



6
Zejan

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

"VALIDACION RETROSPECTIVA DE UN PROCESO
DE GRAGEADO CONVENCIONAL Y PROPUESTA
PARA LA VALIDACION PROSPECTIVA"

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA
P R E S E N T A :
GRACIELA ALVARADO GARCIA

MEXICO, D. F.

1995

FALLA DE ORIGEN

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



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 esta 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.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

JURADO ASIGNADO

PRESIDENTE: PROFR. JOSE LUIS IBARMEA AVILA

VOCAL: PROFR. PEDRO ALFREDO GORGONIO HERNANDEZ

SECRETARIO: PROFR. CAROLINA MUÑOZ PADILLA

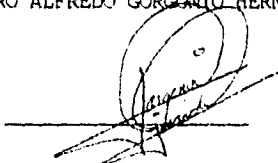
1ER. SUPLENTE: PROFR. JOSE BENJAMIN ROBLES GARCIA

2DO. SUPLENTE: PROFR. MA. DEL SOCORRO ALPIZAR RAMOS

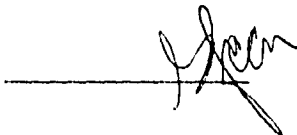
SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA:

LABORATORIOS SCHERING PLOUGH S.A. DE C.V.

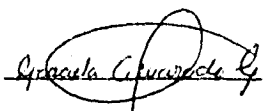
ASESOR DEL TEMA: PROFR. PEDRO ALFREDO GORGONIO HERNANDEZ

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Pedro Alfredo Gorgonio Hernandez', written over a horizontal line.

SUPERVISOR TECNICO: Q.F.B. GUILLERMO CARRASCO ACEVEDO

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Guillermo Carrasco Acevedo', written over a horizontal line.

SUSTENTATE: GRACIELA ALVARADO GARCIA

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Graciela Alvarado Garcia', written over a horizontal line.

D E D I C A T O R I A S

A Dios por guiar mis pasos en el difícil camino de la vida.

A mi madre por brindarme su apoyo, cariño y confianza y por ser la persona más capaz que he conocido.

A mi padre y hermanos por que siempre estuvieron ahí.

A la Facultad de Química y a todos mis profesores por que sin ellos esto no se hubiera podido haber realizado.

A G R A D E C I M I E N T O S

Al Q.F.B. Pedro A. Gorgonio por su gran apoyo en la revisión y corrección de este trabajo, así como en su colaboración y aportaciones.

Al Q.F.B. Guillermo Carrasco por su apoyo y colaboración en la realización de este proyecto.

A los Laboratorios Schering Plough, lugar donde se realizó el presente trabajo de tesis, así como a todo el departamento de Producción en especial al área de Grageas por todo el apoyo y colaboración. Lo mismo que a Mary, no cambies.

A mis compañeros de generación: Delia, Rocío, Maru, Alma, Pily V., Alicia, Liliana, Ivonne, Pablo, Martha, Susy, Lorena, Elsa, Irma R., y a todos los que aunque no mencione forman parte de este todo.

INDICE

CAPITULO I

1.0. Marco histórico	1
1.1. Introducción	3

CAPITULO II

2.0. Operaciones unitarias	4
2.1. Aspectos generales de grageas	6
2.2. Núcleos	6
2.2.1. Atributos	6
2.2.2. Componentes	7
2.3. Manufactura de núcleos	9
2.4. Tipos de recubrimiento en la manufactura de grageas	12
2.4.1. Recubrimiento con pasta (slurry)	12
2.4.2. Recubrimiento con película	12
2.4.3. Recubrimiento por compresión	13
2.5. Recubrimiento con azúcar	14

CAPITULO III

3.0. Aspectos generales de validación	16
3.1. Introducción	16
3.2. Objetivos de la validación	16
3.3. Razones para validar un proceso	17
3.4. Beneficios de la validación de procesos	19
3.5. Importancia de la validación de procesos	19
3.6. Definición	20
3.7. Tipos de validación	21
3.7.1. Validación prospectiva	21
3.7.2. Validación retrospectiva	22

CAPITULO I

1.0. MARCO HISTORICO.

La validación de procesos tiene sus inicios en el año de 1906, cuando el gobierno de los Estados Unidos confirmó las denuncias sobre la adulteración en el envasado de carnes, creando la Food and Drug Administration (F.D.A.), cuya finalidad era la de controlar alimentos y medicamentos. Las intoxicaciones mortales por ingestión de un elixir de sulfanilamida con dietilenglicol como excipiente, originaron que en 1938, la F.D.A. dictaminará en el acta correspondiente el condicionamiento de la **seguridad del medicamento...** (1).

En un principio la F.D.A. solo controlaba los medicamentos en la toma de muestras para control, verificando si se cumplía con las especificaciones analíticas establecidas. Es decir, se investigaba la calidad del producto, pero no los factores que sobre ella influyen.

El impacto provocado por los efectos secundarios ocasionados por la talidomida y las intoxicaciones ocasionadas por la contaminación cruzada en la fabricación y acondicionamiento de penicilina y dietilestilbestrol, provocaron que en 1962 el Congreso Americano aprobará el acta Drug and Cosmetic de la F.D.A. y se promovieran las bases de las "Current Manufacturing Practices" (CGMP'S) las cuales permitían el rechazo de un producto que no cumpliera con las especificaciones mínimas establecidas ... (1,2).

En 1967 se solicitó a la Organización Mundial de la Salud (O.M.S.) el establecimiento de normas de fabricación y control que garantizarán la seguridad del producto, así como su aplicación ... (2).

En 1970 se encontraron contaminaciones bacterianas en productos parenterales, así como la falta de homogeneidad en el contenido de digitoxina y corticosteroides en algunos medicamentos, por lo que se dijo que no bastaba demostrar la seguridad del lote con una muestra representativa sino que había que asegurar su calidad durante todo el proceso ... (2).

En 1971 se implementó que debían desarrollarse para los nuevos productos, normas de fabricación y control de calidad así como el establecimiento de Buenas Prácticas de Manufactura de Laboratorio.

En la revisión de las Good and Manufacturing Practices en 1976 apareció por primera vez el concepto de **Validación de un Proceso** aplicándolo a un proceso de esterilización.

1.1. INTRODUCCION.

Durante los últimos años la práctica farmacéutica industrial ha iniciado el uso formal de nuevas técnicas cuya implementación le ha permitido transformar radicalmente el panorama de su desarrollo.

Así mediante el empleo de nuevas técnicas matemáticas con una base teórica sólida se puede optimizar el diseño de nuevos productos, la producción en masa y el control de los procesos productivos.

En el caso de la industria farmacéutica los parámetros que requieren mayor importancia en la optimización de procesos: biodisponibilidad, estabilidad, pureza, potencia, esterilidad, uniformidad de contenido, etc. Por tanto, desde el diseño de producto se deben seleccionar materias primas, materiales de empaque, método productivo y técnicas de control de materiales producto y proceso.

Por tanto, para que un proceso de manufactura sea validado debe comprobarse originalmente y verificarse de manera continua.

La comprobación, verificación y documentación de la efectividad y reproducibilidad de una técnica, una operación o un proceso se le denomina "Validación" ... (3).

En los procesos farmacéuticos la validación abarca desde la manufactura de materiales primarios (materias primas y materiales de empaque) los procesos específicos de manufactura (granulación, mezclado, compresión, etc.) hasta la producción total del producto terminado. Es por esto, que la validación de procesos debe ser responsabilidad de toda la compañía. También se debe involucrar la validación de proveedores, la capacitación de personal, documentación de lotes, etc.

CAPITULO II

2.0. OPERACIONES UNITARIAS.

Existen dentro de la industria farmacéutica Operaciones Unitarias que son utilizadas para realizar los procesos de manufactura.

Algunas son consideradas como variables ya que son capaces de influir en la eficacia terapéutica del medicamento, haciendo crítico el aspecto biofarmacéutico, por lo que deben ser controladas durante el proceso.

Las Operaciones Unitarias involucradas en la manufactura de grageas son:

Molienda, mezclado, tamizado, granulación, secado y compresión.

MOLIENDA.

En esta operación unitaria se reduce a un tamaño adecuado los sólidos que intervienen en la elaboración de los núcleos (principios activos y excipientes).

MEZCLADO.

Se entiende por la operación de mezclado como un sistema de fuerzas que actúan sobre las partículas de los componentes y cuya resultante tiende a distribuirlos uniformemente.

El mezclado se requiere para homogeneizar la dilución de los sólidos seleccionados.

Esta operación es importante ya que si no hay una buena homogenización se pueden afectar las características mecánicas, fisicoquímicas y biofarmacéuticas que requiere el producto final.

GRANULACION.

Esta operación unitaria proporciona cohesión, flujo libre y uniforme de la mezcla de polvos, cuando los excipientes de la formulación no son directamente compresibles. La granulación se puede llevar a cabo por vía húmeda o por vía seca.

SECADO.

Con el secado se elimina la humedad de los sólidos por medio del calentamiento, lo cual implica la existencia de transferencia de masa entre dos fases y que al establecerse el equilibrio, el producto quedará seco.

TAMIZADO.

Con la ayuda de esta operación unitaria se obtienen granulos de manera uniforme, con el empleo de mallas adecuadas, con la tamización se obtiene una distribución de tamaño de partícula apropiado para la formación de núcleos.

COMPRESION.

Mediante esta operación el polvo se compacta mediante fuerzas de cizallamiento que lo comprimen:

La unidad mecánica básica para la compresión consiste de un punzón inferior que encaja en una matriz abajo y un punzón superior, con una cabeza de la misma forma y dimensiones, que entra en la cavidad de la matriz en el tope una vez que el material a tabletear ha llenado la cavidad de la matriz. El núcleo se forma por la presión aplicada sobre los punzones y después es eyectada de la matriz.

2.1. ASPECTOS GENERALES DE GRAGEAS.

DEFINICION ...(7,14).

Es una forma farmacéutica sólida que se compone generalmente de una tableta o núcleo y de una capa de recubrimiento, de éstas, el núcleo siempre contiene uno o más activos y la capa puede o no contenerlos.

2.2. NUCLEOS.

Forma farmacéutica sólida que contiene uno o varios principios activos, preparados generalmente por medio de una compresión. Consiste en una mezcla de polvos que ha sido compactada en una matriz, al ser utilizados dos punzones, de tal forma que produce una sola entidad sólida.

2.2.1. ATRIBUTOS.

1. Capacidad para soportar perfectamente el trato dado a lo largo de la fabricación
2. No debe tener defectos tales como: fracturas, bordes desgastados, decoloración, contaminación o moteado.
3. Su estabilidad física y química debe ser razonable durante su almacén.
4. Capacidad de liberar el principio activo de un modo predecible y reproducible

2.2.2. COMPONENTES.

Un núcleo se compone por lo siguiente:

Principio activo. Es el responsable de la actividad terapéutica y puede tener características como: solubilidad, polimorfismo, tamaño de partícula, compactabilidad, sistema cristalino, de acuerdo a su estructura, etc. Puede haber uno o más principios activos.

Además del principio activo se incluyen aditivos los cuales no poseen actividad terapéutica, pero que ayudan a la liberación adecuada del o los principios activos. Entre los excipientes que se pueden mencionar en un núcleo se encuentran:

Aglutinantes. Dan cohesividad a los polvos alcanzando la adherencia requerida. Ejemplos: celulosa microcristalina, lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol y manitol.

Diluyentes. Se utilizan para aumentar el tamaño y el peso del núcleo para ajustarse a los requisitos del tamaño de punzón, mejoran las características de compresibilidad y desintegración. Ejemplos: celulosa microcristalina, fosfato dibásico de calcio dihidratado, lactosa (secada por aspersión o anhidra) azúcares para compresión directa, sorbitol, etc.

Desintegrantes. Su función es la de romper los núcleos en granulos y facilitar la disolución del principio activo. Si el núcleo posee un aglutinante fuerte o es extremadamente duro requiere un desintegrante efectivo para contrarrestar la acción del aglutinante. Ejemplos: almidón, alginatos o ácido algínico, carboximetil celulosa sódica de almidón, celulosa microcristalina, resinas de intercambio iónico.

Lubricantes. Son materiales que favorecen el flujo del granulado de la matriz, facilitan la expulsión del núcleo de la matriz y ayudan al desprendimiento del núcleo de las caras del punzón.

Generalmente un solo lubricante no puede realizar las tres funciones por lo cual se requiere una mezcla de éstos, los estearatos metálicos lubrican las caras de los punzones, el talco facilita la expulsión del núcleo de la matriz y el almidón facilita el flujo. Ejemplos: estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico, talco, ceras con alto punto de fusión como el Carbowax 6000, almidón, Sterotex (aceite vegetal hidrogenado), teflón, aminoácidos como leucina, etc.

Agentes de flujo (deslizantes). Facilitan el flujo del granulado:

- A través de la tolva hacia el alimentador.
- En la matriz.

En la tolva se forman puentes y se compacta el granulado contra las paredes en la porción de la salida, lo que ocasiona que se interrumpa el flujo hacia el alimentador. Ejemplos: almidón, gel de sílice, estearato de magnesio, talco, etc.

Agentes desecantes. Su función es absorber la humedad la humedad que penetra en el núcleo, proveniente del aire o durante el recubrimiento. Esto es importante ya que la degradación química de los componentes generalmente se lleva a cabo en presencia de humedad. Es por ello que se utiliza frente a ingredientes activos higroscópicos.

2.3. MANUFACTURA DE NUCLEOS.

Un núcleo es el resultado de varias operaciones de manufactura individuales y diferentes. Cada operación puede afectar las propiedades del núcleo.

Existen tres métodos generales para preparar núcleos:

1. Método de granulación húmeda.

Este método comprende las siguientes etapas:

- a) Molienda de los fármacos y excipientes (aunque el tamaño de partícula puede estar dado en las especificaciones de materia prima).
- b) Tamizado de los polvos obtenidos (lo cual se puede omitir por lo expuesto anteriormente).
- c) Pesada de los polvos seleccionados
- d) Mezclado de los polvos (principio activo, diluyente, desintegrante).
- e) Preparación de la solución aglutinante.
- f) Adición del aglutinante, para formar el aglomerado.
- g) Secado del producto.
- h) Tamizado de los gránulos secos.
- i) Lubricación.
- j) Compresión de la mezcla para formar el núcleo.

2. Método de granulación seca.

- a) Molienda y tamizado de principios activos y excipientes (el cual se omite si la materia prima viene según especificaciones).
- b) Pesada de los polvos.
- c) Mezclado de principio activo y excipientes.
- d) Precompresión.

- e) Fractura y tamizado de los núcleos precomprimidos.
- f) Lubricación.
- g) Compresión de los constituyentes para formar el núcleo.

3. Compresión directa.

La compresión directa es el método más sencillo para la manufactura de núcleos. Las materias primas utilizadas en la compresión directa tienen buenas propiedades de cohesión y de flujo y no requieren del uso de un aglutinante húmedo para producir buenos núcleos.

Generalmente son gránulos finos y requieren muy poco o nada de tamizado. A menos que el ingrediente activo sea fácilmente compresible, la cantidad por núcleo está limitada aproximadamente al 25 % del peso del núcleo. Este método no es recomendable si el principio activo se encuentra en bajas concentraciones, ya que se afecta la uniformidad de contenido.

Equipo requerido.

- Mallas de abertura adecuada (dependiendo del proceso).
- Mezclador.
- Tableteadora.
- Punzones y matrices adecuados.

Procedimiento general de manufactura.

1. Se prepara una mezcla previa de los excipientes con lo cual se ayuda a diluir el ingrediente activo y facilita que el mezclado sea uniforme.
2. Tamizar la mezcla previa a través de una malla de abertura adecuada.
3. Cargar en el mezclador la mezcla previa, en este caso se puede añadir el o los principios activos, mezcla.
4. Comprima la mezcla en núcleos.

Problemas que se presentan en la manufactura de núcleos.

Los núcleos defectuosos que se obtienen de una máquina originan problemas en el posterior grajeado que con frecuencia son bastante graves. Estos defectos son provocados en el proceso, los accesorios o la máquina.

Ejemplos de estos problemas son:

Adherencia, laminación moderada, despostillado, fractura, laminación, separación, etc.

2.4. TIPOS DE RECUBRIMIENTO EN LA MANUFACTURA DE GRAGEAS.

2.4.1. Recubrimiento con una pasta (slurry).

Se utiliza una pasta de polvos que se aplica cuando los núcleos están rodando.

Ventajas.

- Facilidad de aplicación y control.
- Es fácil de automatizar.
- Consume menos tiempo que el recubrimiento con azúcar.
- El peso es mucho menor que en núcleos recubiertos con azúcar.

Materias primas.

Una formulación típica contiene azúcar, sulfato de calcio o carbonato de calcio, talco y agua, también puede incluir aglutinante como gelatina o acacia.

2.4.2. Recubrimiento con película.

Consiste en la aplicación de una membrana delgada hecha con resinas, sobre la superficie del núcleo. Esta resina se rocía sobre los núcleos que se encuentran rodando en el bombo de recubrimiento, dejando que se evapore el solvente. Se aplica un número de capas suficientes para alcanzar el espesor requerido por la cubierta.

Ventajas.

- Requiere mucho menos tiempo de recubrimiento.
- El proceso se puede automatizar fácilmente.
- En núcleos grabados se muestra un relieve, eliminando la necesidad de imprimir.

- Los núcleos terminados son menos pesados y de menor tamaño.

Desventajas.

- El uso de solventes orgánicos es peligroso y requiere de instalaciones especiales para su manejo y almacenamiento, aumentando el costo de producción.

Materias primas.

Las soluciones empleadas de este recubrimiento contienen tres componentes principales: resinas, solventes y plastificantes. Las resinas deben tener las siguientes características: formar una película resistente y continua, ser estables, suficientemente solubles en el solvente y ser capaces de soportar los pigmentos y otros aditivos.

2.4.3. Recubrimiento por compresión.

En este proceso el material para recubrimiento se encuentra en forma de granulado, el cual se comprime alrededor del núcleo. De esta forma se pueden colocar dos activos incompatibles en la misma gragea, una en el núcleo y otra en el recubrimiento.

Se puede poner un núcleo de liberación lenta y un recubrimiento de liberación rápida para proporcionar un efecto inmediato.

Hay dos tipos de máquinas disponibles para la compresión:

1. La que comprime el recubrimiento alrededor de los núcleos que han sido comprimidos en otra tableteadora.
2. La segunda que comprime el núcleo sobre una torreta y después la transfiere a una segunda para la aplicación del recubrimiento.

2.5. RECUBRIMIENTO CON-AZUCAR.

Este proceso involucra múltiples etapas, el éxito se mide en elegancia del producto final. El proceso es lento y requiere de la habilidad del operario, las etapas involucradas son:

- Sellado.
- Aplicación de la subcapa.
- Alisamiento o engrosado.
- Aplicación del color.
- Pulido.

SELLADO.

Se requiere de esta cubierta sobre todo si el principio activo es sensible a la humedad. Esta cubierta evita que la humedad penetre al núcleo.

Generalmente se utiliza una solución alcohólica de shellac u otros como la rosina y zeína que son materiales a prueba de agua.

SUBCAPA.

La subcapa se usa para cubrir los núcleos y redondear completamente los extremos agudos. Facilitando la aplicación de las capas subsiguientes.

La solución utilizada consiste en acacia, gelatina o azúcar. Los polvos que normalmente se usan para facilitar el secado y evitar que los núcleos se peguen son: la tierra alba, el carbonato de calcio, el caolín o una combinación de éstos, los cuales deben ser finos y de ser necesario, hay que tamizarlos.

CUBIERTA PARA ALISAR (O CUBIERTA DE ENGROSAMIENTO).

Después de aplicar las subcapas, el núcleo puede quedar áspero o algo rugoso, por lo que debe ser alisado para después aplicar la capa de color. Lo cual se logra al aplicar un jarabe para alisar. Este jarabe se prepara con azúcar suspendida en carbonato de calcio, sulfato o fosfato de calcio.

CAPA DE COLOR.

Esta se aplica para impartir un color final a la gragea. La solución/suspensión de color consiste en un jarabe de azúcar con colorantes aprobados. Los colorantes pueden ser solubles o insolubles.

PULIDO.

Se realiza para impartir brillo o lustre a las grageas con color. Lo cual se logra aplicando cera o una mezcla de ceras dejando que rueden en un bombo de pulido, recubierto con un lienzo. Para evitar que se precipite la cera las grageas deben calentarse previamente. Normalmente se utiliza una mezcla de cera de Carnauba y cera blanca.

Es importante que durante el pulido se tomen en cuenta los siguientes factores:

1. Control de la humedad relativa en el área de pulido a 55% o menos ya que un exceso de humedad opacará el pulido.
2. Evitar el rodar excesivamente las grageas ya que éstas se pueden despostillar o romper.
3. Las grageas pulidas se deben tomar con guantes de tela.
4. Almacenarlas en recipientes sellados.

CAPITULO III

3.0.ASPECTOS GENERALES DE VALIDACION.

3.1.INTRODUCCION.

El origen del proceso de validación se puede ubicar en el programa espacial de los Estados Unidos a principios de la década de los 60's, en el cual se realizó una investigación en el área de ingeniería, basada en el proceso de validación paso a paso.

La técnica ha sido aplicada con éxito en los productos parenterales de volumen grande (LVP's) y en otros productos estériles.

En los Estados Unidos la "Food and Drug Administration" (FDA) fue la primera en sugerir que el concepto se aplicará a la manufactura de formas sólidas para lograr una uniformidad adecuada de productos con activos de alta potencia y dosis baja, ya sea en cápsulas o tabletas.

La validación en las formas sólidas presenta algunas dificultades especiales:

- * Variables del proceso: como tamaño de partícula, forma, contenido, cuando el número de ingredientes por fórmula es numeroso y cuando es difícil medir la posibilidad de interacciones.
- * En cada operación se usa una gran cantidad de equipo: esto dificulta grandemente la estandarización del proceso.
- * Muchos de los procesos de granulación y recubrimiento no están regidos completamente por una base científica y requieren de la destreza del operador.

3.2.RAZONES PARA VALIDAR UN PROCESO.

El propósito de un programa de validación es el de proporcionar evidencia documentada de que el proceso ha sido, está siendo y será realizado convenientemente para el propósito para el cual se elaboró.

Mostrar que el proceso ha sido realizado bajo condiciones de producción o control apropiadas, lo cual conducirá a obtener un producto seguro que corresponde a las especificaciones establecidas ... (4).

Realizar una revisión sistemática del procedimiento, instalaciones, equipos, condiciones de producción y control.

3.3. RAZONES PARA VALIDAR UN PROCESO.

1) Cumplir con reglamentaciones gubernamentales. Esto se estipula en las "Buenas Prácticas de Manufactura", vigentes para productos farmacéuticos, aplicable a la fabricación de medicamentos.

Uno de los puntos en los que es más insistente, es la elaboración de manuales, claramente escritos y actualizados sobre toda técnica o proceso efectuado. Para lo cual también deben tenerse procedimientos escritos de manufactura, mantenimiento y limpieza de equipo, de control de muestreo de materias primas, materiales de empaque, graneles terminados y semiterminados.

2) Aseguramiento de la calidad . Los principios básicos para el aseguramiento de la calidad son:

- a) Designar características que provean un producto seguro, eficaz y que tenga las restricciones requeridas.
- b) Es indispensable establecer controles en el proceso de manufactura para lograr la reproducibilidad de las condiciones, ya que si sólo se toma en cuenta la inspección final del producto no se podrán justificar las fallas en los equipos, instalaciones, sistemas o personal encargado de la elaboración del producto ... (5,6,7).

Causas que pueden acarrear fuentes de error en la fabricación de un producto.

Materias primas y materiales de empaque:

- a) Diferentes proveedores del mismo material.
- b) Diferentes lotes del mismo proveedor.

Equipo e instalaciones:

- a) Diferentes máquinas para un mismo proceso.
- b) Deficiencia en el ajuste de la máquina.
- c) Desgaste.
- d) Mantenimiento preventivo inadecuado.
- e) Condiciones de trabajo inadecuadas.

Procedimientos:

- a) No claros.
- b) Inadecuados.
- c) Inespecíficos.

Personal:

- a) Capacitación inadecuada.
- b) Falta de interés.
- c) Negligencia, fatiga o descuido.
- d) Comunicación y cooperación deficientes.

3) Reducción de costos.

Al estar el proceso validado se ha demostrado que este es más eficiente, produce menos reprocesos, pérdidas, etc. Con la validación se logra que el proceso sea consistente, reproducible, confiable, logrando beneficios comerciales tangibles.

Incluso se reducen los tiempos de producción. Aunque hay que recordar y tener en cuenta que el objetivo a seguir es el de producir un medicamento de calidad ... (4).

3.4. BENEFICIOS DE LA VALIDACION DE PROCESOS.

1. Control de proceso.
2. Aseguramiento y garantía de la calidad del producto.
3. Competencia en el mercado.
4. Reducción de costos.
5. Reducción de horas máquina y horas hombre.
6. Optimización de procesos.
7. Aumento de la productividad.
8. Satisfacer los requisitos establecidos oficialmente.
9. reducción de rechazos y reprocesos.
10. Disminución de fallas.
11. Equipos cuyo funcionamiento sea adecuado y eficiente.
12. Mantenimiento preventivo adecuado.
13. Operadores con un mayor conocimiento del proceso.
14. Automatización del proceso.

3.5. IMPORTANCIA DE LA VALIDACION DE PROCESOS.

Mediante la validación de procesos se logra que el producto farmacéutico tenga correctamente dosificados principio (s) activo (s), excipientes y coadyuvantes, lo cual facilite su administración.

La validación de procesos es un requisito que debe ser cumplido en los Laboratorios Farmacéuticos y que depende de la Ley General de Salud y de las BPM's.

Si el producto mantiene o mejora su calidad esto lo hará más competente en el mercado frente a productos con el mismo principio activo, misma presentación o mismo mecanismo de acción. Cumpliendo también con especificaciones requeridas por el Sector Salud.

3.6.DEFINICION.

Existen varias definiciones sobre el concepto de validación:

"Es el establecimiento de evidencia documentada, la cual provee con alto grado de garantía que un proceso específico producirá consistentemente un producto que cumpla con las especificaciones y atributos predeterminados".

La definición dada por la F.D.A. y que es utilizada ampliamente es la siguiente: "El proceso de validación es un programa documentado que provee con alto grado de seguridad que un proceso específico para producir una forma homogénea y repetidamente, un producto que cumple con las especificaciones y atributos de calidad apropiados. La validación de procesos es la identificación de todas las variables potenciales en un producto y en un proceso, que determinen la calidad y el establecimiento de un programa para eliminar o controlar estas variables" ... (8,9,10).

En 1980, la Federation Internationale Pharmaceutique (FIP) publicó la siguiente definición:

"La validación comprende la revisión sistemática de las instalaciones y las etapas esenciales de trabajo en el desarrollo y producción, inclusive de los controles de los productos farmacéuticos, con el objetivo de asegurarse que pueden ser elaborados con seguridad y que son reproducibles con la calidad deseada si se observan los métodos establecidos de producción y control". La validación constituye un complejo general, que abarca todo el proceso de fabricación y control ... (4).

En general el proceso de validación se define como: "La prueba de lo que el proceso dice que realiza".

3.7. TIPOS DE VALIDACION.

La validación de procesos puede clasificarse en;

1. Validación Prospectiva.
2. Validación Retrospectiva.
3. Validación Concurrente.
4. Revalidación.

3.7.1. VALIDACION PROSPECTIVA.

Es el establecimiento de la evidencia documentada que demuestra que un sistema hace lo que tiene por objeto hacer, basado en un protocolo preplaneado.

La validación prospectiva se usa generalmente en procesos de esterilización.

Este tipo de validación que se aplica a un proceso cuyo producto no ha sido lanzado al mercado, por medio de ella se comprueba que a través de un proceso predeterminado se obtiene un producto con la calidad diseñada.

Este tipo de validación también se menciona cuando se logra controlar un proceso ya existente que no había sido controlado.

Para llevar a cabo este tipo de validación se requiere de documentación extensa generada desde el desarrollo del producto hasta la producción industrial, esto se conoce con el nombre de documentación maestra, y que debe contar con reportes, procedimientos, protocolos, especificaciones pertinentes, métodos analíticos y algunos otros documentos críticos pertenecientes a la formulación del proceso.

3.7.2. VALIDACION RETROSPECTIVA.

Es el establecimiento de la evidencia documentada que demuestra que un sistema hace lo que tiene por objeto hacer, basado en la revisión y análisis de información histórica.

Es la evidencia documentada, basada en los datos acumulados de producción, análisis y control de que el producto está siendo fabricado con efectividad.

La validación retrospectiva puede aplicarse a lo largo del ciclo de vida entero de cualquier proceso, que no sea un proceso de esterilización.

Esta validación abarca situaciones en las que el producto se elabora sin proceso de documentación validado, depende de un registro acumulado de datos históricos de los procesos tales como: tiempos de mezclado, equipo utilizado, especificaciones, etc.

Este tipo de validación, se aplica a procesos cuyo producto ya se encuentra en el mercado, es la validación de un proceso la cual se realiza sobre condiciones de operación y controles analíticos acumulados a lo largo de la fabricación de un producto.

Aunque es posible validar un proceso con el análisis histórico de la información se requiere trabajar un tiempo razonable bajo condiciones correctas de manufactura y tener una documentación completa correspondiente a lo menos diez lotes del producto, fabricados bajo las mismas condiciones.

Este tipo de validación se apoya en los datos acumulados del producto a través del tiempo de permanencia del mercado.

La validación retrospectiva se efectúa a productos que se encuentran en el mercado sin validación previa, consiste en un examen crítico de la información y documentación histórica de las condiciones de operación y los controles analíticos en cada etapa de fabricación, para efectuarla es necesario disponer de la documentación completa de los materiales y del proceso de manufactura. Cuando los datos históricos son suficientes puede calificarse el equipo y validarse el proceso.

3.7.2.1. ETAPAS A SEGUIR EN LA VALIDACION RETROSPECTIVA.

1. Realizar un diagrama de flujo del proceso de fabricación vigente, señalando etapas fundamentales, puntos críticos y controles en proceso.
2. Definir el tamaño de muestra. Se debe tener información de por lo menos el 10% de lotes fabricados bajo las mismas condiciones.
3. Se debe hacer un examen de los registros para apreciar si los lotes han sido fabricados normalmente y seleccionar los datos que sean de mayor utilidad.
4. Interpretación de resultados. Una vez seleccionados los datos se deben clasificar, tabular y graficar para lo cual se hará el análisis estadístico correspondiente. Las cartas de control son las herramientas más útiles para detectar causas y corregir variaciones durante el proceso.

3.7.3. VALIDACION CONCURRENTE.

Es el establecimiento de la evidencia documentada que demuestra que un sistema hace lo que tiene por objeto hacer basado en información generada durante la implementación actual del proceso.

Esta clase de validación es usual en ciertas situaciones excepcionales, tales como la escala inicial de un proceso de fabricación, en lotes de reproceso y en operaciones tempranas de un proceso continuo.

Es utilizado muy frecuentemente en lotes pequeños o en pruebas piloto.

3.7.4. REVALIDACION.

La repetición parcial o total de un programa de validación con arreglo al grado de las alteraciones introducidas en el procedimiento validado.

Regularmente la revalidación es necesaria si se presentan las siguientes situaciones:

- * En caso de la modificación de la composición, del procedimiento o del tamaño del lote.
- * En el caso de cambio de las instalaciones.
- * Cambio de proveedor de las materias primas.
- * Utilización de instalaciones nuevas.
- * Cuando se modifican parámetros de proceso.
- * Cuando hay una revisión a fondo de máquinas y aparatos.
- * Modificación de los métodos de control.
- * Si existe alguna alteración de los controles de proceso y en los controles finales ... (8,11,12).

3.7.5. PASOS A SEGUIR EN LA VALIDACION DE PROCESOS.

Para validar un proceso se requiere realizar lo siguiente:

- 1) Verificar que el equipo utilizado haya sido calificado, ya que si no funciona adecuadamente se pueden obtener resultados erróneos en la validación del proceso.
- 2) Realizar una calificación del operario, ya que es indispensable que este capacitado y que siga correctamente el método de manufactura.
- 3) Verificar que los métodos analíticos utilizados en el control del proceso hayan sido validados, para tener una certeza de que los resultados analíticos son confiables.
- 4) Establecer las especificaciones en materias primas, producto en proceso y producto terminado, así como establecer los límites de control.
- 5) Establecer procedimientos que denoten que sucedería si ocurrieran cambios significativos en estos parámetros para poder controlarse rápidamente.
- 6) Al concluir la validación del proceso debe documentarse cada paso.

CAPITULO IV

4.0. PLAN DE TRABAJO.

El plan de trabajo que comprende la siguiente validación, abarca los aspectos que a continuación se mencionan:

1. Investigación bibliográfica.

- a) Revisar las operaciones unitarias involucradas en el proceso de manufactura de grageado convencional.
 - Tamizado.
 - Mezclado.
 - Compresión.
- b) Proceso de grageado convencional o por azúcar. Todas las etapas del proceso de grageado o recubrimiento de núcleos, controles en proceso o como producto terminado.
- c) Validación retrospectiva. Concepto de validación retrospectiva y etapas a seguir durante su realización.
- d) Validación prospectiva. Concepto de validación prospectiva y etapas a seguir durante su realización.

2. Validación Retrospectiva.

- a) Definición del tamaño de muestra. De acuerdo al número de lotes producidos por año.
- b) Diagrama de flujo del proceso. Señalando etapas fundamentales y controles en proceso y como producto terminado.
- c) Recopilación y selección de datos. De acuerdo al tamaño de la muestra se

toma la información arrojada por el proceso, para comprobar que el proceso se encuentra bajo control.

- d) Análisis estadístico de los datos. Por medio de cartas de control y cálculo de la capacidad de proceso (C_p).
- e) Conclusiones de la validación retrospectiva. Comprobando así si el proceso se encuentra o no bajo control.

3. Validación Prospectiva.

En caso de que el proceso no se encuentre validado se propondrán protocolos de validación, para realizar la validación prospectiva.

- a) Calificación de instalaciones.
- b) Calificación operacional.
- c) Protocolos por fase. En cada etapa del proceso de manufactura.

Así como un anexo de sugerencias sobre información que no se cubrió en la validación retrospectiva, pero que debe incluirse en la validación prospectiva.

- a) Validación de proveedores de materias primas.
- b) Validación de métodos analíticos.

4.1. PARTE EXPERIMENTAL.

PROCESO: Grageado convencional o recubrimiento con azúcar.

OBJETIVO DE LA VALIDACION.

Seleccionar y analizar estadísticamente los datos arrojados por el proceso de grageado convencional y de esta forma validar el proceso.

ALCANCE.

- Departamento de producción Area No Estéril.
- Departamento de Control de Calidad.
- Departamento de Aseguramiento de la Calidad.
- Departamento de Mantenimiento.

4.1.1. PROTOCOLOS DE VALIDACION RETROSPECTIVA.

TAMAÑO DE MUESTRA.

OBJETIVO:

Definir el tamaño de muestra que se empleará en la validación retrospectiva, con el fin de utilizar el número de lotes que hayan arrojado la información de mayor utilidad para la validación, a lo largo de la fabricación.

ACCION.

De acuerdo al número de lotes producidos por año la muestra se selecciona de la siguiente forma:

- Si se producen menos de 100 lotes por año, se seleccionan 10 de ellos, trabajados bajo las mismas condiciones.
- Si se producen más de 100 lotes, seleccionar el 10% de los lotes fabricados en un año bajo condiciones similares.

RESULTADO.

El número de lotes fabricados por año para el producto de referencia es de 150 a 200 lotes por año, por lo que la muestra seleccionada es de 20 lotes, los cuales se fabricaron bajo condiciones similares de manufactura. Los lotes escogidos son:

Lote 111 al Lote 130

PROCESO DE GRAGEADO CONVENCIONAL O POR AZUCAR.

OBJETIVO.

Revisar las etapas fundamentales del proceso de grageado convencional e por azúcar , así como los controles en proceso o como producto terminado que en este se realizan.

ACCION.

Realizar el diagrama de flujo del proceso.

RESULTADO.

Del diagrama de flujo del proceso se evaluaron los controles realizados durante las etapas del proceso de manufactura y de ellos se tomó la información para su posterior análisis.

RECOPIACION DE DATOS.**OBJETIVO.**

Seleccionar la información de mayor utilidad en la validación retrospectiva, para su análisis posterior.

Elaborar las hojas de registro para el posterior vaciado de los datos recopilados.

ACCION.

Revisar la información de los lotes de la muestra seleccionada , en los registros de producción para las etapas involucradas:

Mezclado.

- Calificación de equipo e instalaciones.
- Especificaciones.
- Controles en proceso.
- Controles como producto terminado.

Compresión.

- Calificación de equipo e instalaciones.
- Especificaciones.
- Controles en proceso.
- Controles como producto terminado.

Grageado.

- Calificación de equipo e instalaciones.
- Especificaciones.
- Controles en proceso.
- Controles como producto terminado.

RESULTADO.**MEZCLADO.**

Se revisaron los reportes de mantenimiento preventivo, calificación de equipo e instalaciones, tanto para el mezclador en V, como para el molino Fitzmill.

En cuanto al proceso no se realiza ningún control ni en proceso, ni al final de este, sólo se registran tiempos de mezclado los cuales coinciden de registro en registro.

COMPRESION.

Tanto para la tableteadora, como para sus instalaciones, se encontró el reporte de calificación así como el de mantenimiento preventivo.

Los controles que se realizan en proceso son los siguientes:

- Dureza.
- Desintegración.
- Peso promedio.
- Espesor.

En cuanto a dureza y desintegración no se encontró variación significativa y ambas variables están dentro de límites de especificación.

En cuanto a espesor y peso promedio se encontraron algunos problemas de variación y muchos de los datos están fuera de límites de especificación, por lo que los datos de estos controles se seleccionaron para el análisis estadístico.

Como núcleos el laboratorio de Control de Calidad, utilizando métodos

validados , verifica lo siguiente:

- Peso promedio por lote.
- Valoración del ácido acetilsalicílico.

GRAGEADO.

El equipo e instalaciones utilizados se encuentran calificados y existe reporte de mantenimiento preventivo.

No se realizan controles en proceso.

Como grageas el laboratorio de Control de Calidad, con métodos analíticos validados, verifica lo siguiente:

- Peso promedio por lote.
- Valoración de clorhidrato de fenilpropanolamina.
- Valoración de maleato de clorfeniramina.

Así como la valoración de los activos por bombo (son cinco bombos los utilizados en el proceso, por lote).

ANALISIS ESTADISTICO.**OBJETIVO.**

Realizar el análisis estadístico de los datos seleccionados anteriormente, para saber si el proceso se encuentra bajo control.

ACCION.

Someter los datos a análisis estadístico por medio de la elaboración de cartas de control:

- \bar{X} - \bar{R}

- +/- tres sigma

Y por último el cálculo de la capacidad de proceso (Cp), en cada caso.

Para una mejor comprensión sobre la realización de las gráficas de control mencionadas y el cálculo de Cp, consultar el anexo 1.

RESULTADO.

Ver conclusiones de la validación retrospectiva.

4.2. DESARROLLO DE LA VALIDACION RETROSPECTIVA.

1) Características del proceso de manufactura de grageas.

A. Descripción.

a) Producto: Gragea (tamaño de lote 1,800,000 grageas).

b) Frecuencia de elaboración.

De 150 a 200 lotes por año. Lo que equivale a la elaboración de un lote cada 2 a 3 días.

c) Motivo de la validación.

Comprobar que el proceso está realizando su propósito, es decir, la obtención de una gragea con determinadas características de calidad.

d) Antecedentes.

El proceso de grageado convencional es un proceso del cual depende en mucho la habilidad del operador que lo realiza.

B. Fórmula.

Núcleos.

	Porcentaje
Analgésico	61.3%
Vehículo 1	1.1%
Vehículo 2	5.7%
Vehículo 3	16.0%
Lubricante	15.8%

GRAGEAS.

Solución L-1 (subcapa y capa de activo)
Solución L-2 (subcapa y capa de activo)
Solución L-5 (engrosado)
Solución de activo (capa de activo)
Solución L-14 (afinación)
Jarabe de color (capa de color)
Terra alba
Polvo P-1
Cera para brillo

C. EQUIPO

MEZCLA DE POLVOS.

1. Mezclador en V de acero inoxidable.
2. Molino Fitzmill equipado con malla de acero inoxidable No.12

NUCLEOS.

1. Maquina tableteadora Manesty o Stokes.

GRAGEAS.

1. Bombos tipo Pelligrini
2. Sistema de inyección y extracción de aire.
3. Marmitas de acero inoxidable equipadas con chaqueta de calentamiento y agitador de propela.

D. LIMITES DE ESPECIFICACION.

EN PROCESO.

NUCLEOS. Peso promedio: 530 mg (503-557 mg)
Dureza: 8 - 15 u.s.c.
Espesor: 0.220 - 0.240 pulg.
Desintegración: menos de 15 minutos.

GRAGEAS. Subcapa: 581 mg.
Capa de activo: 920 mg.
Engrosado: 944 mg.
Capa de afinación: 1000 mg (925-1075 mg. +/-7.5%)

PRODUCTO TERMINADO.

NUCLEOS. Peso promedio: 525 -535 mg.
Ac. acetilsalicílico: 95 - 105 %

GRAGEAS. Peso promedio: 900 - 1000 mg.
Maleato de clorfeniramina: 90 - 115 %
Clorhidrato de fenilpropanolamina: 95 - 110 %

E. PROCEDIMIENTO DE MANUFACTURA.

ETAPA: MEZCLADO.

1. Cargar en el mezclador en V los excipientes, excepto el activo.
2. Mezclar durante 20 minutos.
3. Pasar la mezcla anterior a través del molino Fitzmill (malla No.12) a velocidad media.
4. Cargar la mezcla del paso anterior en el mezclador y agregar el activo.
5. Mezclar por 20 minutos más.
6. Descargar la mezcla en cuñetes y llevarla al almacén.

ETAPA: COMPRESION.

1. Realizar la carga inicial de la mezcla anterior, en la tableteadora Manesty o Stokes, para realizar los ajustes necesarios según las especificaciones de dureza, peso promedio, etc. Encender la tableteadora.
2. Una vez ajustada la máquina, dar alimentación periódica de las toberas (lados izquierdo y derecho). Recoger las tabletas en cuñetes.
3. Realizar las siguientes pruebas: dureza (cada hora), peso promedio (cada media hora), espesor (cada 30 minutos) y desintegración (cada dos horas).
4. Una vez terminada la compresión llevar los cuñetes al almacén.

ETAPA: GRAGEADO.

Subcapa.

1. Preparar cada una de las seis soluciones a utilizar para el recubrimiento de los núcleos, cada una en marmitas diferentes.
2. Cargar los núcleos en los bombos y comenzar a girarlos a 10 r.p.m.
3. En las siguientes etapas las soluciones se aplican sin aire y sin extracción, una vez aplicada la solución se enciende el aire a la temperatura indicada en el registro.
4. Adicionar la solución L-2, agregar terra alba y encender el aire a 50°C, girar por 20 minutos.

5. Adicionar la solución L-1 y el polvo P-1, encender el aire a 50°C, dejar girar el bombo por 10 minutos.
6. Agregar solución L-2, terra alba, encender el aire a 50°C, girar el bombo por 20 minutos.

Capa de activo.

7. Adicionar la solución de activo y encender el aire a 50°C, por 20 minutos, sin dejar de girar, utilizando terra alba después de cada aplicación.
8. Repetir el paso 7, seis veces más.
9. Agregar solución L-1 y polvo P-1, girar por 20 minutos con aire a 50°C.
10. Adicionar solución L-2, terra alba, encender el aire a 50°C, por 20 minutos.
11. Repetir 10, una vez más.

Engrosado.

12. Agregar la solución L-5, con aire a 50°C, dejar de girar por 15 minutos.
13. Repetir 12, cuatro veces más.

Color.

14. Se adiciona la solución de color, con extracción, se enciende el aire a 40 C y se gira el bombo por 7 minutos.
15. Repetir 14, nueve veces más.
16. Agregar la solución de color y rodar sin aire por 10 minutos.
17. Repetir 16, cinco veces más.

Afinación.

18. Adicionar la solución L-14 y rodar sin aire por 10 minutos.
19. Repetir 18, dos veces más.

Brillado.

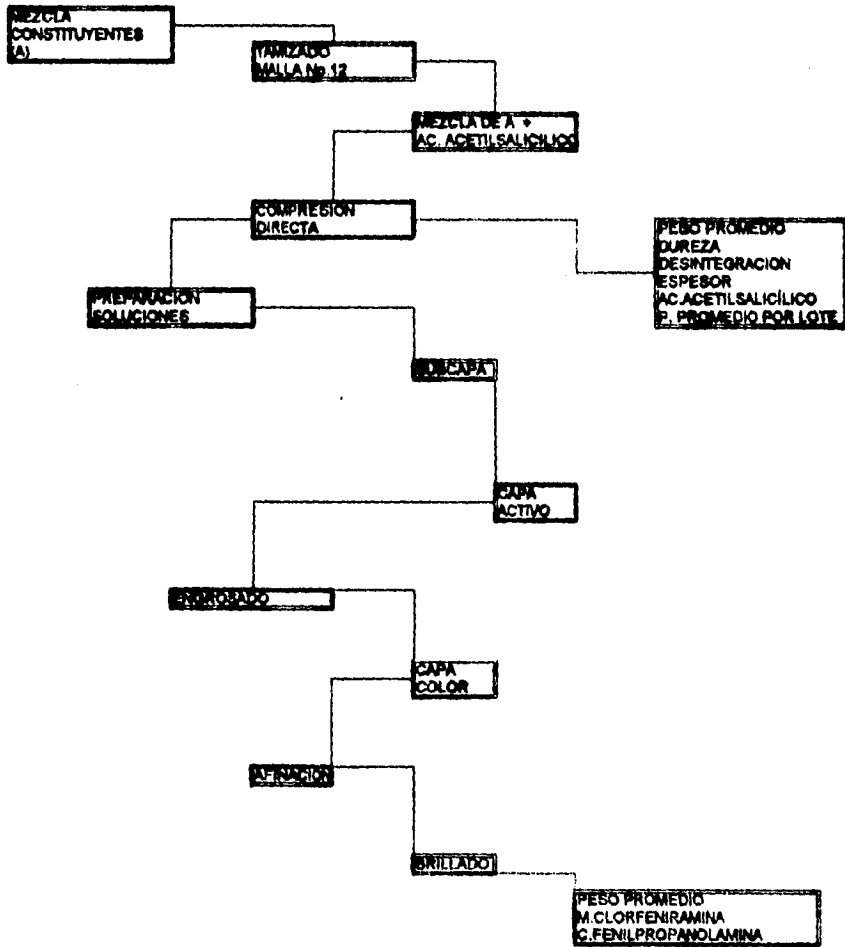
20. Dar medios giros a los bombos (cubriendo la boca con una tela), cada cinco minutos, durante dos horas.
21. Sin aire y sin extracción inicie el rodamiento de los bombos y adicione el polvo para brillado, rodar por 10 minutos.

22. Repetir 21 con más polvo para brillado, dejar rodar los bombos por 30 minutos más.
23. Descargar los bombos en cuñetes, protegidos con doble bolsa de polietileno.

Notas.

1. Las cantidades adicionadas de cada solución son las que se indican en el registro de producción.
2. Ver diagrama de flujo anexo.

ETAPAS DE MANUFACTURA DEL PROCESO DE GRAGEADO CONVENCIONAL



F. METODOLOGIA UTILIZADA EN EL ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE RESULTADOS

CONTROL	ETAPA	ESPECIFICACIÓN	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	CARTA DE CONTROL TIPO	BOTINO ANÁLISIS
NÚCLEOS Peso promedio	Tableteado	888-887 mg.	SI	$\bar{X} - R$	Observar la variación por lote de la tableta
Dureza	Tableteado	9-16 g.c.#	No		La variación no es significativa
Espesor	Tableteado	0.228-0.240 pulg.	SI	$\bar{X} - R$	Existen valores fuera de especificación
Desintegración	Tableteado	menos de 15 min.	No		La variación no es significativa
Peso promedio por lote	Producto terminado	828 - 835 mg.	SI	$\bar{X} - R$ +/- 3 sigma	Observar la variación por lote
Variación de datos estadístico	Producto terminado	95-105 %	SI	$\bar{X} - R$ +/- 3 sigma	Observar la variación por lote
GRANULAS Peso promedio por lote	Producto terminado	880-1000 mg.	SI	$\bar{X} - R$ +/- 3 sigma	Observar la variación por lote
Variación de muestra de clorfeniramina	Producto terminado	90 - 110%	SI	$\bar{X} - R$ +/- 3 sigma	Observar la variación por lote
Variación de clorhidrato de fenpropiridamina	Producto terminado	95 - 110 %	SI	$\bar{X} - R$ +/- 3 sigma	Observar la variación por lote

4.3. ANALISIS DE RESULTADOS

ANÁLISIS DE LOS DATOS OBTENIDOS POR LOTE

NUCLEOS. PESO PROMEDIO POR LADO

DERECHO

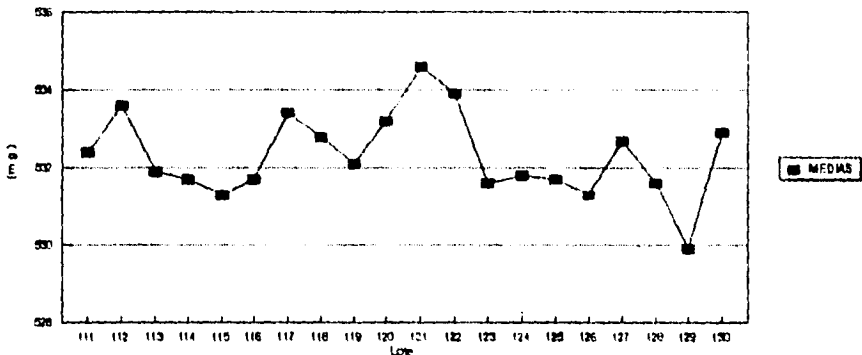
L.C. 530 mg
L.C.S. 557 mg
L.C.I. 503 mg

LOTE	\bar{X}	L.C.S. \bar{X}	L.C.I. \bar{X}
111	532.4	536.6	528.2
112	533.6	537.2	529.9
113	531.9	535.6	528.3
114	531.7	536.5	526.9
115	531.3	534.9	527.8
116	531.7	538	525.4
117	533.4	538.6	528.2
118	532.8	536.9	528.6
119	532.1	537.5	526.7
120	533.2	538.5	527.9
121	534.6	538.6	530.5
122	533.9	538.3	529.4
123	531.6	535.8	527.4
124	531.8	536.8	526.8
125	531.7	536.1	527.3
126	531.3	535.2	527.4
127	532.7	536.7	528.7
128	531.6	535.1	528.1
129	529.9	534.8	525.2
130	532.9	536.7	529.1
\bar{X}	532.305	536.72	527.89
STD	1.063238	1.219262	1.304186

LOTE	R	L.C.S.
111	7.3	15.4
112	6.3	13.3
113	6.3	13.3
114	8.3	17.5
115	6.2	13
116	10.9	23.1
117	9	19
118	7.2	15.2
119	9.3	19.7
120	9.3	19.6
121	7	14
122	7.7	16.3
123	7.3	15.4
124	8.7	18.4
125	7.7	16.3
126	6.7	14.2
127	7	14.8
128	6	12.7
129	7.6	16.1
130	6.6	14
\bar{X}	7.62	16.065
STD	1.247237	2.671006

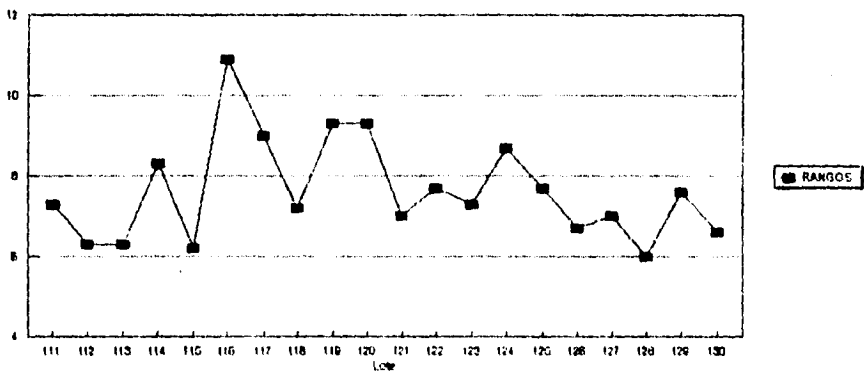
ANALISIS ESTADISTICO DE LAS MEDIAS

GRAFICAS \bar{X} - R



ANALISIS ESTADISTICO DE LOS RANGOS

GRAFICAS \bar{X} - R



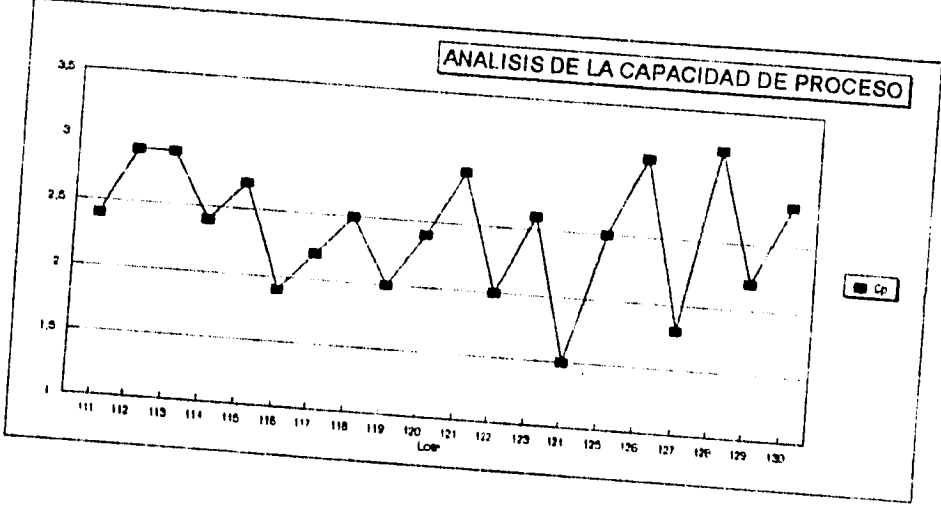
ANÁLISIS DE LOS DATOS OBTENIDOS POR LOTE

NUCLEOS. PESO PROMEDIO POR LADO

DERECHO

LOTE	Cp
111	2.4
112	2.9
113	2.9
114	2.4
115	2.7
116	1.9
117	2.2
118	2.5
119	2
120	2.4
121	2.9
122	2
123	2.6
124	1.5
125	2.5
126	3.1
127	1.8
128	3.2
129	2.2
130	2.8
X	2.445
STD	0.44550533

ANALISIS DE LA CAPACIDAD DE PROCESO



ANÁLISIS DE LOS DATOS OBTENIDOS POR LOTE

NUCLEOS. PESO PROMEDIO POR LADO

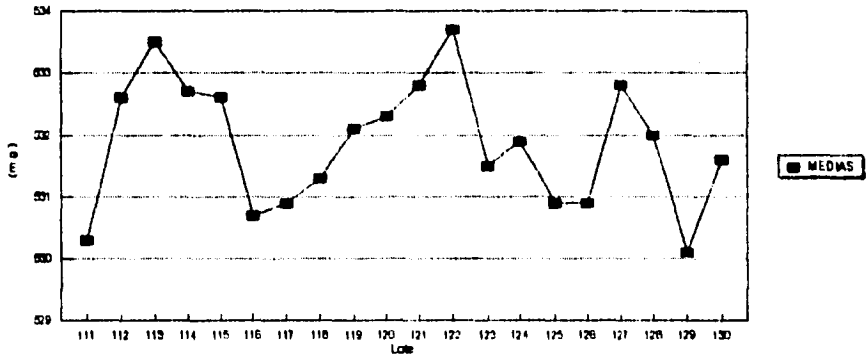
IZQUIERDO

LOTE	X	L.C.S.x	L.C.I.x
111	530.3	533.8	526.8
112	532.6	536.5	528.7
113	533.5	536.6	530.4
114	532.7	537.1	528.2
115	532.6	535.8	529.3
116	530.7	535.2	526.3
117	530.9	535.6	526.3
118	531.3	535.5	527.2
119	532.1	538.4	525.9
120	532.3	536.1	528.5
121	532.8	536.6	529
122	533.7	537.8	529.5
123	531.5	537.3	525.7
124	531.9	537.4	526.4
125	530.9	534.9	526.9
126	530.9	535.3	526.5
127	532.8	536.6	529
128	532	535.3	528.6
129	530.1	534.9	525.3
130	531.6	535.6	527.6
X	531.86	536.115	527.605
STO	1.001699	1.105113	1.427401

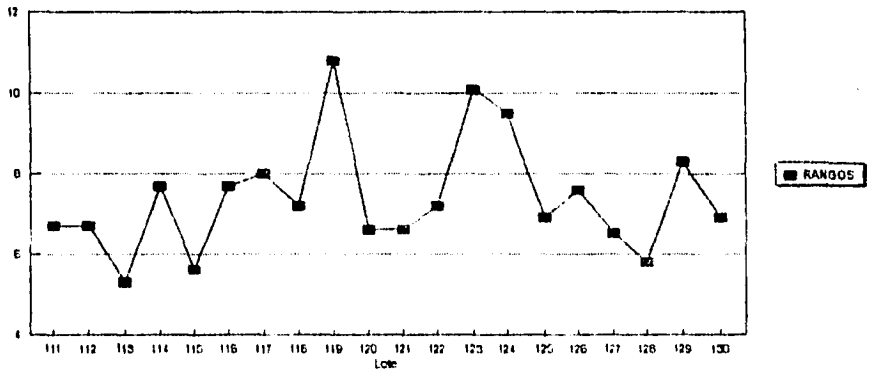
L.C. 530.mg
L.C.S. 557.mg
L.C.I. 503.mg

LOTE	R	L.C.S.
111	6.7	14.2
112	6.7	14.2
113	5.3	11.3
114	7.7	16.3
115	5.6	11.8
116	7.7	16.3
117	8	16.9
118	7.2	15.2
119	10.8	22.8
120	6.6	14
121	6.6	14
122	7.2	15.2
123	10.1	21.4
124	9.5	20.1
125	6.9	14.6
126	7.6	16.1
127	6.5	13.7
128	5.8	12.3
129	8.3	17.6
130	6.9	14.6
X	7.385	15.63
STO	1.387543	2.927644

ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LAS MEDIAS
 GRÁFICAS \bar{X} - \bar{R}



ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS RANGOS
 GRÁFICAS \bar{X} - \bar{R}



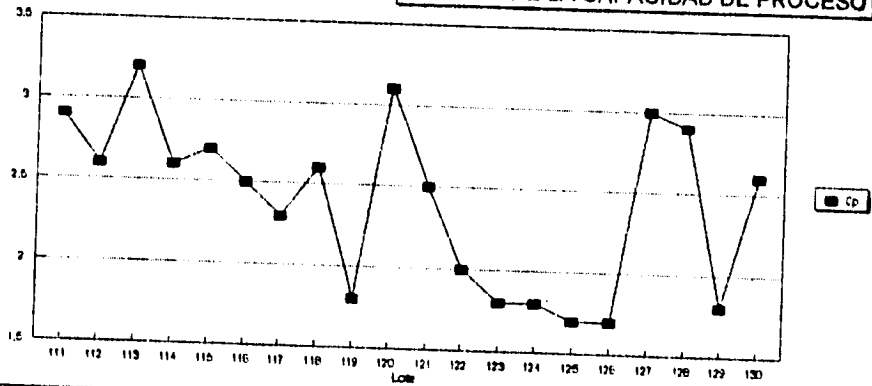
ANÁLISIS DE LOS DATOS OBTENIDOS POR LOTE

NUCLEOS. PESO PROMEDIO POR LADO

IZQUIERDO

LOTE	Cp
111	2.9
112	2.6
113	3.2
114	2.6
115	2.7
116	2.5
117	2.3
118	2.6
119	1.8
120	3.1
121	2.5
122	2
123	1.8
124	1.8
125	1.7
126	1.7
127	3
128	2.9
129	1.8
130	2.6
\bar{X}	2.405
STD	0.49241751

ANALISIS DE LA CAPACIDAD DE PROCESO



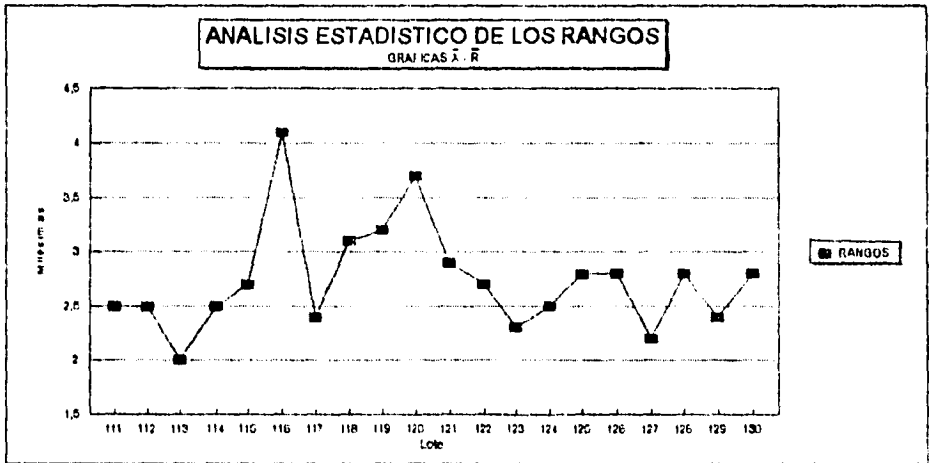
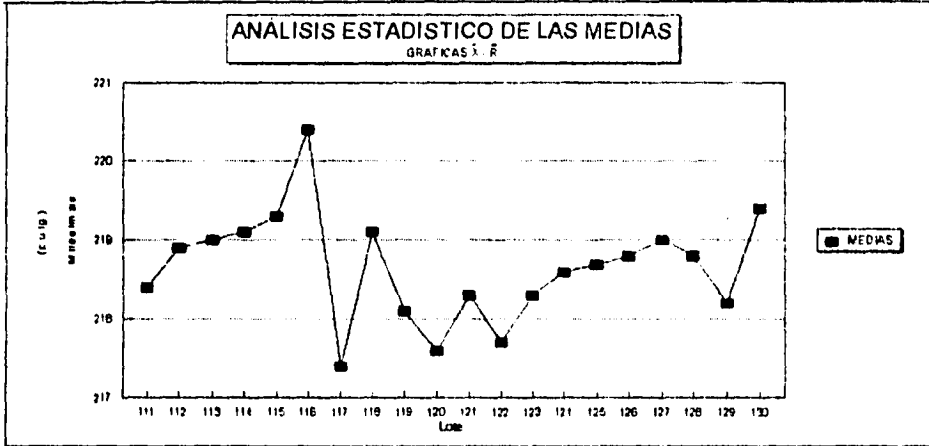
ANÁLISIS DE LOS DATOS OBTENIDOS POR LOTE

NUCLEOS. ESPESOR

L.C. 0.230 pulg.
 L.C.S. 0.240 pulg.
 L.C.I. 0.220 pulg.

LOTE	\bar{X}	L.C.S. \bar{x}	L.C.I. \bar{x}
111	0.2184	0.2198	0.2167
112	0.2189	0.2203	0.2174
113	0.219	0.2202	0.2178
114	0.2191	0.2205	0.2177
115	0.2193	0.2209	0.2177
116	0.2204	0.2228	0.218
117	0.2174	0.2188	0.2161
118	0.2191	0.2209	0.2173
119	0.2181	0.2199	0.21763
120	0.2176	0.2197	0.2155
121	0.2183	0.22	0.2166
122	0.2177	0.2193	0.2161
123	0.2183	0.2196	0.2169
124	0.2186	0.22	0.2172
125	0.2187	0.2203	0.2171
126	0.2188	0.2204	0.2172
127	0.219	0.2203	0.2177
128	0.2188	0.2204	0.2172
129	0.2182	0.2196	0.2168
130	0.2194	0.221	0.2178
X	0.218655	0.220235	0.217122
STD	0.000678	0.000795	0.000648

LOTE	R	L.C.S.
111	0.0025	0.0053
112	0.0025	0.0053
113	0.002	0.0042
114	0.0025	0.0053
115	0.0027	0.0058
116	0.0041	0.0087
117	0.0024	0.005
118	0.0031	0.0065
119	0.0032	0.0068
120	0.0037	0.0078
121	0.0029	0.0061
122	0.0027	0.0057
123	0.0023	0.0049
124	0.0025	0.0053
125	0.0028	0.0059
126	0.0028	0.0059
127	0.0022	0.0047
128	0.0028	0.0059
129	0.0024	0.0051
130	0.0028	0.0059
X	0.002745	0.005805
STD	0.000482	0.001019

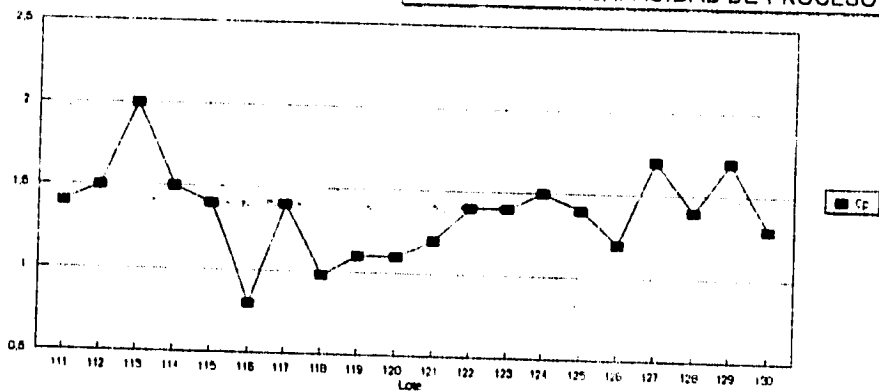


ANÁLISIS DE LOS DATOS OBTENIDOS POR LOTE

NUCLEOS. ESPESOR

LOTE	Cp
111	1.4
112	1.5
113	2
114	1.5
115	1.4
116	0.8
117	1.4
118	0.98
119	1.1
120	1.1
121	1.2
122	1.4
123	1.4
124	1.5
125	1.4
126	1.2
127	1.7
128	1.4
129	1.7
130	1.3
\bar{X}	1.369
STD	0.2604976

ANALISIS DE LA CAPACIDAD DE PROCESO



CONTROL EN PROCESO

MALEATO DE CLORFENIRAMINA

BOMBO No. 1

L.C. 102.5%
 L.C.S. 115%
 L.C.I. 90%

LOTE	% VALORACION
111	98.85
112	103.9
113	103.77
114	100.75
115	105.7
116	101.9
117	102.9
118	99.4
119	101.8
120	109.3

LOTE	% VALORACION
121	102.7
122	99.3
123	102.9
124	100.9
125	104.4
126	98.8
127	97
128	106
129	98.83
130	107.64

$X = 102.2 \%$

$STD = 3.4$

$L.C.S. = \bar{X} + 3STD$

$L.C.S. = 112.4 \%$

$L.C.I. = \bar{X} - 3STD$

$L.C.I. = 92.0 \%$

$Cp = \frac{L.C.S. - L.C.I.}{6 \cdot STD}$

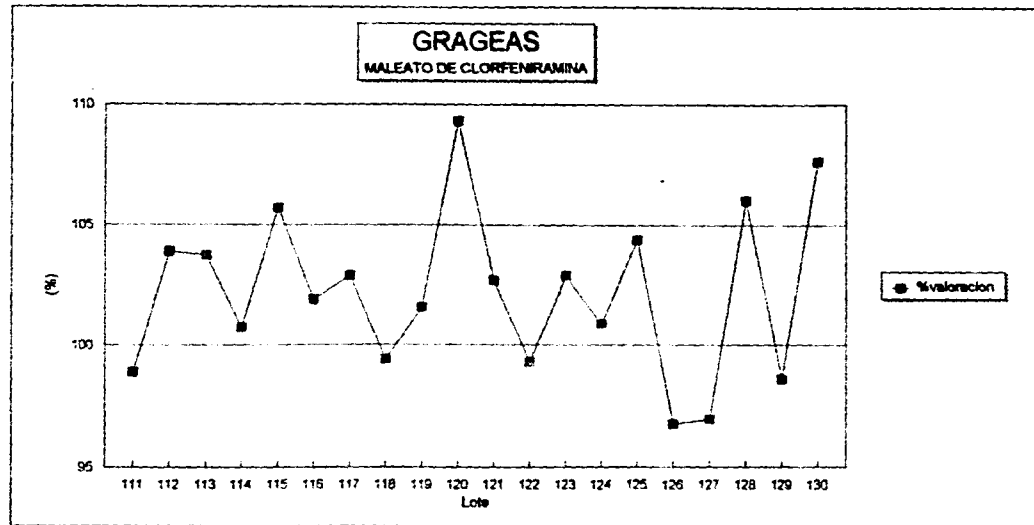
$Cp = \frac{115\% - 90\%}{6(3.4)}$

$Cp = 1.2$

MALEATO DE CLORFENIRAMINA

BOMBO No.1

Lote	%Valoracion
111	98.85
112	103.9
113	103.77
114	100.75
115	105.7
116	101.9
117	102.9
118	99.4
119	101.6
120	109.3
121	102.7
122	99.3
123	102.9
124	100.9
125	104.4
126	96.8
127	97
128	106
129	98.63
130	107.64



CONTROL EN PROCESO

MALEATO DE CLORFENIRAMINA

BOMBO No. 2

L.C. 102.5%
 L.C.S. 115%
 L.C.I. 90%

LOTE	% VALORACION
111	103.9
112	105.4
113	105.08
114	97.94
115	108.9
116	101.8
117	103.9
118	104.5
119	107.2
120	103.8

LOTE	% VALORACION
121	100
122	110.1
123	101
124	104
125	107.9
126	102.4
127	94.6
128	98.2
129	102.02
130	103.38

$\bar{X} = 103.2 \%$

STD = 3.7

L.C.S. = $\bar{X} + 3STD$

L.C.S. = 114.4 %

L.C.I. = $\bar{X} - 3STD$

L.C.I. = 92.1 %

$C_p = \frac{L.C.S. - L.C.I.}{6 \cdot STD}$

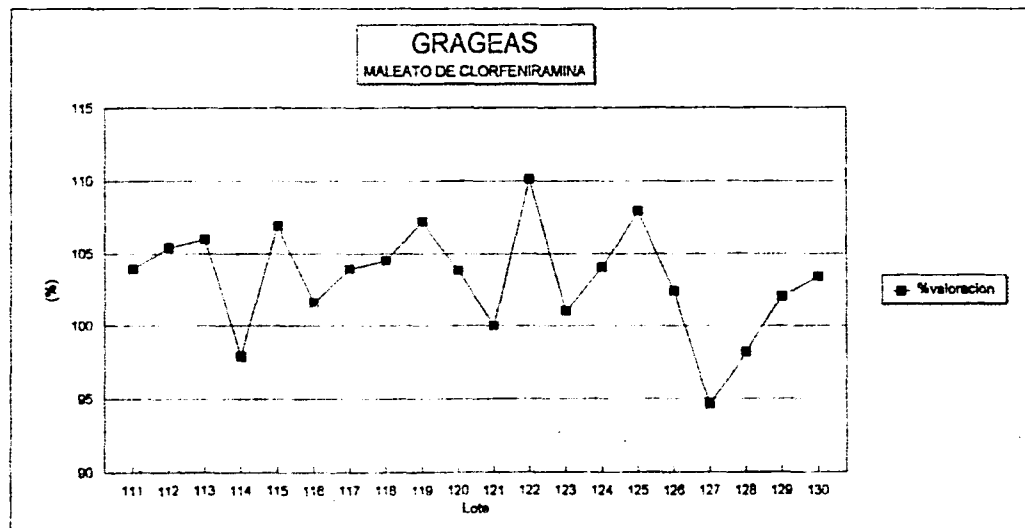
$C_p = \frac{115 - 90}{6(3.7)}$

$C_p = 1.1$

MALEATO DE CLORFENIRAMINA

BOMBO No.2

Lote	%Valoración
111	103.9
112	105.4
113	105.98
114	97.94
115	106.9
116	101.6
117	103.9
118	104.5
119	107.2
120	103.8
121	100
122	110.1
123	101
124	104
125	107.9
126	102.4
127	94.6
128	98.2
129	102.02
130	103.39



CONTROL EN PROCESO

MALEATO DE CLORFENIRAMINA

ROMBO No. 3

L.C. 102.51
 L.C.S. 115.1
 L.C.I. 90.1

LOTE	% VALORACION
111	103.89
112	102.2
113	100.78
114	98.73
115	104.7
116	103.2
117	102.2
118	104.0
119	102.4
120	100

LOTE	% VALORACION
121	100.9
122	103.6
123	102.4
124	103.0
125	106.0
126	101.8
127	98.5
128	96
129	101.22
130	100.04

$\bar{X} = 102.3\%$

STD = 3.1

L.C.S. = $\bar{X} + 3STD$

L.C.S. = 115.5%

L.C.I. = $\bar{X} - 3STD$

L.C.I. = 93.2%

$C_p = \frac{L.C.S. - L.C.I.}{6 \cdot STD}$

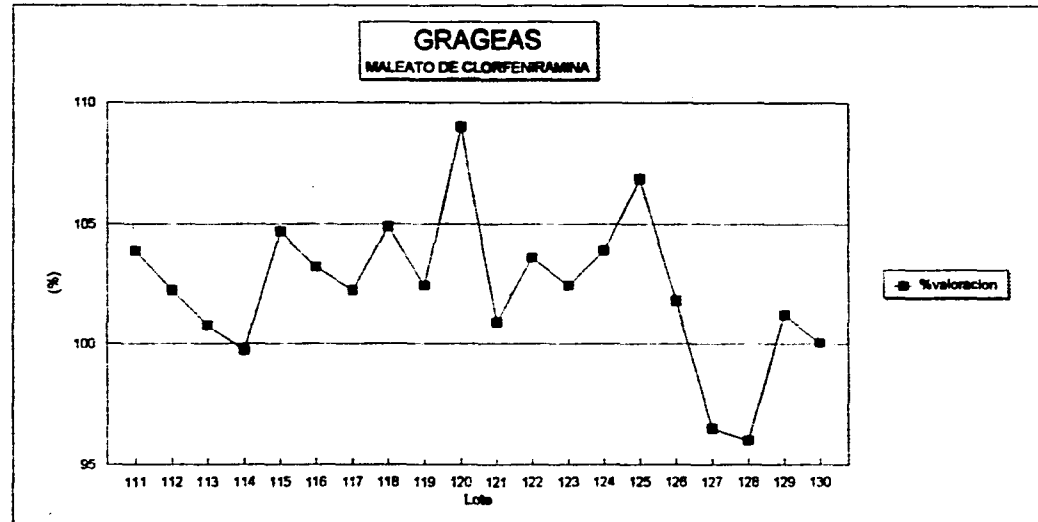
$C_p = \frac{115 - 90}{6(3.1)}$

$C_p = 1.3$

MALEATO DE CLORFENIRAMINA

BOMBO No.3

Lote	%Valoracion
111	103.89
112	102.2
113	100.78
114	99.73
115	104.7
116	103.2
117	102.2
118	104.9
119	102.4
120	109
121	100.9
122	103.6
123	102.4
124	103.9
125	106.9
126	101.8
127	96.5
128	96
129	101.22
130	100.04



CONTROL EN PROCESO

MALEATO DE CLORFENIRAMINA

BOMBO No. 4

L.C. 102.5%
 L.C.S. 115%
 L.C.I. 90%

LOTE	% VALORACION
111	101.42
112	101.8
113	105.01
114	104.54
115	101.5
116	103.5
117	104
118	103.6
119	101.4
120	104.2

LOTE	% VALORACION
121	102.7
122	99
123	102.4
124	109.3
125	105.2
126	106.8
127	104.8
128	100.2
129	100.24
130	108.09

$\bar{X} = 103.5 \%$

STD = 2.6

L.C.S. = $\bar{X} + 3STD$

L.C.S. = 111.4 %

L.C.I. = $\bar{X} - 3STD$

L.C.I. = 95.5 %

$C_p = \frac{L.C.S. - L.C.I.}{6 \cdot STD}$

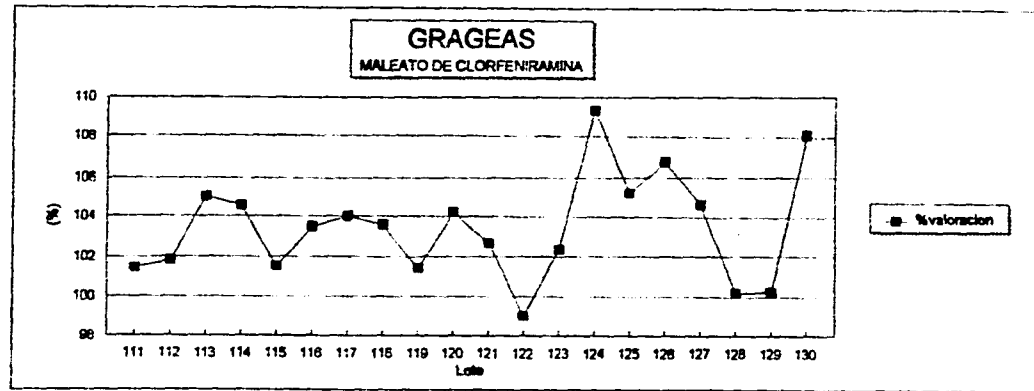
$C_p = \frac{115 - 90}{6(2.6)}$

$C_p = 1.6$

MALEATO DE CLORFENIRAMINA

BOMBO No.4

Lote	%Valoracion
111	101.42
112	101.8
113	105.01
114	104.54
115	101.5
116	103.5
117	104
118	103.6
119	101.4
120	104.2
121	102.7
122	99
123	102.4
124	109.3
125	105.2
126	106.8
127	104.6
128	100.2
129	100.24
130	108.09



CONTROL EN PROCESO

MALEATO DE CLORFENIRAMINA

BOMBO No. 5

L.C. 102.5%
 L.C.S. 115%
 L.C.I. 90%

LOTE	% VALORACION
111	103.38
112	102.5
113	107.79
114	104.99
115	99
116	98.8
117	102.3
118	103.7
119	101.6
120	111

LOTE	% VALORACION
121	102.9
122	98.4
123	103.7
124	102.7
125	109.3
126	109.5
127	97.7
128	99.2
129	102.17
130	100.92

$\bar{X} = 103.1 \%$

STD = 3.8

L.C.S. = $\bar{X} + 3STD$

L.C.S. = 114.8 %

L.C.I. = $\bar{X} - 3STD$

L.C.I. = 91.6 %

$C_p = \frac{L.C.S. - L.C.I.}{8 \cdot STD}$

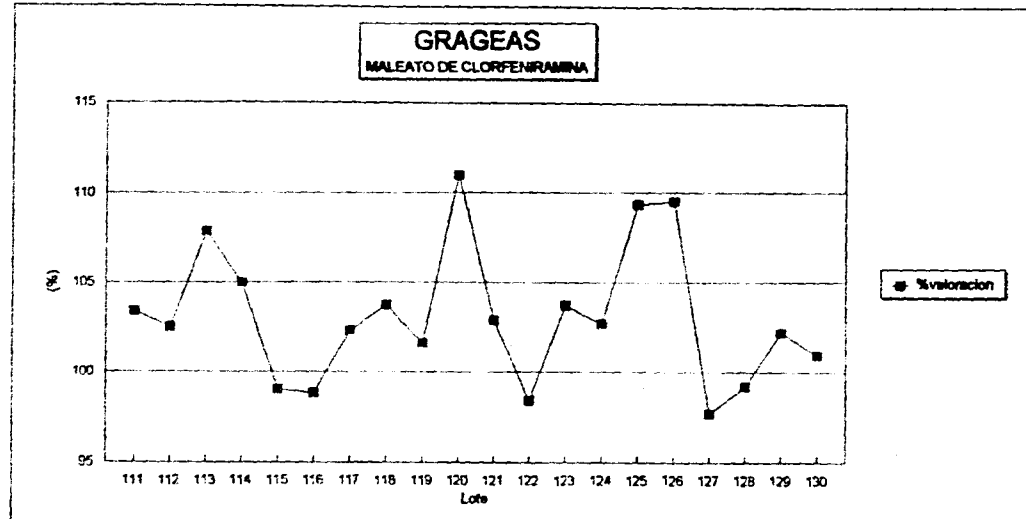
$C_p = \frac{115 - 90}{6(3.8)}$

$C_p = 1.1$

MALEATO DE CLORFENIRAMINA

BOMBO No.5

Lote	%Valoracion
111	103.38
112	102.5
113	107.79
114	104.99
115	99
116	98.8
117	102.3
118	103.7
119	101.6
120	111
121	102.9
122	98.4
123	103.7
124	102.7
125	109.3
126	109.5
127	97.7
128	99.2
129	102.17
130	100.92



CONTROL EN PROCESO

CLORHIDRATO DE FENILPROPANOLAMINA

BOMBO No. 1

L.C. 102.5%
 L.C.S. 110%
 L.C.I. 95%

LOTE	% VALORACION
111	100.38
112	101.4
113	108.89
114	104.36
115	104.2
116	100
117	104.5
118	101.7
119	103.5
120	107.8

LOTE	% VALORACION
121	102.6
122	101.8
123	103.9
124	103.3
125	106.4
126	104.8
127	104.8
128	104.5
129	105.83
130	104.4

$\bar{X} = 104.4 \%$

STD = 1.9

L.C.S. = $\bar{X} + 3STD$

L.C.S. = 110.0 %

L.C.I. = $\bar{X} - 3STD$

L.C.I. = 98.4 %

$C_p = \frac{L.C.S. - L.C.I.}{6 \cdot STD}$

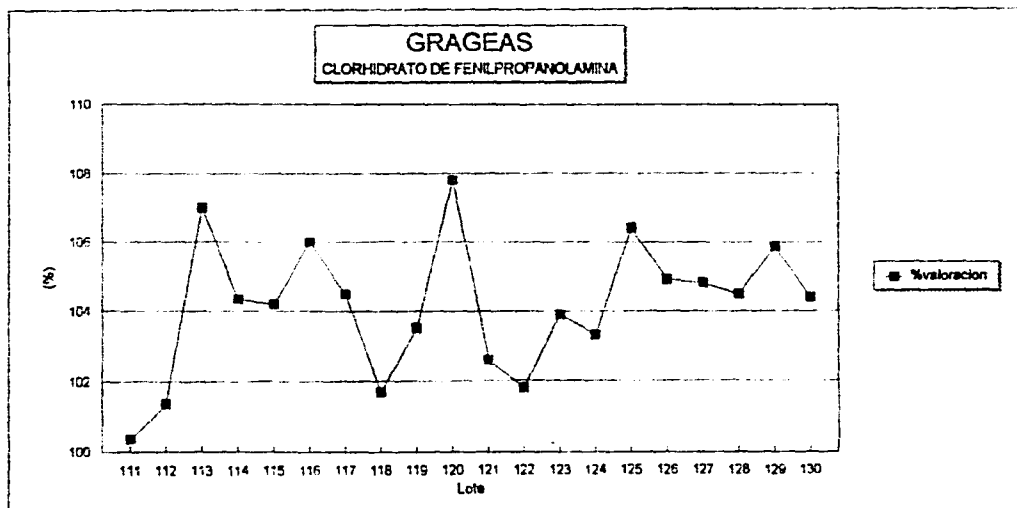
$C_p = \frac{110 - 95}{6(1.9)}$

$C_p = 1.3$

CLORHIDRATO DE FENILPROPANOLAMINA

BOMBO No. 1

Lote	%Valoracion
111	100.38
112	101.4
113	106.99
114	104.36
115	104.2
116	106
117	104.5
118	101.7
119	103.5
120	107.8
121	102.6
122	101.8
123	103.9
124	103.3
125	106.4
126	104.9
127	104.8
128	104.5
129	105.83
130	104.4



CONTROL EN PROCESO

CLORHIDRATO DE FENILPROPANOLAMINA

BOMBO No. 2

L.C. 102.57
 L.C.S. 110.7
 L.C.I. 95.1

LOTE	% VALORACION
111	98.88
112	100.5
113	104.81
114	100.01
115	103.3
116	109.7
117	103.7
118	105.8
119	109.9
120	105

LOTE	% VALORACION
121	101.2
122	109.2
123	101.2
124	105
125	109.1
126	101.8
127	99.4
128	100.3
129	105
130	108.89

$\bar{X} = 104.2 \%$

STD = 3.6

L.C.S. = $\bar{X} + 3STD$

L.C.S. = 115.1 %

L.C.I. = $\bar{X} - 3STD$

L.C.I. = 93.3 %

Cp = $\frac{L.C.S. - L.C.I.}{6 \cdot STD}$

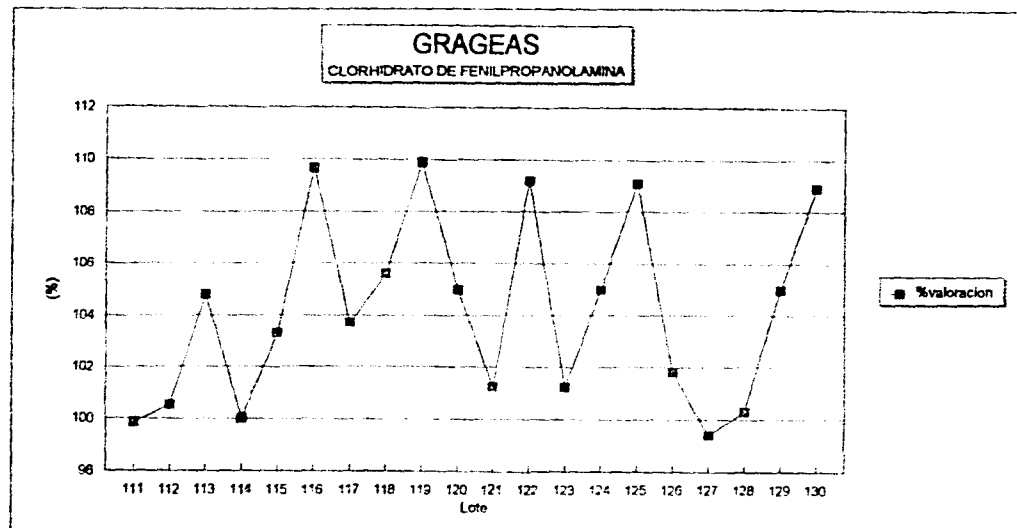
Cp = $\frac{110 - 95}{6(3.6)}$

Cp = $\underline{0.69}$

CLORHIDRATO DE FENILPROPANOLAMINA

BOMBO No 2

Lote	%Valoracion
111	99.86
112	100.5
113	104.81
114	100.01
115	103.3
116	109.7
117	103.7
118	105.6
119	109.9
120	105
121	101.2
122	109.2
123	101.2
124	105
125	109.1
126	101.8
127	99.4
128	100.3
129	105
130	108.89



CONTROL EN PROCESO

CLORHIDRATO DE FENILPROPANOLAMINA

BOMBO No. 3

L.C. 102.57
 L.C.S. 110.7
 L.C.I. 95.7

LOTE	% VALORACION
111	103.72
112	101.8
113	99.79
114	98.73
115	107
116	101.7
117	97.7
118	109.7
119	103.9
120	109.3

LOTE	% VALORACION
121	100
122	105.4
123	103.1
124	109.8
125	107.9
126	103.9
127	103.4
128	101.3
129	106.83
130	105.9

$\bar{X} = 103.9 \%$

STD = 3.8

L.C.S. = $\bar{X} + 3STD$

L.C.S. = 115.3 %

L.C.I. = $\bar{X} - 3STD$

L.C.I. = 92.5 %

$C_p = \frac{L.C.S. - L.C.I.}{6 \cdot STD}$

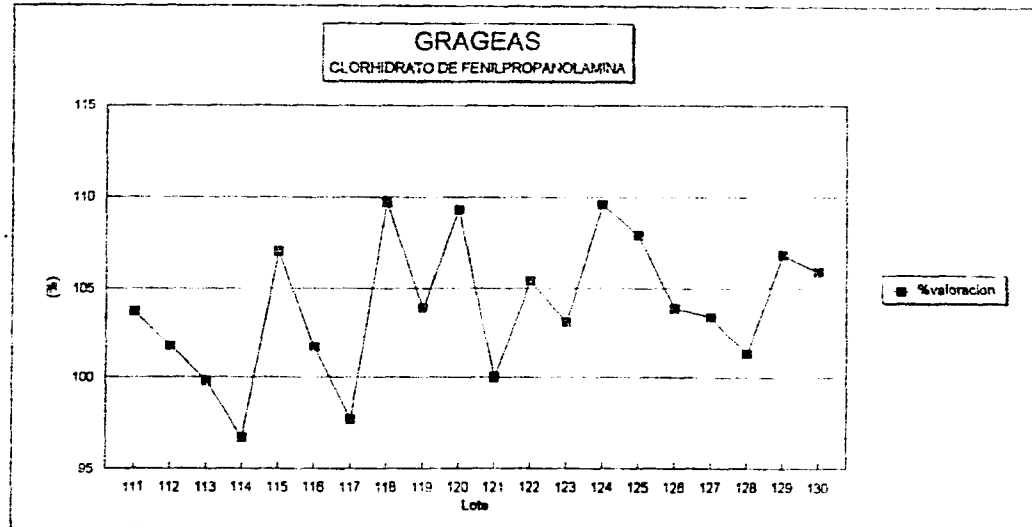
$C_p = \frac{110 - 95}{6 (3.8)}$

$C_p = 0.65$

CLORHIDRATO DE FENILPROPANOLAMINA

BOMBO No 3

Lote	%Valoracion
111	103.72
112	101.8
113	99.79
114	96.73
115	107
116	101.7
117	97.7
118	109.7
119	103.9
120	109.3
121	100
122	105.4
123	103.1
124	109.6
125	107.9
126	103.9
127	103.4
128	101.3
129	106.83
130	105.9



CONTROL EN PROCESO

CLORHIDRATO DE FENILPROPANOLAMINA

BOMBO No. 4

L.C. 102.51
 L.C.S. 110.1
 L.C.I. 95.1

LOTE	% VALORACION
111	104.28
112	101.6
113	101.88
114	99.89
115	99.8
116	103.4
117	107.5
118	105.8
119	104
120	108.2

LOTE	% VALORACION
121	104.8
122	98.4
123	101
124	102.1
125	106.3
126	103.9
127	108
128	107.3
129	105.89
130	108.39

$\bar{X} = 103.8 \%$

STD = 3.1

L.C.S. = $\bar{X} + 3STD$

L.C.S. = 113.1 %

L.C.I. = $\bar{X} - 3STD$

L.C.I. = 94.5 %

$C_p = \frac{L.C.S. - L.C.I.}{6 \cdot STD}$

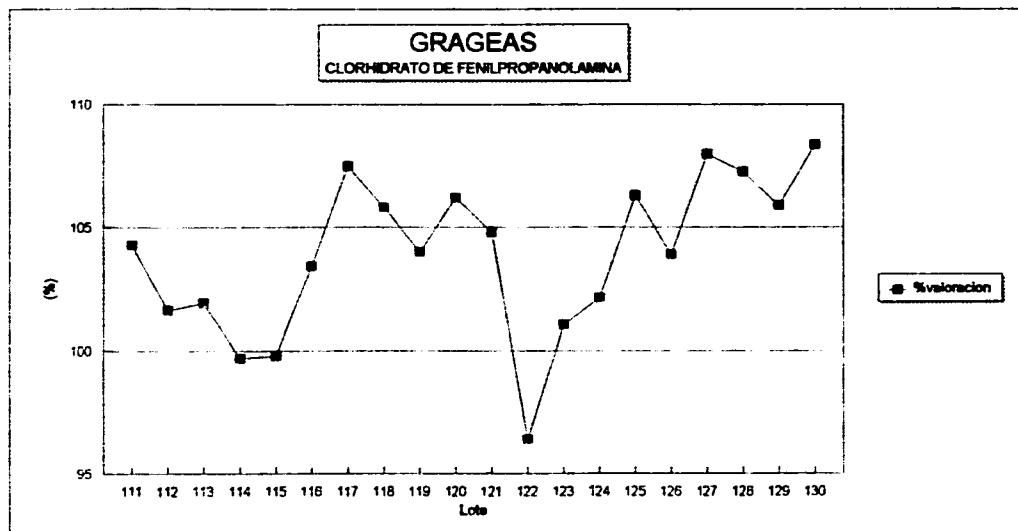
$C_p = \frac{110 - 95}{6(3.1)}$

$C_p = 0.8$

CLORHIDRATO DE FENILPROPANOLAMINA

BOMBO No.4

Lote	%Valoracion
111	104.29
112	101.6
113	101.88
114	99.69
115	99.8
116	103.4
117	107.5
118	105.8
119	104
120	106.2
121	104.8
122	96.4
123	101
124	102.1
125	106.3
126	103.9
127	108
128	107.3
129	105.89
130	108.39



CONTROL EN PROCESO

CLORIDRATO DE FENILPROPANOLAMINA

BOMBO No. 5

L.C. 102.5%
 L.C.S. 110.1
 L.C.I. 95.1

LOTE	% VALORACION
111	107.03
112	104.3
113	104.27
114	101.85
115	99.8
116	104.7
117	101.5
118	98.8
119	109.8
120	108.9

LOTE	% VALORACION
121	108.2
122	99
123	108.4
124	108.8
125	108.1
126	104.4
127	103.1
128	104.7
129	108.83
130	105.57

$\bar{X} = 104.5\%$

STD = 3.4

L.C.S. = $\bar{X} + 3STD$

L.C.S. = 114.8%

L.C.I. = $\bar{X} - 3STD$

L.C.I. = 94.4%

$C_p = \frac{L.C.S. - L.C.I.}{6 \cdot STD}$

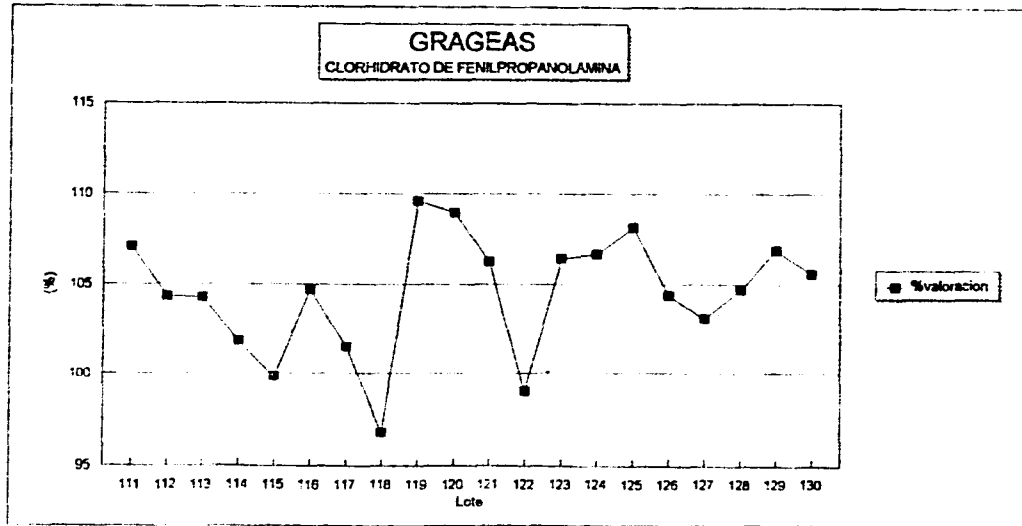
$C_p = \frac{110 - 95}{6(3.4)}$

$C_p = 0.7$

CLORHIDRATO DE FENILPROPANOLAMINA

BOMBO No.5

Lote	%Valoracion
111	107.03
112	104.3
113	104.27
114	101.85
115	99.8
116	104.7
117	101.5
118	96.8
119	109.6
120	108.9
121	106.2
122	99
123	106.4
124	106.6
125	108.1
126	104.4
127	103.1
128	104.7
129	106.83
130	105.57



REPORTE DE ANALISIS

NUCLEOS.PESO PROMEDIO

LOT# 1 - 135

L.E.C. 530 mg.
L.E.S. 535 mg.
L.E.I. 525 mg.

Subgrupo No.	X1	X2	X3	X4	X5	X	V.MIN.	V.MAX.	R
1	537.35	536.53	534.54	534.73	540.58	536.746	534.54	540.58	6.04
2	532.79	530.25	532.06	528.05	506.59	525.948	506.59	532.79	26.2
3	527.63	530.2	533	535	527.8	530.726	527.63	535	7.37
4	529.5	532.5	520.3	530	532.9	529.04	520.3	532.9	12.6
5	532.0	534.6	532.8	528.5	530.4	531.82	528.5	534.6	6.1
6	531.8	532.4	533.2	531.5	529.8	531.74	529.8	533.2	3.4
7	532.8	534.9	541.3	532.3	529.9	534.24	529.9	541.3	11.4
8	532.8	523.6	526.1	526.7	530.5	527.94	523.6	532.8	9.2
9	529.2	528.1	535.4	528.4	532.3	530.68	528.1	535.4	7.3
10	531.4	531.8	532.4	533.4	535.5	532.9	531.4	535.5	4.1
11	536.5	534.8	529.1	533.3	529.1	532.56	529.1	536.5	7.4
12	523.8	531.1	532.5	528.6	533.1	529.82	523.8	533.1	9.3
13	532.1	533	530.6	535.9	533.3	532.98	530.6	535.9	5.3
14	535.9	533	537	537	536.5	535.88	533	537	4
15	529.2	529.1	530.4	534.1	533.3	531.22	529.1	534.1	5
16	529.1	530.4	528.5	527.5	528.1	528.72	527.5	530.4	2.9
17	530.4	529.4	528.2	528.3	536.7	530.6	528.2	536.7	8.5
18	527.4	534.9	531.9	532.7	531.3	531.64	527.4	534.9	7.5
19	532.9	526.0	532.9	537.7	528.6	531.74	526.0	537.7	11.1
20	533.5	533	533.1	533.8	533.5	533.38	533	533.8	0.8
21	527.3	531.3	535.5	530.9	532.5	531.5	527.3	535.5	8.2
22	528	531.3	535.7	534.7	530.6	532.06	528	535.7	7.7
23	530.7	531.7	528.8	524.9	528.8	528.98	524.9	531.7	6.6
24	531.1	538.6	531	537	530.9	533.7	530.9	538.6	7.6
25	534.8	533.4	534.9	531.5	537.3	534.36	531.5	537.3	5.6
26	529.6	533.8	531.9	534.6	527.6	531.5	527.6	534.6	7
27	535.6	537.4	531.2	538.5	533	535.14	531.2	538.5	7.3
						531.7622			7.6263

$\bar{X} =$
 L.C. = $\bar{X} = 531.7$
 L.C.S. = $\bar{X} + A2\bar{R} = 531.7 + (0.577 * 7.6) = 536.1$
 L.C.I. = $\bar{X} - A2\bar{R} = 531.7 - (0.577 * 7.6) = 527.3$

 \bar{R}
 L.C. = $\bar{R} = 7.6$
 L.C.S. = $D4\bar{R} = 2.115 * 7.6 = 16.1$

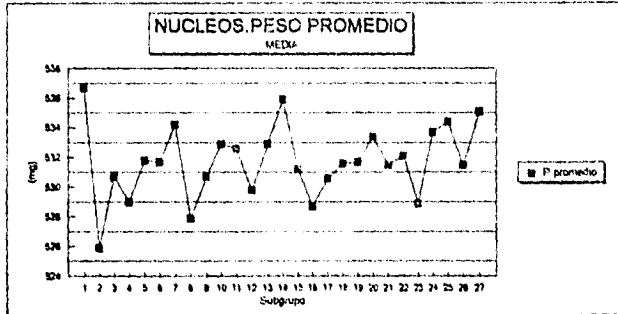
STD = 4.036307
 Cp = $\frac{L.E.S. - L.E.I.}{6 * STD}$
 Cp = $\frac{(535 - 525)}{6 * 4.0}$
 Cp = 0.418667

REPORTE DE ANALISIS

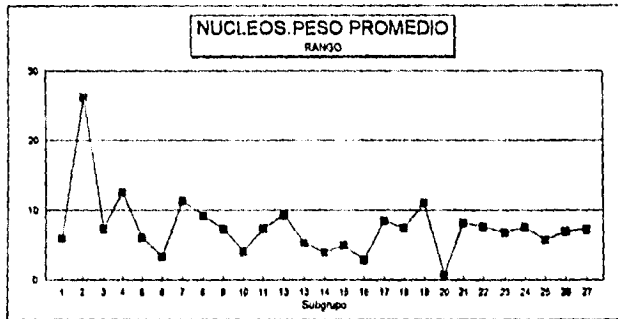
NUCLEOS.PESO PROMEDIO

LOTE 1-135

Subgrupo No.	X
1	538.7
2	525.9
3	530.7
4	529
5	531.8
6	531.7
7	534.2
8	527.9
9	530.7
10	532.9
11	532.8
12	529.8
13	537.9
14	535.9
15	531.2
16	528.7
17	530.6
18	531.6
19	531.7
20	533.4
21	531.5
22	532.1
23	528.9
24	533.7
25	534.4
26	531.5
27	535.1

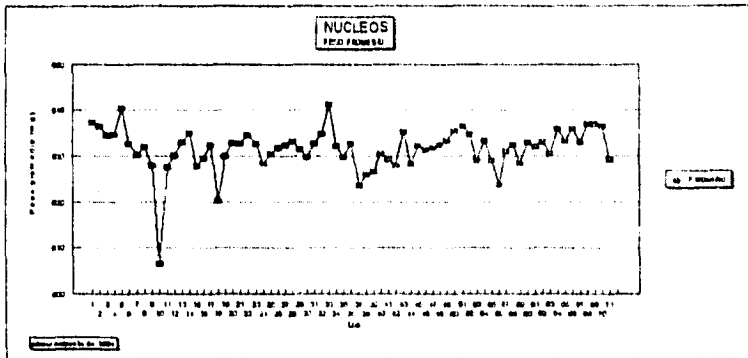


Subgrupo No.	X
1	8
2	26.2
3	7.7
4	12.8
5	6.1
6	3.4
7	11.4
8	9.2
9	7.3
10	4.1
11	7.4
12	9.3
13	5.3
14	4
15	5
16	2.8
17	8.5
18	7.5
19	11.1
20	0.8
21	6.2
22	7.7
23	6.8
24	7.8
25	5.8
26	7
27	7.3



REPORTE DE ANALISIS
NUCLEOS PESO PROMEDIO

Lote	Peso promedio
1	527.25
2	528.53
3	524.64
4	524.73
5	540.88
6	524.79
7	520.25
8	521.05
9	529.05
10	521.77
11	527.87
12	525.2
13	523
14	523
15	527.8
16	529.5
17	525.5
18	520.3
19	521
20	522.9
21	520.8
22	524.6
23	520.8
24	526.4
25	521.4
26	521.6
27	521.4
28	522.2
29	521.5
30	529.8
31	521.6
32	524.9
33	541.3
34	520.3
35	529.9
36	520.8
37	522.6
38	526.1
39	526.7
40	523.5
41	525.2
42	526.1
43	526.4
44	521.4
45	525.3
46	521.4
47	521.8
48	521.4
49	523.4
50	526.6
51	526.8
52	524.8
53	529.1
54	523.3
55	525.1
56	523.8
57	521.1
58	522.6
59	526.8
60	523.1
61	522.1
62	523
63	523.8
64	526.9
65	523.3
66	526.9
67	521
68	522
69	522
70	523.4
71	529.2

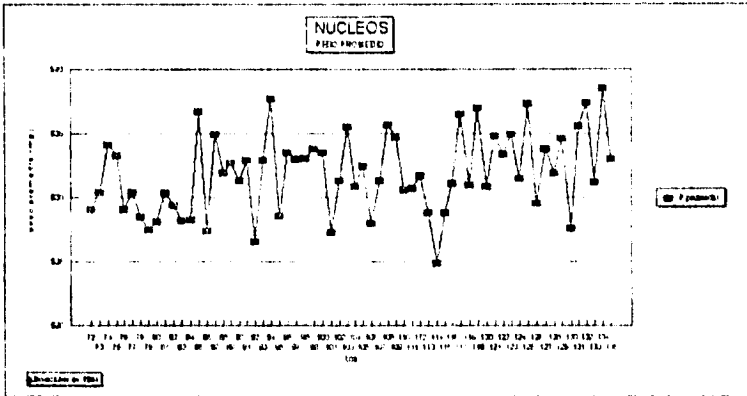


MEIA	521.839
STD	4.67233
C.V. %	0.89423
V.MAR	541.3
V.MIN	520.8

L.E. D.C.	525.05
L.E. IN	525.05
L.T. SUP	545.8835
L.T. INF	517.8911

REPORTE DE ANALISE
 NUCLEO: PESCO-PROMEDIA

101	529,536
102	529,536
103	530,4
104	534,1
105	533,3
106	529,1
107	530,4
108	529,5
109	527,5
110	529,1
111	530,4
112	529,4
113	529,2
114	529,3
115	527,7
116	527,4
117	529,5
118	529,0
119	529,7
120	531,3
121	529,9
122	529,5
123	531,1
124	530,0
125	531,5
126	527,3
127	531,3
128	529,5
129	529,6
130	529,6
131	529,6
132	529,6
133	529,6
134	529,6
135	529,6
136	529,6
137	529,6
138	529,6
139	529,6
140	529,6
141	529,6
142	529,6
143	529,6
144	529,6
145	529,6
146	529,6
147	529,6
148	529,6
149	529,6
150	529,6
151	529,6
152	529,6
153	529,6
154	529,6
155	529,6
156	529,6
157	529,6
158	529,6
159	529,6
160	529,6
161	529,6
162	529,6
163	529,6
164	529,6
165	529,6
166	529,6
167	529,6
168	529,6
169	529,6
170	529,6
171	529,6
172	529,6
173	529,6
174	529,6
175	529,6
176	529,6
177	529,6
178	529,6
179	529,6
180	529,6
181	529,6
182	529,6
183	529,6
184	529,6
185	529,6
186	529,6
187	529,6
188	529,6
189	529,6
190	529,6
191	529,6
192	529,6
193	529,6
194	529,6
195	529,6
196	529,6
197	529,6
198	529,6
199	529,6
200	529,6



MEDIA	531,9	L. SUP.	529,6
STD	3,08235	L. INF.	535,6
C.V.S	0,482495	T. SUP.	541,047
V.M.A.	536,6	T. INF.	522,925
V.M.N	524,9		

REPORTE DE ANALISIS

NUCLEOS. ENSAYO DE ASPIRINA

LOTE 1 - 135

L.E.C. 100 %
L.E.S 105 %
L.E.I. 95 %

Subgrupo No.	X1	X2	X3	X4	X5	X	V.MIN.	V.MAX.	R
1	104.7	102.99	103.6	102.77	103.42	103.496	102.77	104.7	1.93
2	102.15	98.22	102.88	104.22	102.38	101.93	98.22	104.22	6
3	103.46	104.04	99.53	100.67	99.86	101.512	99.53	104.04	4.51
4	99.36	101.28	97.35	100.05	100.07	99.626	97.35	101.28	3.93
5	100.37	104.45	103.58	103.78	100.09	102.454	100.09	104.45	4.36
6	100.54	101.53	99.03	102.7	101.74	101.108	99.03	102.7	3.67
7	100.18	103.25	103.75	102.04	99.96	101.838	99.96	103.75	3.8
8	100.42	100.91	98.04	102.2	100.9	100.494	98.04	102.2	4.16
9	102.3	101.98	102.8	102.7	103.6	102.676	101.98	103.6	1.62
10	99.51	104.25	102.34	99.46	100.1	101.152	99.46	104.25	4.79
11	99.97	103.8	101.78	102.1	103.5	102.226	99.97	103.8	3.63
12	101.02	103.19	102.2	102.11	102.9	102.284	101.02	103.19	2.17
13	100.93	102.88	102.41	104.5	102.9	102.724	100.93	104.5	3.57
14	102.23	103.48	100.59	102.05	96	100.872	96	103.48	7.49
15	98.63	99.1	99.61	102.12	99.1	99.712	98.63	102.12	3.49
16	99.6	98.6	98.6	98.4	99.2	98.88	98.4	99.6	1.2
17	100.1	97	99.01	100.63	98.46	99.04	97	100.63	3.63
18	96.24	98.84	98.86	98.14	97.27	97.87	96.24	98.86	2.62
19	99.74	101.26	96.95	96	98.76	98.942	96.95	101.26	4.31
20	98.55	97.35	99.75	98.74	100.66	99.21	97.35	100.66	3.31
21	99.21	100.14	98.81	100.34	103.04	100.308	98.81	103.04	4.23
22	98.14	97.57	95.48	99.21	99.67	96.214	96.48	99.67	3.19
23	99.00	99.32	95.31	95.09	100.50	98.074	95.31	100.50	5.28
24	99.16	99.23	98.18	100.69	104.39	100.33	98.18	104.39	6.21
25	99.66	97.64	97.44	96.64	95.29	97.374	95.29	99.66	4.57
26	99.3	100.8	97.8	98.9	101.1	99.56	97.8	101.1	3.3
27	103	98.8	98.8	99	99.4	99.76	98.8	103	4.4
						100.433			3.91

$\bar{X} =$
L.C. = $\bar{X} = 100.4$
L.C.S. = $\bar{X} + A_2\bar{R} = 100.4 + (0.577 * 3.9) = 102.7$
L.C.I. = $\bar{X} - A_2\bar{R} = 100.4 - (0.577 * 3.9) = 98.1$

STD = 2.22394
Cp = $\frac{L.E.S. - L.E.I.}{6 * STD}$

$\bar{R} =$
L.C. = $\bar{R} = 3.9$
L.C.S. = $D_4\bar{R} = 2.115 * 3.9 = 8.2$

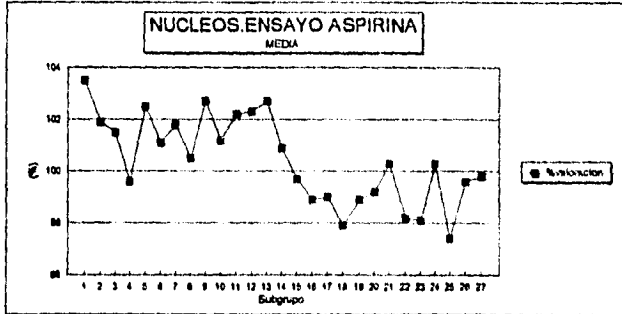
Cp = $\frac{105 - 95}{6 * 2.2}$
Cp = 0.75758

REPORTE DE ANALISIS

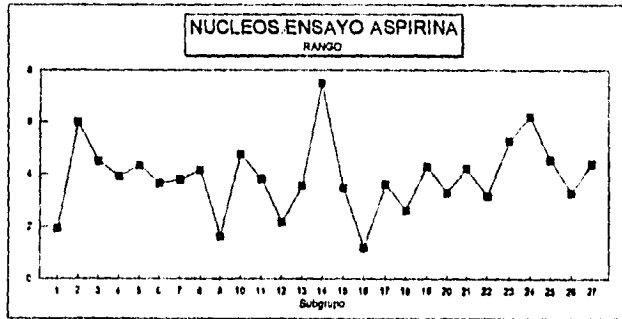
NUCLEOS. ENSAYO DE ASPIRINA

LOTE 1 - 135

Subgrupo No.	X
1	103.5
2	101.9
3	101.5
4	99.6
5	102.5
6	101.1
7	101.6
8	100.5
9	102.7
10	101.2
11	102.2
12	102.3
13	102.7
14	100.8
15	99.7
16	98.8
17	98
18	97.9
19	98.9
20	98.2
21	100.3
22	98.2
23	98.1
24	100.3
25	97.4
26	98.5
27	98.8



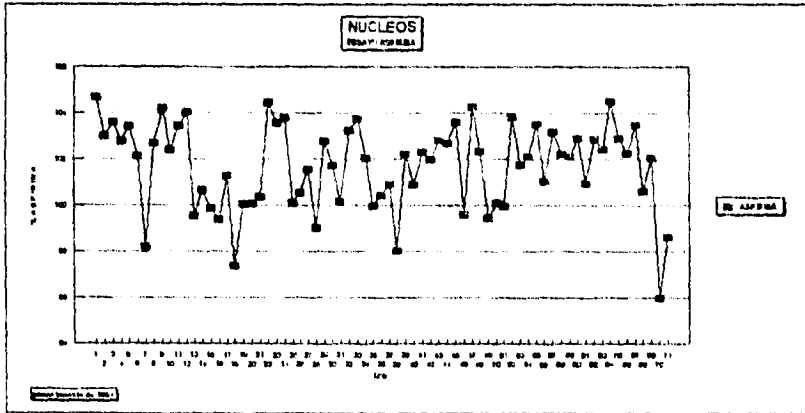
Subgrupo No.	X
1	1.93
2	6
3	4.81
4	3.83
5	4.36
6	3.87
7	3.8
8	4.16
9	1.62
10	4.79
11	3.83
12	2.17
13	3.57
14	7.48
15	3.48
16	1.2
17	3.83
18	2.82
19	4.31
20	3.31
21	4.23
22	3.19
23	5.26
24	6.21
25	4.57
26	3.3
27	4.4



REPORT OF ANALYSIS

NUCLEOSÁCIDO ACETILBÁLICO

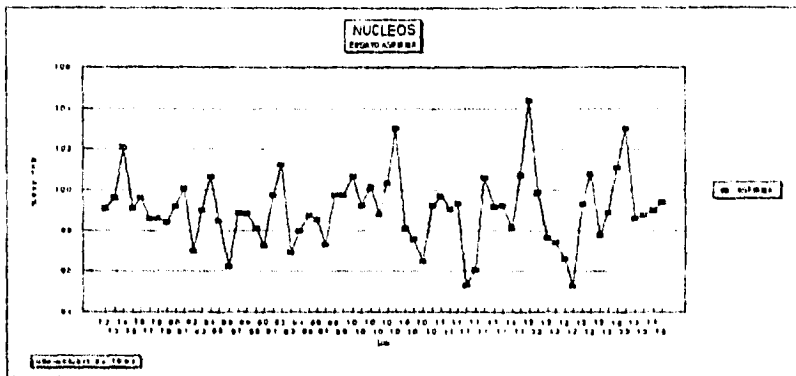
Lot	Gravimetric (mg)
1	104.7
2	102.88
3	102.6
4	102.77
5	103.42
6	102.15
7	99.22
8	102.89
9	104.22
10	102.28
11	102.85
12	104.04
13	99.83
14	102.67
15	99.01
16	99.38
17	101.28
18	97.35
19	103.05
20	103.07
21	103.37
22	104.45
23	103.56
24	103.78
25	102.87
26	102.84
27	101.83
28	97.00
29	102.78
30	101.74
31	102.18
32	102.25
33	102.76
34	102.24
35	99.98
36	102.42
37	103.91
38	99.04
39	102.7
40	102.9
41	102.3
42	101.88
43	102.8
44	102.7
45	102.6
46	99.81
47	104.25
48	102.34
49	99.85
50	102.7
51	99.97
52	102.8
53	101.76
54	101.1
55	102.8
56	101.02
57	102.19
58	102.7
59	102.11
60	102.8
61	102.88
62	102.88
63	102.41
64	104.5
65	102.9
66	102.22
67	102.49
68	102.88
69	102.05
70	98
71	99.88



MEDIA	101.897	S.E. SUP	1.071
STD	1.07311	S.E. INF	0.973
C.V. %	1.05255	G.I. SUP	107.724
VARIAN	104.7	G.I. INF	95.14988
V.M.A.	98		

REPORT OF ANALYSIS
 NUCLEOS ACIDO ALFA SAHICILICO

Line	Energy, eV (eV)
12	97.1
13	99.0
14	101.7
15	99.1
16	97.1
17	20.6
18	20.6
19	20.4
20	20.1
21	101.1
22	97.1
23	99.0
24	101.7
25	99.1
26	97.1
27	97.27
28	99.04
29	97.03
30	99.14
31	97.27
32	99.24
33	101.20
34	97.05
35	97.1
36	97.15
37	97.56
38	97.35
39	97.11
100	100.95
101	97.21
102	100.14
103	99.01
104	100.34
105	100.04
106	98.14
107	97.47
108	97.47
109	97.21
110	97.67
111	97.03
112	97.37
113	98.31
114	98.03
115	100.99
116	99.17
117	99.23
118	98.18
119	100.99
120	104.39
121	98.05
122	97.64
123	97.44
124	98.64
125	98.28
126	97.3
127	100.0
128	97.15
129	98.9
130	101.1
131	100
132	97.6
133	97.8
134	99
135	97.1



MEAN	97.0197
STD	1.88237
CV %	1.71814
NMAA	104.39
NMAW	97.29

L.T. SUP	100.9
L.E. INF	97.1
L.T. SUP	104.1269
L.T. INF	97.9166

REPORTE DE ANALISIS

GRAGEAS.PESO PROMEDIO

LOTE 1 -- 128

L.E.C. 1000 mg.
L.E.S. 1075 mg.
L.E.I. 925 mg.

Subgrupo No.	X1	X2	X3	X4	X5	X	V.MIN.	V.MAX.	R
1	967.5	958.57	970.1	950.4	987.3	968.774	950.4	987.3	36.9
2	974.8	968.38	957.89	986.2	968.3	971.114	957.89	986.2	28.31
3	965	969.1	952.3	968.4	977.6	966.48	952.3	977.6	25.3
4	955.9	961.6	958.1	961	966.9	960.7	955.9	966.9	11
5	959.8	965.2	934.4	968.1	978.1	961.12	934.4	978.1	43.7
6	981	974.2	956.2	983.9	975	974.06	956.2	983.9	27.7
7	973.8	975.8	977.4	962	988.6	975.52	962	988.6	26.6
8	977.9	982.3	986.7	951.2	981.4	975.9	951.2	986.7	35.5
9	974.1	969.7	982.9	973.5	934.4	966.92	934.4	982.9	48.5
10	961.4	973.6	980.9	957.9	968.2	968.4	957.9	980.9	23
11	972.5	974.8	983.2	968.4	977.5	975.28	968.4	983.2	14.8
12	961.5	945.6	937.7	977.6	976.6	959.8	937.7	977.6	39.9
13	946.1	970.9	970.8	985.1	981.2	970.82	946.1	985.1	39
14	970.1	987.2	981.6	973.5	971.5	976.78	970.1	987.2	17.1
15	972.5	987.8	965.8	976.2	969.6	974.42	965.8	987.8	22
16	988.2	956.1	968.1	978	975.3	975.14	966.1	988.2	22.1
17	986.8	961.3	976.8	986.7	972.9	976.9	961.3	986.8	25.5
18	989	989.6	990.3	1001.5	990.3	992.14	989	1001.5	12.5
19	975.6	981.5	982.4	994.8	979	982.66	975.6	994.8	19.2
20	973	967.5	1000.8	901.2	974.7	963.44	901.2	1000.8	99.6
21	973.7	965.3	987.3	997	981.5	980.96	965.3	997	31.7
22	976	974.2	969.7	1002.3	973.6	979.16	969.7	1002.3	32.6
23	971.5	981.5	958.3	973.7	975.3	972.06	958.3	981.5	23.2
24	970.5	983.4	975.8	975.8	972.7	975.64	970.5	983.4	12.9
25	986.8	985.7	983.2	985	972.9	982.72	972.9	986.8	13.9
26	988.2	987.9				988.05	987.9	988.2	0.3
						973.652			28.185

\bar{X}
 L.C. = $\bar{X} = 973.7$
 L.C.S. = $\bar{X} + A2\bar{R} = 973.7 + (0.577 + 28.2) = 1002.5$
 L.C.I. = $\bar{X} - A2\bar{R} = 973.7 - (0.577 + 28.2) = 921.4$

\bar{R}
 L.C. = $\bar{R} = 28.2$
 L.C.S. = $D4\bar{R} = 2.115 * 28.2 = 59.6$

STD = 13.9374

Cp = $\frac{L.E.S. - L.E.I.}{6 * STD}$

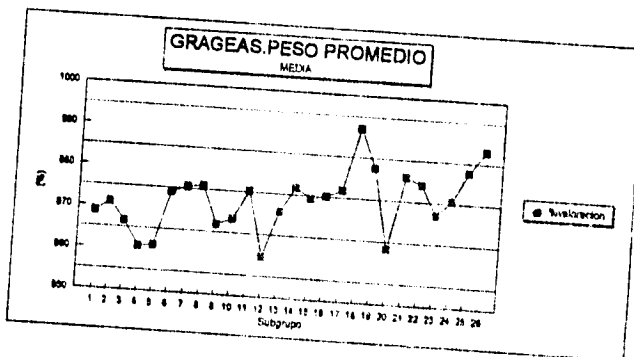
Cp = $\frac{1075 - 925}{6 * 13.9}$
 Cp = 1.79856

REPORTE DE ANALISIS

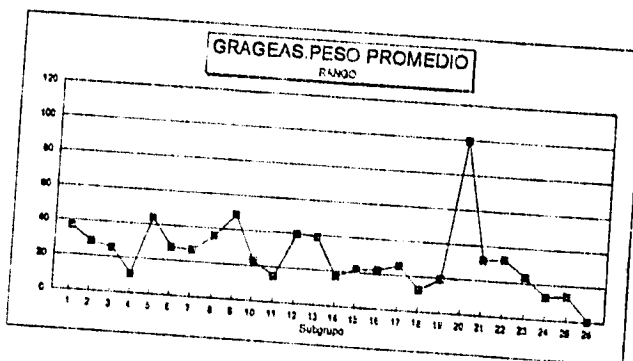
GRAGEAS.PESO PROMEDIO

LOTE 1 - 128

Subgrupo No	X
1	986.6
2	971.1
3	968.5
4	980.7
5	981.1
6	974.1
7	975.5
8	975.9
9	989.9
10	988.4
11	975.3
12	969.3
13	970.8
14	978.8
15	974.4
16	975.1
17	976.9
18	982.1
19	982.7
20	983.4
21	980.9
22	979.2
23	972.1
24	975.6
25	982.7
26	988.05

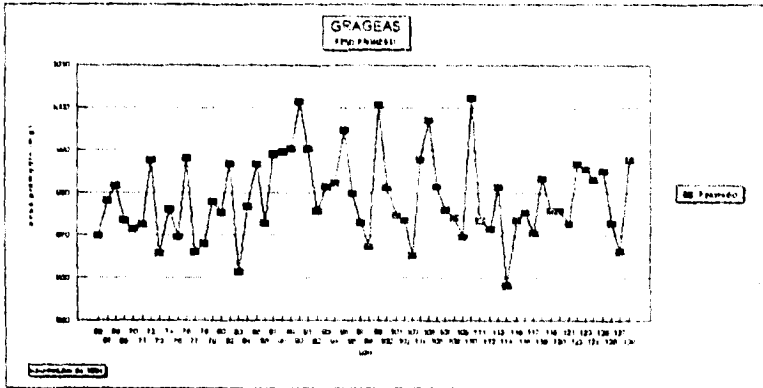


Subgrupo No	X
1	36.9
2	28.3
3	25.3
4	11
5	43.7
6	27.7
7	28.6
8	35.5
9	48.5
10	23
11	14.6
12	39.9
13	39
14	17.1
15	22
16	22.1
17	25.5
18	12.5
19	19.2
20	99.6
21	31.7
22	32.8
23	29.2
24	12.9
25	13.9
26	0.3



REPORTE DE ANALISIS
 GRAZEAS PEGO PROMEDIO

Lote	Peso promedio
66	970.1
67	978.2
68	977.6
69	973.5
70	971.5
71	972.5
72	977.6
73	977.6
74	977.6
75	977.6
76	977.2
77	976.1
78	978.1
79	978.1
80	978.1
81	975.0
82	975.0
83	975.0
84	975.0
85	975.0
86	975.0
87	975.0
88	975.0
89	975.0
90	975.0
91	975.0
92	975.0
93	975.0
94	975.0
95	975.0
96	975.0
97	975.0
98	975.0
99	975.0
100	975.0
101	975.0
102	975.0
103	975.0
104	975.0
105	975.0
106	975.0
107	975.0
108	975.0
109	975.0
110	975.0
111	975.0
112	975.0
113	975.0
114	975.0
115	975.0
116	975.0
117	975.0
118	975.0
119	975.0
120	975.0
121	975.0
122	975.0
123	975.0
124	975.0
125	975.0
126	975.0
127	975.0
128	975.0

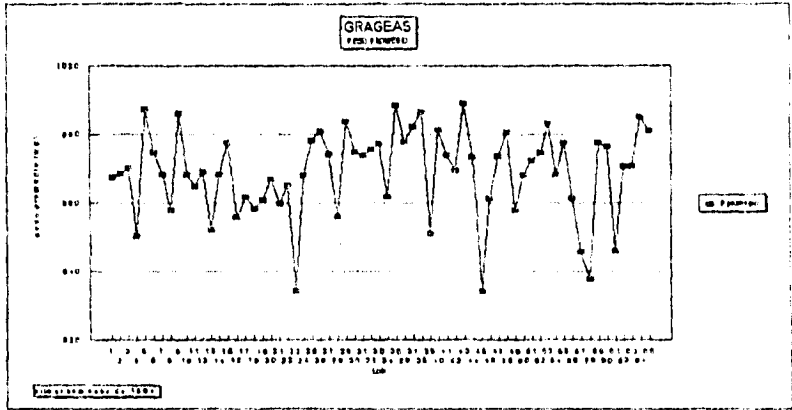


MECDA	978.8140
STD	974.4123
C.V.S	0.923340
N.MAR	1020.0
N.MAR	371.5

E. SUP	1100.00
E. INF	920.00
T. SUP	1037.750
T. INF	949.000

REPORTE DE ANALISE
GRAGEAS: PESO PROMEDIO

Lot	Peso Promedio
1	987.4
2	988.2
3	980.1
4	980.4
5	987.3
6	974.8
7	978.3
8	987.80
9	986.2
10	988.1
11	982
12	977.1
13	985.1
14	979.1
15	973.6
16	985.9
17	981.6
18	979.1
19	981
20	986.2
21	988.8
22	986.2
23	974.1
24	983.1
25	977.1
26	981
27	977.2
28	986.2
29	981.9
30	973
31	973.6
32	976.8
33	977.4
34	982
35	978.8
36	971.8
37	982.3
38	983.7
39	981.2
40	981.4
41	974.1
42	983.2
43	986.2
44	973.6
45	984.4
46	981.4
47	973.6
48	983.8
49	987.9
50	987.2
51	973.6
52	974.8
53	983.2
54	988.4
55	977.6
56	981.6
57	946.8
58	987.7
59	978.8
60	978.6
61	985.1
62	980.8
63	970.8
64	986.1
65	981.2



MEAN	989.876
STD	12.8326
C.V. %	1.306730
VMAX	988.2
VMIN	974.4

L.E. SUP	1100 mg
L.E. INF	930 mg
L.T. SUP	100' (33)
L.T. INF	9.31 (28.9)

REPORTE DE ANALISIS

GRAGEAS.MALEATO DE CLORFENIRAMINA

LOTE: 1 - 120

L.E.C. 102.5 %
L.E.S. 115 %
L.E.I. 90 %

Subgrupo No.	X1	X2	X3	X4	X5	X	V.MIN.	V MAX.	R
1	108.01	104.43	104.7	105.3	105.6	105.608	104.43	108.01	3.58
2	106.94	106.17	106.05	105.3	100.1	104.912	100.1	106.94	6.84
3	104.45	106.9	106	100.2	104.2	104.35	100.2	106.9	6.7
4	101.6	102.6	103	102.6	107.3	103.46	101.6	107.3	5.7
5	101.6	101.9	102.2	103.9	104.4	102.8	101.6	104.4	2.8
6	103.2	98	99.6	100.65	104.41	101.212	98	104.41	6.41
7	104.78	105.49	108.57	106.2	109	106.808	104.78	109	4.22
8	106.5	105.2	105.2	100.7	110.6	105.68	100.7	110.6	9.9
9	102.7	99.9	104.8	108.6	104.8	104.16	99.9	108.6	8.7
10	106.7	106.7	107.5	104.6	104.9	106.08	104.6	107.5	2.9
11	103.6	101.2	102.5	100.8	99.2	101.48	99.2	103.6	4.4
12	99.6	101.1	100.8	104.3	104.2	102	99.6	104.3	4.7
13	105	101.4	103.9	99.6	102.9	102.84	99.6	105	5.4
14	103.3	100.9	101	102.6	99.5	101.44	99.5	103.3	3.8
15	102.3	102.6	101.7	101.3	99.4	101.46	99.4	102.6	3.2
16	101.9	100.5	99.8	101.5	101	101.02	99.8	101.9	2.1
17	98.6	99.3	104.7	102.1	104.8	101.9	98.6	104.8	6.2
18	102.7	101.0	104.4	104.8	102.6	103.26	101.8	104.8	3
19	100.3	103.6	102.3	105.7	102.8	102.94	100.3	105.7	5.4
20	105	106.0	104.5	107.7	107.8	106.36	104.5	107.8	3.3
21	103.5	101.8	105.9	104.2	105.1	104.12	101.8	105.9	4
22	99.8	104.2	103.5	104.58	102.29	102.876	99.8	104.59	4.79
23	102.8	104.4	103.2	103.4	100.2	102.62	100.2	104.4	4.2
24	100.6	103.7	102.8	101	105	102.62	100.5	105	4.5
25	107	102	103	109	104	105	102	109	7
26	103	104				104.5	104	105	1
						103.5164			4.797692

\bar{X}
L.C. = $\bar{X} = 103.5$
L.C.S. = $\bar{X} + A2\bar{R} = 103.5 + (0.577 \cdot 4.8) = 106.3$
L.C.I. = $\bar{X} - A2\bar{R} = 103.5 - (0.577 \cdot 4.8) = 100.7$

STD = 2.525294
Cp = L.E.S. - L.E.I.
6 * STD

\bar{R}
L.C. = $\bar{R} = 4.8$
L.C.S. = $D4\bar{R} = 2.115 \cdot 4.8 = 10.2$

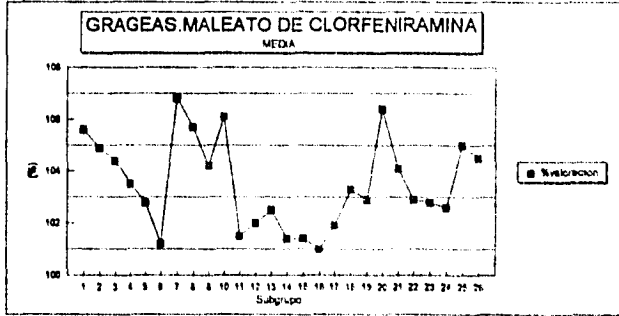
Cp = (115-90)
6 * 2.5
Cp = 1.666667

REPORTE DE ANALISIS

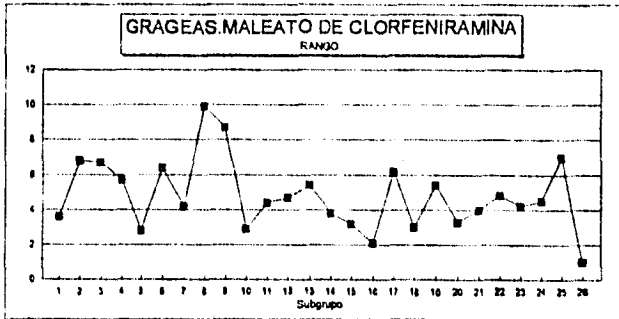
GRAGEAS.MALEATO DE CLORFENIRAMINA

LOTE 1 - 128

Subgrupo No.	X
1	106.8
2	104.9
3	104.4
4	103.3
5	102.8
6	101.2
7	106.8
8	105.7
9	104.2
10	106.1
11	101.5
12	102
13	102.5
14	101.4
15	101.4
16	101
17	101.9
18	103.3
19	102.9
20	106.4
21	104.1
22	102.9
23	102.8
24	102.8
25	105
26	104.5



Subgrupo No.	X
1	3.6
2	6.8
3	6.7
4	5.7
5	2.8
6	6.4
7	4.2
8	9.9
9	8.7
10	2.9
11	4.4
12	4.7
13	6.4
14	3.8
15	5.2
16	2.1
17	8.2
18	3
19	5.4
20	3.3
21	4
22	4.8
23	4.2
24	4.5
25	7
26	1

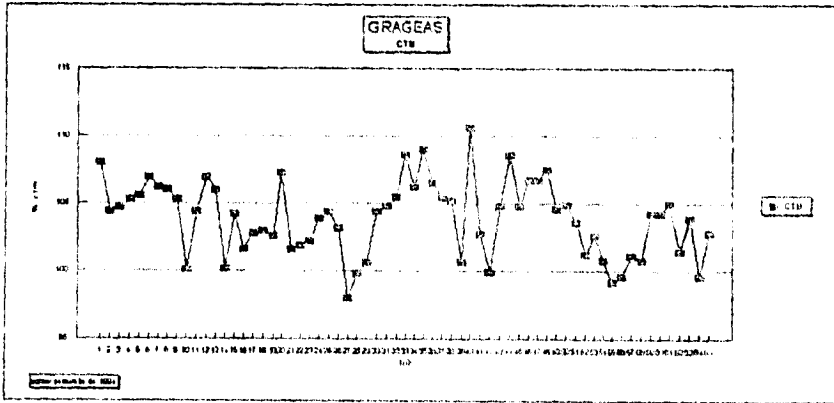


GAG

REPORTE DE ANALISIS

GRASAS MALLAZO DE CLORFENIRAMINA

LINEA	CTM
1	103.118.5
2	104.01
3	104.03
4	104.7
5	105.2
6	105.5
7	105.84
8	105.11
9	105.05
10	105.5
11	103.11
12	104.45
13	103.4
14	103
15	103.2
16	104.2
17	107.6
18	107.0
19	107
20	102.6
21	107.5
22	101.6
23	101.9
24	102.2
25	103.9
26	104.4
27	103.2
28	30
29	30.5
30	102.45
31	104.41
32	104.76
33	103.45
34	103.5
35	103
36	101.5
37	107.4
38	107.2
39	107.7
40	107.5
41	107.7
42	30.5
43	104.5
44	104.1
45	104.5
46	103.7
47	105.7
48	107.5
49	104.6
50	104.5
51	103.5
52	101.2
53	103.5
54	103.6
55	30.2
56	30.5
57	101.1
58	103.8
59	104.5
60	104.2
61	105
62	101.4
63	103.9
64	30.5
65	101.5



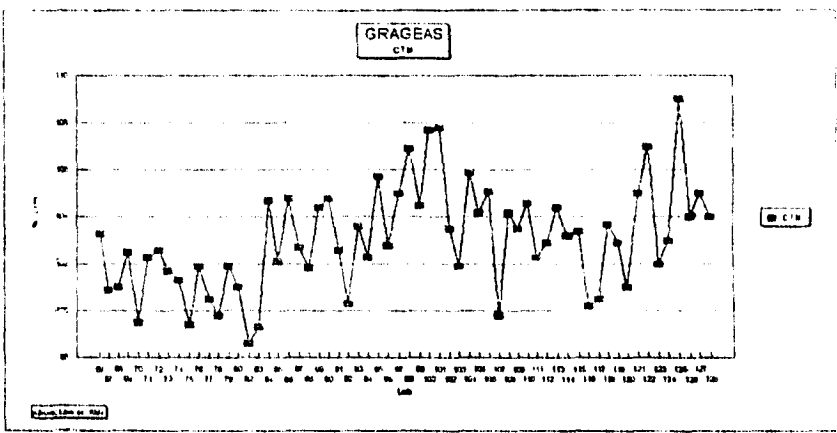
AREA	107.62
PER	2.11004
V.M.	2.812194
WAVE	104.1
TEMP	3

E.SUP	1174
E.INF	107.5
L1 SUP	110.074
L1 INF	101.024

REPORTE DE ANALISIS

GRABAJOS DE CLASIFICACION DE CLOROFITAS

170	104
171	103.5
172	103.5
173	103.5
174	103.5
175	103.5
176	103.5
177	103.5
178	103.5
179	103.5
180	103.5
181	103.5
182	103.5
183	103.5
184	103.5
185	103.5
186	103.5
187	103.5
188	103.5
189	103.5
190	103.5
191	103.5
192	103.5
193	103.5
194	103.5
195	103.5
196	103.5
197	103.5
198	103.5
199	103.5
200	103.5
201	103.5
202	103.5
203	103.5
204	103.5
205	103.5
206	103.5
207	103.5
208	103.5
209	103.5
210	103.5
211	103.5
212	103.5
213	103.5
214	103.5
215	103.5
216	103.5
217	103.5
218	103.5
219	103.5
220	103.5
221	103.5
222	103.5
223	103.5
224	103.5
225	103.5
226	103.5
227	103.5
228	103.5
229	103.5
230	103.5



MECA	103.500
SD	2.21845
C.V.%	2.16425
VMA	106
VMI	98.8

E.E.RUP	110%
R.INI	80%
A.T.RUP	100.8000
T.INI	95.0000

REPORTE DE ANALISIS

GRAGEAS.CLORHIDRATO DE FENILPROPANOLAMINA

LOTE 1 - 128

L.E.C. 102.5%
L.E.S. 110 %
L.E.I. 95 %

Subgrupo No.	X1	X2	X3	X4	X5	X	V.MIN.	V.MAX.	R
1	105.29	105.62	99.3	102	106.2	103.662	99.3	106.2	6.9
2	103.85	103.88	107.46	102	103.8	104.198	102	107.46	5.46
3	106.53	97.6	100.6	103.41	105.5	102.728	97.6	106.53	8.93
4	104.7	102.5	103.6	105.8	107.3	104.78	102.5	107.3	4.8
5	102.6	102	102.8	104.9	107.3	103.92	102	107.3	5.3
6	103.5	103.5	103.1	106.08	106.63	104.562	103.1	106.63	3.53
7	103.04	100.9	106.04	100.5	103.3	102.756	100.5	106.04	5.54
8	99.2	98.8	100.3	100.3	99.85	99.71	98.8	100.3	1.5
9	101.5	98.8	101.2	101.1	101.3	100.78	98.8	101.5	2.7
10	97.2	97.4	103	104.6	100.5	100.54	97.2	104.6	7.4
11	101.3	98.7	100.5	99.9	97.2	99.52	97.2	101.3	4.1
12	99	99.6	102.1	104.2	105	101.98	99	105	6
13	104.7	106	105	102.5	103.6	104.36	102.5	106	3.5
14	102.8	104.7	104.7	103.3	99.4	102.98	99.4	104.7	5.3
15	104.4	103.7	105.8	103.4	101.2	103.7	101.2	105.8	4.6
16	100.2	103.6	102.3	102.3	99.9	101.66	99.9	103.6	3.7
17	102.5	100.4	101.7	100.1	99.6	100.86	99.6	102.5	2.9
18	98.6	98.6	106.5	101.7	102.2	101.52	98.6	106.5	7.9
19	102.6	100.7	98.8	102.3	101.8	101.24	98.8	102.6	3.8
20	103.3	106.6	102.8	103.3	101	103.4	101	106.6	5.6
21	104.1	101	106	103.4	105.4	103.98	101	106	5
22	101.2	103.1	100.6	101.33	103.06	101.858	100.6	103.1	2.5
23	101.5	101	100.1	102.6	100.7	101.18	100.1	102.6	2.5
24	101.8	104.5	101.4	103.3	102	102.6	101.4	104.5	3.1
25	101	103	103	104	106	103.4	101	106	5
26	104	106				105	104	106	2
						102.5721			4.598462

\bar{X}
L.C. =
L.C.S. =
L.C.I. =

$\bar{X} = 102.6$
 $\bar{X} + A2R = 102.6 + (0.577 \cdot 4.6) = 105.3$
 $\bar{X} - A2R = 102.6 - (0.577 \cdot 4.6) = 99.9$

\bar{R}
L.C. =
L.C.S. =

$\bar{R} = 4.6$
 $D4\bar{R} = 2.115 \cdot 4.6 = 9.7$

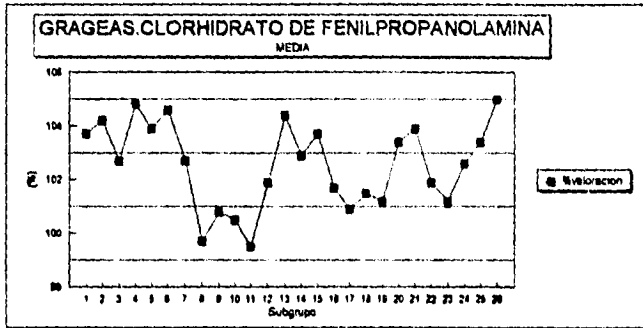
STD = 2.379764
Cp = L.E.S. - L.E.I.
6*STD
Cp = (110-95)
6*2.4
Cp = 1.041667

REPORTE DE ANALISIS

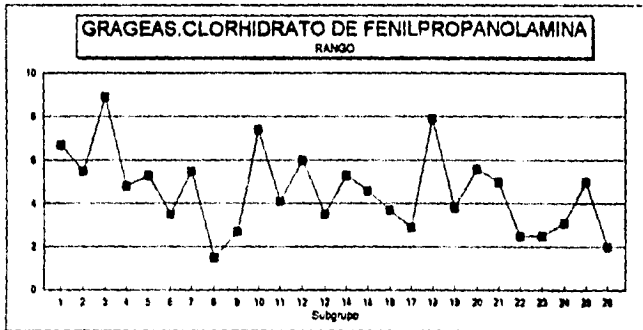
GRAGEAS CLORHIDRATO DE FENILPROPANOLAMINA

LOTE 1 - 128

Subgrupo No.	X
1	103.7
2	104.2
3	102.7
4	104.6
5	103.9
6	104.6
7	102.7
8	99.7
9	100.8
10	100.5
11	99.5
12	101.9
13	104.4
14	102.9
15	103.7
16	101.7
17	100.6
18	101.5
19	101.2
20	103.4
21	103.9
22	101.9
23	101.2
24	102.8
25	103.4
26	105



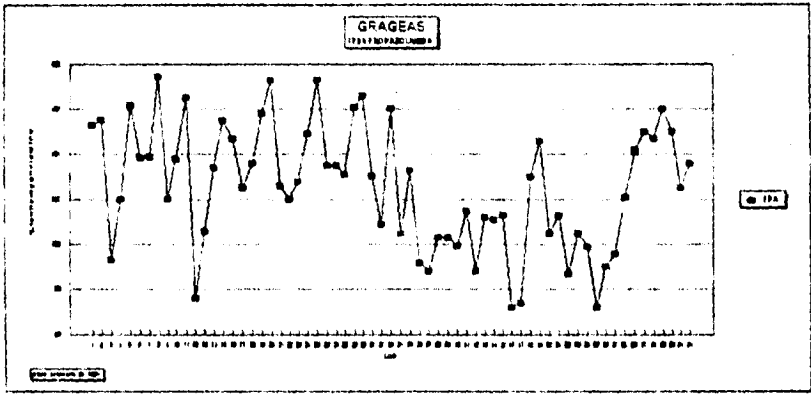
Subgrupo No.	X
1	6.7
2	8.8
3	8.9
4	4.8
5	5.3
6	3.8
7	8.5
8	1.5
9	2.7
10	7.4
11	4.1
12	6
13	3.5
14	5.3
15	4.8
16	3.7
17	2.9
18	7.9
19	3.8
20	5.8
21	5
22	2.5
23	2.5
24	3.1
25	5
26	2



REPORT DE ANALISIS

GRAGEAS CLORHIDRATO DE FENILPROPANOLAMINA

LAB	FPA
1	102.23
2	102.42
3	99.2
4	102
5	102.1
6	102.85
7	102.94
8	102.85
9	102
10	102.8
11	102.62
12	97.6
13	102.8
14	102.41
15	102.6
16	102.2
17	102.6
18	102.6
19	102.8
20	102.2
21	102.6
22	102
23	102.1
24	102.8
25	102.2
26	102.1
27	102.8
28	102.6
29	102.6
30	102.6
31	102.2
32	102.1
33	102.8
34	102.6
35	102.6
36	102.2
37	97.2
38	102
39	102.6
40	102.6
41	102.2
42	99.2
43	102.6
44	102.6
45	99.2
46	97.2
47	97.2
48	102
49	102.6
50	102.6
51	102.2
52	99.2
53	102.6
54	99.2
55	97.2
56	99
57	99.6
58	102.1
59	102.2
60	102
61	102.1
62	102
63	102
64	102.6
65	102.8



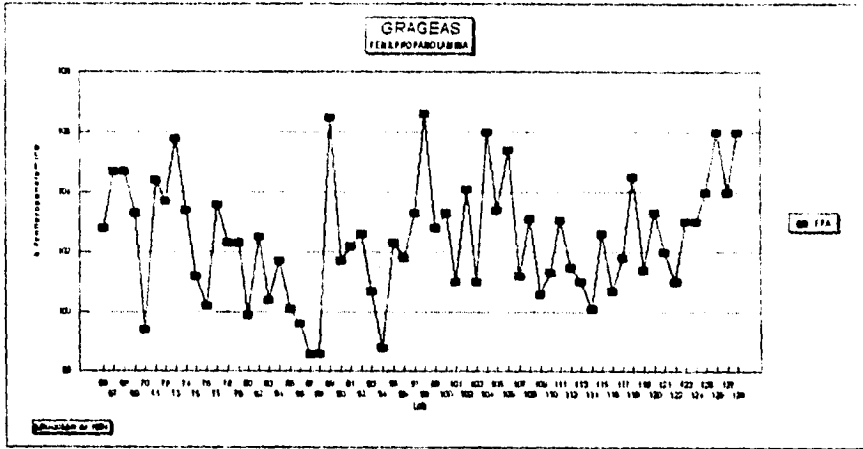
MEIA	102.572
DT	2.71368
C.V.S	2.64531
WMAJ	102.8
WMAI	97.2

E.P.JE	102
E.INT	99.2
T.R.U.P	102.717
T.M	99.6321

REPORTE ANALISE

GRAGEAS CLORHIDATO DE FENILPROPANOLINA

LOT	IPA
1	100.0
2	104.7
3	104.7
4	103.3
5	99.4
6	104.4
7	103.7
8	109.6
9	100.4
10	101.3
11	104.7
12	100.1
13	102.2
14	100.9
15	99.9
16	102.9
17	100.4
18	101.7
19	100.1
20	99.8
21	99.5
22	99.6
23	100.7
24	101.7
25	102.2
26	100.8
27	101.7
28	99.9
29	100.9
30	101.8
31	100.3
32	100.6
33	102.8
34	100.4
35	102.8
36	103.3
37	101
38	104.1
39	101
40	100
41	109.4
42	100.4
43	104.2
44	103.1
45	100.5
46	101.30
47	100.05
48	101.5
49	101
50	100.1
51	102.6
52	104.7
53	101.8
54	104.8
55	101.4
56	100.9
57	100
58	101
59	103
60	104
61	100
62	104
63	100



MEDIA	100.4680
DTD	1.968137
C.V.S	1.968137
V.M.A	106.8
V.M.N	96.6

E SUP	110%
E INF	90%
L SUP	100.3899
L INF	90.54072

CAPITULO V

CONCLUSIONES

De la validación retrospectiva realizada, para el proceso de grageado convencional o por azúcar, podemos decir lo siguiente:

El proceso de grageado convencional se encuentra bajo control en la mayoría de sus etapas, de acuerdo al análisis estadístico aplicado a los datos mediante cartas de control.

Aunque cabe mencionar que sería necesario someter el proceso a control, esta vez empleando los límites de control encontrados mediante las cartas de control y así saber si el proceso se encuentra o no bajo control.

Solo se puede decir que el proceso de grageado convencional se encuentra validado una vez que se ha logrado su control.

Tomando en cuenta las razones anteriores, es necesario que se tomen acciones al respecto, como las que a continuación se mencionan:

1. En la etapa de compresión una de las variables considerada es el espesor, la cual durante todo el proceso está fuera de especificación. Pero, si no lo estuviera los núcleos obtenidos serían muy "boños" y al comenzar el grageado se desintegrarían. Por lo cual se recomienda someter el proceso a los nuevos límites de control y establecer así límites de especificación adecuados para el proceso.

2. Como producto terminado el peso promedio tomado para los núcleos cuenta con límites de especificación muy diferentes tanto en proceso como en control, lo cual ocasiona una variación en el análisis estadístico. Por lo que se recomienda un cambio en los límites de especificación.

3. En cuanto a la valoración del activo en los núcleos también se ve afectada por la variación por lo que debe tenerse cuidado en el proceso de elaboración desde pesado, mezclado, tamizado y compresión para identificar la etapa en la cual se presenta la variación del activo.

En cada uno de los datos analizados se calculo la capacidad de proceso (Cp) y muchos de los datos denotaron que el proceso no era adecuado, lo cual sería lógico ya que aún el proceso no se ha sometido a los nuevos límites de control. Una vez que esto se realizará se debe calcular nuevamente el Cp.

En el proceso de grageado muchas de las variaciones pueden deberse a las siguientes razones:

- * Habilidad y conocimiento del operador en cuanto al proceso.
- * Cambio del operador, por cambio de turno, ya que el proceso es continuo.
- * Velocidad de rotación del bombo, por ello las grageas se secan rápidamente y no logran mojarse bien por las soluciones.
- * Velocidad de flujo de aire.
- * Forma y zona de aplicación de las soluciones.
- * Temperatura del aire de inyección.
- * Velocidad de extracción del aire.

Es importante mencionar que una validación retrospectiva muchas veces no es del todo satisfactoria para saber si el proceso esta o no validado, por lo que es mejor realizar una nueva validación. Se puede realizar una validación prospectiva, como la que se propone en el ANEXO II.

A N E X O I

HERRAMIENTAS ESTADISTICAS EN EL CONTROL DE PROCESOS

INTRODUCCION.

Para poder disminuir el número de productos defectuosos es necesario creer que si se pueden reducir. Ya que, existen muchas causas por las que un producto puede resultar defectuoso, pero, si se descubren y eliminan las causas que lo originan el número de productos defectuosos puede disminuir o desaparecer.

La principal causa por la que un producto resulte defectuoso es la **variación**, ya sea en materiales, en las condiciones de la máquina, en los métodos de trabajo y en las inspecciones, éstas son las causas de productos defectuosos. Si no existieran ninguna de estas variaciones, los productos serían idénticos y no habría variaciones de calidad. Por lo tanto, si éstas variaciones se reducen al máximo en lo posible, seguramente disminuirían los productos defectuosos.

Aunque es necesario mencionar que no todas las variaciones afectarán de igual modo un producto o proceso, muchas afectan enormemente mientras que otras no tanto.

RECOPIACION DE DATOS.

Cualquier recolección de información ha de tener un propósito específico y ser seguida por acciones. En Control de Calidad el objetivo de la recolección de información es el siguiente: el control y monitoreo del proceso de producción, análisis de lo que no se ajusta a las normas de inspección.

El propósito de la recolección de información es comparar e identificar los datos que se pueden recoger. Si son datos que denotan medidas es necesario que hayan sido tomados con aparatos calibrados recientemente. Cuando se recogen datos esto debe hacerse de forma organizada para que el procesamiento

posterior se facilite. Este registro también debe realizarse de forma clara.

HOJAS DE REGISTRO.

Para reunir la información es necesario utilizar una hoja de registro de datos la cual nos facilitará el almacenamiento y comprensión posterior. El objetivo principal de las hojas de registro es:

- 1) Facilitar la recolección de datos.
- 2) Organizar los datos de forma automática para facilitar su posterior uso.

GRAFICAS DE CONTROL.

Una gráfica de control consiste en una línea central, un par de líneas de control, una superior y otra inferior y en unos valores característicos registrados en la gráfica la cual representa el estado del proceso. Si todos los valores se encuentran dentro de éstas líneas de control y no se observa ninguna tendencia en especial, se dice que el proceso está bajo control, pero si ocurren fuera de ellas el proceso está fuera de control.

Existen varios tipos de gráficas de control, dependiendo de su propósito y de las características de la variable

TIPOS DE GRAFICAS DE CONTROL.

Existen dos tipos de gráficas de control para valores continuos y para valores discretos, aquí nos ocuparemos de las gráficas de control para valores continuos.

En este tipo de gráficas encontramos las del tipo $\bar{X} - \hat{R}$, las cuales se utilizan para controlar y analizar un proceso en el cual la característica de calidad del producto que se está midiendo toma valores continuos, tales como longitud, peso o concentración, y así se obtiene la mayor información del proceso. \bar{X} representa un valor promedio de un subgrupo y \hat{R} representa el rango del subgrupo. Ambas gráficas se utilizan para controlar la variación del

subgrupo.

PROCEDIMIENTO PARA ELABORAR UNA GRAFICA DE CONTROL $\bar{X} - \bar{R}$.

- 1) Se obtienen los datos y se subdividen en subgrupos de 4 a 5 valores.
- 2) Cálculo de la media para cada subgrupo.
- 3) Cálculo del promedio bruto de las medias, es decir, el promedio de las medias obtenidas para cada subgrupo.
- 4) Cálculo del rango de cada subgrupo, para lo cual se determina el valor máximo y el mínimo para cada subgrupo y se restan.
- 5) Posteriormente se calcula la media de los rangos de cada subgrupo.
- 6) Por último se calculan las líneas de control para lo cual se utilizan las siguientes fórmulas:

GRAFICA X.

Línea central.	$L.C. = \bar{X}$
Límite de control superior.	$L.C.S. = \bar{X} + A_2 \bar{R}$
Límite de control inferior.	$L.C.I. = \bar{X} - A_2 \bar{R}$

GRAFICA R.

Línea central.	$L.C. = \bar{R}$
Límite de control superior.	$L.C.S. = D_4 \bar{R}$
Límite de control inferior.	$L.C.I. = D_3 \bar{R}$

El límite de control inferior no se toma en cuenta si el tamaño de subgrupo es menor a 6.

A_2 y D_4 son los coeficientes determinados por el tamaño de un subgrupo (n) y se muestran en la siguiente tabla:

Tamaño del subgrupo n	A_2	D_4
2	1.880	3.267
3	1.023	1.693
4	0.729	2.282
5	0.577	2.115
6	0.483	2.004

- 7) Una vez obtenidos los límites de la gráfica de control se trazan las líneas de control en un papel adecuado.
- 8) Se localizan los puntos tanto para \bar{X} como para \bar{R} .
- 9) Por último las gráficas se leen de acuerdo a diferentes criterios:
 - (a) Fuera de los límites de control. Cuando existen puntos que se salen fuera de los límites establecidos.
 - (b) Racha. Cuando ocurren continuamente puntos de un lado de la línea central, y se considera anormal si el número de puntos de un lado de la línea es mayor a 10.
 - (c) Tendencia. Cuando los puntos forman una curva continua ascendente o descendente.
 - (d) Acercamiento a los límites de control. Si dos o tres puntos se acercan a los límites de control ya sea superior o inferior.
 - (e) Acercamiento a la línea central. Se puede cambiar la manera de hacer los subgrupos ya que se puede tratar de una mezcla de información.
 - (f) Periodicidad. Muestra una tendencia ascendente o descendente para casi siempre el mismo intervalo.

GRAFICAS DE CONTROL MAS/MENOS TRES SIGMA.

Este tipo de gráfica se utiliza donde la desviación estándar es la variación debida al azar.

Consiste en una gráfica cuyos límites de control se calculan utilizando la siguiente fórmula:

$$L.C.S. = \bar{X} + 3 * \text{desviación estándar}$$

$$L.C. = \bar{X}$$

$$L.C.I. = \bar{X} - 3 * \text{desviación estándar}$$

Para ello los datos se someten a un tratamiento estadístico mediante el cual se calcula la media y la desviación estándar de los datos y con estos valores se calculan los límites. La gráfica se traza sobre un papel adecuado.

CAPACIDAD DE PROCESO.

Se calcula para saber si el proceso puede o no cumplir con las especificaciones. Si suponemos que el proceso está distribuido normalmente, podemos evaluar el proceso mediante el cálculo de Cp (capacidad de proceso). La definición es la siguiente:

$$Cp = \frac{L.E.S. - L.E.I.}{6s}$$

6 s

Donde:

L.E.S. = límite de especificación superior.

L.E.I. = límite de especificación inferior.

s = desviación estándar.

Y la evaluación del proceso usando Cp es como sigue:

- 1) $1.33 \leq Cp$ satisfactorio
- 2) $1.0 \leq Cp < 1.33$ adecuado
- 3) $Cp < 1.0$ inadecuado

Esto es, con la evaluación de la capacidad de proceso estaremos involucrando las especificaciones de calidad establecidas y con ello sabremos si el proceso es óptimo y puede o no cumplir con ellas.

A N E X O II

VALIDACION PROSPECTIVA

En la presente guía se propondrá algunos protocolos para la realización de la validación prospectiva, ya que aunque se realizó la validación retrospectiva para comprobar si el proceso se encontraba bajo control, es necesario cubrir aspectos que no se mencionaron y que deben ser considerados.

DEFINICION DE VALIDACION PROSPECTIVA.

Es el establecimiento de la evidencia documentada que demuestra que un sistema hace lo que tiene por objeto hacer, basada en un protocolo preplaneado.

PASOS A SEGUIR EN LA VALIDACION DE PROCESOS.

1. Estudio detallado del proceso.
2. Elaboración de un diagrama de flujo del proceso.
3. Determinación de las fases que comprenderá el proceso de validación.
4. Elaboración de un protocolo general.
5. Elaboración de protocolos por fases.
6. Desarrollo experimental.
7. Resumen general de la validación del proceso.
8. Conclusiones finales.

CALIFICACION OPERACIONAL Y DE INSTALACIONES.

Antes de validar un proceso es necesario llevar a cabo una calificación operacional y de instalaciones.

OBJETIVO.

El objetivo de realizar una calificación operacional y de instalaciones es el de por medio de evidencia documentada, verificar y certificar que el equipo e instalaciones, utilizados en este proceso de manufactura estén cumpliendo con la función para la cual fueron diseñados, cumpliendo con las especificaciones requeridas.

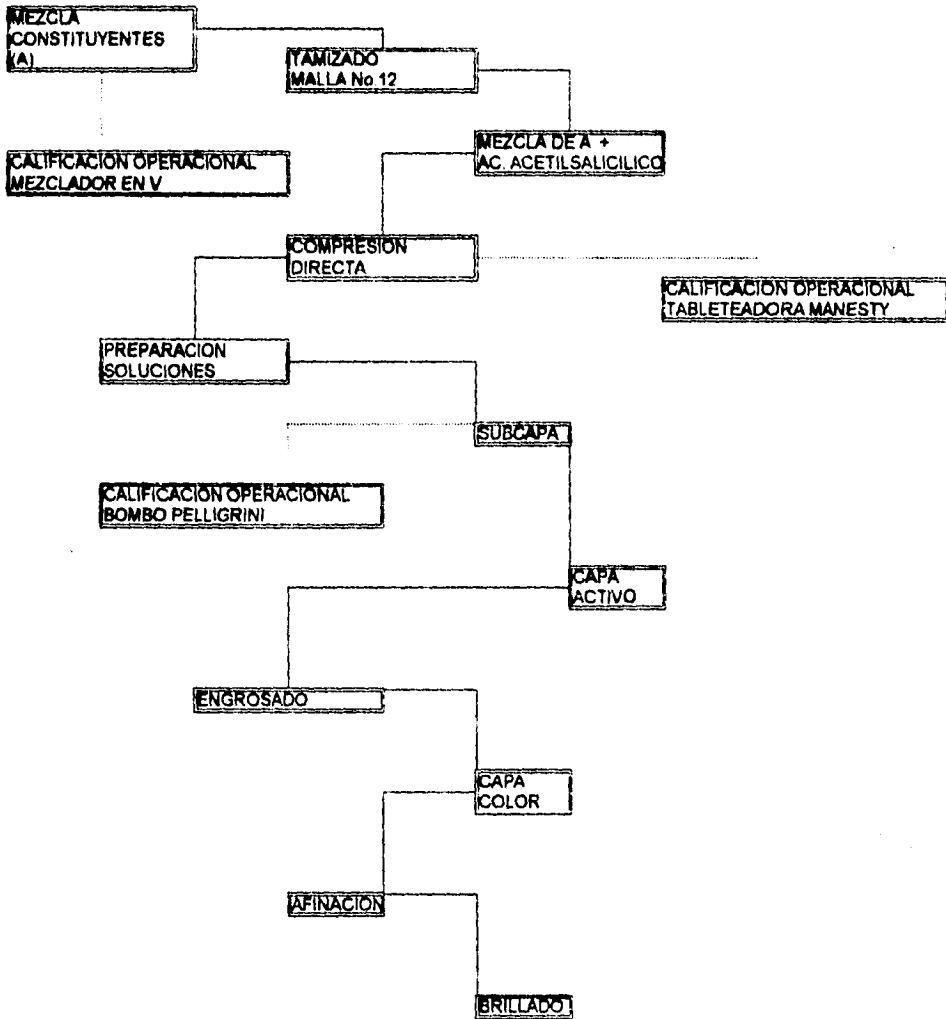
Es necesario llevar a cabo una calificación de instalaciones y equipo por las siguientes razones:

- 1) Verificar que el funcionamiento de las instalaciones y el equipo sea el correcto.
- 2) Es necesario al validar, contar con equipo e instalaciones calificadas, cuya función sea correcta para que los resultados de ellos obtenidos sean correctos
- 3) Un equipo calificado efectua de manera óptima y predecible el trabajo para el cual fue destinado.

Para realizar una calificación operacional y de instalaciones es necesario abarcar los siguientes puntos:

- 1) Realizar una descripción de las especificaciones de equipo que son: marca, localización, modelo y número de serie.
- 2) Elaborar y actualizar planos de equipos y sistemas.
- 3) Verificar procedimientos y función adecuada del equipo.
- 4) Comprobar que los instrumentos integrados funcionen de forma correcta.
- 5) Calibración de instrumentos y de no ser posible reemplazo.
- 6) Realización de pruebas de reto elaboradas por el área de Mantenimiento.

ETAPAS DE MANUFACTURA DEL PROCESO DE GRAGEADO CONVENCIONAL



NOMBRE/CLAVE EQUIPO _____

No. INVENTARIO _____

No. SERIE _____

UBICACION _____

JEFATURA A LA QUE PERTENECE _____

FECHA DE LA ULTIMA VERIFICACION _____

REALIZADA POR _____

PROXIMA VERIFICACION _____

USO Lleva a cabo la mezcla de polvos Despues de tamizar algunos polvos y adiconar un nuevo componente volver a mezclar

COLOCACION _____

MATERIAL DE CONSTRUCCION _____

ASPECTO FISICO _____

IDENTIFICACION DE LINEAS DE EXTRACCION DE POLVOS (SI) (NO)

VELOCIDAD DEL MEZCLADO _____

DISPOSITIVO(S) DE SEGURIDAD (SI) (NO)

CUBIERTA PROTECTORA DEL MOTOR DE ACERO INOXIDABLE (SI) (NO)

CONEXION A TIERRA _____

OBSERVACIONES _____

ELABORO _____

REVISO _____

NOMBRE/CLAVE EQUIPO _____

No INVENTARIO _____

No SERIE _____

UBICACION _____

JEFATURA A LA QUE PERTENECE _____

FECHA DE LA ULTIMA VERIFICACION: _____

REALIZADA POR _____

PROXIMA VERIFICACION _____

USO Tableteo de nucleos y tabletas de algunos productos

COLOCACION _____

MATERIAL DE CONSTRUCCION _____

ASPECTO FISICO _____

IDENTIFICACION DE LINEAS DE EXTRACCION DE POLVOS (SI) (NO)

VELOCIDAD DEL TABLETEO _____

CUBIERTA PROTECTORA DEL MOTOR DE ACERO INOXIDABLE (SI) (NO)

TIPO DE CONEXION (ES) _____

ASPECTO _____

NOMBRE/CLAVE EQUIPO _____

No INVENTARIO _____

No SERIE _____

UBICACION _____

JEFATURA A LA QUE PERTENECE _____

FECHA DE LA ULTIMA VERIFICACION _____

REALIZADA POR _____

PROXIMA VERIFICACION _____

USO Llevar a cabo el grageado y brillado de este producto unicamente debido a su capacidad.

COLOCACION _____

MATERIAL DE CONSTRUCCION _____

ASPECTO FISICO _____

IDENTIFICACION DE LINEAS DE EXTRACCION DE POLVOS (SI) (NO)

VELOCIDAD DEL BOMBO _____

VERIFICADA POR _____

SISTEMAS DE INYECCION Y EXTRACCION DE AIRE

VALVULA REGULADORA (CORRECTA) (INCORRECTA)

CALIBRACION DE LA VALVULA (CORRECTA) (INCORRECTA)

VERIFICADA POR _____

ELEMENTOS DE LA TABLETEADORA

TOLVA

ASPECTO FISICO _____

MATERIAL DE CONSTRUCCION _____

SISTEMA DE ALIMENTACION AUTOMATICA

ASPECTO FISICO _____

MATERIAL DE CONSTRUCCION _____

INSTALACIONES ELECTRICAS

TIPO DE FASE _____

ESTADO ACTUAL DE LOS CABLES Y CONEXIONES _____

VOLTAJE _____

OBSERVACIONES _____

ELABORO _____

REVISO _____

TERMOMETRO

CALIBRADO (SI) (NO)

FECHA DE LA ULTIMA CALIBRACION _____

FECHA DE LA PROXIMA CALIBRACION _____

HIGROMETRO

CALIBRADO (SI) (NO)

FECHA DE LA ULTIMA CALIBRACION _____

FECHA DE LA PROXIMA CALIBRACION _____

FILTROS DE AIRE

IDENTIFICADOS (SI) (NO)

SON DRENADOS (SI) (NO)

PERIODO DE DRENA _____

TIPO DE CONEXIONES _____

ASPECTO FISICO _____

VOLTAJE _____

OBSERVACIONES _____

ELABORO _____

REVISO _____

NOMBRE/CLAVE EQUIPO _____

Nº INVENTARIO _____

Nº SERIE _____

UBICACION _____

JEFATURA A LA QUE PERTENECE _____

FECHA DE LA ULTIMA VERIFICACION _____

REALIZADA POR _____

PROXIMA VERIFICACION _____

USO Llevar a cabo el grajeado y brillado de este producto unicamente debido a su capacidad

COLOCACION _____

MATERIAL DE CONSTRUCCION _____

ASPECTO FISICO _____

IDENTIFICACION DE LINEAS DE EXTRACCION DE POLVOS (SI) (NO)

VELOCIDAD DEL BOMBO _____

VERIFICADA POR _____

SISTEMAS DE INYECCION Y EXTRACCION DE AIRE

VALVULA REGULADORA (CORRECTA) (INCORRECTA)

CALIBRACION DE LA VALVULA (CORRECTA) (INCORRECTA)

VERIFICADA POR _____

PROTOCOLO GENERAL.

OBJETIVO.

Establecer evidencia documentada, la cual comprueba y certifique con alto grado de seguridad que el proceso de elaboración de grageas conduce a la obtención de un producto de calidad apropiada de forma efectiva, segura y reproducible, para lo cual deberá cumplir con las normas de control establecidas, emitiendo así un procedimiento por escrito de evaluación y control para cada etapa del proceso de fabricación de este producto.

ETAPAS DE MANUFACTURA INVOLUCRADAS.

La validación prospectiva del proceso deberá comprender lo siguiente:

ELABORACION DE NUCLEOS.

- Tamizado.
- Mezclado.
- Compresión.

ELABORACION DE GRAGEAS.

- Subcapa.
- Capa de activo.
- Engrosado.
- Capa de color.
- Afinación.
- Brillado.

JUSTIFICACION.

Al validar este proceso de grageado se comprobará en forma escrita que se cuenta con un proceso confiable y reproducible, de esta forma, se logrará asegurar la calidad del producto, reduciendo costos, rechazos, reprocesos, aumentando así la productividad, al contar con procesos, equipos e instalaciones calificados.

PERSONAL INVOLUCRADO.

- Areas de Manufactura, Aseguramiento de la Calidad, Control de Calidad y Mantenimiento.

RESPONSABILIDADES.

Proporcionar la información necesaria para poder realizar la validación.

Aseguramiento de la Calidad.

- Establecer los parámetros que se deben tomar en cuenta en el proceso.
- Proporcionar personal calificado para realizar las pruebas a equipos y procesos.

Control de Calidad.

- Realizar los análisis requeridos en la validación.

Mantenimiento.

- Proporcionar personal calificado en el mantenimiento de los equipos involucrados en el proceso.

PROTOSCOLOS POR FASE PARA EL PROCESO DE MANUFACTURA.

MEZCLA DE LOS CONSTITUYENTES.

OBJETIVO.

Optimizar el proceso de mezclado, en el mezclador en V para asegurar que el mezclado efectuado es homogéneo.

EQUIPO.

- Mezclador en V.
- Muestreador.
- Envases de plástico.
- Cronómetro.
- Balanza analítica.

METODOLOGIA.

Durante el proceso de mezclado se muestreará el lote, con ayuda del muestreador en tres diferentes puntos del mezclador en dos tiempos diferentes durante el mezclado que pueden ser a los 10 y 20 minutos que es la mitad y el final del proceso de mezclado.

CRITERIOS DE ACEPTACION.

En la mitad del mezclado.

Calcular la cantidad de principio activo contenido, en este caso el ácido acetilsalicílico.

Al final del mezclado.

Se espera que en este muestreo obtengamos el 100% del activo.

COMPRESION.

OBJETIVO.

Establecer evidencia documentada que compruebe y certifique que el proceso de compresión efectuado en la tableteadora Manesty o Stokes se desarrolla de manera efectiva, segura y reproducible, siempre y cuando se sigan los controles establecidos a lo largo del estudio de validación.

METODOLOGIA.

1. Muestrear tres o más lotes para lo cual se deben tomar muestras del inicio, mitad y final de la compresión.
2. Muestrear una vez que se han realizado los ajustes de la máquina.
3. Realizar a 20 de las tabletas de cada muestreo las siguientes pruebas:
 - a) Aspecto físico.
 - b) Peso promedio.
 - c) Dureza.
 - d) Desintegración.
 - e) Espesor.
4. El departamento de control de calidad realizará las siguientes pruebas:
 - a) Variación de peso.
 - b) Contenido de principio activo.

CRITERIOS DE ACEPTACION.

PROCESO.

Aspecto físico: núcleo redondo, blanco, biconvexo y libre de materia extraña.

Peso promedio: 530 mg. (503 -557 mg)

Dureza: 8 - 15 u.s.c.

Desintegración: menos de 15 minutos.

Espesor: 0.220 - 0.240 pulgadas.

CONTROL DE CALIDAD.

Variación de peso: 530 mg. (503 - 557 mg.)

Contenido de ácido acetilsalicílico: 95 - 110 %.

GRAGEADO.**OBJETIVO.**

Establecer evidencia documentada que certifique que el proceso de grageado efectuado en los bombos Pelligrini, se desarrolla en forma segura, efectiva y reproducible, siempre y cuando se sigan los controles establecidos a lo largo de este estudio de validación.

METODOLOGIA.

Se pueden tomar muestras en las etapas más críticas del proceso.

EQUIPO.

- Bombos Pelligrini.
- Frascos de polietileno.
- Balanza analítica.

PROCEDIMIENTO.

Al inicio del proceso verificar:

- a) Velocidad del bombo.
- b) Temperatura de inyección de aire.
- c) Velocidad de inyección de aire.
- d) Velocidad de extracción de aire.

En cada una de las etapas verificar:

- a) Aspecto físico.
- b) Peso promedio (esta prueba se realiza con 100 grageas).
- c) Se puede realizar la valoración del activo después de realizar la adición de la capa de activo.

CRITERIOS DE ACEPTACION.

Peso promedio en cada capa: subcapa 581 mg., capa de activo 920 mg., engrosado 944 mg. y capa de afinación 1000 mg. (925- 1075 mg.).

Al final del proceso la gragea debe tener bordes redondeados y superficie lisa.

Control de Calidad debe realizar las siguientes pruebas a producto terminado: peso promedio, desintegración y valoración de activos.

OTROS ASPECTOS QUE DEBEN TOMARSE EN CUENTA PARA UNA VALIDACION.

A. METODOS ANALITICOS.

Cada método analítico debe ser retado y cumplir con una serie de pruebas como: linealidad del sistema, linealidad del método, exactitud al 100% del método, precisión, reproductividad, sensibilidad y selectividad.

Si el método de medida no es confiable, los resultados obtenidos de estos tampoco lo serán.

B. CALIBRACION DE INSTRUMENTOS.

La calibración de instrumentos debe realizarse como una primera etapa en el programa de validación. Todos los instrumentos de medición que se utilizan durante el proceso deben ser calibrados, para que los datos obtenidos puedan ser confiables y reportar resultados erróneos.

C. SISTEMAS DE APOYO CRITICOS.

Es aquel servicio general de la planta que se requiere para operar diariamente y que afectan al proceso en la calidad del producto, si no se encuentran en el nivel adecuado, estos pueden ser: agua, vapor, vacío, etc., los cuales se deben definir en diagramas de distribución con accesorios y datos técnicos.

D. OPERARIOS.

La calificación del operario mediante el entrenamiento es de trascendencia para el éxito del programa de validación, por lo que se debe crear conciencia de las Buenas Prácticas de Manufactura, así como del uso adecuado de los procedimientos de operación y en el caso de modificaciones, informar y documentarlas.

E. MATERIAS PRIMAS Y MATERIAL DE EMPAQUE.

La calificación de materias primas y material de empaque constituye la fijación de las especificaciones para los diferentes parámetros que son críticos en estos materiales. Las especificaciones se deben establecer de acuerdo a la función y uso del producto y estarán como mínimo indicadas en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.

B I B L I O G R A F I A

1. C.G. Chapman, "The Part Approach to Process Validation", Pharm.Tech., vol.8, No.12, Dic.,1984, pp.22.
2. J. Cemeli, "La Validación: una filosofía y un sistema", Conferencia de la A.E.F.I., (Pamplona, España), jun. 20 y 22, 1985, pp 220-226.
3. J. Carreón, "Validación de Procesos Farmacéuticos", Asociación Farmacéutica Mexicana A.C., 1982.
4. Manual de Validaciones. Boeringher Ingelheim.
5. B.T.Loftus, "Pharmaceutical Process Validation", Marcel Dekker Inc., E.U.A., 1984.
6. Alvarado, J. "Validación de Procesos Farmacéuticos", A.F.M., pp 23-49,1982.
7. Remington's Pharmaceutical Sciences 16a. ed., 1980, pp.1553-1613.
8. Fry, E.M. "General Principles for Process Validation", Pharmaceutical Engineering, mayo-junio 1984, pp.33-36.
9. I.R. Berry. "Practical Process Validation of Pharmaceutical Products", vol.139,186, pp.39.
10. Guideline of General Principles of Process Validation Working, Draft Revised March, 1984.
11. K.G. Chapman, "A Suggested Validation Lexicon", Pharm. terminology, agosto, 1983.
12. P.M.A.'s Validation Advisory Commitee, "Process Validation Concepts for

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

Drug Products", Pharm. Tech., 1985, pp.79-81.

13. Lieberman, H., "Pharmaceutical Dosages Forms", vol.1.

14. Kume, H. "Herramientas Estadísticas Básicas para el Mejoramiento de la Calidad", Ed. Norma, 1992.