

201



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA

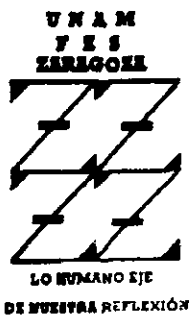
VALIDACION DEL PROCESO DE MANUFACTURA DE LA PRODUCCION DE TABLETAS GRANEL DE FLUTAMIDA 250 mg.

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

P R E S E N T A :

ANGEL AVILA VILLAGRAN



MEXICO, D. F.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

27/10/13

1999



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

**SITIO EN EL QUE SE DESARROLLO LA TESIS:
ASOFARMA DE MEXICO S.A. DE C.V.**

**ASESOR:
Q.F.B. ALEJANDRO ALCANTARA PINEDA**

JURADO

PRESIDENTE: Q.F.B. MAURO ARRIETA SANCHEZ

VOCAL: Q.F.B. ALEJANDRO ALCANTARA PINEDA

SECRETARIO: Q.F.B. LOURDES CERVANTES MARTINEZ

SUPLENTE: M. en C. LOURDES A. CASTILLO GRANADA

SUPLENTE: Q.F.B. ANTONIO HERNANDEZ CARDOSO

TABLA DE CONTENIDO

1. Introducción	1
2. Fundamentación	3
3. Planteamiento del problema	27
4. Objetivos	29
5. Hipótesis	30
6. Metodología	31
7. Resultados	44
8. Análisis de resultados	75
9. Conclusiones	79
10. Anexos	81
11. Bibliografía	84

1. INTRODUCCION

Uno de los principios generales en los que se basa en la actualidad la industria farmacéutica, es que la calidad de los productos sea construida a lo largo de un proceso de manufactura, cuyo diseño, evaluación y control permitan asegurar la reproducción fiel del producto diseñado originalmente, esto puede conseguirse a través de las buenas prácticas de manufactura y la validación de procesos.

El concepto central de la validación de procesos busca, primero, tener un proceso bajo control, es decir, que produzca consistentemente productos que cumplan sus especificaciones y atributos de calidad diseñados; y segundo, poder demostrarlo, generando la documentación correspondiente.

La validación de procesos está implicada como un requisito que se desprende de la ley general de salud, de las buenas prácticas de manufactura vigentes para productos farmacéuticos, y por lo tanto se aplica a la fabricación de medicamentos. También la industria farmacéutica debe validar sus procesos farmacéuticos para asegurar la calidad consistente de un medicamento, pues de esta manera sus procesos serán más eficientes, disminuyendo reprocesos y rechazos (1).

En el presente trabajo se realizó la validación prospectiva del proceso de manufactura de la producción de tabletas granel de Flutamida 250 mg. La calificación de los equipos, las instalaciones, los procedimientos analíticos y del personal fue realizada por diferentes áreas de la compañía.

Los resultados fueron satisfactorios, generándose la evidencia documentada de que se va a producir de manera consistente un producto que cumpla con las especificaciones y atributos de calidad diseñados, el cual será confiable, efectivo y de la calidad deseada.

2. FUNDAMENTACION

2.1 VALIDACIÓN

DEFINICION

Existen diversas definiciones del término validación de procesos, a continuación se mencionan algunas:

- a) En el año de 1989 la secretaria de salud público la definición de validación.
Es el método científico que proporciona la evidencia documental para demostrar la confiabilidad, reproducibilidad y efectividad de cualquier operación o proceso (el proceso se encuentra bajo control).
- b) Evidencia documentada, que establece que un proceso realiza su propósito, para lo cual fue creado (2).
- c) La validación es un método que demuestra en forma documentada la reproducibilidad y efectividad de un proceso. En la validación se establecen procedimientos que describen las pruebas, análisis y controles del proceso, que permiten registrar las condiciones en que se realiza cada operación, así como las características de los productos intermedios y finales (2,3).
- d) Comprobación y certificación formal y sistemática de que un proceso se realiza de tal manera que permite que cada producto tenga la calidad diseñada (2).

- e) El proceso de validación involucra la documentación y evaluación de datos recolectados durante la fabricación, que den un alto grado de seguridad de que el proceso bajo consideración se encuentra controlado y que se realiza uniformemente, produciendo siempre un medicamento con los atributos de calidad deseados (3).

La validación necesariamente incluye la calificación de sistemas,(materiales, equipo, instalaciones y personal) (4).

Cuando un proceso de fabricación es validado, se prueba que funciona. La prueba de validación se obtiene mediante la recolección de datos y su evaluación, de preferencia empezando por la fase de desarrollo y continuando con la fase de producción (5).

2.2 LINEAMIENTOS GENERALES DE LA VALIDACIÓN DE PROCESOS

En Mayo de 1987, la Food and Drugs Administration publicó la edición final sobre los principios generales de la validación de procesos.

La aplicación final de estos lineamientos depende de la interpretación que hagan las compañías respecto a la manera que pretenden validar sus instalaciones. A continuación se dan algunos conceptos enmarcados en estos lineamientos.

a) Validación de procesos.

Recopilación de evidencia documentada que proporcione un alto grado de seguridad de que el proceso específico permitirá fabricar consistentemente un producto que cumpla las especificaciones y atributos de calidad previamente establecidos.

b) Calificación del diseño.

Es la definición del patrón óptimo del sistema al cual se desea llegar y en el se llevan a cabo las pruebas de Capacidad, estabilidad y robustez (6).

c) Calificación de las instalaciones.

Reafirmación de la confianza en que el equipo de procesamiento y los sistemas auxiliares son capaces de operar sistemáticamente dentro de los límites y tolerancias establecidas.

Etapa del proceso de validación mediante la cual demostramos que el elemento de validación en cuestión está instalado de acuerdo con sus especificaciones de diseño (7).

Es la verificación de que el equipo o maquinaria involucrada en el proceso en cuestión, ha sido instalado de acuerdo a su diseño (6).

d) Calificación del rendimiento de los procesos.

Reanimación de la confianza en que el proceso es efectivo y reproducible

Calificación de funcionalidad

Es la etapa del proceso de validación mediante la cual demostramos que el proceso se desempeña de acuerdo a sus especificaciones de diseño (7).

Demostración de que el proceso involucrado es estable, capaz y robusto en el largo plazo

e) Calificación operacional

Verificación de que el equipo se puede operar satisfactoriamente sobre toda la gama de presiones, tiempos y otros parámetros.

Etapa del proceso de validación mediante la cual demostramos que el elemento de validación en cuestión opera de acuerdo con sus especificaciones de diseño (7).

- ◆ demostración de que el equipo o maquinaria involucrada en el proceso en cuestión, opera como se definió en el diseño
- ◆ determinación de los valores óptimos de operación para cada variable de control (6).

f) Validación prospectiva

Validación realizada antes de la distribución ya sea de un nuevo producto fabricado conforme a un proceso revisado de manufactura, donde las revisiones pueden afectar las características del producto.

Validación prospectiva.

Debe ser usada antes de producir un producto totalmente nuevo o cuando hay cambios en el proceso de manufactura que puedan afectar atributos básicos del producto tales como identidad o uniformidad (8).

g) Validación retrospectiva

Validación de un proceso para un producto que ya se está distribuyendo en base a la producción acumulada, en las pruebas y en los datos de control obtenidos.

Validación retrospectiva

Debe ser usada en aquellos casos Cuando el proceso ha sido usado, sin cambios, por un periodo de tiempo, y existen datos acumulados, suficientes y adecuados, disponibles para evaluar la efectividad del proceso. Los resultados analíticos específicos pueden ser estadísticamente evaluados para establecer la variabilidad y validez del proceso (8).

h) Protocolo de validación

Plan escrito donde se especifica la manera de conducir la validación, incluyendo parámetros de prueba, características del producto, equipo de producción y puntos de decisión acerca de lo que se entiende por resultados aceptables.

i) El peor caso.

El conjunto de condiciones que abarcan límites superior e inferior de procedimiento y circunstancias incluyendo las que se encuentran dentro de los procedimientos estándar de operación, los cuales conllevan una mayor probabilidad de falla del proceso o del producto. Tales condiciones no necesariamente inducen a fallas en el producto o proceso.

j) Validación de comprobación

La realización de pruebas para determinar los límites de capacidad de un equipo o sistema, las cuales forman parte de un proceso de manufactura. El término límites de capacidad no significan comprobación destructiva, pero se tiene que determinar los límites de los cuales se puede garantizar el nivel preestablecido de calidad (9).

La validación es la comprobación de que un sistema particular puede producir un medicamento con una misma calidad, considerando que los pasos y otros factores en el proceso en particular no son modificados y están adecuadamente controlados (10).

k) Validación concurrente

Esta validación fue definida en las guías de la FDA de 1987 como la "aceptabilidad de análisis de producto"

Cuando se valida de esta forma, el proceso está sujeto a más muestreos y pruebas que son necesarias después de que un gran número de lotes han sido fabricados y en los que se establezca su reproducibilidad. También tiene valor bajo ciertas circunstancias apropiadas (lote único o primer lote de manufactura) (9).

2.3. JUSTIFICACION PARA EFECTUAR UNA VALIDACION

Los procedimientos de validación deben establecerse para monitorear la producción total y determinar si su realización puede ser responsable de causar la variabilidad en las propiedades del producto en proceso y terminado.

La validación es un requerimiento registrado y estipulado en las Buenas Prácticas de Fabricación, que establece los requerimientos mínimos que debe satisfacer un producto. Como resultado de esto se obtendrán productos con la calidad deseada, mayor uniformidad y características reproducibles (3).

Para validar un proceso existen pasos básicos necesarios:

1. Documentación escrita

La documentación escrita se refiere a que todos los procedimientos y especificaciones para la validación se encuentran escritos.

2. Parámetros de fabricación

Los parámetros de fabricación pueden ser seleccionados para estudiar el proceso.

3. Parámetros de prueba

Los parámetros de prueba se emplean para evaluar el proceso y demostrar que las especificaciones se satisfacen. Esto incluye parámetros químicos, físicos y microbiológicos.

4. Controles en proceso

Los procesos poseen controles que constituyen una parte crítica del programa de validación, se identifican los puntos a verificar durante el proceso de fabricación usando estos controles puede demostrarse que el proceso es reproducible.

5. Pruebas de producto final

Con las pruebas de producto final se verifica que el producto cumpla con las características de calidad establecidas (10).

Para un estudio de validación la credibilidad del criterio de aceptación debe ser verificada hasta donde sea posible mediante análisis al producto en proceso, al producto terminado y retos al sistema de procesamiento.

Cuando se reta al proceso para determinar si es o no adecuado es muy importante usar condiciones que simulen aquéllas que se encontrarán durante la producción normal. Se debe usar un rango de condiciones tales que estén al borde, dentro de los límites y en ocasiones fuera de los límites de las especificaciones establecidas para el proceso (8).

El objetivo de cualquiera de los datos, o mejor dicho, de los estudios es establecer un rango de variación aceptable para los parámetros que son considerados, esto se completa con pruebas posteriores.

La prueba puede también ser acompañada por procedimientos que modifican intencionalmente una variable en un tiempo dado, por ejemplo: presión, temperatura, tiempo, etc.

La validación específica del producto en la fase de desarrollo debe dar la evidencia de que las materias primas estipuladas en las instrucciones de fabricación, permitan la reproducibilidad especificada del producto terminado, previendo que las condiciones del proceso cumplan con esto.

El conocimiento obtenido de la validación en esta etapa da bases para efectuar la validación en la etapa de producción, la cual comprende un conocimiento de los parámetros de trabajo, de todas las máquinas empleadas, para asegurar que son adecuados para la fabricación de los productos.

Todas las condiciones críticas del proceso deben ser supervisadas.

Los puntos críticos para la validación se fijan y se les da prioridad, especialmente donde se han detectado riesgos, que pueden tener graves efectos sobre la calidad del producto (3).

Calificación de sistemas

Este trabajo debe efectuarse *previamente a la validación*.

Es necesario conocer la capacidad de trabajo que tiene cada equipo, además de todas y cada una de las facetas del proceso de fabricación (11).

Sistemas	Calificación
Personal	Responsabilidades
Edificios	Diseño, construcción
Servicios	Agua, iluminación, ventilación, etc.
Equipo	Diseño, tamaño, localización, mantenimiento, etc.
Materias primas	Control, almacenamiento, etc.
Procedimientos	Muestreo, cálculos de rendimiento, limitaciones de tiempo, etc.
Empaque, Etiquetado	Impresión de etiquetado, materiales, etc.
Almacenado, Distribución	<i>Procedimientos generales</i>
Controles de laboratorio	Pruebas especiales de estabilidad, aprobación
Registros y reportes	Limpieza y uso de equipo, componentes, contenedores, cierres, resumen de registros de producción, etc.

TABLA I Calificación de sistemas

Además los procesos de control se establecen para monitorear la producción total y el cumplimiento de los procesos de fabricación que pueden ser los responsables de causar la variabilidad de las características del producto en proceso y terminado (5).

2.4 FILOSOFIA DE LA VALIDACION

El objetivo de la validación es la implementación de acciones que demuestren que todos los sistemas y subsistemas funcionan correctamente. Consecuentemente, un proceso de manufactura validado es aquel que ha demostrado hacer todo aquello para lo que fue diseñado. Para lograr la finalidad de la validación es necesario cumplir con el compromiso de tener programas continuos de calibración, mantenimiento, entrenamiento, documentación, seguimiento de procedimientos, registros del proceso y toma de acciones correctivas que aseguren que la operación diaria cumple con las especificaciones de proceso definidas durante la validación (2).

2.4.1.COMONENTES EN LA VALIDACION DE UN PROCESO DE MANUFACTURA DE TABLETEADO.

En la validación de un proceso de manufactura de tableteado se realiza la comprobación formal y documentada del grado de seguridad que se proporciona a los productos obtenidos por medio de este proceso.

El programa seguido al llevar a cabo la validación de un proceso comprende varias etapas (2,12).

a) Protocolo de validación

Es un documento que se realiza con la participación de los departamentos que intervienen de manera directa o indirecta en la manufactura de un producto, la realización del protocolo de validación puede variar en forma y contenido dependiendo del criterio y

experiencia de los departamentos participantes, pero básicamente cumple con los siguientes lineamientos:

1. Introducción, definiendo los objetivos del estudio de validación.
2. Departamentos participantes y asignación de responsabilidades.
3. Identificación y descripción del equipo.
4. Descripción y procedimientos de calibración de los instrumentos de medición (por ejemplo termómetros, cronómetros, etc.).
5. *Parámetros del proceso a comprobar.*
6. Descripción de la manera de verificar dichos parámetros y criterios de aceptación para cada parámetro.
7. Número de pruebas necesarias para demostrar que el proceso funciona según lo esperado.
8. Definición de los límites operacionales dentro de los cuales el equipo se espera funcione correctamente (2,13).

b) **Calificación de Equipo e Instalaciones**

Es un requisito que se debe llevar a cabo antes de validar un proceso. El equipo usado debe estar diseñado para efectuar su función correctamente, ser práctico; de fácil manejo y mantenimiento. Antes de

efectuar las pruebas de validación es necesario calificar el equipo y las instalaciones que forman parte del proceso a validar.

Esto implica la calibración de equipos, es decir se verifica la exactitud de medición en cada uno de ellos al compararlas con un equipo certificado. Aún cuando la calibración no garantiza el buen funcionamiento del instrumento, por lo general indica si su funcionamiento puede satisfacer o no las especificaciones de diseño, y si es necesario su reparación y/o ajuste, de tal manera que no exista diferencia significativa entre el estándar de referencia y las indicaciones del instrumento que se verifica. De no ser posible el ajuste del instrumento, será necesario sustituirlo por otro en buenas condiciones. El registro de la calibración de los instrumentos y/o aparatos, así como la comprobación sistemática y documentada del buen estado y funcionamiento del equipo e instalaciones que intervienen en el proceso a validar, constituye lo que se ha denominado Calificación de instalaciones y Equipo (14).

c) Calificación del personal

Se logra por medio de diversas evaluaciones entre las que se pueden mencionar:

1. Exámenes médicos: la evaluación del estado de salud de los trabajadores por medio de exámenes médicos periódicamente, para detectar problemas de salud tales como infecciones o enfermedades contagiosas y evitar que pudieran afectar adversamente a los productos y al resto del personal.

2. Vestido: La ropa del personal deberá de ser limpia y confortable, diseñada para evitar la contaminación de los productos. La ropa y el equipo de seguridad que se requiera dependerá del área de producción a la cual, el trabajador ingrese o labore rutinariamente.

3. Selección de personal: Los individuos asignados a un proceso de manufactura, deberán ser elegidos basándose en la educación, entrenamiento, experiencia y responsabilidad mostrada.

4. Asignación de responsabilidades: Se definirán por escrito y de manera clara las obligaciones y responsabilidades, ya sea empleando descripciones de cada puesto o mediante alguna otra forma apropiada.

El seguimiento de estas acciones, así como la implementación de programas continuos de entrenamiento y actualización garantizarán que el personal asignado al proceso sea el más conveniente.

d) Calificación Operacional

Esta es generalmente una lista de las variables críticas y sus especificaciones. Estas variables son medidas y registradas durante la operación. En caso de trabajar en un intervalo de valores, los valores máximos y mínimos deberán ser registrados. También se contará con un registro o archivo que contenga toda la información relacionada con las anomalías del proceso, sus causas, su solución y las acciones que se deben de seguir para evitarlas, con el objeto de que si se llegarán a presentar nuevamente sean corregidas a la mayor brevedad posible. También es necesario tener un registro de las reparaciones y operaciones

de mantenimiento del equipo e instalaciones, además de contar con los procedimientos de limpieza y operación del equipo. La calificación operacional no debe ser minimizada, un conocimiento a fondo de cómo trabaja el equipo y sus sistemas de apoyo, evitará problemas futuros. El conocimiento de los parámetros operacionales actualizados y sus tendencias reducirán los problemas potenciales (14).

2.5. COMPRIMIDOS O TABLETAS

Son preparaciones sólidas que contienen una dosis por unidad de uno o más fármacos adicionados o no de aditivos y que se obtienen por compresión uniforme de las partículas o moldeo.

Los comprimidos se preparan por 3 métodos generales:

a) Granulación húmeda

La granulación húmeda es un método efectivo y ampliamente utilizado para la preparación de comprimidos involucra el empleo de calor y humedad.

b) Granulación seca

La granulación seca implica la compactación de la formulación de los comprimidos a altas presiones en comprimidos grandes compactos los cuales se muelen y se pasan por malla para formar un granulado de tamaño de partícula deseada. La ventaja de la granulación seca es la eliminación de calor y humedad en el proceso.

c) Compresión directa.

La compresión directa evita muchos problemas asociados con las granulaciones húmeda y seca, sin embargo las propiedades físicas *altamente críticas individuales inherentes de los diluyentes y menores variaciones*, pueden alterar el flujo y compresión características y hacerlos inadecuados para este método.

El comprimido final, después de comprobar su aspecto, requiere pasar las siguientes pruebas: identidad de él o los principios activos; uniformidad de dosis; humedad o pérdida al secado; prueba de desintegración y prueba de disolución; valoración de él o los principios activos (15).

2.6. PARAMETROS DE CONTROL DEL PROCESO DE TABLETEADO

a) DENSIDAD

En la densidad, cada partícula individual es soportada por otra partícula o por la pared del contenedor (13).

b) DENSIDAD ABSOLUTA

Se describe como el volumen que ocupa un polvo previamente pesado cuando se le ha aplicado una fuerza de compactación (13).

c) DENSIDAD APARENTE

Los parámetros de empaquetamiento de un polvo describe a la *densidad aparente como el volumen que ocupa un polvo (de el cual se sabe su peso) sin que se le haya aplicado una fuerza para compactarlo* (13).

d) DISTRIBUCION DEL TAMAÑO DE PARTICULA

Se utiliza para determinar el tamaño de partícula de un medicamento en forma de polvo, al hacerlo pasar a través de una malla de abertura específica y bajo condiciones establecidas (15).

e) HUMEDAD

El contenido de agua es la cantidad de humedad contenida en una forma farmacéutica en una presentación seca y también a partir del flujo de materiales o a partir del proceso de manufactura (16).

f) VELOCIDAD DE FLUJO

La importancia es que manifiesta la textura de polvos en los contenedores, y en el tableteo de compresión directa (16).

g) ANGULO DE REPOSO

El factor más determinante en la elaboración de tabletas es la fuerza electrostática, un parámetro usado comúnmente para la evaluación de la fuerza interpartícula es el ángulo de reposo. En general si adicionamos una medida de polvo a un embudo hasta la base y se deja fluir a través de este, obtendremos un "cono invertido" de polvo, y si la altura de el cono es H y el radio de la base es R , tenemos que $\alpha = R/H$, donde α es el ángulo de reposo (13).

2.7 PARAMETROS DE RESPUESTA DEL PROCESO DE TABLETEADO

a) DUREZA

La dureza de un material es su capacidad de resistir la penetración por otro. En el caso de comprimidos, la dureza es también una cualidad de la superficie; según sea su valor podrá o no resistir las manipulaciones de envasado, transporte, etc. Su valor no guarda relación directa aparente con los datos de resistencia mecánica; tiene cierta conexión con la presión de compactación e importa no sólo en el manejo, sino también en el empleo del comprimido (17).

La dureza de una tableta es la resistencia opuesta contra el rompimiento. Es indicativo de la aptitud de resistir la rotura causada por el empaquetamiento, almacenaje y transporte (16).

b) DIMENSIONES

Se acude a un calibre vernier o bien a un tornillo micrométrico en que se leerán décimos o vigésimos de milímetros tanto diámetro como altura (17).

c) DIAMETRO

El diámetro del comprimido es mayor que el de la matriz que lo elaboró, como resultado de la elasticidad residual de los gránulos, que opera en el momento de la eyección, un alivio de presión en el sentido diametral. En los comprimidos simples el diámetro no varía sensiblemente (17).

d) GROSOR

El espesor de la tableta se controla cuidadosamente en cada lote de producción. El espesor puede modificarse sin alteración del peso a causa de una diferencia en la densidad de la granulación y en la presión aplicada sobre las tabletas, así como en la velocidad de compresión (18).

e) DESINTEGRACION

El tiempo de desintegración no implica la solubilización completa de las tabletas o aún de sus principios activos, sino que se define como el tiempo necesario para que las tabletas muestra se desintegren y quede sobre la malla del aparato de prueba un residuo en forma de

masa suave, sin núcleo palpablemente duro, Esta prueba se verifica utilizando un mínimo de seis tabletas, cuyo diámetro sea inferior a 15 mm (15).

f) DISOLUCION

La prueba de la disolución para medir el tiempo que un porcentaje dado de la droga de una tableta tarda en entrar en solución, es una prueba *in vitro*. Se hace con miras a evaluar la disponibilidad fisiológica de la sustancia. La prueba de la disolución ofrece un medio de control para tener la seguridad de que una determinada formulación de tabletas es la misma en lo tocante a la disolución, que la de la tanda de tabletas que había resultado ser eficaz al principio. Además provee un procedimiento de control *in vitro* para eliminar variaciones entre las tandas de producción (18).

g) FRIABILIDAD

La capacidad que tengan los comprimidos de resistir las fuerzas tangenciales con escasa pérdida de sustancia, es una cualidad digna de considerarse y medirse. Durante la producción, en el envasado, transporte y consumo, constantemente chocan entre si y ruedan, saltan, etc., contra superficies más o menos duras. Esto afecta a la integridad formal de los comprimidos, pueden despostillarse, pueden partirse en dos o en varios fragmentos; pueden finalmente decapitarse o laminarse. Debido a esto se propuso el termino valor de Friabilidad como la medida de la resistencia de los comprimidos a la abrasión (17).

h) VALORACION

La uniformidad de dosis se puede demostrar por los métodos de variación de masa o el de uniformidad de contenido. Los requisitos de variación de masa deben aplicarse si el producto por analizar contiene 50 mg o más de un principio activo, incluyendo los productos en los cuales el principio activo constituye el 50% o más de la masa total del preparado farmacéutico. *Variación de masa:* con el resultado de la valoración del ingrediente activo calcular el contenido del ingrediente activo a cada una de las 10 tabletas. *Uniformidad de contenido* el ensayo de uniformidad de contenido de los preparados farmacéuticos de dosis única está basado en el ensayo de los contenidos individuales del ingrediente activo de un número de unidades de dosis únicas, para determinar si los contenidos individuales están dentro de los límites establecidos con respecto al porcentaje de contenido de la muestra y se debe aplicar Cuando el principio activo se encuentre en menores proporciones que los establecidos para variación de masa (15, 19).

Andrógenos

Los andrógenos u hormonas sexuales masculinas son sintetizadas por las células intersticiales testiculares de Leydig y, normalmente en menor cantidad, por el ovario y la corteza suprarrenal. En el varón determinan los caracteres morfológicos y sexuales secundarios.

La biosíntesis de testosterona, principal andrógeno circulante, ocurre en el testículo. En muchos tejidos efectores la testosterona es reducida a dihidrotestosterona, que es la forma activa para la mayoría de los efectos

hormonales. La concentración plástica de testosterona en los varones es relativamente elevada durante tres periodos de la vida: en la fase de desarrollo embrionario, en la que tiene lugar la diferenciación fenotípica sexual; durante el período neonatal y en la vida sexual adulta.

Los andrógenos pueden clasificarse como sigue:

a) Esteroides androgénicos

b) Esteroides anabolizantes

Los andrógenos producen sus efectos a través de un receptor intracelular que pertenece al grupo de receptores de las hormonas tiroideas y de las hormonas esteroideas. A diferencia de otros receptores de esteroides, la concentración intracelular del receptor androgénico es baja. Hay unos 5000 receptores célula testosterona-dependiente, no obstante la testosterona y la dihidrotestosterona presentan una gran afinidad por él.

Con un estímulo androgénico adecuado se inicia la síntesis de ADN y la división celular. Los andrógenos estimulan el crecimiento celular en los órganos sexuales hasta cierto nivel, llegado el cual ni aumentando la dosis ni prolongando el tratamiento se produce mayor crecimiento.

Antiandrógenos

Los antiandrógenos son fármacos recientemente introducidos en terapéutica que bloquean eficazmente la acción de los andrógenos sobre los órganos

diana, son de naturaleza variable; así, los estrógenos al tener algunas acciones opuestas a los andrógenos sobre los órganos genitales, pueden antagonizar su acción. Los efectos antiandrogénicos de los estrógenos están mediados en parte por un incremento de la síntesis de SHBG y por una acción hipotalámica-hipofisaria que reduce la liberación de gonadotropinas.

Una sustancia no esteroidea que bloquea los receptores de dihidrotestosterona es la *Flutamida*, bloquea el retrocontrol de testosterona; carece de otras acciones hormonales y a dosis suficientes produce regresión y atrofia de la próstata y vesículas seminales y reduce las concentraciones plásticas de LH y testosterona.

La Flutamida (Figura 1) se usa terapéuticamente en diversas situaciones. En el carcinoma de próstata es eficaz y tiene ventajas sobre los estrógenos, aunque en general se consideran un tratamiento de segunda línea, o frente a carcinomas metastásicos (20).

Los Antiandrógenos son antagonistas competitivos de los receptores androgénicos. Además de utilizarse en el tratamiento sistémico de cánceres estimulados por andrógenos, como el cáncer de próstata, se ha investigado por su posible aplicación en la anticoncepción masculina (21).

Flutamida tabletas está indicada como monoterapia o combinadas con un agonista de hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH) para el tratamiento del cáncer Prostático avanzado en pacientes no tratados previamente o en los que no han respondido o que se han vuelto refractarios a la manipulación hormonal.

En el tratamiento de carcinoma prostático localizado, la dosis recomendada es de una tableta de 250 mg tres veces al día en intervalos de 8 horas (22).

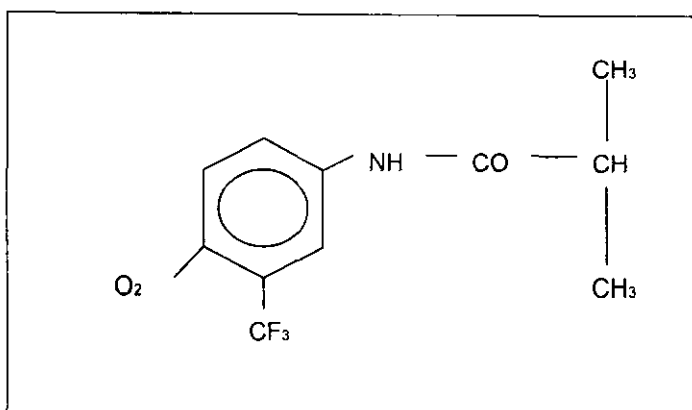


FIGURA 1

FLUTAMIDA

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Uno de los objetivos de la industria farmacéutica es la de producir medicamentos y garantizar su calidad. Esto no solo se logra dentro de un mismo producto, sino también involucra aquellos sistemas que están relacionados con su producción y control de calidad (8).

La validación de procesos de manufactura constituye una acción continua a través de la cual la realización del proceso es constantemente vigilada y evaluada. Las complejidades de los procesos de manufactura modernos pueden hacer necesario adaptar o alterar parámetros existentes, ya que se presentan variables inesperadas que pueden afectar al proceso de manufactura y el producto terminado (23).

Para que un proceso preserve su condición de validado, deben tomarse medidas para permitir que cualquier cambio significativo en el proceso se reconozca y canalice con prontitud. Tales medidas de control de cambios pueden aplicarse a equipos, procedimientos de operación estándar, instrucciones de manufactura, condiciones ambientales o cualquier otro aspecto del sistema de proceso que tenga algún efecto en su estado de control, y por lo tanto en el estado de validación (2).

Por lo cual es necesario resolver los problemas de calidad que pudiesen presentarse debido a diversas causas como: personal, materias primas, material utilizado, procesos, así como el material de empaque *primario y/o secundario*, entre otros.

Por lo anterior y debido a la gran importancia que tiene la validación de procesos en la industria farmacéutica en el presente trabajo se desarrollará la validación del proceso de manufactura de la producción de tabletas granel Flutamida 250 mg.

Se necesita conocer el grado de seguridad que se proporciona a los productos obtenidos a través del proceso de tableteado; esto se puede realizar a través de la validación la cuál establece evidencia documentada y provee un alto grado de garantía de que un proceso específico producirá consistentemente un producto que cumple con sus especificaciones y atributos de calidad predeterminados (12).

Con esto y después de haber concluido su evaluación, se podrán detectar aquellas fuentes de error, y cumplir con los estándares de calidad requerida para el producto.

4. OBJETIVOS

General:

- Realizar la validación del proceso de manufactura de la producción de tabletas granel Flutamida 250 mg

Particulares:

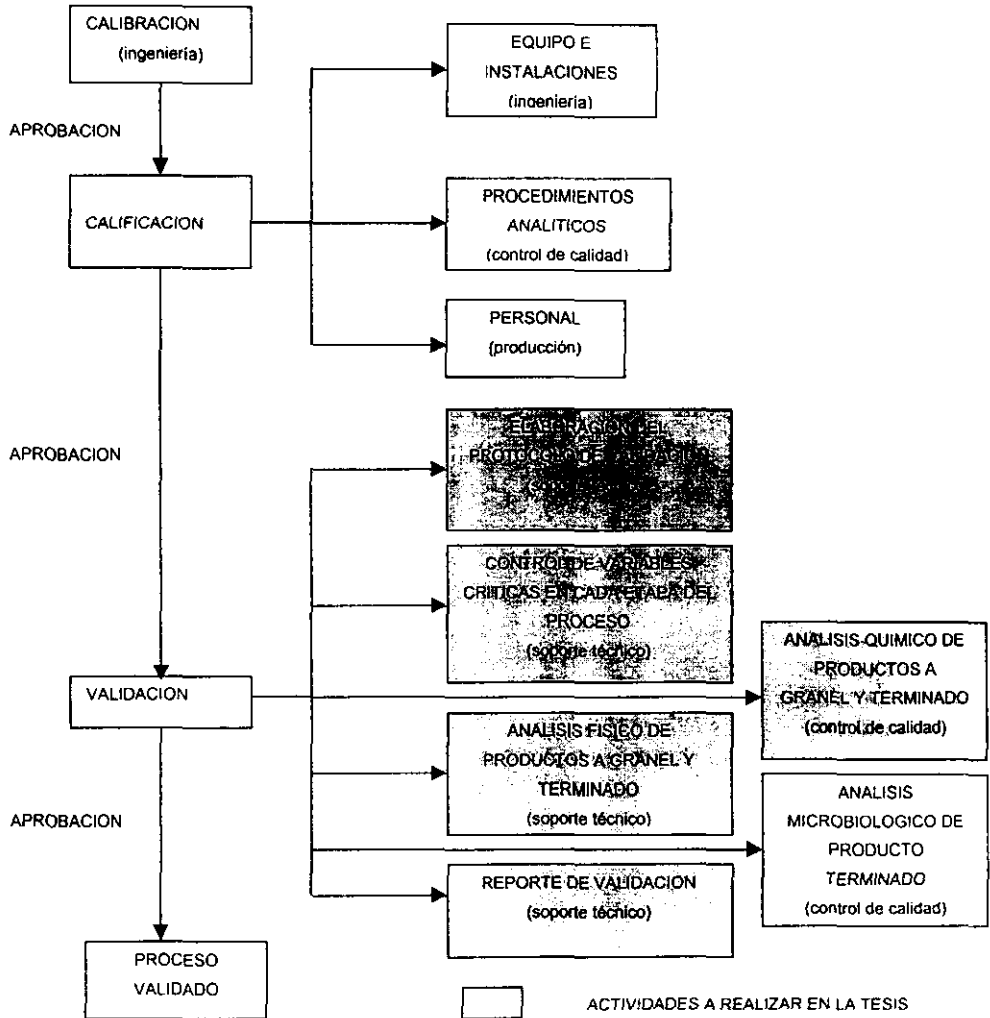
- Verificar que haya sido realizada y aprobada la calificación de materias primas, equipos, instalaciones, procedimientos y personal, así como la calibración de instrumentos por el área correspondiente.
- Elaborar el protocolo de validación para el proceso de fabricación de tabletas a granel de Flutamida 250 mg.
- Determinar y controlar las variables críticas en cada etapa del proceso de manufactura de tres lotes del producto, evaluando su comportamiento a través de análisis físicos, químicos y microbiológicos
- Recopilar los resultados obtenidos y efectuar un análisis de los mismos
- Documentar y Elaborar el reporte de validación del proceso

5. HIPOTESIS

La validación del proceso de manufactura de la producción de tabletas granel Flutamida 250 mg, proporcionará la evidencia documentada de que el proceso produce de manera confiable y consistente tabletas que cumplan con las especificaciones y atributos de calidad establecidos por los laboratorios que las fabrica.

6. METODOLOGIA

6.1 ACTIVIDADES DEL PROGRAMA DE VALIDACION.

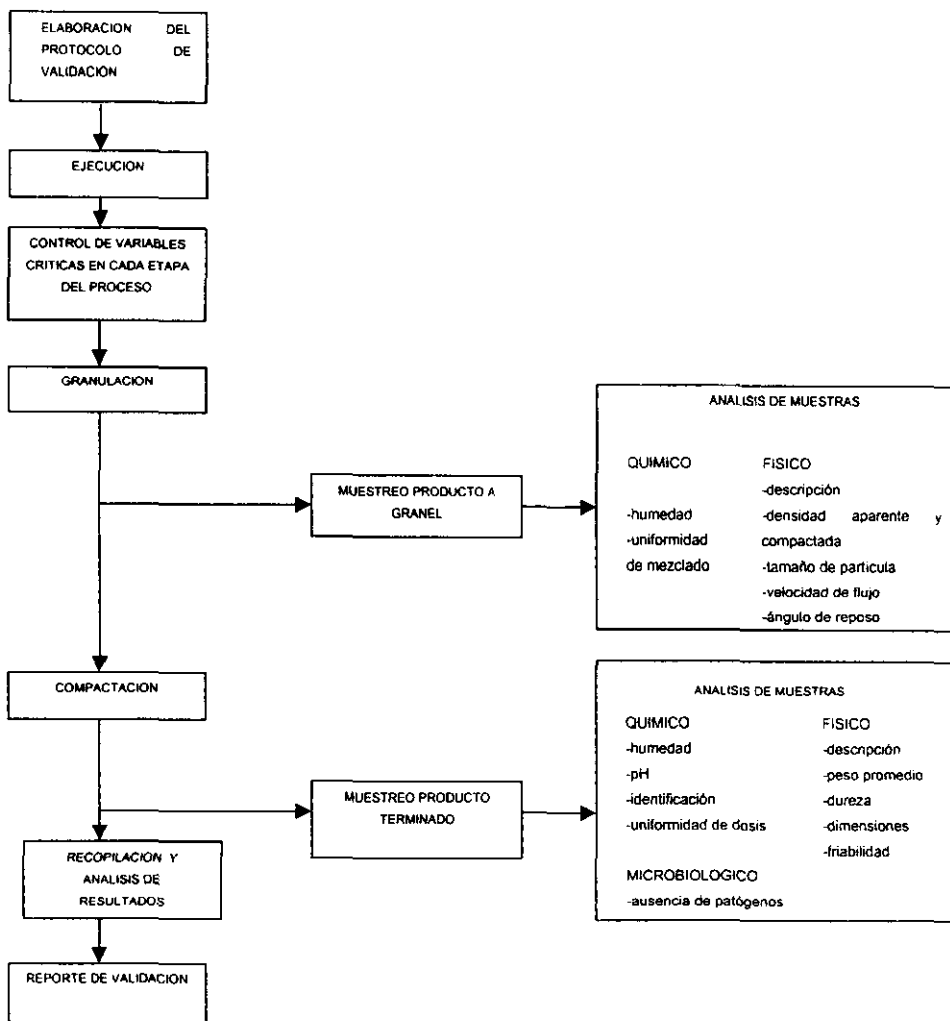


6.2. MATERIALES Y EQUIPO UTILIZADO DURANTE LA VALIDACION

1. Mezcladora planetaria marca tuosa con capacidad de 500 kilogramos
2. *Molino oscilante con malla de acero inoxidable número 16*
3. Recipiente de acero inoxidable con capacidad de 30 litros
4. Agitador eléctrico Lightning
5. Horno secador Remen de charolas (lecho fijo)
6. Cucharones de acero inoxidable
7. Mezclador de corazas gemelas con capacidad para 1000 kilogramos
8. Tableteadora Stokes b12 rotativa de 16 estaciones
9. Cuñetes con capacidad de 50 kg con bolsas de polietileno
10. Tamiz malla 40
11. Molino Fitz mill con criba de 3 mm

La calificación de equipos, instalaciones y la calibración de instrumentos se realizó con la colaboración del departamento de ingeniería.

6.3. DIAGRAMA DEL PLAN DE TRABAJO A DESARROLLAR PARA LA VALIDACION DEL PROCESO DE TABLETEADO



6.3.1. TECNICAS POR LAS CUALES SE EVALUA CADA PARAMETRO QUE SE LLEVO A CABO DURANTE LA VALIADACION

PARAMETRO	TECNICA
HUMEDAD	GRAVIMETRIA
Ph	POTENCIOMETRIA
IDENTIFICACION	ESPECTROFOTOMETRIA INFRARROJA
UNIFORMIDAD DE DOSIS Y MEZCLADO	VALORACION
DESCRIPCION, DENSIDAD APARENTE Y COMPACTADA, TAMAÑO DE PARTICULA, VELOCIDAD DE FLUJO Y ANGULO DE REPOSO	REOLOGIA DE POLVOS
DESCRIPCION, PESO PROMEDIO, DUREZA, DIMENSIONES Y FRIABILIDAD.	RESPUESTA A LAS CONDICIONES DE CADA PARAMETRO
AUSENCIA DE PATOGENOS	MICROBIOLOGIA

6.4. ORDEN DE PRODUCCIÓN DE TABLETAS FLUTAMIDA 250 mg

Se presenta la orden de fabricación a partir de la cual se toman los puntos críticos de dicho proceso para validar; por lo cual se genera (6.5.) donde aparecen los módulos evaluados.

Fabricación de Tabletas de Flutamida 250 mg					
PROCESO	CANTIDAD		HECHO POR	VERIFICADO POR	FECHA
	Kg.	G			
MEZCLADO					
1. Verificar la limpieza del equipo					
2. En un recipiente de acero inoxidable de capacidad adecuada, colocar:					
AGUA PURIFICADA A 80 C (LITROS)	5	440			
LAURIL SULFATO DE SODIO		850			
Agitar hasta la disolución total. Inicio: _____ Término: _____					
3. En una mezcladora planetaria de capacidad adecuada incorporar tamizando, previamente por Malla No 40	10	625			
FLUTAMIDA					
Y humectar con la solución (2)					
4. Agregar:	7	140			
LACTOSA MONOHIDRATADA (Malla 200)	3	400			
AVICEL PH 101	5	355			
PREGEL P.A.5 (Almidón pregelatinizado)					
5. Mezclar durante 20 minutos. Inicio _____ Término _____					
6. Mezclar el granulado húmedo del punto (4) con los Litros restantes, hasta lograr una masa de Consistencia adecuada. Inicio _____ Término _____					

<p>II GRANULADO</p> <p>7. Granular a través de Molino Fitz Mill equipado con Criba de 3 o 4 mm, el mezclado del punto (6). Colectar el granulado obtenido en charolas de acero inoxidable.</p> <p>Inicio _____ Término _____</p>					
<p>III SECADO</p> <p>8. Secar el granulado obtenido (7) en horno de resistencia, con circulación de aire caliente a 50 C, durante la noche.</p> <p>Inicio _____ Término _____</p> <p>9. Tomar muestras para la determinación de humedad residual, la cual deberá ser inferior al 3%. En caso de encontrar un valor mayor, deberá remover el granulado y dejarlo secar un tiempo adicional hasta lograr el valor deseado.</p> <p>Humedad _____</p>					
<p>IV TAMIZADO</p> <p>10. Granular a través de un Molino oscilante, equipado Con malla 16, el granulado seco (8), colectando el granulado en un recipiente recubierto con bolsa de polietileno, previamente tarado e identificado.</p> <p>Inicio _____ Término _____</p> <p>11. Controlar el peso del granulado obtenido y registrarlo en la planilla de control de proceso</p> <p>PESO TEORICO: 27 370</p> <p>PESO OBTENIDO: _____</p> <p>RENDIMIENTO % _____</p>					
<p>V LUBRICADO</p> <p>12. En un mezclador en "V" de capacidad adecuada, Incorporar:</p> <p>GRANULADO (10) 1 275</p> <p>AC. DI. SOL 850</p> <p>AVICEL PH 101 2 295</p> <p>PREGEL P.A.5 (almidón pregelatinizado)</p> <p>13. Mezclar durante 20 minutos</p> <p>Inicio _____ Término _____</p> <p>Incorporar luego:</p> <p>ESTEARATO DE MAGNESIO</p> <p>Mezclar durante 5 minutos.</p> <p>14. Descargar el granulado (13) en recipientes recubiertos con bolsas de polietileno, previamente tarados e identificados. Pesar el granulado, registrando los datos de peso. Solicitar al departamento de Garantía de Calidad la determinación de humedad <3%</p> <p>Humedad: _____</p>					

15. Rendimiento					
PESO TEORICO GRANULADO:	31	675			
PESO REAL GRANULADO:					
DIFERENCIA DE PESO:					
RENDIMIENTO %:					
VI COMPRESION					
16. Comprimir el granulado (13) en máquina Tableteadora equipada de la siguiente manera: PUNZONES CONCAVOS BISECTADOS DE 13 mm DE DIAMETRO. MAQUINA TABLETEADORA STOCKES B-2.					
17. Regular la compresión a los siguientes parámetros:					
Peso teórico 750.0 mg					
Peso mínimo 712.5 mg					
Peso máximo 787.5 mg					
Dureza 6.0-8.0 Kg./f					
Desintegración Máx 15 min.					
Fragilidad Máx 1%					
18. Controlar cada 15 minutos el peso promedio de 20 tabletas, registrando todos los datos en la hoja de control de procesos.					
19. Desempolvacar las tabletas y colectarlas en Recipientes recubiertos en bolsas de polietileno, debidamente tarados e identificados.					
20. Controlar el peso total de tabletas y en base al peso Promedio determinado en (17), calcular la cantidad de tabletas obtenidas.					
NUMERO DE CUÑETES					
PESO TOTAL DE TABLETAS Kg.					
PESO PROMEDIO DE TABLETAS.....mg					
CANTIDAD DE TABLETAS OBTENIDAS...Tab					
RENDIMIENTO.....%					
21. Entregar las tabletas al departamento de Empaque y Solicitar a Garantía de Calidad, la toma de muestras para su aprobación final.					
Kg. De tabletas recibidas por empaque.....Kg.					

6.5. MODULOS DE PROCESO MEDIANTE LOS CUALES SE LLEVO A CABO LA VALIDACION

En las siguientes tablas se describe los parámetros críticos a evaluar durante la validación para cada uno de las etapas (módulos) del proceso de manufactura de la producción de tabletas granel de Flutamida 250 mg.

Cada uno de estos módulos se realizó en tres lotes diferentes de Flutamida. estos lotes son el 71012, 71013, 71014 .

OPERACIÓN	4. Mezclar durante 10 min.
VARIABLE DE PROCESO	Tiempo de mezclado.
PUNTOS DE VALIDACIÓN	10, 15 y 20 minutos
SUBPRODUCTO	Mezcla seca de Flutamida
EVALUACIÓN	1. Apariencia 2. Contenido Promedio de Flutamida 3. Uniformidad de Contenido de Flutamida
CRITERIOS DE ACEPTACION	Apariencia conforme a especificaciones Contenido promedio de Flutamida del 95 al 105 % Uniformidad de contenido de Flutamida desviación estándar no mayor a 5%
PLAN DE MUESTREO	Se muestra en el Anexo 1

TABLA II MODULO DE MEZCLADO

OPERACIÓN	7. Granular a través de Molino Fitz Mill equipado con Criba de 3 o 4 mm, el mezclado del punto (6). Colectar el granulado obtenido en charolas de acero inoxidable.
VARIABLE DE PROCESO	Criba
PUNTOS DE VALIDACIÓN	3 mm
SUBPRODUCTO	Granulado húmedo.
EVALUACIÓN	1. Apariencia 2. <i>Humedad promedio.</i> 3. Uniformidad de humedad
CRITERIOS DE ACEPTACION	Apariencia conforme a especificaciones Humedad promedio de Flutamida menor al 35 % Uniformidad de contenido de Flutamida desviación estándar no mayor a 5%
PLAN DE MUESTREO	Inicio, mitad y final de la operación.

TABLA III MODULO DE GRANULACION

OPERACIÓN	8. Secar el granulado obtenido (7) en horno de resistencia, con circulación de aire caliente a 50 C, durante 20 horas.
VARIABLE DE PROCESO	Tiempo de Secado
PUNTOS DE VALIDACIÓN	9, 15 y 20 horas
SUBPRODUCTO	Granulado seco de Flutamida.
EVALUACIÓN	1. Apariencia 2. <i>Humedad promedio.</i> 3. Uniformidad de humedad
CRITERIOS DE ACEPTACION	Apariencia conforme a especificaciones Humedad promedio de Flutamida menor al 3 % <i>Uniformidad de contenido de Flutamida desviación estándar no mayor a 5%</i>
PLAN DE MUESTREO	Se describe en el Anexo 2

TABLA IV MODULO DE SECADO

OPERACIÓN	10. Granular a través de un Molino oscilante, equipado Con malla 16, el granulado seco (8), colectando el granulado en un recipiente recubierto con bolsa de polietileno, previamente tarado e identificado.
VARIABLE DE PROCESO	Número de Malla
PUNTOS DE VALIDACIÓN	Malla 16
SUBPRODUCTO	Granulado seco
EVALUACIÓN	<ol style="list-style-type: none"> 1. Apariencia 2. Tamaño de Partícula Promedio 3. Densidad Verdadera Promedio 4. Densidad Aparente Promedio
CRITERIOS DE ACEPTACION	Apariencia conforme a especificaciones Tamaño de partícula promedio menor a 200 micras Densidad verdadera promedio menor a 1.0 g/ml Densidad aparente promedio menor a 0.5 g/ml
PLAN DE MUESTREO	Muestra representativa al término de la operación.

TABLA V MODULO DE TAMIZADO

OPERACIÓN	13.0 Mezclar durante 20 minutos Inicio_____ Termino_____ Incorporar luego: ESTEARATO DE MAGNESIO Mezclar durante 5 minutos.
VARIABLE DE PROCESO	Tiempo de mezclado
PUNTOS DE VALIDACIÓN	15, 20 y 25 minutos para contenido promedio y uniformidad promedio de Flutamida.
SUBPRODUCTO	Granulado para compresión
EVALUACIÓN	1. Apariencia 2. Tamaño de Partícula Promedio. 3. Velocidad de Flujo Promedio. 4. Angulo de Reposo Promedio. 5. Contenido Promedio de Flutamida 6. Uniformidad de Contenido de Flutamida
CRITERIOS DE ACEPTACION	<i>Apariencia conforme a especificaciones</i> Tamaño de Partícula Promedio menor a 150 micras. Velocidad de Flujo Promedio menor a 25 g/seg Angulo de Reposo Promedio menor a 30 grados. Contenido Promedio de Flutamida entre 95 y 105 %. Uniformidad de Contenido de Flutamida desviación estándar menor a 5%.
PLAN DE MUESTREO	Ver Anexo 3 del documento; para apariencia, contenido promedio y uniformidad promedio de Flutamida. Muestra representativa del lote al final de la operación para tamaño de partícula promedio, velocidad de flujo promedio y ángulo de reposo promedio.

TABLA VI MODULO DE LUBRICADO

OPERACIÓN	16. Comprimir el granulado (13) en máquina Tableteadora equipada de la siguiente manera: PUNZONES CONCAVOS BISECTADOS DE 13 mm DE DIAMETRO. MAQUINA TABLETEADORA STOCKES B-2
VARIABLE DE PROCESO	Fuerza de compresión y velocidad de compresión.
PUNTOS DE VALIDACIÓN	Fuerza de compresión baja, normal y alta para apariencia, peso promedio, uniformidad de peso, dureza, uniformidad de dureza, diámetro, uniformidad de diámetro, grosor, uniformidad de grosor, Friabilidad, tiempo de desintegración y disolución. Velocidad de compresión baja, normal y alta para apariencia, peso promedio, uniformidad de peso, dureza, uniformidad de dureza, diámetro, uniformidad de diámetro, grosor, uniformidad de grosor, Friabilidad y tiempo de desintegración.
SUBPRODUCTO	Tabletas.
EVALUACIÓN	1. Apariencia 2. <i>Peso promedio</i> 3. Uniformidad de Peso 4. Dureza promedio 5. Uniformidad de dureza 6. <i>Diámetro promedio</i> 7. Uniformidad de diámetro 8. Grosor promedio 9. Uniformidad de grosor 10. <i>Friabilidad</i> 11. Tiempo de desintegración 12. Disolución

CRITERIOS DE ACEPTACION	<p>Apariencia conforme a especificaciones.</p> <p>Peso promedio entre 712.5 y 787.5 mg.</p> <p>Uniformidad de Peso desviación estándar menor a 5%</p> <p>Dureza promedio entre 6.0 y 8.0 Kg/f</p> <p>Uniformidad de dureza desviación estándar menor a 5%</p> <p>Diámetro promedio no mayor a 13.1 mm.</p> <p>Uniformidad de diámetro desviación estándar no mayor a 5%</p> <p>Grosor promedio máximo 5.5 mm.</p> <p>Uniformidad de grosor desviación estándar no mayor a 5%</p> <p>Friabilidad máximo 1%</p> <p>Tiempo de desintegración máximo 15 min.</p> <p>Disolución contenido de Flutamida al Q mayor a 80%</p>
PLAN DE MUESTREO	Muestra representativa del lote a cada condición de compresión

TABLA VII MODULO DE COMPRESION

7. RESULTADOS.

7.1 MÓDULO DE MEZCLADO

OPERACIÓN	4. Mezclar durante 10 min.
VARIABLE DE PROCESO	Tiempo de mezclado.
PUNTOS DE VALIDACIÓN	10, 15 y 20 minutos
SUBPRODUCTO	Mezcla seca de Flutamida
EVALUACIÓN	1. Apariencia 2. Contenido Promedio de Flutamida 3. Uniformidad de Contenido de Flutamida
PLAN DE MUESTREO	Se muestra en el Anexo 1

TABLA VIII MODULO DE MEZCLADO

7.1.1 RESULTADOS

LOTE	71012			71013			71014		
	10	15	20	10	15	20	10	15	20
TIEMPO (min)									
SITIO									
120I	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME
120C	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME
120S	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME		CONFORME
240I	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME
240C	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME
240S	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME
360I	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME
360C	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME
360S	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME

TABLA IX APARIENCIA

CONTENIDO DE FLUTAMIDA (%)									
LOTE	71012			71013			71014		
TIEMPO (min)	10	15	20	10	15	20	10	15	20
SITIO									
120I	108.25	101.9	101.3	103.0*	103.81	99.35	106.99	94.19	100.05
120C	105.04	103.35	103.7	103.34	103.97	101.79	98.71	94.63	97.86
120S	104.86	106.31	100.9	101.76	104.85	99.23	94.44		94.14
240I	104.96	104.99	100.87	97.58	97.3	106.76	98.82	99.37	94.13
240C	104.91	104.66	102.88	101.42	100.46	101.6	100.73	98.58	94.16
240S	105.48	102.64	98.04	103.61	102.63	96.87	95.38	101.6	95.92
360I	103.34	103.69	102.61	101.25	103.71	103.87	99.74	103.57	94.01
360C	103.57	102.23	101.35	104.57	95.55	103.04	99.36	96.91	99.67
360S	105.44	101.08	105.25	96.25	100.4	109.04	96.48	94.38	101.72
PROMEDIO (%)	105.09	103.43	101.88	101.42	101.41	102.39	98.96	97.90	96.85

TABLA X CONTENIDO PROMEDIO DE FLUTAMIDA

LOTE	71012			71013			71014		
TIEMPO (min)	10	15	20	10	15	20	10	15	20
PROMEDIO (%)	105.09	103.43	101.88	101.42	101.41	102.39	98.96	97.90	96.85
DESVEST (%)	1.40	1.67	2.05	2.80	3.24	3.82	3.67	3.51	3.04
DER (%)	1.33	1.61	2.01	2.76	3.20	3.73	3.71	3.59	3.14

TABLA XI UNIFORMIDAD DE CONTENIDO DE FLUTAMIDA

LOTE	71012		
TIEMPO (min)	10	15	20
APARIENCIA	CONFORME	CONFORME	CONFORME
CONTENIDO PROMEDIO DE FLUTAMIDA	INCONFORME	CONFORME	CONFORME
UNIFORMIDAD DE CONTENIDO DE FLUTAMIDA	CONFORME	CONFORME	CONFORME
LOTE	71013		
TIEMPO (min)	10	15	20
APARIENCIA	CONFORME	CONFORME	CONFORME
CONTENIDO PROMEDIO DE FLUTAMIDA	CONFORME	CONFORME	CONFORME
UNIFORMIDAD DE CONTENIDO DE FLUTAMIDA	CONFORME	CONFORME	CONFORME
LOTE	71014		
TIEMPO (min)	10	15	20
APARIENCIA	CONFORME	CONFORME	CONFORME
CONTENIDO PROMEDIO DE FLUTAMIDA	CONFORME	CONFORME	CONFORME
UNIFORMIDAD DE CONTENIDO DE FLUTAMIDA	CONFORME	CONFORME	CONFORME

TABLA XII CONFORMIDAD CON CRITERIOS DE ACEPTACION

7.2 MÓDULO DE GRANULACION

OPERACIÓN	7. Granular a través de Molino Fitz Mill equipado con Criba de 3 o 4 mm, el mezclado del punto (6). Colectar el granulado obtenido en charolas de acero inoxidable.
VARIABLE DE PROCESO	Criba
PUNTOS DE VALIDACIÓN	3 mm
SUBPRODUCTO	Granulado húmedo.
EVALUACIÓN	1. Apariencia 2. Humedad promedio. 3. Uniformidad de humedad
PLAN DE MUESTREO	Inicio, mitad y final de la operación.

TABLA XIII MODULO DE GRANULACION

7.2.1 RESULTADOS

LOTE	71012	71013	71014
INICIO	CONFORME	CONFORME	CONFORME
MITAD	CONFORME	CONFORME	CONFORME
FINAL	CONFORME	CONFORME	CONFORME

TABLA XIV APARIENCIA

HUMEDAD (%)			
LOTE	71012	71013	71014
INICIO	35.26	36.14	31.64
MITAD	34.78	36.60	31.17
FINAL	29.11	32.34	28.14
PROMEDIO (%)	33.05	35.03	30.32

TABLA XV HUMEDAD PROMEDIO

LOTE	71012	71013	71014
PROMEDIO (%)	33.05	35.03	30.32
DESVEST (%)	3.42	2.34	1.90
DER (%)	10.35	6.68	6.27

TABLA XVI UNIFORMIDAD DE HUMEDAD

LOTE	71012	71013	71014
APARIENCIA	CONFORME	CONFORME	CONFORME
HUMEDAD PROMEDIO	CONFORME	CONFORME	CONFORME
UNIFORMIDAD DE HUMEDAD	CONFORME	CONFORME	CONFORME

TABLA XVII CONFORMIDAD CON CRITERIOS DE ACEPTACION

7.3 MÓDULO DE SECADO

OPERACIÓN	8. Secar el granulado obtenido (7) en horno de resistencia, con circulación de aire caliente a °50 C, durante 20 horas.
VARIABLE DE PROCESO	Tiempo de Secado
PUNTOS DE VALIDACIÓN	9, 15 y 20 horas
SUBPRODUCTO	Granulado seco de Flutamida.
EVALUACIÓN	1. Apariencia 2. Humedad promedio. 3. Uniformidad de humedad
PLAN DE MUESTREO	Se describe en el Anexo 2

TABLA XVIII MODULO DE SECADO

7.3.1 RESULTADOS

LOTE	71012			71013			71014		
TIEMPO (horas)	9	15	20	9	15	20	9	15	20
SITIO									
AI	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME
AC	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME
AD	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME
EI	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME
EC	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME
ED	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME
II	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME
IC	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME
ID	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME

TABLA XIX APARIENCIA

HUMEDAD (%)									
LOTE	71012			71013			71014		
TIEMPO (horas)	9	15	20	9	15	20	9	15	20
SITIO									
AI	19.30	3.79	2.24	27.28	6.12	0.61	16.38	7.03	
AC	8.63	2.19	1.66	5.19	3.00	0.71	10.33	4.02	1.81
AD	24.86	1.93	1.78	19.65	1.70	0.66	17.49	1.48	1.35
EI	27.68	17.02	2.35	20.96	5.27	0.90	23.63	7.33	1.24
EC	21.65	2.23	2.91	28.31	1.63	0.71	17.06	3.68	1.31
ED	15.07	3.13	2.74	17.13	4.12	0.69	13.06	1.68	1.38
II	24.12	2.62	2.06	7.04	1.12	1.42	15.56	3.31	1.17
IC	14.57	3.14	2.58	9.87	0.99	0.62	5.00	1.22	1.28
ID	6.71	2.36	2.27	22.61	3.77	0.52	19.30	1.34	1.27
PROMEDIO (%)	18.07	4.27	2.29	17.56	3.08	0.76	15.31	3.45	1.35

TABLA XX HUMEDAD PROMEDIO

LOTE	71012			71013			71014		
TIEMPO (horas)	9	15	20	9	15	20	9	15	20
PROMEDIO (%)	18.07	4.27	2.29	17.56	3.08	0.76	15.31	3.45	1.35
DESVEST (%)	7.32	4.82	0.41	8.47	1.86	0.27	5.37	2.36	0.20
DER (%)	40.53	112.89	18.15	48.26	60.54	35.27	35.04	88.43	14.53

TABLA XXI UNIFORMIDAD DE HUMEDAD

LOTE	71012		
TIEMPO (horas)	9	15	20
APARIENCIA	CONFORME	CONFORME	CONFORME
HUMEDAD PROMEDIO	INCONFORME	INCONFORME	CONFORME
UNIFORMIDAD DE HUMEDAD	CONFORME	INCONFORME	CONFORME
LOTE	71013		
TIEMPO (min)	9	15	20
APARIENCIA	CONFORME	CONFORME	CONFORME
HUMEDAD PROMEDIO	INCONFORME	INCONFORME	CONFORME
UNIFORMIDAD DE HUMEDAD	CONFORME	INCONFORME	CONFORME
LOTE	71014		
TIEMPO (min)	9	15	20
APARIENCIA	CONFORME	CONFORME	CONFORME
HUMEDAD PROMEDIO	INCONFORME	INCONFORME	CONFORME
UNIFORMIDAD DE HUMEDAD	CONFORME	INCONFORME	CONFORME

TABLA XXII CONFORMIDAD CON CRITERIOS DE ACEPTACION

7.4 MÓDULO DE TAMIZADO

OPERACIÓN	10. Granular a través de un Molino oscilante, equipado Con malla 16, el granulado seco (8), colectando el granulado en un recipiente recubierto con bolsa de polietileno, previamente tarado e identificado.
VARIABLE DE PROCESO	Número de Malla
PUNTOS DE VALIDACIÓN	Malla 16
SUBPRODUCTO	Granulado seco
EVALUACIÓN	<ol style="list-style-type: none"> 1. Apariencia 2. Tamaño de Partícula Promedio 3. Densidad Verdadera Promedio 4. Densidad Aparente Promedio
PLAN DE MUESTREO	Muestra representativa al término de la operación.

TABLA XXIII MODULO DE TAMIZADO

7.4.1 RESULTADOS

LÓTE		
71012	71013	71014
CONFORME	CONFORME	CONFORME

TABLA XXIV APARIENCIA

% RETENIDO			
# MALLA	LOTE		
	71012	71013	71014
10/20	0.85	0.42	0.46
20/40	14.33	4.65	9.21
40/60	17.52	6.97	9.00
60/80	16.38	7.55	10.27
80/100	12.22	6.59	8.28
100/200	22.53	47.70	39.46
200/400	16.17	26.12	23.32
PROMEDIO (μ)	184.37	118.38	137.00

TABLA XXV TAMAÑO DE PARTICULA PROMEDIO

DENSIDAD APARENTE (g/ml)			
MUESTRA	LOTE		
	71012	71013	71014
1	0.4935	0.4056	0.4755
2	0.4899	0.4417	0.4747
3	0.4840	0.4377	0.4755
4	0.4814	0.4467	0.4802
PROMEDIO (g/ml)	0.4872	0.4329	0.4765

TABLA XXVI DENSIDAD APARENTE PROMEDIO

DENSIDAD VERDADERA (g/ml)			
MUESTRA	LOTE		
	71012	71013	71014
1	0.5249	0.5178	0.5620
2	0.5212	0.5364	0.5764
3	0.5149	0.5146	0.5751
4	0.5128	0.5305	0.5784
PROMEDIO (g/ml)	0.5185	0.5248	0.5730

TABLA XXVII DENSIDAD VERDADERA PROMEDIO

LOTE	71012	71013	71014
APARIENCIA	CONFORME	CONFORME	CONFORME
TAMAÑO DE PARTÍCULA PROMEDIO	CONFORME	CONFORME	CONFORME
DENSIDAD APARENTE PROMEDIO	CONFORME	CONFORME	CONFORME
DENSIDAD VERDADERA PROMEDIO	CONFORME	CONFORME	CONFORME

TABLA XXVIII CONFORMIDAD CON CRITERIOS DE ACEPTACION

7.5 MÓDULO DE LUBRICADO

OPERACIÓN	13.0 Mezclar durante 20 minutos Inicio_____ Termino_____ Incorporar luego: ESTEARATO DE MAGNESIO Mezclar durante 5 minutos.
VARIABLE DE PROCESO	Tiempo de mezclado
PUNTOS DE VALIDACIÓN	15, 20 y 25 minutos para contenido promedio y uniformidad promedio de Flutamida.
SUBPRODUCTO	Granulado para compresión
EVALUACIÓN	1. Apariencia 2. Tamaño de Particula Promedio. 3. Velocidad de Flujo Promedio. 4. Angulo de Reposo Promedio. 5. Contenido Promedio de Flutamida 6. Uniformidad de Contenido de Flutamida
PLAN DE MUESTREO	Ver Anexo 3 del documento; para apariencia, contenido promedio y uniformidad promedio de Flutamida. Muestra representativa del lote al final de la operación para tamaño de particula promedio, velocidad de flujo promedio y ángulo de reposo promedio.

TABLA XXIX MODULO DE LUBRICADO

7.5.1 RESULTADOS

LOTE	71012			71013			71014		
TIEMPO (min)	15	20	25	15	20	25	15	20	25
SITIO									
IDA	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME
IDP	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME
IIA	CONFORME		CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME
IIP	CONFORME		CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME
SDA	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME
SDP	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME
SIA	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME
SIP	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME

TABLA XXX APARIENCIA

# MALLA	% RETENIDO		
	71012	71013	71014
10/20	0.73	0.23	0.29
20/40	12.15	4.48	6.91
40/80	12.42	5.10	7.00
80/80	10.95	5.69	7.00
80/100	7.69	5.16	6.10
100/200	30.15	42.61	37.19
200/400	25.91	36.73	35.51
PROMEDIO (μ)	148.33	105.01	114.34

TABLA XXXI TAMAÑO DE PARTICULA PROMEDIO

VELOCIDAD DE FLUJO (g/seg)			
MUESTRA	LOTE		
	71012	71013	71014
1	16.62	15.71	10.60
2	18.89	21.12	11.52
3	16.03	19.16	10.05
4	12.81	18.35	15.20
PROMEDIO (g/seg)	16.09	18.59	11.84

TABLA XXXII VELOCIDAD DE FLUJO PROMEDIO

ANGULO DE REPOSO (°)			
MUESTRA	LOTE		
	71012	71013	71014
1	25.58	26.21	26.57
2	25.92	25.43	27.90
3	27.35	24.94	29.51
4	26.16	20.05	25.64
PROMEDIO (g/seg)	26.25	24.16	27.40

TABLA XXXIII ANGULO DE REPOSO PROMEDIO

LOTE	CONTENIDO DE FLUTAMIDA (%)								
	71012			71013			71014		
TIEMPO (min)	15	20	25	15	20	25	15	20	25
SITIO									
IDA	98.22	105.97	103.38	104.76	103.31	102.96	104.04	101.1	100.82
IDP	102.8	104.34	100.55	100.68	101.92	103.19	105.84	105.39	100.67
IIA	102.26		100.92	100.1	103.61	104.69	105.7	100.02	102.22
IIP	102.51		101.53	100.04	102.93	104.52	104.18	100.43	100.48
SDA	105.89	103.15	103.07	104.26	102.54	103.42	104.46	100.57	101.16
SOP	102.62	105.31	103.17	102.71	103.23	103.46	104.51	105.9	100.82
SIA	104.95	104.58	103.1	105.94	103.43	105.36	104.58	104.27	102.36
SIP	102.45	103.56	103.52	102.73	104.36	104.33	103.92	102.47	101.38
PROMEDIO(%)	102.71	104.49	102.41	102.65	103.17	103.99	104.65	102.52	101.24

TABLA XXXIV CONTENIDO PROMEDIO DE FLUTAMIDA

LOTE	71012			71013			71014		
	15	20	25	15	20	25	15	20	25
PROMEDIO(%)	102.71	104.49	102.41	102.65	103.17	103.99	104.65	102.52	101.24
DEV EST (%)	2.26	1.05	1.20	2.24	0.73	0.85	0.73	2.37	0.71
DER (%)	2.20	1.01	1.17	2.18	0.71	0.82	0.70	2.31	0.70

TABLA XXXV UNIFORMIDAD DE CONTENIDO DE FLUTAMIDA

LOTE	71012	71013	71014
TAMAÑO DE PARTÍCULA PROMEDIO	CONFORME	CONFORME	CONFORME
VELOCIDAD DE FLUJO PROMEDIO	CONFORME	CONFORME	CONFORME
ANGULO DE REPOSO PROMEDIO	CONFORME	CONFORME	CONFORME

TABLA XXXVI CONFORMIDAD CON CRITERIOS DE ACEPTACION

LOTE	71012		
TIEMPO (min)	15	20	25
APARIENCIA	CONFORME	CONFORME	CONFORME
CONTENIDO PROMEDIO DE FLUTAMIDA	CONFORME	CONFORME	CONFORME
UNIFORMIDAD DE CONTENIDO DE FLUTAMIDA	CONFORME	CONFORME	CONFORME
LOTE	71013		
TIEMPO (min)	15	20	25
APARIENCIA	CONFORME	CONFORME	CONFORME
CONTENIDO PROMEDIO DE FLUTAMIDA	CONFORME	CONFORME	CONFORME
UNIFORMIDAD DE CONTENIDO DE FLUTAMIDA	CONFORME	CONFORME	CONFORME
LOTE	71014		
TIEMPO (min)	15	20	25
APARIENCIA	CONFORME	CONFORME	CONFORME
CONTENIDO PROMEDIO DE FLUTAMIDA	CONFORME	CONFORME	CONFORME
UNIFORMIDAD DE CONTENIDO DE FLUTAMIDA	CONFORME	CONFORME	CONFORME

TABLA XXXVII CONFORMIDAD CON CRITERIOS DE ACEPTACION

7.6 MÓDULO DE COMPRESIÓN

OPERACIÓN	16. Comprimir el granulado (13) en máquina Tableteadora equipada de la siguiente manera: PUNZONES CONCAVOS BISECTADOS DE 13 mm DE DIAMETRO. MAQUINA TABLETEADORA STOCKES 8-2
VARIABLE DE PROCESO	Fuerza de compresión y velocidad de compresión.
PUNTOS DE VALIDACIÓN	Fuerza de compresión baja, normal y alta para apariencia, peso promedio, uniformidad de peso, dureza, uniformidad de dureza, diámetro, uniformidad de diámetro, grosor, uniformidad de grosor, Friabilidad, tiempo de desintegración y disolución. Velocidad de compresión baja, normal y alta para apariencia, peso promedio, uniformidad de peso, dureza, uniformidad de dureza, diámetro, uniformidad de diámetro, grosor, uniformidad de grosor, Friabilidad y tiempo de desintegración.
SUBPRODUCTO	Tabletas.
EVALUACIÓN	1. Apariencia 2. Peso promedio 3. Uniformidad de Peso 4. Dureza promedio 5. Uniformidad de dureza 6. Diámetro promedio 7. Uniformidad de diámetro 8. Grosor promedio 9. Uniformidad de grosor 10. Friabilidad 11. Tiempo de desintegración 12. Disolución
PLAN DE MUESTREO	Muestra representativa del lote a cada condición de compresión

TABLA XXXVIII: MODULO DE COMPRESION

7.6.1 RESULTADOS

LOTE	71012	71013	71014
VELOCIDAD BAJA	CONFORME	CONFORME	CONFORME
VELOCIDAD NORMAL	CONFORME	CONFORME	CONFORME
VELOCIDAD ALTA	CONFORME	CONFORME	CONFORME

TABLA XXXIX APARIENCIA (VELOCIDAD DE COMPRESION)

LOTE	71012	71013	71014
FUERZA DE COMPRESIÓN BAJA	CONFORME	CONFORME	CONFORME
FUERZA DE COMPRESIÓN NORMAL	CONFORME	CONFORME	CONFORME
FUERZA DE COMPRESIÓN ALTA	CONFORME	CONFORME	CONFORME

TABLA XL APARIENCIA (FUERZA DE COMPRESION)

LOTE	PESO (mg)								
	71012			71013			71014		
	BAJA	NORMAL	ALTA	BAJA	NORMAL	ALTA	BAJA	NORMAL	ALTA
757	747	755	752	749	736	754	751	756	
755	748	753	743	741	753	762	752	757	
749	751	749	753	756	740	760	758	750	
759	748	755	743	750	750	754	755	766	
750	753	756	748	749	750	753	756	739	
754	750	750	752	752	756	759	756	753	
747	751	742	744	745	745	770	764	778	
756	753	741	751	749	756	755	749	754	
751	751	745	751	750	748	767	759	752	
752	752	748	753	750	753	751	762	758	
757	745	751	751	755	740	765	763	758	
760	754	754	748	755	758	752	753	748	
755	750	750	752	759	757	751	753	721	
753	751	750	747	750	745	756	750	752	
751	742	764	745	750	756	753	754	762	
760	757	752	749	751	758	759	739	761	
753	752	742	746	748	755	753	763	762	
759	755	755	747	754	751	762	762	734	
756	752	754	743	751	750	758	755	754	
753	755	752	752	749	740	760	760	742	
750	754	747	752	752	732	754	749	750	
748	755	748	743	756	757	763	756	737	
760	752	751	747	750	757	759	756	749	
750	755	756	747	750	751	763	750	746	
756	752	751	751	750	756	763	755	759	
749	759	754	752	746	744	759	755	756	
758	754	730	751	750	753	761	755	758	
760	759	749	742	753	757	769	756	757	
749	748	751	747	739	748	755	754	747	
757	749	742	751	754	730	756	755	756	
755	750	757	753	748	752	760	741	729	
755	752	740	749	748	733	764	706	743	
753	752	755	753	753	751	753	757	743	
748	753	747	746	751	747	758	766	762	
755	758	752	753	748	753	754	752	765	
760	756	752	751	753	739	750	743	762	
755	746	754	741	753	748	756	758	757	
755	749	759	748	753	752	762	757	740	
760	750	756	751	751	757	763	744	750	
755	752	749	748	748	748	755	740	714	
PESO PROMEDIO (mg)	754	752	750	749	750	749	758	753	751

TABLA XLI PESO PROMEDIO (VELOCIDAD DE COMPRESION)

LOTE	PESO (mg)								
	71012			71013			71014		
	FUERZA	BAJA	NORMAL	ALTA	BAJA	NORMAL	ALTA	BAJA	NORMAL
	747	747	760	750	749	760	748	751	763
	744	748	746	749	741	755	751	752	753
	749	751	751	743	756	757	751	756	767
	743	748	750	745	750	756	742	755	768
	747	753	752	739	749	756	749	756	758
	750	750	754	746	752	756	762	756	723
	754	751	748	742	745	757	757	764	762
	738	753	752	706	749	755	744	749	750
	730	751	754	744	750	735	703	759	761
	742	752	754	741	750	755	709	762	760
	742	745	756	743	755	754	733	763	762
	739	754	750	741	755	761	733	753	766
	740	750	757	742	759	765	754	753	762
	740	751	753	719	750	755	745	750	757
	744	742	741	744	750	757	736	754	762
	745	757	754	740	751	754	754	739	763
	743	752	756	745	748	754	736	763	761
	746	755	750	743	754	759	754	762	760
	740	752	757	740	751	757	744	755	765
	742	755	751	742	749	755	751	760	760
	739	754	755	740	752	759	712	749	766
	739	755	751	749	756	757	736	756	756
	740	752	759	716	750	754	746	756	703
	738	755	758	747	750	755	733	750	769
	744	752	742	743	750	757	749	755	761
	744	759	753	748	746	756	762	755	765
	745	754	746	746	750	760	741	755	750
	741	759	755	744	753	756	748	756	748
	744	748	753	745	739	760	752	754	760
	746	749	755	741	754	758	754	755	755
	741	750	757	739	748	756	744	741	761
	745	752	760	749	748	737	747	706	759
	742	752	747	746	753	756	751	757	770
	742	753	751	747	751	750	757	766	765
	745	758	753	755	748	759	748	752	759
	747	756	748	746	753	745	744	743	767
	740	746	746	748	753	751	743	758	753
	745	749	751	736	753	757	748	757	762
	751	750	753	739	751	759	747	744	750
	740	752	755	744	748	755	720	740	767
PESO PROMEDIO (mg)	743	752	752	742	750	755	743	753	758

TABLA XLII PESO PROMEDIO (FUERZA DE COMPRESION)

LOTE	71012			71013			71014		
	BAJA	NORMAL	ALTA	BAJA	NORMAL	ALTA	BAJA	NORMAL	ALTA
VELOCIDAD									
PESO PROMEDIO (mg)	754	752	750	748	750	749	758	753	751
DESV EST (mg)	3.90	3.65	6.09	3.58	3.76	7.65	5.07	9.93	12.32
DER (%)	0.52	0.49	0.81	0.48	0.50	1.02	0.67	1.32	1.64

TABLA XLIII UNIFORMIDAD DE PESO (VELOCIDAD DE COMPRESION)

LOTE	71012			71013			71014		
	BAJA	NORMAL	ALTA	BAJA	NORMAL	ALTA	BAJA	NORMAL	ALTA
FUERZA									
PESO PROMEDIO (mg)	743	752	752	742	750	755	743	753	758
DESV EST (mg)	4.22	3.65	4.46	8.75	3.76	5.51	13.25	9.93	12.02
DER (%)	0.57	0.49	0.59	1.18	0.50	0.73	1.78	1.32	1.59

TABLA XLIV UNIFORMIDAD DE PESO (FUERZA DE COMPRESION)

DUREZA (Kg)									
LOTE	71012			71013			71014		
VELOCIDAD	BAJA	NORMAL	ALTA	BAJA	NORMAL	ALTA	BAJA	NORMAL	ALTA
	7.5	7.0	7.0	6.0	5.0	6.5	7.5	6.0	7.0
	6.0	7.0	6.5	6.5	6.5	6.0	6.5	7.0	6.0
	7.0	6.5	6.5	6.0	5.0	5.5	6.5	6.5	6.5
	6.5	5.5	8.0	6.0	7.0	6.5	7.0	6.5	6.0
	7.0	6.5	7.5	5.5	6.5	6.0	6.5	5.0	6.0
	8.5	6.5	6.0	6.0	6.0	6.5	7.5	7.5	7.0
	7.0	6.5	7.0	6.0	7.0	5.0	7.5	7.0	6.5
	7.0	6.5	6.0	6.0	6.5	6.0	7.0	7.0	6.0
	7.5	7.0	6.5	6.0	7.0	8.5	7.0	6.5	6.0
	8.0	6.5	7.0	6.0	6.5	6.5	7.0	7.5	6.0
	7.0	7.0	6.5	6.0	7.0	6.5	6.5	5.0	6.5
	7.5	7.0	7.0	6.0	5.5	6.0	6.5	7.5	7.0
	7.0	7.0	7.5	6.5	6.0	6.0	8.5	6.0	6.0
	6.5	7.0	7.0	6.5	6.0	6.0	6.5	7.0	6.0
	6.5	7.0	8.0	6.0	5.5	6.0	7.0	6.5	6.0
	7.5	7.0	6.5	6.5	4.0	6.5	6.0	6.5	7.0
	7.5	6.5	7.5	6.5	6.0	6.0	7.0	6.0	7.0
	7.5	6.5	7.0	6.0	6.5	6.0	6.0	7.0	6.0
	6.5	7.5	7.5	5.5	6.5	7.5	7.0	7.0	6.0
	7.5	7.0	6.0	7.0	6.0	6.0	6.0	6.5	6.0
DUREZA PROMEDIO (Kg)	7.05	6.75	6.93	6.13	6.10	6.18	6.75	6.58	6.33

TABLA XLV DUREZA PROMEDIO (VELOCIDAD DE COMPRESION)

DUREZA (Kg)									
LOTE	71012			71013			71014		
FUERZA	BAJA	NORMAL	ALTA	BAJA	NORMAL	ALTA	BAJA	NORMAL	ALTA
	3.5	7.0	9.0	3.5	5.0	11.0	2.5	8.0	7.5
	3.5	7.0	9.5	3.5	8.5	10.0	4.0	7.0	10.5
	4.0	8.5	10.0	4.0	5.0	9.0	2.5	8.5	9.5
	3.5	5.5	9.5	3.5	7.0	10.0	2.5	6.5	9.5
	4.0	8.5	10.0	4.0	6.5	9.0	2.5	5.0	10.0
	3.5	8.5	10.0	3.5	6.0	10.5	2.0	7.5	10.5
	3.0	8.5	9.5	3.5	7.0	9.0	2.5	7.0	10.0
	3.5	8.5	9.5	3.5	6.5	10.0	2.5	7.0	11.0
	3.5	7.0	9.0	3.5	7.0	11.0	3.0	6.5	10.0
	3.0	8.5	9.0	4.0	6.5	10.0	2.5	7.5	9.0
	3.5	7.0	9.0	4.0	7.0	11.0	2.5	5.0	10.0
	3.5	7.0	9.5	4.5	5.5	10.0	3.0	7.5	11.0
	3.5	7.0	9.0	3.5	6.0	9.0	3.0	6.0	9.5
	3.0	7.0	9.0	3.5	6.0	10.0	2.5	7.0	9.5
	3.5	7.0	10.0	3.5	5.5	9.0	2.5	8.5	10.5
	3.0	7.0	9.0	3.5	4.0	10.5	2.0	6.5	10.5
	3.5	6.5	10.0	4.0	6.0	9.5	2.5	6.0	7.0
	4.0	6.5	9.0	4.0	6.5	10.0	2.5	7.0	8.5
	3.5	7.5	10.0	4.0	6.5	11.0	2.0	7.0	6.5
	3.5	7.0	9.0	4.0	8.0	9.5	2.0	8.5	11.0
DUREZA PROMEDIO (Kg)	3.48	6.75	9.43	3.75	6.10	9.95	2.55	6.58	9.58

TABLA XLVI DUREZA PROMEDIO (FUERZA DE COMPRESION)

LOTE	71012			71013			71014		
VELOCIDAD	BAJA	NORMAL	ALTA	BAJA	NORMAL	ALTA	BAJA	NORMAL	ALTA
DUREZA PROMEDIO (Kg)	7.05	6.75	6.93	6.13	6.10	6.18	6.75	6.58	6.33
DESV EST (mg)	0.51	0.41	0.61	0.36	0.79	0.49	0.47	0.71	0.44
DER (%)	7.24	6.13	8.85	5.85	12.92	6.00	7.01	10.83	6.92

TABLA XLVII UNIFORMIDAD DE DUREZA (VELOCIDAD DE COMPRESION)

DIAMETRO (mm)									
LOTE	71012			71013			71014		
FUERZA	BAJA	NORMAL	ALTA	BAJA	NORMAL	ALTA	BAJA	NORMAL	ALTA
	13.10	13.11	13.09	13.12	13.10	13.10	13.10	13.10	13.11
	13.10	13.10	13.09	13.11	13.10	13.10	13.11	13.10	13.10
	13.10	13.10	13.10	13.12	13.10	13.10	13.11	13.10	13.10
	13.11	13.10	13.10	13.10	13.10	13.08	13.11	13.10	13.11
	13.11	13.10	13.10	13.10	13.10	13.08	13.12	13.11	13.11
	13.11	13.10	13.09	13.11	13.10	13.10	13.11	13.10	13.10
	13.11	13.10	13.10	13.11	13.10	13.08	13.10	13.10	13.11
	13.11	13.10	13.09	13.11	13.10	13.08	13.10	13.11	13.10
	13.11	13.10	13.10	13.12	13.10	13.08	13.10	13.11	13.11
	13.11	13.10	13.10	13.10	13.10	13.10	13.11	13.10	13.10
	13.11	13.10	13.09	13.11	13.10	13.08	13.11	13.11	13.11
	13.11	13.10	13.10	13.11	13.10	13.10	13.11	13.10	13.11
	13.11	13.10	13.10	13.11	13.10	13.08	13.11	13.10	13.10
	13.11	13.10	13.10	13.11	13.10	13.10	13.11	13.10	13.11
	13.11	13.10	13.10	13.11	13.10	13.08	13.11	13.10	13.11
	13.11	13.12	13.09	13.10	13.10	13.08	13.10	13.10	13.11
	13.11	13.10	13.10	13.12	13.10	13.08	13.10	13.10	13.11
	13.10	13.10	13.10	13.10	13.10	13.08	13.11	13.11	13.11
	13.10	13.10	13.09	13.12	13.10	13.08	13.10	13.10	13.11
	13.11	13.11	13.09	13.11	13.10	13.08	13.11	13.10	13.11
DIAMETRO PROMEDIO (mm)	13.1075	13.1020	13.0980	13.1095	13.1000	13.0870	13.1085	13.1025	13.1065

TABLA L DIAMETRO PROMEDIO (FUERZA DE COMPRESION)

LOTE	71012			71013			71014		
VELOCIDAD	BAJA	NORMAL	ALTA	BAJA	NORMAL	ALTA	BAJA	NORMAL	ALTA
DIAMETRO PROMEDIO (mm)	13.10	13.10	13.10	13.10	13.10	13.10	13.10	13.10	13.11
DESV EST (mm)	0.00	0.01	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
DER (%)	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04	0.03	0.04

TABLA LI UNIFORMIDAD DE DIAMETRO (VELOCIDAD DE COMPRESION)

LOTE	71012			71013			71014		
FUERZA	BAJA	NORMAL	ALTA	BAJA	NORMAL	ALTA	BAJA	NORMAL	ALTA
DIAMETRO PROMEDIO (mm)	13.11	13.10	13.10	13.11	13.10	13.09	13.11	13.10	13.11
DESV EST (mm)	0.00	0.01	0.01	0.01	0.00	0.01	0.01	0.00	0.00
DER (%)	0.03	0.04	0.04	0.06	0.00	0.07	0.04	0.03	0.04

TABLA LII UNIFORMIDAD DE DIAMETRO (FUERZA DE COMPRESION)

GROSOR (mm)									
LOTE	71012			71013			71014		
VELOCIDAD	BAJA	NORMAL	ALTA	BAJA	NORMAL	ALTA	BAJA	NORMAL	ALTA
	5.37	5.42	5.38	5.41	5.42	5.48	5.42	5.44	5.42
	5.38	5.41	5.38	5.42	5.44	5.48	5.46	5.44	5.50
	5.38	5.36	5.40	5.46	5.38	5.50	5.42	5.44	5.42
	5.36	5.40	5.38	5.44	5.44	5.46	5.44	5.46	5.38
	5.37	5.42	5.42	5.44	5.48	5.50	5.42	5.42	5.48
	5.40	5.41	5.36	5.46	5.42	5.48	5.46	5.46	5.40
	5.38	5.44	5.40	5.50	5.44	5.48	5.40	5.46	5.42
	5.38	5.40	5.40	5.46	5.44	5.48	5.44	5.46	5.46
	5.38	5.41	5.42	5.46	5.46	5.48	5.46	5.46	5.48
	5.37	5.42	5.38	5.44	5.42	5.50	5.44	5.46	5.50
	5.38	5.38	5.38	5.40	5.42	5.44	5.42	5.42	5.46
	5.40	5.42	5.38	5.44	5.46	5.50	5.46	5.44	5.42
	5.40	5.42	5.40	5.44	5.42	5.50	5.44	5.46	5.44
	5.34	5.38	5.38	5.46	5.38	5.44	5.42	5.42	5.38
	5.38	5.42	5.42	5.44	5.46	5.48	5.42	5.40	5.42
	5.40	5.40	5.38	5.46	5.44	5.50	5.42	5.42	5.48
	5.38	5.42	5.40	5.44	5.46	5.50	5.40	5.46	5.46
	5.36	5.44	5.40	5.42	5.40	5.44	5.46	5.46	5.46
	5.38	5.42	5.38	5.44	5.44	5.44	5.42	5.40	5.42
	5.38	5.42	5.42	5.46	5.46	5.44	5.44	5.32	5.38
GROSOR PROMEDIO (mm)	5.3785	5.4105	5.3920	5.4480	5.4340	5.4750	5.4330	5.4350	5.4390

TABLA LIII GROSOR PROMEDIO (VELOCIDAD DE COMPRESIÓN)

GROSOR (mm)									
LOTE	71012			71013			71014		
FUERZA	BAJA	NORMAL	ALTA	BAJA	NORMAL	ALTA	BAJA	NORMAL	ALTA
	5.62	5.42	5.30	5.64	5.42	5.28	6.70	5.44	5.30
	5.62	5.41	5.30	5.62	5.44	5.30	6.74	5.44	5.10
	5.60	5.38	5.30	5.60	5.38	5.30	6.72	5.44	5.32
	5.84	5.40	5.30	5.64	5.44	5.30	6.76	5.46	5.34
	5.60	5.42	5.26	5.60	5.48	5.32	6.74	5.42	5.32
	5.62	5.41	5.31	5.60	5.42	5.30	6.72	5.46	5.30
	5.60	5.44	5.28	5.64	5.44	5.30	6.70	5.46	5.30
	5.62	5.40	5.29	5.66	5.44	5.32	6.74	5.46	5.32
	5.60	5.41	5.30	5.64	5.46	5.28	6.72	5.46	5.29
	5.58	5.42	5.30	5.60	5.42	5.30	6.68	5.46	5.34
	5.60	5.38	5.29	5.58	5.42	5.32	6.72	5.42	5.32
	5.62	5.42	5.28	5.64	5.46	5.28	6.76	5.44	5.36
	5.58	5.42	5.30	5.68	5.42	5.26	6.70	5.46	5.34
	5.60	5.38	5.28	5.62	5.38	5.30	6.72	5.42	5.32
	5.64	5.42	5.30	5.60	5.46	5.36	6.74	5.40	5.34
	5.60	5.40	5.29	5.62	5.44	5.28	6.70	5.42	5.34
	5.58	5.42	5.32	5.62	5.46	5.30	6.78	5.46	5.20
	5.56	5.44	5.29	5.66	5.40	5.30	6.68	5.46	5.32
	5.62	5.42	5.28	5.62	5.44	5.26	6.72	5.40	5.34
	5.58	5.42	5.30	5.64	5.46	5.30	6.72	5.32	5.30
GROSOR PROMEDIO (mm)	5.6040	5.4105	5.2935	5.6250	5.4340	5.2980	6.7220	5.4350	5.3055

TABLA LIV GROSOR PROMEDIO (FUERZA DE COMPRESION)

LOTE	71012			71013			71014		
VELOCIDAD	BAJA	NORMAL	ALTA	BAJA	NORMAL	ALTA	BAJA	NORMAL	ALTA
GROSOR PROMEDIO (mm)	5.38	5.41	5.39	5.45	5.43	5.48	5.43	5.44	5.44
DESVEST (mm)	0.01	0.02	0.02	0.02	0.03	0.02	0.02	0.03	0.04
DER (%)	0.28	0.36	0.35	0.40	0.49	0.44	0.36	0.63	0.71

TABLA LV UNIFORMIDAD DE GROSOR (VELOCIDAD DE COMPRESION)

LOTE	71012			71013			71014		
FUERZA	BAJA	NORMAL	ALTA	BAJA	NORMAL	ALTA	BAJA	NORMAL	ALTA
GROSOR PROMEDIO (mm)	5.60	5.41	5.29	5.63	5.43	5.30	6.72	5.44	5.31
DESVEST (mm)	0.02	0.02	0.01	0.02	0.03	0.02	0.02	0.03	0.06
DER (%)	0.38	0.36	0.25	0.41	0.49	0.42	0.36	0.63	1.10

TABLA LVI UNIFORMIDAD DE GROSOR (FUERZA DE COMPRESION)

FRIABILIDAD (%)									
LOTE	71012			71013			71014		
VELOCIDAD	BAJA	NORMAL	ALTA	BAJA	NORMAL	ALTA	BAJA	NORMAL	ALTA
	0.25	0.29	0.24	0.40	0.39	0.36	0.27	0.25	0.28
	0.21	0.29	0.27	0.36	0.30	0.36	0.33	0.27	0.30

TABLA LVII FRIABILIDAD (VELOCIDAD DE COMPRESION)

FRIABILIDAD (%)									
LOTE	71012			71013			71014		
FUERZA	BAJA	NORMAL	ALTA	BAJA	NORMAL	ALTA	BAJA	NORMAL	ALTA
	0.87	0.29	0.19	0.71	0.39	0.20	1.77	0.25	0.15
	0.88	0.29	0.17	0.86	0.30	0.20	1.46	0.27	0.25

TABLA LVIII FRIABILIDAD (FUERZA DE COMPRESION)

TIEMPO DE DESINTEGRACIÓN (min)									
LOTE	71012			71013			71014		
VELOCIDAD	BAJA	NORMAL	ALTA	BAJA	NORMAL	ALTA	BAJA	NORMAL	ALTA
	2.52	2.22	2.43	2.05	2.08	2.05	1.88	1.83	1.95
	2.55	2.47	2.50	1.97	2.03	2.00	1.97	1.87	1.93

TABLA LIX TIEMPO DE DESINTEGRACION (VELOCIDAD DE COMPRESION)

TIEMPO DE DESINTEGRACIÓN (min)									
LOTE	71012			71013			71014		
FUERZA	BAJA	NORMAL	ALTA	BAJA	NORMAL	ALTA	BAJA	NORMAL	ALTA
	1.13	2.22	4.08	1.37	2.08	4.37	1.30	1.83	3.47
	1.16	2.47	4.07	1.16	2.03	4.30	1.40	1.87	3.43

TABLA LX TIEMPO DE DESINTEGRACION (FUERZA DE COMPRESION)

DISOLUCIÓN (%)									
LOTE	71012			71013			71014		
FUERZA	BAJA	NORMAL	ALTA	BAJA	NORMAL	ALTA	BAJA	NORMAL	ALTA
	85.45	96.66	89.94	89.94	96.13	89.2	91.17	97.90	96.67
	89.37	95.81	91.73	89.71	96.66	87.86	95.11	94.09	91.83
	90.66	97.54	84.79	92.85	99.29	92.52	92.7	95.13	93.58
	83.7	94.56	86.8	90.83	97.71	92.46	92.05	96.89	96.21
	87.41	97.54	87.48	88.83	89.24	90.73	91.61	95.51	93.58
	85.88	97.54	89.04	90.83	98.59	91.12	92.92	96.34	97.09

TABLA LXI DISOLUCION (FUERZA DE COMPRESION)

LOTE	71012		
VELOCIDAD	BAJA	NORMAL	ALTA
APARIENCIA	CONFORME	CONFORME	CONFORME
PESO PROMEDIO	CONFORME	CONFORME	CONFORME
UNIFORMIDAD DE PESO	CONFORME	CONFORME	CONFORME
DUREZA PROMEDIO	CONFORME	CONFORME	CONFORME
UNIFORMIDAD DE DUREZA	CONFORME	CONFORME	CONFORME
DIÁMETRO PROMEDIO	CONFORME	CONFORME	CONFORME
UNIFORMIDAD DE DIÁMETRO	CONFORME	CONFORME	CONFORME
GROSOR PROMEDIO	INCONFORME	CONFORME	INCONFORME
UNIFORMIDAD DE GROSOR	CONFORME	CONFORME	CONFORME
FRIABILIDAD	CONFORME	CONFORME	CONFORME
TIEMPO DE DESINTEGRACIÓN	CONFORME	CONFORME	CONFORME
LOTE	71013		
VELOCIDAD	BAJA	NORMAL	ALTA
APARIENCIA	CONFORME	CONFORME	CONFORME
PESO PROMEDIO	CONFORME	CONFORME	CONFORME
UNIFORMIDAD DE PESO	CONFORME	CONFORME	CONFORME
DUREZA PROMEDIO	CONFORME	CONFORME	CONFORME
UNIFORMIDAD DE DUREZA	CONFORME	CONFORME	CONFORME
DIÁMETRO PROMEDIO	CONFORME	CONFORME	CONFORME
UNIFORMIDAD DE DIÁMETRO	CONFORME	CONFORME	CONFORME
GROSOR PROMEDIO	CONFORME	CONFORME	INCONFORME
UNIFORMIDAD DE GROSOR	CONFORME	CONFORME	CONFORME
FRIABILIDAD	CONFORME	CONFORME	CONFORME
TIEMPO DE DESINTEGRACIÓN	CONFORME	CONFORME	CONFORME
LOTE	71014		
VELOCIDAD	BAJA	NORMAL	ALTA
APARIENCIA	CONFORME	CONFORME	CONFORME
PESO PROMEDIO	CONFORME	CONFORME	CONFORME
UNIFORMIDAD DE PESO	CONFORME	CONFORME	CONFORME
DUREZA PROMEDIO	CONFORME	CONFORME	CONFORME
UNIFORMIDAD DE DUREZA	CONFORME	CONFORME	CONFORME
DIÁMETRO PROMEDIO	CONFORME	CONFORME	INCONFORME
UNIFORMIDAD DE DIÁMETRO	CONFORME	CONFORME	CONFORME
GROSOR PROMEDIO	CONFORME	CONFORME	CONFORME
UNIFORMIDAD DE GROSOR	CONFORME	CONFORME	CONFORME
FRIABILIDAD	CONFORME	CONFORME	CONFORME
TIEMPO DE DESINTEGRACIÓN	CONFORME	CONFORME	CONFORME

TABLA LXII CONFORMIDAD CON CRITERIOS DE ACEPTACION
(VELOCIDAD DE COMPRESION)

LOTE	71012		
VELOCIDAD	BAJA	NORMAL	ALTA
APARIENCIA	CONFORME	CONFORME	CONFORME
PESO PROMEDIO	CONFORME	CONFORME	CONFORME
UNIFORMIDAD DE PESO	CONFORME	CONFORME	CONFORME
DUREZA PROMEDIO	INCONFORME	CONFORME	INCONFORME
UNIFORMIDAD DE DUREZA	CONFORME	CONFORME	CONFORME
DIÁMETRO PROMEDIO	INCONFORME	CONFORME	INCONFORME
	CONFORME	CONFORME	CONFORME
UNIFORMIDAD DE DIÁMETRO			
GROSOR PROMEDIO	INCONFORME	CONFORME	INCONFORME
UNIFORMIDAD DE GROSOR	CONFORME	CONFORME	CONFORME
FRIABILIDAD	CONFORME	CONFORME	CONFORME
TIEMPO DE DESINTEGRACIÓN	CONFORME	CONFORME	CONFORME
DISOLUCIÓN	CONFORME	CONFORME	CONFORME
LOTE	71013		
VELOCIDAD	BAJA	NORMAL	ALTA
APARIENCIA	CONFORME	CONFORME	CONFORME
PESO PROMEDIO	CONFORME	CONFORME	CONFORME
UNIFORMIDAD DE PESO	CONFORME	CONFORME	CONFORME
DUREZA PROMEDIO	INCONFORME	CONFORME	INCONFORME
UNIFORMIDAD DE DUREZA	CONFORME	CONFORME	CONFORME
DIÁMETRO PROMEDIO	INCONFORME	CONFORME	INCONFORME
UNIFORMIDAD DE DIÁMETRO	CONFORME	CONFORME	CONFORME
GROSOR PROMEDIO	INCONFORME	CONFORME	INCONFORME
UNIFORMIDAD DE GROSOR	CONFORME	CONFORME	CONFORME
FRIABILIDAD	CONFORME	CONFORME	CONFORME
TIEMPO DE DESINTEGRACIÓN	CONFORME	CONFORME	CONFORME
DISOLUCIÓN	CONFORME	CONFORME	CONFORME
LOTE	71014		
VELOCIDAD	BAJA	NORMAL	ALTA
APARIENCIA	CONFORME	CONFORME	CONFORME
PESO PROMEDIO	CONFORME	CONFORME	CONFORME
UNIFORMIDAD DE PESO	CONFORME	CONFORME	CONFORME
DUREZA PROMEDIO	INCONFORME	CONFORME	INCONFORME
UNIFORMIDAD DE DUREZA	INCONFORME	CONFORME	INCONFORME
DIÁMETRO PROMEDIO	INCONFORME	CONFORME	INCONFORME
UNIFORMIDAD DE DIÁMETRO	CONFORME	CONFORME	CONFORME
GROSOR PROMEDIO	INCONFORME	CONFORME	INCONFORME
UNIFORMIDAD DE GROSOR	CONFORME	CONFORME	INCONFORME
FRIABILIDAD	INCONFORME	CONFORME	CONFORME
TIEMPO DE DESINTEGRACIÓN	CONFORME	CONFORME	CONFORME
DISOLUCIÓN	CONFORME	CONFORME	CONFORME

TABLA LXII CONFORMIDAD CON CRITERIOS DE ACEPTACION
(VELOCIDAD DE COMPRESION)

8. ANALISIS DE RESULTADOS

8.1. MÓDULO DE MEZCLADO

- a) En apariencia los 3 lotes son conformes a los criterios de aceptación a los 10, 15 y 20 minutos.
- b) En contenido promedio de Flutamida los 3 lotes son conformes a los criterios de aceptación a los 15 y 20 minutos.
- c) En uniformidad de contenido de Flutamida los 3 lotes son conformes a los criterios de aceptación a los 10, 15 y 20 minutos.

8.2. MÓDULO DE GRANULACIÓN

- a) En apariencia los 3 lotes son conformes a los criterios de aceptación con la criba de 3 mm.
- b) En humedad promedio los 3 lotes son conformes a los criterios de aceptación con la criba de 3 mm.
- c) En uniformidad de humedad los 3 lotes son conformes a los criterios de aceptación con la criba de 3 mm.

8.3. MÓDULO DE SECADO

- a) En apariencia los 3 lotes son conformes a los criterios de aceptación a las 9, 15 y 20 horas de secado.
- b) En humedad promedio los 3 lotes son conformes a los criterios de aceptación a las 20 horas de secado.
- c) En uniformidad de humedad los 3 lotes son conformes a los criterios de aceptación a las 9 y 20 horas de secado.

8.4. MÓDULO DE TAMIZADO

- a) En apariencia los 3 lotes son conformes a los criterios de aceptación con la malla 16.
- b) En tamaño de partícula promedio los 3 lotes son conformes a los criterios de aceptación con la malla 16.
- c) En densidad aparente promedio los 3 lotes son conformes a los criterios de aceptación con la malla 16.
- d) En densidad verdadera los 3 lotes son conformes a los criterios de aceptación con la malla 16.

8.5. MÓDULO DE LUBRICADO

- a) En apariencia los 3 lotes son conformes a los criterios a los 15, 20 y 25 minutos.
- b) En tamaño de partícula promedio los 3 lotes son conformes a los criterios de aceptación al término de la operación.
- c) En velocidad de flujo promedio los 3 lotes son conformes a los criterios de aceptación al término de la operación.
- d) En ángulo de reposo promedio los 3 lotes son conformes a los criterios de aceptación al término de la operación.
- e) En contenido promedio de Flutamida los 3 lotes son conformes a los criterios de aceptación a los 15, 20 y 25 minutos.
- f) En uniformidad de contenido de Flutamida los 3 lotes son conformes a los criterios de aceptación a los 15, 20 y 25 minutos.

8.6. MÓDULO DE COMPRESIÓN

8.6.1. VELOCIDAD DE COMPRESIÓN

- a) En apariencia los 3 lotes son conformes a los criterios de aceptación a velocidad de compresión baja, normal y alta.
- b) En peso promedio los 3 lotes son conformes a los criterios de aceptación a velocidad de compresión baja, normal y alta.
- c) En uniformidad de peso los 3 lotes son conformes a los criterios de aceptación a velocidad de compresión baja, normal y alta.
- d) En dureza promedio los 3 lotes son conformes a los criterios de aceptación a velocidad de compresión baja, normal y alta.
- e) En uniformidad de dureza los 3 lotes son conformes a los criterios de aceptación a velocidad de compresión baja, normal y alta.
- f) En diámetro promedio los 3 lotes son conformes a los criterios de aceptación a velocidad de compresión baja, normal y alta; a excepción del lote 71014 que a velocidad alta es inconforme.
- g) En uniformidad de diámetro los 3 lotes son conformes a los criterios de aceptación a velocidad de compresión baja, normal y alta.
- h) En grosor promedio, la única condición de velocidad donde los 3 lotes son conformes a los criterios de aceptación es a velocidad de compresión normal.
- i) En uniformidad de grosor los 3 lotes son conformes a los criterios de aceptación a velocidad de compresión baja, normal y alta.
- j) En Friabilidad los 3 lotes son conformes a los criterios de aceptación a velocidad de compresión baja, normal y alta.
- k) En tiempo de desintegración de grosor los 3 lotes son conformes a los criterios de aceptación a velocidad de compresión baja, normal y alta

8.6.2. FUERZA DE COMPRESIÓN

- a) En apariencia los 3 lotes son conformes a los criterios de aceptación a fuerza de compresión baja, normal y alta.
- b) En peso promedio los 3 lotes son conformes a los criterios de aceptación a fuerza de compresión baja, normal y alta.
- c) En uniformidad de peso los 3 lotes son conformes a los criterios de aceptación a fuerza de compresión baja, normal y alta.
- d) En dureza promedio los 3 lotes son conformes a los criterios de aceptación a fuerza de compresión normal.
- e) En uniformidad de dureza los 3 lotes son conformes a los criterios de aceptación a fuerza de compresión normal.
- f) En diámetro promedio los 3 lotes son conformes a los criterios de aceptación a fuerza de compresión normal.
- g) En uniformidad de diámetro los 3 lotes son conformes a los criterios de aceptación a fuerza de compresión baja y normal.
- h) En grosor promedio, la única condición de velocidad donde los 3 lotes son conformes a los criterios de aceptación es a fuerza de compresión normal.
- i) En uniformidad de grosor los 3 lotes son conformes a los criterios de aceptación a fuerza de compresión baja y normal.
- j) En Friabilidad los 3 lotes son conformes a los criterios de aceptación a fuerza de compresión baja, normal y alta.
- k) En tiempo de desintegración de grosor los 3 lotes son conformes a los criterios de aceptación a fuerza de compresión baja, normal y alta.
- l) En disolución los 3 lotes son conformes a los criterios de aceptación a fuerza de compresión baja, normal y alta.

9. CONCLUSIONES

9.1. MÓDULO DE MEZCLADO

Un intervalo de tiempo de mezclado de 15 a 20 minutos genera de manera consistente un polvo humectado de Flutamida conforme a sus especificaciones.

9.2. MÓDULO DE GRANULACIÓN

Una criba de 3 mm genera de manera consistente un granulado húmedo que es conforme a sus especificaciones.

9.3. MÓDULO DE SECADO

Un tiempo de secado de 20 horas genera de manera consistente un granulado seco conforme a sus especificaciones.

9.4. MÓDULO DE TAMIZADO

La malla 16 genera de manera consistente un granulado seco que es conforme a sus especificaciones.

9.5. MÓDULO DE LUBRICADO

Las condiciones de operación del lubricado generan de manera consistente un granulado para compresión conforme a sus especificaciones.

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

9.6. MÓDULO DE COMPRESIÓN

9.6.1. VELOCIDAD DE COMPRESIÓN

Ya que el la uniformidad del grosor no es una característica de calidad crítica en el producto, cualquier velocidad de compresión (baja, normal o alta) genera de manera consistente una tableta de Flutamida 250 mg conforme a sus especificaciones.

9.6.2. FUERZA DE COMPRESIÓN

La fuerza de compresión impacta de manera importante en la dureza de las tabletas; por lo que el proceso de compresión a fuerza de compresión normal genera de manera consistente una tableta de Flutamida 250 mg conforme a sus especificaciones.

9.6.3. CONCLUSION

Los resultados fueron satisfactorios, generandose la evidencia documentada de que se va a producir de manera consistente un producto que cumpla con las especificaciones y atributos de calidad diseñados, el cual será confiable, efectivo y de la calidad deseada.

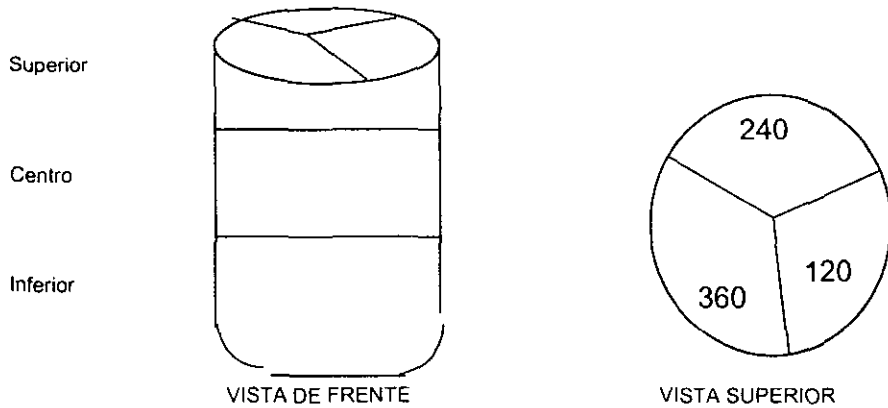
Quedando de esta manera validado el proceso de manufactura de la producción de tabletas granel de Flutamida 250 mg.

10. ANEXOS

ANEXO 1 TAF 250

PLAN DE MUESTREO MÓDULO MEZCLADO

Se utilizó un mezclador tipo planetario, el cual se dividió en tres niveles y en tres radianes como lo muestra la figura en los cuales se llevaron a cabo los muestreos.



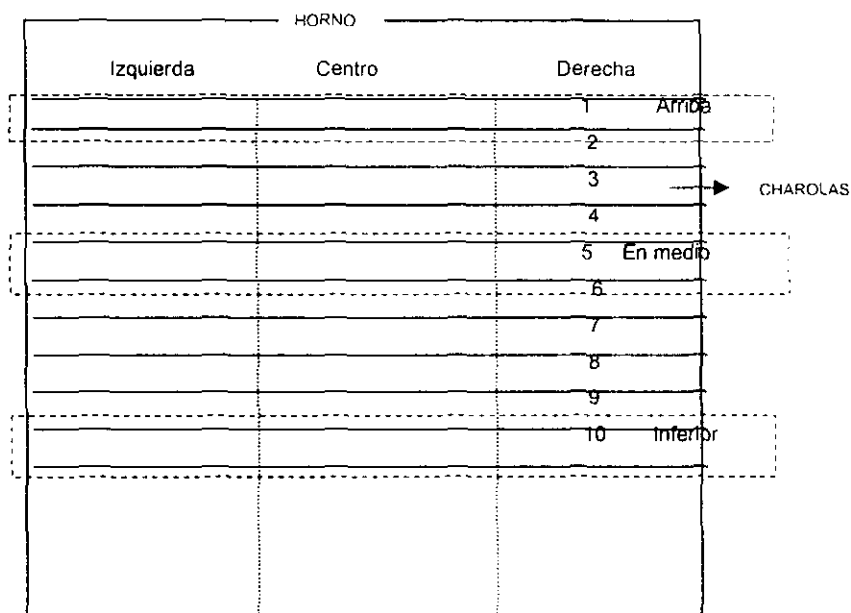
SITIOS DE MUESTREO

120 Inferior	240 Inferior	360 Inferior
120 Centro	240 Centro	360 Centro
120 Superior	240 Superior	360 Superior

ANEXO 2 TAF 250

PLAN DE MUESTREO MÓDULO SECADO

Se utilizó un horno secador de lecho fijo, el cual se dividió en tres niveles y tres grupos como lo muestra la figura en los cuales se llevaron a cabo los muestreos.



VISTA DE FRENTE HORNO

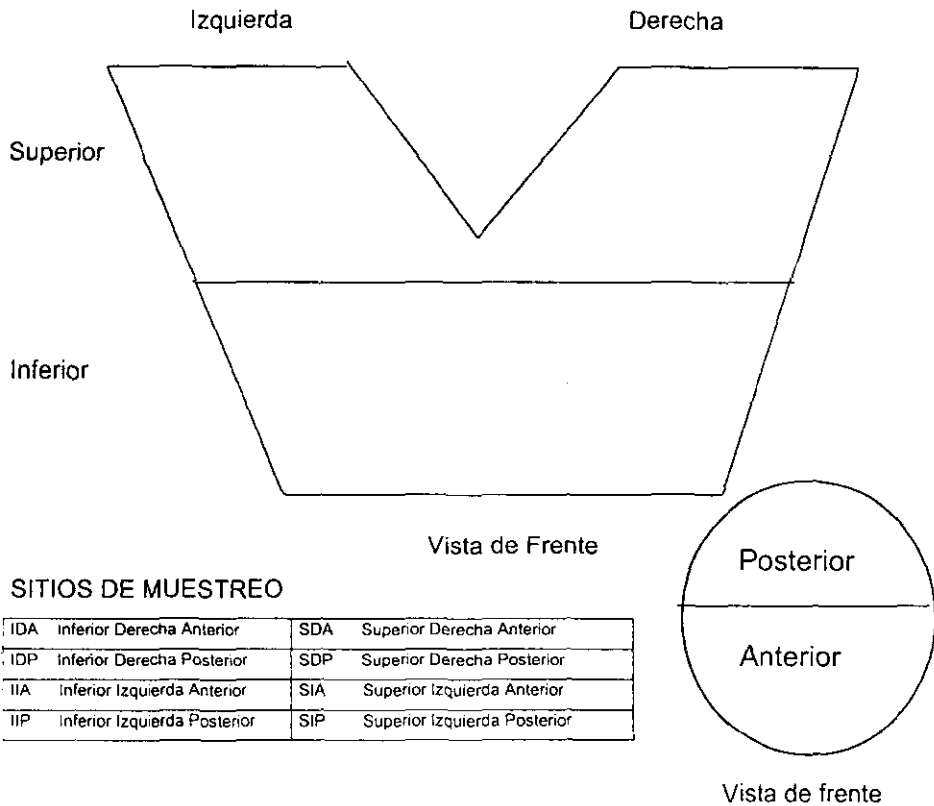
SITIOS DE MUESTREO

AI Arriba Izquierda	EI En medio Izquierda	II Inferior Izquierda
AC Arriba Centro	EC En Medio Centro	IC Inferior Centro
AD Arriba Derecho	ED En Medio Derecha	ID Inferior Derecha

ANEXO 3 TAF 250

PLAN DE MUESTREO MÓDULO DE LUBRICADO

Se utilizó un mezclador de corazas gemelas, cada coraza se dividió en un cuadrante con dos niveles y dos secciones como lo indica el esquema de los cuales se derivaron 8 muestras que están codificadas como se indica en la parte inferior de este anexo.



SITIOS DE MUESTREO

IDA	Inferior Derecha Anterior	SDA	Superior Derecha Anterior
IDP	Inferior Derecha Posterior	SDP	Superior Derecha Posterior
IIA	Inferior Izquierda Anterior	SIA	Superior Izquierda Anterior
IIP	Inferior Izquierda Posterior	SIP	Superior Izquierda Posterior

11. BIBLIOGRAFIA

11.1 REFERENCIAS

1. Cemell P J, La validación: una filosofía y un sistema, C.I.F. 1985; 4: 220-226.
2. Carleton F L, Agalloco J P, Validation of Aseptic Pharmaceutical Processes, New York: Editorial Marcel Dekker INC 1986: 1-16, 29-46, 319-55.
3. Nally J, Kieffer R, The Future of validation: From QC/QA to TQ, *Pharmaceutical Technology*, 1993:October:106.
4. Avalore H.L., Process validation for Drug Manufacturing FDA by lines, 4 171-178, 1980
5. Chapman, K.G., A Suggested Validation lexicon *Pharmaceutical technology* Aug 51-57 (1983)
6. Comunicación personal del Q.F.B. Carlos Huesca Jefe del departamento de Validación de Glaxo Wellcome Noviembre de 1998 Artículo no publicado.
7. Vega P E, Validación, Comissioning en validación, *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas* edición especial del XXXI Congreso Nacional de Ciencias Farmacéuticas 1998;(octubre);38-48.
8. Ylla M, Validación de procesos en la industria farmacéutica *Revista mexicana de ciencias farmacéuticas* México 1990; 21:17-23.
9. Guidelines on produced by Aseptic Processing. Datapharm information Services Processing June 1987 pp 2-12.
10. Sharpe, J, Process validation, *Manufacturing Chemist*,1982;Aug: 33-35.

11. Estes G K, Luttrell G H, An approach to process validation in a multiproduct pharmaceutical plant, *Pharmaceutical technology* 1983, apr. 74-84.
12. Lachman L, Lieberman H A. *The Theory & Practice of industrial Pharmacy*, 3^o Ed, Philadelphia: Editorial Lea & Febiger, 1986: 619-59.
13. Cartenses J T, *Theory of pharmaceutical systems*, New York: Ed. *Academic Press*, 1973.
14. Robert F, Dream P, *Qualification-Validation in perspective Pharmaceutical Engineering*, 1994;14(5):74-83.
15. *Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos*, 6^a edición, México: 1994.
16. Colombo B.M *control of Physical properties in pharmaceutical forms* 1 Ed
17. Helman J, *Farmacotecnia: teoría y practica*, México: Editorial Continental, 1982.
18. Remington J P, *Farmacía* , 17^a edición, Argentina: Editorial medica panamericana. tomo II, 1990.
19. *United States Pharmacopoeia* 23 Suplemento 2 :2633.
20. Velazco M A, Lorenzo F P, Serrano M J. *Velázquez farmacología*. 16^o. Ed. España: Editorial Interamericana Mac-Graw Hill, 1993.
21. Avendaño L M. *Introducción a la química farmacéutica* España: Editorial Interamericana Mac-Graw Hill, 1993.
22. P.L.M. *Diccionario de especialidades farmacéuticas*
23. Roman G F, *Validación de procesos para productos farmacéuticos no estériles*. *Revista mexicana de ciencias farmacéuticas* 1984; 18(3):2-12.

11.2 BIBLIOGRAFIA CONSULTADA

1. Celik M. The past, present and future of tableting technology. *Drug development and industrial pharmacy*, 1996; 1: 1-10.
2. De Sain CV, Sutton CH V. Process development that supports process validation *Pharmaceutical Technology*, 1995;October:130.
3. Departamento de salud y servicios Humanos Food and Drug Administration CFR 21 Partes 210 y 211, Propuestas de modificaciones a las cGMP Farmacéuticas (parte 1) (The proposed Drug cGMP Revisions), 1997; 28(1): 32-36.
4. Departamento de salud y servicios Humanos Food and Drug Administration CFR 21 Partes 210 y 211, Propuestas de modificaciones a las cGMP Farmacéuticas (parte 2) (The proposed Drug cGMP Revisions), 1997; 28(2): 34-41.
5. Emori,H; Yoshizawa,T; Nishihata,T; Mayumi, T. Prospective Validation of High-Shear Wet granulation process by wet granule sieving method. I. Selection and characterization of sieving parameters for wet granules *Drug development and industrial pharmacy*, 1997; 23(2):193-202.
6. Emori,H; Yoshizawa,T; Nishihata,T; Mayumi, T. Prospective Validation of High-Shear Wet granulation process by wet granule sieving method. II. Utilty of wet granule sieving method. *Drug development and industrial pharmacy*, 1997; 23(2):203-215.
7. Kenneth G Ch, A History of validation in the United states: part I, *Pharmaceutical technology*,1991; October:82.
8. Kenneth G Ch, A History of validation in the United states: part II, *Pharmaceutical technology*,1991; November:54.
9. Loftus B t, Nash R A, *Pharmaceutical Process validation*, New York: Editorial Marcel dekker INC, 1983.

10. Moreton R.C. Tablet Excipients to the year 2001: A look into Crystal ball Drug development and industrial pharmacy, 1996; 22(1): 11-23.
11. Nash, R.A. Process validation: A 17-year retrospective of solid-dosage forms Drug development and industrial pharmacy, 1996;22(1): 25-34.
12. PMA's Validation Advisory Committee, Process validation Concepts for Drug Products, Pharmaceutical technology, 1985;September:78.
13. Putteman P, Process Validation of non-sterile Product Forms, Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas 1990;20(6):18-21.
14. Ronald FT, Shepherd RE, LeBlanc AJ, The validation Story: Perspectives on the GMP inspection Approach and validation Development, Pharmaceutical technology ,1993;March:100.
15. Torres J J , Villafuerte R L , Efecto de la humedad sobre las características de compactación de polvos farmacéuticos (Efecto de la humedad sobre la presión de expulsión y el grosor de las tabletas), Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas, 1992;23(1):19-28.
16. Zarakar S S, Damle C D, Halkar U P, Spectrophotometric determination of Flutamide and its pharmaceutical formulation, Indian Drugs 1996;33(5): 193-194.