO DE MANUFACTURA.

1. DESCRIPCION.

Número _____ Lote _____ Clave _____

*Producto: **Tabletas Laxantes.***

*Cantidad teórica: **1,200,000***

Cantidad real:

Fecha de fabricación:

AREA EQUIPO-PERSONAL.

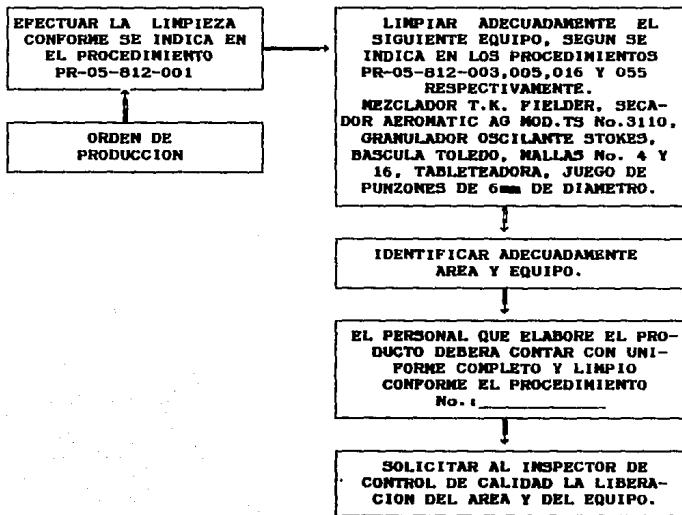
a. Comprobar la correcta identificación del área y equipo.

b. Verificar la aprobación de la limpieza del personal, uniforme apropiado y equipo de seguridad.

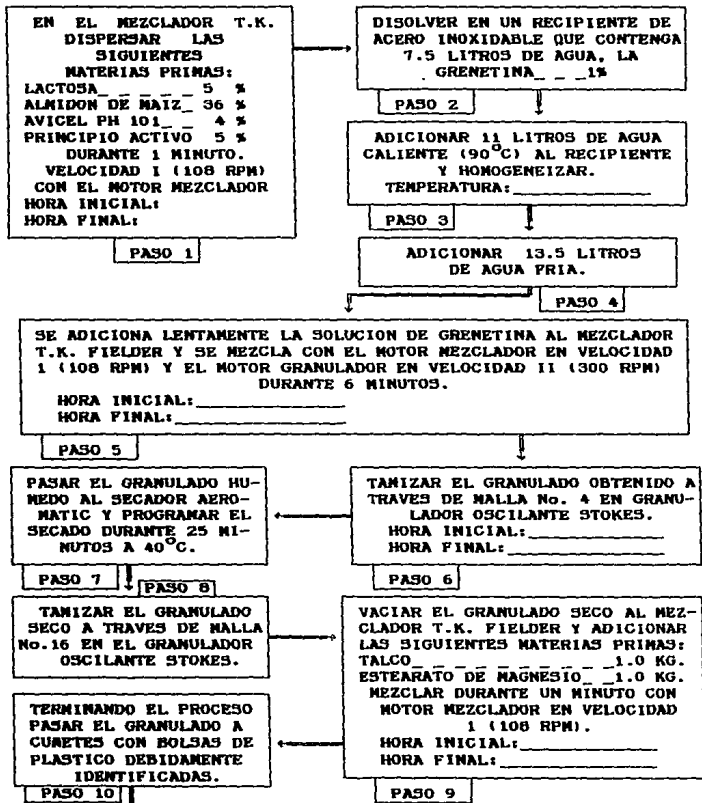
c. Supervisar el peso adecuado de los ingredientes involucrados en la producción.

2. DIAGRAMA DE FLUJO DEL PROCEDIMIENTO DE MANUFACTURA

a. DOCUMENTACION ESCRITA DE AREA EQUIPO-PERSONAL.



b. PROCEDIMIENTO DE MANUFACTURA.



↓
↓
↓

SOLICITAR AL INSPECTOR
DE CONTROL DE CALIDAD
LA TOMA DE MUESTRAS.

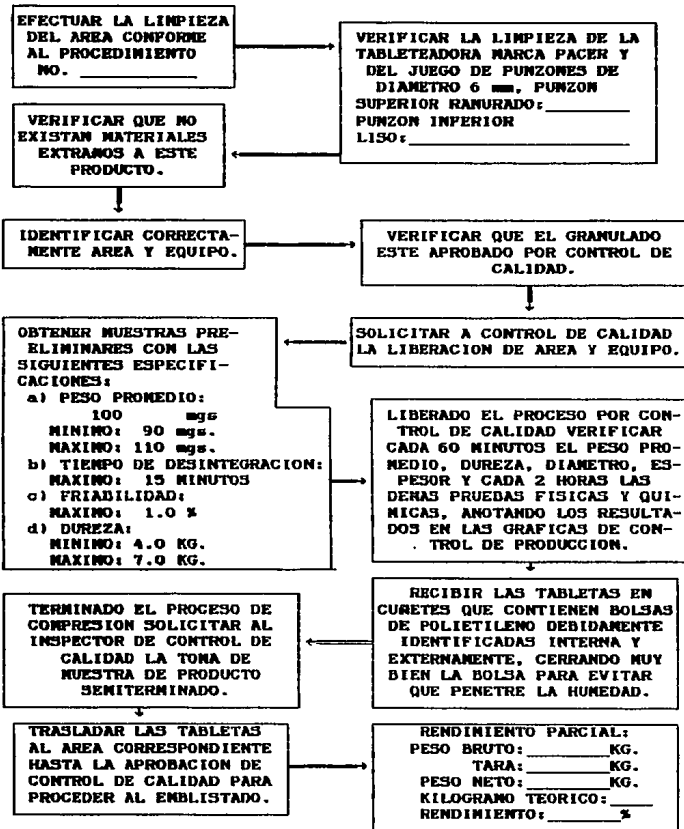
PASO 11

→

RENDIMIENTO PARCIAL:
PESO TEORICO DEL
GRANULADO: _____ KG.
PESO NETO DEL
GRANULADO: _____ KG.
PESO BRUTO: _____ KG.
RENDIMIENTO: _____ %

PASO 12

c. PROCEDIMIENTO DE COMPRESION.



F. PARTE EXPERIMENTAL.

1. METODOLOGIA.

PRUEBA	ETAPA	ESPECIFICACION	METODO UTILIZADO
1) ASPECTO	Mezcla lubricada paso 9	Granulado blanco fácilmente deslizante.	Visual
2) OBSERVACION MICROSCOPICA	Mezcla lubricada paso 9	Granulado blanco libre de partículas extrañas.	Observación microscópica.
3) DENSIDAD		_____	
a) Aparente	Mezcla lubricada paso 9	_____	Se toman 6 muestras de 25 grs. c/u. Se observa el volumen ocupado por el granulado en la probeta.
b) Compactada	Mezcla lubricada paso 9	_____	A la probeta que contiene el granulado, se golpetea 100 veces dejando caer la probeta desde una altura de 3 cms. Leer el volumen.
c) Real	Mezcla lubricada paso 9	0.1145 - 0.1532 grs/ml	Para determinar se realiza el cálculo correspondiente: $\text{Densidad real} = \frac{\text{Densidad compactada} - \text{Densidad aparente}}{\text{Densidad compactada}}$

PRUEBA	ETAPA	ESPECIFICACION	METODO UTILIZADO
4) TAMAÑO DE PARTICULA	Mezcla lubricada paso 9	Malla 30 medida 0.59 mm	Se toma 1 muestra de 50 grs. de granulado. Se colocan en forma ascendente las siguientes mallas: Base, 30, 20, 18, 16, 14, 12, 10, 8. Se somete a agitación en el rotap durante 20 min.
5) ANGULO DE REPOSO	Mezcla lubricada paso 9	_____	Método estático. Se toman 6 muestras de 25 grs. c/u.
6) VELOCIDAD DE FLUJO	Mezcla lubricada paso 9	_____	Método estático. Se determina simultáneamente con el ángulo de reposo.
7) HUMEDAD	Mezcla lubricada paso 9	4 - 6 %	Método de Karl Fischer. Se toman 6 muestras de 250 mgs. c/u
8) UNIFORMIDAD DE MEZCLADO	Mezcla inicial paso 5	4.5 - 5.5 mg. P. activo/100 mg polvo.	Se toman 6 muestras de 10 mgs. de equivalente de Principio activo.
9) ANALISIS MICROBIOLOGICO	Mezcla lubricada paso 9	Cuenta total menos de 100 UFC/gr E. coli ausente Salmonella ausente	Método interno de laboratorio
10) APARIENCIA		Tableta blanca	Visual

PRUEBA	ETAPA	ESPECIFICACION	METODO UTILIZADO
11) FRIABILIDAD	Compresión	No mayor del 1 %	Se toman 7 muestras de 6 grs. c/u, se determina la friabilidad a 25 rpm. durante 4 minutos. % de Polvo de desgaste = $\frac{C \times 100}{A}$
12) DISOLUCION	Compresión	No menos del 80 % en agua a 37 °C	Se coloca 1 tableta en cada vaso del disolutor y se sumerge en el medio de HCl 0.1 N a 37°C, muestreando a los 15 y 30 min.
13) DESINTEGRACION	Compresión	Máximo 30'	Se colocan 6 tabletas en la canastilla del desintegrador con sus discos correspondientes siendo el medio de desintegración agua a 37 °C.
14) ESPESOR	Compresión	2.6 - 2.8 mm	Se mide el espesor individual de 10 tabletas cada hora y se registra su promedio en la gráfica de control de espesor.
15) DIAMETRO	Compresión	6 mm.	Se mide el diámetro individual de 10 tabletas cada hora y se grafica su promedio en la carta correspondiente.
16) DUREZA	Compresión	4.0 - 7.0 Kg.	Se toma la dureza individual de 10 tabletas c/hr y se grafica su promedio en la carta de control corresp.

PRUEBA	ETAPA	ESPECIFICACION	METODO UTILIZADO
17) VARIACION DE PESO	Compresión	100 mg \pm 10 100 % \pm 10	Se toma el peso individual de 20 tabletas (10 del lado derecho y 10 del lado izquierdo) cada hora. Se grafica su promedio en la gráfica de variación de peso.
18) VALORACION	Compresión	90 - 110 % (4.5-5.5 mg/tab)	Análisis del principio activo a 14 muestras de 10 mgs. de equivalente de Principio activo.
19) UNIFORMIDAD DE CONTENIDO	Compresión	Según requerimientos de la USP 85 - 115 % (4.25-5.75mg/tab)	Análisis en 10 tabletas de Principio activo individualmente.
20) ANALISIS MICROBIOLOGICO	Compresión	Cuenta viable total menos de 100 UFC/gr. E. coli ausente Salmonella ausente	Método interno de laboratorio.

2. DESCRIPCION DEL ANALISIS REOLOGICO.

a. ASPECTO. (Método: interno Chinoín).

Realizar un muestreo de granulado y visualmente asegurar la ausencia de impurezas así como su apariencia.

b. OBSERVACION MICROSCOPICA. (Método: interno Chinoín).

Para determinar la forma cristalina del granulado y para comprobar la ausencia de partículas extrañas ó impurezas se observa microscópicamente una pequeña cantidad del granulado.

c. DENSIDAD. (Método: interno Chinoín).

1) Aparente.

Se toman 6 muestras de 25 grs. cada una.

Se vierte cada una de las muestras en una probeta de 100 ml.
Se lee el volumen ocupado del granulado en la probeta.

2) Compactada.

La cantidad de granulado colocado en la probeta de la prueba anterior se emplea para realizar la densidad compactada, la cual consiste en realizar 100 golpes a la probeta dejándola caer desde una altura de 3 cm. Para posteriormente leer el volumen de la probeta ocupado por el granulado.

3) Real.

Para determinar el valor de la densidad real se realiza el siguiente cálculo:

$$\frac{\text{Densidad compactada} - \text{Densidad real}}{\text{Densidad compactada}}$$

d. TAMANO DE PARTICULA. (Método: FNEUM. 5a ed. pp.289-290)

Se toma una muestra de 50 grs. de granulado.

Se colocan en forma ascendente las siguientes mallas:

Base, 30, 20, 18, 16, 14, 12, 10, 8.

Se colocan las mallas sobre el rotap y se someten a agitación durante 20 minutos.

Pesar el granulado retenido en cada una de las mallas.

e. ANGULO DE REPOSO. (Método: interno Chinois).

Para determinar el ángulo de reposo del granulado en cada lote fabricado se toman 6 muestras de 25 grs. c/u.

La prueba consiste en dejar pasar el granulado a través de un embudo de vidrio el cual se va a encontrar a una altura de 8.5 cm. sobre el nivel de la superficie.

Una vez formado el montículo se mide su diámetro y altura.

f. VELOCIDAD DE FLUJO. (Método: interno Chinois).

La velocidad de flujo se realiza simultáneamente con la prueba del ángulo de reposo.

Empieando un cronómetro se toma el tiempo desde el momento en que comienza a caer el granulado del embudo y formar completamente el montículo.

g. HUMEDAD. (FNEUM. 5a ed. pp. 60-61)

Pesar 250 mgs. de granulado. El método utilizado es el de Karl Fischer, reportado en la F.N.E.U.M.

h. UNIFORMIDAD DE MEZCLADO. (Método: interno Chinois).

Para llevar a cabo esta prueba se utiliza un estándar de concentración 0.02 mgs/ml.

Para la uniformidad del mezclado se toman en cuenta los excipientes contenidos durante esta etapa, se pesan seis muestras de un equivalente 10 mgs. de granulado c/u.

Se realiza el mismo procedimiento que en valoración de principio activo.

3. PRODUCTO TERMINADO.

a. DESCRIPCION DEL ANALISIS FISICO.

1) ASPECTO. (Método: interno Chinoín).

Tableta blanca.

2) FRIABILIDAD. (Método: Colombo. Control of physical Properties in Pharmaceutical Forms. p. 161. 1976.)

Se toman 7 muestras de 6 grs. c/u, se determina la friabilidad a 25 rpm. durante 4 minutos. Esta prueba se realiza cada dos horas.

3) DESINTEGRACION. (Método: FNEUM. 5a ed. pp. 122-123)

Para realizar esta prueba se toman muestras de 6 tabletas cada 2 horas.

Se colocan las 6 tabletas de cada muestreo en la canastilla del desintegrador con sus discos correspondientes, siendo el medio de desintegración agua a 37 °C.

Observar el tiempo que tarda en desintegrarse la tableta.

4) ESPESOR. (Método: interno Chinoín).

Se realiza un muestreo de 10 tabletas cada hora durante todo el tableteado.

Se determina el espesor individualmente con el vernier. El promedio de los valores de espesor se reporta en las cartas de control correspondiente.

- 5) DUREZA. (Método: Colombo. Control of physical Properties in Pharmaceutical Forms. Appendix N.20 1976.)

Para determinar la dureza de las tabletas elaboradas en cada uno de los tres lotes se toman muestras de 10 tabletas cada hora durante el tableteado. Se les determina individualmente la dureza con el durómetro stokes, se manejan cartas de control individuales para cada lote elaborados con el promedio de las 10 tabletas muestreadas.

El promedio de los valores de dureza de las 10 tabletas se registra en la gráfica correspondiente.

- 6) VARIACION DE PESO. (Método: Juran Jon. Manual de control de calidad. 2a ed. Ed. Reverte, Buenos Aires. pp. 718-732, 873, 874, 890, 892)

Se determina tomando el peso individualmente de 20 tabletas por cada muestreo, el cual se realiza cada hora durante el tableteado. El promedio de los valores de peso de las 20 tabletas se reporta en la gráfica correspondiente.

b. DESCRIPCION DEL ANALISIS QUIMICO.

- 1) DISOLUCION. (Método: interno Chinoin).

Se coloca 1 tableta en cada vaso del disolutor y se mezcla durante 30' a 75 rpm. siendo el medio HCl 0.1 N a 37 °C. Se toman muestras a los 15 y 30', leer el espectrofotómetro en UV a 262 nm. La concentración del estándar y las muestras es de 5.5 mcg/ml. Método empleado de paletas.

- 2) VALORACION DE PRINCIPIO ACTIVO. (Método: interno Chinoin).

Para ejecutar la valoración en tabletas se utiliza un estándar de principio activo de concentración de 0.02 mgs/ml.

Para las muestras se saca el peso promedio de 20 tabletas tomadas cada hora, se trituran y se calcula la cantidad a pesar equivalente a 10 mgs. de granulado, se aforan a 100 ml. se filtra y se toma una alícuota de 10 ml del filtrado llevándose a 50 ml para obtener una concentración de 0.02 mgs/ml.

Se lee en el espectrofotómetro en UV a 262 nm.

Se calcula el % de principio activo.

3) UNIFORMIDAD DE CONTENIDO. (Método: interno Chinoin).

Se analiza al principio activo en 10 tabletas individualmente.

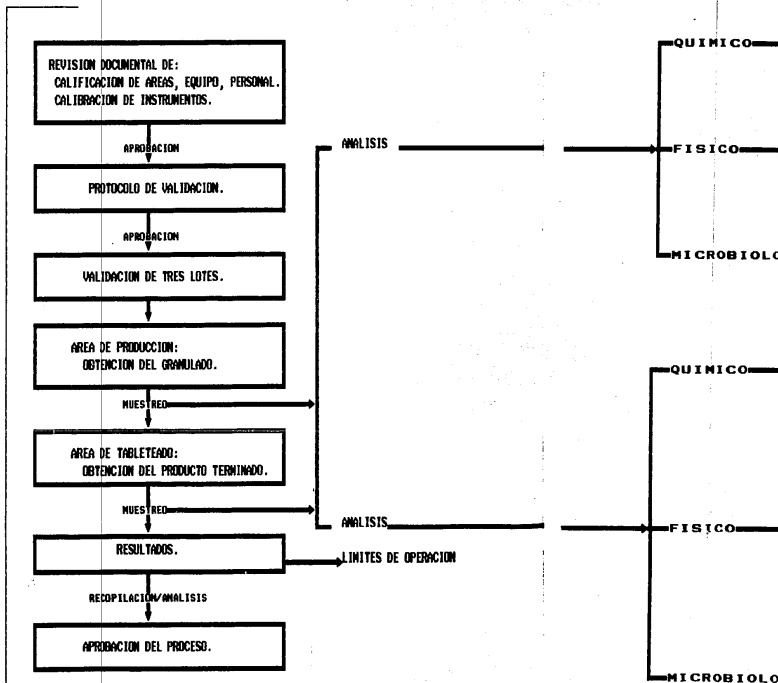
La concentración del estándar es la misma que en la valoración.

Se pesa individualmente cada tableta y se afora a 50 ml, se filtra, se toma una alícuota de 10 ml y se afora a 50 ml. La concentración obtenida es de 0.02 mgs/ml.

Se lee en el espectrofotómetro en UV a 262 nm.

G. PLAN DE TRABAJO

D
O
C
U
M
E
N
T
A
C
I
O
N



JO
AL.
D.
LIMITE DE OPERACION

ANALISIS

QUIMICO

UNIFORMIDAD DE MEZCLADO,
HUMEDAD (KARL FISCHER)

FISICO

REOLOGIA

ANGULO DE REPOSO

VELOCIDAD DE FLUJO

TAMANO DE PARTICULA

DENSIDAD

OBSERVACION MICROSCOPICA

APARENTE
COMPACTADA
REAL

MICROBIOLOGICO

CUENTA VIABLE TOTAL

E. COLI
SALMONELLA

ANALISIS

QUIMICO

VALORACION DE PRINCIPIO ACTIVO

DISOLUCION

FISICO

ASPECTO

FRIABILIDAD

DUREZA

DIAMETRO

ESPOSOR

VARIACION DE PESO

DESINTEGRACION

MICROBIOLOGICO

CUENTA VIABLE TOTAL

E. COLI
SALMONELLA

CAPITULO VII
RESULTADOS

RESULTADOS DE VALIDACION DEL PROCESO DE MANUFACTURA

En el presente capítulo se reportan los resultados de los análisis realizados tanto al granulado como al producto terminado de las tabletas laxantes.

En la tabla 3 se determinó la densidad real del granulado en la mezcla lubricada de los tres lotes analizados; calculada a partir de la densidad aparente y compactada (tabla 1 y 2 respectivamente).

Para el ángulo de reposo se midió la altura y el radio del montículo al caer el granulado desde un embudo sobre una superficie plana (tabla 4).

La velocidad de flujo de la mezcla lubricada por el método estático es una función de los granos de granulado pesado y el tiempo de caída. (tabla 5).

La distribución del tamaño de partícula en la mezcla lubricada se realizó manualmente (laboratorio Chinoín) y en el rotap (ENEP Zaragoza) empleando mallas número 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 30, 40, 50, 60, 100 y 120. (Tabla 6).

En las tablas 7 y 8 se reportan la apariencia visual y observación microscópica de la mezcla lubricada respectivamente.

Una de las pruebas más importantes es la determinación de la distribución homogénea del principio activo.

La tabla 9 reporta los resultados de esta prueba en la mezcla lubricada con estearato de Magnesio y Calcio.

La cantidad de agua en el granulado es un factor importante a

controlar para la posterior compresión de las tabletas.

El porcentaje de humedad por el método de Karl Fischer se observó en la tabla 10.

El análisis microbiológico (tabla 11) demostró la ausencia de E. Colli y Salmonella considerados como patógenos en cualquier forma farmacéutica.

Con respecto al producto terminado en la tabla 12 se reportaron las características físicas de las tabletas laxantes.

El control del espesor es una prueba que se realiza con la finalidad de evitar posteriores problemas de emblistado durante la etapa de acondicionamiento (tablas 19A-19C, las gráficas de medias tablas 1A-3A y de rangos en las tablas 4B-6B.

Los resultados de friabilidad se reportan en la tabla 13.

El tiempo de desintegración al inicio y al final del proceso de tableteado por el método de canastilla en el agua a 37°C se representa en la tabla 14.

En la tabla 15 se observa el % de disolución de las tabletas a los 15 y 30 minutos en solución 0.1 N a temperatura de 37°C, determinado por el método de paletas y en la tabla 16 la uniformidad de contenido.

La tabla 17, muestra los resultados de la valoración de principio activo, en tabletas muestreadas cada 12 horas durante el proceso de compresión.

Al producto terminado se le aplicó un análisis microbiológico (tabla 18) con lo cual se demostró la ausencia de E. Colli y Salmonella.

Se muestrearon cada hora 10 tabletas y se midió su dureza con

un durómetro Stokes la cual tuvo un rango de 4-7 kg (tablas 20A-20C, gráficas de medias 4A-6C y de rangos 4B-6C). Para la variación de peso se muestrearon 20 tabletas cada hora, graficando su promedio (tablas 21A-21C), gráficas de medias (7A-9A) y de rangos (7B-9B). La estadística es considerada como una herramienta útil para el análisis comparativo de resultados obtenidos en una prueba. De las tablas 22-23 se reportaron los análisis de varianza aplicados a: la humedad y uniformidad de mezclado del granulado. Los resultados del producto terminado se presentan en las tablas 24-27 para las pruebas de disolución a los 15 y 30 minutos de los tres lotes analizados, uniformidad de contenido y valoración del principio activo respectivamente.

NO. DE MUESTRA	PESO (grs)	VOLUMEN (mls)	DENSIDAD (grs/mls)	LOTE
1	25.0007	35	0.7140	I
2	25.0092	35	0.7140	
3	25.0010	35	0.7140	
4	25.0627	34	0.7370	
5	25.0130	39	0.6410	
6	25.0060	35	0.7140	
1	25.0130	39	0.6410	I
2	25.0007	35	0.7140	
3	25.0010	35	0.7140	
4	25.0060	35	0.7140	
5	25.0627	34	0.7370	
6	25.0836	34	0.7370	
1	25.0060	35	0.7140	I
2	25.0092	35	0.7140	
3	25.0060	35	0.7140	
4	25.0130	39	0.6410	
5	25.0060	35	0.7140	
6	25.0060	35	0.7140	

Tabla 1. Resultados de densidad aparente obtenidos del análisis reológico de la mezcla lubricada con talco y Estearato de Magnesio durante la etapa de mezclado final de los tres lotes analizados.

NO. DE NUESTRA	PESO (gr)	VOLUMEN (ml)	DENSIDAD (gr/ml)	LOTE
1	25.0007	31	0.8064	I
2	25.0092	31	0.8067	
3	25.0010	31	0.8064	
4	25.0627	29	0.8640	
5	25.0130	33	0.7570	
6	25.0060	30	0.8330	
1	25.0130	33	0.7570	I
2	25.0007	31	0.8064	
3	25.0010	31	0.8067	
4	25.0060	30	0.8330	
5	25.0627	29	0.8640	
6	25.0836	30	0.8360	
1	25.0060	30	0.8330	I
2	25.0092	31	0.8064	
3	25.0060	30	0.8330	
4	25.0300	31	0.7570	
5	25.0060	30	0.8330	
6	25.0060	30	0.8330	

Tabla 2. Resultados de densidad compactada de la mezcla lubricada con talco y Estearato de Magnesio en la etapa de mezclado final.

No.DE NUESTRA	D E N S I D A D (gr / ml)		
	LOTE I	LOTE II	LOTE III
1	0.1145	0.1532	0.1428
2	0.1149	0.1145	0.1145
3	0.1145	0.1149	0.1428
4	0.1469	0.1428	0.1532
5	0.1532	0.1469	0.1428
6	0.1428	0.1184	0.1428
	$\bar{x} = 0.1131$ S.D. = 0.163 C.V. = 14.0136	$\bar{x} = 0.1317$ S.D. = 0.0177 C.V. = 13.4524	$\bar{x} = 0.1398$ S.D. = 0.0130 C.V. = 9.356

Tabla 3. Resultados de densidad real calculada en función de la densidad aparente y compactada de los tres lotes analizados

LOTE	NO. DE MUESTRA	ALTURA (cm)	RADIO (cm)	α
I	1	2.6	3.45	37.00°
	2	2.6	3.50	36.60°
	3	2.7	3.45	38.04°
	4	2.7	3.45	38.04°
	5	2.6	3.45	37.00°
	6	2.6	3.45	37.00°
II	1	2.6	3.50	36.60°
	2	2.6	3.50	36.60°
	3	2.7	3.50	37.25°
	4	2.7	3.50	37.64°
	5	2.7	3.60	36.86°
	6	2.7	3.60	37.64°
III	1	2.5	3.60	38.64°
	2	2.5	3.60	38.64°
	3	2.4	3.65	37.02°
	4	2.5	3.65	38.23°
	5	2.4	3.65	37.02°
	6	2.5	3.60	38.64°

Tabla 4. Resultados del Ángulo de reposo obtenidos del análisis reológico aplicado al granulado en la etapa de mezclado final.

NO. DE MTRA	LOTE I			LOTE II			LOTE III		
	MASA (gr)	T. (s)	VEL. DE FLUJO (g/s)	MASA (gr)	T. (s)	VEL. DE FLUJO (g/s)	MASA (gr)	T. (s)	VEL. DE FLUJO (g/s)
1	25.0600	5.7	4.39	25.8986	7.0	3.69	25.0051	5.15	4.85
2	25.8986	7.0	3.69	25.0900	6.3	3.80	25.0047	5.14	4.86
3	25.8183	6.6	3.91	25.7387	6.5	3.95	25.0040	5.18	4.82
4	25.0900	6.3	3.80	25.9220	6.6	3.92	25.0032	5.20	4.80
5	25.7397	6.5	3.95	25.0601	5.7	4.39	25.0005	5.25	4.76
6	25.9223	6.6	3.92	25.0900	6.3	3.80	25.0043	5.20	4.80

Tabla 5. Velocidad de flujo de la mezcla lubricada determinada en función del tiempo de caída del granulado desde un embudo hacia una superficie plana.

PORCIENTO DE GRANULADO EN CADA MALLA.						
NO. DE MALLA	LOTE I		LOTE II		LOTE III	
	LAB. ZARAGOZA	LAB. CHINOIN	LAB. ZARAGOZA	LAB. CHINOIN	LAB. ZARAGOZA	LAB. CHINOIN
	%	%	%	%	%	%
8	----	----	----	----	----	----
10	----	----	----	----	----	----
12	----	----	----	----	----	----
14	----	----	----	----	----	----
16	----	0.115	----	----	----	----
18	----	----	----	0.0095	----	----
20	----	1.111	----	0.1915	----	----
30	39.104	33.470	30.216	29.6390	32.618	28.116
40	9.180	----	7.791	----	8.384	0.196
50	51.503	----	6.454	----	8.267	----
60	----	----	1.168	----	1.551	----
80	----	----	4.710	----	6.171	----
100	----	----	4.296	----	5.313	----
120	----	----	3.219	----	4.045	----
BASE	----	63.523	38.442	66.906	33.587	68.683

Tabla 6 Resultados del tamaño de partícula del mezclado final. Esta prueba se realizó manualmente en el laboratorio Productos Farmacéuticos y en la planta piloto de la ENEP Zaragoza con el tamizador ROTAP.

LOTE I	LOTE II	LOTE III
GRANULADO BLANCO LIBRE DE PARTICULAS	GRANULADO BLANCO LIBRE DE PARTICULAS	GRANULADO BLANCO LIBRE DE PARTICULAS

Tabla 7. Apariencia visual del granulado en la etapa de mezclado final.

LOTE I	LOTE II	LOTE III
GRANULADO LIBRE DE IMPUREZAS, FORMA CRISTALINA	GRANULADO LIBRE DE IMPUREZAS, FORMA CRISTALINA	GRANULADO LIBRE DE IMPUREZAS, FORMA CRISTALINA

Tabla 8. Observación microscópica del granulado de la mezcla lubricada.

NO.DE MUESTRA	% DE PRINCIPIO ACTIVO		
	LOTE I	LOTE II	LOTE III
1	90.265	97.144	91.754
2	91.296	96.402	95.337
3	90.168	99.302	91.804
4	90.410	99.681	94.530
5	91.247	96.074	90.199
6	91.707	97.263	90.797
	$\bar{x} = 90.848$ S.D. = 0.646 C.V. = 0.711	$\bar{x} = 97.644$ S.D. = 1.503 C.V. = 1.539	$\bar{x} = 92.403$ S.D. = 2.066 C.V. = 2.236

Tabla 9. Análisis reológico. Resultados obtenidos de uniformidad de mezclado del granulado.

NO.DE MUESTRA	LOTE I	LOTE II	LOTE III
	% HUMEDAD	% HUMEDAD	% HUMEDAD
1	4.496	4.636	4.706
2	4.501	4.622	4.702
3	4.951	4.617	4.231
4	4.071	4.613	4.706
5	4.071	4.214	4.223
6	4.996	4.617	4.697
	$\bar{x} = 4.509$ S.D. = 0.397 C.V. = 8.804	$\bar{x} = 4.553$ S.D. = 0.166 C.V. = 3.653	$\bar{x} = 4.544$ S.D. = 0.245 C.V. = 5.407

Tabla 10. Resultados de humedad del granulado por el método de Karl Fisher.

	LOTE I		LOTE II		LOTE III	
CUENTA TOTAL	E. COLI	SALMONELLA	E. COLI	SALMONELLA	E. COLI	SALMONELLA
MENOS DE 100 UFC/gr	AUSENTE	AUSENTE	AUSENTE	AUSENTE	AUSENTE	AUSENTE

Tabla 11. Resultados del análisis microbiológico aplicado al granulado.

LOTE I	LOTE II	LOTE III
TABLETA BLANCA, DE CARA PLANA, RA NURADA EN UNA DE SUS CARAS.	TABLETA BLANCA, DE CARA PLANA, RA NURADA EN UNA DE SUS CARAS.	TABLETA BLANCA, DE CARA PLANA, RA NURADA EN UNA DE SUS CARAS.

Tabla 12. Apariencia visual del producto terminado.

NO.DE NUESTRA	PESO INICIAL (grs)	PESO FINAL (grs)	FRIABILIDAD %	LOTE
1	6.0116	5.9726	0.648	I
2	6.0036	5.9659	0.627	
3	6.0458	6.0183	0.454	
4	6.0134	5.9807	0.543	
5	6.0496	6.0206	0.479	
6	6.0029	5.9758	0.439	
7	6.0016	5.9664	0.586	
— x	----	----	0.539	
S.D.	----	----	0.084	
C.V.	----	----	15.634	
1	6.0350	6.0062	0.477	I I
2	6.0254	5.9860	0.653	
3	6.0476	6.0167	0.510	
4	6.0154	5.9839	0.523	
5	6.0658	6.0386	0.448	
6	6.0153	5.9931	0.369	
7	6.0446	6.0132	0.519	
— x	----	----	0.499	
S.D.	----	----	0.086	
C.V.	----	----	17.277	
1	6.0755	6.0483	0.447	I I I
2	6.0231	5.9969	0.434	
3	6.0389	6.0080	0.511	
4	6.0794	6.0489	0.501	
5	6.0449	6.0177	0.449	
6	6.0080	5.9782	0.496	
7	6.0768	6.0478	0.477	
— x	----	----	0.473	
S.D.	----	----	0.030	
C.V.	----	----	6.418	

TABLA 13. Resultados de friabilidad con tabletas muestreadas cada 2 horas de ambos lados de la tableteadora.

TIEMPO (MIN.)	LOTE I	LOTE II	LOTE III
INICIAL	9	5	5.5
	9	5	5
	10	6	5
FINAL	8	6.5	5
	9	5	5
	9	5	6
	6	5.5	5
\bar{x}	8.571	5.428	5.214
S.D.	1.272	0.607	0.393
C.V.	14.844	11.190	7.544

Tabla 14. Tiempo de desintegración al inicio y al final del proceso de tableteado por el método de canastilla en agua a 37°C

NO.DE MUESTRA	LOTE I %		LOTE II %		LOTE III %	
	15'	30'	15'	30'	15'	30'
1	104.732	94.836	105.893	107.930	102.608	93.194
2	105.555	90.713	103.857	94.693	100.725	103.549
3	103.907	99.784	92.656	91.638	93.194	95.077
4	90.713	94.011	103.857	95.711	102.608	101.667
5	102.258	99.784	105.893	91.638	97.901	93.237
6	102.258	99.784	105.893	98.766	100.725	100.725
\bar{x} =	101.48	96.452	103.008	96.729	99.626	97.908
S.D. =	5.6943	3.885	5.168	6.109	3.592	4.603
C.V. =	5.6113	4.028	5.017	6.316	3.606	4.701

Tabla 15. Porcentaje de disolución de las tabletas a los 15 y 30 minutos, en solución de HCL 0.1 N a temperatura de 37°C determinado por el método de paletas.

NO.DE MUESTRA	LOTE I		LOTE II		LOTE III	
	% P. activo	mg/tab	% P. activo	mg/tab	% P. activo	mg/tab
1	99.913	4.995	100.411	5.020	103.518	5.175
2	99.171	4.958	103.435	5.171	102.891	5.144
3	102.870	5.143	103.650	5.182	99.609	4.980
4	100.101	5.005	101.809	5.090	103.089	5.154
5	99.965	4.998	101.912	5.095	101.297	5.064
6	101.881	5.094	100.081	5.004	102.855	5.142
7	99.886	4.994	98.729	4.936	103.610	5.180
8	99.305	4.965	98.096	4.904	102.604	5.130
9	97.921	4.896	98.096	4.904	103.850	5.192
10	98.381	4.919	98.939	4.946	100.252	5.012
	$\bar{x} = 99.939$ S.D. = 1.486 C.V. = 1.487		$\bar{x} = 100.515$ S.D. = 2.096 C.V. = 2.085		$\bar{x} = 102.357$ S.D. = 1.467 C.V. = 1.433	

Tabla 16. Uniformidad de contenido de las tabletas laxantes.

NO. DE MUESTRA	LOTE I		LOTE II		LOTE III	
	mg/tab.	% P. activo	mg/tab.	% P. activo	mg/tab.	% P. activo
1	4.679	93.586	5.012	100.253	4.994	99.894
2	4.939	98.780	4.977	99.557	4.853	97.073
3	4.876	97.530	5.076	101.523	4.918	98.366
4	4.850	97.006	4.933	98.670	4.854	97.083
5	4.681	93.632	4.997	99.940	4.875	97.506
6	4.926	98.535	4.914	98.294	4.877	97.540
7	4.804	96.097	4.960	99.208	4.774	95.482
8	4.620	92.409	4.918	98.372	4.918	98.366
9	4.768	95.375	4.940	98.801	4.833	96.672
10	4.593	91.875	4.982	99.655	4.976	99.521
11	4.751	95.038	4.918	98.373	4.974	99.497
12	4.750	95.018	4.996	99.939	4.955	99.118
13	4.900	98.093	5.053	101.077	4.972	99.457
14	4.769	95.390	4.951	99.027	4.854	97.089
\bar{x}		95.597		99.477		98.047
S.D.		2.212		1.001		1.325
C.V.		2.314		1.006		1.351

Tabla 17. Resultados de valoración de principio activo de las tabletas muestreadas cada hora durante todo el proceso de compresión.

CUENTA TOTAL	LOTE I		LOTE II		LOTE III	
	E. COLI	SALMONELLA	E. COLI	SALMONELLA	E. COLI	SALMONELLA
MENOS DE 100 UFC/gr	AUS.	AUSENTE	AUS.	AUSENTE	AUS.	AUSENTE

Tabla 18. Análisis microbiológico aplicado al producto terminado.

PRODUCTO: *Tabletas laxantes*

LOTE NUMERO: I

FECHA: 9 - 10 de marzo de 199

EQUIPO: *Tableteadora Pacer*

LIMITES ESPECIFICADOS: 2.6-2.8 mm

LSCX= 2,729

LICX= 2,591

LSCR= 0,396

LICR= 0,050

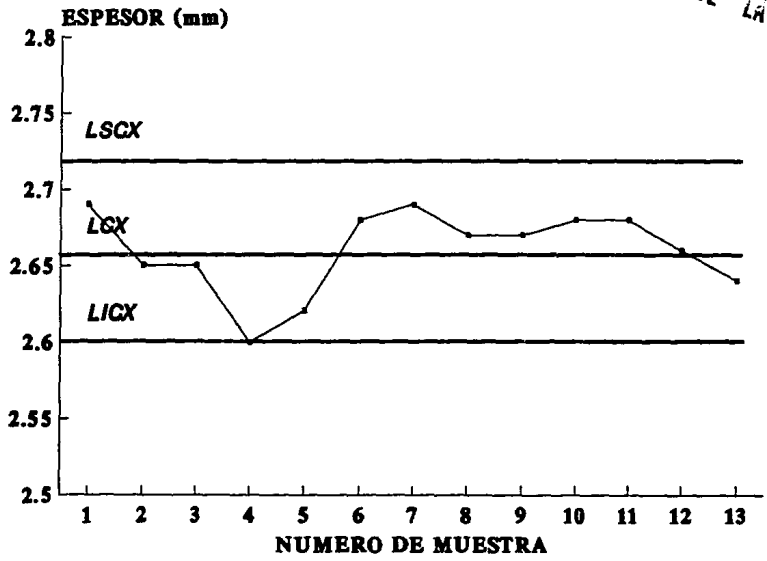
X= 2,660

R= 0,223

NUMERO DE MUESTRA	H				O				R		A			
	8:30	9:30	10:30	11:30	13:30	14:30	15:30	7:30	8:00	9:00	10:00	11:00	12:00	
1	2,700	2,700	2,800	2,500	2,500	2,700	2,700	2,700	2,700	2,700	2,700	2,700	2,600	
2	2,700	2,700	2,600	2,700	2,600	2,700	2,700	2,700	2,700	2,700	2,700	2,600	2,700	
3	2,500	2,600	2,700	2,600	2,700	2,700	2,700	2,700	2,700	2,700	2,700	2,700	2,700	
4	2,700	2,600	2,500	2,700	2,600	2,500	2,700	2,400	2,700	2,600	2,500	2,700	2,700	
5	2,700	2,500	2,700	2,500	2,500	2,700	2,700	2,700	2,700	2,500	2,700	2,700	2,500	
6	2,700	2,800	2,700	2,600	2,700	2,700	2,700	2,700	2,700	2,700	2,700	2,700	2,700	
7	2,700	2,600	2,800	2,700	2,600	2,700	2,600	2,700	2,700	2,700	2,600	2,600	2,700	
8	2,700	2,700	2,500	2,500	2,700	2,700	2,700	2,700	2,700	2,700	2,700	2,700	2,600	
9	2,800	2,500	2,700	2,700	2,600	2,700	2,700	2,700	2,700	2,700	2,700	2,700	2,500	
10	2,700	2,800	2,500	2,500	2,700	2,700	2,700	2,700	2,400	2,700	2,700	2,700	2,700	
TOTAL	26,90	26,50	26,80	26,00	26,20	26,80	26,90	26,70	26,70	26,80	26,80	26,60	26,40	
X	2,690	2,650	2,650	2,600	2,620	2,680	2,690	2,670	2,670	2,680	2,680	2,660	2,640	
S.D.	0,070	0,102	0,112	0,089	0,075	0,060	0,030	0,090	0,090	0,060	0,040	0,066	0,080	
C.V.	2,602	3,867	4,219	3,440	2,856	2,239	1,115	3,371	3,371	2,239	1,493	2,494	3,030	
R	0,300	0,300	0,300	0,200	0,200	0,200	0,100	0,300	0,300	0,200	0,100	0,200	0,200	

TABLA 19-A. Producto terminado. Control de espesor de tabletas laxantes muestreadas cada hora durante el proceso de compresión.

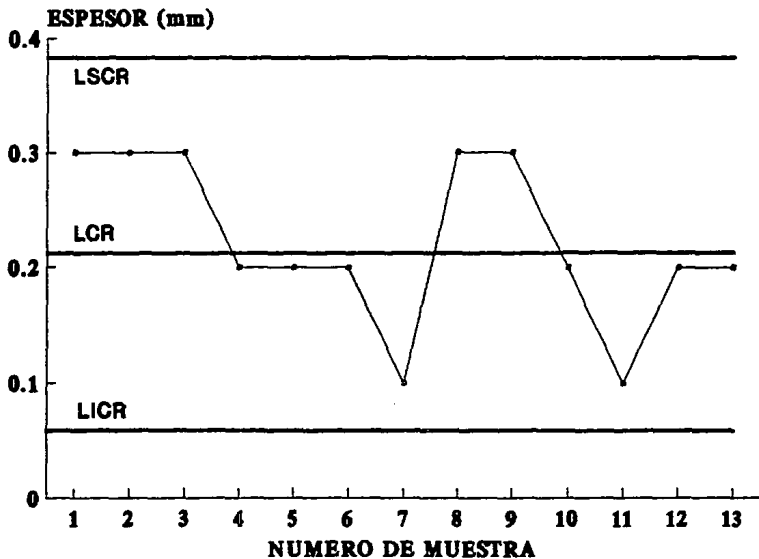
ESTA TESIS NO DEBE SALIR DE LA BIBLIOTECA



GRAFICA Núm. 1-A. Control de espesor de tabletas laxantes muestradas cada hora durante el proceso de compresión.

GRAFICA DE MEDIAS

GRAFICA N^om. 1-B. Control de espesor de tabletas laxantes muestradas cada hora durante el proceso de compresión.



GRAFICA DE RANGOS

PRODUCTO: Tabletas laxantes

EQUIPO: Tableteadora Pacer

LOTE NUMERO: II

FECHA: 9 y 10 de abril de 195

LIMITES ESPECIFICADOS: 2.6-2.8 mm

LSCX = 2,746

LICX = 2,623

LSCR = 0,355

LICR = 0,045

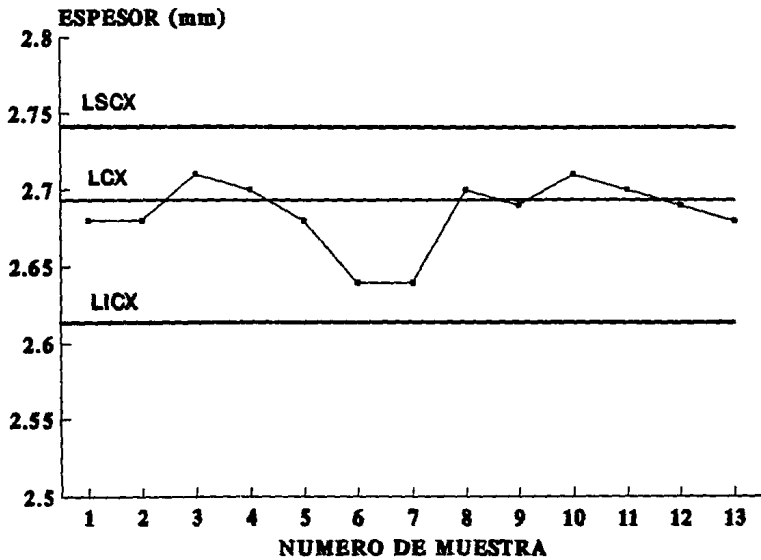
X = 2,685

R = 0,200

NUMERO DE MUESTRA	H					O		R		A		
	10:30	11:00	12:00	14:00	15:00	16:00	7:30	8:00	9:00	10:00	11:00	12:00
1	2,600	2,800	2,700	2,600	2,700	2,600	2,800	2,600	2,700	2,800	2,800	2,700
2	2,700	2,800	2,800	2,800	2,800	2,600	2,700	2,800	2,600	2,800	2,800	2,600
3	2,600	2,800	2,600	2,700	2,700	2,700	2,600	2,700	2,800	2,600	2,600	2,600
4	2,700	2,600	2,600	2,700	2,600	2,600	2,700	2,700	2,700	2,700	2,700	2,800
5	2,700	2,700	2,700	2,800	2,700	2,800	2,600	2,600	2,600	2,800	2,700	2,600
6	2,700	2,600	2,800	2,600	2,600	2,600	2,600	2,800	2,800	2,800	2,800	2,800
7	2,800	2,600	2,700	2,800	2,800	2,600	2,600	2,700	2,700	2,600	2,700	2,700
8	2,700	2,600	2,800	2,600	2,600	2,600	2,600	2,700	2,800	2,600	2,700	2,700
9	2,600	2,600	2,800	2,700	2,700	2,600	2,600	2,700	2,600	2,700	2,600	2,600
10	2,700	2,700	2,600	2,700	2,600	2,700	2,600	2,700	2,600	2,700	2,600	2,800
TOTAL	26,80	26,80	27,10	27,00	26,80	26,40	26,40	27,00	26,90	27,10	27,00	26,90
X	2,680	2,680	2,710	2,700	2,680	2,640	2,640	2,700	2,690	2,710	2,700	2,690
S.D.	0,060	0,087	0,083	0,077	0,075	0,066	0,066	0,063	0,083	0,083	0,077	0,083
C.V.	2,239	3,253	3,065	2,869	2,792	2,513	2,513	2,342	3,088	3,065	2,869	3,088
R	0,200	0,200	0,200	0,200	0,200	0,200	0,200	0,200	0,200	0,200	0,200	0,200

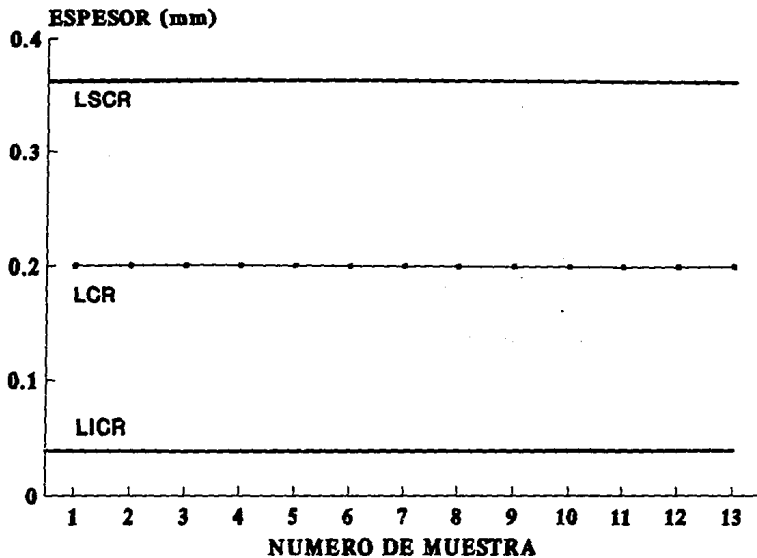
TABLA 19-B. Producto terminado. Control de espesor.

GRAFICA Núm. 2-A. Control de espesor de tabletas laxantes muestradas cada hora durante el proceso de compresión.



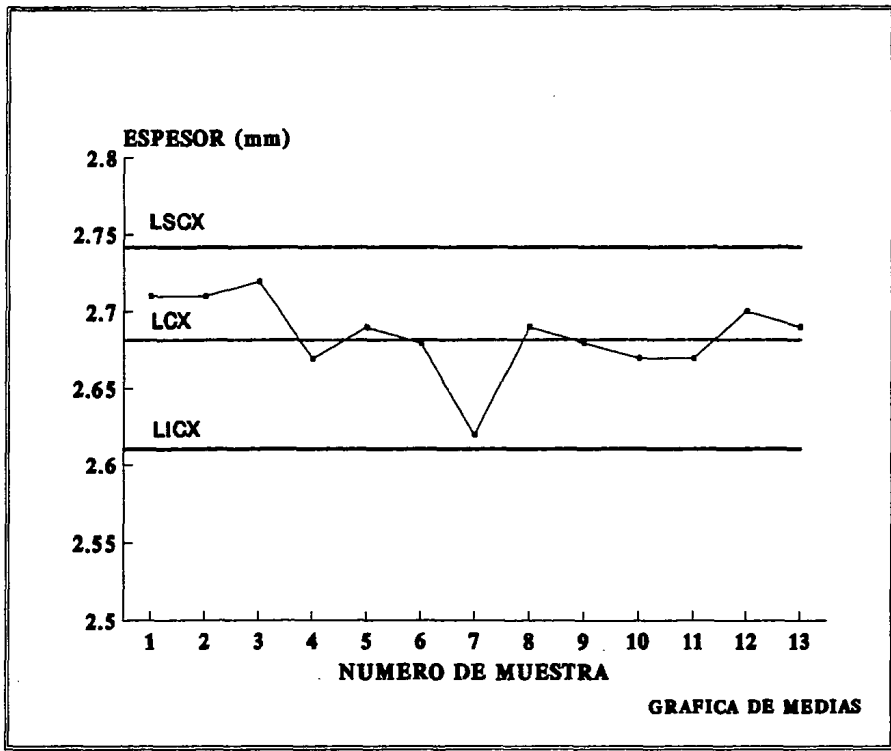
GRAFICA DE MEDIAS

GRAFICA Núm. 2-B. Control de espesor de tabletas laxantes muestradas cada hora durante el proceso de compresión.



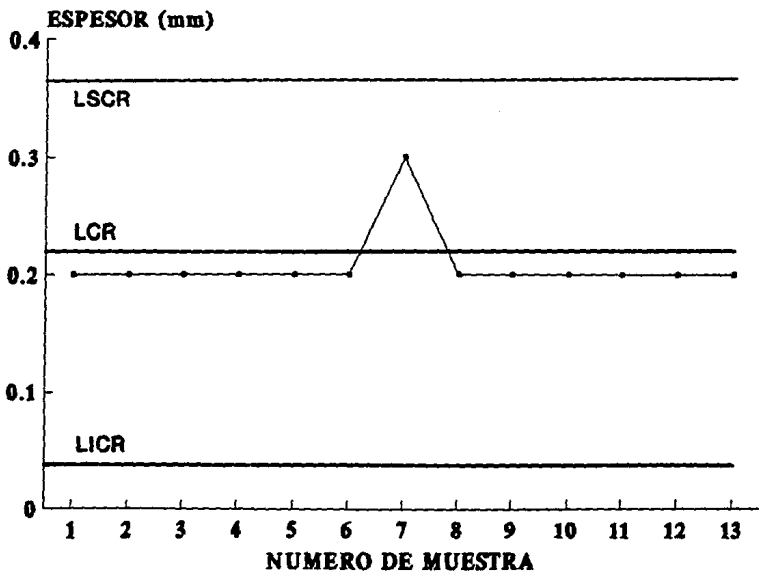
GRAFICA DE RANGOS

GRAFICA Num. 3-A. Control de espesor de tabletas laxantes muestradas cada hora durante el proceso de compresión.



GRAFICA DE MEDIAS

GRAFICA Núm. 3-B. Control de espesor de tabletas laxantes muestradas cada hora durante el proceso de compresión.



GRAFICA DE RANGOS

EQUIPO: Tableteadora Pacer

LIMITE ESPECIFICADOS: 4-7 kg

LSCX = 6.267

LICX = 4.365

LSCR = 5.468

LICR = 0.686

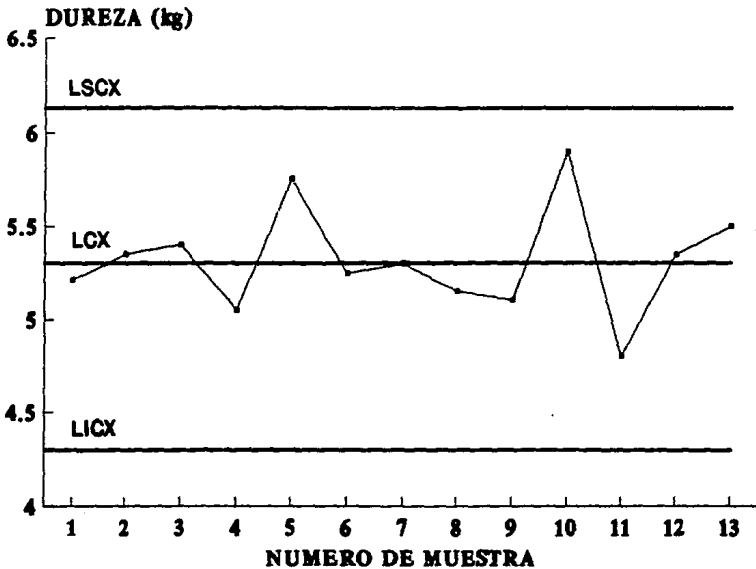
X = 5.319

R = 3.077

NUMERO DE MUESTRA	H				O				R		A			
	8:30	9:30	10:30	11:30	13:30	14:30	15:30	7:30	8:00	9:00	10:00	11:00	12:00	
1	5.000	5.500	6.000	6.500	7.000	5.000	7.000	5.500	4.500	7.000	4.000	5.500	7.000	
2	7.000	6.000	5.000	4.000	7.000	7.000	4.000	3.500	6.500	6.500	4.000	5.000	7.000	
3	5.500	4.000	3.500	4.000	4.000	4.500	6.000	5.000	6.500	6.000	7.000	4.000	5.500	
4	5.500	5.000	6.000	6.000	6.000	6.000	5.000	6.000	4.000	7.000	4.000	6.000	6.000	
5	4.000	6.000	6.000	6.000	6.000	4.000	5.000	6.000	4.000	5.500	5.500	7.000	7.000	
6	5.000	4.000	5.500	4.000	4.000	6.000	5.500	5.000	6.000	6.000	4.000	3.500	4.000	
7	5.500	6.500	6.000	4.000	7.000	4.000	4.500	7.000	4.500	7.000	5.000	4.000	4.000	
8	4.500	7.000	5.500	6.000	6.000	7.000	5.500	4.000	4.000	3.500	4.000	6.000	7.000	
9	4.000	4.000	4.000	6.000	4.000	4.000	4.000	4.000	7.000	4.000	6.500	6.000	4.000	
10	6.000	5.500	6.500	4.000	6.500	5.000	6.500	5.500	4.000	6.500	4.000	6.500	4.000	
TOTAL	52.000	53.500	54.000	50.500	57.500	52.500	53.000	51.500	51.000	59.000	48.000	53.500	55.500	
X	5.200	5.350	5.400	5.050	5.750	5.250	5.300	5.150	5.100	5.900	4.800	5.350	5.550	
S.D.	0.872	1.026	0.917	1.059	1.209	1.124	0.954	1.026	1.179	1.179	1.100	1.119	1.350	
C.V.	16.765	19.176	16.973	20.980	21.032	21.402	17.999	19.921	23.117	19.983	22.917	20.919	24.324	
R	3.000	3.000	3.000	2.500	3.000	3.000	3.000	3.500	3.000	3.500	3.000	3.500	3.000	

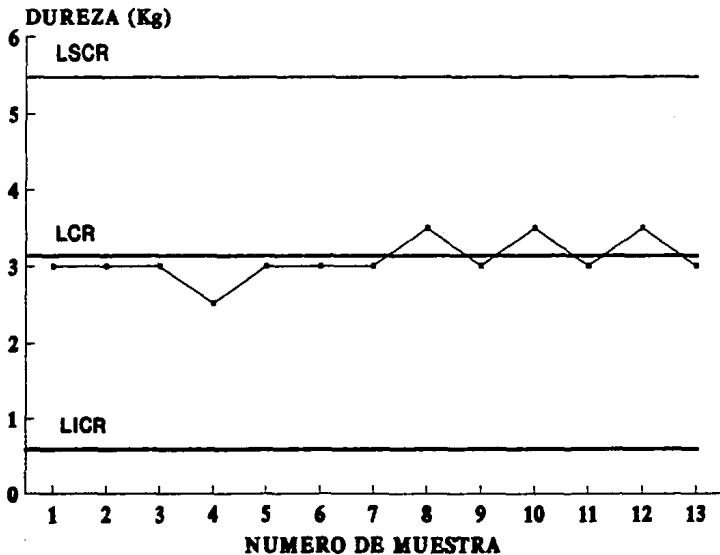
TABLA 20-A. Producto terminado. Control de dureza con 10 tabletas muestreadas cada hora.

GRAFICA Num. 4-A. Control de dureza de tabletas laxantes que se muestrearon 10 cada hora durante la etapa de compresi3n.



GRAFICA DE MEDIAS

GRAFICA N^om. 4-B. Control de dureza de tabletas laxantes que se muestrearon 10 durante la compresión.



GRAFICA DE RANGOS

LSCX = 5.500

LICX = 3.984

LSCR = 4.374

LICR = 0.549

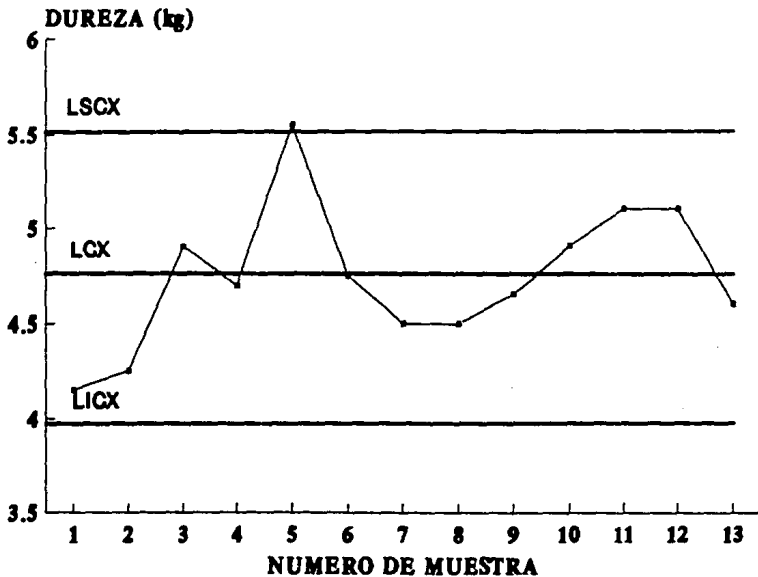
X = 4.742

R = 2.462

NUMERO DE MUESTRA	H				O				R		A			
	10:00	11:00	12:00	14:00	15:00	16:00	7:30	8:00	9:00	10:00	11:00	12:00	14:00	
1	4.000	3.500	4.000	4.000	6.000	6.500	5.500	5.500	4.000	4.000	4.500	4.500	3.500	
2	4.000	4.500	4.000	4.000	6.000	4.500	3.500	4.000	4.000	4.500	5.500	7.000	4.000	
3	4.000	4.000	5.500	4.000	5.000	4.000	4.000	5.000	4.000	4.000	4.000	4.500	4.000	
4	4.000	4.000	5.500	4.000	4.000	4.000	4.000	4.000	6.000	4.000	6.500	5.500	5.500	
5	5.000	4.000	5.000	4.500	4.000	6.500	5.500	4.500	5.000	5.500	3.500	7.000	4.000	
6	4.000	5.500	5.500	7.000	4.500	4.000	4.000	5.000	4.000	4.000	4.500	4.000	4.000	
7	4.000	5.000	4.500	4.500	7.000	5.000	4.000	4.000	4.000	7.000	7.000	6.500	4.000	
8	4.000	3.500	5.500	5.500	6.000	5.000	3.500	4.000	5.000	6.500	5.000	4.000	5.500	
9	4.500	4.000	5.500	5.500	6.000	4.000	6.500	4.500	6.500	4.000	5.500	4.000	6.000	
10	4.000	4.500	4.000	4.000	7.000	4.000	4.500	4.500	4.000	5.500	5.000	4.000	5.500	
TOTAL	41.500	42.500	49.000	47.000	55.500	47.500	45.000	45.000	46.500	49.000	51.000	51.000	46.000	
X	4.150	4.250	4.900	4.700	5.550	4.750	4.500	4.500	4.650	4.900	5.100	5.100	4.600	
S.D.	0.320	0.602	0.663	0.954	1.059	0.955	0.949	0.500	0.896	1.091	1.020	1.221	0.860	
C.V.	7.715	14.167	13.537	20.297	19.090	20.110	21.082	11.111	19.265	22.263	19.996	23.934	18.701	
R	1.000	2.000	1.500	3.000	3.000	2.500	3.000	1.500	2.500	3.000	3.500	3.000	2.500	

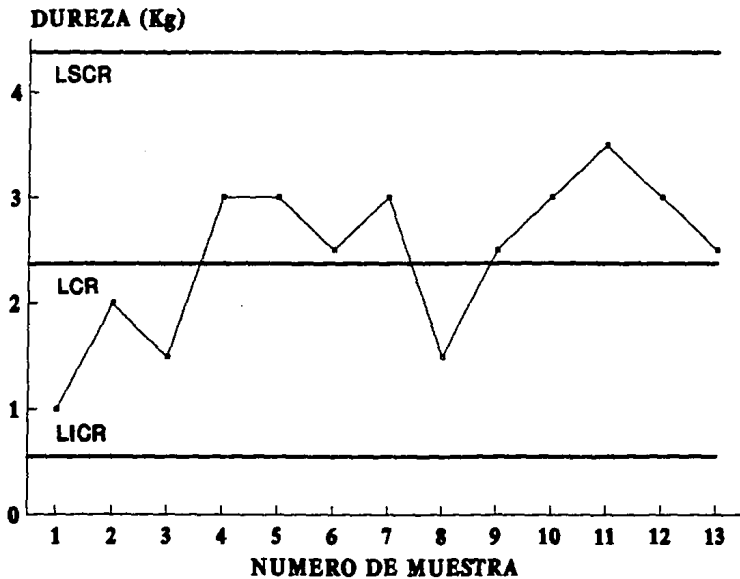
TABLA 20-B. Producto terminado. Control de dureza con
con tabletas muestreadas cada hora.

GRAFICA Núm. 5-A. Control de dureza de tabletas laxantes que se muestrearon 10 cada hora durante la etapa de compresión.



GRAFICA DE MEDIAS

GRAFICA Num. 5-B. Control de dureza de tabletas laxantes que se muestrearon 10 cada hora durante la etapa de compresión.



GRAFICA DE RANGOS

LSCX = 5.387

LICX = 4.013

LSCR = 3.964

LICR = 0.497

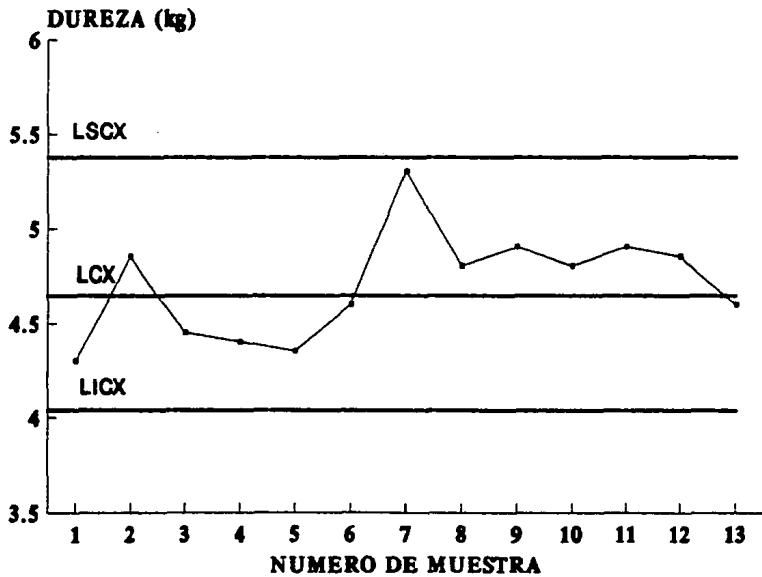
X = 4.700

R = 2.231

NUMERO DE MUESTRA	H				O				R			A		
	14:30	15:30	8:40	9:00	10:00	11:00	12:00	13:30	14:30	15:30	7:30	8:30	9:30	
1	4.500	6.000	4.000	5.000	4.000	4.000	6.000	4.000	5.500	5.500	5.000	4.000	5.500	
2	4.000	3.500	5.500	4.000	4.000	4.500	4.500	4.000	6.000	5.500	3.500	4.000	3.500	
3	4.000	4.000	4.000	3.500	4.000	4.000	5.000	4.000	5.500	4.000	5.000	5.500	5.500	
4	4.000	4.000	4.000	4.500	4.000	6.000	3.500	6.000	6.000	4.000	4.500	5.500	4.000	
5	5.000	6.000	4.000	5.000	4.000	5.000	5.000	5.500	4.000	6.500	5.000	4.000	4.500	
6	3.500	5.500	4.000	4.500	4.000	4.000	6.000	4.000	4.500	3.500	6.000	4.000	4.000	
7	4.000	5.000	4.000	4.000	4.000	4.000	6.000	5.500	4.500	4.000	4.000	4.000	4.000	
8	4.000	5.000	5.000	4.500	5.000	6.000	4.500	5.000	4.000	4.000	5.500	5.500	4.000	
9	4.000	5.500	4.000	4.500	5.500	4.500	6.000	4.000	5.000	5.500	5.500	6.000	5.000	
10	6.000	4.000	6.000	4.500	5.000	4.000	6.500	6.000	4.000	5.500	5.000	6.000	6.000	
TOTAL	43.000	48.500	44.500	44.000	43.500	46.000	53.000	48.000	49.000	48.000	49.000	48.500	46.000	
X	4.300	4.830	4.430	4.400	4.350	4.600	5.300	4.800	4.900	4.800	4.900	4.850	4.600	
S.D.	0.678	0.867	0.723	0.436	0.550	0.768	0.900	0.843	0.768	0.954	0.700	0.867	0.800	
C.V.	15.773	17.886	16.244	9.907	12.644	16.698	16.981	17.554	15.676	19.874	14.286	17.886	17.391	
R	2.500	2.500	2.000	1.500	1.500	2.000	3.000	2.000	2.000	3.000	2.500	2.000	2.500	

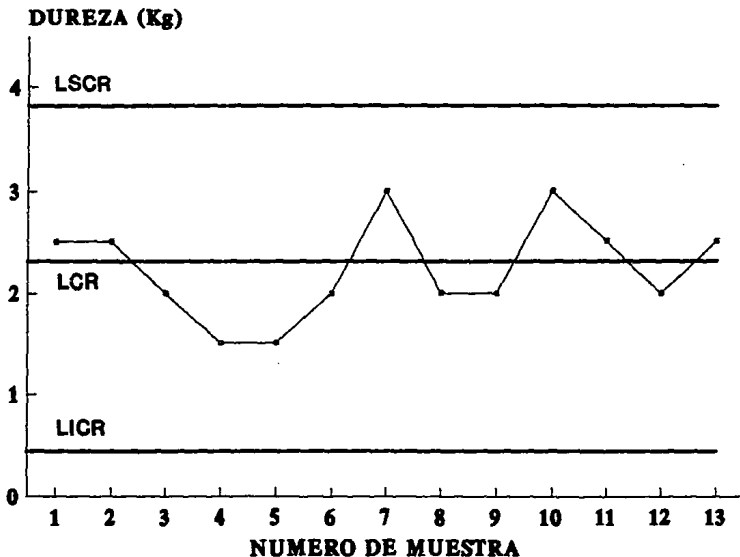
TABLA 20-C. Producto terminado. Control de dureza con
10 tabletas muestreadas cada hora.

GRAFICA Núm. 6-A. Control de dureza de tabletas laxantes que se muestrearon 10 cada hora durante la etapa de compresión.



GRAFICA DE MEDIAS

GRAFICA Núm. 6-B. Control de dureza de tabletas laxantes que se muestrearon 10 tabletas cada hora durante la etapa de compresión.



GRAFICA DE RANGOS

PRODUCTO: Tabletas laxantes

LOTE NUMERO: I

FECHA: 9 y 10 de marzo de 1992

EQUIPO: Tableteadora Pacer

LIMITES ESPECIFICADOS: 100 ±10% mg

LSCX = 102.073

LICX = 98.828

LSCR = 14.289

LICR = 3.741

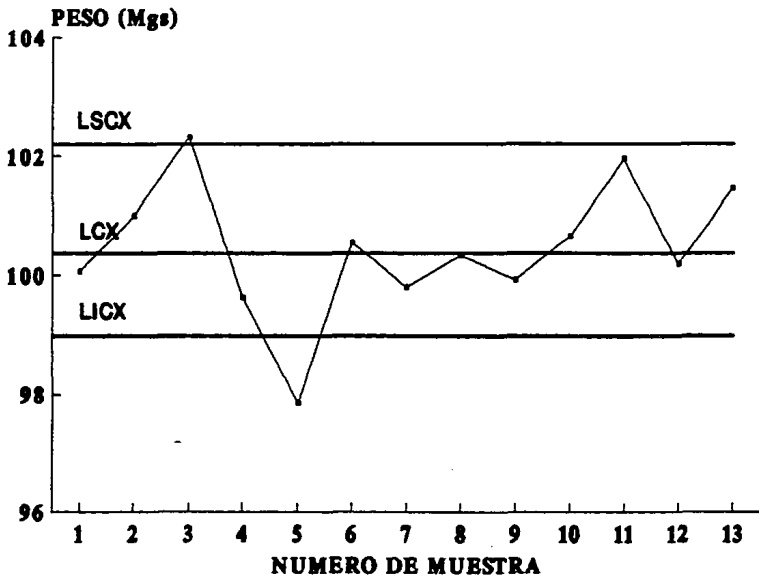
X = 100.450

R = 9.015

NUMERO DE MUESTRA	H				O				R		A			
	8:30	9:30	10:30	11:30	13:30	14:30	15:30	7:30	8:00	9:00	10:00	11:00	12:00	
1	98.700	103.400	102.400	97.100	102.600	100.000	100.800	98.500	100.300	100.900	102.500	105.900	101.000	
2	99.100	99.000	106.700	97.500	99.600	98.600	97.400	99.100	99.800	102.200	98.400	98.400	101.400	
3	102.900	96.300	99.800	102.800	98.600	102.600	103.500	99.900	97.100	100.700	102.000	95.600	106.000	
4	100.500	104.500	106.100	98.500	96.800	98.600	98.600	99.500	104.300	104.300	96.900	103.100	101.800	
5	103.500	98.500	101.100	100.300	91.800	101.400	99.800	102.800	99.900	107.300	104.200	101.400	99.200	
6	104.500	101.300	105.200	102.800	101.600	102.500	97.300	98.600	98.600	101.800	100.800	102.200	101.400	
7	98.500	101.000	99.600	97.800	98.900	99.800	100.700	105.700	99.300	106.000	100.900	97.900	99.800	
8	102.800	104.200	99.000	96.900	101.000	101.800	101.500	98.200	107.300	104.700	100.300	98.000	98.000	
9	100.000	100.000	104.100	101.200	97.600	100.600	101.400	102.400	99.500	98.000	103.000	102.700	101.800	
10	98.900	101.700	102.500	103.200	98.300	99.000	99.100	101.700	101.800	95.900	101.300	104.300	102.000	
11	100.400	99.300	100.300	97.800	97.500	99.300	99.300	95.000	100.600	100.800	103.800	99.400	101.600	
12	99.200	98.500	104.000	100.200	93.500	98.500	99.600	99.500	96.500	104.900	99.000	101.800	100.400	
13	99.200	104.500	102.600	103.100	95.100	103.800	102.100	99.800	96.800	98.400	101.600	100.400	102.100	
14	97.900	103.800	103.800	99.100	96.100	98.400	98.700	101.900	101.000	99.800	102.400	98.700	101.300	
15	100.400	101.800	106.800	98.100	96.600	99.800	97.500	100.500	99.100	98.100	106.600	96.100	102.800	
16	100.400	100.400	102.700	96.500	97.200	104.000	104.700	97.400	100.200	104.900	103.300	100.000	101.000	
17	101.300	99.300	97.500	97.800	100.500	98.500	99.700	95.600	98.700	99.100	101.300	100.500	102.500	
18	98.800	98.500	101.700	102.400	97.500	104.600	98.300	99.700	99.400	99.200	103.700	100.200	100.700	
19	96.400	102.600	100.600	102.100	96.200	99.200	97.800	101.300	100.500	99.200	101.900	100.200	102.700	
20	97.900	101.700	100.300	97.400	100.100	100.300	97.400	104.900	97.900	94.800	99.200	98.400	103.500	
TOTAL	2001.30	2020.30	2046.80	1992.60	1957.10	2011.30	1996.10	2006.80	1998.60	2013.60	2039.30	2003.90	2029.40	
X	100.065	101.015	102.340	99.630	97.855	100.565	99.805	100.340	99.930	100.680	101.965	100.195	101.470	
S.D.	2.019	2.287	2.562	2.335	2.606	1.963	2.021	2.779	2.425	3.361	1.909	2.487	1.637	
C.V.	2.018	2.264	2.503	2.343	2.663	1.952	2.024	2.770	2.426	3.338	1.872	2.483	1.613	
R	8.100	8.200	9.300	6.700	10.800	6.200	7.400	10.700	10.800	12.500	8.200	10.300	8.000	

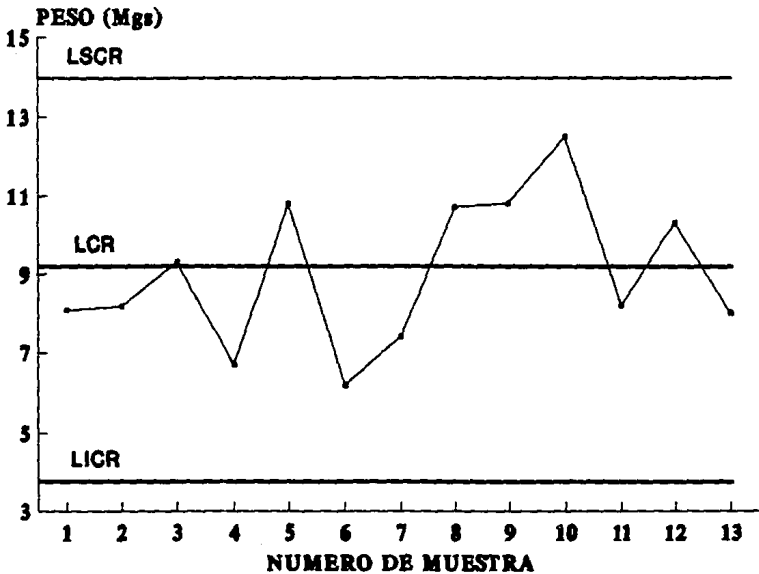
TABLA 21-A. Control de variación de peso, se muestrearon 20 tabletas cada hora, graficando su promedio.

GRAFICA Núm. 7-A. Control de variación de peso. Se muestrearon 20 tabletas cada hora, graficando su promedio.



GRAFICA DE MEDIAS

GRAFICA Num. 7-B. Control de variación de peso. Se muestrearon 20 tabletas cada hora, graficando su promedio.



GRAFICA DE RANGOS

PRODUCTO: Tabletas laxantes

LOTE NUMERO: II

FECHA: 9 y 10 de abril de 1992

EQUIPO: Tableteadora Pacer

LIMITES ESPECIFICADOS: 100 ±10% mg

LSCX = 101.158

LICX = 98.499

LSCR = 11.705

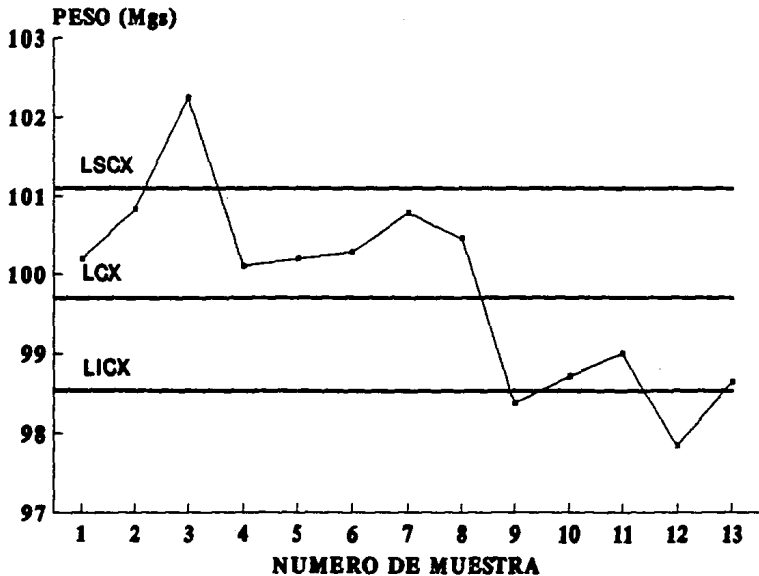
LICR = 3.065

X = 99.828

R = 7.385

NUMERO DE MUESTRA	H				O				R			A		
	10:00	11:00	12:00	14:00	15:00	16:00	7:30	8:00	9:00	10:00	11:00	12:00	14:00	
1	99.200	98.500	104.300	104.900	99.500	102.500	101.800	104.900	100.800	101.000	100.400	97.400	100.000	
2	97.900	102.400	102.700	99.100	101.800	98.600	101.400	98.400	98.400	98.700	95.400	99.000	98.900	
3	101.700	100.900	106.600	99.400	98.800	100.700	100.400	99.800	100.400	97.400	99.400	99.300	101.500	
4	104.200	101.800	103.600	99.600	101.400	102.100	102.100	98.000	97.400	97.800	99.400	99.300	98.200	
5	98.100	102.100	103.200	99.100	100.700	97.500	100.500	102.300	100.500	99.300	98.400	99.200	100.700	
6	101.600	101.300	103.100	95.900	100.800	99.900	99.700	97.900	98.900	97.500	98.200	99.400	99.700	
7	101.400	101.200	100.500	99.700	99.800	101.100	102.900	101.700	99.900	93.800	100.500	97.800	97.800	
8	97.200	102.500	98.800	97.100	99.000	98.700	101.600	101.100	93.200	98.100	100.200	97.100	99.400	
9	99.900	102.300	104.000	101.000	99.500	101.700	98.900	97.200	95.500	97.200	97.700	97.300	99.000	
10	100.600	98.300	97.300	101.800	97.000	101.600	101.200	101.800	99.000	99.700	98.100	98.600	99.500	
11	103.700	98.500	103.000	101.100	100.500	98.800	101.900	99.900	95.000	93.900	98.800	97.800	98.600	
12	97.900	101.400	101.400	101.600	102.500	100.400	98.500	102.400	99.300	100.100	100.700	95.000	100.200	
13	102.000	99.900	102.700	101.600	95.400	99.100	98.600	97.400	96.200	100.200	99.800	99.300	100.500	
14	98.700	98.000	103.400	99.100	102.100	100.000	100.700	95.300	99.200	100.800	99.000	96.700	94.000	
15	100.900	100.400	99.900	101.700	99.400	100.700	99.600	101.500	97.400	99.000	100.400	97.200	98.400	
16	99.600	104.000	104.400	97.200	104.500	102.300	100.700	100.400	98.500	98.300	99.500	96.000	100.700	
17	102.700	99.900	102.800	99.700	101.100	99.200	102.100	99.900	97.300	99.700	97.600	98.300	98.900	
18	98.400	105.000	105.500	100.900	100.400	98.700	99.800	102.500	102.800	102.600	99.600	98.200	96.900	
19	99.900	99.700	100.000	101.600	100.300	99.700	101.700	103.600	100.000	98.800	99.100	96.300	95.600	
20	98.500	98.400	97.800	100.000	99.500	102.400	101.600	103.300	98.000	100.800	98.100	97.800	94.800	
TOTAL	2004.10	2016.50	2045.00	2002.10	2004.00	2005.70	2015.70	2009.30	1967.70	1974.70	1980.30	1957.00	1973.30	
X	100.205	100.825	102.250	100.105	100.200	100.285	100.785	100.465	98.385	98.735	99.015	97.850	98.665	
S.D.	1.974	1.903	2.429	1.960	1.896	1.457	1.230	2.432	2.187	2.118	1.252	1.215	1.957	
C.V.	1.970	1.888	2.375	1.958	1.892	1.453	1.221	2.421	2.223	2.145	1.264	1.241	1.984	
R	1.970	7.000	9.300	9.000	1.810	5.000	4.400	9.600	9.600	8.800	5.300	4.400	7.500	

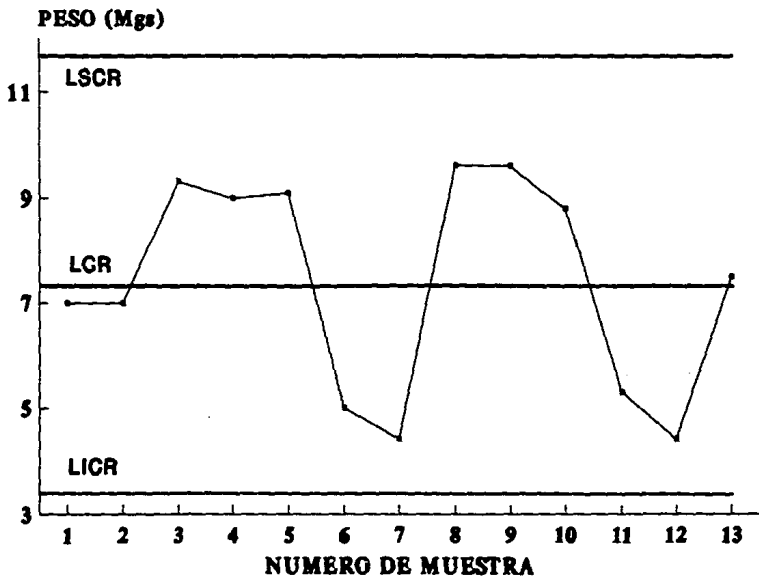
TABLA 21-B. Control de variación de peso.



GRAFICA DE MEDIAS

GRAFICA Núm. 8-7. Control de variación de peso. Se muestrearon 20 tabletas cada hora, graficando su promedio.

GRAFICA Núm. 8-B. Control de variación de peso. Se muestrearon 20 tabletas cada hora, graficando su promedio.



GRAFICA DE RANGOS

PRODUCTO: Tabletas (vacantes).

LOTE NUMERO: III

FECHA: 9 y 10 de marzo de 1992

EQUIPO: Tableteadora Pacer

LIMITES ESPECIFICADOS: 100 ±10% mg

LSCX = 101.096

LICX = 99.044

LSCR = 9.035

LICR = 2.366

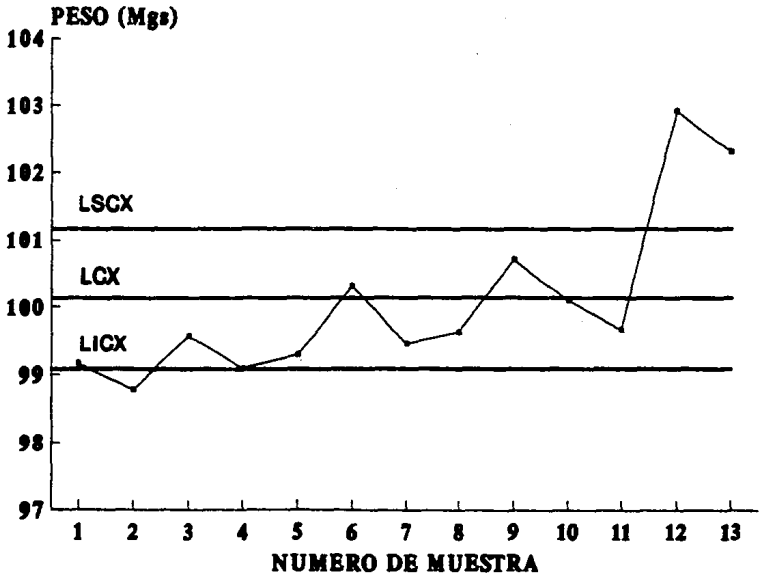
X = 100.070

R = 5.700

NUMERO DE MUESTRA	14:30		15:30		8:40		9:00		10:00		11:00		12:00		13:00		14:30		15:30		7:30		8:30		9:30		
	H	O	R	A	H	O	R	A	H	O	R	A	H	O	R	A	H	O	R	A	H	O	R	A	H	O	R
1	99.50	100.50	99.20	98.20	98.80	100.90	98.80	98.20	102.30	97.40	99.80	102.60	101.50														
2	99.00	97.00	99.00	98.00	101.20	101.60	97.00	100.30	101.60	100.10	99.30	101.10	103.90														
3	97.40	100.80	102.80	99.90	94.60	100.30	99.90	99.80	99.40	99.00	99.50	102.70	99.00														
4	99.40	99.30	99.50	100.00	98.10	98.70	98.80	101.00	98.50	101.00	100.50	101.50	101.60														
5	102.40	98.30	100.50	98.40	101.60	101.20	99.50	100.90	99.60	101.20	99.60	105.10	101.20														
6	99.50	99.50	99.50	97.30	99.60	101.00	100.00	99.10	102.70	100.80	99.20	105.20	103.50														
7	99.50	99.60	99.10	98.30	98.90	101.00	99.80	101.10	99.50	98.80	99.20	101.60	102.90														
8	99.50	94.50	101.80	99.50	96.90	99.60	98.20	100.40	102.20	101.30	100.20	102.00	100.00														
9	97.80	98.80	100.70	100.90	96.40	98.40	95.80	100.50	99.80	99.40	99.40	105.00	103.00														
10	98.40	99.90	99.90	98.90	99.50	98.00	99.70	98.00	100.70	100.60	99.50	100.10	101.30														
11	99.20	98.80	96.40	98.20	102.30	101.70	102.50	98.10	99.80	97.70	99.40	102.90	102.80														
12	99.20	97.60	100.70	96.60	101.30	101.40	99.60	97.80	101.90	101.40	99.30	101.50	101.70														
13	97.80	100.60	98.50	97.70	99.70	100.10	99.20	101.80	101.80	101.30	99.00	105.40	103.20														
14	97.80	98.70	99.50	102.10	101.20	100.90	100.80	100.20	101.40	100.00	99.40	102.20	105.60														
15	98.80	99.80	97.60	97.50	98.60	98.00	101.00	100.00	102.30	100.20	99.30	101.50	102.30														
16	99.90	98.10	97.80	100.20	100.50	100.90	97.00	97.10	99.10	101.10	99.40	103.00	102.10														
17	100.40	97.40	100.60	99.30	102.70	102.20	102.00	99.40	100.70	103.80	99.30	105.60	102.60														
18	99.60	98.80	100.40	100.70	98.50	99.30	101.20	99.00	101.80	97.80	99.40	103.70	100.80														
19	98.60	99.00	101.40	100.50	98.10	100.70	98.70	99.20	98.20	100.20	99.30	101.60	102.20														
20	99.50	98.50	96.60	99.40	97.20	100.30	99.40	100.60	100.60	98.70	103.20	103.90	104.90														
TOTAL	1983.20	1975.50	1991.50	1981.60	1985.70	2006.20	1988.90	1992.50	2013.90	2001.80	1993.20	2058.20	2046.10														
X	99.160	98.775	99.575	99.080	99.285	100.310	99.445	99.625	100.695	100.090	99.660	102.910	102.305														
S.D.	1.075	1.409	1.609	1.373	2.048	1.220	1.615	1.251	1.344	1.512	0.879	1.605	1.514														
C.V.	1.084	1.427	1.616	1.386	2.063	1.216	1.624	1.256	1.335	1.511	0.882	1.559	1.480														
R	5.000	6.300	6.400	5.500	8.100	4.200	6.700	4.700	4.500	6.400	4.200	5.500	6.600														

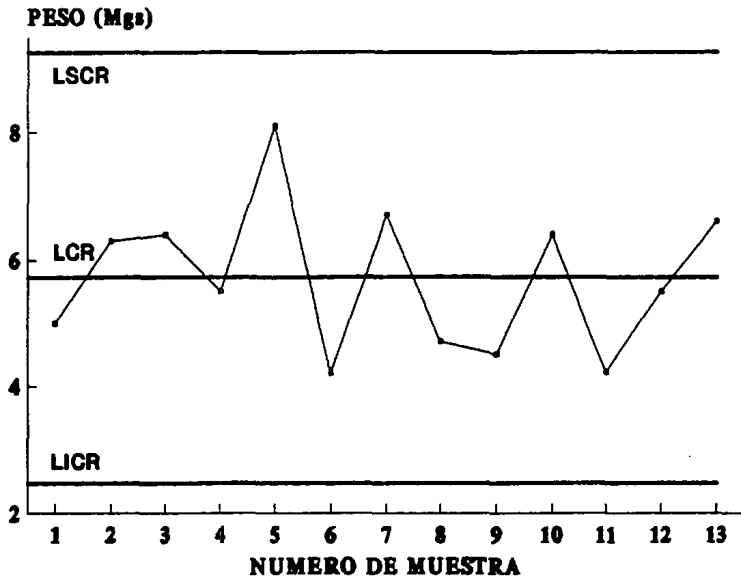
TABLA 21-C. Control de variación de peso.

GRAFICA Núm. 9-A. Control de variación de peso. Se muestrearon 20 tabletas cada hora, graficando su promedio.



GRAFICA DE MEDIAS

GRAFICA Núm. 9-B. Control de variación de peso. Se muestrearon 20
tabletas cada hora.



GRAFICA DE RANGOS

ANALISIS DE VARIANZA
DISEÑO COMPLETAMENTE ALEATORIO

TABLA 22. *Parámetros estadísticos calculados a partir de los datos de humedad del granulado de los tres lotes analizados.*

FUENTE DE VARIACION	gl	SUMA DE CUADRADOS	MEDIA CUADRATICA	F CALC.	F TABLAS
ζ1	2	0.006431	0.003215	0.03925	3.68
Ej(i)	15	1.228367	0.081891		
TOTAL	17	1.234798	0.085106		

Regla de decisión:

F Calc.	F Tablas
0.03925	< 3.68

TABLA 23. *Parámetros estadísticos calculados a partir e los datos de uniformidad de mezcla del granulado de los tres lotes analizados.*

FUENTE DE VARIACION	gl	SUMA DE CUADRADOS	MEDIA CUADRATICA	F CALC.	F TABLAS
ζ1	2	152.1242	76.06214	32.83994	3.68
Ej(i)	15	34.74220	2.316147		
TOTAL	17		78.37828		

Regla de decisión:

F Calc.	F Tablas
32.83994	> 3.68

TABLA 24. Parámetros estadísticos calculados a partir de los datos de Disolución a los 15 minutos del producto terminado de los tres lotes analizados.

FUENTE DE VARIACION	gl	SUMA DE CUADRADOS	MEDIA CUADRATICA	F CALC.	F TABLAS
ζ_i	2	34.55628	17.27814	0.744142	3.68
Ej(i)	15	348.2828	23.21885		
TOTAL	17	382.8394	40.49694		

Regla de decisión:

$$F \text{ Calc.} \leq F \text{ Tablas}$$

$$0.744142 \leq 3.68$$

TABLA 25. Parámetros estadísticos calculados a partir de los datos de Disolución a los 30 minutos del producto terminado de los tres lotes.

FUENTE DE VARIACION	gl	SUMA DE CUADRADOS	MEDIA CUADRATICA	F CALC.	F TABLAS
ζ_i	2	6.964633	3.482316	0.142153	3.68
Ej(i)	15	367.4523	24.49682		
TOTAL	17	374.4416	27.97913		

Regla de decisión:

$$F \text{ Calc.} \leq F \text{ Tablas}$$

$$0.142153 \leq 3.68$$

TABLA 26. *Parámetros estadísticos calculados a partir de los datos de Uniformidad de contenido del producto terminado de los tres lotes analizados.*

FUENTE DE VARIACION	gl	SUMA DE CUADRADOS	MEDIA CUADRATICA	F CALC.	F TABLAS
∑1	2	36.16367	18.08183	5.746264	3.35
Ej(1)	27	84.96122	3.146712		
TOTAL	29	121.12489	21.228542		

Regla de decisión:

F Calc.	F Tablas
5.746264	≤ 3.35

TABLA 27. *Parámetros estadísticos calculados a partir de los datos de Valoración de principio activo del producto terminado de los tres lotes analizados.*

FUENTE DE VARIACION	gl	SUMA DE CUADRADOS	MEDIA CUADRATICA	F CALC.	F TABLAS
∑1	2	107.8261	53.91305	21.13082	3.23
Ej(1)	39	99.5041	2.551387		
TOTAL	41	207.3302	56.46443		

Regla de decisión:

F Calc.	F Tablas
21.13087	≤ 3.23

CAPITULO VIII

ANALISIS DE RESULTADOS

A. GRANULADO

APARIENCIA.

Se realizó una inspección visual al granulado, el cual fué de color blanco y libre de partículas extrañas, esta presentación es indicio de que se llevó a cabo una buena práctica de manufactura (Tabla 7).

OBSERVACION MICROSCOPICA.

El granulado presentó una forma cristalina libre de impurezas (Tabla 8).

DENSIDAD.

Los valores obtenidos para la densidad fueron en promedio 0.109, 0.124 y 0.129 gr/ml respectivamente para cada lote, no se observó una diferencia significativa entre los tres lotes. Esto es importante porque cuando la diferencia entre los materiales es grande puede ocurrir una segregación.

En gran parte la densidad depende de la forma de las partículas, razón por la cual se deben mezclar partículas de tamaño pequeño y con intervalo de dimensiones muy estrecho, es decir, geoméricamente homogéneo.

Otra razón importante de realizar este parámetro es que durante la etapa de compresión la máquina tableteadora mide

volúmen y considerando que un peso constante ocupa el mismo volúmen Se requiere de uniformidad en la densidad.

La matriz debe recibir el material físicamente homogéneo para evitar irregularidades en su llenado y obtener finalmente tabletas de peso constante.

Cuando una cámara se llena con partículas grandes disminuye la densidad, debido a la relación inversa entre la densidad y el tamaño de partícula (al aumentar el volúmen del granulado disminuye la densidad).

ANGULO DE REPOSO.

El ángulo de reposo tuvo un rango entre 36.6 y 38.6 grados lo cual indicó un material de flujo libre (Tabla 4).

La interpretación física de la fórmula empleada en el cálculo del ángulo de reposo indica que la tangente es igual al coeficiente de rozamiento entre las partículas; cuanto mas toscas e irregulares son las superficies de las partículas, mayor es el ángulo de reposo, un ángulo mayor de 40 grados indica escasa fluidez.

Los polvos de ángulo de reposo pequeño (menores a 35 grados) tienden a tener mala fluidez, depositándose en el fondo del equipo y produciendo con mayor facilidad el fenómeno de segregación. El ángulo de reposo nos da idea de la interacción entre partículas, ya que las propiedades estáticas de un lecho dependen de la interacción entre ellos y por ende la cantidad media de contactos aumenta a medida que la compactación del lecho es mayor.

VELOCIDAD DE FLUJO.

La velocidad de flujo se determinó simultáneamente al ángulo de reposo, los valores obtenidos fueron de 3.69 a 4.86 gr/seg. (Tabla 5).

Un flujo adecuado se relaciona también con un empaquetamiento mecánico de partículas, esta situación es crítica para una eficiente operación de Tableteado, por lo que es necesario asegurar un mezclado óptimo para obtener un buen flujo del granulado para la etapa de compresión.

TAMAÑO DE PARTICULA.

Se determinó este parámetro durante la etapa de granulación en el mezclado final, el tamaño de partícula fué de 0.59 mm con malla número 30 (Tabla 6).

Esta determinación es sumamente importante, ya que afecta la compresibilidad, dureza, grosor, desintegración, disolución, variación de peso y uniformidad del contenido.

Un tamaño de granulado mayor al especificado no entra bien en la matriz y la compactación no es uniforme; por el contrario granulos muy finos ocasionarán problemas de desintegración en las tabletas. Cuando se mueve un lecho de partículas de diferente intervalo de tamaño puede producirse separación ó segregación.

Durante la etapa de mezclado se llega a un tiempo en que se produce la mezcla, continuando hay segregación y los finos van al fondo. Por lo tanto, para mezclar adecuadamente es necesario que los tamaños promediales de los distintos ingredientes sean lo

más semejante posible. Las mezclas son equilibrios inestables con tendencia permanente a la segregación.

El llenado de la matriz con diferentes proporciones de grandes y pequeñas partículas influye en el peso de las tabletas en cada lote.

Cuando no es posible lograr uniformidad en el peso de las tabletas, las causas de estas anomalías deben buscarse en la falta de uniformidad de los granulados, dado que el relleno de la cámara es siempre volumétrico, a veces, si bien los granulados son uniformes, hay exceso de finos (desintegrantes, lubricantes, granulados pulverizados) por lo que es recomendable hacer mezclados adecuados.

Un incompleto llenado de la matriz crea vacío, que bajo compresión resulta en tabletas con inconsistentes valores de dureza.

El tamaño de partícula homogéneo mejora las características de flujo y es posible evaluarlo durante la compresión, muestreando continuamente tabletas y usando cartas de control sobre variación de peso y dureza con la finalidad de detectar posibles alteraciones.

HUMEDAD.

La cantidad de agua presente en el granulado cumplió con las especificaciones establecidas por el laboratorio, el intervalo de humedad fue de 4.071 - 4.996 % (Tabla 10). Se confirmó que esta humedad fue la adecuada ya que un granulado con exceso de agua influye notablemente sobre el flujo de las partículas que tienden

a formar aglomerados en la tolva y se adhieren a las paredes del mezclador dando lugar a un flujo malo o nulo. Este problema puede conducir a tabletas con variación de peso.

El contenido de humedad influye en la operación de mezclado, puede encontrarse como película de agua o bien, condensada en los capilares del sólido.

En la matriz, un granulado húmedo no forjará y por difusión de agua de vapor no se producirá forjado ni lubricación, de la máquina sale una forma comprimida pero sin dureza, que se deshace a la menor manipulación.

Por el contrario, un granulado en la tolva, excesivamente seco adquiere por acción del movimiento y del roce una carga electrostática que conspira contra el flujo y provoca finalmente segregación de la mezcla por retención de finos.

El grado óptimo de humedad permitirá disminuir o eliminar la carga y reducir la adhesión a las paredes del equipo de producción.

El agua en cantidad óptima en un granulado cumple una función de lubricante múltiple, reduce la fricción interparticular y el estado de gas le permite equilibrar la presión en toda la masa.

Con respecto al tratamiento estadístico se aplicó un Análisis de Varianza únicamente a los resultados del análisis químico del granulado y de las tabletas, con la finalidad de conocer la variación existente entre los lotes (Apéndice C).

El estadígrafo de contraste empleado fué F 0.95.

La hipótesis nula a probar:

$$H_0: \mu_1 = \mu_2 = \mu_3$$

Todas las medias son iguales.

Es decir, no existe variación o diferencia entre los lotes.

$$H_a: \mu_1 \neq \mu_2 \neq \mu_3$$

Al menos una media es diferente.

Es decir, existe una variación o diferencia entre los lotes.

La Tabla 22 muestra los resultados de los cálculos realizados hasta la obtención del valor de F, que se contrasta con la F de tablas. Para la humedad la hipótesis nula se aceptó.

UNIFORMIDAD DE MEZCLADO.

Debido a que el mezclado es estadístico y al azar esta cualidad se transmite a las partículas del granulado que resultan de dicho polvo. Aunque el granulado fuera de distribución uniforme, tiene pocas probabilidades de exhibir un mezclado perfecto y esto es una tableta una muestra al azar de una población (granulado) estadísticamente homogénea.

Los valores obtenidos cumplen con las especificaciones de Farmacopea lo que demuestra una buena distribución de principio activo en el granulado (90-110% ó 4.5-5.5 mg/tableta), (Tabla 9). En este caso es sumamente importante el tamaño de partícula ya que es determinante para un mezclado homogéneo.

El análisis de varianza (Tabla 23), mostró que la F calculada es mayor que la F de tablas, por lo que se rechaza H_0 . Es decir, cuando menos una media es diferente a las demás, entonces fué necesario realizar la prueba de variación entre datos (Apéndice A) para decidir el grado de diferencia entre ellos, cuyo nivel de aceptación máximo considerado como aceptable es de 5%. El valor para la prueba de variación entre datos

calculado para la uniformidad de mezclado fue de ± 1.5218 . Por lo tanto el resultado obtenido demostró la repetibilidad de los datos.

ANALISIS MICROBIOLOGICO.

Esta determinación es sumamente importante para el granulado debido a que el método de fabricación empleado fue por vía húmeda, y el solvente empleado agua, estos factores confieren las condiciones de humedad y temperatura requeridos para el desarrollo microbiano.

El análisis microbiológico aplicado a las tabletas estimó la ausencia de *E. Coli* y *Salmonella*, tanto del granulado como del producto terminado (Tabla 11).

B. PRODUCTO TERMINADO.

APARIENCIA.

La apariencia visual es importante no sólo como presentación de una buena práctica de manufactura, sino también porque con frecuencia recibe una inspección cuidadosa por parte del paciente y es un punto de referencia para él y a veces para el médico también respecto a su identificación (Tabla 12).

Con respecto al diámetro, se tomaron datos individuales cada hora durante el tableteado, observándose que no hubo variación entre tableta y tableta, teniendo un valor constante de 6mm durante todo el proceso de compresión por lo cual no se reportaron tablas ni gráficas de control.

ESPESOR (ALTURA MAXIMA O CORONA).

Las gráficas demuestran que el proceso se encuentra bajo control, las tabletas están dentro de los límites superior e inferior determinados en las cartas de control (Gráficas 1A-3A y 1B-3B). Como no existió variación de altura más allá de las especificaciones de 2.6-2.8mm (Tablas 19A-19C) es indicio de una buena alimentación de la matriz y de una buena distribución de tamaño de partícula.

Una razón importante para medir y normalizar el espesor y el diámetro con límites de desviaciones está impuesta por el acondicionamiento. Es común que, cuando se envasan las tabletas en moldes termosellados blisters, la tolerancia de dimensiones sea pequeña.

No sólo el espesor es importante para reproducir tabletas de aspecto idéntico, sino también para asegurar que cada lote de producción se podrá usar con determinado material de empaque.

Algunas envasadoras pueden funcionar mal si el espesor de las tabletas varía, porque las que tienen un espesor mayor al especificado pueden hacer que se atasquen en la máquina envasadora.

FRIABILIDAD.

Es una propiedad relacionada con la dureza en la cual se evalúa la capacidad de la tableta para soportar la abrasión durante el proceso de envasado, manipulación y transporte, debido a que durante estos procesos pueden sufrir fragmentación o despostillamiento, cuya consecuencia es error en la posología al

ingerirlo el paciente.

Los valores obtenidos tuvieron un rango entre 0.369% y 0.653% (Tabla 13), considerados como satisfactorios, dado que se especifica en la bibliografía que para una friabilidad satisfactoria en una tableta, la pérdida en peso debe ser menor al 0.8% de su peso inicial y la friabilidad máxima permitida por la F.N.E.U.M. es de 1%.

Esta prueba se ve influenciada por el contenido de humedad, los granulados secos contienen solamente pequeños porcentajes de humedad que frecuentemente producirán tabletas más friables que granulados que contengan en general del 2 al 4% de humedad.

DUREZA.

Se determinó durante el proceso de tableteado con el fin de efectuar ajustes a la fuerza de compresión cuando fuera necesario.

Se comprobó que la dureza de 4.0 - 7.0 Kg fué la apropiada (Gráficas 4A-6A y 4B-6B), ya que una tableta demasiado dura no se desintegra en el tiempo determinado, además satisfacen la especificación de Farmacopea para la disolución (menor a 80% en agua a 37°C). Otra forma de evaluarla fué la fragilidad, que determina la resistencia a procesos posteriores del producto al emblistado empacado y transporte.

El espesor es otro factor que afecta a la dureza el cual se mantuvo en un rango aceptable, una variación de espesor indicaría mala alimentación de la matriz, lo cual provocaría alteraciones del tiempo de desintegración y en la dureza.

DISOLUCION.

Los porcentajes de disolución fueron entre 90.713% a 103.893% a los 15 minutos, y entre 90.713% a 107.930% a los 30 minutos (Tabla 15).

Observándose que cumple con la especificación de Farmacopea que señala que el % de principio activo liberado debe ser mayor al 80%.

La importancia del desmoronamiento completo, más allá del estado de gránulo, es para que haya eficacia clínica, es decir, como la absorción y la biodisponibilidad fisiológica de la droga dependen de que la sustancia esté disuelta, las características de disolución adecuada son una propiedad importante para obtener una tableta satisfactoria que facilite su absorción en el organismo.

El análisis de varianza demostró la repetibilidad de los datos de disolución a los 15 y 30 minutos, aceptándose la hipótesis nula (Tablas 24 y 25).

DESINTEGRACION.

El tiempo de desintegración tuvo un rango de 5 a 10 minutos, cumpliendo con la especificación establecida por el laboratorio (Tabla 14).

En la desintegración influyen factores como el tamaño de los gránulos, cantidad de lubricantes añadidos, así como también la presión de compactación. Un exceso de solución aglutinante produce una tableta dura con un tiempo de desintegración largo.

Un factor tecnológico importante para controlar la

desintegración es porque una tableta demasiado dura que no se desintegra con facilidad provoca desgaste de punzones y matrices.

En relación al efecto farmacológico, del tiempo de desintegración depende que el fármaco pase al medio de disolución y posteriormente se absorba desde el tracto gastrointestinal.

VARIACION DE PESO.

El examen de la variación de peso de las tabletas proporciona información sobre la homogeneidad entre los tres lotes.

Se realizaron gráficas de variación de peso con la finalidad de detectar causas y corregir variaciones durante el proceso así como para establecer, monitorear y verificar la validación del proceso.

La variación entre las muestras tomadas no excede al rango permitido por las especificaciones de $100 \text{ mg} \pm 10\%$. No obstante, aunque se observa en los tres lotes que algunas muestras se encuentran fuera de los límites superior e inferior (Gráficas 7A-9A y 7B-9B) estos se encuentran en la tolerancia permitida para las tabletas.

Una variación de peso adecuado es indicio de que la distribución del tamaño del gránulo es homogéneo.

UNIFORMIDAD DE CONTENIDO.

Es recomendable realizar esta característica poscológica debido a que la cantidad de principio activo es de 5 mg de principio activo por tableta (es decir bajo).

Como se mencionó anteriormente, el mezclado es estadístico y al azar y esta cualidad se transmite a las partículas del granulado que resulta de dicho polvo, debido a que una tableta resulta ser una muestra al azar de una población (granulado) estadísticamente homogénea, es recomendable realizar este análisis.

El rango de concentración de la uniformidad de contenido osciló entre 97.921% y 103.850% de principio activo (Tabla 16), lo cual comprueba que cada tableta contiene la cantidad de principio activo especificada y con escasa variación entre ellas, a su vez indicó que existe una distribución uniforme de todos los ingredientes.

Por lo que se considera que cumple las especificaciones preestablecidas, con lo cual se asegura una posología correcta para la dosificación del paciente.

Con respecto al análisis de varianza (Tabla 26) se observó que el lote tres presentó variación con respecto al lote uno y dos, rechazándose la hipótesis nula. La prueba de variación entre datos tuvo un valor de ± 1.7738 , por lo tanto, se demostró una repetibilidad entre los datos.

VALORACION.

Los valores de principio activo oscilaron entre 91.875% (4.59375 mgs/tableta) a 101.523% (5.07615 mgs/tableta) (Tabla 20), considerados como aceptables ya que se encuentran dentro de las especificaciones ($199 \pm 10\%$). Lo cual indica que hubo un buen mezclado y distribución de principio activo en el granulado.

Con respecto al análisis de varianza (Tabla 27) la hipótesis nula fué rechazada por lo que se aplicó nuevamente la ecuación de variación entre datos, encontrándose este valor bastante aceptable ya que fue de ± 1.5973 .

Demostrándose la repetibilidad de los datos de la valoración obtenidos para el Proceso de Manufactura de las Tabletas Laxantes.

Por lo tanto, la cantidad de principio activo en la forma farmacéutica es la indicada para cumplir satisfactoriamente su efecto terapéutico.

ANALISIS MICROBIOLÓGICO.

Los límites microbianos son la prueba de la cual se estima el número de microorganismos presentes en la materia prima, producto en proceso y terminado.

Un requisito indispensable para un método microbiológico es que las muestras ensayadas no inhiban la proliferación de los microorganismos presentes, bajo condiciones de prueba.

Otra finalidad importante de realizar el análisis microbiológico a las tabletas, es que trata no sólo de evitar la transmisión de una infección o perturbación por microorganismos eventualmente patógenos; sino también debe probarse que por causa de los gérmenes no se produzcan cambios en el medicamento, sus principios activos o sus excipientes, cualquiera que fuesen las condiciones de su almacenamiento posterior.

El análisis microbiológico de las tabletas laxantes

demostró la ausencia de E.coli y Salmonella, los cuales son patógenos en cualquier forma farmacéutica (Tabla 18).

CAPITULO IX

CONCLUSIONES

En base a los resultados obtenidos de uniformidad de mezclado se determinó que existió homogenidad en la distribución del tamaño de partícula.

Con respecto a la humedad del granulado se consideró que fue la apropiada, ya que no se observó formación de aglomerados o adhesión a las paredes del equipo ni a los punzones durante la etapa de manufactura y compresión respectivamente. Una humedad adecuada se relaciona con resultados satisfactorios de dureza.

La friabilidad, desintegración y tiempo de disolución cumplieron con las especificaciones preestablecidas, lo que confirmó que la dureza de las tabletas fué la apropiada.

Otro parámetro que se midió como factor que afecta a la dureza y al tiempo de desintegración fué el espesor, el cual durante todo el proceso de tableteo se mantuvo en el rango permitido de 2.6-2.8 mm.

Con respecto a la uniformidad de contenido y valoración de principio activo se demostró que la cantidad de principio activo se encuentra dentro de las especificaciones preestablecidas por el laboratorio y Farmacopea; con lo que se asegura que el producto obtenido cumple con las características posológicas y de biodisponibilidad deseadas. Demostrándose que las tabletas van a realizar su efecto terapéutico de una manera eficaz.

En base al estudio de validación realizado al Proceso de Manufactura de las Tabletas Laxantes, se generó la evidencia documentada que demuestra la confiabilidad, reproducibilidad y efectividad de todos los factores involucrados.

Con lo que se comprueba que cualquier lote de tabletas producidas bajo las mismas condiciones van a cumplir con todas las especificaciones y atributos de calidad con que fueron diseñadas, dando por consecuencia un Proceso Validado.

Cualquier cambio de equipo, proceso, materias primas, instrumentos o procedimientos requerirá de posteriores revalidaciones.

CAPITULO X

SUGERENCIAS

Debido a que no se reportaba en las especificaciones de las tabletas el tiempo de disolución, se implementó un método basado en una técnica general del laboratorio, por lo que se sugiere realizar la validación del mismo.

Cualquier cambio ó modificación del Plan de Validación reportarlo al departamento de Validación.

Realizar revalidaciones cuando se lleve a cabo algun cambio de: equipo, instrumentos ó métodos.

Capacitar periódicamente al personal involucrado con la producción, mediante cursos, con la finalidad de concientizarlo, en caso contrario, se puede invalidar el trabajo y, por lo tanto, no existiría éxito en el programa de validación.

CAPITULO XI

BIBLIOGRAFIA

1. Academia Nacional de Ciencias Farmacéuticas. Asociación Farmacéutica Mexicana. " Guía para efectuar prácticas Correctas de Manufactura para la Industria Farmacéutica ". 1983.
2. Berry R. Ira. " Practical Process Validation of Pharmaceutical Products ". Drug & Comestic Industry. Vol 139. Núm. 3. Sept. 1986. pp 36-49.
3. Berry r. Ira. " Process Validation Practical Aplications to Pharmaceutical Products ". Drug Develoment & Industrial Pharmaceutical. Vol. 14. Núm 2 y 3. 1988. pp 377-389.
4. Cárdenas José Manuel. Curso de Actualización sobre Validación Prospectiva: Formas Farmacéuticas Sólidas. Asociación Farmacéutica Mexicana. México 1991.
5. Catalá Y.M. " Validación de Procesos en la Industria Farmacéutica ". Ponencia en el XII Congreso de Ciencias Farmacéuticas. Vol. 21. Núm 1. Abril-Mayo. 1990. pp 17-23.
6. Colombo Paolo. " Validation of Tablet Formulation ". Drug Developmente and Industrial Pharmacy. Vol. 15. Num. 6 y 7. 1989. pp 1047-1058.
7. Comité de Guías Oficiales de Validación de la Dirección General de Insumos para la Salud. Comité Nacional de Validación. 1990.
8. Craig R.Charles. " Farmacología Médica ". Ed. Interamericana. S.A. de C.V. México. D.F. 1984. P. 948.
9. Chapman K.G. " A Suggested Validation Lexicon ". Pharm. Tech. Vol. 7, Núm. 12, Dic. 1983. pp 51-55.

10. Chapman K.G. " The PAR Approach to Process Validation ". Pharm. Tech. Vol. 8, Núm. 12, Dic. 1984. pp 22-36.
11. De la Mora Francisco. "Una industria para la salud de los mexicanos". Industria. Vol. 2. Num. 14. Sept. 1989. pp 6-22.
12. De Voe James R. " Validation of the Measurement Process ". Editorial Am. Chem. Soc. Washington, D.C. 1977. pp 8-11.
13. Edwards Charles M. Validation of solid dosage forms the FDA view". Drug Development and Industrial Pharmacy. Vol 15. Num. 6 y 7. 1989. pp 1119-1133.
14. FDA. Alerts Generic Drug Markers. " Process Validation in Drug Manufacture ". Drug & Cosmetic. Vol. 127. Núm 2. August. 1980. pp 44-46, 111-113.
15. Feigenbaum A. V. "Control total de calidad". 2a edición. Editorial Continental. México, 1986. pp 34-87.
16. García José Luis. " Curso de Actualización Sobre Validación Prospectiva: Formas Farmacéuticas Sólidas ". Asociación Farmacéutica Mexicana. México 1991.
17. Goodman Louis S. " Farmacología Terapéutica ". 5ta edición. Editorial Interamericana. México. 1978. pp 817-825.
18. Grant L. Eugene. " Control Estadística de Calidad ". 5ta edición. Ed. Continental. México 1986. pp 19-20, 84-155.
19. Harder S.H. " The Validation of Cleaning Procedures ". Pharm. Tech. Vol. 8, Núm. 5-8. May 1984. pp 29-34.
20. Lignau J. Optimization and Validation of Manufacturing processes". Drug Development and Industrial Pharmacy. Vol. 15. Num. 6 y 7. 1989. pp 1029-1049.
21. Loftus, B.T. Nash. R.A. " Pharmaceutical Process

Validation ". Editorial Marcel Dekker, Inc. New York, N.Y. 1984. pp 1-9, 104-117, 125-213, 223-229, 267-269, 271-273.

22. Martínez Sobrevilla Ricardo. " Procedimientos Adecuados de Fabricación de Formas Farmacéuticas Sólidas Orales ". Tesis Licenciatura. Cuautitlán Izcalli. Edo de México. UNAM. 1985.

23. Pacheco Jiménez Juan José. " Optimización y Validación de Procesos Aplicados a una Fórmula en Tabletas y Solución ". Tesis Licenciatura. Facultad de Química. UNAM. 1991.

24. PAM'S. Validation Advisory Commitee. " Process Validation Concepts for Drug Products ". Pharm. Tech. Vol. 9 Sept. 1985. pp 78-80.

25. Putteman Peter. " Process Validation of Non-Sterile Product Forms ". Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas. Vol. 20. Núm. 6, febrero-marzo 1990. pp 18-21.

26. Remington. Farmacia. Vol. II. 17ava edición. Editorial Interamericana. Argentina. 1990. P. 2188.

27. Román García Fernando. " Validación de Procesos para Productos Farmacéuticos No Estériles ". (Revisión y Guía General). Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas. Vol. 18 Núm. 3, Sept. 1987. pp 2-12.

28. Rosario Morales Alicia. " Validación de Procesos para Productos Farmacéuticos Sólidos ". Tesis Licenciatura. Facultad de Química. UNAM. 1989.

29. Taylor Jhon K. " Validation of Analytical Methods ". Analytical Chemistry. 600 A-608 A. May 1983. pp 111-114.

A P E N D I C E

A P E N D I C E A

F O R M U L A R I O

FORMULA:

DONDE:

- *Densidad aparente y compactada:*

$$D = m/V$$

D= Densidad (grs/ml)
 m= Masa del granulado (grs)
 v= Volumen del granulado (ml).

- *Densidad real:*

D compactada - D aparente

D compactada

D= Densidad (grs/ml).

- *Tamaño de partícula:*

$$\frac{\text{W granulado retenido en cada malla}}{\text{W granulado total pesado}} \times 100 \%$$

W= Peso (grs).
 En base a la malla con mayor cantidad de granulado, se elige el tamaño de la partícula.

- *Angulo de reposo:*

$$\text{Tangente } \theta = \frac{h}{r}$$

$$\theta = \text{arco tan } \frac{h}{r}$$

θ = Angulo de reposo (grados)

h= Altura (cms)
 r= Radio (cms)

Referencias:

Angulos de 20°: fluyen facilmente
 Angulos de 36°: ideal para polvos que fluyen adecuadamente.
 Angulos de 40°: mala fluidez en los polvos.

FORMULA:**DOMDE:**● *Velocidad de flujo:*

$$V = \frac{m}{t}$$

V= Velocidad de flujo
(gr/seg)
m= Masa del granulado
(gr)
t= tiempo (seg)

● *Uniformidad de mezclado:*

$$\frac{\text{abs}(mta)}{\text{abs}(std)} \times P(\text{std}) \times \frac{W(\text{std})}{W(mta)} \times \frac{PD(mta)}{PD(\text{std})} \times 100 = \text{mg/tabeta}$$

abs(mta)= Absorvancia de la muestra
abs(std)= Absorvancia del estándar
P(std)= Pureza del estándar (%)
W(std)= Peso del estándar (mg)
W(mta)= Peso de la muestra (mg)
PD(mta)= Factor de dilución de la muestra.
PD(std)= Factor de dilución del estándar.

● *Humedad:*

Para el cálculo del factor:

$$F = \frac{0.1566 \times P \text{ muestra}}{V \text{ de Karl Fisher}}$$

F= Factor.
P= Peso (mg)
V= Volumen gastado de Karl Fisher (ml).

● *Porcentaje de humedad del granulado:*

$$\frac{(F)(100)(V \text{ gastado de reactivo de K.F.})}{W \text{ muestra.}}$$

F= Factor.
V= Volumen (ml)
W= Peso (mg)

FORMULA:**DONDE:**● *Friabilidad:*

$$\% \text{ polvo de desgaste} = \frac{(C)(100)}{A}$$

A= Peso inicial de las tabletas (mgs)
 B= Peso final de las tabletas (mgs)
 C= A - B (mgs)

● *Uniformidad de contenido:*

$$\frac{\text{abs}(mta)}{\text{abs}(std)} \times P(\text{std}) \times \frac{W(\text{std})}{W(mta)} \times \frac{FD(mta)}{FD(\text{std})} \times 100 = \text{mg/tableta}$$

● *Valoración de principio activo:*

$$\frac{\text{abs}(mta)}{\text{abs}(std)} \times P(\text{std}) \times \frac{W(\text{std})}{W(mta)} \times \frac{FD(mta)}{FD(\text{std})} \times W \text{ promedio} = \text{mg/tabl. de las tabletas}$$

● *Disolución:*

$$\frac{\text{abs}(mta)}{\text{abs}(std)} \times P(\text{std}) \times \frac{W(\text{std})}{W(mta)} \times \frac{FD(mta)}{FD(\text{std})} \times 100$$

$$\bullet \text{ LSC } \bar{X} = X + A_2 \bar{R}$$

$$\bullet \text{ LIC } \bar{X} = X - A_2 \bar{R}$$

$$\bullet \text{ LSC } R = D_4 \bar{R}$$

$$\bullet \text{ LIC } R = D_4 \bar{R}$$

LSC \bar{X} = Limite superior de confianza con respecto a la media.

\bar{X} = Media de medias.

\bar{R} = Media de rangos.

A₂ = Constante.

LIC \bar{X} = Limite inferior de confianza con respecto a la media.

LSC R = Limite superior de confianza con respecto al rango.

D₄ = Constante.

LIC R = Limite inferior de confianza con res-

- *Media aritmética:*

$$\bar{X} = \frac{\sum X}{n}$$

- *Desviación estándar:*

$$S = \frac{\sum (X - \bar{X})^2}{n}$$

- *Coefficiente de variación:*

$$CV = \frac{S}{\bar{X}} (100)$$

- *Variación entre datos:*

$$\text{Error} = \pm (\text{mCE})^{0.5}$$

pecto al rango.
D₂ = Constante.

$\sum X$ = Sumatoria total de datos.
n = número de datos.

S = Desviación estándar.

CV = Coeficiente de variación.

mCE = Media cuadrática del error.

A P E N D I C E B

TABLAS DE CONSTANTES PARA EL CALCULO DE LOS LIMITES Y LA DESVIACION ESTANDAR ESPERADA

OBSERVACIONES DE LA MUESTRA, n	GRAFICA PARA MEDIAS				GRAFICAS PARA DESVIACIONES ESTANDAR						GRAFICA DE RANGOS					
	FACTORES PARA LOS LIMITES DE CONTROL		FACTORES PARA LA LINEA CENTRAL		FACTORES PARA LOS LIMITES DE CONTROL		FACTORES PARA LA LINEA CENTRAL		FACTORES PARA LA LINEA CENTRAL		FACTORES PARA LOS LIMITES DE CONTROL		FACTORES PARA LOS LIMITES DE CONTROL			
	A	A2	A3	A4	U/A	B3	B4	B5	B6	d2	d/c2	d3	d1	d2	d3	d4
2	2.121	1.880	2.659	0.7079	1.2533	0.000	3.267	0.000	2.606	1.129	0.885	0.853	0.000	3.686	0.000	3.267
3	1.732	1.023	1.954	0.8862	1.1294	0.000	2.586	0.000	2.276	1.693	0.907	0.860	0.000	4.358	0.000	2.574
4	1.500	0.729	1.829	0.9713	1.0654	0.000	2.286	0.000	2.089	2.059	0.957	0.800	0.000	4.689	0.000	2.282
5	1.342	0.577	1.427	0.9400	1.0638	0.000	2.089	0.000	1.964	2.326	0.929	0.864	0.000	4.919	0.000	2.114
6	1.225	0.483	1.267	0.9515	1.0510	0.030	1.870	0.029	1.874	2.534	0.946	0.848	0.000	5.078	0.000	2.004
7	1.134	0.419	1.182	0.9594	1.0423	0.118	1.882	0.113	1.806	2.704	0.959	0.833	0.284	5.204	0.076	1.824
8	1.061	0.373	1.009	0.9650	1.0383	0.185	1.815	0.179	1.751	2.847	0.9512	0.820	0.388	5.306	0.136	1.814
9	1.000	0.337	1.032	0.9883	1.0317	0.239	1.781	0.232	1.707	2.870	0.9387	0.808	0.547	5.383	0.194	1.818
10	0.949	0.308	0.975	0.9727	1.0291	0.294	1.716	0.276	1.669	3.078	0.9269	0.787	0.687	5.449	0.223	1.777
11	0.905	0.285	0.927	0.9754	1.0252	0.321	1.679	0.313	1.637	3.173	0.9152	0.787	0.811	5.535	0.256	1.744
12	0.866	0.266	0.886	0.9778	1.0229	0.354	1.646	0.346	1.610	3.259	0.9083	0.778	0.972	5.594	0.283	1.717
13	0.832	0.248	0.860	0.9794	1.0210	0.382	1.618	0.374	1.585	3.338	0.9006	0.770	1.025	5.647	0.307	1.683
14	0.802	0.235	0.817	0.9810	1.0194	0.406	1.594	0.389	1.563	3.401	0.8935	0.763	1.118	5.696	0.328	1.672
15	0.775	0.223	0.789	0.9823	1.0180	0.429	1.572	0.421	1.544	3.472	0.8860	0.756	1.203	5.741	0.347	1.653
16	0.750	0.212	0.763	0.9835	1.0169	0.448	1.552	0.440	1.526	3.532	0.8801	0.750	1.282	5.782	0.363	1.637
17	0.728	0.203	0.739	0.9845	1.0157	0.466	1.534	0.459	1.511	3.590	0.8747	0.744	1.358	5.820	0.378	1.622
18	0.707	0.194	0.719	0.9854	1.0146	0.482	1.518	0.475	1.496	3.648	0.8707	0.739	1.429	5.856	0.391	1.606
19	0.689	0.187	0.698	0.9862	1.0140	0.497	1.503	0.480	1.483	3.698	0.8711	0.734	1.487	5.881	0.403	1.597
20	0.671	0.180	0.680	0.9869	1.0133	0.510	1.490	0.504	1.470	3.745	0.8717	0.729	1.549	5.921	0.415	1.585
21	0.655	0.173	0.663	0.9878	1.0128	0.523	1.477	0.518	1.459	3.778	0.8727	0.724	1.605	5.951	0.425	1.575
22	0.640	0.167	0.647	0.9882	1.0119	0.534	1.466	0.528	1.446	3.819	0.8730	0.720	1.659	5.979	0.434	1.564
23	0.626	0.162	0.633	0.9887	1.0114	0.545	1.455	0.538	1.439	3.859	0.8732	0.716	1.710	6.008	0.443	1.557
24	0.612	0.157	0.619	0.9892	1.0109	0.555	1.445	0.546	1.429	3.895	0.8737	0.712	1.758	6.031	0.451	1.546
25	0.600	0.153	0.606	0.9896	1.0105	0.565	1.435	0.559	1.420	3.911	0.8744	0.709	1.800	6.056	0.459	1.541

A P E N D I C E C

TABLA DE ANADEVIA

DISEÑO COMPLETAMENTE ALEATORIO. MODELO BALANCEADO.

FV	gl	SC	MC	F Calc.	F Tablas
$\zeta(i)$	$t-1$	$\sum_{i=1}^t \frac{y^2_{i.}}{r} - \frac{y^2_{..}}{tr}$	$\frac{SC\zeta}{gl\zeta}$	$\frac{MC\zeta}{MCE}$	
$Ej(i)$	$t(r-1)$	$\sum \sum y^2_{ij} - \frac{\sum y^2_{i.}}{r}$	$\frac{SCE}{glE}$		

TOTAL

- Modelo estadístico : $Y_{ij} = \mu + \zeta(i) + E_{j(i)}$

Donde:

- μ = Media general (Gran media)
- $\zeta(i)$ = Fuente de variación
- $E_{j(i)}$ = Error del tratamiento
- $t-1$ = Número de tratamientos menos uno

$$\begin{aligned}
 &= 1, 2, \dots, t \quad \left. \begin{array}{l} i = t \\ j = r \end{array} \right\} \\
 &= 1, 2, \dots, r \quad \left. \begin{array}{l} i = t \\ j = r \end{array} \right\}
 \end{aligned}$$

- Estadiógrafo de contraste: Prueba F 0.95
- Contraste de hipótesis:

$$H_0 = \mu_1 = \mu_2 = \mu_3$$

$$H_a = \mu_1 \neq \mu_2 \neq \mu_3 \text{ (al menos un lote es diferente)}$$

- Regla de decisión:

$$\text{Si } F \text{ Calc. } \leq F \text{ Tablas}$$

$$\text{Si } F \text{ Calc. } \geq F \text{ Tablas}$$

H_0 : se acepta

H_0 : se rechaza

MATRIZ DE TRATAMIENTO

1	2	3	i	t
Y ₁₁	Y ₂₁	Y ₃₁ ...	Y _{i1}	Y _{t1}
Y ₁₂	Y ₂₂	Y ₃₂ ...	Y _{i2}	Y _{t2}
Y ₁₃	Y ₂₃	Y ₃₃ ...	Y _{i3}	Y _{t3}
.
.
.
.
Y _{1r1}	Y _{2r2}	Y _{3r2}	Y _{ir1}	Y _{tr2}

Para el estudio de la Validación de las tabletas se emplea un modelo balanceado porque es el mismo número de repeticiones en cada población o lote.

Para el cual deben de ser definida las siguientes variables:

- t = número de tratamientos
- i = índice que representa al tratamiento
- r_i = número de unidades experimentales del i-ésimo tratamiento
- $\sum Y_{i.}$ = total de los valores de la variable de respuesta del i-ésimo tratamiento
- $\bar{Y}_{i.}$ = valor de la media aritmética de la variable de respuesta i-ésimo tratamiento
- $\bar{Y}_{..}$ = valor de la media aritmética de la variable de respuesta (gran media)

Validación del Proceso de Manufactura
de Tabletas Laxantes

Tesis Profesional para obtener el Título de Q.F.B.

María Marisela Sandoval García

Patricia Zamudio Ponce

FE DE ERRATAS

PAGINA 61

DICE:

DEBE DECIR:

Estearato de Magnesio
y Calcio.

Estearato de Mag-
nesio y Talco.

PAGINA 66

En el lote número I
 $\bar{X} = 0.1131$

$\bar{X} = 0.1311$

PAGINA 69

Los valores obtenidos
para la densidad fueron
en promedio 0.109, 0.124
y 0.129 grs/ml.

Los valores obte-
nidos para la den-
sidad fueron en -
promedio 0.1311,-
0.1317 y 0.1398 -
grs/ml.

PAGINA 125

Academia Nacional de
Ciencias Ciencias Farma-
céuticas.

Academia Nacional
de Ciencias Farma-
céuticas.