

21



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLAN

**PROPUESTA DE GUIA PARA EL ANALISIS
RETROSPECTIVO DE PROCESOS DE FABRICACION DE
FORMAS FARMACEUTICAS SOLIDAS.**

280294

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE

QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA

P R E S E N T A :

CECILIA ESPINDOLA GUTIERREZ

ASESORES: DRA. RAQUEL LOPEZ ARELLANO

M. en C. ARMANDO CERVANTES SANDOVAL



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
UNIDAD DE LA ADMINISTRACIÓN ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS

DR. JUAN ANTONIO MONTARAZ CRESPO
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN
PRESENTE

AT'N: Q. Ma. del Carmen García Mijares
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la FES Cuautitlán

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la TESIS:

Propuesta de Guía para el Análisis Retrospectivo de Procesos
de Fabricación de Formas Farmacéuticas Sólidas.

que presenta 1a pasante: Cecilia Espíndola Gutiérrez
con número de cuenta: 9104017-0 para obtener el TÍTULO de:
Química Farmacéutica Bióloga

Considerando que dicha tesis reúne los requisitos necesarios para ser discutida en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO

ATENTAMENTE.

"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"

Cuautitlán Izcalli, Edo. de Méx., a 14 de Abril del 2000

PRESIDENTE

D.A.R. Juan José Díaz Esquivel

VOCAL

Dra. Raquel López Arellano

SECRETARIO

O.F.B. Héctor Coss Garduño

PRIMER SUPLENTE

M. en C. Rafael Villalobos García

SEGUNDO SUPLENTE

O.R.P. Martha Elena García Corrales

AGRADECIMIENTOS

A DIOS:

Hoy que en tu inmensa misericordia me permites llegar al termino de mis estudios; pensaba decirte una oración que naciera del fondo de mi alma y sólo puedo decirte GRACIAS. Gracias Señor por permitir que mis padres guiaran mis pasos y con ternura apartaran las piedras del camino para llegar llena de felicidad a este día al lado de mis seres queridos.

A MIS PADRES Y HERMANA

Por toda la comprensión, ayuda, amor y apoyo que me han brindado durante todos estos años, así, hoy puedo llegar al final de un logro para poder comenzar otra etapa de mi vida.

A MI TIA

Por todo el amor que ha demostrado a mi familia, hoy deseo decirte GRACIAS, esto es parte de sus logros.

A MIS ASESORES

Ya que sin su ayuda este sueño no se hubiera cumplido. Gracias por dejarme ser parte de su equipo de trabajo.

A PROMECO por todas las atenciones proporcionadas en especial al departamento de Validación por su apoyo, ayuda y orientación para este trabajo.

A MIGUEL RAFAEL

Gracias por ayudarme en el ultimo tramo de mi formación como profesionista, este trabajo es parte de tus logros.

A MIS COMPAÑEROS DE GENERACION. Especialmente a Sonia y Juan Carlos

Que sin su presencia durante estos años hubiera sido muy difícil: Gracias por estar cuando los necesitaba y demostrarme que me estiman.

A la UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO y a los profesores.

DEDICATORIAS

Este logro esta dedicado a JUAN MAUEL ESPINDOLA que aunque ya no esta con nosotros es parte de todos nosotros.

Dedicada a todas las personas que me ayudaron a terminar este gran logro.

Dedico este triunfo aquel hombre que Dios me ha permitido conocer para poder experimentar lo maravilloso de su compañía, apoyo y cariño.

Resumen.

El objetivo del presente trabajo es evaluar como afectan algunos cambios en el ámbito de producción de dos productos denominados: PRODUCTO A y PRODUCTO B. Con respecto al primer caso se evaluó el cambio de principio activo, (cambio del principio activo de su forma base al Clorhidrato del principio activo) sobre el desempeño del proceso de fabricación de los tres productos ya que la forma farmacéutica tiene tres presentaciones, es decir, que cada una tiene el mismo principio activo pero con distinta dosificación 0.1 mg, 0.2 mg y 0.3 mg. Y con respecto al segundo caso se evaluó el cambio de proveedor de principio activo (BIDACHEM) micronizado a un segundo proveedor (BILCHEM) con las mismas características en el principio activo sobre el desempeño del proceso de fabricación.

El producto A tiene las siguientes variaciones: cantidad de principio activo así como en los diluentes (cambia la cantidad de almidón/lactosa), las especificaciones de proceso en dos lotes, ya que se utilizaron estos dos lotes para determinar la robustez del proceso y el número de unidades (sub-lotes) en las que se dividió cada lote. Los lotes con una cantidad de principio activo de 0.1mg fueron divididos en 4 unidades y los lotes con una cantidad de principio activo de 0.2 y 0.3 mg fueron divididos en 3 unidades. El proceso es el mismo para las tres presentaciones esto se lleva a cabo al nivel de granulación, el tipo de granulación que se lleva a cabo es por vía húmeda.

En el ámbito de compresión se tienen las siguientes variaciones: fuerza de compresión, velocidad de compresión y en las respuestas se encuentran la dureza, espesor y masa. A excepción de lo anterior todas las condiciones de operación para la compresión son las mismas.

Para este caso se analizaron 5 lotes divididos e identificados de la siguiente manera:

- Presentación de 0.1 mg 3 lotes 939, 940 y 1011 los cuales a su vez están divididos en 4 unidades cada lote en la parte de granulación y en la compresión se tiene una unidad por lote.
- Presentación de 0.2 mg 1 lote 1012 el cual está dividido en 3 unidades en la etapa de granulación y 1 unidad en la etapa de compresión.
- Presentación de 0.3 mg 1 lote 1058 el cual está dividido en 3 unidades en la etapa de granulación y 1 unidad en la etapa de compresión.

El producto B fue realizado en tres etapas: Granulación por vía húmeda, Compresión y Grageado. El número de lotes analizados: 8, los cuales están divididos de la siguiente manera:

- Granulación: tres unidades por lote.
- Compresión: una unidad por lote.
- Grageado: dos unidades por lote

Las condiciones especificadas para todos los lotes fueron las mismas.

Para evaluar el comportamiento del proceso se utilizó el análisis de regresión polinomial en la etapa de granulación con la finalidad de identificar que variables del proceso están correlacionadas y para determinar el comportamiento de cada una de las variables del proceso; con respecto a las especificaciones para evaluar la conformidad del producto se utilizaron cartas de control y se determinaron las capacidades de proceso de la etapa de granulación pero en la etapa de compresión solo se realizaron cartas de control y no se determinaron capacidades de proceso dado que el número de datos no eran suficientes para realizarlos, cabe aclarar que las cartas de control y las capacidades que existen en esta etapa solo son generales y por lo tanto solo se muestra el comportamiento de cada factor además que en cada gráfica se hace la observación de cuantos datos fueron utilizados para su realización. Y para determinar si los lotes analizados son estadísticamente diferentes se compararon las medias aritméticas de los lotes y sus dispersiones.

El análisis de los datos nos permitió poner en evidencia que los procesos están bajo control a pesar de provocar cambios en la etapa de granulación en el producto A comprobando así la robustez del proceso aun con el cambio de la materia prima.

En cuanto al producto B también se comprobó la robustez del proceso aun con el cambio de proveedor, es decir, que el comportamiento de la materia prima provista por el nuevo proveedor no causa ningún cambio en el proceso quedando así validado el proceso.

C O N T E N I D O

PAGINA

• RESUMEN	
• INTRODUCCION	1
• OBJETIVOS	7
OBJETIVO GENERAL	7
OBJETIVOS PARTICULARES	7
• HIPOTESIS	9
• MARCO TEORICO	10
CAPITULO I	10
1.0 Calidad.	10
1.1 Control de la calidad	12
1.2 Mejora continua de la calidad.	16
CAPITULO II	19
2.0 Antecedentes y Bases regulatorias.	19
2.1 Bases regulatorias para una validación	21
2.2 Términos y Definiciones.	23
CAPITULO III	27
3.0 Validación.	27
3.1 Prerequisitos para la validación.	29
3.2 Recomendaciones para la validación.	29
3.3 Protocolo de validación.	30
3.4 Documentación.	31
3.5 Beneficios obtenidos por la validación.	32
3.6 Tipos de validación.	34
3.6.1 Validación Prospectiva	34
3.6.2 Validación Concurrente	34
3.6.3 Validación retrospectiva	35
3.6.4 Revalidación.	37
CAPITULO IV.	41
4.0 Control estadístico del proceso.	41
4.1 Diagrama de flujo	42
4.2 Gráficas de Control.	43
4.3 Diagramas de dispersión.	44
4.4 Diagramas de frecuencias.	45
4.5 Análisis multivariado.	46
4.6 Indices de capacidad de proceso.	47

• METODO	50
• CASOS EN ESTUDIO	54
PRODUCTO A	55
Introducción	55
Diagrama de flujo para el producto A	56
Información obtenida	57
Condiciones generales para todos los lotes fabricados.	57
Condiciones para cada lote.	57
Pruebas que se realizaron durante el proceso	58
Diagrama de flujo del proceso	60
Especificaciones indicadas en el procedimiento normalizado de operación.	61
Formulación.	64
Protocolo de validación establecido para la validación del proceso del producto A presentaciones de 0.1, 0.2 y 0.3 mg.	65
Análisis de variables.	67
Equipos utilizados en el proceso.	68
Análisis de riesgo para el proceso de validación.	70
Variables registradas para la validación.	71
Datos obtenidos del proceso de fabricación del producto A	73
Condiciones de operación estudiadas para las etapas de granulación y secado.	73
Factores estudiados en unidades reales.	75
Factores estudiados en unidades codificadas.	77
Respuestas estudiadas en la etapa de granulación y secado.	79
Condiciones de operación estudiadas para la etapa de compresión.	80
Respuestas estudiadas en la etapa de compresión.	82
Análisis de los datos del proceso de fabricación del producto A.	83
Cartas de control, Capacidad de proceso y Comparación de medias.	84
Regresión múltiple.	119
Análisis de resultados	138
Conclusión.	143

PRODUCTO B	145
Introducción	146
Diagrama de flujo para el producto B	147
Condiciones generales para todos los lotes fabricados.	148
Pruebas que se realizaron durante el proceso	150
Diagrama de flujo del proceso	152
Especificaciones indicadas en el procedimiento normalizado de operación.	153
Formulación general	159
Protocolo de validación establecido para la validación del proceso del producto 2 presentación de 5.0 mg.	163
Análisis de variables	166
Equipos utilizados en el proceso.	168
Condiciones de operación y su evaluación de riesgo.	172
Métodos químicos de análisis (características evaluadas del producto).	173
Datos obtenidos del proceso de fabricación del producto B	175
Condiciones de operación estudiadas para la etapa de granulación.	175
Factores estudiados en unidades reales.	176
Factores estudiados en unidades codificadas.	177
Respuestas estudiadas.	178
Condiciones de operación estudiadas para la etapa de compresión.	179
Respuestas estudiadas.	181
Condiciones de operación estudiadas para la etapa de recubrimiento.	182
Respuestas estudiadas.	183
Información anexa de la etapa de recubrimiento.	186
Análisis de los datos de la etapa de granulación del producto B	187
Cartas de control, Capacidad de proceso y Comparación de medias	188
Análisis de datos.	225
Conclusión.	228
• CONCLUSIONES	229
• ABREVIATURAS	232
• BIBLIOGRAFÍA	233

INDICE DE FIGURAS

F I G U R A S	PAG.
Figura 1 Validación de procesos. (Ejemplo)	38
Figura 2 Diagrama generalizado de una validación prospectiva	39
Figura 3 Diagrama generalizado de una validación retrospectiva	40
Figura 4 Diagrama de flujo utilizado para el análisis histórico de proceso de fabricación de formas farmacéuticas sólidas	53
Figura 5 Diagrama de flujo para el producto A	56
Figura 6 Diagrama de flujo del proceso	60
Figuras 7 y 8 Cartas de control y capacidad de proceso de X1 GRAN	84
Figuras 9 y 10 Cartas de control y capacidad de proceso de X2 GRAN	86
Figuras 11 y 12 Cartas de control y capacidad de proceso de X1 SEC	88
Figuras 13 y 14 Cartas de control y capacidad de proceso de X2 SEC	90
Figuras 15 y 16 Cartas de control y capacidad de proceso de X3	92
Figuras 17 y 18 Cartas de control y capacidad de proceso de X4	93
Figura 19 Comportamiento de la evolución de la temperatura del producto después del granulado de los 5 lotes	94
Figura 20 Comportamiento de la evolución de la temperatura del producto después del secado de los 5 lotes	96
Figura 21 Comportamiento de la evolución de la temperatura del producto después de la granulación.	97
Figura 22 Comportamiento de la evolución de la pérdida al secado del granulado de los 5 lotes.	98
Figura 23 Comportamiento de la evolución de la densidad aparente del granulado.	100
Figura 24 Comportamiento de la evolución de la densidad compactada del granulado.	101
Figura 25 Comportamiento de la evolución del volumen de compactación de los 5 lotes.	102
Figura 26 Comportamiento de la evolución del tamaño de partícula del granulado de los 5 lotes.	103
Figura 27 Distribución del tamaño de partícula de los lotes analizados.	105
Figura 28 Distribución del tamaño de partícula linearizadas.	106
Figura 29 Análisis de las pendientes de las distribuciones del tamaño de partícula.	106
Figuras 30 y 31 Cartas de control y capacidad de proceso de Y10	107
Figura 32 Comportamiento de la evolución de la uniformidad de contenido del principio activo en las tabletas en los 5 lotes.	109
Figuras 33 y 34 Cartas de control y capacidad de proceso de Y11	110
Figura 35 Comportamiento de la evolución de la masa en las tabletas en los 5 lotes.	111
Figuras 36 y 37 Cartas de control y capacidad de proceso de Y13	113

Figura 38 Comportamiento de la evolución de la dureza en las tabletas en los 5 lotes.	115
Figuras 39 y 40 Cartas de control y capacidad de proceso de Y16	116
Figura 41 Comportamiento de la evolución de la disolución de las tabletas a los 30 minutos en los 5 lotes.	117
Figura 42 Comportamiento del promedio de la temperatura del producto en la operación de granulación con diferentes tipos de velocidad de atomización.	121
Figura 43 Comportamiento del coeficiente de variación de la temperatura del producto en la operación de granulación con diferentes tipos de velocidad de atomización.	123
Figura 44 Comportamiento del promedio de la temperatura del producto en la operación del secado con diferentes velocidades de atomización.	125
Figura 45 Comportamiento del coeficiente de variación de la temperatura del producto en la operación del secado con una velocidad de atomización de 2.25 l/min.	126
Figura 46 Comportamiento del promedio de la temperatura del producto en la operación del secado con una velocidad de atomización de 1.75 l/min.	127
Figura 47 Comportamiento del promedio de la temperatura del producto en la operación del secado con una velocidad de atomización de 2 l/min.	127
Figura 48 Comportamiento del promedio de la temperatura del granulado con diferentes tipos de presión de atomización.	129
Figura 49 Comportamiento del promedio de la temperatura del granulado con diferentes tipos de presión de aire de atomización.	131
Figura 50 Comportamiento de la pérdida al secado del granulado con diferentes tipos de velocidad de atomización	133
Figura 51 Comportamiento de la densidad compactada del granulado contra la temperatura final del producto.	134
Figura 52 Comportamiento de la masa promedio de las tabletas con diferentes tiempos de velocidad de atomización.	135
Figura 53 Comportamiento de la dureza de las tabletas contra el volumen de compactación.	136
Figura 54 Comportamiento de la dureza de las tabletas con diferentes velocidades de atomización.	137
Figura 55 Diagrama de flujo para el producto B	147
Figura 56 Diagrama de flujo del proceso	152
Figura 57 y 58 Cartas de control y capacidad de proceso de X4	188
Figuras 59 y 60 Cartas de control y capacidad de proceso de Y1	189
Figura 61 Comportamiento de la evaluación de tiempo de granulación en minutos de los 8 lotes.	190
Figuras 62 y 63 Cartas de control y capacidad de proceso de Y2	192

Figura 64 Comportamiento de la evolución del amperaje en la granulación (amps) de los 8 lotes.	193
Figuras 65 y 66 Cartas de control y capacidad de proceso de Y3	194
Figura 67 Comportamiento de la evolución de la temperatura final del granulado de los 8 lotes.	195
Figuras 68 y 69 Cartas de control y capacidad de proceso de Y4	196
Figura 70 Comportamiento de la duración del secado en los 8 lotes.	197
Figuras 71 y 72 Cartas de control y capacidad de proceso de Y5	198
Figura 73 Comportamiento de la evolución de la pérdida al secado de los 8 lotes.	199
Figuras 74 y 75 Cartas de control y capacidad de proceso de Y8	202
Figura 76 Comportamiento de la evolución de la masa de los núcleos de los 3 lotes de validación.	203
Figuras 77 y 78 Cartas de control y capacidad de proceso de Y12	204
Figura 79 Comportamiento de la evolución del espesor de los núcleos de los 8 lotes.	205
Figuras 80 y 81 Cartas de control y capacidad de proceso de Y14	206
Figura 82 Comportamiento de la evolución de la dureza de los núcleos de los 8 lotes.	207
Figuras 83 y 84 Cartas de control y capacidad de proceso de Y17	209
Figura 85 Comportamiento de la evolución del peso de las tabletas recubiertas en el paso no 8 de la etapa del recubrimiento.	210
Figuras 86 y 87 Cartas de control y capacidad de proceso de Y18	212
Figura 88 Comportamiento de la evolución del peso de las tabletas recubiertas en el paso no 9 de la etapa de recubrimiento de los 8 lotes	213
Figura 89 Comportamiento de la evolución de la masa de las tabletas recubiertas en el paso no 14 de la etapa de recubrimiento de los 8 lotes.	215
Figura 90 Comportamiento de la evolución de las tabletas recubiertas del paso no 15 de la etapa de recubrimiento de los 8 lotes.	216
Figura 91 Comportamiento de la evolución de las tabletas recubiertas en el paso no 16 de la etapa de recubrimiento de los 8 lotes.	217
Figura 92 Comportamiento de la evolución de las tabletas recubiertas del paso no 17 de la etapa de recubrimiento de los 8 lotes.	218
Figura 93 Comportamiento de la evolución de las tabletas recubiertas en el paso no 18 de la etapa de recubrimiento de los 8 lotes.	219
Figura 94 Comportamiento de la evolución de la masa de las tabletas recubiertas del paso no 21 de la etapa de recubrimiento de los 8 lotes.	220
Figura 95 Comportamiento de la evolución del espesor de las tabletas recubiertas en el paso no 21 de la etapa de recubrimiento de los 8 lotes.	221

Figura 96 Comportamiento de la evolución del diámetro de las tabletas recubiertas del paso no 21 de la etapa de recubrimiento de los 8 lotes.	222
Figura 97 Comparación del rendimiento final de la producción en numero de tabletas de los 8 lotes.	223
Figura 98 Comparación del rendimiento final de la producción en kilogramos de los 8 lotes.	224

INDICE DE TABLAS

T A B L A S	PAG.
Tabla 1 Condiciones generales del producto A	57
Tabla 2 Formulaci3n general del producto A	64
Tabla 3 An3lisis de variables del producto A	67
Tabla 4 Equipo utilizado para preparaci3n del liquido de granulaci3n del producto A	68
Tabla 5 Equipo utilizado para el tamizado del producto A	68
Tabla 6 Equipo utilizado para el mezclado en seco del producto A	68
Tabla 7 Equipo utilizado para la granulaci3n del producto A	68
Tabla 8 Equipo utilizado para el secado del producto A	69
Tabla 9 Equipo utilizado para el tamizado del producto A	69
Tabla 10 Equipo utilizado para la lubricaci3n del producto A	69
Tabla 11 Equipo utilizado para la compactaci3n del producto A	69
Tabla 12 An3lisis de riesgo del proceso de fabricaci3n del producto A	70
Tabla 13 Fuentes de variaci3n Identificadas del producto A.	73
Tabla14 Respuestas analizadas para estas etapas.	74
Tabla 15 Factores en unidades reales.	75
Tabla 16 Factores en unidades codificadas.	77
Tabla 17 Respuestas de la etapa de granulaci3n y secado.	79
Tabla 18 Fuentes de variaci3n Identificadas.	80
Tabla 19 Respuestas analizadas para esta etapa.	81
Tabla 20 Respuestas de la etapa de compresi3n.	82
Tabla 20.1 Respuestas de la etapa de compresi3n.	82
Tabla 21 Valores obtenidos sobre el comportamiento de la evoluci3n de la temperatura del producto despu3s del granulado de los 5 lotes.	94
Tabla 22 Valores obtenidos sobre la temperatura del producto en el secado	96
Tabla 23 Valores obtenidos sobre el comportamiento de la evoluci3n de la temperatura del producto despu3s de la granulaci3n.	97
Tabla 24 Valores obtenidos sobre el comportamiento de la evoluci3n de la perdida al secado del granulado de los 5 lotes.	98
Tabla25 Valores obtenidos sobre el comportamiento de la evoluci3n de la densidad aparente del granulado.	100
Tabla26 Valores obtenidos sobre el comportamiento de la evoluci3n de la densidad compactada del granulado de los 5 lotes.	101
Tabla 27 Valores obtenidos sobre el comportamiento de la evoluci3n del volumen de compactaci3n de los 5 lotes.	102

Tabla28 Valores obtenidos sobre el comportamiento de la evolución del tamaño de partícula del granulado de los 5 lotes.	103
Tabla29 Tabla general de datos para análisis de tamaño de partícula del granulado.	104
Tabla29.1 Tabla general de datos para análisis de tamaño de partícula del granulado.	104
Tabla 30 Resultados del análisis de partícula del granulado.	105
Tabla 31 Valores obtenidos sobre el comportamiento de la evolución de la uniformidad de contenido del principio activo en las tabletas en los 5 lotes	109
Tabla 32 Valores obtenidos sobre el comportamiento de la evolución de la masa de las tabletas en los 5 lotes.	112
Tabla 33 Valores obtenidos sobre el comportamiento de la evolución de la dureza de las tabletas en los 5 lotes.	115
Tabla 34 Valores obtenidos sobre el comportamiento de la evolución de la disolución de las tabletas a los 30 minutos de los 5 lotes.	118
Tabla 35 Valores obtenidos de temperatura del granulado a diferentes velocidades de atomización.	120
Tabla 36 Valores obtenidos de temperatura del granulado a diferentes velocidades de atomización.	122
Tabla 37 Valores obtenidos de temperatura del producto a diferentes velocidades de atomización.	124
Tabla 38 Valores obtenidos del coeficiente de variación de la temperatura del producto a diferentes velocidades de atomización.	126
Tabla 39 Valores obtenidos de la temperatura final promedio del producto con diferentes presiones de aire de atomización.	128
Tabla 40 Valores obtenidos de la temperatura final promedio del producto con diferentes velocidades de atomización.	130
Tabla 41 Valores obtenidos sobre el comportamiento de la pérdida al secado del granulado con diferentes tipos de velocidad de atomización.	132
Tabla 42 Valores obtenidos sobre el comportamiento de la densidad compactada del granulado contra la temperatura final del producto.	134
Tabla 43 Valores obtenidos sobre el comportamiento de la masa promedio de las tabletas con diferentes tiempos de velocidad de atomización.	135
Tabla 44 Valores obtenidos sobre el comportamiento de la dureza de las tabletas contra el volumen de compactación.	136
Tabla 45 Valores obtenidos sobre el comportamiento de la dureza de las tabletas con diferentes velocidades de atomización.	137
Tabla 46 Formulación general del producto B	159

Tabla 47 Formulaci3n de soluci3n aglutinante del producto B	160
Tabla 48 Formulaci3n de soluci3n de recubrimiento del producto B	160
Tabla 49 Formulaci3n de polvo para el recubrimiento del producto B	160
Tabla 50 Formulaci3n de soluci3n selladora del recubrimiento del producto B	160
Tabla 51 Formulaci3n de polvo para el recubrimiento del producto B	161
Tabla 52 Formulaci3n soluci3n de gelatina para el recubrimiento del producto B	161
Tabla 53 Formulaci3n soluci3n engrosadora para el recubrimiento del producto B	161
Tabla 54 Formulaci3n soluci3n de recubrimiento del producto B	162
Tabla 55 Formulaci3n del jarabe para el recubrimiento del producto B	162
Tabla 56 Formulaci3n de la soluci3n para pulir en el recubrimiento del producto B	162
Tabla 57 An3lisis de las variables del producto B	166
Tabla 58 Equipo utilizado para la preparaci3n de la pasta aglutinante del producto B	168
Tabla 59 Equipo utilizado para el mezclado en seco del producto B	169
Tabla 60 Equipo utilizado para la granulaci3n del producto B	169
Tabla 61 Equipo utilizado para el secado del producto B	169
Tabla 62 Equipo utilizado para el tamizado del producto B	170
Tabla 63 Equipo utilizado para la lubricaci3n del producto B	170
Tabla 64 Equipo utilizado para la compresi3n del producto B	170
Tabla 65 Equipo utilizado para el grageado (convencional) del producto B	171
Tabla 66 Equipo utilizado para el grageado (capa ent3rica) del producto B	171
Tabla 67 Equipo utilizado para la impresi3n del producto B	171
Tabla 68 Equipo utilizado para el acondicionamiento del producto B	171
Tabla 69 Condiciones de operaci3n y riesgo del producto B	172
Tabla 70 Condiciones de operaci3n del producto B.	175
Tabla71 Respuestas analizadas para esta etapa.	175
Tabla 72 Factores estudiados.	176
Tabla 73 Factores estudiados codificados para la etapa de granulaci3n.	177
Tabla74 Respuestas de la etapa de granulaci3n.	178
Tabla 75 Respuestas.	179
Tabla 76 Condiciones de operaci3n.	179
Tabla 77 Respuestas analizadas para esta etapa.	180
Tabla 78 Respuestas de la etapa de compresi3n.	181
Tabla 79 Respuestas de la etapa de compresi3n.	181
Tabla 80 Condiciones de operaci3n.	182
Tabla 81 Respuestas analizadas para esta etapa.	182
Tabla82 Respuestas de la etapa de recubrimiento.	183
Tabla 83 Respuestas de la etapa de recubrimiento.	184

Tabla 84 Respuestas de la etapa de recubrimiento.	184
Tabla 85 Valores obtenidos en la granulación de los 8 lotes.	191
Tabla 86 Valores obtenidos en la granulación de los 8 lotes.	193
Tabla 87 Valores obtenidos en la granulación de los 8 lotes.	195
Tabla 88 Valores obtenidos en el secado de los 8 lotes.	197
Tabla 89 Valores obtenidos en el secado de los 8 lotes.	199
Tabla 90 Valores obtenidos en la compresión de los 8 lotes.	203
Tabla 91 Valores obtenidos en la compresión de los 8 lotes.	205
Tabla 92 Valores obtenidos en la compresión de los 8 lotes.	207
Tabla 93 Valores obtenidos en el recubrimiento de los 8 lotes.	210
Tabla 94 Valores obtenidos en el recubrimiento de los 8 lotes.	213
Tabla 95 Valores obtenidos en el recubrimiento de los 8 lotes.	215
Tabla 96 Valores obtenidos en el recubrimiento de los 8 lotes.	216
Tabla 97 Valores obtenidos en el recubrimiento de los 8 lotes.	217
Tabla 98 Valores obtenidos en el recubrimiento de los 8 lotes.	218
Tabla 99 Valores obtenidos en el recubrimiento de los 8 lotes:	219
Tabla 100 Valores obtenidos en el recubrimiento de los 8 lotes.	220
Tabla 101 Valores obtenidos en el recubrimiento de los 8 lotes.	221
Tabla 102 Valores obtenidos en el recubrimiento de los 8 lotes.	222
Tabla 103 Valores obtenidos en el recubrimiento de los 8 lotes.	223
Tabla 104 Valores obtenidos en el recubrimiento de los 8 lotes.	224

Introducción

A través de los años, la industria farmacéutica ha trabajado para asegurar la calidad e integridad de sus productos de manera reproducible, disminuyendo problemas y costos de fabricación; con lo cual en la industria se han observado cambios significativos en la forma de conseguir y asegurar la calidad de los productos farmacéuticos, así como también en la implementación del control total de la calidad, en la validación de procesos evolucionado además las normas internas y las buenas practicas de manufactura. Todas estas herramientas básicas para conocer a fondo los procesos de manufactura y tener control sobre ellos. El desafío de la industria farmacéutica de hoy en día es el de mejorar la calidad de los medicamentos, modernizando las prácticas de control de calidad de la misma manera en que se van reduciendo los costos de la calidad, éstos retos son muy difíciles para la industria, sin embargo, con los métodos modernos del control estadístico de la calidad, se proporciona una base para afrontar tales desafíos al igual que la validación que ha sido sin duda una de las aportaciones más importantes en las Buenas Prácticas de Manufactura, permitiendo poner a prueba un método, proceso u operación con el objetivo de determinar mediante una evidencia documentada, su confiabilidad.

El proceso de validación esta enfocado con mayor rigor a la Industria Farmacéutica, eso se debe a que existen Instituciones como la Secretaria de Salud (S.S.), Food and Drug Administration (F.D.A.), guías y regulaciones como

son las Buenas Practicas de Manufactura que así lo exigen desarrollando una metodología específica para un proceso en particular, ayudando a resolver problemas existentes de los departamentos de producción, desarrollo, garantía de calidad y costos de la calidad.

Una validación de formas farmacéuticas sólidas comienza con la evaluación de las materias primas, tomando en cuenta las propiedades físicas y químicas de los polvos que son importantes en la evaluación de la disponibilidad del medicamento, además que estas propiedades determinan la reproducibilidad subsecuente del proceso de manufactura. El siguiente paso es la validación de proveedores, instalaciones, personal, procedimientos de operación y control ya que todos estos aspectos provocan variaciones en el producto, siendo estas las fuentes problemáticas que enfrentan los supervisores de producción, desarrollo de formulación o de control de calidad. Por lo tanto, para que en una fabricación de productos farmacéuticos éstos se produzcan con los requerimientos preestablecidos, es preciso conocer los factores responsables de la variabilidad de la calidad del producto, la capacidad del equipo, así como conocer la estabilidad del principio activo, el de las demás materias primas y sus costos.

El control de los procesos de fabricación establece la estrategia de cómo se llevara a cabo la parte operativa de los procesos que realiza una empresa, en la que se define las actividades, operaciones así como los mecanismos de control para producir productos que satisfagan los requerimientos de calidad establecidos.

Un elemento del sistema de aseguramiento de la calidad es controlar las características que afectan la reproducibilidad de la calidad bajo condiciones controladas y definir los documentos que establezcan los requisitos a cumplir

durante los procesos de producción, instalación y servicio. También es necesario el uso del equipo y medio ambiente adecuado, el cumplimiento de los estándares, planes de calidad y/o procedimientos; así como el realizar el monitoreo y control de: las condiciones de operación del proceso, las características de desempeño del proceso y de las características del producto. Así mismo, se requiere la aprobación de los procesos y el equipo utilizado, las instalaciones de trabajo para realizar los procesos operativos, mediante documentos escritos.

También se requiere asegurar la continuidad, la capacidad y la habilidad del proceso, controlándolo a través de la evaluación periódica por parte de las personas que realizan la operación, con el fin de asegurar que se cumplen los requisitos establecidos y así los requisitos de la validación de los procesos.

Cada empresa deberá establecer sus propios sistemas de fabricación y control de cada operación en función a sus políticas y normas internas y externas que le conciernen.

Para realizar cambios a los procesos operativos, como son cambio de instalaciones, cambio de equipos se requiere definir un procedimiento para el control de cambios. En el análisis de este requisito, se tiene la oportunidad de replantear las características del proceso operativo en general, de manera que se implanten las mejoras que al revisar el proceso se van desarrollando. En esta etapa, es necesaria la participación del personal que es responsable directo de la operación para que se revise, defina y aporten los conceptos que ayuden a que sea más productiva; esto traerá consigo la capacidad del personal que a su vez se traduce en una oportunidad de mejorar y generar una estrategia y como resultado un plan de capacitación.

Debido al crecimiento de la Industria Farmacéutica, es indispensable que se empiece a tomar conciencia sobre la validación de sus procesos de fabricación para asegurar la calidad y competitividad de sus productos en el mercado; lo cual resulta de gran importancia para nuestro país.

Esta es una de las principales razones por las que en el presente trabajo se pretende proporcionar una guía práctica para validar procesos de forma retrospectiva y poder asegurar que los productos farmacéuticos producidos tengan el mismo nivel de calidad siempre.

El control estadístico de procesos va a ser una herramienta valiosa para poder conocer las características de calidad de un producto, junto con las variables que pueden ser controladas durante el proceso, por lo tanto, el objetivo de usar la estadística es en primer lugar, el poder organizar y resumir datos que tienen interés y, en segundo lugar el poder tomar decisiones, examinando solo una muestra tomada de tal población y con la ayuda de la computación hoy en día los análisis estadísticos son más rápidos y centran la atención en la interpretación de las pruebas.

Por lo cual, el objetivo de este trabajo es hacer un análisis histórico de dos procesos de fabricación de tabletas a fin de determinar si el proceso está optimizado y de identificar las variables de mayor influencia en el desempeño de los procesos de fabricación en cuestión y así facilitar la toma de decisiones sobre el mismo.

Este trabajo trata de la validación retrospectiva en el cual se trata de cubrir los aspectos más importantes para llevar a cabo una validación de este tipo. El objetivo principal del trabajo es de poder dar una orientación de cómo realizar una

validación retrospectiva para procesos de fabricación de formas farmacéuticas sólidas.

Este trabajo esta destinado a ser un material de apoyo tanto para aquellos estudiantes que tomarán el paquete terminal de control de calidad de la carrera de Q.F.B. en la FES Cuautitlán como para los profesores que imparten este paquete, también podría ser material de apoyo para otras materias como Tecnología Farmacéutica I y II, entre otras ya que se encuentran los pasos que se siguen durante la fabricación de tabletas y grageado. Este material también podría ser utilizado en forma extensa en programas de capacitación y adiestramiento del personal de la industria farmacéutica.

El presente trabajo esta dividido en dos partes; la primer parte es un marco teórico que para su creación se realizo una recopilación de la información bibliográfica sobre el tema, posteriormente se organizó y depuro a fin de tomar en cuenta solo lo indispensable del tema, toda esta información se dividió en 4 capítulos los cuales contienen:

Capitulo 1 es una introducción a la Calidad en el ambiente moderno de la industria, en este capitulo se habla de que la calidad se ha convertido en una estrategia importante para las industrias y que con programas de aseguramiento de calidad exitosas pueden acrecentar su productividad, mejorar su penetración en el mercado y alcanzar una mayor rentabilidad, así como una fuerte ventaja en la competitividad.

En el capitulo 2 se hace una recopilación de los antecedentes registrados en la historia de la industria farmacéutica para que naciera el termino VALIDACION, así mismo se mencionan algunas de las bases que la regulan, por

ultimo se registraron los términos y definiciones que más se utilizan en la validación.

El capítulo 3 se aborda el tema de validación en el cual se tocan algunos aspectos más importantes de este tema, como son: Requisitos para la validación, recomendaciones, protocolo, documentación necesaria, los beneficios que se obtienen al validar, tipos de validación. En este caso se pone mas énfasis en la validación retrospectiva siendo este el tema de importancia para nuestro trabajo.

En el capítulo 4 se ha tratado de resumir una pequeña explicación de cada una de las herramientas estadísticas utilizadas en este trabajo.

La segunda parte del trabajo esta comprendida por los dos casos en estudio que son: Tabletas con tres formulaciones (0.1mg, 0.2mg y 0.3mg) identificada como producto A y el segundo son comprimidos recubiertos de 5 mg identificado como producto B. Estos casos están divididos ha su vez en:

- Documentación con la que se contó para el historial del proceso.
- Tablas en las que se muestran las variables consideradas para el análisis, así mismo se muestran los datos con los que se realizo el análisis.
- Análisis de datos en los que se muestran Cartas de Control, capacidad de proceso, Comparación de medias y regresión múltiple.
- Resumen de análisis
- Conclusiones.

OBJETIVOS

GENERAL

PROPONER UNA GUÍA PARA EVALUAR LOS CAMBIOS EN LAS CONDICIONES DE OPERACIÓN EN PROCESOS DE FABRICACIÓN DE TABLETAS OBTENIDAS POR VÍA HÚMEDAD. APLICANDO TECNICAS DE CONTROL ESTADÍSTICO DE PROCESOS CON EL FIN DE PROPONER CASOS DE ESTUDIO PARA MEJORAR LA ENSEÑANZA DEL CONTROL DE CALIDAD A LOS ESTUDIANTES DE LA CARRERA DE Q.F.B.

PARTICULARES.

- DETERMINAR LA ROBUSTEZ DE UN PROCESO ELABORANDO CARTAS DE CONTROL DE CADA UNA DE LAS CARACTERÍSTICAS A EVALUAR Y DE LOS FACTORES CONTROLADOS Y NO CONTROLADOS DE DICHO PROCESO.
- IDENTIFICAR LAS ETAPAS CRITICAS DEL PROCESO MEDIANTE UN DIAGRAMA DE FLUJO DEL PROCESO Y TABLAS INDICANDO LAS CONDICIONES DE OPERACIÓN Y LAS PRUEBAS DE EVALUACIÓN QUE SE REALIZAN EN CADA UNA DE LAS ETAPAS DE DICHO PROCESO.

- IDENTIFICAR LAS FUENTES DE VARIACIÓN DEL PROCESO ELABORANDO DIAGRAMAS DE DISPERSIÓN DE CADA UNA DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO Y PROCESO CORRELACIONADOLAS CON LAS CONDICIONES VARIABLES DE OPERACIÓN DEL PROCESO.
- APLICAR EL ANÁLISIS MULTIVARIADO DE COMPONENTES PRINCIPALES PARA IDENTIFICAR LAS VARIABLES CON MAYOR INFLUENCIA EN LA CALIDAD DEL PROCESO.
- ELABORAR LOS DIAGRAMAS DE DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIAS Y CALCULAR LOS ÍNDICES DE CAPACIDAD DE PROCESO (C_p) Y CAPACIDAD DE PROCESO BILATERAL (C_{pk}) PARA CADA UNA DE LAS CARACTERÍSTICAS DE CALIDAD DEL PRODUCTO CON EL FIN DE DETERMINAR SI LAS CONDICIONES DEL ENTORNO A LA FABRICACIÓN RESPONDEN A LAS EXIGENCIAS ESTABLECIDAS DEL PROCESO.
- DETERMINAR LA CONFORMIDAD DE LOS PRODUCTOS ANALIZAR CON RESPECTO A LAS ESPECIFICACIONES PREESTABLECIDAS.

HIPOTESIS

SI AL APLICAR LAS HERRAMIENTAS DEL CONTROL ESTADÍSTICO DE PROCESOS ENTONCES, SE PODRAN IDENTIFICAR LAS VARIABLES CRITICAS DEL PROCESO, SE DETERMINARA LA ROBUSTEZ DEL MISMO Y CONFORMIDAD DE LAS CARACTERISTICAS DE DESEMPEÑO DEL PROCESO Y DEL PRODUCTO A EVALUAR.

Marco Teorico

Capitulo I

1.0 Calidad

La industria farmacéutica ha trabajado para asegurar la calidad e integridad de sus productos, de manera reproducible, disminuyendo problemas y costos de fabricación; con lo cual en la industria se han observado cambios significativos en la forma de conseguir y asegurar la calidad de los productos farmacéuticos, por lo que se habla de Control Total de la Calidad, Validación de Procesos y Normas Internas sobre Buenas Prácticas de Manufactura, que son sin lugar a duda una herramienta útil para conocer a fondo nuestro proceso y los factores que afectan su calidad.

Así que hoy en día, se tiene el desafío de mejorar la calidad de los medicamentos, modernizando las prácticas de control de calidad y así simultáneamente se reducirían en forma sustancial los costos de la calidad. Estos retos son muy difíciles, sin embargo, los métodos modernos del control estadístico de la calidad, proporcionan una base para afrontar tales desafíos; pero para poder utilizar estos métodos es necesario tener el conocimiento de cierta terminología para su mejor entendimiento.

La calidad puede tener múltiples significados de los cuales estos que se exponen a continuación son los más importantes para la industria farmacéutica:

- Conjunto de características de un producto que satisfacen las necesidades de los clientes haciendo satisfactorio el producto.
- Consiste en no tener deficientes.
- La totalidad de características de un producto o servicios que conducen con su aptitud a satisfacer necesidades expresas o implícitas (Norma A3-1987).
- De un producto es el conjunto de propiedades que determinan su aptitud para satisfacer las necesidades para las que fue fabricado. (Enciclopedia soviética).

- La totalidad de características de un producto o servicio que con su aptitud, permiten satisfacer una necesidad dada. (Organización Europea para el control de calidad 1981).

Definiéndose entonces la calidad para un producto farmacéutico como:

Conjunto de propiedades o factores que contribuyen con las características del medicamento para que este tenga la potencia, pureza, seguridad y eficacia necesaria para satisfacer las necesidades para las que fue fabricado.

Existen dos aspectos generales de la calidad:

La calidad de diseño y la calidad de conformidad.

Calidad de diseño: Son las características teóricas deseadas del producto, es el nivel de excelencia que se quiere alcanzar expresado por las normas de un producto. Para alcanzar la calidad de diseño se necesitan decisiones conscientes durante la etapa del diseño del producto o del proceso, a fin de asegurar el cumplimiento satisfactorio de ciertos requisitos funcionales (Montgomery 1991: 1).

En los medicamentos, esta calidad está definida por las características físicas, organolépticas, presentación, tamaño y por sus propiedades físicas, químicas y biológicas, teniendo en cuenta la forma farmacéutica.

La calidad de conformidad se define como el grado de excelencia alcanzado por el producto ante las especificaciones y tolerancias requeridas por el diseño. Influyendo en esta muchos factores en los que se pueden mencionar el proceso de manufactura, el adiestramiento y la superación de los trabajadores, el tipo del sistema de aseguramiento de calidad utilizado, hasta el punto en que se aplican estos procedimientos de aseguramiento de calidad y la motivación de los trabajadores para alcanzar el nivel de calidad (Montgomery 1991:1).

Para mejorar la calidad de conformación se cambian ciertos aspectos del sistema de aseguramiento de calidad, así como el uso de métodos estadísticos de control del proceso, cambio del tipo de procedimientos de inspección, etc. Además, la mayoría de las veces se alcanza una mejor calidad de conformidad con el abatimiento de los costos totales, lo que lleva a una reducción en desperdicios, retrabajo y fracción de producto y servicios disconformes.

Se dice que todo producto (es toda salida de un proceso) posee una cantidad de elementos que describen conjuntamente su aptitud para su uso. Los parámetros que denominan las características de calidad de un producto pueden ser: Sensoriales, Físicos, Dependientes del tiempo. (Juran 1980:2.2).

La función de calidad es una serie de actividades con las que se logra la conveniencia para el uso no importando en donde se realice tal actividad (Champan 1993: 588). Se pretende que la función de la calidad abarque a toda la empresa surgiendo del hecho de que la calidad del producto es el resultado del trabajo de todos los departamentos (Juran 1980:2.5).

Como se ha visto la calidad se ha convertido en un factor básico de la decisión del consumidor para los productos y servicios, por consiguiente, la calidad es un factor clave que lleva al éxito en los negocios, al crecimiento, y a una mejor posición competitiva (Montgomery 1991: 2). Por lo que si se realiza un programa efectivo del aseguramiento de calidad se puede incrementar la productividad y reducir costos, por lo tanto, se debe entender como aseguramiento de la calidad a la actividad que provee la evidencia necesaria para establecer confianza que la función de la calidad se desempeña adecuadamente.

Toda industria tiene una función formal del aseguramiento de la calidad de sus productos. Específicamente, esta función de aseguramiento equivale a un almacén tecnológico que contiene las capacidades y los recursos necesarios para generar productos de una calidad aceptable en el mercado (Montgomery 1991:13).

1.1 Control de la calidad.

Se define la palabra control en la terminología industrial como: Un proceso para delegar responsabilidad y autoridad para la actividad administrativa mientras se tienen los medios para asegurar resultados satisfactorios (Feigenbaum 1993: 10). Teniendo en claro que significa Control y calidad se puede definir el control de calidad:

"Es el proceso regulatorio por el que se mantienen el desempeño actual de la calidad, comparándolo con estándares y actuando en caso de que hubiese diferencia" (Champan 1993: 588).

Este proceso es utilizado por el personal operativo como ayuda para alcanzar los objetivos del producto y del proceso basándose en la retroinformación de las siguientes etapas:

- Evaluar los resultados operativos reales.
- Comparar los resultados operativos reales con los objetivos.
- Actuar en función de la diferencia (Juran 1980:2.6).

El propósito del control de la calidad es proporcionar un producto o servicio en el cual su calidad haya sido diseñada, producida y conservada, a un costo económico adecuado y que satisfaga al consumidor (Becerril 1997: 8).

Por lo cual se han perfeccionado los sistemas de control de calidad, denominándosele control total de la calidad; este es un sistema efectivo que conjunta los esfuerzos de varios grupos, los de desarrollo, mantenimiento y superación de la calidad, con el fin de que la mercadotecnia, ingeniería, fabricación y servicio sean satisfactorios para poder entregar al consumidor un producto de bajo costo y de calidad. (Becerril 1997: 8).

Esto no quiere decir que esta organización diseñe, fabrique, distribuya o de servicio al producto. Lo que significa que la responsabilidad por la calidad se extiende a través de toda la organización definiéndose directamente en siete áreas básicas o lo que podría considerar como las siete eMes.

1. Mercados (Markets)
2. Dinero (Money)
3. Administración (Management)
4. Hombres (Men)
5. Materiales (Materials)
6. Maquinas y Métodos (Machines and Methods)
7. Misceláneos (Miscellaneous).

Siendo el impacto en la empresa del control total de la calidad implica la implementación administrativa y técnica de las actividades de calidad orientadas hacia el cliente como responsabilidad primordial de la gerencia general y de las operaciones principales de mercadotecnia, ingeniería, producción, relaciones industriales, finanzas y servicios, así como la función de control de

calidad en sí. (Feigenbaum 1993:13). Y si se tiene o se implementa un sistema de calidad se tendrá una estructura funcional de trabajo aceptable en toda la planta, documentada mediante procedimientos integrados técnicos y administrativos eficaces para guiar las acciones coordinadas de personas, máquinas e información de la compañía y la planta en las mejoras y más prácticas formas para asegurar la satisfacción del cliente con la calidad y costos económicos de calidad (Feigenbaum 1993:15).

Lo que hace evidente el reto doble de calidad:

- Mejoras considerables en la calidad de los productos, en las prácticas de calidad y, al mismo tiempo,
- Reducir los costos totales para mantener la calidad (Feigenbaum 1993: 27).

En la industria el control de la calidad tiene ciertas tareas que se ven involucradas en la producción y procesos de servicios, los cuales se pueden clasificar en:

- 1) Control de nuevo diseño: El cual comprende el establecer y especificar la calidad deseable en costo, calidad de desempeño, calidad de seguridad y de contabilidad del producto para satisfacer al cliente, incluyendo la eliminación o localización de causas de deficiencia, antes de iniciar la producción.
- 2) Control de Materiales adquiridos: Esto implica la recepción, almacenamiento de materiales que cumplan con los requisitos específicos, estableciendo tres fases para este control:
 - a) Establecimiento de encuestas, responsabilidad y vigilancia dirigidas hacia el proveedor.
 - b) Llevar el control sobre el material recibido.
 - c) Llevar el control de los materiales o productos maquilados por otras empresas.
- 3) Control de producto este se lleva a cabo en el lugar de elaboración y continua en el área de servicio, de modo que si existen discrepancias puedan ser corregidos evitándose la elaboración de productos defectuosos. Existiendo tres etapas en este control:
 - a) Control del maquilado.
 - b) Control de ensambles y de empaques de lotes.
 - c) Control del servicio del producto.

Estudios especiales de proceso se refieren a las investigaciones y pruebas que se realizan para localizar las causas por las que el producto no cumple con las especificaciones; así mismo se determina la posibilidad de mejora (acciones correctivas) (Feigenbaum 1993:69-76).

En las buenas Prácticas de Fabricación y Control de Calidad de los medicamentos se tienen normas de atención general que se pueden adaptar a las necesidades de los fabricantes.

El concepto que se maneja en las buenas practicas de fabricación es referente a la capacidad de producción, su control y análisis en el interior de la empresa, así que la calidad de los medicamentos y de los cosméticos se basa en dos factores principales:

- La fabricación de los medicamentos sobre la base de las practicas generales recomendadas.
- Controles realizados desde el principio hasta el fin del ciclo de fabricación.

El fabricante debe asumir la responsabilidad de la calidad de los medicamentos que produce, pues es el único que puede evitar errores y accidentes, ejerciendo la adecuada atención a sus procedimientos de fabricación y control.

Los fundamentos de la calidad a que se hacen referencia las normas recomendadas son:

1. Tener personal experto para supervisar la fabricación (debe tener conocimientos científicos y experiencia práctica).
2. Instalaciones adecuadas para fabricar, preparar, empaquetar, rotular y comprobar los medicamentos.
3. Equipo de fabricación adecuado al uso que se destina.
4. Establecer normas de limpieza para evitar residuos, presencia de insectos y roedores, contaminaciones, etc.
5. Tener inventariadas las materias prima para saber su origen, fecha de recepción, fecha de análisis, fecha de salida del departamento de control de calidad y el empleo que se le dará.
6. Tener qué operaciones de fabricación se realizaran y bajo qué condiciones, así como determinar qué factores afectan la fabricación, es decir tener en cuenta si el personal esta capacitado para utilizar el equipo revisar que los equipos contengan el nombre, clave y lote del medicamento que

se va a fabricar, ver si las instrucciones y procedimientos se tienen escritos, así mismo, los registros de fabricación para cada lote.

7. Evitar errores de etiquetado y empaquetado.
8. Tener un departamento autónomo en el cual se centralice todo un sistema de calidad.
9. Tener un registro de distribución de lotes al mercado para tener la facilidad de quitarlos del mercado, si fuese necesario.

Todo proceso de fabricación debe ser planteado y ordenados en forma tal, que se reduzcan al mínimo las demoras inesperadas, es decir, el objetivo que se debe tener con el control total de la calidad es que durante la fabricación, se pueda detectar y disminuir las variaciones que existan de la misma manera poder corregir las variaciones y evitar la producción de unidades con defectos.

En el sentido más amplio, el control de fabricación es una función encaminada a garantizar que aquello que se requiere sea hecho en las cantidades necesarias y de acuerdo con una escala de tiempo. Y esto debe ser conjuntado con la industria moderna ya que se hace uso de máquinas automáticas que realizan fases de fabricación como son la dosificación, etiquetado, empaquetado, lavado, etc., lo que hace que la fabricación sea más fácil y rápida pero sólo si se mantiene un control eficaz durante la fabricación. De otro modo si no se tiene la eficacia en el control de la calidad durante la fabricación se perdería la ventaja que se tiene al tener una maquinaria automatizada.

También se debe tener en cuenta que durante la fabricación se toman características del producto como referencia para saber si se tiene bajo control. En los medicamentos se basa en las propiedades físico-químicas y biológicas de las materias primas obteniéndose resultados que decidirán la aceptación o rechazo de lotes fabricados.

La diversidad de productos exige medidas de las características de calidad específicas propias de cada producto. El dominio o control de la calidad durante la fabricación comprende igualmente al cumplimiento de las instrucciones del proceso de fabricación, así como de las características mínimas que deben cumplir los productos fabricados. Así que solamente aumentando la calidad de la producción de los medicamentos, podemos satisfacer las necesidades y garantizar el efecto terapéutico de dichos medicamentos. Esto implica que los procesos de fabricación deben ser estables y capaces de funcionar de manera que todos los medicamentos cumplan con las

especificaciones establecidas, para lograr esto se hace uso de los métodos estadísticos aplicados al control de la calidad (Becerril 1997: 11-15).

1.2 Mejora continua de la calidad.

Como ya se mencionó, la satisfacción del cliente, ya sea interno o externo, constituye uno de los objetivos más importante de la calidad, y la mejora continua es la herramienta más eficiente para alcanzar ésta satisfacción. Entendiéndose por mejora continua, al proceso que persigue sistemáticamente mejorar en todas las áreas de la empresa, mediante avances graduales y continuos.

La mejora continua involucra el concepto de que todo puede ser cambiado, reconociendo que cada problema, es una oportunidad para mejorar y que es a través del esfuerzo continuo, como todos deben contribuir a lograr las metas de la empresa. Teniendo como beneficios la satisfacción continua del cliente, la mejora de la calidad en todos los niveles y áreas de la empresa, reducción de costos, aseguramiento del margen de competitividad, etc.

En un modelo de mejora continua, en donde las variables (mano de obra, equipo, materiales, métodos y medio ambiente) que entran al proceso, pasan por un círculo de mejora continua o círculo de Deming (Carter 1980: 85-100), el cual propone planear, una acción una vez que se ha identificado el problema, después se lleva a cabo y se verifica la efectividad de la misma y, por ultimo, implementar la acción adecuada, para identificar nuevamente otro problema e iniciar el ciclo nuevamente. Para lograr este proceso se requiere tomar en cuenta la "voz del cliente", que identifica los cambios necesarios en el producto, así como la "voz del proceso", que identifica las necesidades de cambio, mejora o corrección del proceso, utilizando generalmente métodos estadísticos para detectar éstas necesidades. El ciclo antes mencionado promueve la búsqueda y análisis continuo del proceso, identificando las oportunidades para mejorar y para implementar la mejora continua se ha desarrollado una metodología que conduce éste proceso administrativo.

La mejora continua se ha dividido en diferentes etapas para poder ser mejor comprendido, así como también para poder llevarse acabo de manera correcta. Las etapas son:

- *Identificar* la oportunidad del cambio a través del reconocimiento de problemas, mediante investigaciones del mercado, información sobre el comportamiento del proceso, despliegue de la función de calidad.

- *Definir* el alcance del problema y establecer las fronteras para conocer la viabilidad del mismo, ayudado por herramientas como diagramas de flujo, diagramas de causa-efecto.

- *Analizar* el proceso o sistema actual. El proceso existente debe ser registrado para establecer posteriormente los cambios. La información de apoyo para ésta etapa son los diagramas de flujo, diagramas de causa-efecto o control estadístico (Carmona 1993:29-44).

- *Cambios* de imaginación para mejorar. Generar creatividad de nuevos conceptos en el proceso, componentes, secuencias, etc. Buscar la perspectiva del problema y no encasillarse en una sola frase. Las dinámicas de grupo constituyen una herramienta muy útil en esta etapa.

- *Pilotear* el nuevo proceso y verificar la efectividad. Una vez que se han identificado los cambios es necesario comparar anticipadamente el comportamiento del proceso, para determinar previamente las posibles modificaciones a las acciones propuestas. El diagrama de Pareto es una herramienta muy utilizada para evaluar este punto, ya que ayuda a desglosar la información obtenida para un análisis profundo.

- *Implementar* los cambios. Se realiza una vez que la implementación de los cambios ha sido piloteada, verificando la efectividad, entonces, debe evaluarse el impacto de un cambio sobre la gente que constituye la fuerza empresarial. Aquí es necesario establecer los documentos que apoyen el cambio para que todo el personal involucrado tenga el conocimiento del mismo.

- *Continuar* para mejorar. En esta etapa debe establecerse un proceso de dirección para revisar y mejorar continuamente.

Por último, el uso efectivo de las herramientas estadísticas (diagrama de Pareto, gráficos de control, diagramas de Ishikawa, etc.) y administrativas (diagramas de afinidad, diagramas de relación, etc.) son determinantes en el buen resultado de los esfuerzos dirigidos hacia la mejora continua, por que son los mecanismos que ordenan y guían el pensamiento de los participantes, hacia la mejor utilización de sus energías y recursos para alcanzar resultados óptimos. (Carmona 1993:29-44).

Capítulo II

2.0 Antecedentes y Bases regulatorias.

Los antecedentes de un proceso de validación, se remontan a 1906, año en que el gobierno norteamericano, al confirmar suposiciones de adulteración en el envasado de carnes, crea la Food and Drug Administration (FDA) cuyo objetivo principal será el control de medicamentos y alimentos, para prevenir adulteración. (Champan; 1984:22-28)

Posteriormente un libro llamado "The Jungle" de Upton Sinclair describía que las condiciones de empaque en la industria de alimentos en Chicago las cuales eran malas, esto trajo en consecuencia la reducción del consumo de alimentos al 50%.

Preocupado por estos eventos el Presidente Roosevelt pide al congreso que se realice la primera acta de Alimentos y Medicamentos, en la cual se comunicó un claro mensaje: PREVENIR LA ADULTERACIÓN.

Las intoxicaciones mortales por ingestión de un elixir de sulfanilamida con dietilenglicol como excipiente, hizo que el congreso respondiera con la creación del acta de alimentos, medicamentos y cosméticos, en el año de 1938 exigiendo en esta LA SEGURIDAD DEL MEDICAMENTO.

Las regulaciones de la FDA durante años fueron referentes al control de los medicamentos, consistiendo únicamente a la toma y análisis de muestras para control, al final del proceso de fabricación con las especificaciones analíticas establecidas, no investigando así los factores que pudieran influir en la calidad de los medicamentos. Durante ese tiempo las inspecciones en las plantas de elaboración eran muy escasas y la documentación de los procesos incompleta. (Cemeli 1985:220-226)

En 1962 con la tragedia que sufrieron algunas personas con los efectos secundarios de la talidomida y las intoxicaciones originadas por contaminación cruzada durante el proceso de fabricación y acondicionamiento de penicilina y dietilbestrol hizo que el Congreso Americano aprobara las encomiendas Kefauver Harris al acta Drug and Cosmetic de la FDA y se promovieran las bases de las "Good Manufacturing Practices" (Buenas Practicas de Manufactura GMP's) que permiten establecer el rechazo de medicamentos si las condiciones de elaboración no son las mínimas aceptables, indicando así que el producto debe ser EFICAZ. (Cemeli 1985:220-226)

En 1967 a la Organización Mundial de la Salud (OMS) se le solicita el establecimiento de normas de fabricación y de control de calidad correctas que garanticen la seguridad del medicamento elaborando y recomendando la aplicación de dichas normas a todos los estados miembros de la organización. (Cemeli 1985:220-226)

En los Estados Unidos en los años 70's se da origen a la validación desde el punto de vista regulatorio, pues en estos años se deseaba verificar en forma documentada, la confiabilidad de las técnicas analíticas por lo que no bastaba demostrar la seguridad del lote por el análisis representativo de la muestra final, si no que había que asegurar la calidad durante todo el proceso. En 1971 se establece que las normas recomendadas de fabricación y control de calidad deberían aceptarse como obligatorias.

En 1976 la FDA propuso la revisión de las GMP's, dando a conocer que los reglamentos eran muy difíciles de implementar y a las proposiciones que llegaron como acuerdo fueron Buenas Practicas de Manufactura (GMP's) para medicamentos y nuevos procesos, Good Laboratories Practices (Buenas Practicas de Laboratorio GLP's), las cuales cubren las practicas de estudios preclínicos. Reafirmandose que los nuevos reglamentos deben ser reales en vez de interpretativos, para facilitar así su implementación. Declarándose en 1979 que el desacato a estas leyes podría representar un acto criminal perseguible; estos y otros mensajes condujeron a un nuevo concepto: VALIDACIÓN. (Champan 1983:51-57, Champan 1984:22-36, Roman 1987:17-23).

Aplicándose este concepto por primera vez en los procesos de esterilización. Y dado el interés de las industrias por el tema, la FDA decide establecer directrices de tipo informativo para orientar a cerca de la validación de procesos desde un punto de vista general. Y a partir de 1983 los procesos no asépticos empiezan a ser validados al igual que los sistemas relacionados a computadoras. Como puede apreciarse hoy en día la validación forma parte esencial de la industria farmacéutica.

En 1984 la FDA tiene una audiencia pública para discutir un segundo proyecto el tener un léxico estándar de los términos esenciales para la comunicación efectiva en el proceso de validación. A partir de 1985, dicha administración considera que todo proceso que no esté validado

está fuera de control; circunstancias similares se han venido presentando en países de la Comunidad Europea, aun que basada principalmente por lo establecido por la FDA.

En 1987 se publica la versión final de una guía de validación de procesos para la industria farmacéutica. Este documento contiene comentarios de profesionales, académicos e industriales generados después de las publicaciones previas. (Berry 1988:377-389).

En 1990 en México, la Dirección General de Control de Insumos para la Salud de la Secretaría Salud por medio del Comité de Elaboración de Guías Oficiales de Validación, emite una nueva técnica la cual describe los principios generales para la validación de los procesos involucrados en la fabricación de medicamentos, productos biológicos y equipos médicos. Su actualización debe ser permanente y estará constituida por: Nuevas técnicas, Módulos específicos para los denominados sistemas críticos, así como para los distintos tipos de producción farmacéutica. (G.G.V 1989: 929-958).

2.1 Bases regulatorias para una validación.

La validación de procesos es requerida por las regulaciones generales de las Buenas Practicas de Manufactura de la FDA para productos farmacéuticos determinados.

Las regulaciones de la FDA referentes a las Buenas Practicas de Manufactura para productos farmacéuticos, incluyen las siguientes secciones:

Sección 211.63. Menciona *"el equipo... debe ser de diseño, tamaño y localización adecuados para facilitar las operaciones en las cuales va a ser utilizado y para facilitar su mantenimiento y limpieza"*.

Sección 211.100(A). Frecuentemente es mencionado por la FDA como un requisito para la validación de procesos que: *"deben existir procedimientos escritos para procesos de producción y control diseñados para asegurar que los productos farmacéuticos poseen la identidad, potencia, calidad y pureza indicada o que representen poseer"*.

En la misma sección se describen controles en el proceso indicando que *"... deben establecerse procedimientos de control para vigilar la producción total y para validar el funcionamiento de aquellos procesos que pueden ser responsables de variaciones en el proceso farmacéutico"*.

Sección 211.400. se menciona que *"procedimientos de control y producción deberán incluir todas las precauciones razonables... para asegurar que los productos tienen la seguridad, identidad, potencia y calidad y pureza que se supone poseen"*. (Cátala 1990:17-23, G.G.P.V.C.D.B.C.D.R.H. 1987 24-87).

En la edición 1983 de las Guías de las Buenas Practicas de Manufactura farmacéuticas de la Gran Bretaña se especifica que se deben incluir los siguientes requerimientos para la validación:

Sección 5.9. *"Cuando se adopta cualquier fórmula maestra o método nuevo, se debe demostrar que es adecuado para la producción rutinaria y que el proceso definido, usando los materiales y equipo especificados, producirá consistentemente un producto con la calidad requerida"*.

Sección 5.10. *"Cambios significativos en procesos, equipo, materiales deben estar acompañados de pasos de validación adicionales para asegurar que las condiciones continúan produciendo consistentemente un producto de la calidad requerida"*.

Sección 5.11. *"De cuando en cuando los procesos y procedimientos deben ser críticamente evaluados para asegurar que siguen siendo capaces de obtener los resultados previstos"*.

Sección 5.12. *"Los estudios de validación deben ser conducidos de acuerdo a procedimientos previamente definidos y los resultados deben ser registrados. El alcance y grado de trabajo implicados dependerá de la naturaleza y complejidad del producto y los procesos"*.

Regulaciones y guías similares son empleadas por muchos países conteniendo esencialmente la misma información y los mismos conceptos. (Cátala 1990:17-23).

En México la ley general de salud menciona que ***"La secretaría ejercerá el control sanitario a través del sistema de validación de procesos mediante la calificación de Buenas Prácticas de Manufactura"***. Por lo cual la Secretaria de Salud establece las especificaciones microbiológicas, toxicológicas o de riesgo para la salud, así como las técnicas sanitarias de producción para asegurar dichas especificaciones y los métodos de muestreo, prueba y análisis correspondiente, de acuerdo con la naturaleza del Insumo. De la misma manera hace que los fabricantes asuman la responsabilidad.

"Las buenas practicas de fabricación para establecimientos de la Industria Química Farmacéutica" (NOM-059-SSA1-1991) que tiene como objetivo: el establecer los requisitos mínimos necesarios para el proceso de los medicamentos y los productos biológicos comercializados en el país, proporcionando medicamentos de calidad al consumidor. Son otras de las guías que utiliza nuestro país para mantener bajo control a las industrias farmacéuticas.

Como se ha podido constatar el concepto de validación ha sido sin duda una de las aportaciones más importantes en la FDA dentro de las Buenas Practicas de Manufactura (GMP's) que implica poner a prueba un método, proceso u operación con el objetivo de determinar, mediante una evidencia documentada la confiabilidad del producto fabricado. Así que esta guía tiene como objeto el difundir y adaptar los conceptos de validación para un proceso de fabricación de formas farmacéuticas sólidas.

2.2 Términos y Definiciones.

Como se ha leído anteriormente hablar de validación es hablar de calidad de los medicamentos y este termino se ha convertido en un factor básico en la decisión del consumidor tanto en los productos como en los servicios, por consiguiente, la calidad es un factor clave que lleva al éxito a los negocios, al crecimiento, y a una mejor posición competitiva. Por lo cual, la industria farmacéutica ha realizado algunos programas para asegurar la calidad de los medicamentos de la misma manera que incrementan su productividad y reducen sus costos y de estos programas de aseguramiento se obtienen evidencias necesarias para asegurar que los productos que se ponen al consumo del publico tienen las características y requisitos establecidos por las autoridades. (Mongomery, 1991:2-13).

Así que día con día se debe mejorar la calidad de los medicamentos, modernizando las prácticas de control de calidad para lo cual primero se debe tener conocimiento de los métodos, herramientas y conceptos que estén relacionados para poder mejorar la calidad. A continuación se darán algunos conceptos relacionados con la calidad y su importancia dentro de la industria.

Aseguramiento de calidad: Conjunto de actividades planeadas y sistemáticas que lleva a cabo una empresa, con el objeto de brindar la confianza de que un producto o servicio cumple con los requisitos de calidad especificados.

Buenas Prácticas de Fabricación: Conjunto de lineamientos y actividades relacionadas entre sí destinadas a garantizar que los productos farmacéuticos elaborados tengan y mantengan la identidad, pureza, concentración, potencia e inocuidad requeridas para su uso.

Calibración: Conjunto de operaciones que determinan, bajo condiciones especificadas, la relación entre los valores indicados por un instrumento o sistema de medición, o los valores representados por una medición material y los valores conocidos correspondientes a un patrón de referencia.

Calidad es una palabra que puede tener múltiples significados pues este termino esta relacionado a todo producto o servicio que realice una empresa para satisfacer las necesidades del consumidor algunos de los significados de este termino son:

- Conjunto de características de un producto que satisfacen las necesidades de los clientes haciendo satisfactorio el producto.
- Consiste en no tener deficientes.
- La totalidad de características de un producto o servicios que conducen con su aptitud a satisfacer necesidades expresas o implícitas (Norma A3-1987).
- De un producto es el conjunto de propiedades que determinan su aptitud para satisfacer las necesidades para las que fue fabricado. (Enciclopedia soviética).
- La totalidad de características de un producto o servicio que con su aptitud, permiten satisfacer una necesidad dada. (Organización Europea para el control de calidad 1981).

Calidad de Conformidad: Es el grado de excelencia que alcanza el producto ante las especificaciones y tolerancias requeridas por el diseño, influyendo también el proceso de manufactura, el adiestramiento, la superación de los trabajadores, el tipo del sistema de aseguramiento de calidad, entre otras cosas (Montgomery, 1991:1).

Calificación: Demostración documentado de que un equipo y/o sistema opera consistentemente dentro de los límites preestablecidos (Bradley, 1993:108).

Contaminación. Presencia de entidades físicas, químicas o biológicas indeseables.

Control total de la Calidad: Es una función dentro de la empresa, cuyo objetivo es que el producto se diseñe, fabrique empaque, acondicione y distribuya en las mejores condiciones y empleando los mejores insumos para obtener mejor calidad a través de todo el proceso.

Costos de la calidad: son todos aquellos costos necesarios y evitables, para lograr que las cosas se hagan correctamente, esto incluye el costo de corregir lo que se hizo mal. Son los costos precisos para lograr y mantener un nivel óptimo de calidad. (Juran; 1980:3-7, Ishikawa; 1985:37-39,44-45).

El costo de la calidad incluye todos los costos que proporciona el producto o servicios libres de fallas. Esto incluye:

- **Los costos de prevención:** Son los costos de toda acción destinada asegurar que las cosas no van a fallar (Crosby; 1991:18, 99-104, Juran; 1980:3-7, Ishikawa; 1985:37-39,44-45).
- **Los costos de evaluación:** Son los costos que se realizan al averiguar si las cosas están mal, si es así tomar las medidas necesarias para prevenir o corregir.
- **Los costos de fallas:** Son los costos incurridos cuando un cliente está o estará insatisfecho: la Compañía pagará el precio de una reputación dañada, el trabajo repetido, generación de desperdicios y sanciones legales.

Documentación: Es todo material escrito utilizado en la realización y control de cada proceso. Es la información histórica y/o actual que demuestra como realizamos una tarea y cumplimos con las regulaciones de FDA en cuanto a los procesos y procedimientos. Es información escrita o impresa que comprueba que un proceso se completó y se verificó (PMS's Computer 1997: 34-40).

Garantía de Calidad: Sistema que cubre todos los aspectos y está de tal manera diseñado, documentado e implementado con el personal y equipo necesarios para suministrar la garantía de los productos serán de una calidad apropiada para el uso que se les dará.

Procedimiento normalizado de operación: Son documentos que describen los pasos para una operación de trabajo que requieren controles de procedimientos y que son necesarios para llevar a cabo de manera reproducible una operación.

Producción o proceso de manufactura: Son todas las operaciones que intervienen en la elaboración de un medicamento. Se pueden agrupar de la siguiente manera:

- **Fabricación.-** Todas las operaciones involucradas en la producción de un medicamento hasta la fase de granel previo a su envasado.
- **Acondicionamiento.-** Todas las operaciones involucradas para envasar y empacar el producto hasta llegar a la presentación final para su conservación, almacenamiento y distribución.

Revalidación: Repetición parcial o total de un programa de validación con arreglo al grado de las alteraciones introducidas en el procedimiento ya validado, es decir, si existen cambios en producto, equipo, formulación o proceso y en los cambios de los abastecedores de materias primas.

Sistema crítico: Son aquellos que tienen impacto directo en los procesos y/o productos.

Validación: Programa documentado que provee de alto grado de seguridad a un proceso específico que produce constantemente productos desafiando a las especificaciones y atributos de calidad (Berry 1986:39).

Validación de Proceso: Evidencia documentada que proporciona un alto grado de seguridad de que un proceso específico será capaz de producir consistentemente un producto que cumpla con las especificaciones y atributos de calidad diseñados.

Capítulo III

3.0 Validación.

Como se ha mencionado para la industria farmacéutica el objetivo principal es obtener medicamentos de calidad y que esta sea consistente de lote a lote, por lo que se ha creado la necesidad de validar los procesos, la cual se ha incluido como un requisito para la empresa que se deriva de la ley General de Salud y de las Buenas Practicas de Manufactura.

El termino Validación surge en Marzo de 1983 y se define como: **"Un programa documentado que provee de alto grado de seguridad a un proceso específico que produce constantemente productos desafiando a las especificaciones y atributos de calidad"** (Berry, 1986:39).

Los puntos más importantes que marcan las Buenas Practicas de Manufactura relacionados con la validación de procesos son:

- Elaboración de manuales de operación para cada método o proceso así como el manejo de bitácoras de trabajo para cada área y equipo.
- Calificación de equipos, materiales, procesos y personal que intervienen en la fabricación de productos así como la calibración de instrumentos de medición.

La validación de procesos incluye la necesidad de comprobar que cada un de los elementos involucrados están debidamente calificados: instalaciones, áreas y equipos y en general toda la plantas. En lo que se refiere al elemento humano es imperativo tener personal capacitado a todos los niveles y contar con programas continuos de adiestramiento y concienciación.

- La responsabilidad de un proceso descansa en los directores de los departamentos involucrados directamente en el desarrollo, fabricación y control de los productos; por ello la emisión de un certificado de validación debe estar precedido del análisis riguroso de los resultados obtenidos a lo largo del estudio cuya planeación y ejecución deberá haber sido un trabajo conjunto de los departamentos involucrados. (Quitana; 1991:7-9, Edmund; 1984:33-36, Feigenbaum; 1989:34-55, Kieffer; 1986:1-16, Morris; 1990:1749-1759).

La importancia que tiene el validar los procesos es el asegurar que todos los medicamentos fabricados contengan las características adecuadas de seguridad, identidad, potencia, calidad,

pureza y eficacia, proporcionando evidencia documentada de que el proceso de manufactura cumple con su propósito (G.G. V. 1989: 1073 y 1102, P.M.A's 1985: 78-82). Esto quiere decir, que si queremos asegurar la calidad del producto se debe poner énfasis en la Garantía de Calidad, Buenas Practicas de Manufactura, Control de Procesos, etc..., todas las cuales implican y requieren que los procesos sean validados (Cárdenas 1988:20-50). (Ver figura 1)

Para validar tanto un proceso nuevo como uno existente se debe contar con los siguientes requisitos que pueden ser considerados como una fase de prevalidación.

- Documentación escrita: Procedimientos y especificaciones.
- Elaborar y aprobar un protocolo de validación.
- Un prerequisite y parte integral de un proceso de validación es que el personal y el equipo estén calificados, es decir, que las mediciones de parámetros técnicos y físicos se realicen cuando los instrumentos han sido calibrados y el equipo calificado (Cátala, 1990:17-23; Lingnauj, 1989:1029-1046; Loftus, 1986:99-201).

Una vez que se tiene cubierta la etapa de prevalidación, los principales pasos en el desarrollo del programa de validación son las siguientes:

- Parámetros de manufactura: Selección de parámetros críticos del proceso.
- Parámetros de prueba: El proceso es evaluado y validado empleando los procedimientos de prueba para demostrar que se satisfacen las especificaciones.
- Controles en proceso: Identificar puntos a verificar durante el proceso de manufactura, con el uso de controles de proceso que demuestren que el proceso es reproducible, y se proporcionará una buena justificación para aprobar un lote.
- Pruebas al producto final: Una vez que cada paso del proceso de manufactura ha sido analizado críticamente y demostrado que es reproducible, se realizará la verificación final del producto para demostrar que es seguro y eficaz.

3.1 Prerequisitos para la validación.

Para realizar la validación se requiere:

- Contar con un comité de validación que se encargue de planear todo lo relacionado con la validación.
- Contar con personal calificado, para realizar las pruebas a equipos, procesos y sistemas involucrados en el proceso.
- Contar con la calificación de equipos y sistemas involucrados en el proceso así mismo comprobar que dichos equipos y sistemas funcionen de manera adecuada.
- Establecer cuales son los límites de aceptación en el proceso.
- Tener un sistema de Buenas Practicas de Manufactura en operación.
- Tener la mayor información del fármaco considerado.

3.2 Recomendaciones para la validación.

La validación de procesos requiere de un trabajo de conjunto, por lo que es recomendable tener o crear un DEPARTAMENTO DE VALIDACIÓN el cual asumirá los compromisos del proyecto. Dentro de sus principales funciones se encuentran:

1. Establecer la política de validación así como su organización. Mediante la adecuada información y capacitación a todo el personal de la empresa sobre la validación de procesos, para que todos tengan conocimiento de ¿Qué es la validación de procesos?, ¿Cómo se va a implementar?, ¿Qué personas estarán directamente involucradas? y ¿Qué beneficios se obtendrán con este proyecto?.
2. Dividir los procesos a validar en sus etapas críticas desde las materias primas a los procesos de fabricación, a sistemas relacionados y un círculo completo hasta el análisis del producto terminado, lo cual nos lleva al concepto de validación del proceso total.
3. Documentar correctamente cada uno de los procedimientos involucrados en la validación de procesos, con la calificación de personal, calificación de equipos y servicios, calibración de instrumentos, entre otros.

4. Establecer por escrito un protocolo de validación para cada departamento involucrado, el cual debe contener la definición de lo que se va hacer, cómo se van a manejar los datos y cuáles son los resultados esperados.
5. Establecer prioridades para iniciar una validación, para lo cual se deben tomar en cuenta varios aspectos de los productos y sus procesos y así poder decidir cuales validar en primer término:
 - 5.1. Productos que tengan procesos críticos de fabricación y que afecten su seguridad, identidad, pureza, apariencia o calidad.
 - 5.2. Los productos que tengan mayores ventas y se fabriquen con mayor frecuencia.
 - 5.3. Procesos de fabricación de nuevos productos, para asegurar la calidad desde su etapa de diseño.
 - 5.4. Se puede validar de manera simultanea varios procesos que sean similares y al final hacer los ajustes necesarios de acuerdo a las características de cada producto en particular.
6. Crear sistemas de revalidación oportuna. Se puede revalidar un proceso como parte de un programa periódico estableciendo previamente o cuando se dé un cambio en el equipo, proceso, materia prima o material de empaque. Estas revalidaciones también deben contener protocolos y reportes debidamente documentados. (Champan; 1984, Lingnau; 1989:1029-1046, Roman, 1987:2-12, Ylla; 1990 17-23, Carleton; 1986:10-13, Estes; 1983:74-84).

Estas recomendaciones pueden ser ajustadas a las necesidades de cada producto.

3.3 Protocolo de validación.

Antes de comenzar a realizar una validación es necesario desarrollar un protocolo, siendo este el documento que contiene un programa que defina de manera claras y detallada todos las partes críticas de un proceso de manufactura, los parámetros que deben ser medidos, los rangos permisibles de variabilidad y la manera de cómo el sistema será probado. Deberá especificar el número de corridas suficientes que demostrarán reproducibilidad y proporcionarán una medida exacta de la variabilidad entre corridas sucesivas. (Cátala, 1990:17-23; Center for Drug and Biologics and Center for Device and Radiological Health, 1987:2091-2098).

Los elementos esenciales de un protocolo de validación:

- Objetivo

- Propósito
- Prerequisitos: Documentación (Cumplimiento y anexos de calificación).
- Las características pertinentes de diseño del proceso o del equipo.
- Descripción de la fórmula, técnica de manufactura y recomendaciones de seguridad.
- Parámetros de manufactura: Control de condiciones de operaciones críticas retándolas cuando sea posible.
- Descripción de cualquier prueba requerida (tanto del proceso como del producto terminado).
- Indicación de métodos de muestreo, inspección y análisis en cada etapa.
- Responsables y aprobaciones.
- Los resultados esperados o criterios de aceptación.
- Cartas de control para establecer límites.

El protocolo es simplemente el plan experimental a seguirse para probar la hipótesis (Morris 1990:1749-2759; Cátala, 1990:17-23).

3.4 Documentación.

Es de suma importancia que el programa de validación esté documentado y que la documentación se mantenga adecuadamente. La aprobación y liberación del proceso para emplearse en la fabricación de rutina deberá estar basada en la revisión de toda la documentación de validación, incluyendo datos de la calificación de equipo, calificación operacional del proceso y pruebas al producto terminado que aseguren la adecuabilidad del proceso y productos. (Champan; 1984:22-36, G.G.V; 1989:930).

Para la producción de rutina, es importante registrar adecuadamente los detalles del proceso (por ejemplo, tiempo, temperatura, equipo usado) y registrar cualquier cambio que se haya presentado. El mantener una bitácora de proceso es útil para investigar fallas relacionadas a la manufactura de un lote específico. Los datos de validación junto con los datos de pruebas específicas, pueden también determinar posibles variaciones esperadas en las características de un producto o equipo. (G.G.V 1989:1102, G.G.P.P.V.1987:2091-2098).

La documentación de validación debe incluir el protocolo de validación, todos y cada uno de los procedimientos a los cuales se hace referencia, Procedimientos Estándar de Operación,

especificaciones, métodos analíticos los resultados obtenidos y recolectados durante la validación, resumen de datos resultantes usados para evaluaciones estadísticas, todas las evaluaciones de los resultados de control de calidad, ingeniería, manufactura, mantenimiento, desarrollo y finalmente, una revisión y certificación firmada por cada uno de los departamentos y/o individuos responsables de que todos los criterios de aceptación se han cumplido y que la validación es completa. (4th European Seminal on Quality Control in the Pharmaceutical and Cosmetic Industries 1980:8-66, Loftus; 1986:99-201).

3.5 Beneficios obtenidos por la validación.

Las principales ventajas que se obtienen de la validación de procesos en la Industria Farmacéutica son las siguientes:

- Reducción de costos. Ya que con la experiencia se ha demostrado que un proceso validado es más eficiente y que produce menos reprocesos, rechazos pérdidas o mermas, etc. Pensando siempre como objetivo principal en la calidad del medicamento. (Manual de Validaciones Boehringer, 1990:22-28).
- Optimización del proceso. Cuando se estudia a fondo un proceso este puede ser optimizado para una máxima eficiencia dentro del estándar de calidad. La optimización de instalaciones, equipos, sistemas, materiales y métodos, dando como resultado un producto que cumple con las especificaciones de calidad al menor costo. Un personal entrenado y calificado es el elemento clave en cualquier proceso, teniendo así el mayor impacto en mejorar la eficiencia y la productividad.
- Aseguramiento de Calidad. Tiene como principio, que cada etapa del proceso de manufactura debe estar controlado, para que de éste modo se tenga la seguridad de que el producto final cuenta con todas las características de calidad diseñadas. (Crosby; 1991:18, 99-104, Juran; 1980:3-7, Ishikawa; 1985:37-39,44-45, Campanella; 1989:47-48). Y la validación es parte de los conceptos de garantía de calidad puesto que un estricto control del proceso es necesario para asegurar la calidad del producto. La validación y el control de proceso son el alma de las BPM's. Sin procesos validados y controlados es imposible producir productos de calidad de una manera consistente.

El hablar de cómo asegurar o mejorar la calidad, a menudo están hablando del departamento de Control de Calidad o del Departamento de Aseguramiento de Calidad; en estos la responsabilidad de la calidad es confiada a especialistas, quiénes tratan de detectar los errores después de que el trabajo ha sido terminado y carece de la influencia política necesaria dentro de la organización, para modificar un programa de proyecto, menos aún para cambiar la manera de hacer el trabajo (Crosby; 1991:18, 99-104, Juran; 1980:3-7, Ishikawa; 1985:37-39,44-45, Campanella; 1989:47-48).

Pero hoy en día no solo recae esta responsabilidad en estos departamentos sino que se hace caer en cada empleado, lo que se obtiene es el corregir o impedir errores y defectos. El aseguramiento y mejoramiento de la calidad tiene beneficios potenciales que van más allá de ahorros en costos: puede ayudar a ampliar la participación del mercado, impulsar las ventas y justificar mayores márgenes de ganancias y más aún, debido a que lleva a un crecimiento y expansión de los negocios, el mejoramiento de la calidad puede proteger los empleos existentes a la vez de crear nuevos empleos. (Crosby; 1991:18, 99-104, Juran; 1980:3-7, Stebbing; 1991:189-200).

- Cumplimiento de normas legales. Para cumplir con las reglamentaciones de los organismos de regulación, sanitarias, en los cuales se ve por los intereses de los clientes de la Industria Farmacéutica. Así que el aseguramiento de calidad y las Buenas Prácticas de Manufactura deben manejarse conjuntamente y no de manera aislada, ya que forman parte de un solo contexto. (Ortiz 1995: 30-35)

Es obvio que un procedimiento validado y controlado tal como lo hemos mencionado, ocasionará menos problemas internos, menos rechazos, reprocesos, re-análisis, re-inspecciones y mermas. La validación permite hacer el trabajo bien desde el principio y una vez; además un procedimiento controlado y científicamente estudiado evita que los productos defectuosos sean enviados al cliente, por tanto, nada de reclamaciones ni devoluciones.

3.6 Tipos de validación.

En general existen tres tipos básicos de validación que son:

1. Validación prospectiva.
2. Validación concurrente.
3. Validación retrospectiva.

3.6.1 Validación Prospectiva:

Es la evidencia documentada realizada antes de que el producto salga al mercado, demostrando que las operaciones se encuentran bajo control y que a través de un proceso predeterminado se obtienen productos con la calidad diseñada. Se le considera como la parte integral de un programa cuidadosamente planeada y lógico del desarrollo de un producto o proceso. (Loftus 1993:9-253).

Este tipo de validación lleva a cabo una función técnica, ya que toma en cuenta la documentación de ingeniería y calificación del proceso y del equipo, además puede dar a conocer que condiciones del proceso pueden ser controladas y qué variables pueden ser monitoreadas para mostrar que el proceso de manufactura es controlado; estas variables pueden ser causadas por las instalaciones, equipo, el proceso, las características del producto o la combinación de ambos. (Rifino 1993: 212)

Un programa efectivo de validación prospectiva deberá de estar apoyado por una documentación extensa generada desde el desarrollo del producto hasta la producción industrial, obteniendo el historial del producto de manera completa; dicha documentación es llamada documentación maestra la cual cuenta con reportes, procedimientos, protocolos, especificaciones, métodos analíticos y algunos otros documentos pertenecientes a la fabricación, los cuales pueden fundamentar los aspectos del proceso del producto. (Loftus 1993: 9-253, Edwards 1995: 1119-1133). Los siguientes aspectos son considerados como los elementos claves en este tipo de validación: Equipo y proceso. (Ver figura 2)

3.6.2 Validación Concurrente:

Es el estudio de un proceso en forma científica y por etapas a un producto que ya está en el mercado. Este tipo de validación es usual en ciertas situaciones excepcionales, tales como en el

escalamiento de un proceso de fabricación, en lotes de reproceso y en operaciones tempranas de un proceso continuo.

Este tipo de validación está conducido a productos que pretenden ser distribuidos para su comercialización probándose de manera minuciosa el lote para demostrar el desempeño y cumplimiento de las especificaciones del producto y los criterios de aceptación de validación.

3.6.3 Validación retrospectiva:

Es la validación de un producto distribuido por medio de un análisis histórico de los procesos basándose en sus datos e información que se genera durante su fabricación y se verifica su control. La validación retrospectiva depende de un registro adecuado de datos históricos de los procesos tales como: tiempos, equipos, especificaciones, etc.(Ortiz 1995:14), siendo su objetivo el demostrar que el proceso ha funcionado satisfactoria y consistentemente a través del tiempo y por lo tanto se contará con proporcionar la misma calidad del producto en el futuro.

Este tipo de validación se puede realizar si se tiene un registro adecuado de datos históricos de los procesos tales como: equipo utilizado, diagramas de flujo, especificaciones, revisión de los resultados en procesos, el análisis de tendencias, los registros de los lotes y de quejas, y todos estos reconfirmarán que los rangos establecidos para los parámetros de control son adecuados y validos. Otros factores que son importantes son la calibración del equipo y la calificación de los sistemas, además se requiere que el proceso sea estable, que se haya trabajado durante un tiempo razonable bajo condiciones correctas de manufactura. (Edwards,1995:1119-1133) (Ver figura 3)

Para realizar una validación retrospectiva se puede proceder de la siguiente manera:

1. Integración de la información concerniente al proceso.
2. Diagrama de flujo.
3. Definición del tamaño de muestra.
4. Examen de confiabilidad de los registros.
5. Comparación de los resultados obtenidos del producto con respecto a sus especificaciones preestablecidas las cuales se realizaran al finalizar el análisis retrospectivo.
6. Pruebas adicionales.
7. Interpretación de resultados.

Así mismo, para que este tipo de validación asegure la calidad debe definirse un plan de trabajo, el cual debe incluir los siguientes puntos:

1. Realizar una auditoria de calidad del proceso, así como lo relativo al producto final.
2. Ordenar los datos de control durante el proceso y de la liberación del producto de acuerdo con el número de lote.
3. Análisis del proceso por medio de la explicación de las cartas de control, capacidad de proceso.
4. Contrastar estos datos con el historial de control de cambios. Se deben documentar los cambios mayores en el producto y/o en el proceso sobre el tiempo de vida del producto. Una vez que los datos pueden ser usados para mostrar la integridad total del proceso específico.
5. Determinar que cambios son significativos. Siendo estos los datos asociados a los cambios en el proceso deben apoyar el hecho que el proceso está bajo control.
6. Agrupar los datos y analizarlos estadísticamente.
7. Determinar si los datos asociados con cambios significativos tempranos también demuestran que el proceso esta controlado. (Rifino 1993: 211-225)

En procesos donde se registren pequeños cambios también se puede utilizar la validación retrospectiva.

Una validación debe ser organizada y requiere de la participación de los departamentos de mantenimiento, aseguramiento de calidad y de producción, principalmente; departamentos como los de investigación e ingeniería se requieren si el proceso ha tenido cambios recientes o el diseño del equipo ha cambiado. Si los departamentos mencionados anteriormente trabajan como un equipo, determinarán qué datos deben ser colectados para cada producto y por cuántos lotes, subsecuentemente evaluarán la información y reportarán los resultados.

Existen otras consideraciones que se deben tomar en cuenta para una validación tales como:

- Rendimiento por lote, que reflejan la eficacia de la operación.
- Registro de quejas del consumidor.
- Diferencias de lote a lote en la pureza del agente terapéutico, su potencia, distribución de tamaño de partícula, etc.

- Las materias primas, incluyendo los excipientes ya que pueden causar variabilidad del producto.

Resumiendo un programa de validación es una lista de criterios de formulación, proceso y prueba que aseguran, por medios científicos, que el producto puede ser manufacturado de manera que asegure la uniformidad en cada lote, la consistencia entre lotes y la conformidad de los criterios de diseño dentro de los límites definidos; tomando en cuenta las características de una formulación, del proceso y el equipo disponible para la manufactura. Y no es suficiente idear pruebas y conjuntos de especificaciones de causa-efecto entre el parámetro y el proceso(Rudolph 1993:187).

3.6.4 Revalidación.

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

La revalidación se realiza cuando:

- Exista una modificación en la composición del proceso o del tamaño de lote.
- En caso de cambiar de fabricante o de la calidad de las materias primas.
- En caso de alteraciones en las instalaciones capaces de influir en el proceso.
- En caso de utilizar nuevas instalaciones.
- Cuando se modifican parámetros del proceso.
- Después de revisiones a fondo en máquinas y aparatos.
- Cuando se modifican los métodos de control.
- Cambios de formulación.
- Cuando lo exijan los resultados de los controles en proceso y los controles finales.

A veces se deben realizar estas revalidaciones periódicamente aunque no cambien significativamente los procesos. Esto se realiza con el objeto de buscar desviaciones imprevistas.

La revalidación dependerá de la naturaleza del cambio o como impacta sobre los aspectos de producción que previamente se han validado. Puede no ser necesario revalidar un proceso solamente porque una circunstancia ha cambiado (Cátala; 1990:17-23, Fry; 1984:33-36, Loftus; 1986:99, Nally; 1984:21-23).

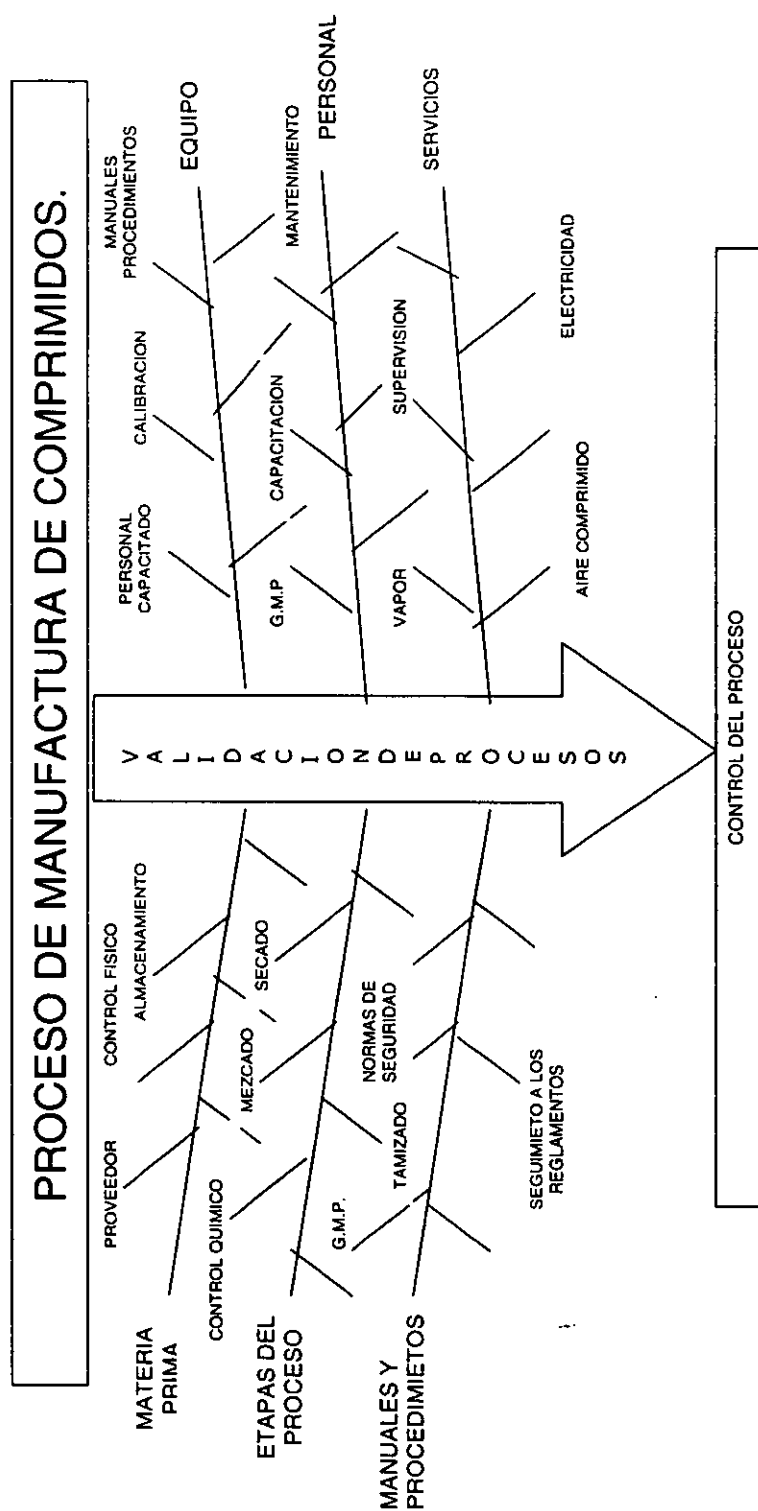


Figura 1 Validación de Procesos (ejemplo)

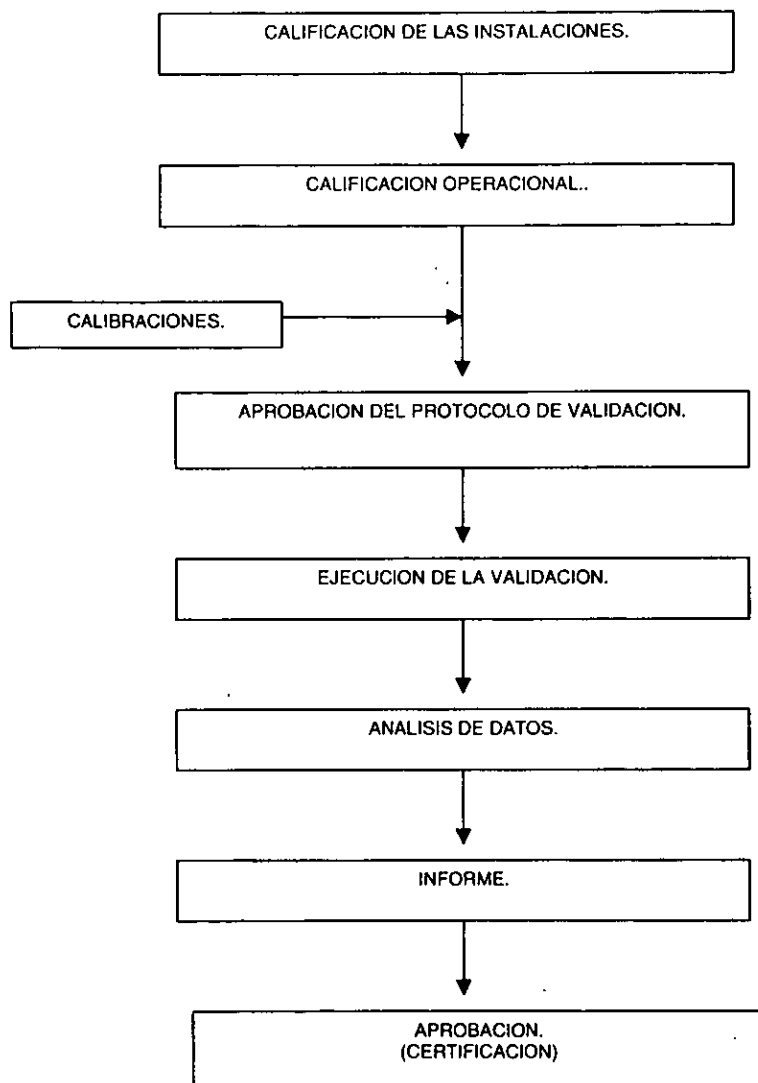


FIGURA 2 Diagrama generalizado de una validación prospectiva (Chapman 1993:591)

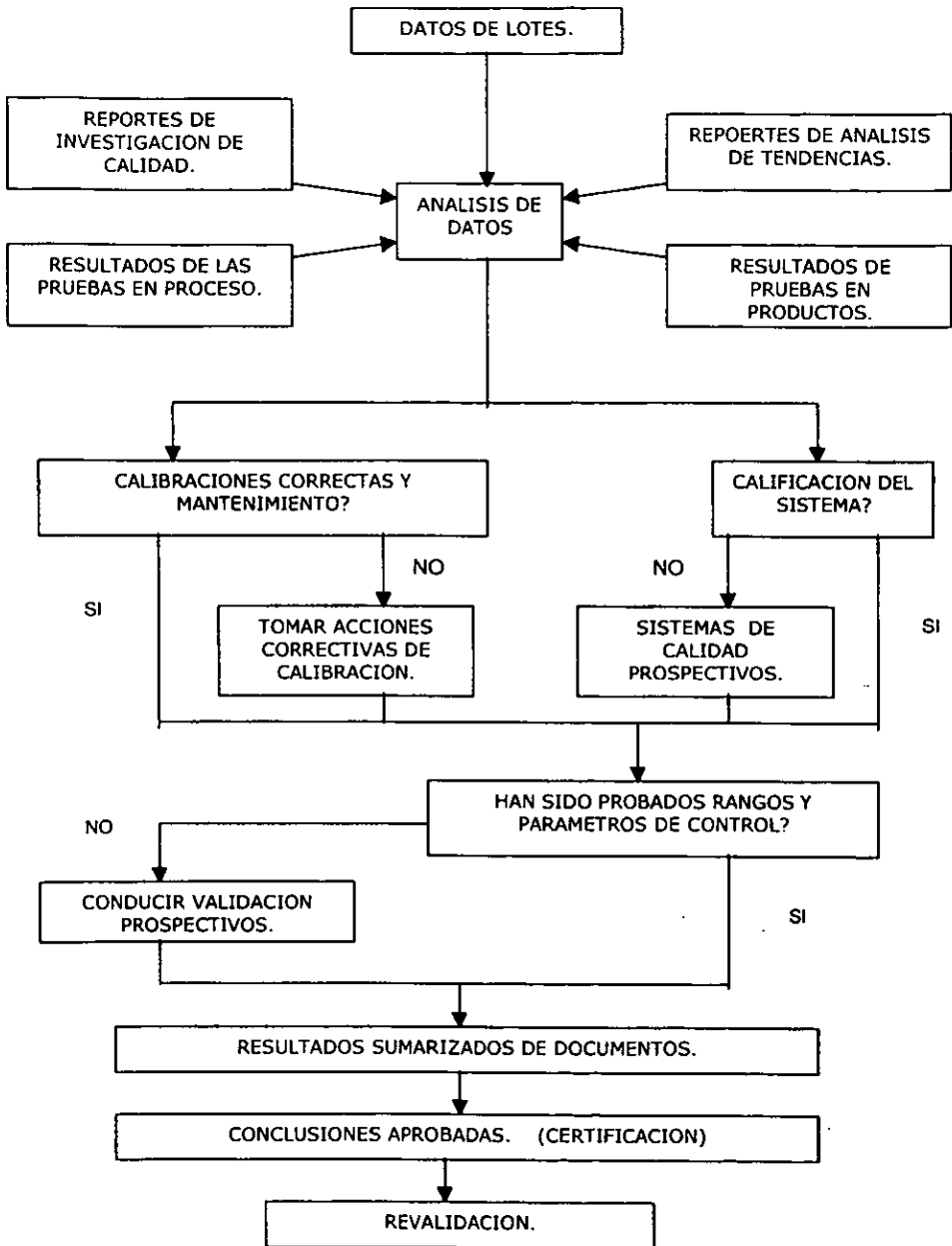


FIGURA 3 Diagrama generalizado de una validación retrospectiva (Chapman 1993:594)

Capítulo IV

4.0 Control estadístico del proceso.

El control Estadístico de la Calidad, también llamado Control Estadístico del Proceso (CEP), es una forma de acumular conocimientos y experiencias de una manera coherente y consistente en relación con el comportamiento de un proceso, para estar en condiciones de modificar los factores de entrada que permitan obtener un resultado conforme a las expectativas (A.N.M.E.C.1976:40-57) lo que indicaría que tienen un enfoque hacia la prevención de problemas en lugar de la detección. Comprendiendo como concepto básico que el estado de control estadístico no es natural para un proceso productivo, es decir, un logro alcanzado al eliminar una a una las causas de variación. Utilizar el control estadístico para alcanzar la mejora continua, en lugar de aplicarlo simplemente a los procesos deriva del uso e interpretación de las herramientas de calidad para establecer los controles necesarios en el proceso.

El objeto del control estadístico del proceso es tener bases reales para analizar objetivamente y tomar decisiones, así como reducir variaciones de parámetros y características en un sistema de producción, y de ésta forma mejorar la calidad de los productos.

Entre las ventajas que se derivan de la implementación del control estadístico de la calidad en el proceso se encuentran:

- El poder justificar ampliamente las razones por las cuales se realiza una validación de procesos.
- Reducción considerable de los desperdicios.
- Detectar el momento en que empieza a declinar la calidad durante el proceso de fabricación.
- Notable reducción de los costos de manufactura y de operación.
- Encontrar mejores ases para establecer o modificar las especificaciones de trabajo.
- Asegurar una base para reducir al mínimo la variabilidad entre cada elemento durante el proceso.
- Conservar una historia permanente de la calidad de los elementos producidos.
- Formar una base sólida para la aceptación del producto por parte del consumidor.

- Reducir al mínimo las operaciones de inspección.
- Establecer mejores relaciones entre las oficinas de producción, técnica o de proyectos, inspección, ventas, etc., apoyándolas en la solución de sus problemas en equipo.

Las herramientas que apoyan a la solución de estos problemas son:

- **Siete herramientas básicas de calidad o estadísticas.** Son las más conocidas y aplicadas, constituyendo la columna vertebral en todo esfuerzo por mejorar la calidad, porque ayudan a identificar y clasificar los problemas para su solución. Las más importantes son: Hoja de Inspección o verificación, Diagramas de Pareto, Estratificación, Gráficas de Control, Diagrama Causa-Efecto, Histograma, Diagramas de dispersión, Diagramas de flujo del procedimiento y Los índices de capacidad
- **Siete herramientas administrativas.**
- **Herramientas avanzadas del control de calidad.** Estas herramientas son muy utilizadas para corregir errores durante un proceso de fabricación, así como para poder determinar la efectividad del proceso de fabricación en la industria farmacéutica. Las herramientas que se encuentran en este grupo son: El diseño de experimentos, Diseños de Taguchi, Análisis de regresión y Análisis multivariado por mencionar algunos.

Cada una de estas herramientas se aplican a las diferentes etapas en la solución de un problema, desde la identificación hasta la implementación y verificación, de las acciones correctivas. (Daniel 1995:3-15; Montgomery 1991:9-20; Spicer 1985:100-125; Carmona 1993:10-90)

De las herramientas mencionadas anteriormente para este trabajo se utilizaron algunas por lo cual estas herramientas se explican de manera breve a continuación:

4.1 Diagrama de flujo

Un diagrama de flujo es una representación gráfica que tiene una secuencia de los pasos del proceso, representando una ayuda visual del flujo de las actividades que constituyen el procedimiento, estableciendo la interacción entre los diferentes departamentos. Se usan para conocer la trayectoria real que sigue un producto, con el objeto de identificar posibles desviaciones.

Algunos puntos importantes con relación a los diagramas de flujo son los siguientes:

- Definir claramente el inicio y el final del proceso.

- Usar los signos y símbolos más sencillos posibles.
- Asegurarse que cada circuito de retroalimentación tenga su salida. (Gillette, 1992:24)

4.2 Gráficas de Control.

Es una representación gráfica de una característica de calidad, medida calculada a partir de una muestra, en función del número de la muestra o del tiempo. El objetivo de dichas gráficas es verificar que el proceso se encuentra dentro de los límites de control, y en caso de existir, identificar las causas de variación.

Las gráficas de control tiene límites de control que son líneas usadas como base para juzgar el significado de la variación de subgrupo a subgrupo. Estas líneas son llamadas también límite superior de control (LSC) y límite inferior de control (LIC). La posición de éstas líneas se calcula a partir de los datos del proceso, primeramente identificando el tipo de distribución (normal, binomial, Poisson, Ji cuadrada,...) por medio de la media y la variancia; después se determina la desviación estándar y finalmente se calculan los límites de control, que por lo general se trazan con una línea punteada. Existe una línea central que representa el valor medio de la característica de calidad, correspondiente al estado bajo control. Se escogen estos límites de manera que si el proceso está bajo control ningún punto estará fuera de los límites y todos los puntos tienen un esquema esencialmente aleatorio, no es necesario tomar ninguna acción correctiva.

Sin embargo si se encuentra uno o varios puntos fuera de los límites de control, son necesarias acciones de investigación y de corrección, a fin de encontrar y eliminar la o las causas atribuibles a ese comportamiento. También cuando en un diagrama de control no existe el patrón aleatorio aunque este dentro de los límites de control, es posible que exista una causa, y si puede ser localizada y eliminada, es posible mejorar el funcionamiento del proceso.

Para utilizar una Gráfica de Control se deben seguir los siguientes pasos básicos:

Seleccionar el tipo de gráficas de control a utilizar como pueden ser:

Por variables:

$\bar{x}$ -R: Media de lecturas - Rango.

$\bar{X}$ -R: Mediana de lecturas - Rango.

$\bar{x}$ - σ : Media de lecturas - Desviación estándar.

X-R: Lecturas individuales.

Por atributos:

"P": porcentaje de unidades defectuosas.

"NP": cantidad de unidades defectuosas.

"C": número de defectos.

"U": cantidad de defectos por unidad.

$\bar{x}$ = Media aritmética. X = Mediana. R = Rango.

σ =Desviación Estándar.

El diagrama de control es un dispositivo para describir de manera precisa lo que significa exactamente un control estadístico, por lo cual han tenido un largo historial de uso, siendo las principales razones de uso:

- Son técnicas probadas para mejorar la productividad, reduciendo el rechazo y la reelaboración, la productividad aumentada, los costos disminuyen y la producción aumenta.
- Son eficaces para evitar defectos, ayuda a mantener el proceso bajo control.
- Evitan ajustes innecesarios al proceso, se puede distinguir entre las causas fortuitas y las variaciones anormales.
- Proporcionan información para el análisis pues contiene información diagnóstica para el operario o ingeniero permitiendo él implementa un cambio en el proceso que mejore el rendimiento.
- Proporciona información acerca de la capacidad del proceso.

Esencialmente, dicha gráfica es una prueba de la hipótesis de que el proceso está bajo control estadístico (Montgomery, 1991: 93-95).

4.3 Diagramas de dispersión.

Estos diagramas permiten identificar la relación de dos variables (parámetros, características, etc.), porque reconoce el efecto de una sobre la otra, es decir, se representa gráficamente la fuerza y la dirección de las relaciones entre las dos características de un proceso o producto, en el cual se estima un modelo matemático para estimar el efecto de una variable sobre otra.

Se puede determinar la regresión lineal del modelo matemático basándose en el diagrama de dispersión. Este diagrama consiste en una gráfica donde se relacionan dos variables. Éste se construye graficando las variables en un espacio o plano dimensional (X - Y) y también son una manera de visualizar gráficamente una correlación. Así, cada punto representa un caso y es resultado de una intersección de las puntuaciones en ambas variables, este tipo de diagrama puede ser resumido a una línea y si se conoce esta, así como, su tendencia, podemos predecir los valores de una variable conociendo los de la otra variable. Esta línea se expresa mediante la ecuación de regresión lineal:

$$Y = A \pm BX.$$

Donde Y puede tomar un valor de la variable dependiente que se desea predecir, A es la ordenada en el origen y B la pendiente o inclinación (Hernández, 1991:386-389).

4.4 Diagramas de frecuencias.

Es un conjunto de puntuaciones ordenadas en sus respectivas categorías. Los cuales pueden presentar los elementos más importantes e informativos para el lector y la verbalización de los resultados, pueden representarse en forma de histogramas, se pueden graficar como polígonos de frecuencias o gráficas circulares o de otro tipo (Hernández, 1991:350-358).

En la industria farmacéutica se utilizan para poder mantener un proceso bajo control por lo que se utilizan para graficar las características físicas de los medicamentos como son: aspecto, color, forma, tamaño, peso, volumen y otras propiedades para cada forma farmacéutica. Este tipo de características es seguidas a pie de máquina, es decir, durante el proceso de fabricación lo que indica que en caso de que los medicamentos no estén dentro de las especificaciones pueda decir si las diferencias entre los productos son atribuibles a causas determinadas por el personal, materia prima, proceso de fabricación, máquinas, entre otras o al azar, y así adoptar las medidas correctivas oportunamente que permitan que el producto este dentro de especificaciones previstas (Becerril, 1997: 32-56).

Para realizar una gráfica de distribución de frecuencias se puede seguir las siguientes fases:

- Efectuar 50 medidas de cualquier característica medible: Peso, volumen, dimensión, entre otras en 50 productos, tomados al azar de una máquina, también pueden ser características por atributos como: Productos defectuosos, rotos, sucios entre otras.
- Seleccionar un intervalo adecuado de modo que todas las medidas queden clasificados en 12 a 20 intervalos.
- Hacer una tabla de distribución de frecuencias.
- Hacer la representación gráfica de los datos de la tabla de distribución de frecuencias en el gráfico frecuencia-probabilidad.
- Determinar la normalidad de la distribución.
- Cálculo gráfico de la media aritmética ($\bar{x}$).
- Cálculo gráfico de la desviación típica (σ , sigma).
- Cálculo del coeficiente de variación (C.V.) a partir de los valores de la media aritmética y desviación típica calculados anteriormente.

4.5 Análisis multivariado.

La estadística descriptiva multivariada se ocupa de examinar numerosas variables de respuesta simultáneamente. En la estadística multivariada se encuentra un conjunto de técnicas de ordenación que permiten agrupar un gran conjunto de datos a lo largo de uno o varios ejes y con ello dar origen al establecimiento de la estructura de la matriz de datos. Existen dos formas para representar la matriz de datos; cada hilera indica las diferentes variables y cada columna una unidad de muestreo, o viceversa las hileras indican las unidades de muestreo y las columnas las diferentes variables.

Entre las técnicas de análisis multivariado se encuentran: el análisis de correspondencias y el de las componentes principales que se han usado en análisis exploratorios de procesos de fabricación de medicamentos ya que estas técnicas permiten describir relaciones existentes entre variables implicadas en un proceso de fabricación.

La aplicación de técnicas de análisis multivariado permiten identificar las variables de mayor influencia en el desempeño de un proceso de fabricación.

Regresión Múltiple o Polinomial: Es un método para modelar el efecto de dos o más variables independientes sobre una dependiente. Así mismo, es una extensión de la regresión lineal sólo que con un mayor número de variables independientes, es decir, la regresión múltiple sirve para predecir el valor y la influencia de las variables independientes incluidas en el análisis.

La información básica que proporciona la regresión múltiple es el coeficiente de determinación, que señala la correlación entre la variable dependiente y todas las demás variables independientes tomadas en conjunto, el coeficiente de correlación múltiple elevado al cuadrado o coeficiente de determinación (R^2) indica que el porcentaje de variación en la variable dependiente debida a las variables independientes. Otra información relevante producida por el análisis son los valores de B (beta) que indica el peso o influencia que tiene cada variable independiente sobre la dependiente, también proporciona coeficientes de correlación bivariados entre las dependientes y cada independiente. Y para poder predecir la variable dependiente se aplica la ecuación de regresión múltiple:

$$Y = A + B_1 X_1 + B_2 X_2 + B_3 X_3 + \dots + B_k X_k$$

Donde A es una constante de regresión para el conjunto de puntuaciones obtenidas, B_1 , B_2 , B_3 , B_k son valores o pesos de B (beta) y X_1 , X_2 , X_3 , X_k son valores de las variables independientes que fija el investigador para hacer la predicción. (Hernández, 1991:418-419)

4.6 Índices de capacidad de proceso.

Los índices de capacidad de proceso pueden ser calculados durante un periodo de tiempo relativamente largo para poder evaluar la efectividad de los esfuerzos que hace el personal involucrado para reducir la variación, cumplir con las especificaciones y acercar el promedio al valor óptimo requerido por el cliente, éste parámetro solo funciona como indicador para medir el desempeño del proceso de fabricación. Los índices más utilizados son Cp y Cpk, el primero evalúa la capacidad potencial del proceso "lo que puede producir el proceso", mientras que el Cpk, evalúa

la capacidad real del proceso con respecto a los límites de especificación, tomando en cuenta la variación. (Carmona 1993:20-80).

El análisis de la capacidad de proceso es parte decisiva de un programa general de mejoramiento de la calidad. Entre los usos más importantes de los datos de un análisis de aptitud de proceso pueden mencionarse los siguientes:

- Predecir cuan bien cumple el proceso las tolerancias.
- Ayuda a establecer un intervalo entre la toma de muestra y los controles de procesos.
- Especificar los requisitos para el funcionamiento de nuevos equipos.
- Elegir entre diferentes proveedores.
- Planear la sucesión de los procesos de producción cuando existe un efecto interactivo de los procesos sobre las tolerancias.
- Reducir la variabilidad en un proceso de manufactura.
- Indicar si el proceso esta optimizado.

Así, el análisis de C_p es una técnica que tiene aplicación en muchas partes del ciclo productivo, la búsqueda de proveedores, la planeación de la producción y la manufactura misma.

Para determinar si los procesos que se analizaran en este trabajo son capaces o no; se tomara como parámetro de comparación los siguientes datos:

	C_p
$C_p < 1$	No capaz
$C_p = 1$	Capacidad justa
$C_p > 1.33$	Capacidad aceptable
$C_p \geq 1.66$	Capacidad optima

Cpk	
$Cpk > 1.3$	Capaz y centrado
$Cp > 1.33$ y $Cpk < 1.3$	Capaz pero no centrado
$Cp < 1.3$ y $Cpk = Cp$	No es capaz pero esta centrado
$Cp < 1.3$ y $Cpk < Cp$	No es capaz y no esta centrado

El índice Cpk se obtiene a partir del cálculo de los índices Cpu y Cpl, los cuales se obtienen a partir de la comparación de la media con respecto al límite superior o inferior de especificación respectivamente, y de estos dos índices (Cpu y Cpl) el que de cómo resultado el menor valor, es el que reporta como Cpk.

Aquí se describe el Cpk como función de los dos índices Cpu y Cpl, ya que es importante medir la dispersión de los datos con respecto a los dos límites de especificación, también se utilizan estos índices cuando sólo tenemos un límite de especificación.

INFORMACION OBTENIDA

El producto A es una tableta que contienen solo un principio activo en tres diferentes presentaciones las cuales son: 0.1 mg, 0.2 mg y 0.3 mg y para realizar esta validación retrospectiva se siguió el diagrama de flujo anterior así mismo se tomaron en cuenta las siguientes condiciones.

Condiciones Generales para todos los lotes fabricados.

Granulación.

Temperatura de entrada del aire: 80° (75° - 85° C)

Presión del aire: 3 BAR (2.5 – 3.5 BAR)

Velocidad de aspersión: 2.0 L/min. (1.75 – 2.25)

Secado.

Pérdida al secado 4.0 % (2.5 – 4.5 %)

Condiciones para cada lote.

Formula (mg de principio activo)	0.1 mg			0.2 mg	0.3mg
	Lote	Lote	Lote	Lote	Lote
	NS939	NS940	NS1011	1012	1058
G r a n u l a c i ó n .					
Temperatura de entrada del aire °C	75	85	80	80	80
Presión del aire BAR	2.5	3.5	3.0	3.0	3.0
Razón de aspersión L/min.	2.25	1.75	2.0	2.0	2.0
S e c a d o .					
Pérdida al secado % (aprox.)	-4.5	-2.5	-4.0	-4.0	-4.0

Tabla 1 Condiciones generales del producto A

Pruebas que se realizaron durante el proceso

Granulación.

Uniformidad de contenido (en porcentaje del contenido teórico).

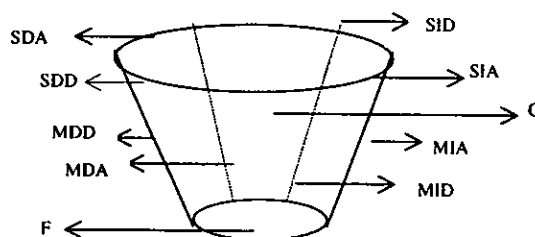
Molienda y Mezclado.

Determinar el tamaño de partícula y las densidades aparente y compactada del granulado después del mezclado.

Determinar el ensayo de la mezcla.

Sitios de muestreo.

1. Parte alta del granulado en las cuatro esquinas del contenedor.
2. Parte media del granulado en las cuatro esquinas del contenedor.
3. Centro del granulado.
4. Parte baja del granulado.



SDA: Superior Derecho Anterior.

SIA: Superior Izquierdo Anterior.

MDD: Medio Derecho Anterior.

MIA: Medio Izquierdo Anterior.

C: Centro.

SDD: Superior Derecho Delantero.

SID: Superior Izquierdo Delantero.

MDA: Medio Derecho Delantero.

MID: Medio Izquierdo Delantero.

F: Fondo.

Compresión.

En 10 intervalos de tiempo, se tomaran muestras de 50 tabletas de cada lado de la tableteadora, para análisis químico.

Tabletas.

Peso.

Uniformidad de contenido (porcentaje del teórico y mg/g) de 5 tabletas de cada muestra tomada.

Prueba de disolución de 3 tabletas de cada muestra tomada.

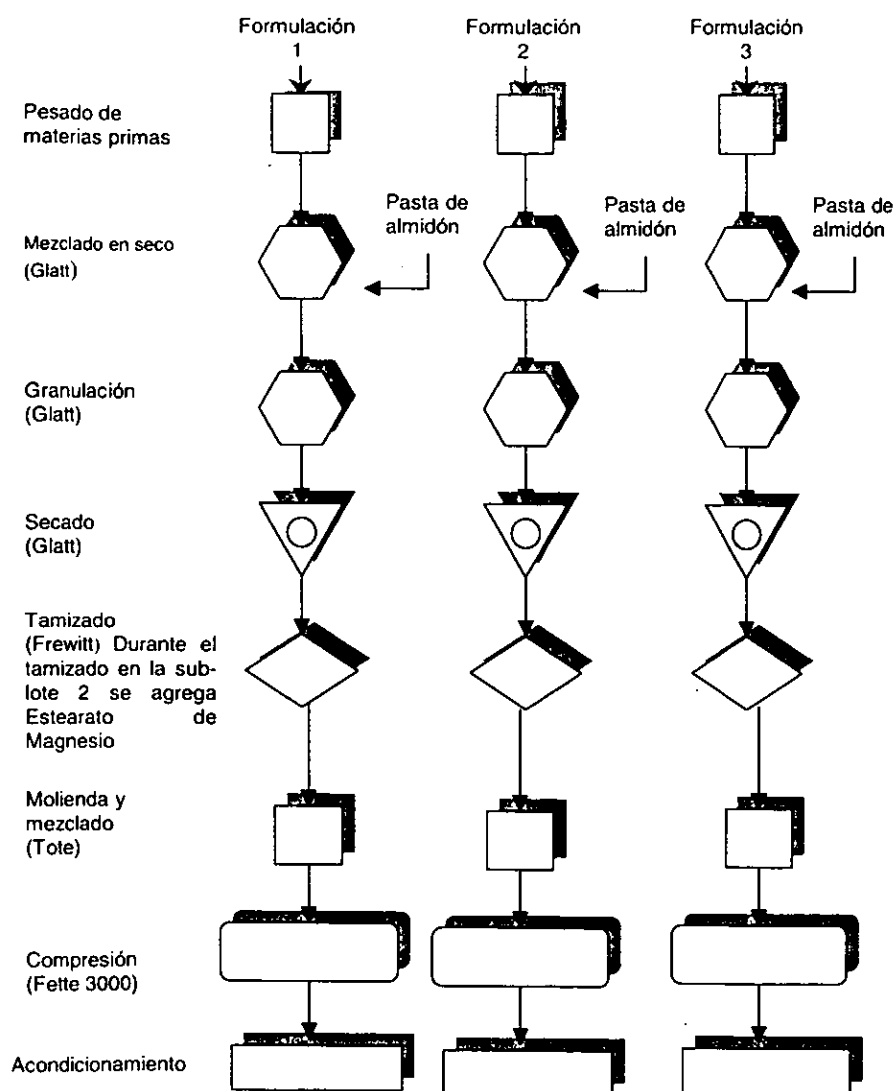


Figura 6 Diagrama de flujo del proceso

Especificaciones indicadas en el procedimiento normalizado de operación.

Parte 1 Dispensación.

Dispensación de las materias primas.

Parte 2. Preparación de soluciones.

Preparación de la solución de recubrimiento.

Añadir agua a una temperatura de 55-65°

Añadir el principio activo.

Añadir el colorante amarillo #6.

Preparación de la solución de gelatina.

Añadir agua a una temperatura de 55-65°.

Añadir gelatina y mezclar.

Añadir Glicerina y mezclar.

Mantener la solución a una temperatura de 55-65°.

Añadir a la solución de glicerina y gelatina a la solución de recubrimiento.

Unidad 1

Parte 3 Granulación.

Cargar los ingredientes al vagón.

Cargar el vagón al granulador de techo fluido y mezclar en seco por 5 min. (aire: 500 – 1500 m3/hr.).

Bombear la solución de granulado a la mezcla en los parámetros especificados. (1.75 – 2.25 L/min.).

Bombear agua a una temperatura de 55 – 65° al granulado.

Parte 4 Secado

- Secar el granulado a los parámetros especificados hasta una pérdida de secado de 2.5 – 4.5 %.

Unidad 2

Parte 3 Granulación.

- Cargar los ingredientes al vagón.
- Cargar el vagón al granulador de lecho fluido y mezclar en seco por 5 min. (aire: 500 – 1500 m³/hr.).
- Bombear la solución de granulado a la mezcla en los parámetros especificados. (1.75 – 2.25 L/min.).
- Bombear agua a una temperatura de 55 – 65° al granulado.

Parte 4 Secado

- Secar el granulado a los parámetros especificados hasta una pérdida de secado de 2.5 – 4.5 %.

Unidad 3

Parte 3 Granulación.

- Cargar los ingredientes al vagón.
- Cargar el vagón al granulador de lecho fluido y mezclar en seco por 5 min. (aire: 500 – 1500 m³/hr.).
- Bombear la solución de granulado a la mezcla en los parámetros especificados. (1.75 – 2.25 L/min.).
- Bombear agua a una temperatura de 55 – 65° al granulado.

Parte 4 Secado

- Secar el granulado a los parámetros especificados hasta una pérdida de secado de 2.5 – 4.5 %.

Parte 3 Granulación.

- Cargar los ingredientes al vagón.
- Cargar el vagón al granulador de lecho fluido y mezclar en seco por 5 min. (aire: 500 – 1500 m³/hr.).
- Bombear la solución de granulado a la mezcla en los parámetros especificados. (1.75 – 2.25 L/min.).
- Bombear agua a una temperatura de 55 – 65° al granulado.

Parte 4 Secado

- Secar el granulado a los parámetros especificados hasta una pérdida de secado de 2.5 – 4.5 %.

La unidad 4 solo se realiza en los lotes NS-939, NS-940, NS-1011

Parte 5 Molienda y mezclado.

- Pasar la unidad 1 a través de oscilador Frewitt.
- Remueva una porción de la unidad 2 y haga una mezcla aproximada 1:1 con estearato de Mg.
- Pasar la premezcla que contiene el Estearato a las mismas condiciones que la unidad 1, pasar el resto de la unidad 2 a través del Frewitt.
- Pasar la unidad 3 a través del Frewitt a las mismas condiciones que para las unidades 1 y 2.
- *Pasar la unidad 4 a través del Frewitt a las mismas condiciones de las unidades 1,2 y 3.
- Mezclar las unidades por 80 revoluciones.

Parte 6 Compresión.

- Comprimir en una tableteadora rotatoria en los parámetros especificados.

*Este paso se realiza solo si se tiene la unidad 4.

Formulación.

A continuación se describe la tabla de formulación para las tres presentaciones que se tienen de este producto por lo cual se han señalado con 0.1, 0.2 y 0.3 mg que es la cantidad de principio activo que debe contener cada presentación.

Componentes	Fórmula 1	Fórmula 2	Fórmula 3
	(0.1 mg)	(0.2 mg)	(0.3 mg)
	(%p/p)	(%p/p)	(%p/p)
Principio activo	0.07	0.14	0.14
Almidón de maíz NF	43.38	37.42	37.60
Lactosa monohidratada NF	38.70	38.32	38.40
Fosfato de calcio dibásico anhidro USP.	6.74	13.47	13.50
Colorantes	0.05	0.18	0.02
Gelatina NF, tipo A	3.54	3.54	3.54
Glicerina USP	2.17	2.16	2.17
Dióxido de silicio coloidal NF	4.19	3.61	3.62
Estearato de magnesio NF	1.16	1.15	1.01
Total	100.00	100.00	100.00

Tabla 2 Formulación general del producto A

Protocolo de validación establecido para la validación del proceso del producto A presentaciones de 0.1, 0.2 y 0.3 mg.

Sumario del proceso de validación.

Introducción.

Utilizando el nuevo proceso, se manufacturaron dos lotes de evaluación (NS-939, NS-940) de tabletas de 0.1 mg del producto A, en los valores extremos del proceso especificados en los registros de manufactura del lote. Un lote de evaluación fue elaborado a la menor temperatura de granulado, a la menor presión de espreado, velocidad alta de espreado y la mayor pérdida al secado. El segundo lote de evaluación fue elaborado a la mayor temperatura de granulado, a la mayor presión de espreado, a la menor velocidad de espreado y la menor pérdida al secado. De acuerdo con los resultados obtenidos de estos dos lotes de evaluación, se elaborara (se elaboró) un lote de tabletas de producto A de 0.1 mg a las condiciones nominales o centrales.

Las muestras de validación se colectaron de la mezcla final y a lo largo del proceso de compresión. Toda las muestras de validación cumplieron con los criterios de aceptación de variación de peso, uniformidad de contenido y disolución. Además, las tabletas pasaron las pruebas de rutina de dureza, peso, espesor, friabilidad, desintegración y defectos físicos.

De acuerdo con los resultados de estos lotes y de acuerdo a los criterios de aceptación listados en el protocolo, el proceso de manufactura utilizando se considera validado.

Objetivo de la Validación:

Validar prospectivamente el proceso de manufactura de *tabletas del producto A* de 0.1, 0.2 y 0.3 mg empleando **principio activo nuevo** en lugar de **principio activo anterior**.

Motivo del estudio de Validación:

Cambio del principio activo

Tipo de Validación: **Prospectiva.**

Equipo que se utiliza durante la fabricación.

- Agitador Lingthin.
- Secador Glatt WSG-120
- Tamizador Frewitt

- Mezclado Hoover Tote
- Tableteadora Fette 3000.

Resultados que se analizan durante la fabricación.

- 1) Ensayo de granulación
- 2) Variación de peso de los comprimidos.
 - a) Promedio.
 - b) Mínimo
 - c) Máximo
- 3) Desintegración de los comprimidos.
- 4) Porcentaje de Friabilidad.
- 5) Dureza.
- 6) Peso promedio.
 - a) Coeficiente de variación
- 7) Uniformidad de contenido en las tabletas.
 - a) Promedio
 - b) Coeficiente de variación.

Operaciones del Proceso.

1. Preparación del líquido de granulación.
2. Tamizado.
3. Mezclado seco.
4. Granulación.
5. Secado.
6. Tamizado.
7. Lubricación.
8. Compactación.
9. Acondicionamiento.

Numero de lotes.

El numero de lotes para esta validación es: tres identificados de la siguiente manera:

NS-939**NS-940****NS-1011****Análisis de variables.**

Operación	Variable de control	Niveles especificados	Variable de respuesta	Criterio de aceptación.
Granulación	Temperatura de entrada del aire. Presión del aire. Velocidad de aspersión.	75-85°C 2.5-3.5 BAR 1.75-2.25 l/min.	Punto optimo de granulación. Uniformidad de contenido del activo.	Contenido del activo: 93-107%
Secado	Lecho fluido. Carga del equipo. Velocidad de flujo. Temperatura. Humedad del aire.	Condiciones establecidas por el operario.	Humedad (%) Humedad residual).	Humedad de 2.5-4.5%
Compresión	Velocidad de portamatrices. Velocidad de llenado. Características de flujo del granulado Fuerza de compresión.	Condiciones establecidas por el operario.	Peso (mg) rango. Variación de peso. Dureza (rango). Friabilidad (%) Uniformidad de contenido activo. Disolución (valor de Q) a 30 min.	Dimensiones: Peso promedio: Dureza: Formula 1 (0.1mg): aprox. 138.4 -138.6 mg 35-56N Formula 2 (0.2mg): aprox. 138.4 -138.6 mg 35-56N Formula 3 (0.3 mg): 207.5 mg 56-84 N Espesor: 3.2-4.0 Friabilidad: 1.0% max. Contenido de principio activo: 93-107% Disolución: 85 – 115%

Tabla 3 Análisis de variables del producto A

Equipos utilizados en el proceso.**Preparación del líquido de granulación.**

<i>Equipo</i>	Agitador
<i>Marca</i>	Ligthin
<i>Modelo</i>	No definido
<i>Parámetros de operación.</i>	Definidas BIPI Promeco
<i>Clasificación SUPAC.</i>	No aplica

Tabla 4 Equipo utilizado para preparación del líquido de granulación del producto A

Tamizado

<i>Equipo</i>	Secador
<i>Marca</i>	Glatt
<i>Modelo</i>	WSG 120
<i>Parámetros de operación.</i>	Capacidad: 100-240 l (50-150 Kg) Flujo de aire 0-4500 m ³ /hr. Control de temperatura 0-100°C
<i>Clasificación SUPAC.</i>	Clase: Térmico/Convección (Calor directo). Subclase: Lecho Fluidizado.

Tabla 5 Equipo utilizado para el tamizado del producto A

Mezclado seco.

<i>Equipo</i>	Secador
<i>Marca</i>	Glatt
<i>Modelo</i>	WSG 120
<i>Parámetros de operación.</i>	Definidas BIPI Promeco
<i>Clasificación SUPAC.</i>	

Tabla 6 Equipo utilizado para el mezclado en seco del producto A

Granulación.

<i>Equipo</i>	Secador
<i>Marca</i>	Glatt
<i>Modelo</i>	WSG 120
<i>Parámetros de operación.</i>	Definidas BIPI Promeco
<i>Clasificación SUPAC.</i>	

Tabla 7 Equipo utilizado para la granulación del producto A

Secado.

<i>Equipo</i>	Secador
<i>Marca</i>	Glatt
<i>Modelo</i>	WSG 120
<i>Parámetros de operación.</i>	Definidas BIPI Promeco
<i>Clasificación SUPAC.</i>	

Tabla 8 Equipo utilizado para el secado del producto A

Tamizado.

<i>Equipo</i>	Tamizador
<i>Marca</i>	Frewitt
<i>Modelo</i>	
<i>Parámetros de operación.</i>	Definidas BIPI Promeco
<i>Clasificación SUPAC.</i>	Clase: Trituración en malla Subclase: Tamizador oscilatorio.

Tabla 9 Equipo utilizado para el tamizado del producto A

Lubricación.

<i>Equipo</i>	Mezclador
<i>Marca</i>	Hoover Tote
<i>Modelo</i>	
<i>Parámetros de operación.</i>	Definidas BIPI Promeco
<i>Clasificación SUPAC.</i>	Clase: Difusión Subclase: Bin Tumbler

Tabla 10 Equipo utilizado para la lubricación del producto A

Compactación.

<i>Equipo</i>	Tableteadora
<i>Marca</i>	Fette
<i>Modelo</i>	3000
<i>Parámetros de operación.</i>	Definidas BIPI Promeco
<i>Clasificación SUPAC.</i>	Clase: Compresión. Subclase: Alimentación por forzamiento.

Tabla 11 Equipo utilizado para la compactación del producto A

Nota: Debe mencionarse que cada equipo utilizado fue calificado previamente.

Análisis de riesgo para el proceso de validación.

<i>Etapas del proceso.</i>	<i>Pasos.</i>	<i>Evaluación de riesgo.</i>
1. Preparación de la solución de recubrimiento.	1. Añadir agua (55-65°). 2. Principio activo no. 1. 3. Amarillo #6	Bajo. Bajo. Bajo.
2. Preparación de la solución de gelatina.	1. Añadir agua (55-65°). 2. Añadir gelatina y mezclar. 3. Añadir Glicerina y mezclar. 4. Solución a 55-65°. 5. Añadir a la solución de glicerina y gelatina a la solución de recubrimiento.	Bajo. Bajo. Bajo. Bajo. Bajo.
3. Granulado.	1. Cargar los ingredientes al vagón. 2. Cargar el vagón al granulador de lecho fluido y mezclar en seco por 5 min. (aire: 500 – 1500 m3/hr.). 3. Bombear la solución de granulado a la mezcla en los parámetros especificados. (1.75 – 2.25 L/min.). 4. Bombear agua (55 – 65°) al granulado.	Bajo. Bajo. Medio. Bajo.
4. Secado.	1. Secar el granulado a los parámetros especificados hasta una pérdida de secado de 2.5 – 4.5 %.	Medio.
5. Molienda y Mezclado.	1. Pasar la unidad 1 a través de oscilador marca Frewitt. 2. Remueva una porción de la unidad 2 y haga una mezcla aproximada 1:1 con estearato de Mg 3. Pasar la premezcla que contiene el Estearato a las mismas condiciones que la unidad 1, pasar el resto de la unidad 2 a través del oscilador marca Frewitt.	Bajo Bajo. Bajo.

	4. Pasar la unidad 3 a través del oscilador marca Frewitt a las mismas condiciones que para las unidades 1 y 2.	Bajo.
	5. *Pasar la unidad 4 a través del Frewitt a las mismas condiciones de las unidades 1,2 y 3.	Bajo.
	6. Mezclar las unidades por 80 revoluciones.	Medio.
6. Compresión.	1. Comprimir en una tableteadora rotatoria en los parámetros especificados.	Medio.

Tabla 12 Análisis de riesgo del proceso de fabricación del producto A

*Solo para la presentación de 0.1 mg- lote NS-939, NS-940, NS-1011

Variables registradas para la validación.❖ **Granulación.**➤ *Temperatura de entrada del aire (°C).*

- Promedio.
- Desviación estándar.

➤ *Temperatura final del producto (°C).*

- Promedio.
- Desviación estándar.

❖ **Secado.**➤ *Temperatura de entrada del aire (°C).*

- Promedio.
- Desviación estándar.

➤ *Temperatura final del producto (°C).*

- Promedio.
- Desviación estándar.

- ❖ **Aire de fluidización.**
 - *Promedio.*
 - *Desviación estándar.*
- ❖ **Pérdida al secado.**
- ❖ **Tiempo total del granulado y secado.**
- ❖ **Análisis de tamaño de partícula.**
 - *Masa retenido por malla.*
 - *Masa acumulado.*
 - *Porcentaje de masa retenido.*
 - *Porcentaje de masa acumulada en el diámetro de apertura de la malla (μm).*
- ❖ **Ensayo de la mezcla (%).**
 - *Promedio.*
 - *Desviación estándar.*
 - *Coeficiente de variación.*
- ❖ **Peso promedio de las tabletas (mg).**
 - *Promedio.*
 - *Desviación estándar.*
 - *Coeficiente de variación.*
- ❖ **Uniformidad de contenido (%).**
 - *Promedio.*
 - *Desviación estándar.*
 - *Coeficiente de variación.*
- ❖ **Disolución de los núcleos a los 30 Minutos (%).**
 - *Promedio.*
 - *Desviación estándar.*
 - *Coeficiente de variación.*

DATOS OBTENIDOS DEL PROCESO DE FABRICACIÓN

Condiciones de operación estudiadas para las etapas de granulación y secado.

FACTOR	Variable codificada	NIVELES		Cantidad de datos obtenidos.
		Programados	Obtenidos	
Temperatura del aire de entrada al lecho fluido durante la granulación (°C) de cada carga.	X1GRAN	75-85	71-84	18
Temperatura del aire de entrada al lecho fluido durante el secado (°C) de cada carga.	X1SEC	75-85	79-82	18
Velocidad del aire de salida del lecho fluido durante la granulación (m ³ /h.).	X2GRAN	1000-4000	1417-1940	18
Velocidad del aire de salida del lecho fluido durante el secado (m ³ /h.).	X2SEC	1000-4000	1360-2256	18
Velocidad de atomización (l/min.).	X3	1.75-2.25	1.75-2.25	18
Presión aire atomización.	X4	2.5-3.5	2.5-3.5	18
Cantidad de principio activo en la formulación (mg/tableta)	X5	0.1-0.3	0.1-0.3	18
Relación de almidón/lactosa	X6	0.8-1.12	0.8-1.12	18

Tabla 13 Fuentes de variación identificadas.

Respuestas	Variable codificada	NIVELES	Cantidad de datos obtenidos.
Promedio obtenido de la temperatura del producto en la granulación (°C).	Y1GRAN	28.4-35.2	18
Coefficiente de variación de la temperatura del producto en la granulación.	Y2GRAN	5.3-13.1	18
Promedio obtenido de la temperatura del producto en el secado (°C)	Y1SEC	30.7-038	18
Coefficiente de variación de la temperatura del producto en el secado	Y2SEC	4.2-19.3	18
Temperatura final promedio del producto (°C) después de la granulación.	Y3	38-48	18
Perdida al secado del granulado (%).	Y4	2.5-4.5	18

Tabla14 Respuestas analizadas para estas etapas.

FACTORES ESTUDIADOS EN UNIDADES REALES.

		X1GRAN	X2GRAN	X1SEC	X2SEC	X3
N° de lote	N° de carga	Temp. del aire entrada al lecho fluido gran. (°C)	Vel. Aire de salida del lecho fluido (m³/h.).gran.	Temp. aire entr.sec. (°C)	Vel. Aire (de salida) de flui (m³/h.).Sec.	Vel. Atomización (l/min)
939	1	71	1660	82	1583	2.25
939	2	71	1543	81	1920	2.25
939	3	71	1660	81	1860	2.25
939	4	73	1620	80	1967	2.25
940	1	80	1617	79	1360	1.75
940	2	84	1467	80	1513	1.75
940	3	79	1433	81	1667	1.75
940	4	81	1417	81	1680	1.75
1011	1	73	1800	81	1950	2
1011	2	76	1740	81	2150	2
1011	3	79	1525	79	1925	2
1011	4	78	1600	80	1933	2
1012	1	72	1940	82	1850	2
1012	2	79	1525	80	2250	2
1012	3	77	1750	79	2100	2
1058	1	74	1600	82	1967	2
1058	2	76	1620	80	1975	2
1058	3	74	1640	79	2067	2
MAX		84	1940	82	2250	2.25
MIN		71	1417	79	1360	1.75
MEDIA		77	1678	81	1805	2

Tabla 15 Factores en unidades reales.

	X4	X5	X6
N° de lote	Presión aire atom. (Bar)	Cantidad de principio activo por tableta (mg)	Relación de almidón/lactosa
939	2.5	0.1	1.12
939	2.5	0.1	1.12
939	2.5	0.1	1.12
939	2.5	0.1	1.12
940	3.5	0.1	1.12
940	3.5	0.1	1.12
940	3.5	0.1	1.12
940	3.5	0.1	1.12
1011	3	0.1	1.12
1011	3	0.1	1.12
1011	3	0.1	1.12
1011	3	0.1	1.12
1012	3	0.2	0.8
1012	3	0.2	0.8
1012	3	0.2	0.8
1058	3	0.3	0.8
1058	3	0.3	0.8
1058	3	0.3	0.8
MAX	3.5	0.3	1.12
MIN	2.5	0.2	0.96
MEDIA	3	0.1	0.8

Continuación de la tabla 15 Factores en unidades reales

FACTORES ESTUDIADOS EN UNIDADES CODIFICADAS.

X1GRAN			X2GRAN	X1SEC	X2SEC
N° de lote	N° de carga	Temp. del aire entrada al lecho fluido gran. (°C)	Vel.Aire de salida del lecho fluido (m3/h.).gran.	Temp.aire entr.sec. (°C)	Vel.Aire (de salida) de flui (m3/h.).Sec.
939	1	-1	0	1	0
939	2	-1	-1	0	0
939	3	-1	0	0	0
939	4	-1	0	0	0
940	1	0	0	-1	-1
940	2	1	-1	0	-1
940	3	0	-1	0	0
940	4	1	-1	0	0
1011	1	-1	0	0	0
1011	2	0	0	0	1
1011	3	0	-1	-1	0
1011	4	0	0	0	0
1012	1	-1	1	1	0
1012	2	0	-1	-1	1
1012	3	0	0	-1	1
1058	1	-1	0	1	0
1058	2	0	0	0	0
1058	3	-1	0	-1	1

Tabla 16 Factores en unidades codificadas.

		X3	X4	X5	X6
Nº de lote	Nº de carga	Vel. Atomización (l/min)	Presión aire atom. (Bar)	Cantidad de principio activo por tableta (mg)	Relación de almidón/lactosa
939	1	1	-1	-1	1
939	2	1	-1	-1	1
939	3	1	-1	-1	1
939	4	1	-1	-1	1
940	1	-1	1	-1	1
940	2	-1	1	-1	1
940	3	-1	1	-1	1
940	4	-1	1	-1	1
1011	1	0	0	-1	1
1011	2	0	0	-1	1
1011	3	0	0	-1	1
1011	4	0	0	-1	1
1012	1	0	0	0	-1
1012	2	0	0	0	-1
1012	3	0	0	0	-1
1058	1	0	0	1	-1
1058	2	0	0	1	-1
1058	3	0	0	1	-1

Continuación de la tabla 16 Factores en unidades codificadas.

AL 30 JUL 1968
 103791918 AL 30 JUL 1968

RESPUESTAS ESTUDIADAS EN LA ETAPA DE GRANULACIÓN Y SECADO.

		Y1	Y2	Y1SEC	Y2SEC	Y3	Y4
		GRAN	GRAN				
N° de lote	N° de carga	Prom. Temp. del granulado	C.V. Temp. del granulado	Prom. Temp. del secado.	C.V. Temp. del secado.	Temp. final del producto (°C).	Perdida al secado (%)
939	1	30	8.9	33	11.3	39	4.1
939	2	28	11.8	31	13.2	38	4.5
939	3	29	10.9	31	9.5	38	4.5
939	4	31	12.3	31	10.3	38	4.2
940	1	30	7.4	37	17.1	46	2.7
940	2	34	11.3	37	18.9	47	2.5
940	3	31	5.5	36	19.3	48	2.6
940	4	30	6.5	34	15.7	47	2.7
1011	1	32	9.2	35	6.1	46	3.8
1011	2	34	10.2	35	8.1	44	4.2
1011	3	32	9.3	36	12.3	45	4.2
1011	4	35	11.1	37	12.9	45	4.2
1012	1	32	8.6	38	14.9	45	3.7
1012	2	35	11.4	35	13.6	44	3.6
1012	3	35	12.8	34	4.2	42	3.8
1058	1	30	5.3	33	12.4	42	3.5
1058	2	31	13.1	32	15.3	40	3.6
1058	3	30	10.0	31	10.0	38	4.1

Tabla 17 Respuestas de la etapa de granulación y secado.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

Condiciones de operación estudiadas para la etapa de compresión.

FACTOR	Variable codificada	NIVELES		Cantidad de datos obtenidos.
		Programados	Obtenidos	
Temperatura del aire de entrada al lecho fluido durante la granulación (°C) de cada carga.	X1GRAN	75-85	71-84	18
Temperatura del aire de entrada al lecho fluido durante el secado (°C) de cada carga.	X1SEC	75-85	79-82	18
Velocidad del aire de salida del lecho fluido durante la granulación (m3/h.).	X2GRAN	1000-4000	1417-1940	18
Velocidad del aire de salida del lecho fluido durante el secado (m3/h.).	X2SEC	1000-4000	1360-2256	18
Velocidad de atomización (l/min.).	X3	1.75-2.25	1.75-2.25	18
Presión aire atomización.	X4	2.5-3.5	2.5-3.5	18
Cantidad de principio activo en la formulación (mg/tableta)	X5	0.1-0.3	0.1-0.3	18
Relación de almidón/lactosa	X6	0.8-1.12	0.8-1.12	18

Tabla 18 Fuentes de variación identificadas.

Respuestas	Variable codificada	NIVELES		Cantidad de datos obtenidos.
		Programados	Obtenidos	
Densidad aparente del granulado (g/ml).	Y5		0.576-0.629	5
Densidad compactada del granulado (g/ml).	Y6		0.702-0.767	5
Volumen de compactación.	Y7		82-83	5
Tamaño promedio de partícula del granulado (µm).	Y8		263.3-367.3	5
Pendiente de la distribución del tamaño de partícula del granulado.	Y9		192.25- 212.63	5
Uniformidad de contenido del principio activo en las tabletas (%).	Y10	93-107	98.53- 103.18	5
Masa promedio de las tabletas (mg).	Y11	131.48-145.53	137.8-138.6	3
		131.48-145.53	137.7	1
		207.5	206.58	1
Coeficiente de variación de la masa de las tabletas.	Y12		0.26-0.42	3
			0.66	1
			0.42	1
Dureza promedio de las tabletas (N).	Y13	35-56	46.48-46.62	3
		35-56	45.19	1
		56-84	75.2	1
Coeficiente de variación de la dureza de las tabletas	Y14		3.99-4.77	3
			4.82	1
			4.16	1
Canal de salida de las tabletas	Y15		Izq. -Der.	10
Disolución de las tabletas a los 30 min.	Y16	85-115	84.66-90.3	5

Tabla 19 Respuestas analizadas para esta etapa.

Los datos de: Espesor y Friabilidad promedio de las tabletas no se encontraron en la documentación analizada por tanto no se estudiaron.

RESPUESTAS ESTUDIADAS EN LA ETAPA DE COMPRESION.

N° de lote	Y5 δ aparente (g/ml)	Y6 δ compactada (g/ml)	Y7 Vol. de compactación	Y8 Tam. Prom. de partícula del gran. (µm).	Y9 Pendiente de la distribución del tam. de partícula	Y10 Uniformidad de contenido del principio activo en las tabletas (%).	Y11 Masa prom. De las tabletas (mg).	Y12 C.V. de la masa de las tabletas
939	0.621	0.757	82	278.8	192.25	98.53	137.78	0.42
940	0.576	0.702	82	282.3	212.63	101.39	138.57	0.26
1011	0.597	0.728	82	290	211.95	102.12	138.26	0.38
1012	0.629	0.767	82	367.3	200.11	103.18	137.70	0.66
1058	0.629	0.758	83	263.3	197.07	102.92	206.58	0.42

Tabla 20 Respuestas de la etapa de compresión.

X1	Y13	Y14	Y15	Y16
N° de lote	Dureza prom. de las tabletas (N)	C.V. de la dureza de las tabletas	Canal de salida de las tabletas	Disolución de las tabletas a los 30 min.
939	46.48	4.77	*Izq.	87.51
940	46.62	4.22	Izq.	89.32
1011	46.58	3.99	Izq.	90.30
1012	45.19	4.82	Izq.	84.66
1058	75.2	4.16	Izq.	85.25

*Izq. = Izquierda.

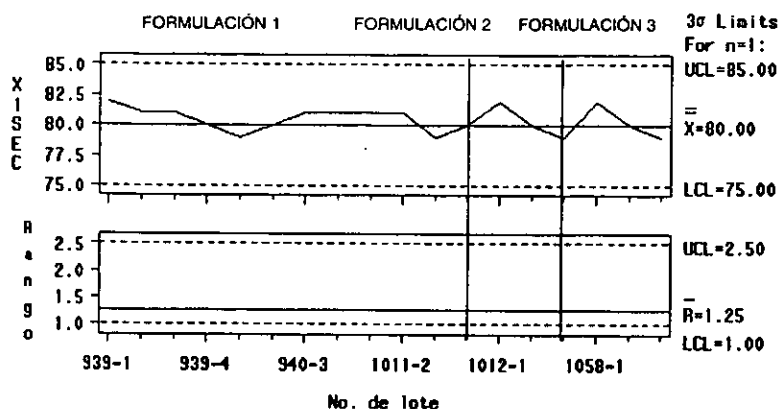
Der. = Derecha.

Tabla 20.1 Respuestas de la etapa de compresión.

ANÁLISIS
DE LOS
DATOS
DEL
PROCESO
DE
FABRICACIÓN
DEL
PRODUCTO A

Temperatura del aire de entrada al lecho fluido durante la granulación de cada carga. (X1GRAN).

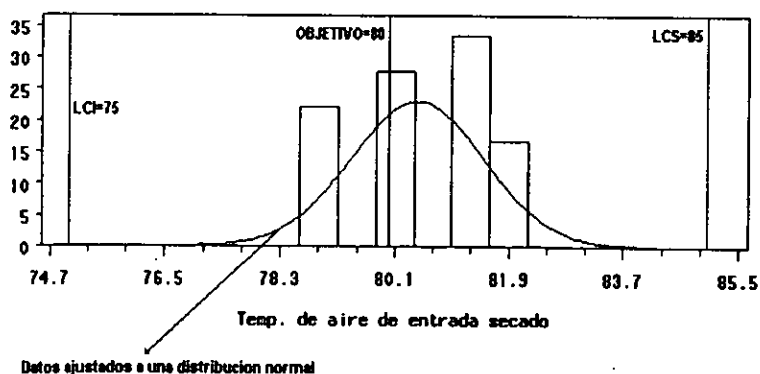
Carta control de Temp. de aire de entrada durante la granulación



Subgrupo: $n=1$

Capacidad de proceso del aire de entrada (granulación).

Observaciones (%)



Figuras 7 y 8 Carta de control y capacidad de proceso de X1 GRAN.

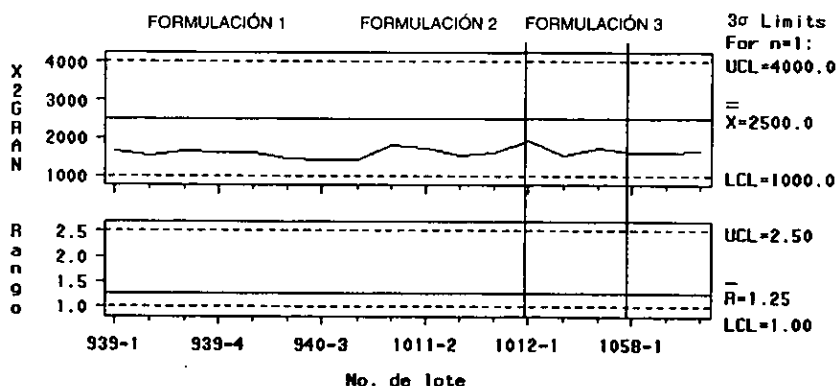
Cpk	Determinación.
1.457846	Capaz y centrado

Como se puede observar en la gráfica de carta de control los datos recolectados no están muy alejados del valor objetivo, lo que da como resultado el no tener una gran dispersión, esto también se puede observar en la gráfica de capacidad de proceso ya que los datos están centrados y no rebasan los límites especificados; además de mostrar que tanto el valor de C_{pk} es mayor que la referencia establecida por Carmona que es de 1.33 (revisar en marco teórico pag. 47).

Con los resultados obtenidos se puede concluir que el factor temperatura del aire de entrada durante la granulación esta bien controlado, pues las gráficas y las capacidades de proceso así lo demuestran.

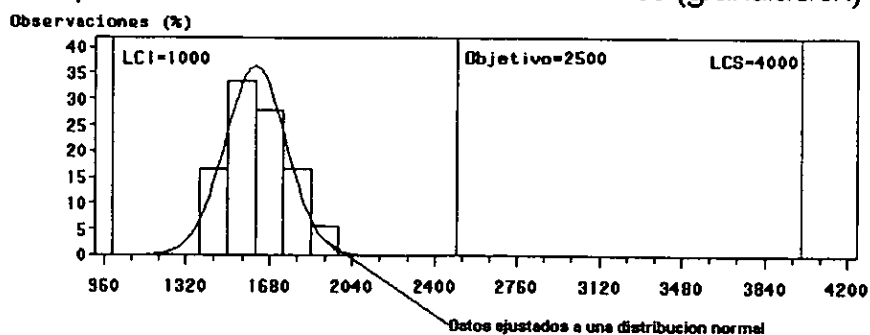
Velocidad del aire de salida del lecho fluido durante la granulación (m³/h.) X2GRAN

Carta control de Vel. de aire de salida durante la granulación



Subgrupo: n=1

Capacidad de velocidad del aire de salida (granulación)



Vel. de aire de salida de granulación.

Figuras 9 y 10 Carta de control y capacidad de proceso de X2GRAN

Cpk	Determinación.
1.570903	Capaz y centrado

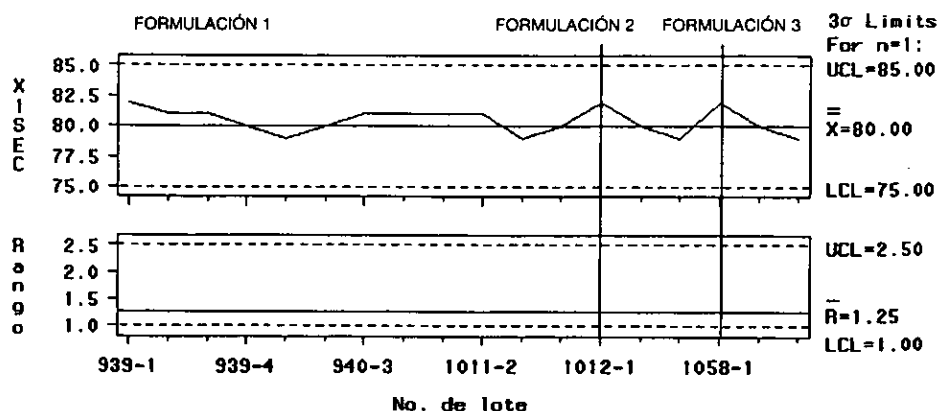
Como se puede observar en la gráfica de carta de control los datos recolectados están distribuidos de manera oscilatoria, lo que muestra que no tiene gran dispersión, esto también se puede

observar en la gráfica de capacidad de proceso ya que los datos están centrados y no rebasan los límites especificados; además de mostrar un valor de Cpk mayor que la referencia establecida por Carmona que es de 1.33 (revisar en marco teórico pag. 47).

Con estos resultados se puede concluir que el factor Velocidad del aire de salida del lecho fluido durante la granulación (m^3/h); ésta bien controlado, pues las gráficas y las capacidades de proceso así lo demuestran.

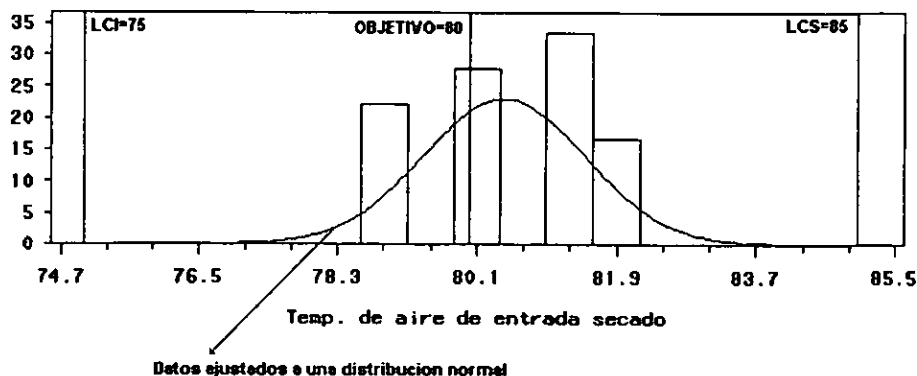
Temperatura del aire de entrada al lecho fluido durante el secado de cada carga. (X1SEC)

Carta control de Temp. de aire de entrada durante el secado



Subgrupo: n=1

Capacidad de proceso del aire de entrada (secado).
observaciones (%)



Figuras 11 y 12 Cartas de control y capacidad de proceso de X1SEC.

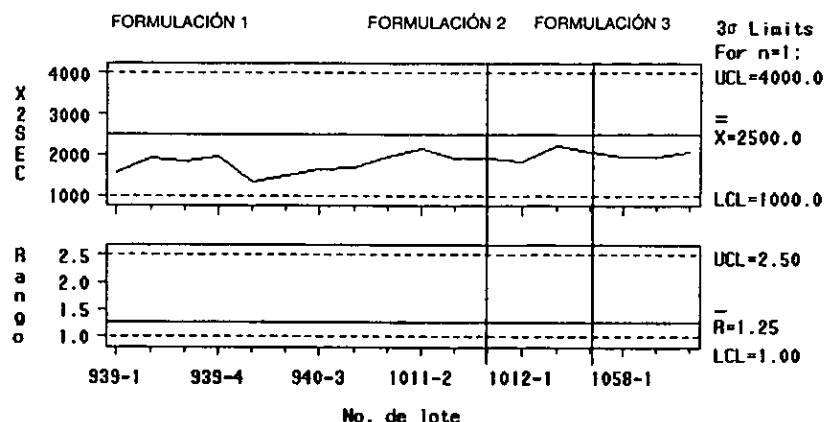
Cpk Determinación.
1.457846 Capaz y centrado

Como se puede observar en la gráfica de carta de control los datos recolectados muestran una tendencia oscilatoria con respecto al valor objetivo, lo que da como resultado el no tener una gran dispersión, esto también se puede observar en la gráfica de capacidad de proceso ya que los datos están centrados y no rebasan los límites especificados; además de mostrar un valor de Cpk mayor que la referencia establecida por Carmona que es de 1.33 (revisar en marco teórico pag. 47).

Con los resultados obtenidos se puede concluir que el factor temperatura del aire de entrada durante el secado está bien controlado, pues las gráficas y las capacidades de proceso así lo demuestran.

Velocidad del aire de salida del lecho fluido durante el secado ($\text{m}^3/\text{h.}$) X2SEC.

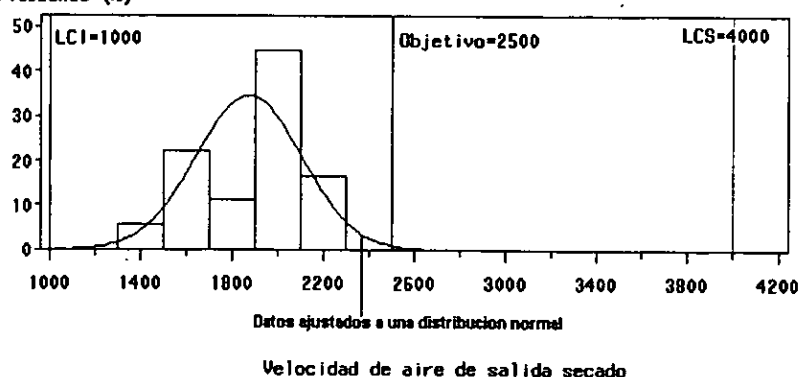
Carta control de Vel. de aire de salida durante el secado



Subgrupo: $n=1$

Capacidad de proceso del aire de salida (secado).

Observaciones (%)



Figuras 13 y 14 Carta de control y capacidad de proceso de X2SEC.

Cpk

Determinación.

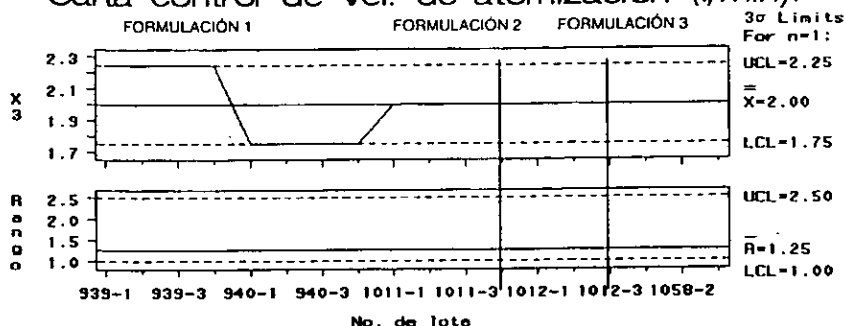
1.259526

Capaz y no esta centrado

Como se puede observar en la gráfica de carta de control los datos recolectados están distribuidos bajo el valor objetivo, aunque también se muestra que no tiene gran dispersión, esto también se puede observar en la gráfica de capacidad de proceso ya que los datos están desplazados hacia el LCI pero no rebasan los límites especificados; además de mostrar que el valor de Cpk no es mayor que la referencia establecida (revisar en marco teórico pag. 47) por lo cual muestra un desplazamiento hacia el LCI pero tiene capacidad porque esta dentro de los límites establecidos. Con estos resultados se puede concluir que el factor Velocidad del aire de salida del lecho fluido durante el secado (m^3/h); ésta controlado, pero existe una tendencia de los valores a ser menor que el valor óptimo ya que así las gráficas y las capacidades de proceso así lo demuestran. Por lo tanto, sería conveniente el ver las posibilidades de ver que tanto afectaría al producto final el llevar a este factor al valor óptimo o como si se pudiese cambiar los límites a valores más bajos.

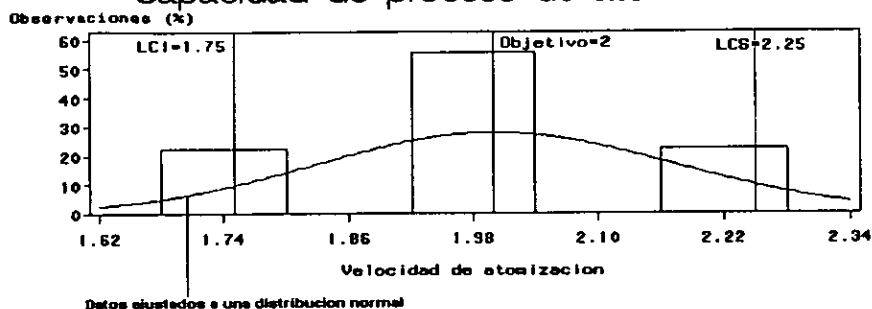
Velocidad de atomización (l/min.) X3

Carta control de Vel. de atomización (l/min.).



Subgrupo: n=1

Capacidad de proceso de atomización.



Figuras 15 y 16 Carta de control y capacidad de proceso de X3.

Cpk

Determinación.

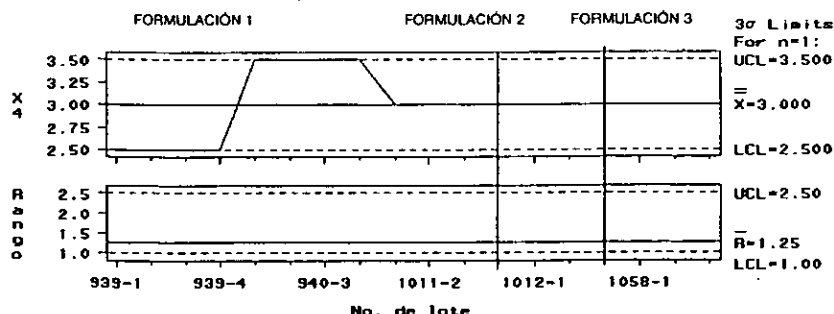
0.485913 No es capaz y no está centrado

Como se puede observar en la gráfica de carta de control los datos recolectados están distribuidos desde el LCI hasta el LCS mostrando gran dispersión, esto también se puede observar en la gráfica de capacidad de proceso ya que los datos no están centrados y aunque no rebasan los límites especificados si los tocan observándose que en la realización del ajuste de los datos a una distribución normal esta es muy amplia y parte de esta curva queda fuera de los límites especificados; además de mostrar que el valor de Cpk es menor que la referencia establecida por Carmona que es de 1.33 (revisar en marco teórico pag. 47).

Con lo cual se puede concluir que el factor Velocidad de atomización; está fuera de control, pues las gráficas y las capacidades de proceso así lo demuestran.

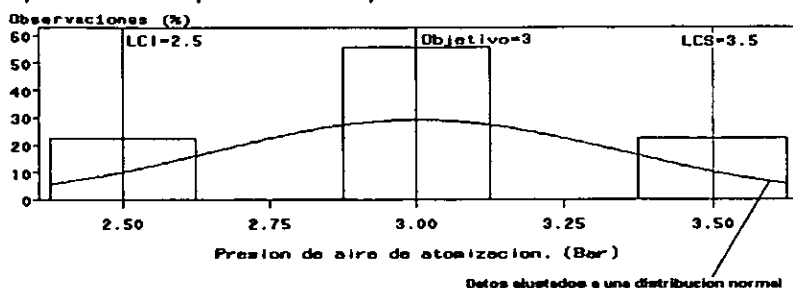
Presión aire atomización. X4

Carta control de presión del aire de atomización.



Subgrupo: n=1

Capacidad de proceso de presión del aire de atomización.



Figuras no. 17 y 18 Carta de control y capacidad de proceso de X4.

Cpk

Determinación.

0.485913 No es capaz y no está centrado

Como se puede observar en la gráfica de carta de control los datos recolectados están distribuidos desde el LCI hasta el LCS mostrando gran dispersión, esto también se puede observar en la gráfica de capacidad de proceso ya que los datos no están centrados y aunque no rebasan los límites especificados si los tocan observándose que en la realización del ajuste de los datos a una distribución normal esta es muy amplia y parte de esta curva queda fuera de los límites especificados; además esto se demuestra con el valor de Cpk que es menor que la referencia establecida por Carmona que es de 1.33 (revisar en marco teórico pag. 47).

Con lo cual se puede concluir que el factor Velocidad de atomización; ésta fuera de control, pues las gráficas y las capacidades de proceso así lo demuestran.

Promedio obtenido de la temperatura del producto en la granulación (°C). Y1GRAN

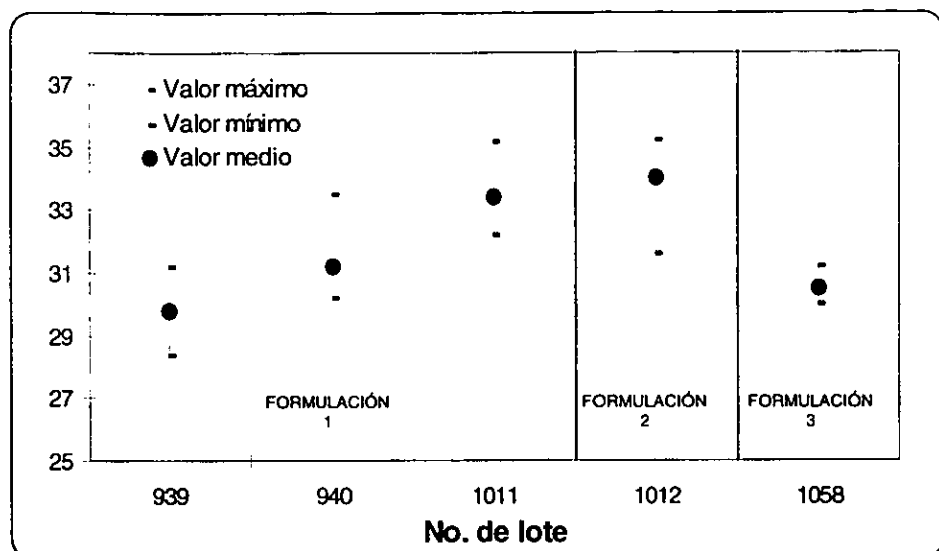


Figura 19 Comportamiento de la evolución de la temperatura del producto después del granulado de los 5 lotes.

N° DE LOTE	VALOR MAXIMO	VALOR MINIMO	VALOR MEDIO
939	31.2	28.4	29.8
940	33.5	30.2	31.2
1011	35.2	32.2	33.4
1012	35.25	31.6	34
1058	31.2	30	30.5

Tabla 21 Valores obtenidos sobre el comportamiento de la evolución de la temperatura del producto después del granulado de los 5 lotes.

En el gráfico anterior se puede observar que no existe gran dispersión entre los lotes de manera general, también se observa que esta dividido en las formulaciones lo que indica que para la formulación 1 solo se podría realizar el análisis correspondiente ya que se pueden comparar tres lotes y para las otras formulaciones no existen los suficientes datos para su análisis. Pero se sabe

que para esta respuesta se tienen los mismos parámetros de fabricación así que el análisis que a continuación se presenta es de manera global.

Se observa que los lotes 939, 940 y 1058 sus límites se interceptan por lo cual entre estos lotes no existe diferencia significativa entre ellos, así mismo entre los lotes 940, 1011 y 1012. También se puede observar que los límites de los lotes 939 y 1058 no se interceptan con los límites de los lotes 1011 y 1012 por lo tanto existe una diferencia significativa entre ellos.

Dado que los límites de los lotes 939, 940 y 1058 son distintos a los límites obtenidos para los lotes 1011 y 1012; se concluye que hay diferencia significativa entre las temperaturas.

Promedio obtenido de la temperatura del producto en el secado (°C)
Y1SEC

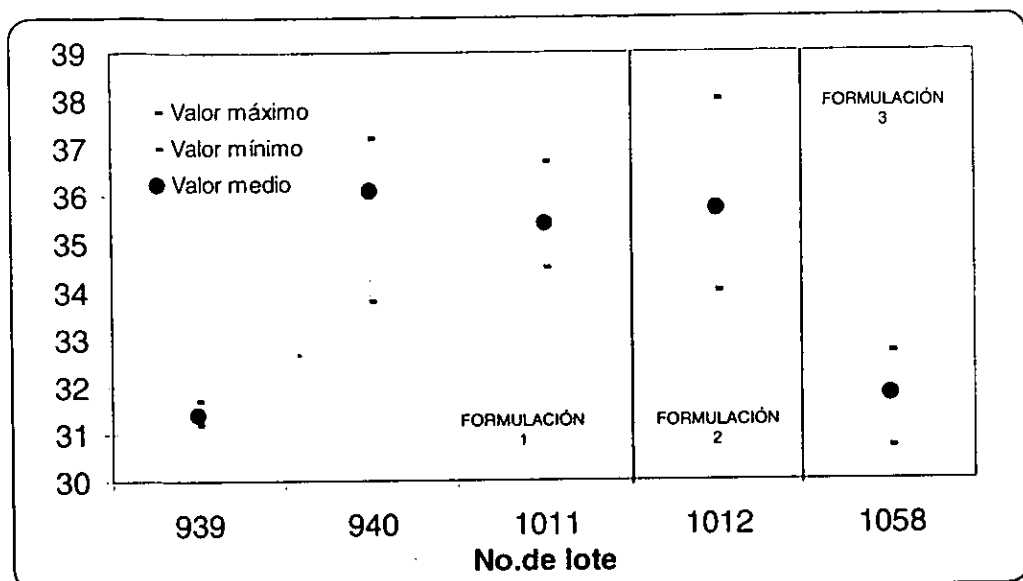


Figura 20 Comportamiento de la evolución de la temperatura del producto después del secado de los 5 lotes.

N° DE LOTE	VALOR MAXIMO	VALOR MINIMO	VALOR MEDIO
939	31.7	31.2	31.4
940	37.2	33.8	36.1
1011	36.7	34.5	35.4
1012	38	34	35.7
1058	32.7	30.7	31.8

Tabla 22 Valores obtenidos sobre la temperatura del producto en el secado.

En este Figura se puede observar que los límites de los lotes 939 y 1058 se interceptan por lo cual entre estos lotes no existe diferencia significativa, esto también sucede entre los lotes 940, 1011 y 1012.

Dado que existen dos rangos de límites y estos entre si no se interceptan por lo se concluye que entre las temperaturas del granulado después del secado de entre los lotes no son equivalentemente estadísticamente pues existe una diferencia significativa entre ellos.

Temperatura final promedio del producto (°C) después de la granulación. Y3

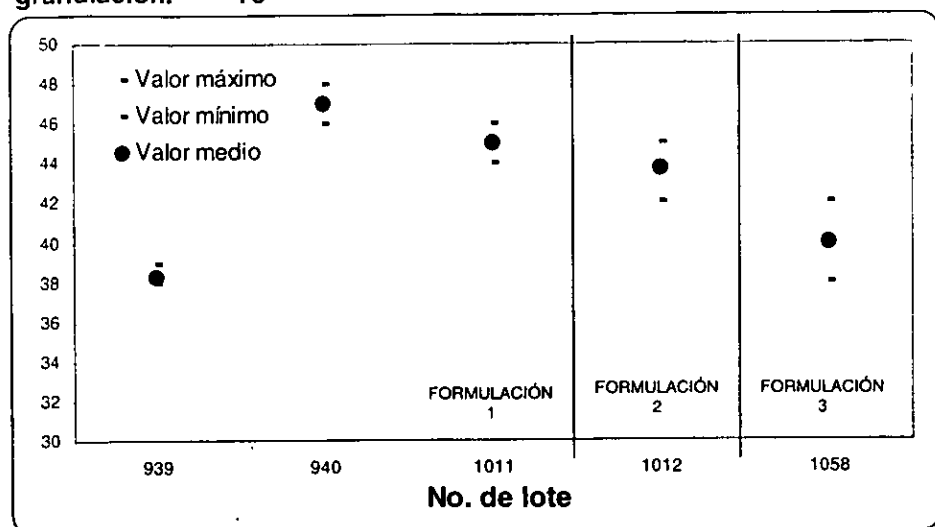


Figura 21 Comportamiento de la evolución de la temperatura del producto después de la granulación.

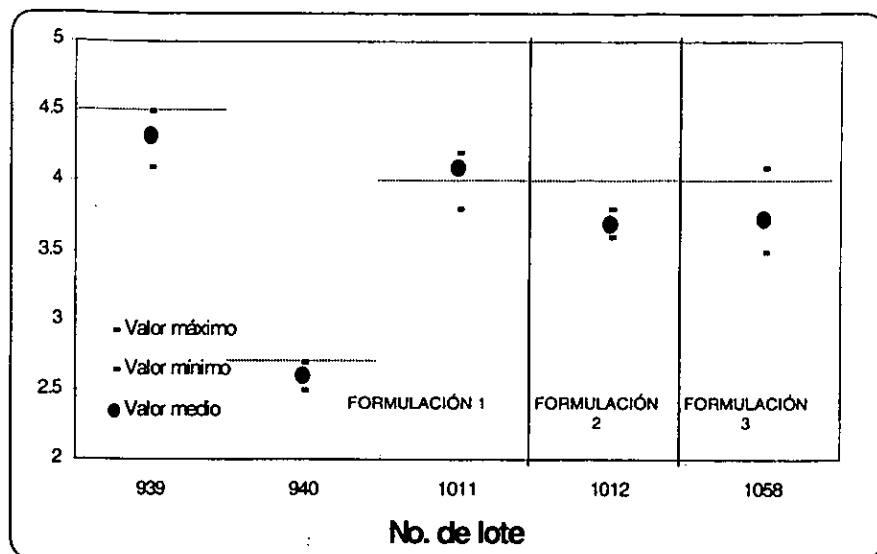
Nº DE LOTE	VALOR MAXIMO	VALOR MINIMO	VALOR MEDIO
939	39	38	38.25
940	48	46	47
1011	46	44	45
1012	45	42	43.7
1058	42	38	40

Tabla 23 Valores obtenidos sobre el comportamiento de la evolución de la temperatura del producto después de la granulación.

Como se puede ver en esta gráfica los lotes 939 y 1058 no existe diferencia significativa pero entre el lote 939 y los otros tres lotes restantes si existe dicha diferencia. Entre los lotes 940 y 1011 no existe diferencia significativa y entre el lote 940 y los 939, 1012 y 1058 si existe diferencia.

Entre los lotes 1011 y 1012 no existe diferencia significativa, el lote 1011 es significativamente diferente a los lotes 939, 940 y 1058. Y los lotes 1012 y 1058 son equivalentes estadísticamente; además entre 1012 y los tres lotes restantes existe diferencia estadística.

Perdida al secado del granulado (%). Y4



NOTA: Las líneas punteadas expresan los límites establecidos para cada lote. Para el lote no. 939 el valor es aproximadamente 4.5%, el del lote 940 es de aproximadamente 2.5% y del resto de los lotes es de aproximadamente 4.0%

Nº DE LOTE	VALOR MAXIMO	VALOR MINIMO	VALOR MEDIO
939	4.5	4.1	4.33
940	2.7	2.5	2.6
1011	3.8	4.2	4.1
1012	3.8	3.6	3.7
1058	4.1	3.5	3.73

Tabla 24 Valores obtenidos sobre el comportamiento de la evolución de la pérdida al secado del granulado de los 5 lotes.

En esta gráfica se observa que los límites del lote 940 son diferentes a los de los demás lotes por lo que se concluye que existe una diferencia significativa entre este lote y los demás lotes fabricados.

Entre los lotes 939, 1011 y 1058 se interceptan sus límites concluyendo así que no existe diferencia significativa entre ellos. Los lotes 1011, 1012 y 1058 son equivalentes estadísticamente y entre estos 3 lotes y los lotes 939 y 940 no existe dicha equivalencia.

En general se puede concluir que existe diferencia significativa entre los lotes fabricados, por lo tanto no hay equivalencia estadística entre los cinco lotes en la determinación de pérdida de agua en el granulado.

Densidad aparente del granulado (g/ml). Y5

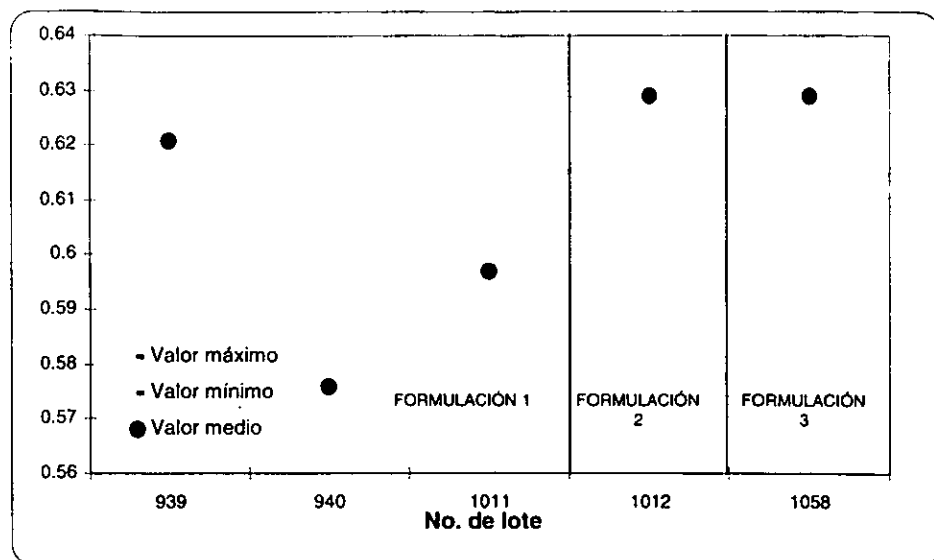


Figura 23 Comportamiento de la evolución de la densidad aparente del granulado.

Nº DE LOTE	VALOR MAXIMO	VALOR MINIMO	VALOR MEDIO
939	0.621	0.621	0.621
940	0.576	0.576	0.576
1011	0.597	0.597	0.597
1012	0.629	0.629	0.629
1058	0.629	0.629	0.629

Tabla 25 Valores obtenidos sobre el comportamiento de la evolución de la densidad aparente del granulado.

Dado que los límites de las densidades aparentes obtenidas de los tres primeros lotes son diferentes significativamente y entre los dos últimos lotes existe una equivalencia estadística.

Por lo cual los lotes 1012 y 1058 son diferentes estadísticamente a los tres lotes restantes, se concluye que existe diferencia significativa entre las densidades aparentes de los 5 lotes no teniendo una equivalencia estadística.

Densidad compactada del granulado (g/ml). Y6

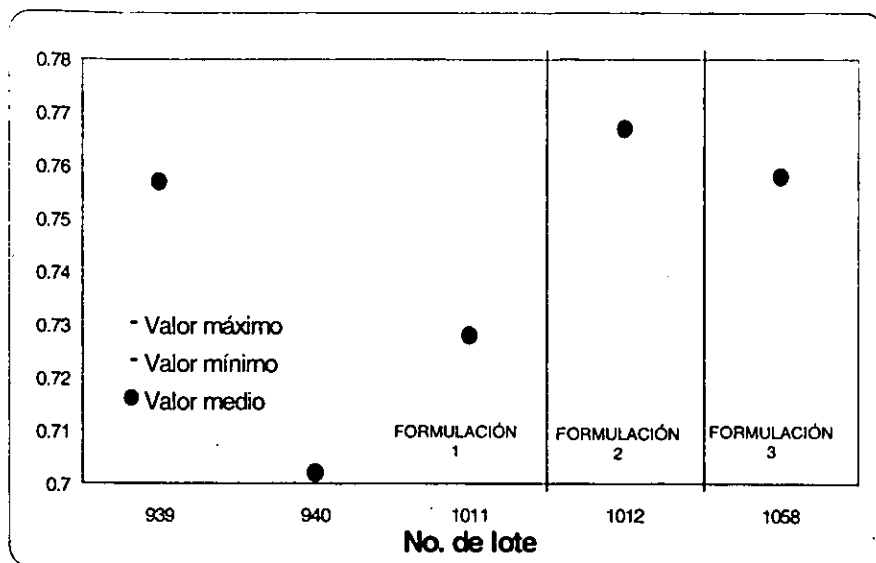


Figura 24 Comportamiento de la evolución de la densidad compactada del granulado de los 5 lotes.

Nº DE LOTE	VALOR MAXIMO	VALOR MINIMO	VALOR MEDIO
939	0.757	0.757	0.757
940	0.702	0.702	0.702
1011	0.728	0.728	0.728
1012	0.767	0.767	0.767
1058	0.758	0.758	0.758

Tabla 26 Valores obtenidos sobre el comportamiento de la evolución de la densidad compactada del granulado de los 5 lotes.

Dado que todos los límites de las densidades compactadas obtenidas son diferentes se concluye que existe diferencia significativa entre las densidades compactas de los 5 lotes no teniendo así una equivalencia estadística.

Volumen de compactación. Y7

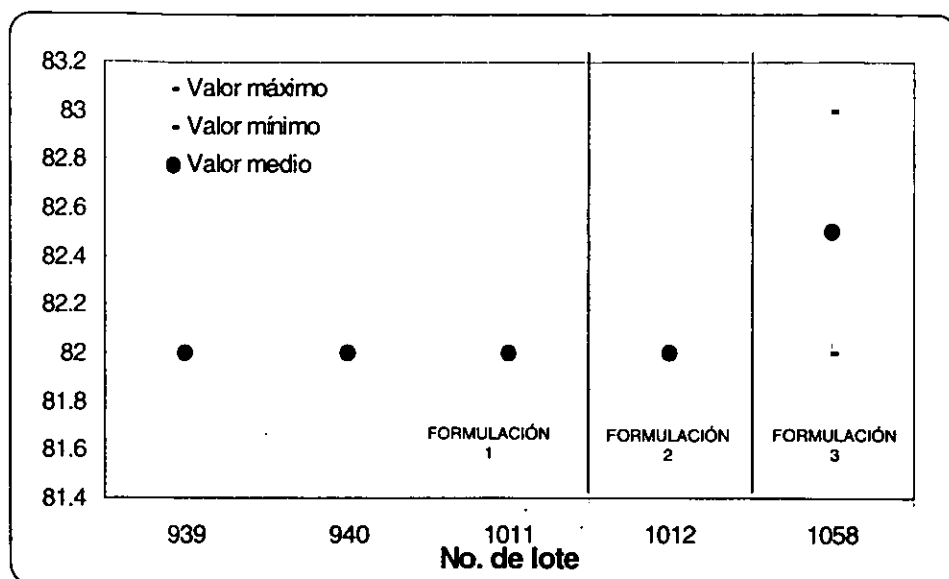


Figura 25 Comportamiento de la evolución del volumen de compactación de los 5 lotes.

Nº DE LOTE	VALOR MAXIMO	VALOR MINIMO	VALOR MEDIO
939	82	82	82
940	82	82	82
1011	82	82	82
1012	82	82	82
1058	83	82	82.5

Tabla no 27 Valores obtenidos sobre el comportamiento de la evolución del volumen de compactación de los 5 lotes.

Como los límites de los volúmenes de compactación de los cinco lotes se interceptan se concluye que no hay diferencia significativa entre los volúmenes de compactación siendo equivalentes estadísticamente.

Tamaño promedio de partícula del granulado (μm). Y8

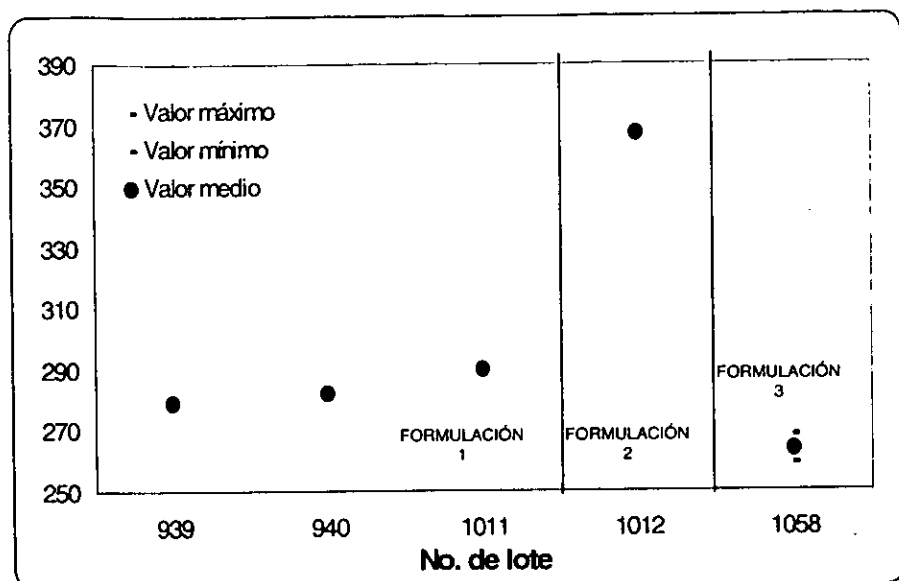


Figura 26 Comportamiento de la evolución del tamaño de partícula del granulado de los 5 lotes.

N° DE LOTE	VALOR MAXIMO	VALOR MINIMO	VALOR MEDIO
939	278.8	278.8	278.8
940	282.3	282.3	282.3
1011	289.95	289.95	289.95
1012	367.27	367.27	367.27
1058	268.06	258.62	263.34

Tabla 28 Valores obtenidos sobre el comportamiento de la evolución del tamaño de partícula del granulado de los 5 lotes.

Todos los tamaños promedios de partículas del granulado obtenidos son diferentes por lo se concluye que existe diferencia significativa entre de los tamaños promedios de partículas del granulado de los 5 lotes no teniendo así una equivalencia estadística.

Pendiente de la distribución del tamaño de partícula del granulado. Y9.

Para tener un mejor conocimiento del comportamiento del tamaño de partícula del granulado se realizó un análisis de comparación de pendientes y así poder determinar si se tuvo un buen granulado y no tener problemas de flujo durante la etapa de compresión y el análisis es el siguiente:

Malla (μm)	MASA RETENIDA (g)						MASA RETENIDA ACUMULADA (g)					
	939	940	1011	1012	1058 A	1058 B	939	940	1011	1012	1058 A	1058 B
1000	0.7	0.6	0	1.2	1.5	0.9	0.7	0.6	0	1.2	1.5	0.9
500	2.6	2.6	0.9	3.5	3.5	2.9	3.3	3.2	0.9	4.7	5.0	3.8
250	1.8	2.2	1.9	1.8	1.7	1.8	5.1	5.4	2.8	6.5	6.7	5.6
125	1.1	1.6	1.4	1.1	1.0	1.2	6.2	7	4.2	7.6	7.7	6.8
63	1	1.4	1.4	0.8	0.9	1.1	7.2	8.4	5.6	8.4	8.5	8.0
53	2.6	1.6	2.1	1.6	1.5	2.1	9.8	10	7.7	10.0	10.0	10.1

Tabla 29 Tabla general de datos para análisis de tamaño de partícula del granulado

Malla (μm)	PORCENTAJE RETENIDO						PORCENTAJE ACUMULADO					
	939	940	1011	1012	1058 A	1058 B	939	940	1011	1012	1058A	1058B
1000	7	6	0	12.0	14.5	8.6	7	6	0	12.0	14.5	8.6
500	26	26	9	35.0	35.4	29.0	33	32	9	47.0	49.9	37.6
250	18	22	19	18.0	16.8	18.0	51	54	28	65.0	66.7	55.6
125	11	16	14	11.0	9.9	12.2	62	70	42	76.0	76.6	67.8
63	10	14	14	8.0	8.5	11.1	72	84	56	84.0	85.1	78.9
53	26	16	21	16.0	14.9	21.1	98	100	77	100.0	100.0	100.0

Tabla 29.1 Tabla general de datos para análisis de tamaño de partícula del granulado

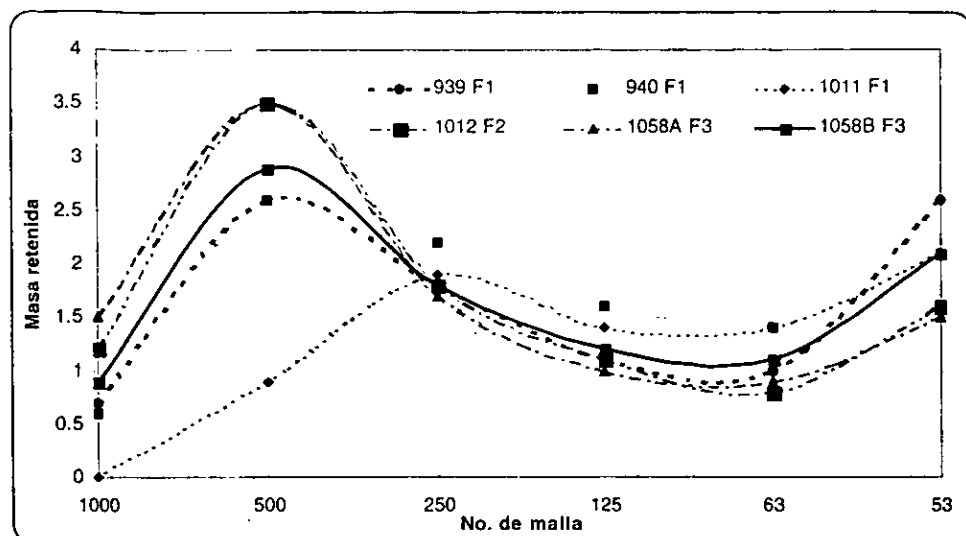


Figura 27 Distribución del tamaño de partícula de los lotes analizados.

Para determinar si las distribuciones de tamaño de partícula son diferentes se linearizaron las distribuciones, posteriormente se calculó la pendiente de cada lote y sus intervalos de confianza

LOTE	PENDIENTE	LIMITE INFERIOR 95%	LIMITE SUPERIOR 95%
939	192.25	143.74	240.76
940	212.63	184.88	240.38
1011	211.95	159.93	263.98
1012	200.11	151.05	249.16
1058*	197.07	147.62	246.52
1058B	200.11	158.25	241.98

Tabla 30 Resultados del análisis de partícula del granulado

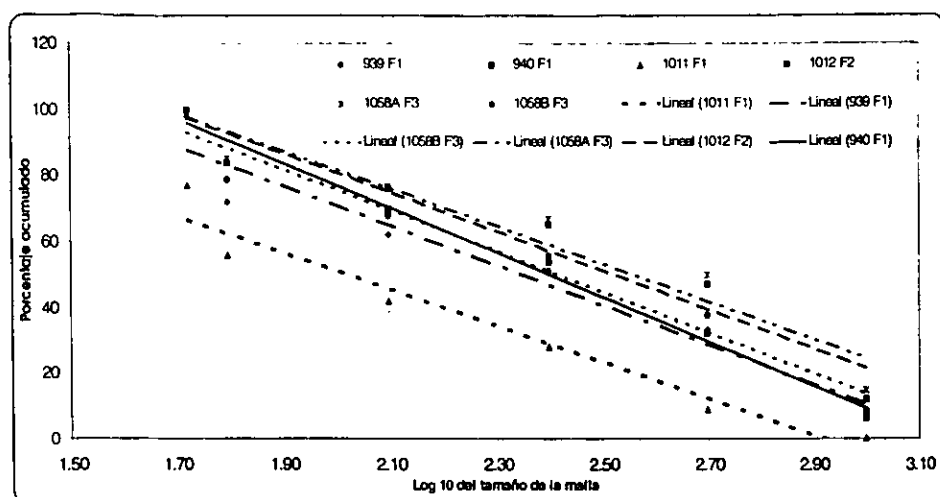


Figura 28 Distribuciones del tamaño de partícula linealizadas

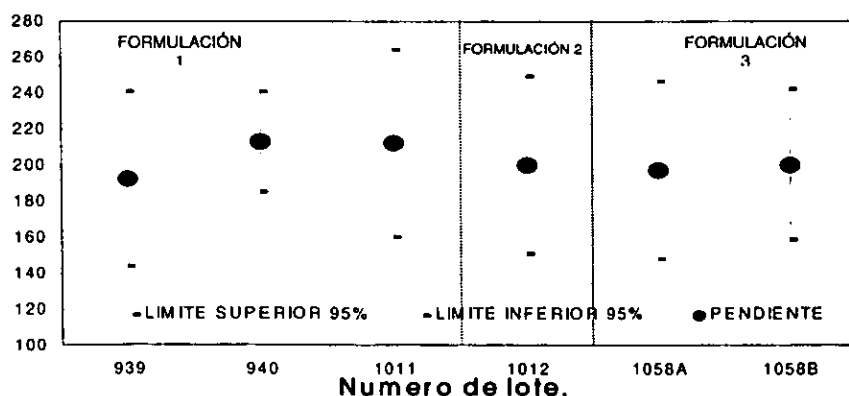
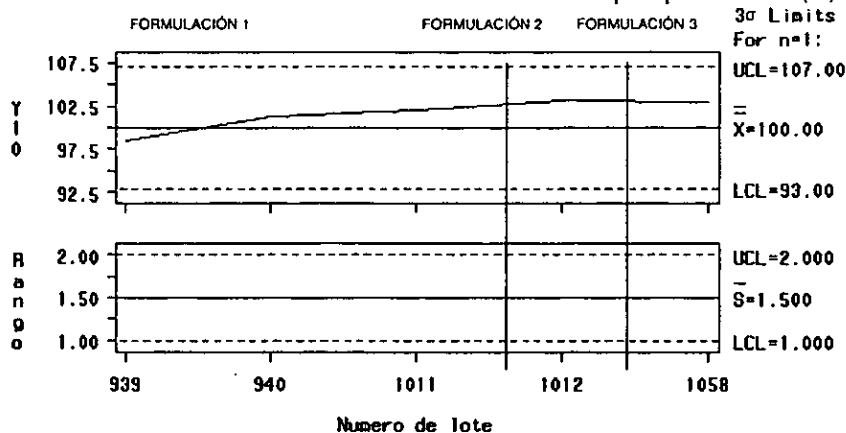


Figura 29 Análisis de las pendientes de las distribuciones del tamaño de partícula.

En la Figura 29 se observa que los intervalos de confianza de las pendientes de los lotes analizados se interceptan por lo tanto se concluye que no hay diferencia significativa entre los lotes en cuanto a la distribución del tamaño de partícula es decir que hay evidencia de la reproducibilidad de lote a lote analizado.

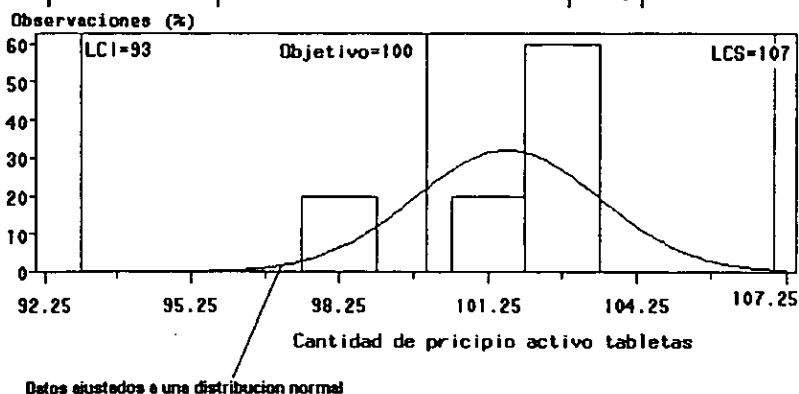
Uniformidad de contenido del principio activo en las tabletas (%) Y10

Carta Control de uniformidad de contenido del principio activo (%).



Subgrupo: n=1

Capacidad de proceso de cantidad de principio en tabletas.



Figuras 30 y 31 Carta de control y capacidad de proceso de Y10.

Cpk

Determinación.

0.958032

Capacidad justa y ni centrado

Como se puede observar en la gráfica de carta de control los datos recolectados forman una línea que va de manera ascendente lo que indica que se debe tener un poco más de control en la uniformidad de contenido del principio activo, también se muestra que tiene dispersión en los datos, esto se puede observar en la gráfica de capacidad de proceso ya que los datos están desplazados un poco hacia el LCS pero no rebasan los límites especificados; además de mostrar un valor de Cpk no es mayor a la referencia establecida (revisar en marco teórico pag. 47).

Se puede concluir que el factor Uniformidad de contenido del principio activo en las tabletas (%); ésta controlado, pero se debe mejorar la capacidad de éste.

Uniformidad de contenido del principio activo en las tabletas (%).

Y10

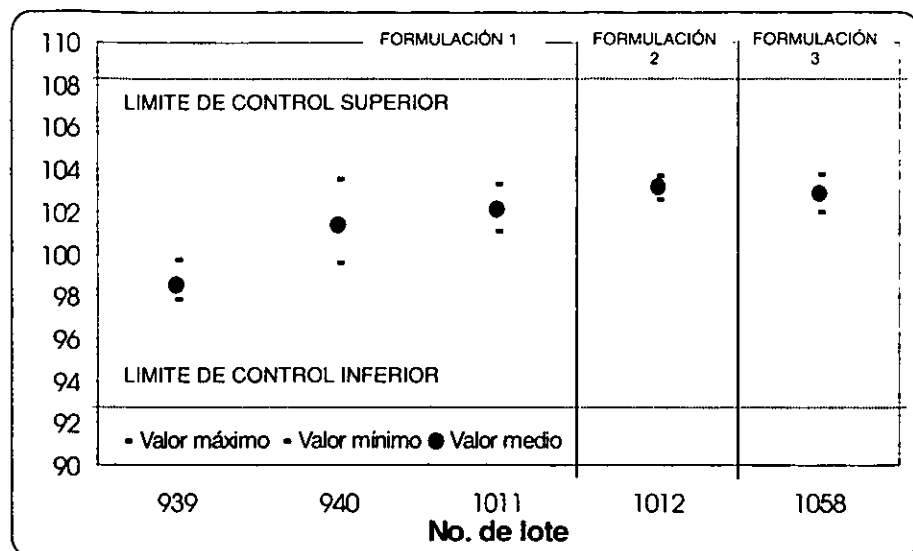


Figura 32 Comportamiento de la evolución de la uniformidad de contenido del principio activo en las tabletas en los 5 lotes.

Nº DE LOTE	VALOR MAXIMO	VALOR MINIMO	VALOR MEDIO
939	99.73	97.83	98.53
940	103.57	99.59	101.39
1011	103.32	101.08	102.12
1012	103.69	102.55	103.18
1058	103.81	101.99	102.92

Tabla 31 Valores obtenidos sobre el comportamiento de la evolución de la uniformidad de contenido del principio activo en las tabletas en los 5 lotes.

Se puede observar en esta gráfica que el lote 939 solo es equivalente al lote 940 por que sus limites se interceptan pero con los otros tres lotes restantes se tiene una diferencia significativa. También se puede observar que los lotes 940, 1011, 1012 y 1058 entre ellos no existen significancia alguna.

Como se puede observar en la gráfica de carta de control los datos recolectados están muy cerca del valor objetivo, lo que da como resultado no tener dispersión de datos, esto también se puede observar en la gráfica de capacidad de proceso ya que los datos están centrados y no rebasan los límites especificados; además de mostrar un valor de Cpk mayor que la referencia establecida por Carmona que es de 1.33 (revisar marco teórico pag. 47).

Con los resultados obtenidos se puede concluir que el factor Masa promedio de las tabletas (mg) esta bien controlado, pues las gráficas y las capacidades de proceso así lo demuestran.

En estas gráficas no se analiza al lote 1058 por que los límites establecidos para este lote son distintos por lo cual no se puede analizar con los demás lotes.

Masa promedio de las tabletas (mg) Y11.

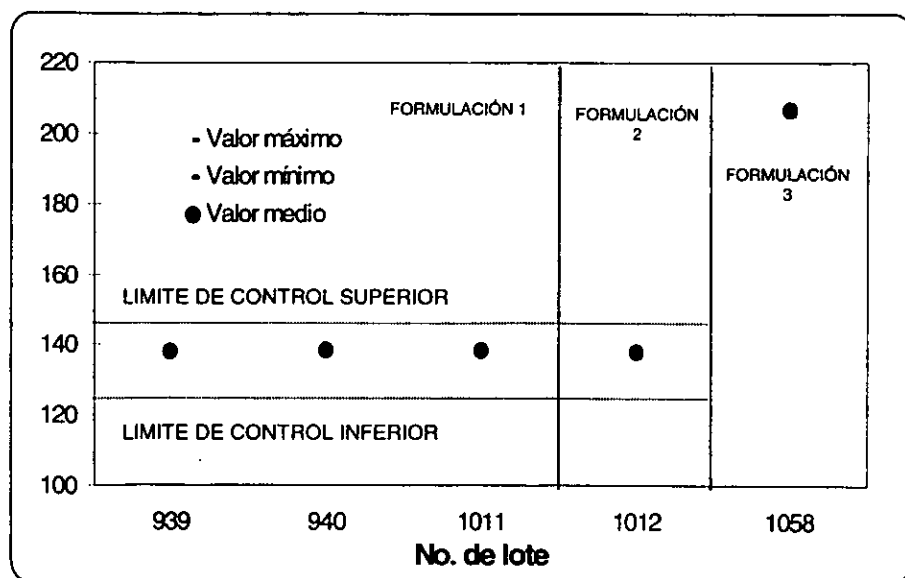


Figura 35 Comportamiento de la evolución de la masa de las tabletas en los 5 lotes.

N° DE LOTE	VALOR MAXIMO	VALOR MINIMO	VALOR MEDIO
939	138.31	136.91	137.78
940	139	138.1	138.57
1011	139.02	137.59	138.25
1012	139	136.48	137.7
1058	207.46	205.24	206.58

Tabla 32 Valores obtenidos sobre el comportamiento de la evolución de la masa de las tabletas en los 5 lotes.

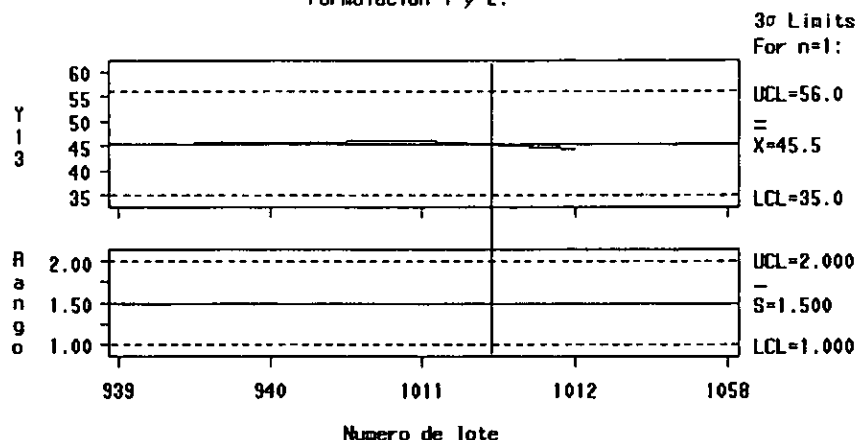
Como se puede ver en esta gráfica los límites de los 4 primeros lotes se interceptan se puede concluir que no hay diferencia significativa entre la masa de las tabletas de estos lotes aunque son de diferentes cantidades de principio activo tiene casi el mismo rango de aceptación mientras que el lote 1058 tiene una cantidad de masa diferente por dichas especificaciones, por lo tanto, este lote ha sido descartado para la comparación de lotes.

Es recomendable hacer este mismo análisis pero con lotes de la misma cantidad de principio activo que el lote 1058 para observar si existen diferencias entre lotes fabricados.

Dureza promedio de las tabletas (N) Y13.

Carta Control de dureza promedio de las tabletas (N).

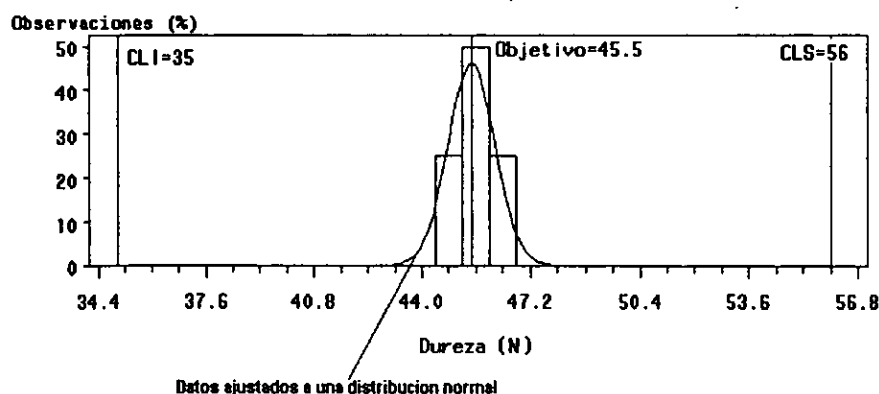
Formulación 1 y 2.



Subgrupo: n=1

Capacidad de proceso de dureza promedio de las tabletas.

Formulación 1 y 2.



Figuras 36 y 37 Carta de control y capacidad de proceso de Y13.

Cpk Determinación.
5.081804 Capaz y centrado

Como se puede observar en la gráfica de carta de control los datos recolectados están muy cerca del valor objetivo, lo que da como resultado no tener dispersión de datos, esto también se puede observar en la gráfica de capacidad de proceso ya que los datos están centrados y no rebasan los límites especificados; además se muestra un valor de C_{pk} mayor que la referencia establecida por Carmona que es de 1.33 (revisar marco teórico pag. 47).

Con los resultados obtenidos se puede concluir que el factor Dureza promedio de las tabletas (N) está bien controlado, pues las gráficas y las capacidades de proceso así lo demuestran.

De los cinco lotes analizados el lote 1058 tiene otras especificaciones por lo cual no fue analizado, y con la cantidad de datos recolectados de este lote no se analizó.

Dureza promedio de las tabletas (N). Y13

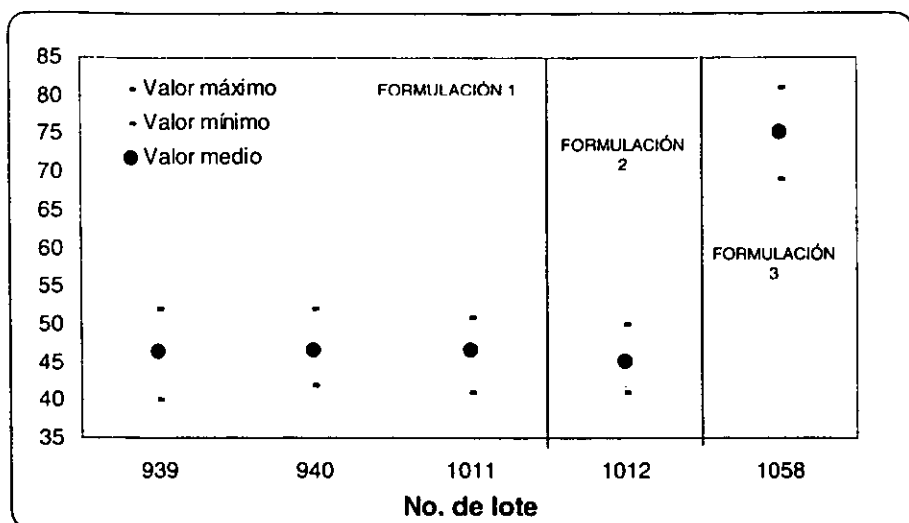


Figura 38 Comportamiento de la evolución de la dureza de las tabletas en los 5 lotes.

Nº DE LOTE	VALOR MAXIMO	VALOR MINIMO	VALOR MEDIO
939	52	40	46.48
940	52	42	46.62
1011	51	41	46.58
1012	41	50	45.19
1058	81	69	75.2

Tabla 33 Valores obtenidos sobre el comportamiento de la evolución de la dureza de las tabletas en los 5 lotes.

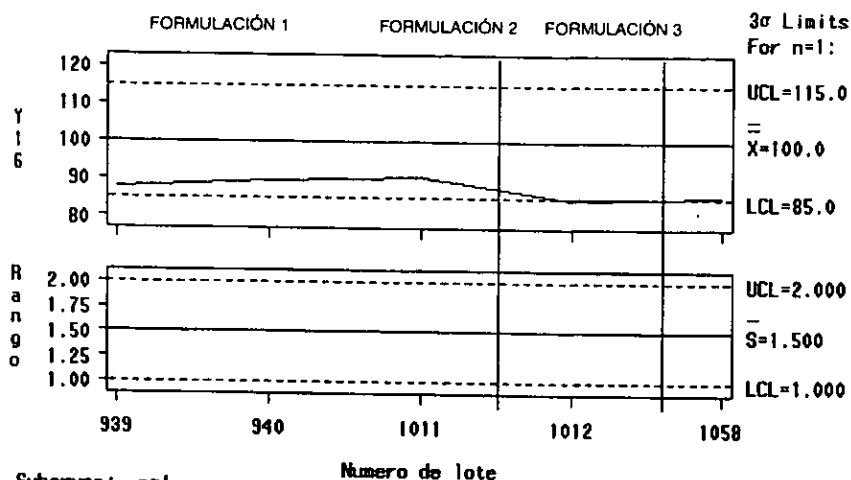
Como se puede ver en esta gráfica los límites de los 4 primeros lotes se interceptan se puede concluir que no hay diferencia significativa entre la dureza de las tabletas de estos lotes aunque son de diferentes cantidades de principio activo tiene casi el mismo rango de aceptación, mientras que el lote 1058 tiene una cantidad de masa diferente, por lo tanto, la cantidad de masa y de dureza es distinta a los otros lotes por lo que este lote ha sido descartado para la comparación de lotes.

Es recomendable hacer este mismo análisis pero con lotes de la misma cantidad de principio activo que el lote 1058 para observar si existen diferencias entre lotes fabricados.

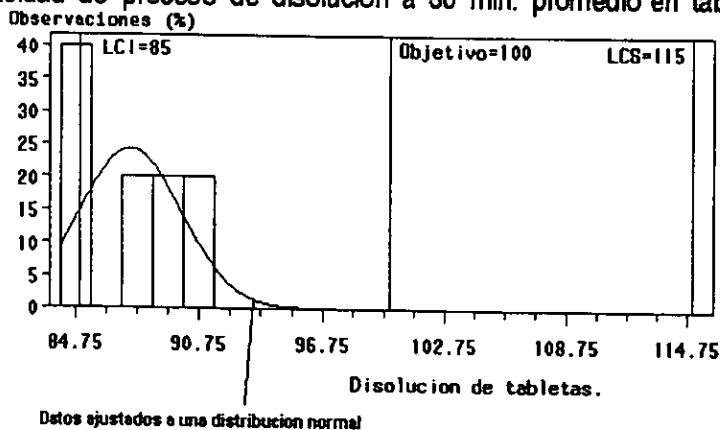
Disolución de las tabletas a los 30 min.

Y16

Carta Control de disolucion promedio a los 30 min. de las tabletas.



Capacidad de proceso de disolucion a 30 min. promedio en tabletas.



Figuras 39 y 40 Carta de control y capacidad de proceso de Y16.

Cpk	Determinación.
0.326073	Capaz y no centrado

Como se puede observar en la gráfica de carta de control los datos recolectados la mayor parte están algo alejados y/o por debajo del valor objetivo, se observa también que existe dispersión de datos, esto también se puede ver en la gráfica de capacidad de proceso ya que los datos están muy desplazados hacia el LCI e incluso algunos valores están en el LCI indicando así que su Cpk es inferior a lo establecido. (Revisar marco teórico pag. 47).

Con estos resultados se puede concluir que el factor Disolución de las tabletas a los 30 min. es necesario realizar algunos ajustes para obtener una mejor disolución, por lo que es necesario el realizar pruebas en las que se vea el efecto que tendría el producto terminado si se trata de llegar al punto óptimo en la disolución o cambiar los límites.

Disolución de las tabletas a los 30 min.

Y16

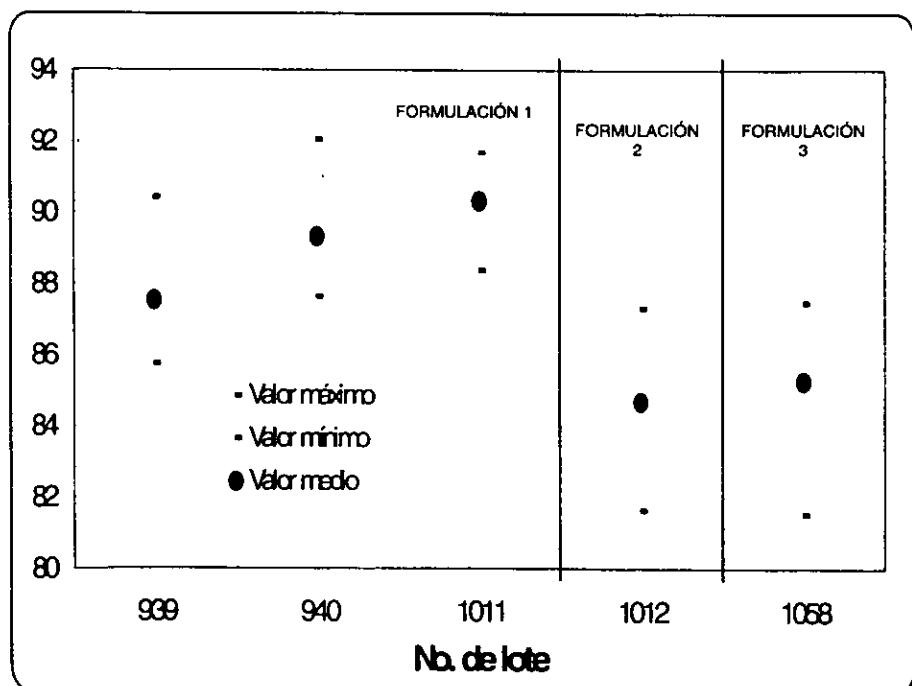


Figura 41 Comportamiento de la evolución de la disolución de las tabletas a los 30 minutos de los 5 lotes.

N° DE LOTE	VALOR MAXIMO	VALOR MINIMO	VALOR MEDIO
939	90.4	85.72	87.51
940	92.03	87.65	89.32
1011	91.66	88.35	90.3
1012	87.29	81.61	84.66
1058	87.48	81.55	85.25

Tabla 34 Valores obtenidos sobre el comportamiento de la evolución de la disolución de las tabletas a los 30 minutos de los 5 lotes.

En esta gráfica se puede observar que la disolución de las tabletas a los treinta minutos de los lotes 939, 940 y 1011 no tienen diferencia significativa entre ellos y entre lotes 939, 1012 y 1058 no existe diferencia significativa.

REGRESIÓN MULTIPLE Y MODELOS DETERMINADOS

MODELO DETERMINADO

$$Y1GRAN = 33.67 + 2.84 \cdot X1GRAN + 2.81 \cdot X3 + 4.05 \cdot X1GRAN \cdot X3$$

Probabilidad del modelo 0-9976

Coefficiente de determinación (R^2) 0.6583

$Y1GRAN$ = Promedio obtenido de la temperatura del producto en la operación de granulación
(°C)

$X1GRAN$ = Temperatura del aire de entrada al lecho fluido durante la granulación de cada
carga (°C)

$X3$ = Velocidad de atomización (l/min.)

Temp. del aire entrada al lecho fluido gran.(°C)	Promedio de la temperatura del granulado		
	Vel. Atomización (2.25 l/min.)	Vel. Atomización (1.75 l/min.)	Vel. Atomización (2 l/min.)
30	71		
28	71		
29	71		
31	73		
30		80	
34		84	
31		79	
30		81	
32			73
34			76
32			79
35			78
32			72
35			79
35			77
30			74
31			76
30			74

Tabla 35 Valores obtenidos de temperatura del granulado a diferentes velocidades de atomización.

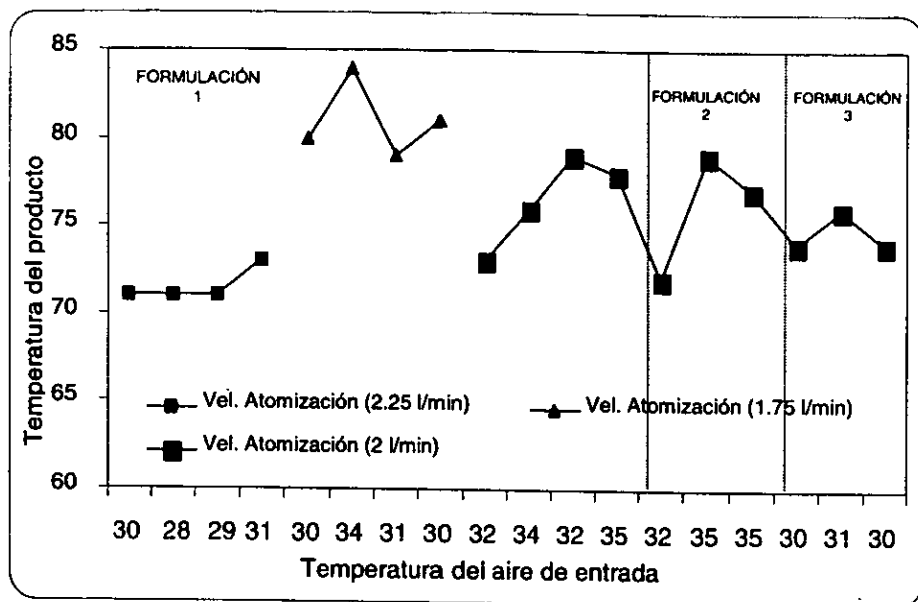


Figura 42 Comportamiento del promedio de la temperatura del producto en la operación de granulación con diferentes tipos de velocidad de atomización.

MODELO DETERMINADO

$$Y2GRAN = 10.63 + 2.64 \cdot X1GRAN + 3.63 \cdot X3$$

Probabilidad del modelo 0-9925

Coeficiente de determinación (R^2) 0.4793

Y2GRAN = Coeficiente de variación de la temperatura del producto en la operación de granulación

X1GRAN = Temperatura del aire de entrada al lecho fluido durante la granulación de cada carga
(°C)

X3= Velocidad de atomización (l/min.)

C.V. Temp. del granulado	Temperatura del aire entrada al lecho fluido del granulado. (°C)		
	Vel. Atomización (2.25 l/min.)	Vel. Atomización (1.75 l/min.)	Vel. Atomización (2 l/min.)
8.9	71		
11.8	71		
10.9	71		
12.3	73		
7.4		80	
11.3		84	
5.5		79	
6.5		81	
9.2			73
10.2			76
9.3			79
11.1			78
8.6			72
11.4			79
12.8			77
5.3			74
13.1			76
10			74

Tabla 36 Valores obtenidos de temperatura del granulado a diferentes velocidades de atomización.

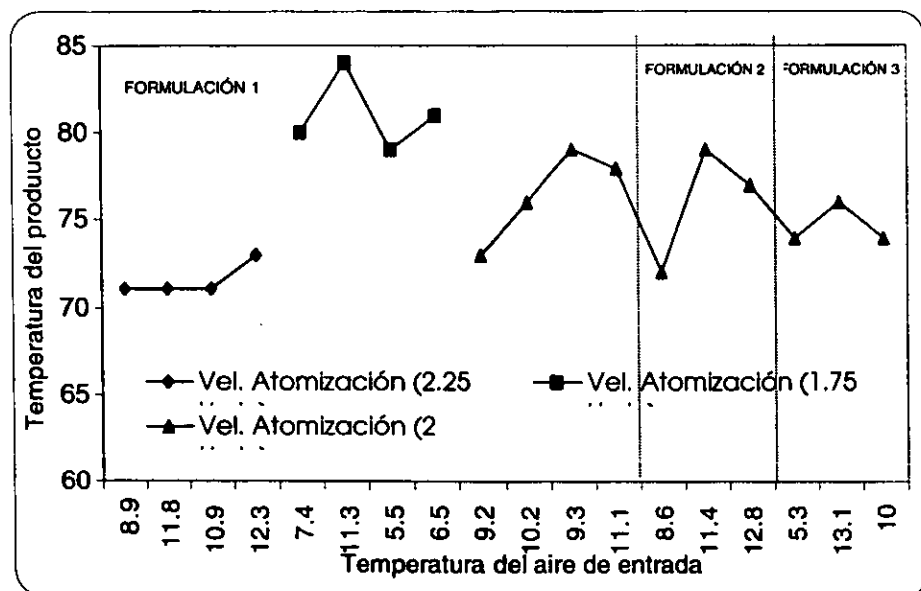


Figura 43 Comportamiento del coeficiente de variación de la temperatura del producto en la operación de granulación con diferentes tipos de velocidad de atomización.

MODELO DETERMINADO

$$Y1SEC = 34.22 - 2.25 \cdot X3$$

Probabilidad del modelo 0-9967

Coeficiente de determinación (R^2) 0.4258

Y1SEC = Promedio obtenido de la temperatura del producto en la operación de secado (°C)

X3= Velocidad de atomización (l/min.)

Vel. Atomización (l/min.)	Temperatura del producto después del secado.
2.25	33
2.25	31
2.25	31
2.25	31
1.75	37
1.75	37
1.75	36
1.75	34
2	35
2	35
2	36
2	37
2	38
2	35
2	34
2	33
2	32
2	31

Tabla 37 Valores obtenidos de temperatura del producto a diferentes velocidades de atomización.

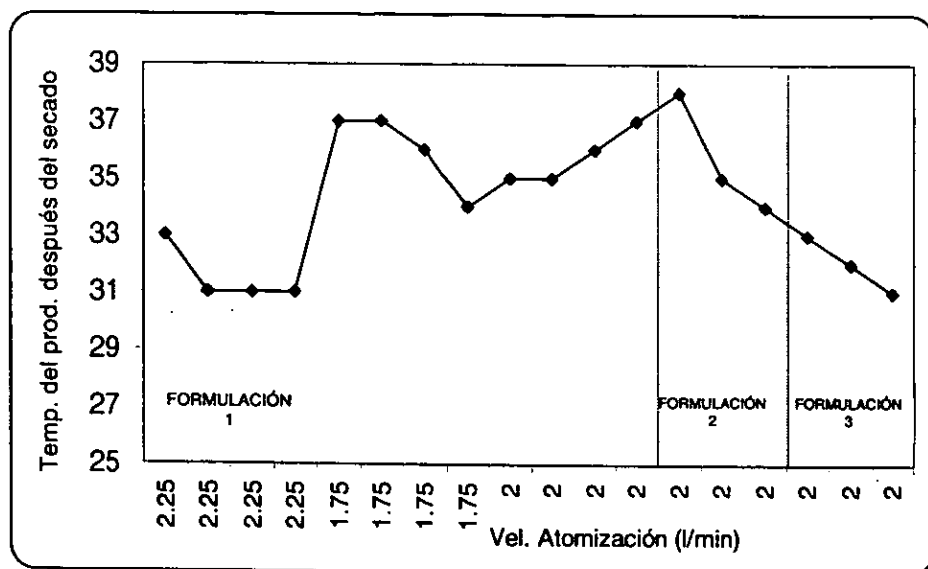


Figura 44 Comportamiento del promedio de la temperatura del producto en la operación del secado con diferentes velocidades de atomización.

MODELO DETERMINADO

$$Y2SEC = 12.89 - 2.46 \cdot X3 - 3.49 \cdot X2SEC$$

Probabilidad del modelo 0-9970

Coefficiente de determinación (R^2) 0.5389

$Y2SEC$ = Coeficiente de variación de la temperatura del producto en la operación de secado

$X3$ = Velocidad de atomización (l/min.)

$X2SEC$ = Velocidad de Aire de salida del lecho fluido durante el secado (m^3/h)

Vel. Atomización (2.25 l/min.)		Vel. Atomización (1.75 l/min.)		Vel. Atom. (2 l/min.)	
C.V. Temp. del secado.	Vel. Aire de salida del lecho fluido (m^3/h).Sec.	C.V. Temp. del secado.	Vel. Aire de salida del lecho fluido (m^3/h).Sec.	C.V. Temp. del secado.	Vel. Aire de salida del lecho fluido (m^3/h).Sec.
11.3	1583	17.1	1360	6.1	1950
13.2	1920	18.9	1513	8.1	2150
9.5	1860	19.3	1667	12.3	1925
10.3	1967	15.7	1680	12.9	1933
				14.9	1850
				13.6	2250
				4.2	2100
				12.4	1967
				15.3	1975

Tabla 38 Valores obtenidos del Coeficiente de variación de la temperatura del producto a diferentes velocidades de atomización.

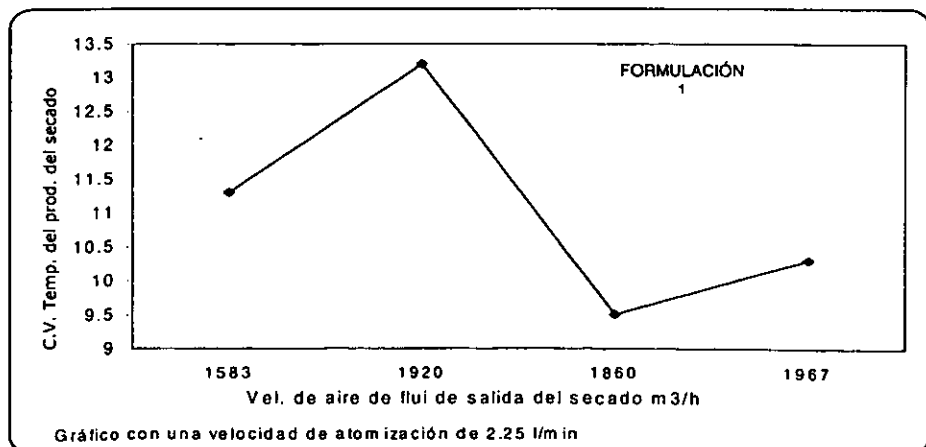


Figura 45 Comportamiento de coeficiente de variación de la temperatura del producto en la operación del secado con una velocidad de atomización de 2.25 l/min.

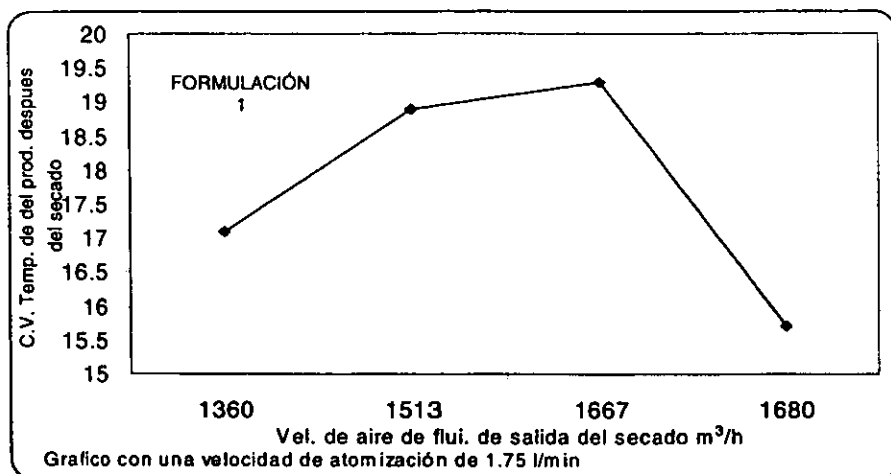


Figura 46 Comportamiento del promedio de la temperatura del producto en la operación del secado con una velocidad de atomización de 1.75 l/min.

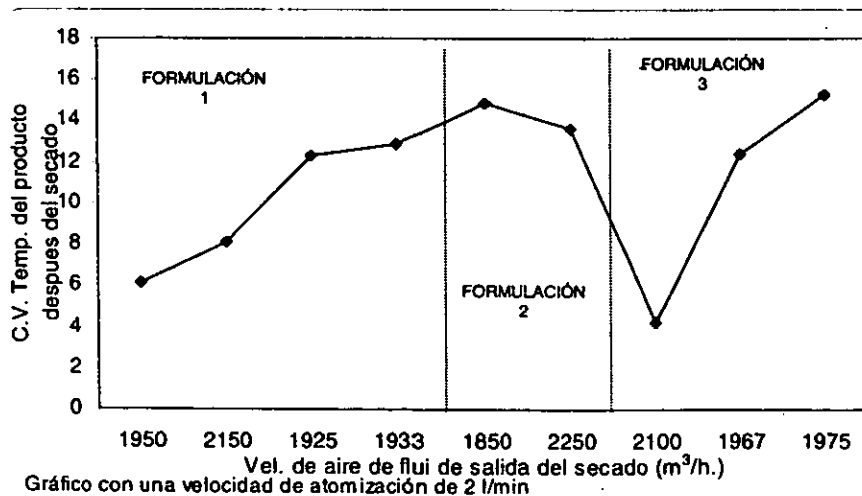


Figura 47 Comportamiento del promedio de la temperatura del producto en la operación del secado con una velocidad de atomización de 2 l/min.

MODELO DETERMINADO

$$Y2SEC = 12.89 - 2.46 \cdot X3 - 3.49 \cdot X2SEC$$

Probabilidad del modelo 0-9970

Coefficiente de determinación (R^2) 0.5389

$Y2SEC$ = Coeficiente de variación de la temperatura del producto en la operación de secado

$X3$ = Velocidad de atomización (l/min.)

$X2SEC$ = Velocidad de Aire de salida del lecho fluido durante el secado (m^3/h)

Vel. Atomización (2.25 l/min.)		Vel. Atomización (1.75 l/min.)		Vel. Atom. (2 l/min.)	
C.V.	Vel. Aire de salida del lecho fluido (m^3/h).Sec.	C.V.	Vel. Aire de salida del lecho fluido (m^3/h).Sec.	C.V. Temp. del secado.	Vel. Aire de salida del lecho fluido (m^3/h).Sec.
11.3	1583	17.1	1360	6.1	1950
13.2	1920	18.9	1513	8.1	2150
9.5	1860	19.3	1667	12.3	1925
10.3	1967	15.7	1680	12.9	1933
				14.9	1850
				13.6	2250
				4.2	2100
				12.4	1967
				15.3	1975

Tabla 38 Valores obtenidos del Coeficiente de variación de la temperatura del producto a diferentes velocidades de atomización.

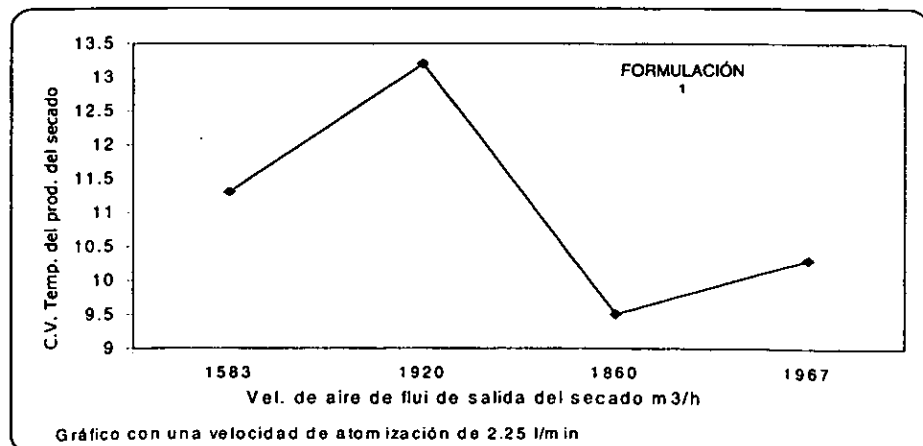


Figura 45 Comportamiento de coeficiente de variación de la temperatura del producto en la operación del secado con una velocidad de atomización de 2.25 l/min.

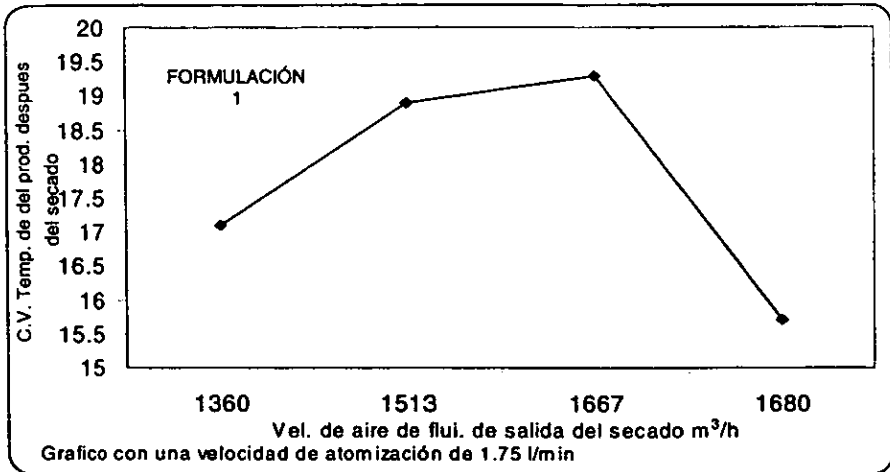


Figura 46 Comportamiento del promedio de la temperatura del producto en la operación del secado con una velocidad de atomización de 1.75 l/min.

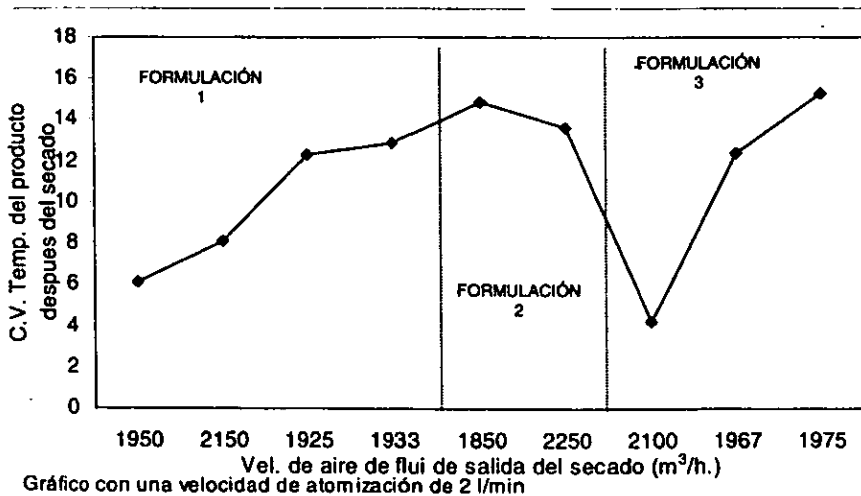


Figura 47 Comportamiento del promedio de la temperatura del producto en la operación del secado con una velocidad de atomización de 2 l/min.

MODELO DETERMINADO

$$Y3 = 42.89 + 4.38 \cdot X4$$

Probabilidad del modelo 0-9999

Coeficiente de determinación (R^2) 0.7096

Y3 = Temperatura final promedio del producto (°C)

X4 = Presión del aire de atomización

Temp. final del producto (°C).	Presión de atomización
39	2.5
38	2.5
38	2.5
38	2.5
46	3.5
47	3.5
48	3.5
47	3.5
46	3
44	3
45	3
45	3
45	3
44	3
42	3
42	3
40	3
38	3

Tabla 39 Valores obtenidos de la temperatura final promedio del producto con diferentes presiones de aire de atomización.

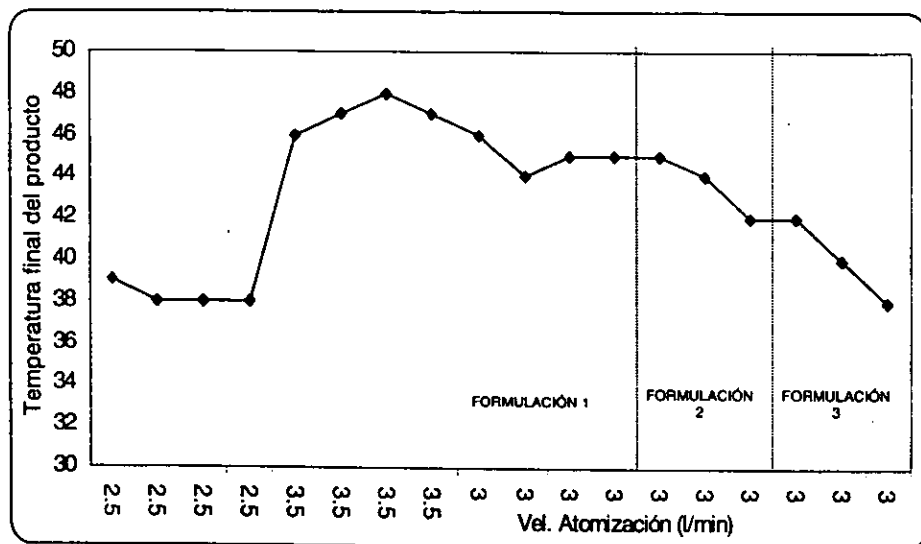


Figura 48 Comportamiento del promedio de la temperatura del granulado con diferentes tipos de presión de atomización.

MODELO DETERMINADO

$$Y3 = 42.89 - 4.38 \cdot X3$$

Probabilidad del modelo 0-9999

Coeficiente de determinación (R^2) 0.7096

Y3 = Temperatura final promedio del producto (°C)

X3 = Velocidad de atomización (l/min.)

Temp. final del producto (°C).	Vel. Atomización (l/min.)
39	2.25
38	2.25
38	2.25
38	2.25
46	1.75
47	1.75
48	1.75
47	1.75
46	2
44	2
45	2
45	2
45	2
44	2
42	2
42	2
40	2
38	2

Tabla 40 Valores obtenidos de la temperatura final promedio del producto con diferentes velocidades de atomización (l/min.)

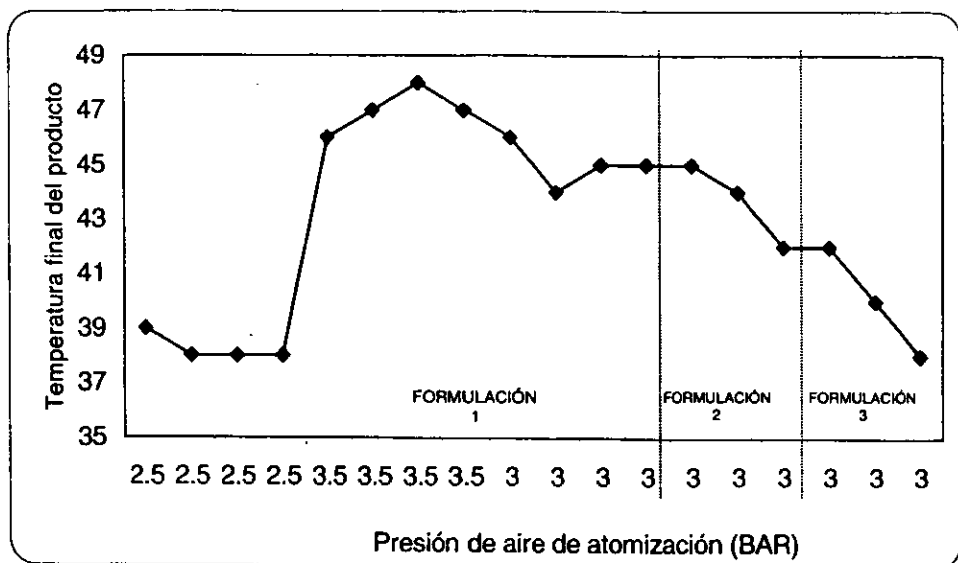


Figura 49 Comportamiento del promedio de la temperatura del granulado con diferentes tipos de presión de aire de atomización.

MODELO DETERMINADO

$$Y4 = 3.83 + 0.95 \cdot X3 + 0.39 \cdot X3 \cdot X1GRAN$$

Probabilidad del modelo 0-9999

Coefficiente de determinación (R^2) 0.8614

Y4 = Pérdida al secado del granulado (%)

X3 = Velocidad de atomización.

X1GRAN = Temperatura del aire de entrada al lecho fluido durante el secado de cada carga (°C).

Pérdida al secado (%)			
Temp. del aire entrada al lecho fluido gran.(°C)	Vel. Atomización (2.25 l/min)	Vel. Atomización (1.75 l/min)	Vel. Atomización (2 l/min)
71	4.1		
71	4.5		
71	4.5		
73	4.2		
80		2.7	
84		2.5	
79		2.6	
81		2.7	
73			3.8
76			4.2
79			4.2
78			4.2
72			3.7
79			3.6
77			3.8
74			3.5
76			3.6
74			4.1

Tabla 41 Valores obtenidos sobre el comportamiento de la pérdida al secado del granulado con diferentes tipos de velocidad de atomización.

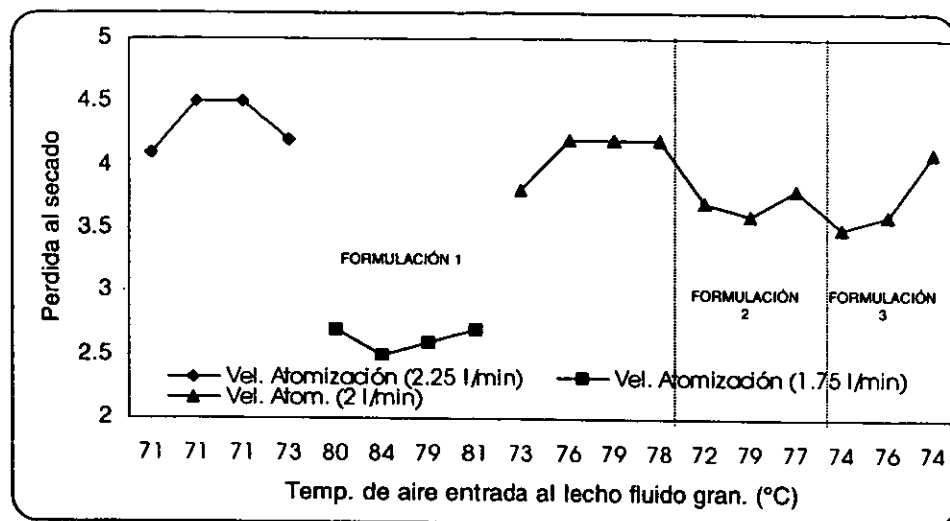


Figura 50 Comportamiento de la pérdida al secado del granulado con diferentes tipos de velocidad de atomización.

MODELO DETERMINADO

$$Y6 = 0.898 - 0.014 \cdot Y3 - 0.024 \cdot Y4 + 0.017 \cdot Y1GRAN$$

Probabilidad del modelo 0-9754

Coefficiente de determinación (R^2) 0.9996

$Y6$ = Densidad compactada del granulado (g/ml)

$Y3$ = Temperatura final promedio del producto (°C) después de la granulación.

$Y4$ = Perdida al secado del granulado (%)

$Y1GRAN$ = Promedio obtenido de la temperatura del producto en la granulación (°C)

δ compactada (g/ml)	Temperatura final del producto
0.757	31.5
0.702	36
0.728	35.75
0.767	35.67
0.758	32

Tabla 42 Valores obtenidos sobre el comportamiento de la densidad compactada del granulado contra la temperatura final del producto

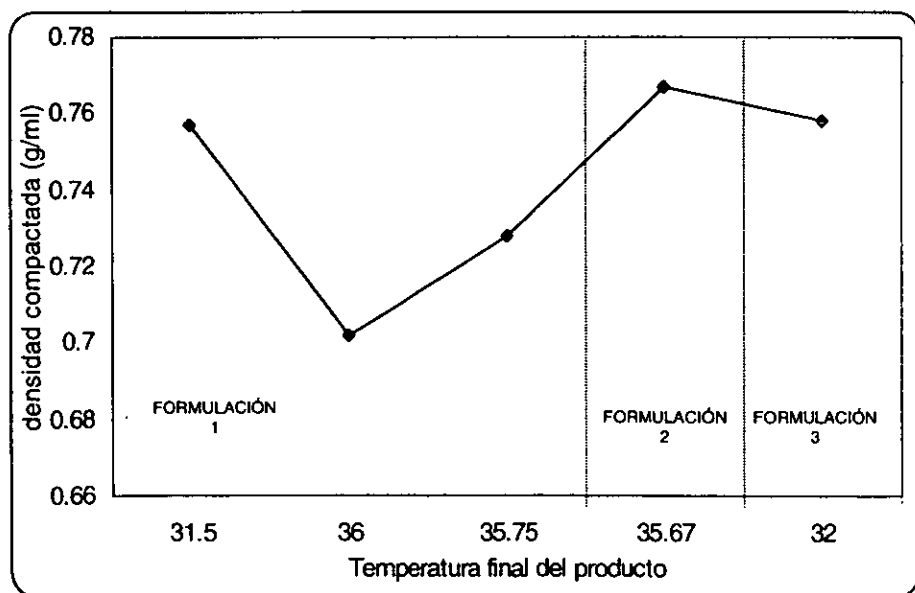


Figura 51 Comportamiento de la densidad compactada del granulado contra la temperatura final del producto.

MODELO DETERMINADO

$$Y_{11} = 138.9 - 196.8 \cdot X_1 - 197.2 \cdot X_3$$

Probabilidad del modelo 0-9999

Coefficiente de determinación (R^2) 0.9354

Y_{11} = Masa promedio de las tabletas (mg)

X_1 = Temperatura del aire de entrada al lecho fluido ($^{\circ}\text{C}$).

X_3 = Velocidad de atomización (l/min)

Temperatura del aire de entrada al lecho fluido	Masa promedio de las tabletas (mg)		
	Vel. Atomización (2.25l/min)	Vel. Atomización (1.75l/min)	Vel. Atomización (2l/min)
71.5	137.78		
81		138.57	
76.5			138.26
76			137.7
74.66667			206.58

Tabla 43 Valores obtenidos sobre el comportamiento de la masa promedio de las tabletas con diferentes tiempos de velocidad de atomización.

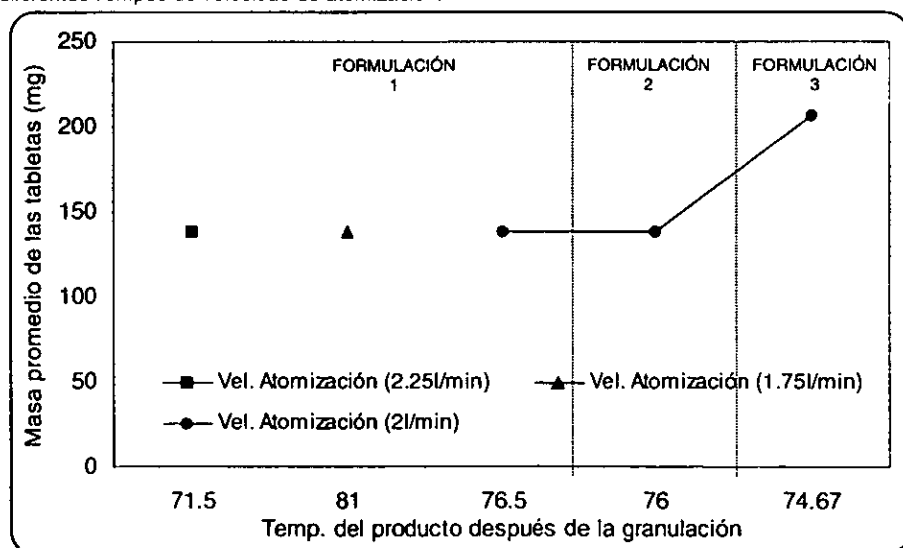


Figura 52 Comportamiento de la masa promedio de las tabletas con diferentes tiempos de velocidad de atomización.

MODELO DETERMINADO

$$Y13 = -4698 + 57.85 \cdot Y7$$

Probabilidad del modelo 0-9999

Coeficiente de determinación (R^2) 0.9980

Y13 = Dureza promedio de las tabletas (N)

Y7 = Volumen de compactación.

Vol. de compactación	Dureza promedio de las tabletas (N)
82	46.48
82	46.62
82	46.58
82	45.19
83	75.2

Tabla 44 Valores obtenidos sobre el comportamiento de la dureza de las tabletas contra el volumen de compactación.

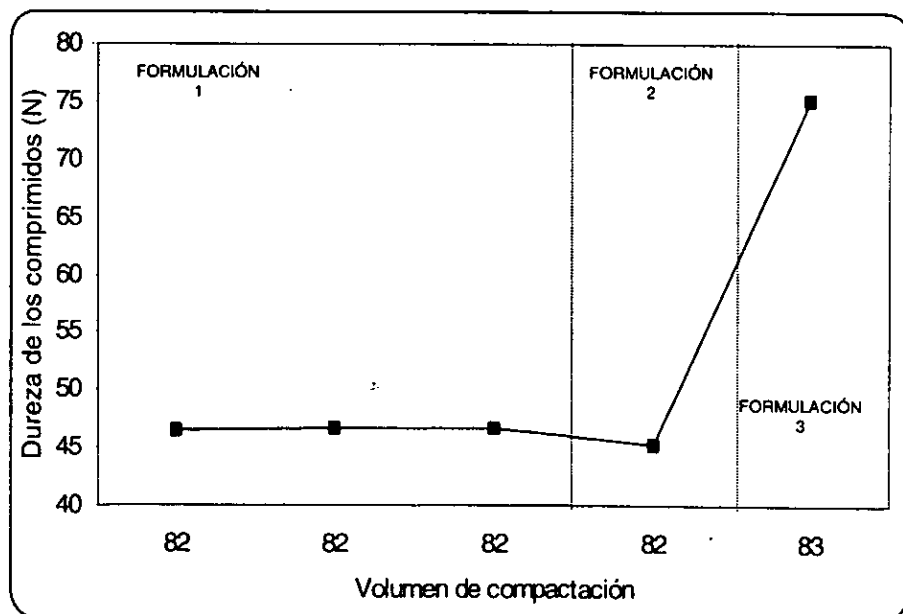


Figura 53 Comportamiento de la dureza de las tabletas contra el volumen de compactación.

MODELO DETERMINADO

$$\text{LOG}_{10} (Y_{13}) = 1.67 - 0.6 \cdot X_1 - 0.6 \cdot X_3$$

$$\text{LOG}_{10} (Y_{13}) = 1.67 - 0.6 \cdot X_1 + 0.6 \cdot X_3$$

Probabilidad del modelo 0-997

Coefficiente de determinación (R^2) 0.9061

Y_{13} = Dureza promedio de las tabletas (N)

X_1 = Temperatura del aire de entrada al lecho fluido ($^{\circ}\text{C}$)

X_3 = Velocidad de atomización (l/min.)

Temp. del aire de entrada al lecho fluido	Dureza promedio de las tabletas (N)		
	Vel. Atomización (2.25 l/min.)	Vel. Atomización (1.75 l/min.)	Vel. Atomización (2 l/min.)
71	46.48		
81.33		46.62	
76.5			46.58
76			45.19
74.67			75.2

Tabla 45 Valores obtenidos sobre el comportamiento de la dureza de las tabletas con diferentes velocidades de atomización.

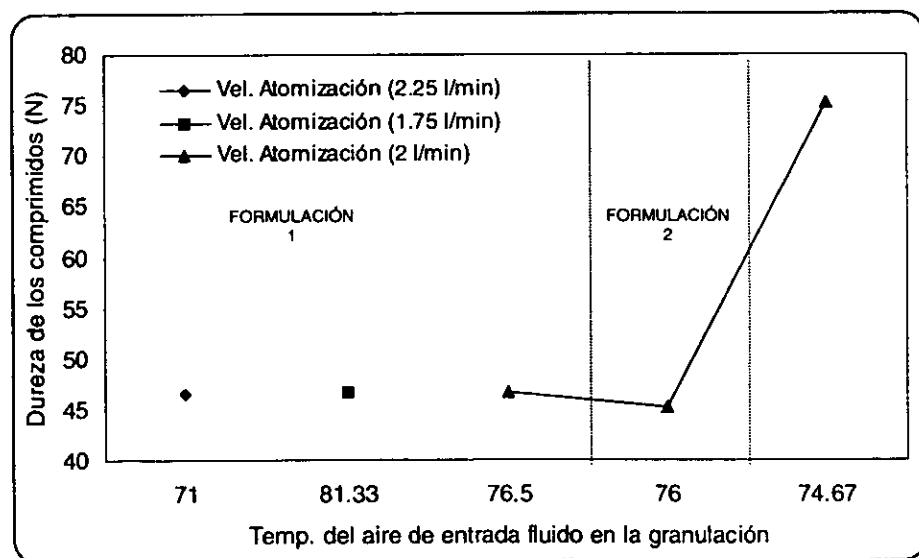


Figura 54 Comportamiento de la dureza de las tabletas con diferentes velocidades de atomización.

Análisis del Producto A

Analizando los gráficos de control de proceso y capacidad de proceso se puede decir lo siguiente en la etapa de granulación se tiene que el factor Temperatura del aire de entrada al lecho fluido durante la granulación de cada carga (X1GRAN) en su carta de control y capacidad de proceso están bajo control ya que se observa una campana centrada, robusta y dentro de los límites establecidos, el siguiente factor que se une es Velocidad del aire de salida del lecho fluido durante la granulación (X2GRAN) el cual se encuentra con una alta capacidad de proceso y una pequeña dispersión en sus datos pero esta desplazada hacia el LCI pero no toca dicho límite y el efecto de los dos factores mencionados anteriormente se refleja en la respuesta Promedio obtenido de la temperatura del producto en la operación de granulación (Y1GRAN) para el análisis de esta respuesta solo se realizó una gráfica de comparación de medias en la cual se puede observar una pequeña diferencia entre los 5 lotes, así que se puede decir que dicha diferencia se debe al factor X2GRAN por ser el que se encuentra un poco descentrado. Por lo que se sugiere el aumentar la velocidad de aire de salida durante la granulación y así se mantendría a este factor en el valor óptimo y tener una menor variabilidad de lote a lote aunque debe recordarse que estos cambios se deben tanto registrar como estudiarse para tener la seguridad que no existirá ningún efecto sobre el producto final.

Con respecto a la velocidad de atomización y la presión de atomización durante la etapa de granulación se puede decir que no se tiene un buen control sobre este ya que no se obtuvo una capacidad de proceso aceptable y esto se refleja también en las gráficas de ambos factores ya que los datos van desde el límite inferior hasta el límite superior obteniendo una gran dispersión en los datos esto puede ser explicado por que para obtener el valor óptimo de estos factores se realizaron pruebas con los valores críticos es decir con los límites establecidos para poder determinar los efectos que se podrían en el producto. Se puede asegurar que ambos factores están completamente unidos ya que a mayor velocidad de atomización mayor presión de atomización y viceversa. Y se pudo determinar que los valores establecidos como óptimos dan resultados satisfactorios durante la granulación.

En la etapa del secado el factor Temperatura del aire de entrada al lecho fluido durante el secado de cada carga (X1SEC) se encuentra en las mismas condiciones que el factor Temperatura del aire de entrada al lecho fluido durante la granulación de cada carga (X1GRAN) es decir esta bajo control y de la misma manera tiene otro factor unido a él. Este factor es Velocidad del aire de salida del lecho fluido durante el secado (X2SEC) este se encuentra con una capacidad de proceso alta pero sus valores se encuentran desplazados hacia el LCI pero no toca dicho limite; el efecto de estos dos factores se observa en la respuesta Promedio obtenido de la temperatura del producto en la operación de secado (Y1SEC) de igual manera que en la granulación por falta de especificaciones en esta respuesta solo se realizó una comparación de medias de los lotes fabricados observándose una diferencia significativa entre ellos ya que se puede observar en la gráfica claramente dos grupos el que forma el lote 939 y 1058 con valores de 30.7°C a 31.7° C y el formado por los tres lotes restantes los cuales muestran valores mayores a 33.8°C, es posible que dicha diferencia no se realmente muy grande pero esto solo se podría asegurar si se tuvieran rangos de especificaciones ya que de tener los se podrían comparar con ellos y tener un mejor análisis. Por lo cual solo se puede recomendar que en caso que X2SEC sea el causante de esta variación se realice lo mismo que en parte de granulación y de la misma manera tener encuentra los efectos que se tendrán.

Para las respuestas Y2GRAN y Y2SEC no se realizaron gráficos pro ser coeficientes de variación y estos solo se obtuvieron para determinar la dispersión que existía entre los datos.

Los 6 factores antes mencionados están involucrados durante las etapas de granulación y secado del granulado así que el efecto que causan se ve reflejado en la gráfica de comparación de medias de la respuesta Temperatura final del granulado (Y3) en la que se observa una diferencia significativa entre los lotes la cual puede ser explica por las condiciones ambientes en las que se encuentra la producción y para poder confirmar esto se trato de revisar los documentos que tuvieran dicha información lo cual no fue posible, así que podríamos pensar que se debe tener también limites para esta respuesta y comparar dichas diferencias con estos limites y se podría llegar a la conclusión que las diferencias existentes entre los lotes son mínimas. Con respecto a la respuesta perdida al secado (Y4) se puede decir de la gráfica de comparación de medias que

existe una diferencia significativa entre ellos esta diferencia es posible ya que el lote 939 se realizo bajo condiciones máximas y el lote 940 se realizaron bajo condiciones mínimas. Por lo cual para el primer lote la perdida al secado es aproximada de 4.5% y del segundo lote es de 2.5% y los lotes restantes es de aproximadamente 4.0% y si se realiza una comparación de estos datos con lo establecido para cada lote se puede ver observar que todos están cerca de dichos valor o por debajo así que el granulado obtenido cumple con lo establecido con respecto a esta respuesta.

Analizando las gráficas de comparación de medias de las respuestas de densidad aparente y compacta (Y5 -Y6) se observa que no existe equivalencia estadística entre los lotes esto puede ser explicado por el comportamiento del granulado, es decir, los granulados de los 5 lotes no tienen las mismas características en cuanto a tamaño de partícula, cantidad de aire atrapado entre las partículas. Además de que la prueba realizada para esta respuesta puede tener algunas variaciones al momento de realizaria. En cambio en la respuesta de volumen de compactación (Y7) todos los lotes son estadísticamente iguales por lo que se puede asegurar que el granulado cumple con las características necesarias para pasar a la siguiente etapa y esto se ratifica con el análisis del tamaño de partícula en la que se realizo una gráfica para comparar la distribución de las partículas en la cual se puede observar que el lote 1011 es el único que se comporta de diferente manera; posteriormente se realizó una gráfica de alineación de la distribución del tamaño de partícula volviéndose a observar que el lote 1011 es el único que se encuentra mas abajo. Y por ultimo en la gráfica de comparación de pendientes en la que se determinaron limites se observa que no existe diferencia significativa entre ellos concluyendo por lo tanto que el granulado obtenido por los 5 lotes cumple con los requisitos necesarios para pasar a la siguiente etapa.

La siguiente parte de proceso es la compresión en la cual se debe aclarar que como se tiene tres formulaciones distintas las especificaciones finales son distintas las cuales se diferencian las dosificaciones, así mismo por la poca cantidad de datos obtenidos se realizo un análisis global aclarando cuando se descarta algún valor o se utilizan todos.

En el análisis del contenido de principio activo en porcentaje (Y10) se analizaron los 5 lotes ya que las especificaciones para esta respuesta están dadas basándose en los limites establecidos

en el departamento de control de calidad los cuales son inferiores a los establecidos en la USP y así poder asegurar el pasar las especificaciones reglamentadas.

Además de que se observa que la mayor parte de los lotes contienen mas del 100% lo que asegura aun más que el producto contenga la dosis marcada en el marbete, aunque estadísticamente no sea capaz ya que se tiene una capacidad de proceso menor a uno y la curva de distribución este desplaza hacia el LCS aunque no toque dicho limite. Y en su gráfica de comparación de medias se puede ver que están todos dentro de los limites establecidos aunque se observa una tendencia hacia el LCS.

En gráfica de carta de control y capacidad de proceso de la masa promedio en las tabletas solo se analizaron los 4 primeros lotes los cuales son de las formulaciones 1 y 2 por tener las mismas especificaciones y se puede observar que todos los valores están casi en el valor optimo teniendo así un alto valor en la capacidad de proceso, una mínima dispersión entre los datos y una campana muy estrecha, lo que podría indicar que el granulado que se obtuvo en la etapa de granulación satisface las necesidades para poder ser comprimido y poder tener un producto satisfactorio. Esto se ratifica con la dureza obtenida en los comprimidos ya que también se tiene unas gráficas de control y capacidad de proceso son similares indicando un buen control durante la compresión.

En las gráficas de comparación de medias de ambas respuestas se observa que los primeros 4 lotes son estadísticamente iguales y solo el valor del lote 1058 esta muy arriba y esto se debe a que tiene otras especificaciones este lote por lo que se recomienda el analizar otros lotes con las mismas especificaciones para determinar su capacidad.

Con el análisis de la respuesta de disolución de las tabletas a los 30 minutos se analizaron los 5 lotes en las gráficas de control y capacidad de proceso todos los datos se encuentran cerca del LCI lo que indicaría que los valores que se están obteniendo se deberían mejorar pero como también se establece en las especificaciones que debe ser dependiendo el valor de Q el cual es de 75% (el cual esta establecido por la bibliografía del principio activo) todos los lotes lo rebasan indicando así que cumple con las especificaciones.

Regresión múltiple.

Para determinar el efecto de cada uno de los factores descritos en la tabla 13 sobre las respuestas de las tablas 14 y 19 se aplicó el análisis de regresión múltiple y el análisis de variación utilizando el programa SAS versión 6.11. para facilitar el estudio de la influencia de los factores F_i y de sus interacciones sobre las respuestas se asoció a cada factor una variable centrada reducida X_i denominada variable codificada, la variación de tales variables se normalizó entre -1 y $+1$ cualquiera que sea su intervalo de variación ($F_{\max} - F_{\min}$) y las unidades de los factores F_i considerados. El valor de -1 representa el nivel bajo y el valor de $+1$ representa el valor alto de cada factor.

En la tabla 15 se muestran los factores estudiados con sus unidades respectivas y en la tabla 16 se muestran los factores codificados con los cuales se realizó el análisis estadístico.

A continuación se describe algunas nociones que ayudan a la comprensión del estudio estadístico aplicado.

Un valor bajo del coeficiente de determinación R^2 , que puede variar entre 0 y 1, se traduce como una insuficiencia del poder predictivo inherente al modelo para explicar la realidad experimental. No obstante esta deficiencia puede tener origen ya sea por un error experimental elevado o por una inadecuación del modelo postulado. Solo la repetición de experiencias realizadas en las mismas condiciones permiten eliminar esta ambigüedad.

El interés global que ofrece el modelo postulado para predecir la respuesta en el dominio experimental explorando con relación al valor promedio de la respuesta puede ser apreciado con la ayuda de una prueba de Fischer-Snedecor y caracterizada por una probabilidad que crece cuando los factores tienen un efecto significativo sobre la respuesta en cuestión.

Cuando en el seno de un modelo de respuesta, un coeficiente posee una fuerte probabilidad de ser no nulo (> 0.95), implica que este posee una influencia significativa. Este criterio permite simplificar el modelo de respuesta por eliminación de los coeficientes no significativos.

El análisis de cada respuesta por el sesgo del modelo simplificado asociado permite cuantificar el efecto de cada factor sobre una característica del producto o de desempeño del

proceso de fabricación. La jerarquización de estos efectos va permitir determinar las condiciones optimas del proceso correspondiente a una calidad optima del producto elaborado.

Los resultados de la modelación de las respuestas se encuentran en las paginas todos los modelos determinados esta involucrada la etapa de granulación. Los modelos propuestos para Y2GRAN (gráfica no.), Y1SEC (gráfica no.), Y2SEC (gráfica no.) En los cuales los bajos valores de R^2 traducen una insuficiencia de los modelos para predecir las respuestas correspondientes. No obstante teniendo en cuenta que los coeficientes de los modelos tienen valores altos de probabilidad y por consiguiente afectan significativamente el comportamiento de dichas respuestas. El signo de los coeficientes nos indica el sentido de su influencia y el valor de los coeficientes nos indican el peso de su influencia sobre la respuesta correspondiente.

Conclusiones.

El estudio nos permite determinar que herramientas estadísticas podemos aplicar para evaluar si un cambio de las condiciones de proceso son criticas o no. Así como determinar si el cambio no es significativo, es decir, que no afecta la conformidad del producto.

Para el caso numero 1 se concluye que el numero de datos proporcionados nos permitió identificar que solo 9 respuestas están afectadas por los factores; temperatura del aire de entrada al lecho fluido en la etapa de granulación, velocidad de atomización, presión del aire de atomización principalmente:

- Y1GRAN= Promedio obtenido de la temperatura del producto en la operación de granulación.
- Y2GRAN= Coeficiente de variación de la temperatura del producto en la operación de granulación.
- Y1SEC= Promedio obtenido de la temperatura del producto en la operación de secado.
- Y2SEC= Coeficiente de variación de la temperatura del producto en la operación de secado.
- Y3= Temperatura final promedio del producto.
- Y4= Perdida al secado del granulado.
- Y6= Densidad compactada del granulado (g/ml).

- Y11= Masa promedio de las tabletas (mg).
- Y13= Dureza promedio de las tabletas (N).

Estos factores se ven afectados durante el proceso de análisis de regresión múltiple pero en las cartas de control y capacidad de proceso se puede observar que todos los factores están dentro de los rangos permitidos a al menos están desplazados a los valores más cercanos a los límites permitidos.

Y de acuerdo a las respuestas analizadas en la etapa de compresión todos los datos están bajo control y límites de aceptación, no observándose problemas durante la etapa de compresión y al no tener problemas en esta etapa por ende la etapa de granulación esta bajo control pues el granulado que se obtiene contiene las características optimas para la etapa de compresión.

Por lo tanto, el proceso de manufactura para las tabletas de 0.1mg, 0.2mg y 0.3mg del producto A, se considera validado al no encontrarse gran evidencia que demuestre que el proceso no sea reproducible, estable y consistente.

PRODUCTO B

Introducción.

El siguiente análisis retrospectivo es realizado al producto denominado "B", el cual tiene una presentación: 5.0 mg de principio activo, para dicha presentación se tiene un proceso de fabricación el cual esta basado en cuatro etapas: Granulación, Compresión y en Recubrimiento, este proceso se puede observar mejor en el diagrama de flujo anexo (figura 56) y en las especificaciones indicadas en el procedimiento normalizado de operación.

El análisis de este producto se dividió en 4 etapas las cuales son:

- Información escrita obtenida. En la cual se encuentra toda la información adquirida sobre el producto: diagrama de flujo del proceso, condiciones generales de fabricación, pruebas realizadas durante la fabricación, especificaciones de fabricación, formulación, protocolos de validación, equipos utilizados durante la fabricación, análisis de riesgos y variables registradas. Así mismo se pudo rectificar que los equipos e instrumentos están calibrados y verificados. Además de contar con un personal calificado.
- Datos obtenidos del proceso de fabricación. Los datos obtenidos fueron: 8 lotes de grageas de 5.0 mg de principio activo
- Análisis de los datos. Para realizar el análisis estadístico a los datos obtenidos se dividió la información en tres partes GRANULACION, COMPRESION Y RECUBRIMIENTO a las cuales se les realizó cartas de control, capacidad de procesos. Anexándose también un análisis de los resultados.
- Conclusión. En esta etapa se determina si la validación fue exitosa o no.

En la siguiente pagina se muestra un diagrama de flujo de todo lo realizado para este producto. (Figura 55)

DIAGRAMA DE FLUJO PARA EL PRODUCTO B

Análisis histórico de proceso de fabricación producto B con 5mg de principio activo.

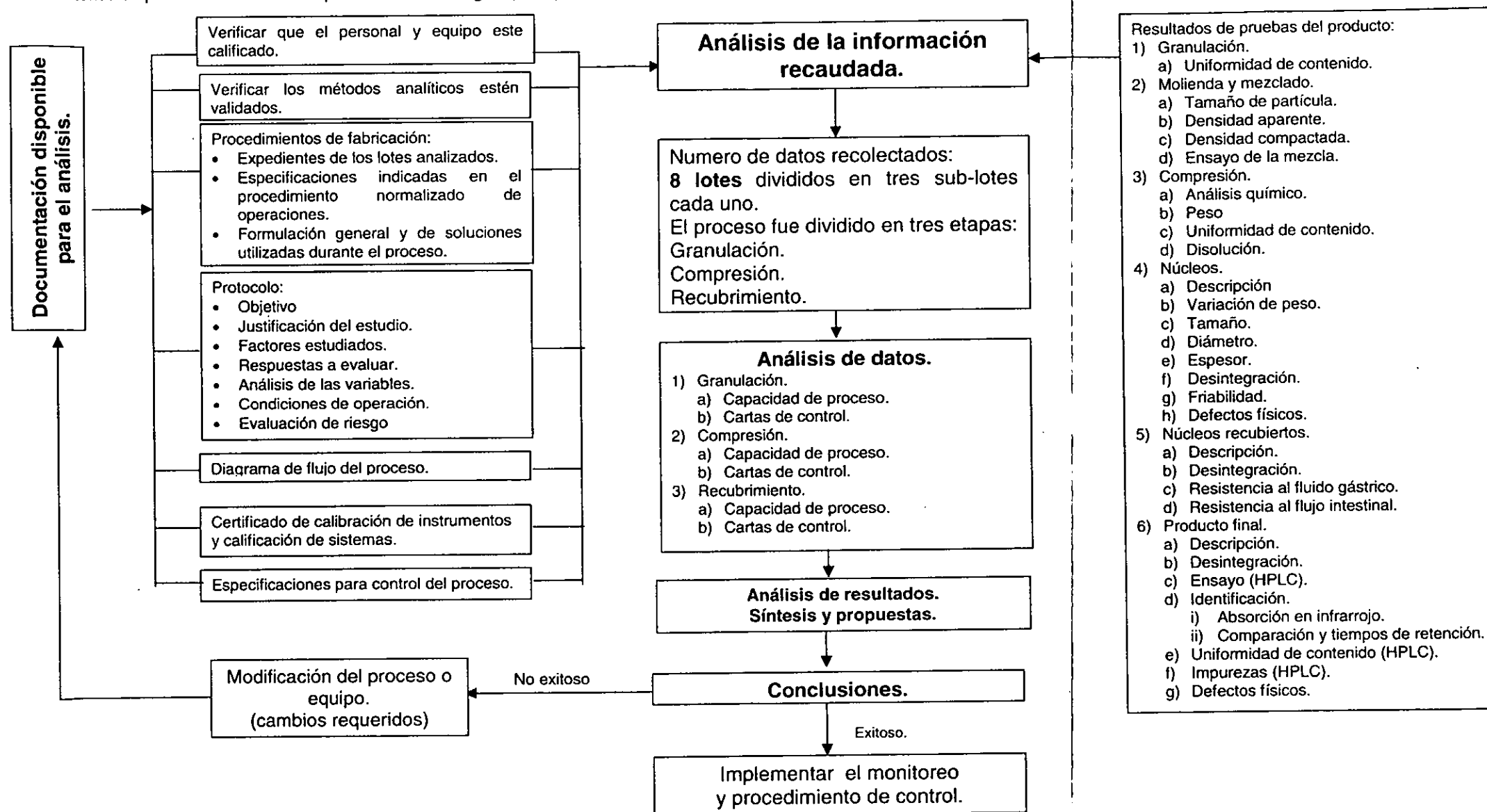


Figura 55 Diagrama de flujo para el producto B

INFORMACION OBTENIDA

El producto B es una gragea que contienen solo un principio activo en una presentación de: 5.0 mg y para realizar esta validación retrospectiva se siguió el diagrama de flujo anterior así mismo se tomaron en cuenta las siguientes condiciones.

Condiciones Generales para todos los lotes fabricados.

Preparación de la pasta aglutinante.

Temperatura: 75°C (70-80°C).

Tiempo de agitación: 7-10 min.

Velocidad: < = 9800 r.p.m.

Mezclado en seco.

Tiempo de mezclado: 7 min. (6-8 min.).

Velocidad de mezclado: 180 r.p.m. (aspas)

3600 r.p.m. (tritador)

Granulación.

Tiempo de granulación: 3 (2-4) min.

Amperaje: 14-16 amp

Velocidad: 180 r.p.m. (aspas) 3600 r.p.m. (tritador)

Velocidad de descarga: II, II

Adición de la pasta aglutinante: 100.667 Kg.

Secado.

Flujo de aire: 1000-3500 m³/hr.

Temperatura aire de entrada: 80°C.

Temp. max. del producto: 50°C

Intervalo sacudido: 6seg/1 min.

LOD producto: 3% max.

Abertura mampara del aire de entrada: 100%.

Tamizado.

Velocidad de tamizado: 60 osc/min.

Malla: 0.8 mm.

Lubricación

Tiempo de mezclado: 15 min.

Velocidad de mezclado: 8 r.p.m. (120 r.p.m.).

Compactación.

Fuerza de precompresión: 12

Presión principal: 12

Peso: 2.6

Penetración: 4.4

Velocidad Fill-o-matic: 21

Grosor 0.8

Criterios de aceptación:

Descripción: núcleos blancos redondos biconvexos.

Dimensiones: Diámetro 4.8-5.2 mm, espesor 2.0- 2.5 mm.

Peso: 45 mg (38.3-51.8mg).

Disgregación: Agua 15 min.

Friabilidad: max. 1%.

Dureza: 14-35 N.

Contenido de principio activo: 94-106% de acuerdo a la prescripción de análisis.

Grageado (convencional)

Flujo de aire de entrada: 80-600 cfm

Flujo de aire de salida 100%

Temperatura del producto: 24-30°C

Temperatura del aire entrada: 23-55°C

Velocidad: 8, 16 r.p.m.

Criterios de aceptación:

Descripción: Grageas amarillo brillante, lisas, redondas, biconvexas, con el monograma BI en una cara y con el no. 12 en la otra.

Contenido de principio activo: 94-106% de acuerdo a lo establecido en la prescripción de análisis.

Grageado (capa entérica)

Flujo de aire de entrada: 130-200 cfm

Temperatura del producto: 35-40°C

Temperatura del aire entrada: 42-55°C

Temperatura del aire salida 40 (35-45°C)

Velocidad: 11 r.p.m.

Flujo asperado: 900 ml/min.

Impresión

Velocidad: 2-6 r.p.m.

Acondicionamiento.

Pruebas que se realizaron durante el proceso

Granulación.

Uniformidad de contenido (en porcentaje del contenido teórico).

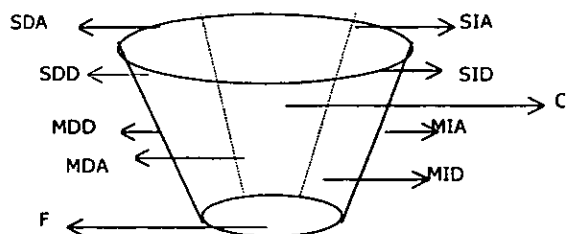
Molienda y Mezclado.

Determinar el tamaño de partícula y las densidades aparente y compactada del granulado después del mezclado.

Determinar el ensayo de la mezcla.

Sitios de muestreo.

1. Parte alta del granulado en las cuatro esquinas del contenedor.
2. Parte media del granulado en las cuatro esquinas del contenedor.
3. Centro del granulado.
4. Parte baja del granulado.



SDA: Superior Derecho Anterior.

SIA: Superior Izquierdo Anterior.

MDD: Medio Derecho Anterior.

MIA: Medio Izquierdo Anterior.

C: Centro.

SDD: Superior Derecho Delantero.

SID: Superior Izquierdo Delantero.

MDA: Medio Derecho Delantero.

MID: Medio Izquierdo Delantero.

F: Fondo.

Compresión.

En 10 intervalos de tiempo, se tomaran muestras de 50 tabletas de cada lado de la tableteadora, para análisis químico.

Tabletas.

Peso.

Uniformidad de contenido (porcentaje del teórico y mg/g) de 5 tabletas de cada muestra tomada.

Prueba de disolución de 3 tabletas de cada muestra tomada.

Grageas

Peso.

Uniformidad de contenido (porcentaje del teórico y mg/g) de 5 tabletas de cada muestra tomada.

Prueba de disolución de 3 tabletas de cada muestra tomada.

Diagrama de flujo del proceso

Producto B Tabletas

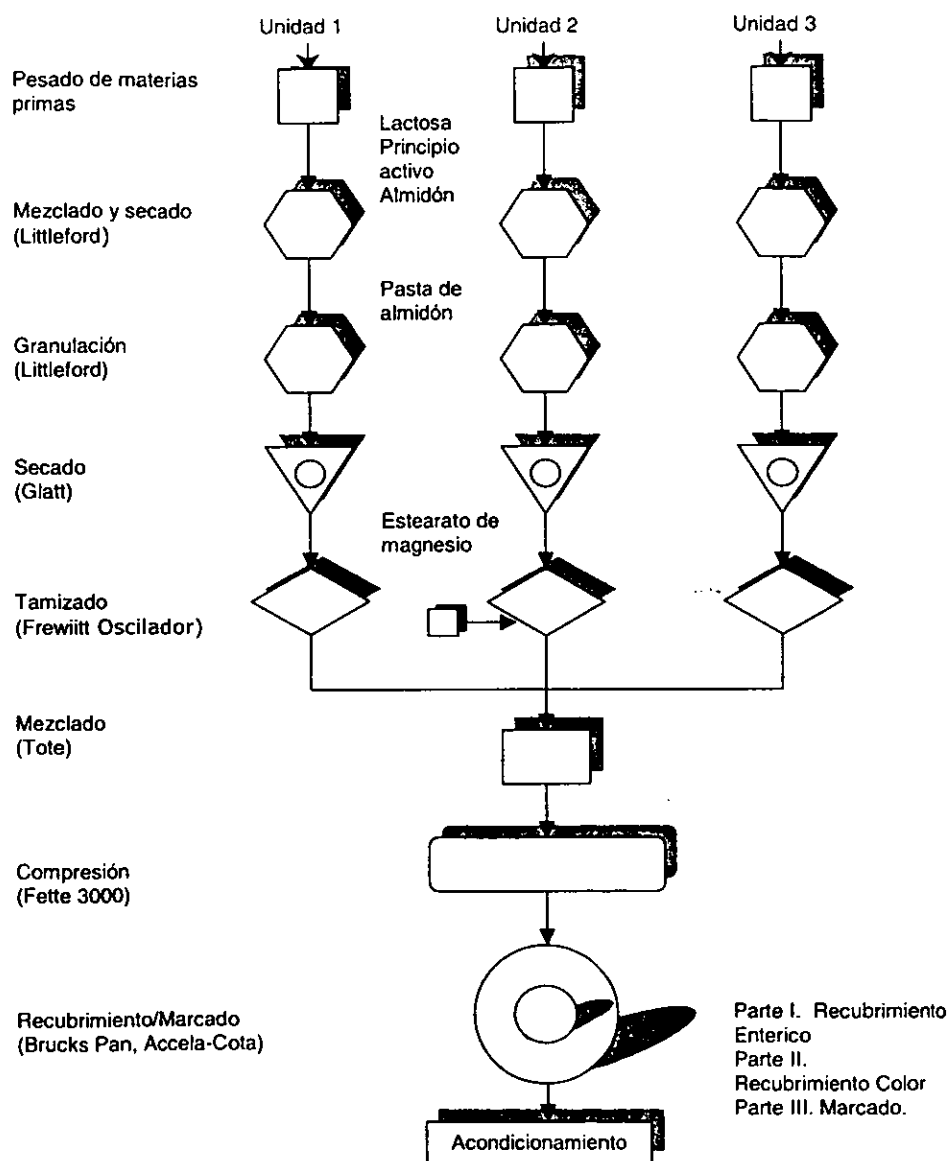


Figura 56 Diagrama de flujo

Especificaciones indicadas en el procedimiento normalizado de operación.

Paso 1. Dispensación.

Parte 1. Granulación.

Unidad 1

Paso 2. Preparación de la solución de granulación.

- En un contenedor adecuado colocar:
Agua purificada, USP.
- Adicionar con mezcla:
Glicerina, USP.
- Mezclar hasta la uniformidad.
- Hacer una pasta por adición con mezcla:
Almidón, NF (Maíz).
- Calentar la pasta a 75°C (70 – 80 °C) usando agitación constante hasta la formación de una pasta translúcida.

Paso 3. Mezclado y granulación.

Paso 4. Secado.

- Utilizar un granulador de lecho fluidizado Glatt No 1.
- Para el secado del granulado utilizar el granulador de lecho fluidizado Glatt, de acuerdo a los siguientes parámetros, hasta un L.O.D. de 3.0% o menor:
- Temperatura de entrada del aire: 80°C
- Abertura mampara del aire de entrada: 100%
- Salida del aire: ajustar para llevar acabo una adecuada fluidización (rango 1000 – 3500 m³/hr).
- Temperatura del producto: 50°C (Máximo).
- Tiempo de sacudido: 6 sec. / 1 min.

Unidad 2

Paso 2. Preparación de la solución de granulación.

- En un contenedor adecuado colocar:
Agua purificada, USP.
- Adicionar con mezcla:
Glicerina, USP.
- Mezclar hasta la uniformidad.
- Hacer una pasta por adición con mezcla:
Almidón, NF (Maíz).
- Calentar la pasta a 75°C (70 – 80 °C) usando agitación constante hasta la formación de una pasta translúcida.

Paso 3. Mezclado y granulación.

Paso 4. Secado.

- Utilizar un granulador de lecho fluidizado Glatt No 1.
- Para el secado del granulado utilizar el granulador de lecho fluidizado Glatt, de acuerdo a los siguientes parámetros, hasta un L.O.D. de 3.0% o menor:
- Temperatura de entrada del aire: 80°C
- Abertura mampara del aire de entrada: 100%
- Salida del aire: ajustar para llevar acabo una adecuada fluidización (rango 1000 – 3500 m³/hr).
- Temperatura del producto: 50°C (Máximo).
- Tiempo de sacudido: 6 sec. / 1 min.

Unidad 3

Paso 2. Preparación de la solución de granulación.

- En un contenedor adecuado colocar:
Agua purificada, USP.
- Adicionar con mezcla:
Glicerina, USP.
- Mezclar hasta la uniformidad.

- Hacer una pasta por adición con mezcla:
Almidón, NF (Maíz).
- Calentar la pasta a 75°C (70 – 80 °C) usando agitación constante hasta la formación de una pasta translúcida.

Paso 3. Mezclado y granulación.

Paso 4. Secado.

- Utilizar un granulador de lecho fluidizado Glatt No 1.
- Para el secado del granulado utilizar el granulador de lecho fluidizado Glatt, de acuerdo a los siguientes parámetros, hasta un L.O.D. de 3.0% o menor:
- Temperatura de entrada del aire: 80°C
- Abertura mampara del aire de entrada: 100%
- Salida del aire: ajustar para llevar acabo una adecuada fluidización (rango 1000 – 3500 m³/hr).
- Temperatura del producto: 50°C (Máximo).
- Tiempo de sacudido: 6 sec. / 1 min.

Paso 5. Tamizado y mezclado.

- Utilizar un oscilador Frewitt No. 1
- Almacenar tres unidades en un contenedor No. 311
- Pasar a la unidad 1 al secado y pesado a través del oscilador Frewitt, con una malla 0.8 mm, a una velocidad No. 5 dentro de un contenedor de almacenamiento (considerar la tara).
- Pasar los siguientes elementos por el oscilador Frewitt, usando el mismo diámetro de malla y la misma velocidad dentro del mismo contenedor de almacenamiento:
Estearato de Magnesio, NF.
Granulado de la unidad 2.
Granulado de la unidad 3.
- Coloque el contenedor lleno dentro del Mezclador Hoover Tote y mezclarlo a 120 revoluciones.

Parte 2. Compresión.

Paso 6. Compresión.

- Comprimir el granulado dentro de un compresor de tabletas rotatorio equipado con Gratex Deduster de acuerdo a las siguientes especificaciones:
- Montaje : 5.0 mm redondo, cóncavo.
- Punzón superior: plano
- Punzón inferior: plano.
- Masa/núcleo: 45mg (40.5-49.5 mg) (promedio de 10 núcleos)
- Dureza: 14-35 N (promedio de 3 núcleos)
- Espesor: 2.0 – 2.5 mm. (promedio de 10 núcleos)
- Comprimir las tabletas en la maquina tableteadora rotatoria NO. 234.

Parte 3. Recubrimiento.

Paso 7. Sellado.

- Aplicar un recubrimiento de: solución selladora #1 (200003).
- Aplicar: polvo para recubrimiento #1 (200005).

Paso 8. Sub-recubrimiento.

- Aplicar suficientes capas de: solución de gelatina #1 (200008).
- Seguida por una aplicación suficiente de: polvo de recubrimiento (principio activo) (200379).
- Hasta un peso aproximado de 54 mg./tableta (50 mg./tableta mínimo).

Paso 9. Engrosado.

- Aplicar: solución de engrosamiento #2 (200009).
- Hasta un peso aproximado de 58 mg./tableta (54mg./tableta mínimo).

Paso 10. Sellado.

- Aplicar: solución selladora #3 (200006).
- Seguido por la aplicación (sí es necesario) de polvo de recubrimiento (principio activo) (200379).

Paso 11. Recubrimiento entérico.

- Con aire exhaustivo con una temperatura aproximada de 40°C (35-45°C).
- Aplicar: solución de recubrimiento entérico #1 (200010).

Paso 12. Recubrimiento entérico adicional (si es necesario).

Paso 13. Sellado.

- Aplicar una capa de: solución selladora #3 (200006).
- Seguido por la aplicación (si es necesario) de: polvo de recubrimiento (principio activo) a las tabletas.

Paso 14. Sub-recubrimiento.

- Aplicar suficientes capas de: solución de gelatina #1 (200008).
- Seguido por la aplicación (si es necesario) de: polvo de recubrimiento (principio activo) (200379).

Paso 15. Engrosado.

- Aplicar: solución de engrosado #2 (200009).

Paso 16. Engrosado, matizado.

- Preparar una solución de engrosamiento coloreada #2 mezclado:
 - Solución de engrosamiento #2 (200009) con color para las tabletas del producto no 2 (1 parte) (200380).
- Aplicar tres capas de la mezcla preparada a las tabletas.

Paso 17. Alisado, matizado.

- Preparar la solución de alisado mezclando:
 - Jarabe de recubrimiento #1 (200013) con color para las tabletas del producto no.2 (200380).
- Aplicar tres capas de la mezcla preparada.

Paso 18. Recubrimiento de color.

- Preparar la solución de color para recubrimiento mezclando:
 - Jarabe de recubrimiento #1 (200013) con color para las tabletas del producto no.2 (200380).
- Aplicar suficientes capas de la mezcla preparada para las tabletas.

Paso 19. Sellado con jarabe.

- Aplicar de una a tres capas de: jarabe de recubrimiento #1 (200013) a las tabletas, si es necesario.

Paso 20. Acabado.

- Mezcla simultanea: jarabe de recubrimiento #1 (200013) y agua purificada
- Enfriar aproximadamente a 30°C (25-35°C).
- Aplicar suficientes capas de la mezcla preparada.

Paso 21. Pulido.

- En el mismo recipiente colocar las tabletas.
- Aplicar una capa de: solución pulidora (200064) a las tabletas.
- Aplicar una capa de: solución pulidora #2 (200063).

Parte 4. Inspección (opcional).

Paso 22.

Parte 5. Marcado.

Paso 23.

Parte 6. Inspección (opcional).

Paso 24. Inspección.

Formulación general.

Componentes	Porcentaje en la formulación Presentación de 5 mg (P/P)
Principio activo	4.9456
Almidón de maíz	9.3966
Glicerina	0.1978
Lactosa monohidratada	29.8714
Estearato de magnesio	0.0989
Acacia	1.5994
Cera de carnauba	0.0445
Acetato ftalato de celulosa	5.8566
Naranja Opalux	2.4837
Dibutil ftalato	1.3383
Docusate sodium	0.0030
Gelatina	0.3719
Tintura indeleble negra	La necesaria
Caolín	8.5519
Myvacet 5-07	0.0742
Azúcar grado farmacéutico	1.6795
Cera blanca	0.0227
Monooleato de Sorbitan	0.0297
Sucrosa	25.4313
Azúcar para recubrir	3.3462
Talco	4.4154
Dióxido de Titanio	0.0742
Polietilenglicol	0.1672
Agua purificada	C.B.P.
Acetona	C.B.P.
Alcohol, SD 3A, Anhidro	C.B.P.
TOTAL	100

Tabla 46 Formulación general del producto B

Formulación de Solución aglutinante

Componentes	Porcentaje en la formulación
Agua purificada	84.733
Glicerina	2.546
Almidón	12.721
Total	100.000

Tabla 47 Formulación de solución aglutinante del producto B

Formulación de Soluciones de recubrimiento.

Solución selladora #1. (200003)	
Componentes	Porcentaje en la formulación
Alcohol, SD 3A, Anhidro	10.000
Monooleato de Sorbitan	4.000
Myvacel 5-07	10.000
Azúcar grado farmacéutico	76.000
Total	100.000

Tabla 48 Formulación de solución de recubrimiento del producto B

Polvo para recubrir #1 (200005)	
Componentes	Porcentaje en la formulación
Talco	100.000
Total	100.000

Tabla 49 Formulación de polvo para el recubrimiento del producto B

Solución selladora #3 (200006)	
Componentes	Porcentaje en la formulación
Azúcar grado farmacéutico	100.000
Total	100.000

Tabla 50 Formulación de solución selladora del recubrimiento del producto B

Polvo para recubrir #5 (200007)	
Componentes	Porcentaje en la formulación
Caolín	51.111
Acacia	3.889
Azúcar para recubrir	20.000
Talco	25.000
Total	100.000

Tabla 51 Formulación de polvo para el recubrimiento del producto B

Solución de gelatina#1 (200008)	
Componentes	Porcentaje en la formulación
Gelatina (tipo A)	4.022
Acacia	9.048
Sucrosa	50.263
Docusate sodium	0.011
Alcohol, SD 3A, Anhidro	0.200
Agua purificada	36.457
Total	100.000

Tabla 52 Formulación solución de gelatina para el recubrimiento del producto B

Solución de engrosado #2 (200009)	
Componentes	Porcentaje en la formulación
Sucrosa	57.223
Dióxido de titanio	0.401
Polvo de recubrimiento #5	3.706
Docusate sodium	0.010
Alcohol, SD 3A, Anhidro	0.200
Agua purificada	38.460
Total	100.000

Tabla 53 Formulación solución engrosadora para el recubrimiento del producto B

Solución de recubrimiento enterico #1 (200010)	
Componentes	Porcentaje en la formulación
Acetona	70.129
Acetato ftalato de celulosa	11.242
Dibutil ftalato	2.569
Alcohol, SD 3A, Anhidro	16.060
Total	100.000

Tabla 54 Formulación solución de recubrimiento del producto B

Jarabe para recubrir #1 (200013)	
Componentes	Porcentaje en la formulación
Sucrosa	70.000
Agua purificada	30.000
Total	100.000

Tabla 55 Formulación del jarabe para el recubrimiento del producto B

Solución para pulir #2 (200064)	
Componentes	Porcentaje en la formulación
Alcohol, SD 3A, Anhidro	90.400
Cera blanca	3.200
Cera de carnauba	6.400
Total	100.000

Tabla 56 Formulación de la solución para pulir en el recubrimiento del producto B

Protocolo de validación establecido para la validación del proceso del producto B presentación de 5.0 mg.

Sumario del proceso de validación.

Introducción.

"Se ha cambiado el sitio de manufactura del activo de BILCHEM a BIDACHEM EN ALEMANIA. El activo se recibe de BIDACHEM micronizado para controlar el tamaño de partícula por debajo de 100 µm. Puesto que el activo es manufacturado ahora por BIDACHEM, el proceso de manufactura de tabletas del producto B ha sido revalidado.

Tres lotes (NS-822, NS-823, NS-824) se manufacturaron a las condiciones objetivo utilizando para cada lote un lote diferente de PRINCIPIO ACTIVO.

Las muestras de validación se colectaron de la mezcla final y a lo largo del proceso de compresión. Toda las muestras de validación cumplieron con los criterios de aceptación de variación de peso, uniformidad de contenido y disolución. Además, las tabletas pasaron las pruebas de rutina de dureza, peso, espesor, friabilidad, desintegración y defectos físicos.

De acuerdo con los resultados de estos lotes y de acuerdo a los criterios de aceptación listados en el protocolo, el proceso de manufactura utilizando el PRINCIPIO ACTIVO micronizado proporcionado por BIDACHEM se considera validado. Sin embargo, debido al cambio del activo se observa una variación en el promedio en la uniformidad de contenido de 99.5% (lotes de 1995-1996) a 97.25% (lotes NS-822, NS-823, NS-824); se recomienda, por tanto, una evaluación de seguimiento para explicar este cambio en la uniformidad de contenido.

Los lotes de validación se elaboraron con el procedimiento actual para las tabletas de producto no. 2 con una cantidad de principio activo 5.0 mg, excepto que se utilizó PRINCIPIO ACTIVO pulverizado.

Incluido con el propósito de esta validación están los procesos que pueden tener impacto por las diferencias físicas de los activos (tamaño de partícula y densidad) proporcionados por BIDACHEM y BILCHEM. Se evalúan la uniformidad de contenido de la mezcla final y de los núcleos.

Para validar la uniformidad de la mezcla final, se toman 10 muestras de diferentes sitios del mezclador (marca Tote Bin). Se evalúa la variación de peso y la uniformidad de contenido de las tabletas tomando 10 muestras a 10 diferentes tiempos durante el proceso de compresión.

Objetivo.

Validar los procesos de mezclado y compresión para las tabletas de Producto B presentación 5 mg, utilizando el PRINCIPIO ACTIVO pulverizado de X EMPRESA.

Motivo del estudio de Validación:

Cambio de proveedor.

Equipo que se utiliza durante la fabricación.

- Mezclador Littleford.
- Granulador de lecho fluido Glatt.
- Vagón Glatt.
- Tamizador Frewitt.
- 3 contenedores para almacenaje.
- Hoover Tote Tumbler.
- Tableteadora Fette 3000.

Resultados que se analizarán durante la fabricación.

- 1) Ensayo de granulación.
- 2) Variación de peso.
 - a) Promedio.
 - b) Mínimo.
 - c) Máximo.
- 3) Desintegración.
- 4) Porcentaje de Friabilidad.
- 5) Uniformidad de contenido en las tabletas.
 - a) Promedio.
 - b) Coeficiente de variación.
- 6) Fecha de salida.

Operaciones del proceso.

1. Preparación del líquido de granulación.
2. Mezclado.
3. Granulación.
4. Secado.
5. Tamizado.
6. Lubricación.
7. Compactación.
8. Recubrimiento.
9. Marcado.
10. Acondicionamiento.

Conclusión.

De acuerdo a los datos presentados, todos los resultados para variación de peso, uniformidad de contenido y prueba de disolución de los lotes de validación NS-822, NS-823, NS-824 están dentro de los criterios de aceptación. Durante la compresión no se observa problemas en la dureza, peso o espesor de las tabletas.

El proceso de manufactura para las tabletas de 5 mg de producto B utilizando PRINCIPIO ACTIVO pulverizado de BIDACHEM, se considera validado.

ANÁLISIS DE VARIABLES.

Operación.	Variable de control	Niveles especificados	Variable de respuesta.	Criterio de aceptación.
Mezclado en seco en un mezclador de alta velocidad.	Tiempo de mezclado. Velocidad de mezclado. Carga del equipo. Orden de adición.	6-8 min. 180 r.p.m. 130-360 L (172 Kg. del producto)	Uniformidad de la mezcla. (% de contenido activo)	Contenido de activo: 94 - 106%.
Granulación en un mezclador de alta velocidad	Solución aglutinante. Temperatura de preparación. Adición de la solución. Temperatura. Tiempo de granulación Húmeda. Carga del equipo. Granulación. Velocidad de granulación.	70-80°C 100.667 Kg. 2-4 min. 130-360 L (172 Kg. del producto) 180 r.p.m.	Punto óptimo de granulación sobre la base del nivel de amperaje alcanzado.	Amperaje 14 - 16 amp.
Secado por Lecho Fluidizado.	Carga del equipo. Velocidad de flujo. Temperatura y humedad del aire.		Humedad del granulado. (% humedad residual).	Humedad 1 - 3%.
Tamizado del granulado.	Apertura de la malla. Velocidad.	0.8 mm. 60 osc/min.	Distribución de tamaño de partícula (tamaño de partícula μ -rango).	

Tabla 57 Análisis de las variables del producto B

Operación	Variable de control	Niveles especificados	Variable de respuesta	Criterio de aceptación.
Mezclado final (lubricación).	Tiempo de mezclado. Velocidad de mezclador (lubricante)	15 min. 120 r.p.m.	Características reológicas del granulado (Índice de Carr-rangos). Uniformidad de contenido (contenido de activo-rangos). Disolución (valor de Q)	94 - 106%
Compresión.	Velocidad del portamatrices. Velocidad de llenado. Características de flujo del granulado. Fuerza de precompresión. Fuerza de compresión.	21 12 12	Peso (mg-rango). Variación de peso (Uniformidad de dosis, contenido activo-rangos). Uniformidad de contenido (Contenido de activo-rango). Friabilidad (% pérdida de peso-rango). Dureza (rango). Disgregación (tiempo-rango). Disolución (valor de Q)30 min..	Peso: 45 mg (38.3-51.8 mg). Dimensiones: Diámetro 4.8-5.2 mm. Espesor 2.0-2.5 mm. Disgregación: Agua 15 min. Contenido de principio activo: 94-106% de acuerdo a la prescripción de análisis. Dureza: 14-35 N. Friabilidad: max. 1%.

Tabla 57 Continuación de análisis de las variables del producto B

Operación	Variable de control	Niveles especificados	Variable de respuesta	Criterio de aceptación.
Grageado.	Carga del bombo. Velocidad del bombo. Intervalos de aplicación de la suspensión. Viscosidad de la suspensión. Distancia del espreador. Presión de aire de espreado. Calidad de aire (humedad, partículas). Temperatura de aire de entrada.	Velocidad Grageado convencional: 16rpm Grageado enterico: 6rpm Temperatura de entrada del aire Grageado convencional: 23-55°C Grageado enterico: 42-55°C	Humedad residual (% humedad, rango). Uniformidad de peso (contenido de activo-rango). Disgregación (tiempo-rango). Disolución (valor de Q/perfil). A los 30 minutos.	

Tabla 57 Continuación de análisis de las variables del producto B

Equipos utilizados en el proceso.**Preparación de la pasta aglutinante.**

<i>Equipo</i>	Agitador
<i>Marca</i>	Ligthin
<i>Modelo</i>	no.1 AM-NCC-88.
<i>Parámetros de operación.</i>	Aspas axilares de 3cm.
<i>Clasificación SUPAC.</i>	No aplica

Tabla 58 Equipo utilizado para la preparación de la pasta aglutinante del producto B

Mezclado seco.

<i>Equipo</i>	Mezclador
<i>Marca</i>	Literford
<i>Modelo</i>	MGT 400.
<i>Parámetros de operación.</i>	Capacidad: 130-360 L (172 Kg.)
<i>Clasificación SUPAC.</i>	No aplica

Tabla 59 Equipo utilizado para el mezclado en seco del producto B

Granulación.

<i>Equipo</i>	Mezclador
<i>Marca</i>	Literford
<i>Modelo</i>	MGT 400
<i>Parámetros de operación.</i>	Capacidad: 130-360 L (172 Kg.)
<i>Clasificación SUPAC.</i>	No aplica

Tabla 60 Equipo utilizado para la granulación del producto B

Secado.

<i>Equipo</i>	Secador
<i>Marca</i>	Glatt
<i>Modelo</i>	WSG 120
<i>Parámetros de operación.</i>	Capacidad: 100-240 l (50-150 Kg.) Flujo de aire 0-4500 m3/hr. Control de temperatura 0-100°C
<i>Clasificación SUPAC.</i>	Clase: Térmico/Convección (Calor directo). Subclase: Lecho Fluidizado.

Tabla 61 Equipo utilizado para el secado del producto B

Tamizado.

<i>Equipo</i>	Tamizador
<i>Marca</i>	Frewitt
<i>Modelo</i>	
<i>Parámetros de operación.</i>	Definidas BIPI Promeco
<i>Clasificación SUPAC.</i>	Clase: Trituración en malla Subclase: Tamizador oscilatorio.

Tabla 62 Equipo utilizado para el tamizado del producto B

Lubricación.

<i>Equipo</i>	Mezclador
<i>Marca</i>	Hoover Tote
<i>Modelo</i>	
<i>Parámetros de operación.</i>	Definidas BIPI Promeco
<i>Clasificación SUPAC.</i>	Clase: Difusión Subclase: Bin Tumbler

Tabla 63 Equipo utilizado para la lubricación del producto B

Compactación.

<i>Equipo</i>	Tableteadora
<i>Marca</i>	Fette
<i>Modelo</i>	3000
<i>Parámetros de operación.</i>	Definidas BIPI Promeco
<i>Clasificación SUPAC.</i>	Clase: Compresión. Subclase: Alimentación por forzamiento.

Tabla 64 Equipo utilizado para la compresión del producto B

Grageado (convencional)

<i>Equipo</i>	
<i>Marca</i>	Brucks
<i>Modelo</i>	VII6
<i>Parámetros de operación.</i>	Definidas BIPI Promeco
<i>Clasificación SUPAC.</i>	

Tabla 65 Equipo utilizado para el grageado (convencional) del producto B

Grageado (capa entérica)

<i>Equipo</i>	
<i>Marca</i>	Accela Cota
<i>Modelo</i>	
<i>Parámetros de operación.</i>	Definidas BIPI Promeco
<i>Clasificación SUPAC.</i>	

Tabla 66 Equipo utilizado para el grageado (capa entérica) del producto B

Impresión.

<i>Equipo</i>	Impresora Markem 280 A
<i>Marca</i>	
<i>Modelo</i>	
<i>Parámetros de operación.</i>	Definidas BIPI Promeco
<i>Clasificación SUPAC.</i>	

Tabla 67 Equipo utilizado para la impresión del producto B

Acondicionamiento.

<i>Equipo</i>	
<i>Marca</i>	Blistera Marchesini
<i>Modelo</i>	MB 440
<i>Parámetros de operación.</i>	6 bobinas 2 tiras de PVC
<i>Clasificación SUPAC.</i>	

Tabla 68 Equipo utilizado para el acondicionamiento del producto B

Nota: Debe mencionarse que cada equipo utilizado a sido calificado previamente.

Condiciones de Operación y su Evaluación de Riesgo.

<i>Etapa del proceso.</i>	<i>Pasos.</i>	<i>Evaluación de riesgo.</i>
1. Pasos de Granulación (Littleford) y Secado (Glatt).	1. La granulación se lleva acabo en un mezclador Littleford (usando una solución de almidón calentada aprox. 75 °C) hasta una lectura de 14-16 amps con choppers on and main drive slowly. 2. El secado es realizado en granulador de lecho fluidizado Glatt para obtener LOD de aprox. 3% con una temperatura de aire (aprox.) 80 °C, y un flujo de aire de 1000 de 3500 m³/hr. se producen de 3 unidades de granulado.	Bajo
2. Tamizado y mezclado.	1. El tamizado del granulado seco se realiza en un tamizador Frewitt con malla 0.8 mm de diámetro con una velocidad 17 osc/min. dentro de un contenedor Tote lleno con 3 unidades en el siguiente orden: Unidad 1, <i>Estearato de Magnesio</i>(1.000 Kg.), Unidad 2 y unidad 3. 2. El contenedor Tote se coloca dentro del mezclador Hoover Tote y es mezclado por 120 revoluciones.	Medio

Tabla 69 Condiciones de operación y riesgo del producto B

<i>Etapas del proceso.</i>	<i>Pasos.</i>	<i>Evaluación de riesgo.</i>
3. <i>Compresión</i>	1. La granulación mezclada es comprimida a núcleos bajo las siguientes especificaciones: 2. 5.0 mm diámetro, cóncavo redondo. 3. Masa: (promedio de 10 comprimidos) 45 mg (40.5 – 49.5 mg) 4. Dureza: (promedio de 3 comprimidos) 14 – 35 N. 5. Espesor: (promedio de 10 comprimidos) 2.0 – 2.5 mm	Medio
4. <i>Recubrimiento y marcado.</i>	1. Operaciones de recubrimiento enterico y marcado.	Bajo

Tabla 69 Continuación de condiciones de operación y riesgo del producto B

Métodos químicos de análisis (características evaluadas del producto).

Núcleos.

1. Descripción
2. Variación de masa.
3. Tamaño.
 - 3.1. Diámetro.
 - 3.2. Espesor.
4. Desintegración.
5. Friabilidad.
6. Defectos físicos.

Núcleos con cubierta entérica.

1. Descripción.
2. Desintegración.
 - 2.1. Resistencia al fluido gástrico.
 - 2.2. En fluido intestinal.

Tabletas de Producto B.

1. Descripción.
2. Ensayo (HPLC).
3. Identificación.
 - 3.1. Absorción en infrarrojo.
 - 3.2. Comparación y tiempos de retención.
4. Uniformidad de contenido (HPLC).
5. Impurezas (HPLC).
6. Defectos físicos.

DATOS OBTENIDOS DEL PROCESO DE FABRICACIÓN

Condiciones de operación estudiadas para la etapa de granulación.

FACTOR	Variable codificada	NIVELES		Cantidad de datos obtenidos.
		Programados	Obtenidos	
Tipo de lote utilizado	X2	V	Validación	9
		P	Producción	15
Numero de control de principio activo	X3	681370	L1	3
		681371	L2	3
		681372	L3	3
		684660	L4	15
Temperatura de la solución aglutinante (°C)	X4	70-80	72-76	24

Tabla 70 Condiciones de operación del producto B.

RESPUESTAS	Codificación	NIVELES		Cantidad de datos obtenidos.
		Programados	Obtenidos	
Tiempo de granulación (minutos).	Y1.	2-4	2.3-3	24
Amperaje en la granulación (AMPS)	Y2.	14-16	15.3-16	24
Temperatura final del producto (°C).	Y3.	0-50	33.3-37	24
Duración del secado (minutos)	Y4.	10-50	20-45	24
Perdida al secado (%).	Y5.	1-3	2.3-2.9	24
Rendimiento útil del granulado (kilogramos)	Y6.		441.9-451.8	8
Rendimiento útil del granulado (%)	Y7.	100	98.8-100.4	8

Tabla 71 Respuestas analizadas para esta etapa.

FACTORES ESTUDIADOS EN UNIDADES REALES.

Lote	X2	X3	X4
	Tipo de lote	Núm. Control del principio activo	Temp. de la soln. Aglutinante (°C)
822	Validación	681370	73
822	Validación	681370	73
822	Validación	681370	74
823	Validación	681371	74
823	Validación	681371	74
823	Validación	681371	74
824	Validación	681372	74
824	Validación	681372	74
824	Validación	681372	74
928	Producción	684660	73
928	Producción	684660	75
928	Producción	684660	72
929	Producción	684660	73
929	Producción	684660	74
929	Producción	684660	74
930	Producción	684660	74
930	Producción	684660	75
930	Producción	684660	76
127001	Producción	684660	74
127001	Producción	684660	74
127001	Producción	684660	74
127002	Producción	684660	74
127002	Producción	684660	75
127002	Producción	684660	76

Tabla 72 Factores estudiados.

FACTORES ESTUDIADOS EN UNIDADES CODIFICADAS.

Lote	X2	X3	X4
	Tipo de lote	Núm. Control del principio activo	Temp. de la soln. Aglutinante (°C)
822	V	L1	-0.5
822	V	L1	-0.5
822	V	L1	0
823	V	L2	0
823	V	L2	0
823	V	L2	0
824	V	L3	0
824	V	L3	0
824	V	L3	0
928	P	L4	-0.5
928	P	L4	0.5
928	P	L4	-1
929	P	L4	-0.5
929	P	L4	0
929	P	L4	0
930	P	L4	0
930	P	L4	0.5
930	P	L4	1
127001	P	L4	0
127001	P	L4	0
127001	P	L4	0
127002	P	L4	0
127002	P	L4	0.5
127002	P	L4	1

Tabla 73 Factores estudiados codificados para la etapa de granulaci3n.

RESPUESTAS ESTUDIADAS.

Lote.	Y1	Y2	Y3	Y4	Y5
	Tiempo de granulación (min.).	Amperaje en la granulación (AMPS)	Temp. final del producto (°C).	Duración del secado (min.)	Perdida al secado (%)
822	3	15	38	25	2.4
822	3	15	37	25	2.7
822	3	16	36	25	2.8
823	4	16	36	20	2.9
823	3	16	37	25	2.6
823	3	16	37	25	2.9
824	3	16	38	45	2.6
824	3	16	38	25	2.5
824	3	16	37	25	2.4
928	3	16	35	35	2.3
928	3	16	34	30	2.8
928	3	16	34	30	2.3
929	3	16	35	30	2.4
929	3	16	34	30	2.3
929	3	16	33	25	2.5
930	3	16	34	30	2.5
930	3	16	33	35	2.6
930	3	16	33	30	2.8
127001	3	16	35	30	2.5
127001	2	16	35	30	2.6
127001	2	16	35	30	2.8
127002	2	15	35	30	2.4
127002	2	16	35	30	2.7
127002	2	15	37	30	2.5

Tabla74 Respuestas de la etapa de granulación.

obtenido.

Lote	Y6	Y7
	Rendimiento útil (Kg.)	Rendimiento granulado- mezcla (%).
822	441.9	98.8
823	451.8	100.4
824	448.4	99.6
928	446.5	99.2
929	447.2	99.4
930	448.6	99.7
127001	448.2	99.6
127002	447.9	99.5

Tabla 75 Respuestas.

Condiciones de operación estudiadas para la etapa de compresión.

FACTOR Tabla 76	Variable codificada	NIVELES		Cantidad de datos obtenidos.
		Programados	Obtenidos	
Tipo de lote utilizado	X2	V	Validación	9
		P	Producción	15
Numero de control de principio activo	X3	681370	L1	3
		681371	L2	3
		681372	L3	3
		684660	L4	15
Temperatura de la solución aglutinante (°C)	X4	70-80	72-76	24

Tabla 76 Condiciones de operación.

RESPUESTAS	Codificación	NIVELES		Cantidad de datos obtenidos
		Programados	Obtenidos	
Peso promedio núcleo (miligramos)	Y8	38.3-51.8	44.7-45.1	8
Coeficiente de variación del peso promedio núcleo (%)	Y9		0.55-1.17	8
Rendimiento útil de compresión (Kg.)	Y10		433.2-443.5	8
Rendimiento de compresión (%).	Y11	100	98.6-99.2	8
Espesor promedio del núcleo (mm)	Y12	2-2.5	2.24-2.80	8
Coeficiente de variación de espesor promedio del núcleo (%)	Y13		0.44-1.19	8
Dureza promedio del núcleo	Y14	14-35	19-33	8
Coeficiente de variación de dureza del núcleo	Y15		6.57-8.09	8
Núcleos obtenidos de la compresión (Kg.).	Y16		440.5-445.8	8

Tabla 77 Respuestas analizadas para esta etapa.

Los factores estudiados en unidades reales y en unidades codificadas se pueden ver en la Tabla 72 y 73 que se encuentran en la etapa de granulación.

RESPUESTAS ESTUDIADAS.

	Y8	Y9	Y10	Y11
Lote.	Peso promedio de los núcleos	C.V. del peso prom. del núcleo	Rendimiento útil de compresión (Kg.)	Rendimiento de compresión (%).
822	44.9018	1.5951	433.2250	98.6000
823	44.7444	1.7122	445.7750	99.0000
824	45.0780	1.5533	442.8050	99.1000
928	44.7545	1.1374	440.9400	99.1000
929	44.9391	0.8466	442.3900	99.2000
930	44.9909	0.8755	443.5500	99.2000
127001	45.0870	0.8579	440.4450	98.9000
127002	44.9821	0.5556	442.7250	99.1000

Tabla 78 Respuestas de la etapa de compresión.

	Y12	Y13	Y14	Y15	Y16
Lote	Espesor prom. del núcleo	C.V. del espesor del núcleo	Dureza prom. del núcleo	C.V. de la dureza del núcleo	Núcleos obtenidos (Kg.).
822	2.3252	1.1949	25.9167	7.7055	433.225
823	2.3450	0.5811	24.1589	6.7510	445.775
824	2.3256	0.4388	24.2348	6.6976	442.805
928	2.3825	1.3101	25.6545	8.0917	440.940
929	2.3795	0.4447	27.2043	7.0209	442.390
930	2.3692	0.5801	26.2773	6.5768	443.550
127001	2.3962	0.7763	24.6000	7.3330	440.445
127002	2.3812	0.5816	25.0714	7.2994	442.725

Tabla 79 Respuestas de la etapa de compresión.

Condiciones de operación estudiadas para la etapa de recubrimiento.

FACTOR	Variable codificada	NIVELES		Cantidad de datos obtenidos.
		Programados	Obtenidos	
Tipo de lote utilizado	X2	V	Validación	9
		P	Producción	15
Numero de control de principio activo	X3	681370	L1	3
		681371	L2	3
		681372	L3	3
		684660	L4	15
Temperatura de la solución aglutinante (°C)	X4	70-80	72-76	24

Tabla 80 Condiciones de operación.

RESPUESTAS	Codificación	NIVELES		Cantidad de datos obtenidos
		Programados	Obtenidos	
Peso promedio de las tabletas recubiertas en el paso no.8 del recubrimiento	Y17	50-58	55.4-58.7	8
Peso promedio de las tabletas recubiertas en el paso no.9 del recubrimiento	Y18	54-62	60.4-62.6	8
Tiempo de secado (hrs.) en el paso 11	Y19		26.1-52.9	8
Tiempo de secado (hrs) en el paso 13	Y20		14.08-11108	
Peso prom. De las tabletas recubiertas en el paso no.14.	Y21		13.75-43.4	8
Peso promedio de las tabletas paso no.15.	Y22		78-80.3	8
Peso promedio de las tabletas paso no.16.	Y23		82.4-84.1	8
Peso promedio de las tabletas paso no.17.	Y24		84.286.6	8
Peso promedio de las tabletas paso no.18.	Y25		94.6-97.6	8
Tiempo de secado (hrs) en el paso 20.	Y26		7.25-179.26	8
Peso promedio de las tabletas paso no.21.	Y27		95.2-96.6	8
Espesor promedio de las tabletas paso no.21 del recubrimiento.	Y28		3.3-3.4	8

Tabla 81 Respuestas analizadas para esta etapa.

RESPUESTAS	Codificación	NIVELES		Cantidad de datos obtenidos
		Programados	Obtenidos	
Diámetro promedio de las tabletas paso no.21 del recubrimiento.	Y29		6.0-6.1	8
Rendimiento útil (Kg.)	Y30		928.9-945.3	8
Rendimiento obtenido (%)	Y31	100	99.2-100.2	8
Numero de tabletas.	Y32	10000000	9635440-9821548	8
Producto obtenido al final de la producción. (Kg.)	Y33	1011	928-944	8
Rendimiento del producto final. (%)	Y34	100		8

Tabla 81 Continuación de respuestas analizadas para esta etapa.

Los factores estudiados en unidades reales y en unidades codificadas se pueden ver en la Tabla 72 y 73 que se encuentran en la etapa de granulación.

RESPUESTAS ESTUDIADAS.

Lote.	Y17	Y18	Y19	Y20
	Peso promedio de la tableta (mg). P8	Peso promedio de la tableta P9. (mg).	Tiempo de aspersion soln (min.). P11	Tiempo de secado (hrs) P11
822	57.8	62.4	345	38.5
822	57.2	62	345	13.75
823	58	62.4	345	36.58
823	57.8	62.3	345	14.08
824	58.4	62.5	345	86.917
824	58	62.3	345	16.75
928	57	61.5	345	40.25
928	57	61.6	345	18.75
929	56.6	61.4	345	42.75
929	56.3	61	345	18.5
930	57.4	61.5	345	89.5
930	57.3	61.2	345	16.33
127001	58.7	62.6	345	68.667
127001	58.4	62.4	345	16.667
127002	55.5	60.6	345	43.417
127002	55.4	60.4	345	22.917

Tabla 82 Respuestas de la etapa de recubrimiento.

Lote.	Y21	Y22	Y23	Y24	Y25	Y26
	Tiempo de secado (hrs) P13	Peso prom. de la tableta (mg). P14	Peso prom. de la tableta. (mg). P15	Peso prom. de la tableta (mg). P16	Peso prom. de la tableta (mg). P17	Peso prom. de la tableta (mg). P18
822	14.08	80.3	84.1	85.5	86.6	97.8
822	.	79.7	83.8	84.7	85.4	97.4
823	15.33	79.5	83.1	84.7	85.4	96
823	.	79.5	83	83.9	85	95.1
824	14.917	79.2	--	84.9	85.6	96.1
824	.	79	--	84.6	85.4	95.7
928	15.75	78	82.9	83.9	85	95.4
928	.	78.6	83.3	84.1	85.4	95.6
929	16.167	78.6	82.6	83.5	84.7	95
929	.	78.4	82.4	83.3	84.8	95.3
930	15.167	78	82.9	83.5	84.9	95.2
930	.	78.1	82.6	83.3	84.6	94.6
127001	48.667	78.6	83.8	83.9	84.7	95.3
127001	.	78.5	83.4	83.3	84.5	95.1
127002	111.08	78.1	83	83.5	84.2	95.3
127002	.	78	83.2	83.3	84.3	95

Tabla 83 Respuestas de la etapa de recubrimiento.

Lote.	Y27	Y28	Y29	Y30	Y31
	Tiempo de secado (hrs) P20	Peso prom. de la tableta (mg). P21	Espesor prom. de la tableta. P21	Diámetro prom. de la tableta P21	Rendimiento útil después del recubrimiento (Kg.)
822	17.667	96.6	3.4	6.1	931.3
822	.	96.4	3.3	6	.
823	179.25	95.8	3.4	6.1	939.7
823	.	95.4	3.3	6	.
824	7.25	96.6	3.3	6	945.3
824	.	96.4	3.4	6	.
928	16.833	95.6	3.3	6.1	938.3
928	.	95.9	3.3	6.1	.
929	46.5	95.5	3.3	6.1	937

Tabla 84 Respuestas de la etapa de recubrimiento.

Lote.	Y27	Y28	Y29	Y30	Y31
	Tiempo de secado (hrs) P20	Peso prom. de la tableta (mg). P21	Espesor prom. de la tableta. P21	Diámetro prom. de la tableta P21	Rendimiento útil después del recubrimiento (Kg.)
929	.	95.7	3.4	6	.
930	7.833	95.3	3.3	6	933
930	.	94.7	3.3	6	.
127001	22.417	96	3.3	6	928.9
127001	.	95.6	3.4	6	.
127002	8.167	95.4	3.3	6.1	934.7
127002	.	95.2	3.3	6.1	.

Tabla 84 Continuación de respuestas de la etapa de recubrimiento.

Lote.	Y32	Y33	Y34	Y35
	Rendimiento de recubrimiento (%).	No. tabletas obtenidas	Producto obtenido (Kg.)	Rendimiento (Kg. de producto)
822	100.2	9635440	929.82	91.97032641
823	99.5	9821548	939.7	92.94757666
824	99.2	9783420	944.1	93.38278932
928	100	9787787	937.67	92.74678536
929	99.7	9786872	935.625	92.54451039
930	99.4	9800474	931.045	92.09149357
127001	99.6	9684342	927.76	91.76656775
127002	99.5	9789297	932.92	92.27695351

Tabla 84 Continuación de respuestas de la etapa de recubrimiento.

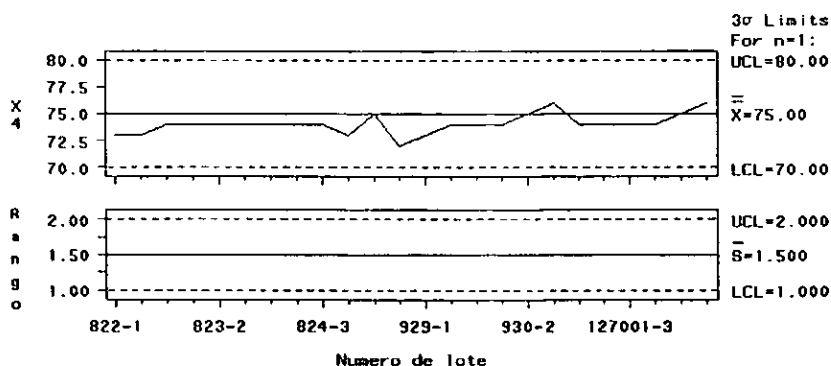
INFORMACIÓN ANEXA DE LA ETAPA DE RECUBRIMIENTO.

- Volumen de solución 20008 (ml) en el paso 8 del recubrimiento.
- Cantidad de polvo 200379 (Kg.) en el paso 8 del recubrimiento.
- Volumen de solución 20009 (ml) en el paso 9 del recubrimiento.
- Volumen de solución 20006 (ml) en el paso 10 del recubrimiento.
- Volumen de solución 20010 (ml) en el paso 11 del recubrimiento.
- Volumen de solución 20006 (ml) en el paso 13 del recubrimiento.
- Volumen de solución 20008 (ml) en el paso 14 del recubrimiento.
- Cantidad de polvo 200379 (Kg.) en el paso 14 del recubrimiento.
- Volumen de solución 20009 (ml) en el paso 15 del recubrimiento.
- Volumen de mezcla de solución 20009 con polvo 200380 (ml) en el paso 16 del recubrimiento
- Volumen de mezcla de solución 20013 con polvo 200380 (ml) en el paso 17 del recubrimiento
- Volumen de mezcla de solución 20013 con polvo 200380 (ml) en el paso 18 del recubrimiento
- Volumen de solución 20013 (ml) en el paso 19 del recubrimiento.
- Temperatura de la mezcla de la solución 20013 con agua (°C) en el paso 20 del recubrimiento.
- Volumen de mezcla de solución 20013 con agua (ml) en el paso 20 del recubrimiento
- Volumen de solución 200064 (ml) en el paso 21 del recubrimiento.
- Volumen de solución 200063 (ml) en el paso 21 del recubrimiento.

ANÁLISIS DE LOS DATOS DEL PROCESO DE FABRICACIÓN DEL PRODUCTO B

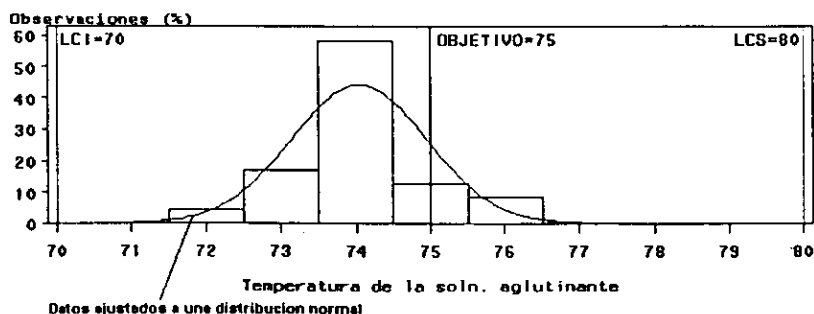
Temperatura de la solución aglutinante (°C) X4

Carta Control de temperatura de la solución aglutinante.



Subgrupo : n=1

Capacidad de proceso de la temperatura de la soln. aglutinate.



Figuras 57 y 58 Carta de control y capacidad de proceso de X4

Cpk

Determinación.

1.483895

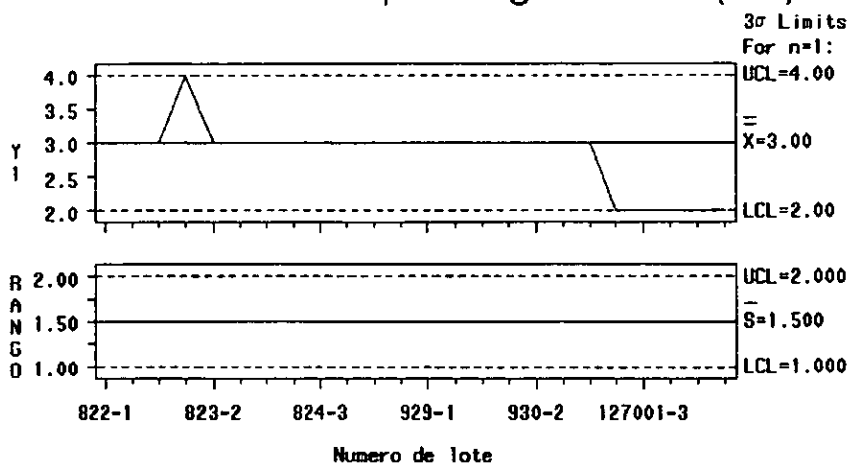
Capaz un poco desplazado al LCI

Como se puede observar en la gráfica de carta de control la mayor parte de los datos recolectados están distribuidos bajo el valor objetivo, aunque no muestra una gran dispersión, esto también se puede observar en la gráfica de capacidad de proceso ya que los datos están desplazados un poco hacia el LCI pero no rebasan los límites especificados; además al mostrar que su valor de Cpk es mayor a 1.33 referencia establecida (revisar en marco teórico pag. 47) muestra que el factor es capaz.

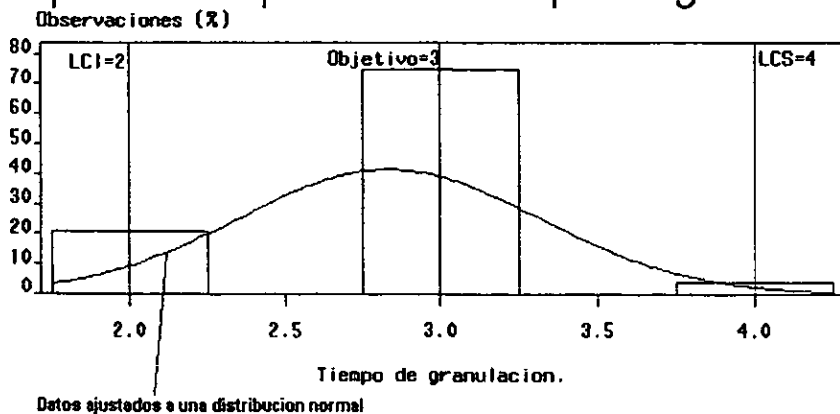
Con estos resultados se puede concluir que el factor Temperatura de la solución aglutinante ($^{\circ}\text{C}$); ésta controlado, pero se debe mejorar la tendencia de los valores que están por debajo del valor óptimo ya que así las gráficas y las capacidades de proceso así lo demuestran.

Tiempo de granulación (minutos) Y1.

Carta control del tiempo de granulación (min)



Capacidad de proceso del tiempo de granulación.



Figuras 59 y 60 Carta de control y capacidad de proceso de Y1.

Cpk	Determinación
0.576849	No capaz.

Se puede observar en la gráfica de carta de control que parte de los datos están en el valor optimo pero otros datos están distribuidos en el límite inferior y en el límite superior, mostrando una gran dispersión en los datos, esto también se puede observar en la gráfica de capacidad de proceso que los datos están completamente dispersos teniendo una distribución normal ancha saliéndose de los límites establecidos; además que muestra un valor de Cpk menor a 1.33 siendo este el valor referencia establecido (revisar en marco teórico pag. 47) mostrando así que este factor no es capaz y es posible decir que esta controlado ya que esta casi centrado.

Con estos resultados se pudo concluir que el factor analizado no ésta controlado.

Tiempo de granulación (minutos) Y1

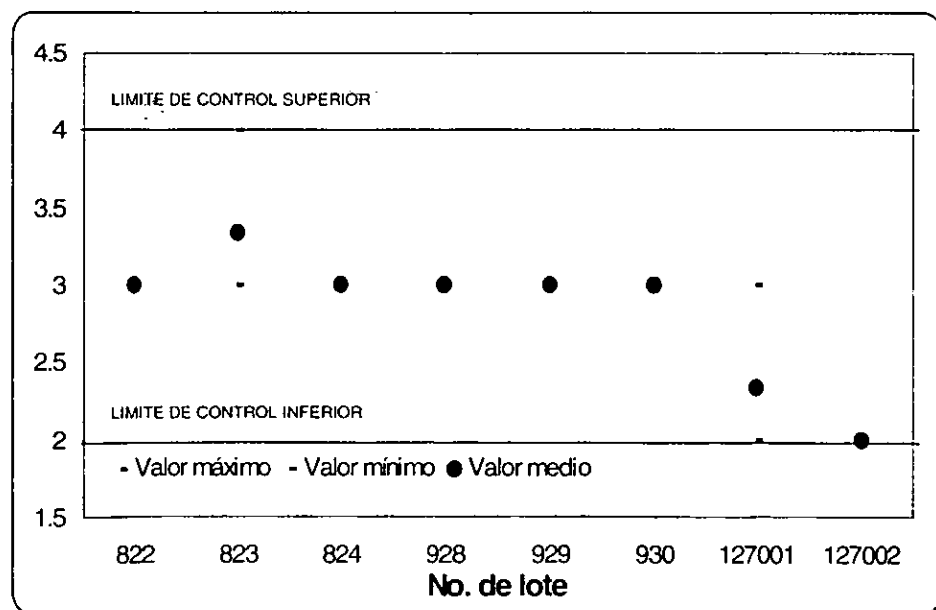


Figura 61 Comportamiento de la evaluación de tiempo de granulación en minutos de los 8 lotes.

NO. DE LOTE	VALOR MÁXIMO	VALOR MÍNIMO	VALOR MEDIO
822	3	3	3
823	4	3	3.3
824	3	3	3
928	3	3	3
929	3	3	3
930	3	3	3
127001	3	2	2.3
127002	2	2	2

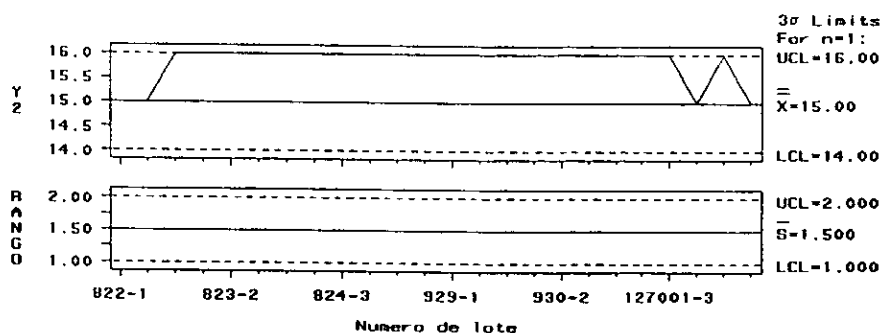
Tabla85 Valores obtenidos en la granulación de los 8 lotes.

Dado que los límites de los siete primeros lotes se interceptan se puede concluir de estos lotes que no hay diferencia significativa. Entre estos lotes existe una equivalencia estadística.

Además si existe diferencia significativa entre los siete primeros lotes y el lote 127002; pero entre el lote 127001 y el lote 127002 no existe tal diferencia.

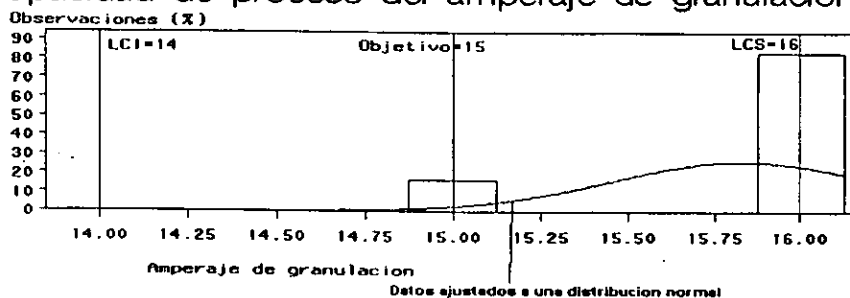
Amperaje en la granulaci3n (AMPS) Y2.

Carta control del amperaje en la granulacion (AMPS)



Subgrupo: n=1

Capacidad de proceso del amperaje de granulacion.



Figuras 62 y 63 Carta de control y capacidad de proceso de Y2.

Cpk Determinaci3n

0.145933 No capaz y no esta centrado

Como se puede observar en la gráfica de carta de control que parte de los datos están arriba del valor optimo y muy pocos valores se encuentran en el valor optimó, mostrando una gran dispersi3n en los datos, esto tambi3n se puede observar en la gráfica de capacidad de proceso que los datos están completamente dispersos teniendo una distribuci3n normal ancha saliéndose de los límites establecidos; además que muestra un valor de Cpk menor a 1.33 siendo este el valor referencia establecido (revisar en marco te3rico pag. 47) mostrando así que este factor no es capaz y no está centrado.

Con estos resultados se puede concluir que el factor analizado no está controlado.

Amperaje en la granulación (AMPS) Y2.

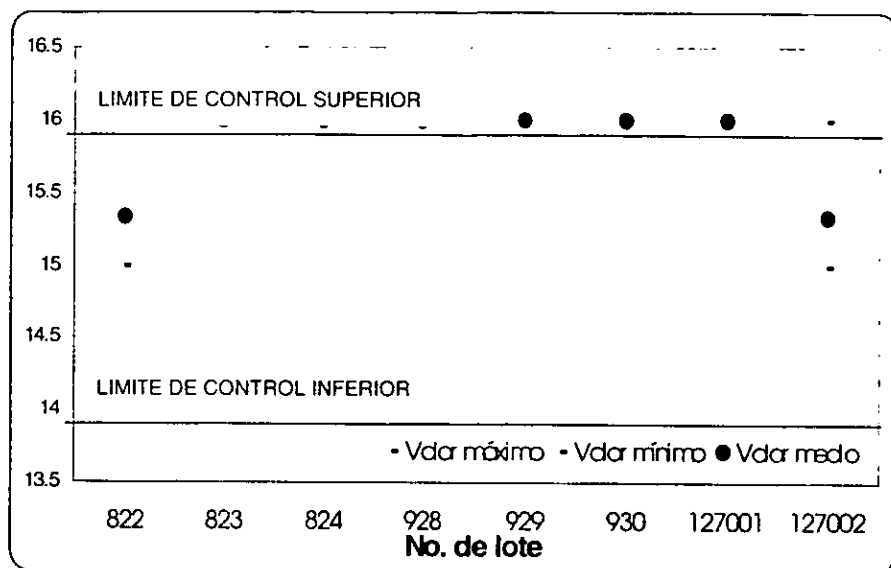


Figura 64 Comportamiento de la evolución del amperaje en la granulación (amps) de los 8 lotes.

NO DE LOTE	VALOR MÁXIMO	VALOR MÍNIMO	VALOR MEDIO
822	16	15	15.3
823	16	16	16
824	16	16	16
928	16	16	16
929	16	16	16
930	16	16	16
127001	16	16	16
127002	16	15	15.3

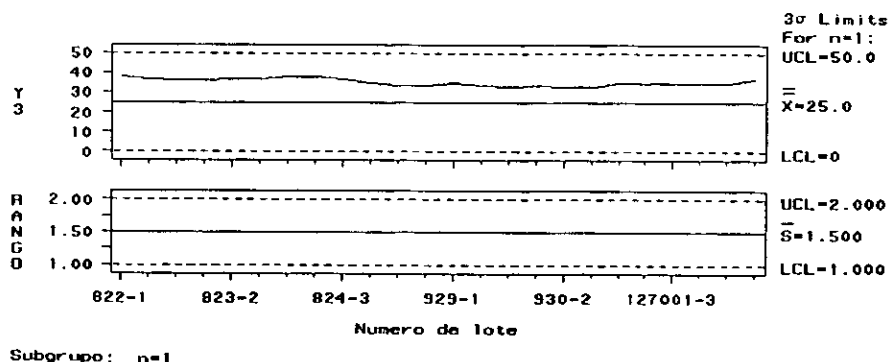
Tabla 86 Valores obtenidos en la granulación de los 8 lotes.

Como se observa todos los límites de los amperajes durante la granulación obtenidos se interceptan se concluye que no hay diferencia significativa entre los amperajes de cada lote, se puede decir entonces que los amperajes durante la granulación de los ocho lotes son equivalentes estadísticamente. Pero todos los valores registrados están en el LCS establecido.

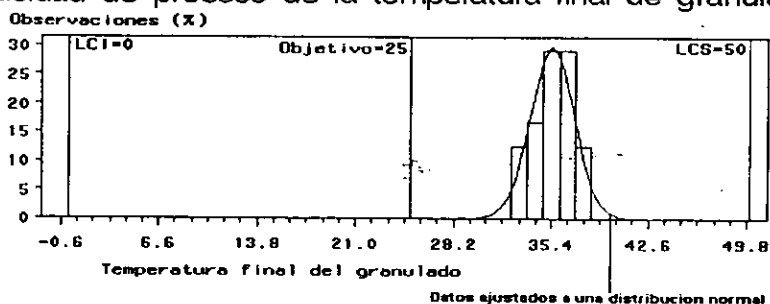
Por lo que se debería ver que impacto tendría el que se trabajara con menor amperaje sobre el producto final o en todo caso ver como se podrían restablecer límites y mantener como valor medio 16 y este mantenerlo constante.

Temperatura final del producto (°C). Y3.

Carta control de temperatura final del granulado



Capacidad de proceso de la temperatura final de granulado.



Figuras 65 y 66 Carta de control y capacidad de proceso de Y3.

Cpk Determinación
3.002145 Capaz y descentrado

En la gráfica de control de proceso se puede observar que todos los datos se encuentran por encima del valor objetivo lo cual indica que la temperatura final del granulado está desplazada hacia el LCS esto se puede ver de mejor manera en el siguiente Figura en el cual se muestra que aunque los datos no tienen una gran dispersión entre ellos si se encuentran desplazados hacia el LCS, aunque no salen de los límites establecidos y la curva de distribución ajustada está muy estrecha.

En cuanto al valor de Cpk se puede decir que muestran que el proceso es capaz y descentrado ya que el valor obtenido es mayor a 1.33 (valor referencia ver marco teórico pag. 47).

Temperatura final del producto (°C). Y3

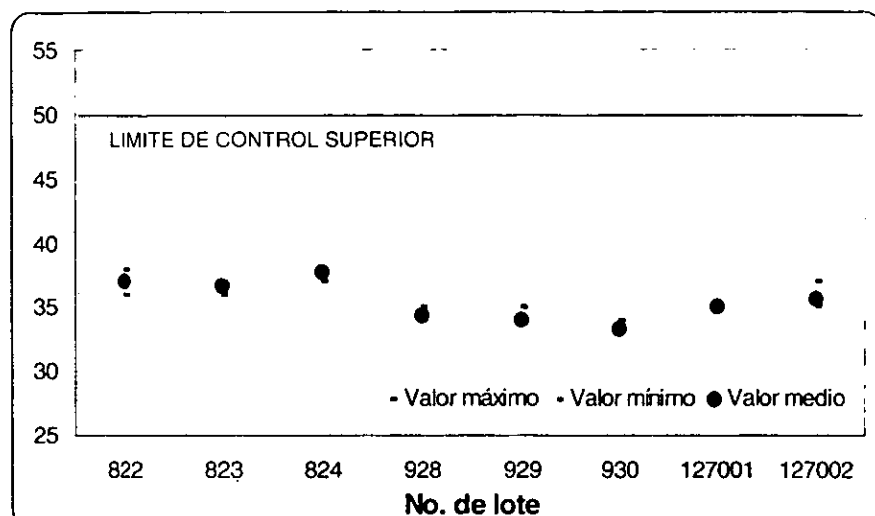


Figura 67 Comportamiento de la evolución de la temperatura final del granulado de los 8 lotes.

NO. DE LOTE	VALOR MÁXIMO	VALOR MÍNIMO	VALOR MEDIO
822	38	36	37.0
823	37	36	36.7
824	38	37	37.7
928	35	34	34.3
929	35	34	34.0
930	34	33	33.3
127001	35	35	35.0
127002	37	35	35.7

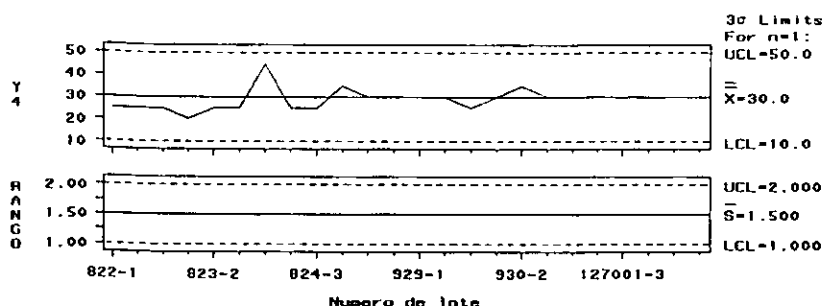
Tabla 87 Valores obtenidos en la granulación de los 8 lotes.

Se puede observar que los lotes 822, 823, 824 y 127002 sus límites se interceptan por lo cual entre estos lotes no existe diferencia significativa y por lo tanto tiene una equivalencia estadística. Esta misma equivalencia estadística existe entre los lotes 928, 929, 127001 y 127002, además entre estos cuatro últimos lotes y los cuatro primeros lotes mencionados si existe una diferencia significativa indicando así que entre ellos no existe una equivalencia estadística.

Y existe una equivalencia estadística entre 928, 929 y 930. En cuanto a las especificaciones que existe para esta variable la dispersión entre lotes es mínima por lo cual se podría determinar que entre los lotes existe una dispersión mínima.

Duración del secado (minutos) Y4.

Carta control de la duracion del secado (min).



Capacidad de proceso de la duracion del secado.

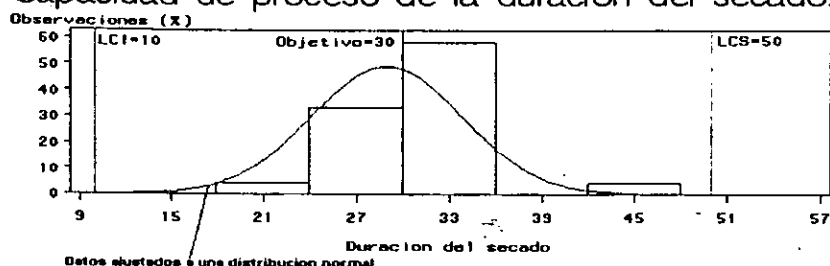


Figura 68 y 69 Carta de control y capacidad de proceso de Y4

Cpk Determinación
1.29352 Capaz y optimo

En la carta de control que se realizó para la duración del secado se puede observar que los datos se encuentran en distribuidos cerca del valor optimo pero los primeros 6 puntos se encuentran por debajo del valor optimo y existe un valor por encima del valor optimo dando por resultado una dispersión en los datos la cual se puede observar mas fácilmente en la gráfica de capacidad de proceso en la que se observa una campana ancha y esto es debido a los datos que se encuentran muy alejados del valor objetivo, cabe aclarar que no toca los limites establecidos.

En cuanto al valor obtenido de Cpk se puede decir que el proceso es capaz esto esta determinado con respecto al valor de referencia que es 1.33 (ver marco teórico pag. 47) aunque en este caso es un poco menor pero en las Figuras se observa que existe un control sobre el proceso de secado.

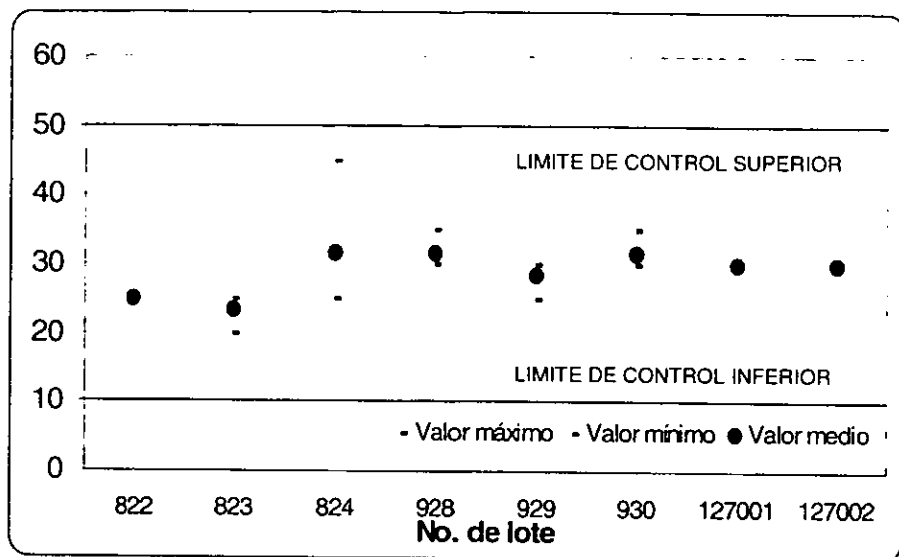
Duración del secado (minutos) Y4.

Figura 70 Comportamiento de la evolución de la duración del secado en los 8 lotes.

NO. DE LOTE	VALOR MÁXIMO	VALOR MÍNIMO	VALOR MEDIO
822	25	25	25.0
823	25	20	23.3
824	45	25	31.7
928	35	30	31.7
929	30	25	28.3
930	35	30	31.7
127001	30	30	30.0
127002	30	30	30.0

Tabla 88 Valores obtenidos en el secado de los 8 lotes.

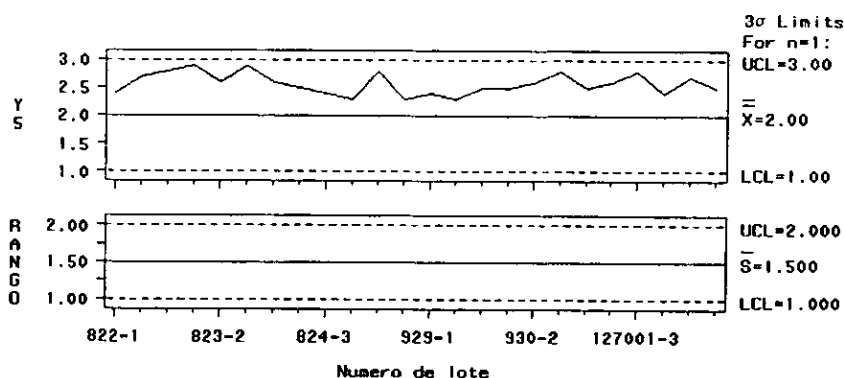
Dado que los límites de los lotes 822, 823, 824 y 929 se interceptan entre sí se puede decir que no hay diferencia significativa entre estos lotes. Esto mismo sucede con los lotes 824, 928, 929, 930, 127001 y 127002.

Al realizar la comparación entre todos los lotes se puede observar que los lotes 822 y 823 tienen una diferencia significativa con el resto de los lotes. Es decir entre 822 y 823 y los 6 lotes restantes no tiene una equivalencia estadística.

En esta gráfica se puede observar que la diferencia que existe entre un lote y otro es mínimo pues caen dentro de las especificaciones y muestran estar de manera homogénea y en el centro de las especificaciones

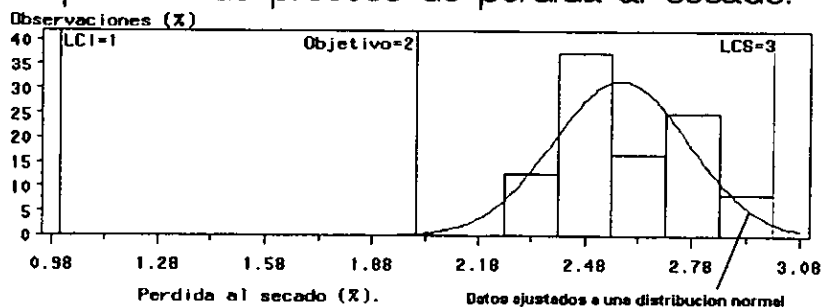
Perdida al secado (%). Y5.

Carta control de la perdida al secado (%).



Subgrupo: n=1

Capacidad de proceso de perdida al secado.



Figuras 71 y 72 Carta de control y capacidad de proceso de Y5.

Cpk Determinación
0.748005 No capaz y desplazado al LCS

En la gráfica de control se puede ver que todos los datos están por encima del valor objetivo esto es posible de explicar si la humedad que necesita el granulado es entre los valores 2 y 3 ya que esto es lo que se observa tanto en esta gráfica como en la gráfica de capacidad de proceso. Obteniéndose un proceso capaz pero desplazado hacia el LCS esto se puede determinar con el valor de Cpk es menor a 1.33.

Se puede observar que algunos valores existentes están en el limite por lo cual una pequeña parte de la distribución normal esta fuera de las especificaciones.

Perdida al secado (%) Y5.

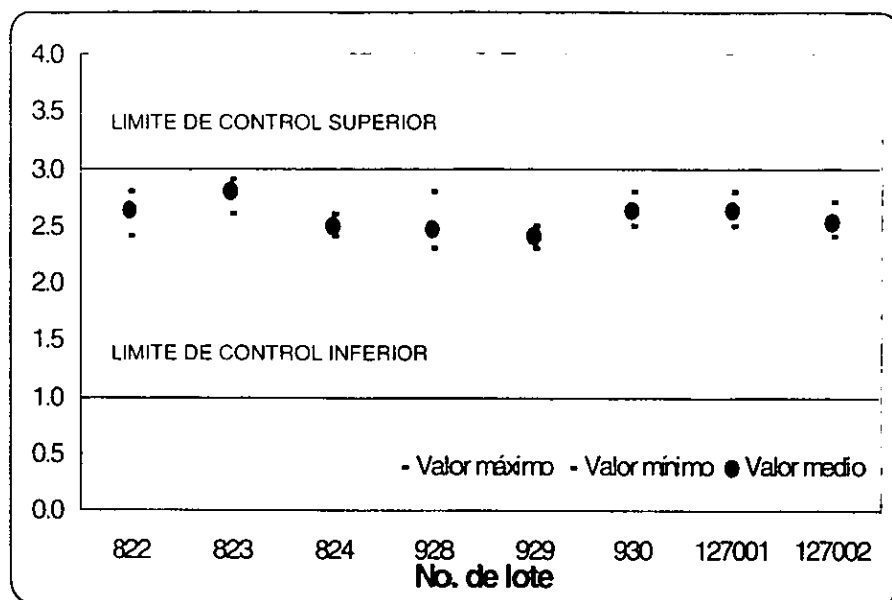


Figura 73 Comportamiento de la evolución de la pérdida al secado de los 8 lotes.

NO. DE LOTE	VALOR MÁXIMO	VALOR MÍNIMO	VALOR MEDIO
822	2.8	2.4	2.6
823	2.9	2.6	2.8
824	2.6	2.4	2.5
928	2.8	2.3	2.5
929	2.5	2.3	2.4
930	2.8	2.5	2.6
127001	2.8	2.5	2.6
127002	2.7	2.4	2.5

Tabla 89 Valores obtenidos en el secado de los 8 lotes.

Los límites de las pérdidas al secado de los lotes 822, 823, 824, 928, 930, 12001 y 127002 se interceptan por lo cual no existe diferencia significativa entre las pérdidas de secado de lote a lote, es decir, la pérdida al secado de los siete lotes son equivalentes estadísticamente entre sí. Pero si existe diferencia significativa entre los lotes 823 y 929.

En esta gráfica se puede ver que la diferencia entre lote y lote es mínima pero todos los datos obtenidos están desplazados hacia el límite superior lo que indica que se debería de probar que tanto impacto tendría sobre el producto final que el granulado tenga menor cantidad de agua y sino debería de modificar los límites y mantener los valores entre 2 y 3 para tener controlada esta parte del proceso.

Análisis de tamaño de partícula.

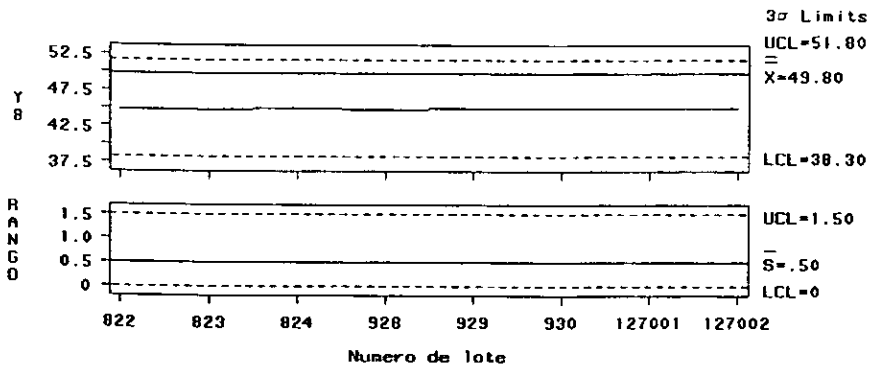
Para tener un mejor conocimiento del comportamiento del tamaño de partícula del granulado se debió realizar un análisis de comparación de pendientes y así poder determinar si se tubo un buen granulado para no tener problemas de flujo durante la etapa de compresión.

Pero el análisis de este producto no se pudo realizar ya que los datos necesarios para este análisis no fueron permitidos para realizarlo.

ANÁLISIS DE LOS DATOS DE LA ETAPA DE COMPRESIÓN DEL PRODUCTO B

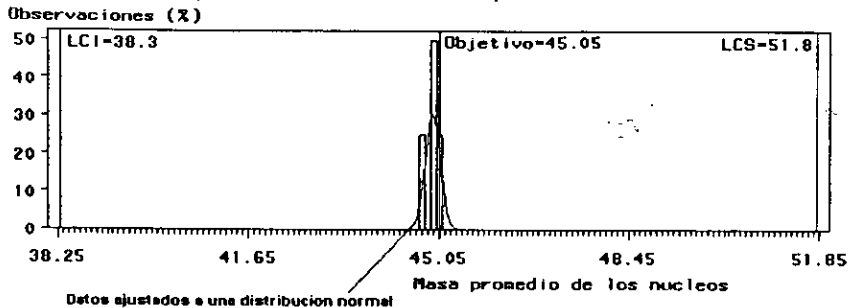
Masa promedio del núcleo (miligramos) Y8

Carta control de la masa promedio de los nucleos.



Subgrupo: n=1

Capacidad de proceso de la masa promedio de los nucleos.



Figuras 74 y 75 Carta de control y capacidad de proceso de Y8.

Cpk Determinación
16.96748 Capaz y centrado

En estas Figuras se puede observar que el proceso de compresión esta completamente controlado ya que en ambas Figuras se puede observar que los valores se encuentran en el valor objetivo observándose una mínima dispersión de datos y una curva de distribución completamente estrecha. Además el valor de Cpk es mayor que el valor de referencia 1.33 (ver marco teórico pag. 47).

Masa promedio del núcleo (miligramos) Y8.

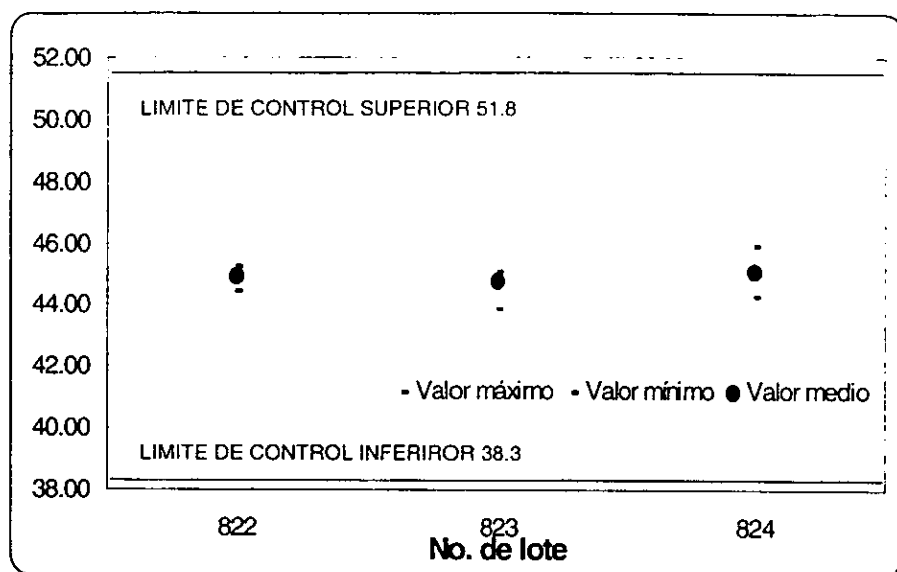


Figura 76 Comportamiento de la evolución de la masa de los núcleos de los 3 lotes de validación.

NO. DE LOTE	VALOR MÁXIMO	VALOR MÍNIMO	VALOR MEDIO
822	45.2630	44.4660	44.9018
823	45.0810	43.8520	44.7444
824	45.9430	44.2960	45.0780

Tabla 90 Valores obtenidos en la compresión de los 8 lotes.

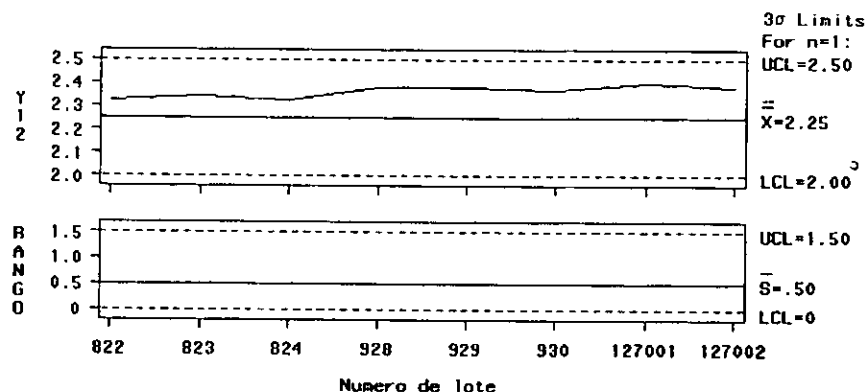
Dado que todos los límites de los tres lotes analizados para la masa promedio de las tabletas se interceptan entre sí se concluye por lo tanto que no hay diferencia significativa entre la masa de los núcleos de estos tres lotes.

Los otros 5 lotes no se pudo analizar de esta misma característica por solo tener el valor promedio y no tener los valores máximos y mínimos.

Con este Figura se puede ver que se tiene bajo control el proceso de compresión ya que la masa de los núcleos esta completamente controlada lo que indica que la maquinaria esta bien ajustada y que no se tiene ningún problema con el granulado indicando así que hasta este punto el proceso esta bajo control.

Espesor promedio del núcleo (mm) Y12.

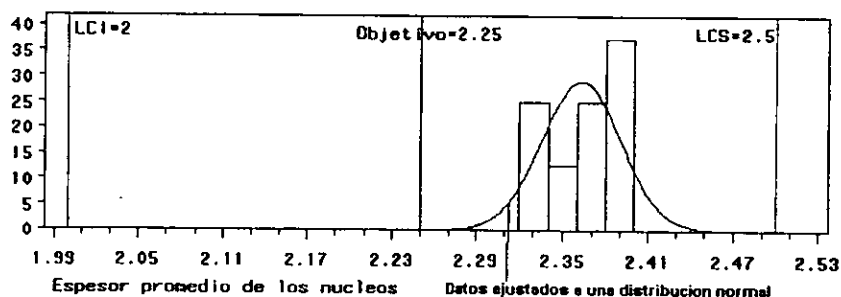
Carta control del espesor promedio de los núcleos.



Subgrupo: n=1

Capacidad de proceso del espesor promedio de los núcleos.

Observaciones (X)



Figuras 77 y 78 Carta de control y capacidad de proceso de Y12.

Cpk

Determinación

1.66279

Capaz no centrado y desplazado al LCS

Los datos gráficos en la carta de control están por encima del valor objetivo aunque no tiene una gran dispersión por lo cual está dentro de las especificaciones, se puede observar mejor en la gráfica de capacidad de proceso ya que la curva de distribución normal ajustada está dentro de los límites pero desplazada hacia el LCS.

Con el resultado de Cpk se puede determinar que el proceso es capaz y centrado estadísticamente pero con respecto a los datos experimentales se observa un desplazamiento al límite superior.

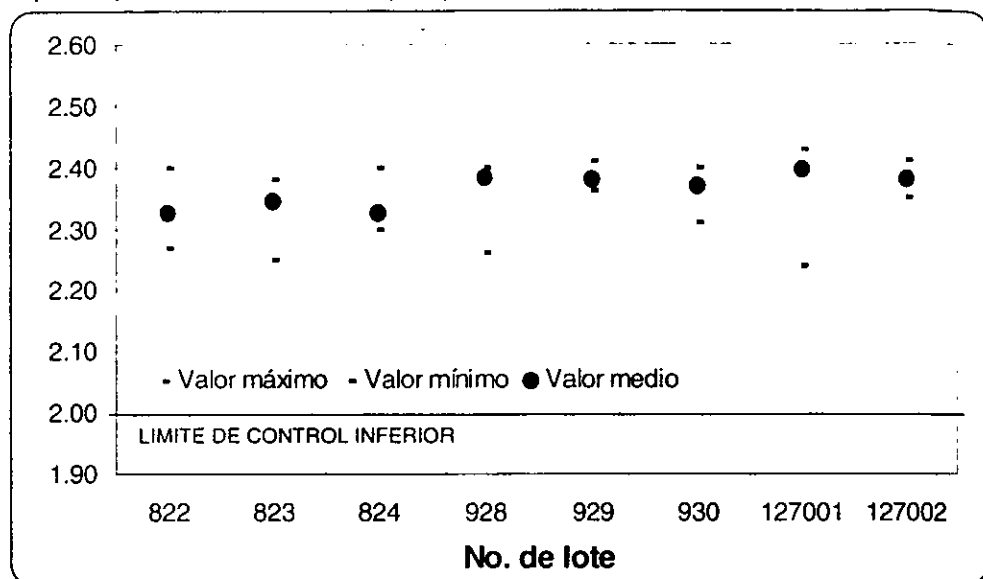
Espesor promedio del núcleo (mm) Y12.


Figura 79 Comportamiento de la evolución del espesor de los núcleos de los 8 lotes.

NO. DE LOTE	VALOR MÁXIMO	VALOR MÍNIMO	VALOR MEDIO
822	2.40	2.27	2.33
823	2.38	2.25	2.35
824	2.40	2.30	2.33
928	2.40	2.26	2.38
929	2.41	2.36	2.38
930	2.40	2.31	2.37
127001	2.43	2.24	2.40
127002	2.41	2.35	2.38

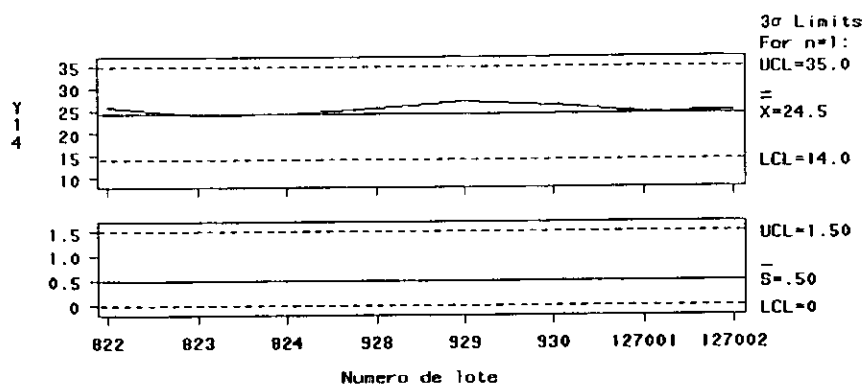
Tabla 91 Valores obtenidos en la compresión de los 8 lotes.

Dado que todos los valores obtenidos sobre el espesor de los núcleos se interceptan se concluye que no hay diferencia significativa entre el espesor de los núcleos, es decir, que el espesor de los ocho lotes son equivalentes estadísticamente entre sí.

En la gráfica se muestra que no existe diferencia significativa entre los lotes y están dentro de las especificaciones lo que se reafirmaría que la etapa de compresión esta bajo control y que no es tuvo problemas con el granulado.

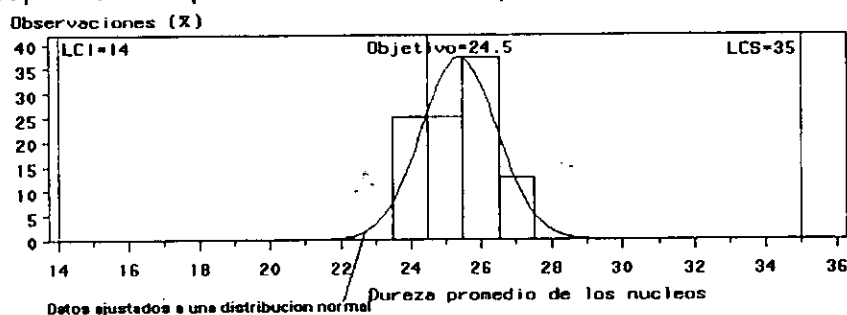
Dureza promedio del núcleo Y14

Carta control de la dureza promedio de los núcleos.



Subgrupo: n=1

Capacidad de proceso de la dureza promedio de los núcleos.



Figuras 80 y 81 Carta de control y capacidad de proceso de Y14.

Cpk	Determinación
2.99614	Capaz y centrado

En estas gráficas se observa que todos los datos están muy cerca del valor objetivo además de que no tiene una gran dispersión de datos lo que hace más sencillo su análisis ya que se observa que la curva de distribución normal es estrecha y los límites se encuentran muy alejados de los valores obtenidos lo que indicaría que se tiene un buen control del proceso hasta la compresión ya que la dureza de los núcleos esta dentro de los límites.

Esto se realirma con el valor de Cpk obtenido ya que es mayor al valor de referencia 1.33 concluyendo así que la etapa de compresión es capaz.

Dureza promedio del núcleo Y14

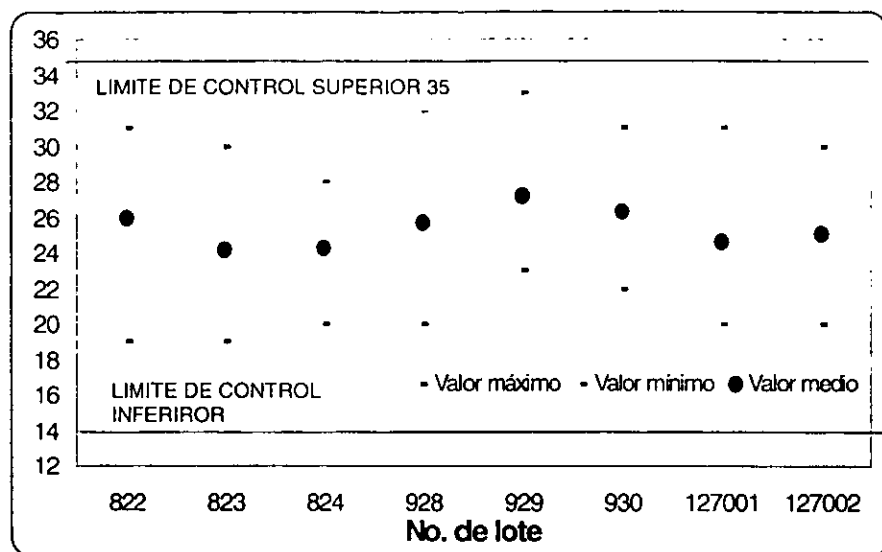


Figura 82 Comportamiento de la evolución de la dureza de los núcleos de los 8 lotes.

NO. DE LOTE	VALOR MÁXIMO	VALOR MÍNIMO	VALOR MEDIO
822	31	19	25.92
823	30	19	24.16
824	28	20	24.23
928	32	20	25.65
929	33	23	27.20
930	31	22	26.28
127001	31	20	24.60
127002	30	20	25.07

Tabla 92 Valores obtenidos en la compresión de los 8 lotes.

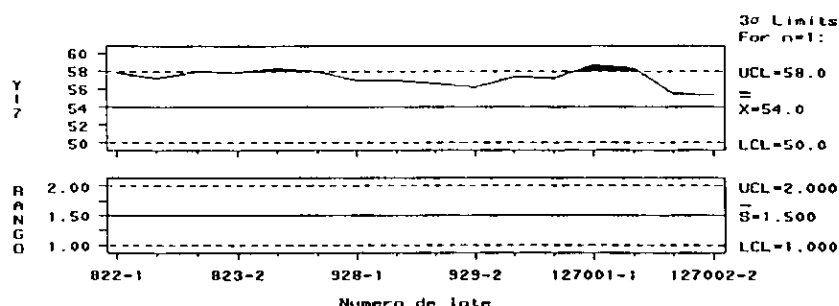
Los límites de todos los lotes de esta característica se interceptan por lo tanto no existe una diferencia significativa entre los lotes y se puede decir que son equivalentes estadísticamente.

También se puede observar que todos los valores están dentro de las especificaciones aunque debe mencionarse que se tiene gran dispersión en los datos por lo que sería recomendable tener un poco mas de cuidado.

ANÁLISIS DE LOS DATOS DE LA ETAPA DE RECUBRIMIENTO DEL PRODUCTO B

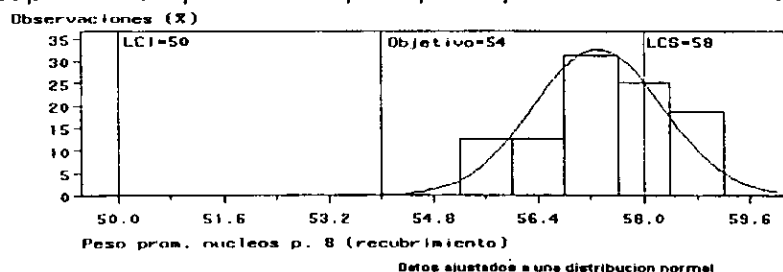
Peso promedio de las tabletas recubiertas en el paso no.8 del recubrimiento Y17

Carta control del peso promedio de los núcleos en el paso 8.



Subgrupo : n=1

Capacidad de proceso del peso prom. paso 8 del recubrimiento.



Figuras 83 y 84 Carta de control y capacidad de proceso de Y17.

Cpk Determinación
0.238145 Capaz, no centrado y desplazado al LCS

En la gráfica de control se observa que algunos valores se encuentran fuera de las especificaciones y los todos los valores se encuentran por encima del valor objetivo lo que da como resultado el tener fuera de control parte del recubrimiento de las tabletas, esto es reafirmado con el gráfico de capacidad de proceso en el cual se observa el desplazamiento de los datos hacia LCS y la curva de distribución normal se encuentra fuera de este limite por lo cual se recomienda o cambiar los limites establecidos o tener mas cuidado en los primeros ocho pasos del recubrimiento ya que esta trayendo como consecuencia el obtener datos fuera de los limites establecidos.

Peso promedio de las tabletas recubiertas en el paso no.8 del recubrimiento Y17

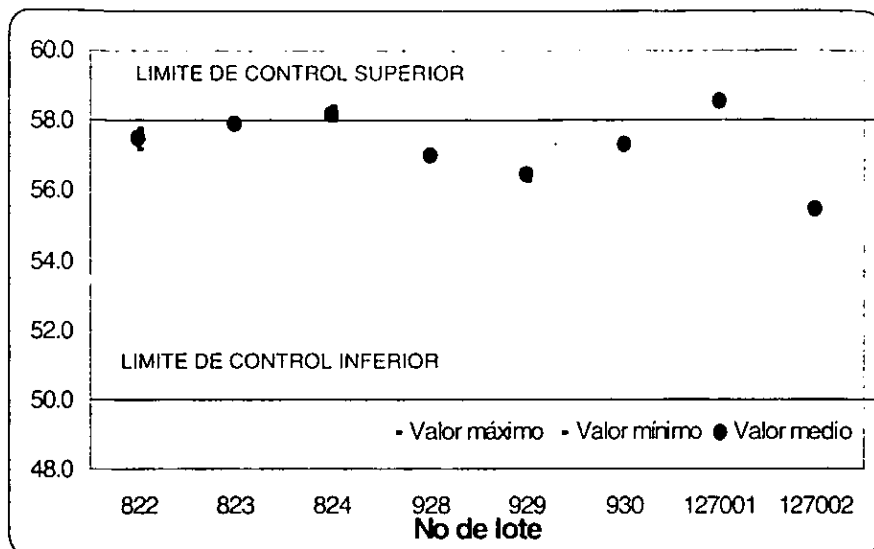


Figura 85 Comportamiento de la evolución del peso de las tabletas recubiertas en el paso no.8 de la etapa del recubrimiento.

NO. DE LOTE	VALOR MÁXIMO	VALOR MÍNIMO	VALOR MEDIO
822	57.8	57.2	57.5
823	58.0	57.8	57.9
824	58.4	58.0	58.2
928	57.0	57.0	57.0
929	56.6	56.3	56.5
930	57.4	57.3	57.4
127001	58.7	58.4	58.6
127002	55.5	55.4	55.5

Tabla no 93 Valores obtenidos en el recubrimiento de los 8 lotes.

Los límites de los lotes 822 y 930 se interceptan por lo cual entre estos lotes no existe diferencia significativa.

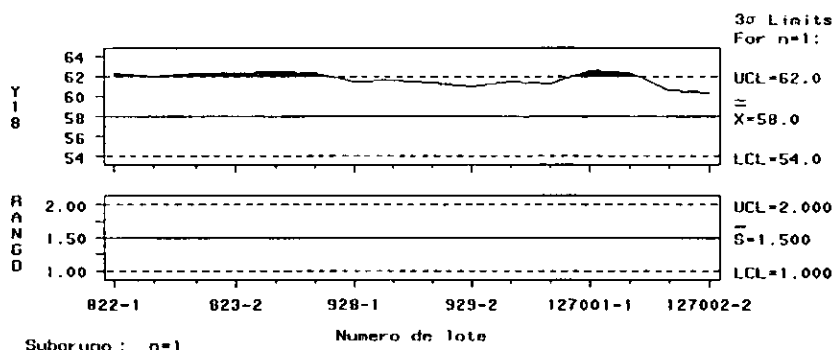
Los límites de los lotes 822, 823, 824 y 127001 se interceptan por lo cual son equivalentes estadísticamente.

El lote 127002 y 928 son significativamente diferentes al resto de los lotes.

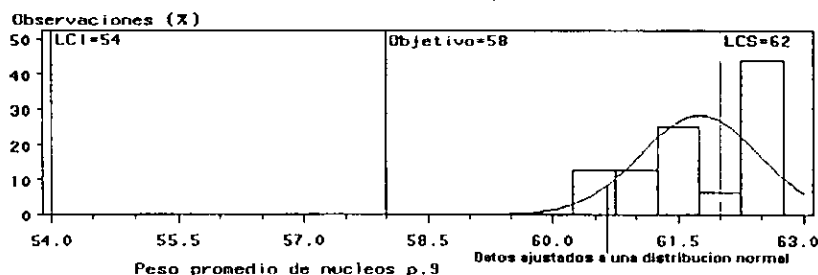
Entre los lotes existe una diferencia significativa además de que casi todos los datos en el límite superior y algunos hasta están fuera de los límites por lo que se debería analizar la posibilidad de mejorar el control del recubrimiento de los núcleos sin perjudicar el producto final o se deberían de modificar los límites.

Peso promedio de las tabletas recubiertas en el paso no.9 del recubrimiento Y18

Carta control del peso promedio de los nucleos en el paso 9.



Capacidad de proceso del peso prom. paso 9 del recubrimiento.



Figuras 86 y 87 Carta de control y capacidad de proceso de Y18.

Cpk

Determinación

0.11491 No capaz no centrado y desplazado al LCS.

En la gráfica de control se observa que algunos valores se encuentran fuera de las especificaciones y los todos los valores se encuentran por encima del valor objetivo lo que da como resultado el tener fuera de control parte del recubrimiento de las tabletas, esto es reafirmado con el gráfico de capacidad de proceso en el cual se observa el desplazamiento de los datos hacia LCS y la curva de distribución normal se encuentra fuera de este limite por lo cual se recomienda o cambiar los limites establecidos o tener mas cuidado ya que en este paso del recubrimiento también se tienen datos fuera de los limites establecidos.

Peso promedio de las tabletas recubiertas en el paso no. 9 del recubrimiento. Y18

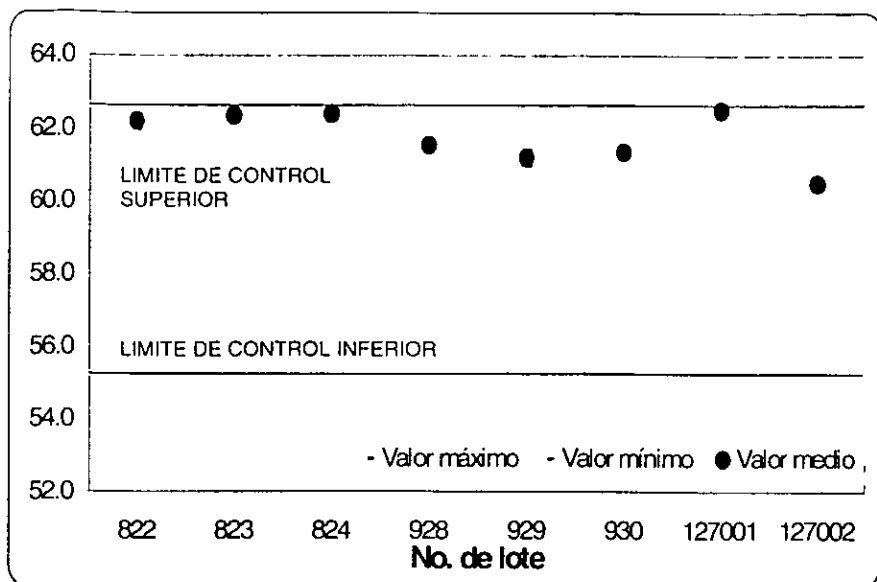


Figura 88 Comportamiento de la evolución del peso de las tabletas recubiertas en el paso no.9 de la etapa del recubrimiento.

NO. DE LOTE	VALOR MÁXIMO	VALOR MÍNIMO	VALOR MEDIO
822	62.4	62	62.2
823	62.4	62.3	62.4
824	62.5	62.3	62.4
928	61.6	61.5	61.6
929	61.4	61	61.2
930	61.5	61.2	61.4
127001	62.6	62.4	62.5
127002	60.6	60.4	60.5

Tabla 94 Valores obtenidos en el recubrimiento de los 8 lotes.

Se puede observar que el lote 822 es equivalente estadísticamente a los lotes 823, 824 y 127001; pero también existe una diferencia significativa entre el lote 822 y los lotes 928, 929 y 127002. El lote 823 no es diferente estadísticamente a los lotes 824 y 127001 y tiene una diferencia estadística con el resto de los lotes.

Los lotes 928 y 930 son equivalentes estadísticamente entre sí mismos y tiene una diferencia estadística con el resto de los lotes. El lote 127002 no es equivalente estadísticamente a ningún lote. Los lotes 929 y 930 son equivalentes estadísticamente y diferentes al resto de los lotes.

En esta gráfica se vuelve a ver que los datos gráficos están cerca del límite superior establecido lo que indica que se tiene fuera de control parte de la etapa del recubrimiento por lo que se recomienda el analizar la posibilidad de cambiar los límites y mantener como valor objetivo el de 62 o realizar pruebas para ver si el tratar de obtener tabletas con el peso objetivo que se tiene en estos momentos no afecta el producto final.

Masa promedio de las tabletas recubiertas en el paso no.14 del recubrimiento Y22.

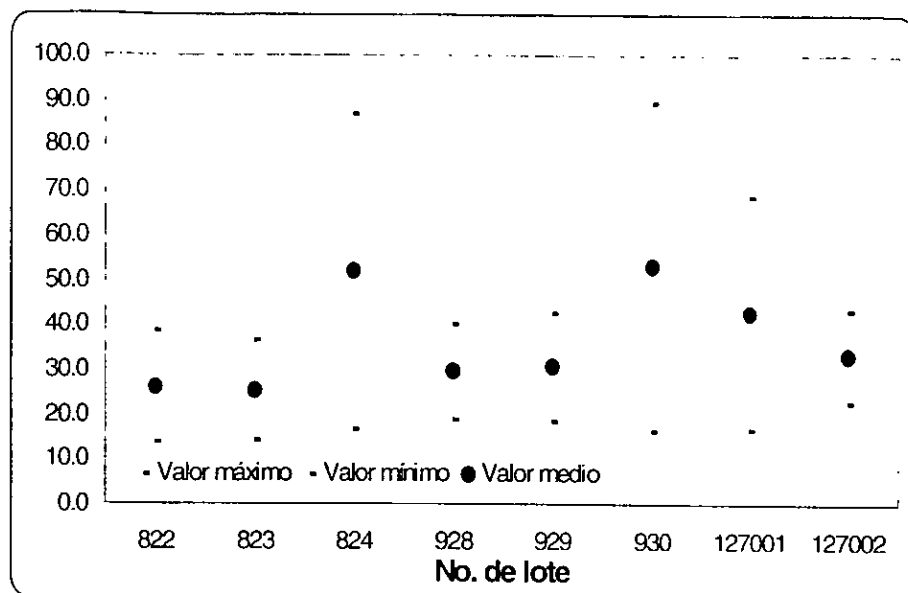


Figura 89 Comportamiento de la evolución de la masa de las tabletas recubiertas en el paso no. 14 de la etapa de recubrimiento de los 8 lotes.

NO. DE LOTE	VALOR MÁXIMO	VALOR MÍNIMO	VALOR MEDIO
822	38.5	13.75	26.1
823	36.6	14.08	25.3
824	86.9	16.75	51.8
928	40.3	18.75	29.5
929	42.8	18.5	30.6
930	89.5	16.33	52.9
127001	68.7	16.667	42.7
127002	43.4	22.917	33.2

Tabla 95 Valores obtenidos en el recubrimiento de los 8 lotes.

Los límites de todos los lotes de esta característica se interceptan por lo tanto no existe una diferencia significativa entre los lotes y se puede decir que son equivalentes estadísticamente.

Peso promedio de las tabletas recubiertas en el paso no.15 del recubrimiento Y23

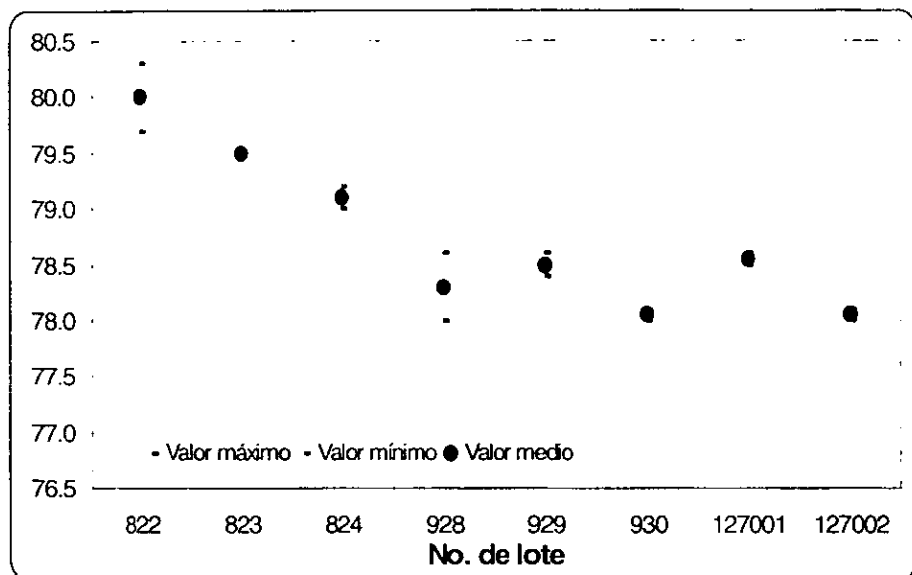


Figura 90 Comportamiento de la evolución de las tabletas recubiertas del paso 15 de la etapa de recubrimiento de los 8 lotes.

NO. DE LOTE	VALOR MÁXIMO	VALOR MÍNIMO	VALOR MEDIO
822	80.3	79.7	80.0
823	79.5	79.5	79.5
824	79.2	79	79.1
928	78.6	78	78.3
929	78.6	78.4	78.5
930	78.1	78	78.1
127001	78.6	78.5	78.6
127002	78.1	78	78.1

Tabla 96 Valores obtenidos en la compresión de los 8 lotes.

Los lotes 822, 823 y 824 comparados con resto de los lotes se observa que existe una diferencia significativa.

Los lotes 928, 929 930, 127001 y 127002 son estadísticamente iguales.

**Peso promedio de las tabletas recubiertas en el paso no.16 del
recubrimiento Y24**

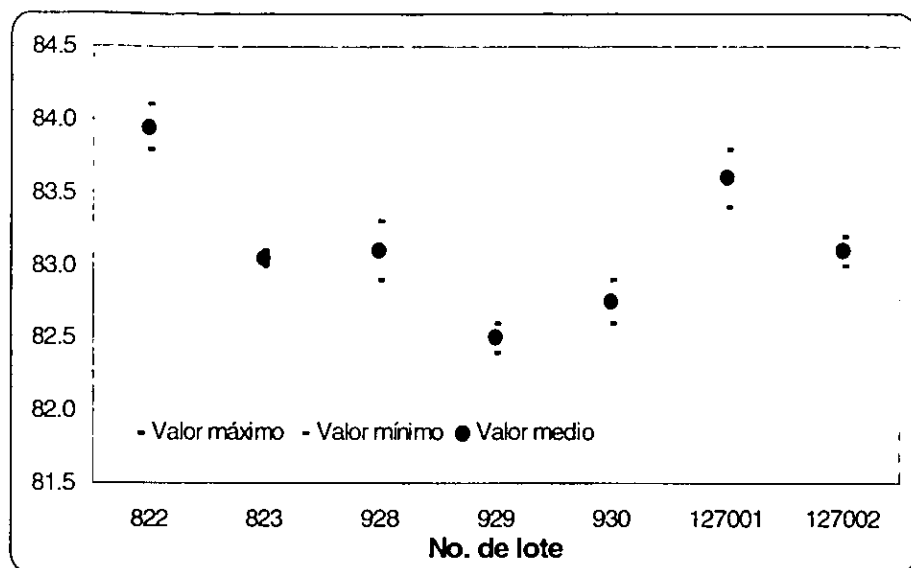


Figura 91 Comportamiento de la evolución de las tabletas recubiertas del paso 16 de la etapa de recubrimiento de los 8 lotes.

NO. DE LOTE	VALOR MÁXIMO	VALOR MÍNIMO	VALOR MEDIO
822	84.1	83.8	84.0
823	83.1	83	83.1
928	83.3	82.9	83.1
929	82.6	82.4	82.5
930	82.9	82.6	82.8
127001	83.8	83.4	83.6
127002	83.2	83	83.1

Tabla 97 Valores obtenidos en la compresión de los 8 lotes.

El lote 823, 928 y 127001 son iguales estadísticamente, los lotes 928 930 son equivalentes estadísticamente; el lote 822 tiene diferencia significativa con el resto de los lotes.

Los lotes 929 y 930 no tienen diferencia significativa y los lotes 822 y 127001 no tiene diferencias significativas entre ellos.

Peso promedio de las tabletas recubiertas en el paso no.17 del recubrimiento Y25

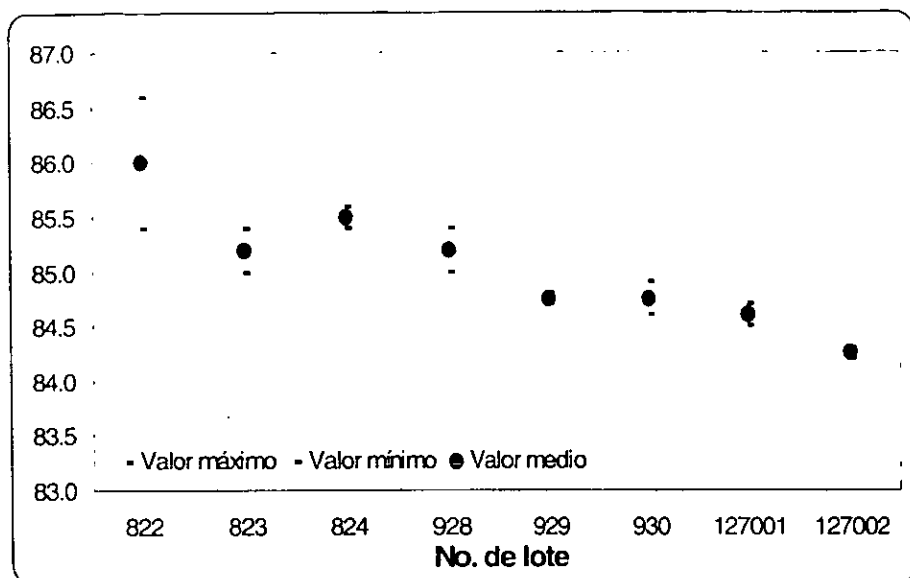


Figura 92 Comportamiento de la evolución de las tabletas recubiertas del paso 17 de la etapa de recubrimiento de los 8 lotes.

NO. DE LOTE	VALOR MÁXIMO	VALOR MÍNIMO	VALOR MEDIO
822	86.6	85.4	86.00
823	85.4	85	85.20
824	85.6	85.4	85.50
928	85.4	85	85.20
929	84.8	84.7	84.75
930	84.9	84.6	84.75
127001	84.7	84.5	84.60
127002	84.3	84.2	84.25

Tabla 98 Valores obtenidos en la compresión de los 8 lotes.

Los lotes 822, 823 824 928 son estadísticamente iguales.

Los lotes 929, 930 y 127001 son estadísticamente iguales.

El lote 127002 es significativamente diferente a los demás lotes.

Los lotes 822, 823 824 928 son estadísticamente diferentes a los lotes 929, 930, 127001 y 127002.

**Peso promedio de las tabletas recubiertas en el paso no.18 del
recubrimiento Y26**

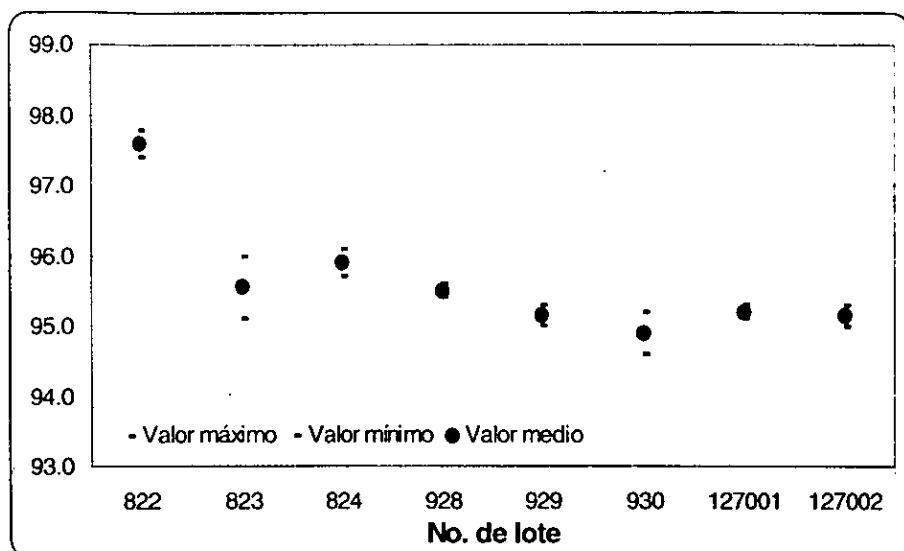


Figura 93 Comportamiento de la evolución de las tabletas recubiertas del paso 18 de la etapa de recubrimiento de los 8 lotes.

NO. DE LOTE	VALOR MÁXIMO	VALOR MÍNIMO	VALOR MEDIO
822	97.8	97.4	97.60
823	96.0	95.1	95.55
824	96.1	95.7	95.90
928	95.6	95.4	95.50
929	95.3	95	95.15
930	95.2	94.6	94.90
127001	95.3	95.1	95.20
127002	95.3	95	95.15

Tabla 99 Valores obtenidos en la compresión de los 8 lotes.

El lote 822 es diferente estadísticamente al resto de los lotes analizados.

Los lotes 823 y 824 son estadísticamente iguales, los lotes 823 y 928 son iguales estadísticamente y los lotes 823, 929, 930, 127001, 127002 son estadísticamente iguales por lo tanto entre estos lotes no hay diferencia significativa.

Masa promedio de las tabletas recubiertas en el paso no.21 del recubrimiento Y28

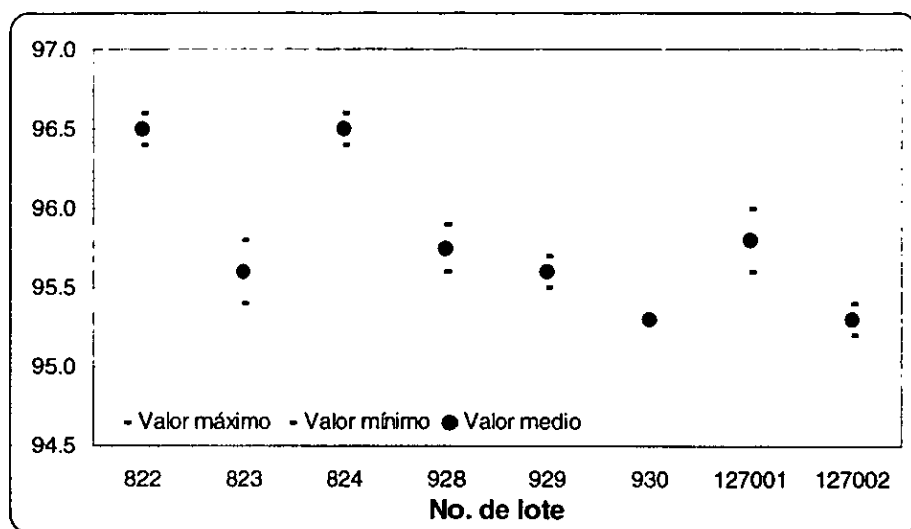


Figura 94 Comportamiento de la evolución de la masa de las tabletas recubiertas en el paso no. 21 del la etapa de recubrimiento de los 8 lotes.

NO. DE LOTE	VALOR MÁXIMO	VALOR MÍNIMO	VALOR MEDIO
822	96.6	96.4	96.50
823	95.8	95.4	95.60
824	96.6	96.4	96.50
928	95.9	95.6	95.75
929	95.7	95.5	95.60
930	95.3	95.3	95.30
127001	96.0	95.6	95.80
127002	95.4	95.2	95.30

Tabla 100 Valores obtenidos en la compresión de los 8 lotes.

Los lotes 822 y 824 son significativamente iguales y estos lotes a su vez son estadísticamente diferentes al resto de los lotes analizados. Los lotes 823, 928, 929 y 930 son equivalentes estadísticamente y estos a su vez son estadísticamente diferentes al los lotes 822, 824, 127001 y 127002. Los lotes 127001 y 127002 son significativamente iguales y estos a su vez son diferentes a los demás lotes.

**Espesor promedio de las tabletas recubiertas en el paso no.21 del
recubrimiento Y29.**

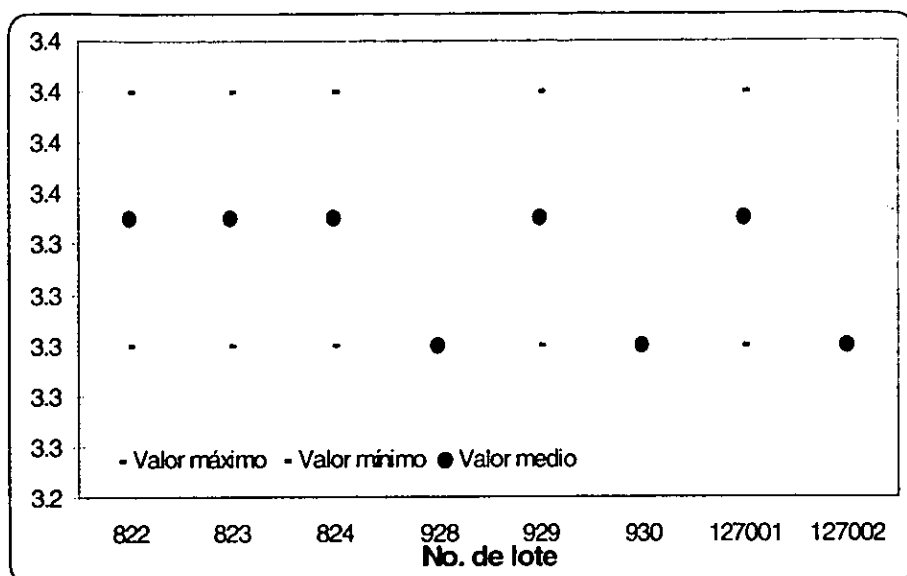


Figura 95 Comportamiento de la evolución del espesor de las tabletas recubiertas en el paso no. 21 del recubrimiento de los 8 lotes.

NO. DE LOTE	VALOR MÁXIMO	VALOR MÍNIMO	VALOR MEDIO
822	3.4	3.3	3.35
823	3.4	3.3	3.35
824	3.4	3.3	3.35
928	3.3	3.3	3.30
929	3.4	3.3	3.35
930	3.3	3.3	3.30
127001	3.4	3.3	3.35
127002	3.3	3.3	3.30

Tabla 101 Valores obtenidos en la compresión de los 8 lotes.

Todos los límites de los ocho lotes se interceptan por lo tanto no hay diferencia significativa entre los lotes y se puede decir que el espesor de las tabletas recubiertas de los todos los lotes son equivalentes estadísticamente.

Diámetro promedio de las tabletas recubiertas en el paso no. 21 del recubrimiento Y30

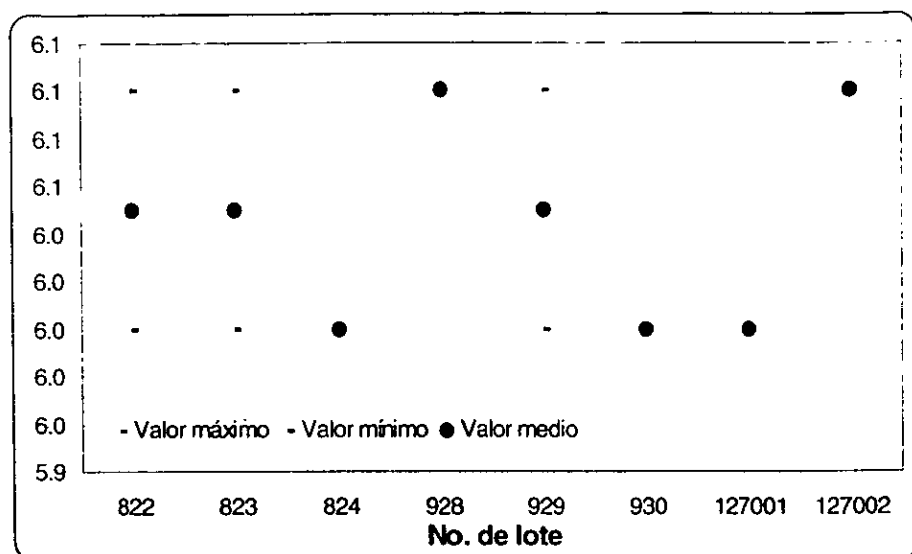


Figura 96 Comportamiento de la evolución del diámetro de las tabletas recubiertas en el paso no. 21 del recubrimiento de los 8 lotes.

NO. DE LOTE	VALOR MÁXIMO	VALOR MÍNIMO	VALOR MEDIO
822	6.1	6.0	6.05
823	6.1	6.0	6.05
824	6.0	6.0	6.00
928	6.1	6.1	6.10
929	6.1	6.0	6.05
930	6.0	6.0	6.00
127001	6.0	6.0	6.00
127002	6.1	6.1	6.10

Tabla 102 Valores obtenidos en la compresión de los 8 lotes.

Los límites de los lotes 822, 823, 824, 929, 930 y 127001 se interceptan por lo tanto no hay diferencia significativa entre los lotes; los límites de los lotes 822, 823, 928, 929 y 127002 se interceptan por lo cual no hay diferencia significativa entre ellos.

Los lotes 824, 930 y 127001 son diferentes estadísticamente con relación a los lotes 928 y 127002. Y se puede concluir que el diámetro de las tabletas recubiertas de los todos los lotes no son equivalentes estadísticamente.

Numero de tabletas obtenidas al final de la producción. Y33

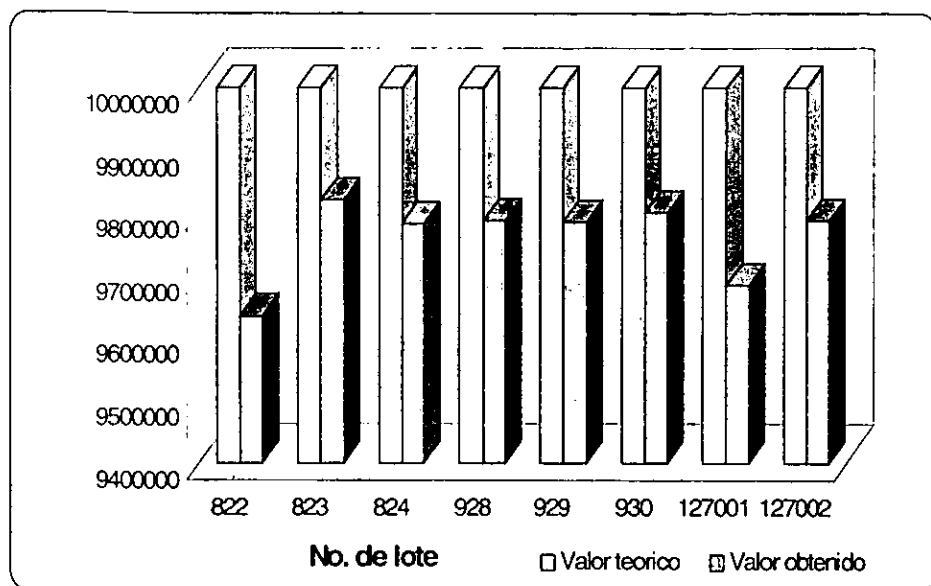


Figura 97 Comparación del rendimiento final de la producción en numero de tabletas de los 8 lotes.

NO. DE LOTE	VALOR TEÓRICO	VALOR OBTENIDO
822	10000000	9635440
823	10000000	9821548
824	10000000	9783420
928	10000000	9787787
929	10000000	9786872
930	10000000	9800474
127001	10000000	9684342
127002	10000000	9789297

Tabla 103 Valores obtenidos en la compresión de los 8 lotes.

En esta gráfica de comparación entre el valor teórico del numero de tabletas y el valor obtenido después de la producción se puede observar que se obtiene mas del 95% el cual es aceptable pero este podría mejorar.

Producto obtenido al final de la producción. (Kg) Y34

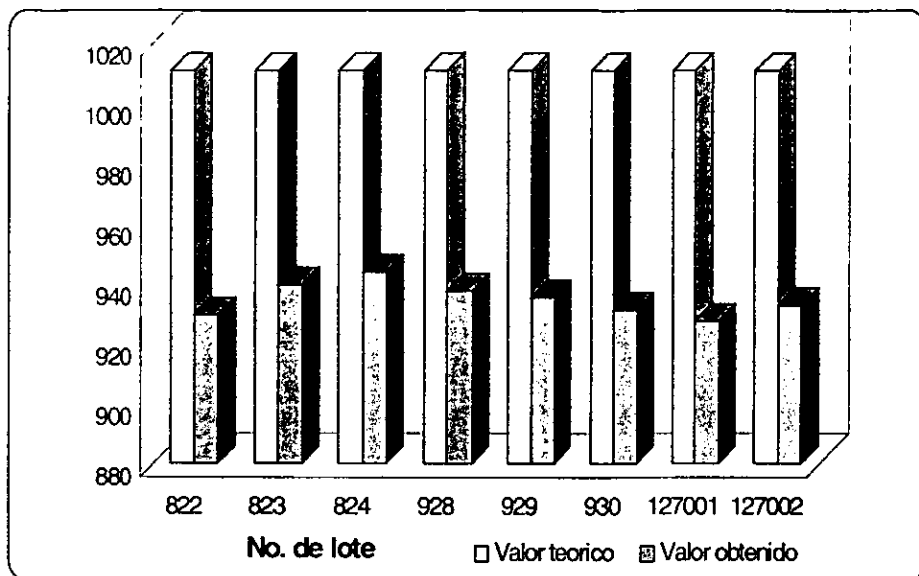


Figura 98 Comparación del rendimiento final de la producción en kilogramos de los 8 lotes.

NO. DE LOTE	VALOR TEÓRICO	VALOR OBTENIDO
822	1011	930
823	1011	940
824	1011	944
928	1011	938
929	1011	936
930	1011	931
127001	1011	928
127002	1011	933

Tabla 104 Valores obtenidos en la compresión de los 8 lotes.

En esta gráfica de comparación entre el valor teórico en Kg del producto a obtener y el valor obtenido después de la producción se puede observar que se obtiene mas del 90% el cual es aceptable pero este podría mejorar.

Análisis del Producto B

Analizando los gráficos de control de proceso y capacidad de proceso se puede decir lo siguiente en la etapa de granulación se tiene que el factor Temperatura de la solución aglutinante (X4) en su carta de control y capacidad de proceso están bajo control ya que se observa una campana un poco desplazada hacia el LCI, robusta y dentro de los límites establecidos, de este factor mencionado su efecto se observa en la respuesta Tiempo de granulación (Y1) para el análisis de esta respuesta se realizó una gráfica de capacidad de proceso y una gráfica de control de proceso en las cuales se observan dos puntos en los límites especificados por dicha razón se obtiene una campana amplia la cual sale de dichos límites, también se obtuvo una capacidad de proceso baja indicando de tal manera que no es Necesario mezclar tanto los polvos ya que puede poner en riesgo el granulado, en la gráfica de comparación de medias se puede ver una pequeña diferencia entre los 8 lotes, pero esta diferencia es mínima con respecto a los límites establecidos ya que todos los lotes están dentro de los límites y la mayoría de los lotes se encuentran en el valor óptimo.

Con respecto al amperaje en la granulación (Y2) se puede decir que no se tiene un buen control sobre este ya que no se obtuvo una capacidad de proceso aceptable y esto se refleja también en las gráficas de control de proceso y capacidad de proceso ya que los datos están en el límite superior obteniendo un mal control sobre esta respuesta la cual puede ser explicada ya que para cumplir con el tiempo de granulación es posible que se aumente el amperaje y de esta manera también se puede tener la temperatura requerida para el granulado. Para obtener el valor óptimo de este factor se deben realizar prueba con los valores mínimo y óptimo para poder determinar los efectos que se podrían en el producto. Con respecto a la temperatura final del granulado se están obteniendo datos entre 30-40°C lo que indica que están estos valores por debajo de lo establecido indicando que se obtiene un granulado con los requerimientos necesarios.

En la etapa de secado del granulado se observa en las gráficas de control de proceso y capacidad de proceso que la respuesta de duración del secado (Y4) los datos se encuentran cerca del valor óptimo de igual manera en la carta de comparación de medias se observan cerca del valor óptimo una mínima variación entre los lotes además de encontrarse dentro de los límites.

La siguiente respuesta analizada es perdida al secado (Y5) a la cual se le realizó primero gráficas de control de proceso y capacidad de proceso observándose los datos desplazados hacia el LCS obteniéndose como resultado que dicha respuesta no es capaz y en la comparación de medias de los lotes fabricados se observa que no existe diferencia significativa entre ellos ya que se puede observar en la gráfica claramente que todos los valores están cerca del LCS pero ninguno de los datos esta fuera de los limites. Por lo cual solo se puede recomendar que en este caso se realicen pruebas en las que se disminuya el porcentaje de agua en el granulado final y observar de la misma manera si existen efectos sobre el producto final.

La siguiente parte de proceso es la compresión en la que se analizara primero la masa del núcleo (Y8) en la cual se puede observar en las gráficas de control de proceso y capacidad de proceso que esta dicha etapa bajo control también se podría decir que la etapa de granulación esta bajo control ya que se obtuvo el granulado optimo para esta etapa y esto esta reflejado en esta respuesta y en otras como puede ser el espesor de los núcleos (Y12) en el cual también se observa que esta dentro de los limites establecidos y esto se puede comprobar al observar las tres gráficas analizadas en las cuales se observa que esta bajo control. Y este control en esta etapa también se observa en la dureza de los núcleos que al igual que las dos respuestas analizadas anteriormente se encuentra bajo los limites establecidos y sus valores están cerca del valor optimo.

Y por ultimo el análisis de la etapa de recubrimiento para poder tener la seguridad que en esta etapa no se tiene problemas se recogen algunos datos durante esta etapa. La siguiente respuesta es el peso promedio de las tabletas recubiertas en el paso no. 8 del recubrimiento (Y17) en la cual se observa que los datos están cerca y por encima del LCS indicando así que esta fuera de control el proceso hasta esta parte del proceso de recubrimiento esto también se puede observar en la gráfica de comparación de medias, esto puede ser porque esta parte del recubrimiento esta hecha de manera manual lo que podría traer como consecuencia el no tener una homogeneidad en el recubrimiento. Esto también se observa en las gráficas de la respuesta peso promedio de las tabletas recubiertas en el paso no. 9 del recubrimiento (Y18). Para realizar más fácil el chequeo del proceso se va haciendo un muestreo la masa de las tabletas por lo cual se obtiene el análisis de la respuesta masa promedio de las tabletas recubiertas en el paso no. 14 del

recubrimiento (Y22) en la cual solo se realizó una gráfica de comparación de medias obteniéndose que no existe diferencia significativa entre los lotes pero no se puede decir si el proceso ya se mejoro o todavía esta sobre el limite superior.

La respuesta masa promedio de las tabletas recubiertas en el paso no. 15 del recubrimiento (Y23) se observa en la gráfica de comparación de medias que existe diferencia significativa entre los lotes se puede suponer que no se tiene un gran control sobre el proceso cabe aclararse que las diferencias existentes son de aproximadamente de 1mg siendo posiblemente no significativo durante el recubrimiento. Las dos respuestas siguientes: masa promedio de las tabletas recubiertas en el paso no. 16 del recubrimiento (Y24) y masa promedio de las tabletas recubiertas en el paso no. 17 del recubrimiento (Y25) se encuentran de la misma manera que la respuesta Y23. Pero esta diferencia existente entre los lotes no es constante en todos los pasos ya que desaparece en la gráfica de comparación de medias de la respuesta masa promedio de las tabletas recubiertas en el paso no. 18 del recubrimiento (Y26) que ya existe una equivalencia estadística entre los lotes y solo el primer lote esta por encima de los demás, en la siguiente respuesta obtenida que es masa promedio de las tabletas recubiertas al final del recubrimiento (Y28) se observa nuevamente la diferencia entre los lotes pero es necesario aclara que la diferencia entre los lotes es de 1 mg es posible pensar que debe estar dentro de los limites (aunque estos se desconocen para nuestro análisis) o sea la tolerancia establecida para este producto. En cuanto a su espesor (Y29) se observa en la gráfica de comparación de medias que no existe diferencia significativa entre los lotes, esto también se observa en la gráfica del diámetro promedio de las tabletas recubiertas en el paso no. 21 (Y30).

Por ultimo solo se realizo una comparación de entre el numero de tabletas obtenidas (Y33) y el valor teórico observándose que se obtiene en la fabricación más del 95% indicando que el proceso de fabricación es capaz y reproducible. Esto también se pudo observar en la gráfica de comparación del producto obtenido al final de la producción (Y34) contra el teórico.

Regresión múltiple.

A este proceso de fabricación se le realizó la regresión múltiple y no se obtuvo ninguna influencia significativa de las variables utilizadas.

Conclusiones.

En cuanto al producto B se puede concluir que el número de datos proporcionados nos permitió identificar que ningún factor afecta a las respuestas analizadas esto se observa en las cartas de control y capacidad de proceso ya que se puede observar que todos los factores están dentro de los rangos permitidos o al menos están desplazados a los valores más cercanos a los límites permitidos.

Y de acuerdo a las respuestas analizadas en la etapa de compresión todos los datos están bajo control y límites de aceptación, no observándose problemas durante la etapa de compresión y al no tener problemas en esta etapa por ende la etapa de granulación está bajo control pues el granulado que se obtiene contiene las características óptimas para la etapa de compresión.

Durante la etapa de recubrimiento se puede decir que solo se necesitan tener las especificaciones finales del producto para ver si el producto obtenido está dentro de dichas especificaciones. Y así tener una mejor certeza en lo analizado.

Por lo tanto, el proceso de manufactura para las tabletas recubiertas de 5 mg del producto B, se considera validado al no encontrarse gran evidencia que demuestre que el proceso no sea reproducible, estable y consistente.

MÉTODO

- 1) Toma de criterio para seleccionar el producto a validar de manera retrospectiva.

Y los criterios tomados para seleccionar a los productos A y B fueron los siguientes:

- a) Proceso relativamente estable.
 - b) Tener un recuento de los cambios en el proceso de manufactura.
 - c) Considerar e investigar si dichos cambios fueron implementados en:
 - i) Cambios en la formulación de principios activos o excipientes claves.
 - ii) Introducción de nuevos equipos que no sean equivalentes en todos los aspectos con relación al usado previamente.
 - iii) Cambios en los métodos de prueba del producto.
 - iv) Cambios en el proceso de manufactura.
 - v) Cambio de proveedor del principio activo.
 - vi) El rendimiento por lote, que reflejan la eficacia de la operación.
 - vii) Se realizó un sondeo de la información de fabricación que se tenía de este producto así como también se trató de conocer a fondo el proceso de fabricación.
 - d) Identificar que los productos A y B no fueran a ser descontinuados, vendidos o reformulados.
 - e) Por lo tanto los productos farmacéuticos sólidos analizados fueron:
 - (i) Producto A =Tabletas de 0.1, 0.2 y 0.3mg.
 - (ii) Producto B = tabletas recubiertas de 5.0 mg
- 2) Para llevar a cabo el análisis se analizó la siguiente información:
- a) Protocolo de validación de cada producto.
 - b) Expedientes de lotes usados para la validación.
 - c) Procedimientos de fabricación.
 - d) Especificaciones de los equipos implicados en cada proceso.
 - e) Volumen de lotes para el análisis.

- i) Para el primer producto se obtuvo información completa de 5 lotes de fabricación los lotes son: **NS-939, NS-940, NS-1011, NS-1012, NS-1058** cabe mencionar que los tres primeros lotes fueron utilizados para prevalidar el proceso por cambio de principio activo.
 - ii) Para el segundo producto se obtuvo información completa de 8 lotes de fabricación los lotes son: **NS-822, NS-823, NS-824, NS-928, NS-929 NS-930, 127001, 127002** cabe mencionar que los tres primeros lotes fueron utilizados para prevalidar el proceso por cambio de principio activo.
- 3) Se evaluó la importancia de la información con el fin de jerarquizarla y así poder realizar tabuladores que facilitaron la captura de los datos y el análisis de los mismos.
 - 4) Se ordenaron los datos que se obtuvieron dependiendo de la etapa del proceso que se llevo a cabo.
 - 5) Los datos para poder ser evaluados se llevo a cabo la codificación de los mismos para poder llevar acabo su análisis. La codificación se realizo de la siguiente manera:

Xi = Factores o condiciones de operación controladas (variables independientes).

Yi = Respuestas del proceso de fabricación (variables dependientes).

Los Xi están codificados en una escala de -1 a +1 pasando por cero; esta codificación se realiza para facilitar la estimación del peso de la influencia de cada factor implicado en cada uno de los modelos determinados. Se realizo dicha codificación ya que las magnitudes de las unidades reales de cada factor van de las unidades a los millares, así que los coeficientes de los modelos que se obtendrían sin codificar no permitirían estimar los pesos de las influencias sobre la respuesta correspondiente. Para codificar se utilizó la siguiente ecuación:

$$X_i \text{ codificada} = 2 * ((X_i - X) / (X_{\max} - X_{\min})).$$

- 6) Se llevo a cabo el análisis de los datos obtenidos con la ayuda del modulo de Control de Calidad del programa SAS (Statistical Analysis System versión 6.2) para realizar el análisis estadístico. Por lo que se realizaron:
 - a) Cartas de control de las variables y respuestas.
 - b) Diagramas de dispersión de cada una de las características del producto.
 - c) Diagramas de distribución de frecuencias.

- d) Se calculo el índice de Capacidad del proceso en cada una de las etapas de fabricación.
- e) Se realizó el análisis multivariado de componentes principales.
- 7) Se llevo a cabo el análisis de los resultados obtenidos.
- 8) Se integro toda la información obtenida para determinar si el proceso de fabricación de estas tabletas esta optimizado o no.
- 9) Realizaron los comentarios pertinentes para mejorar el proceso de fabricación.
- 10) Se realizó el reporte del estudio.

En la figura 4 se visualiza el diagrama de flujo del método utilizado para este trabajo.

Nota:

Se deben tomar en cuenta todos los cambios mayores en el producto y/o en el proceso sobre el tiempo de vida del producto. Ya que estos datos sirven para mostrar la integridad total del proceso. Esto es si la validación se va a realizar de manera prospectiva.

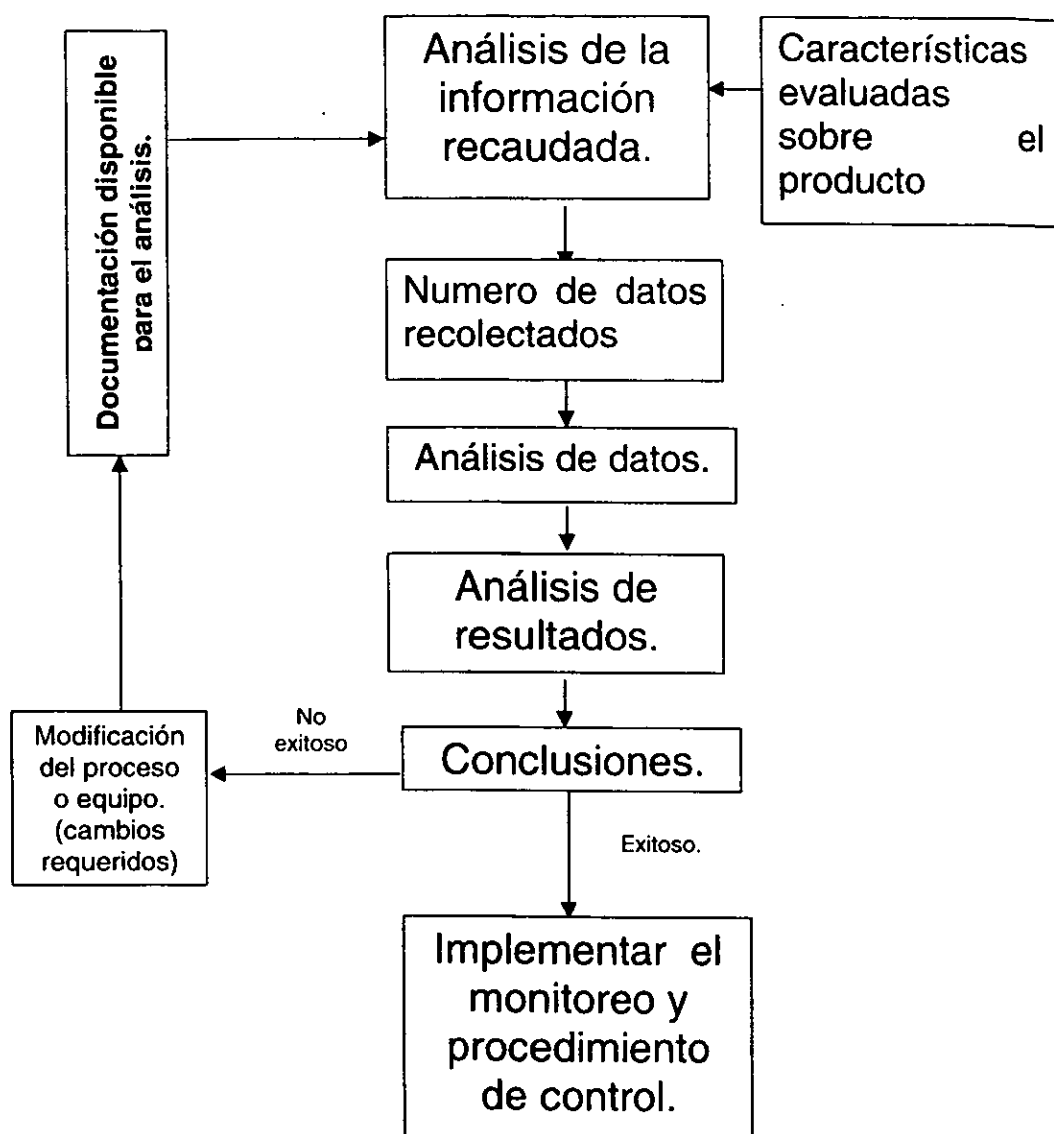


Figura 4 Diagrama de flujo utilizado para el análisis histórico de proceso de fabricación formas farmacéuticas sólidas.

PRODUCTO A

Introducción.

El siguiente análisis retrospectivo es realizado al producto denominado "A", el cual tiene tres presentaciones: 0.1 mg, 0.2 mg y 0.3 mg de principio activo, para las tres presentaciones se tiene el mismo proceso de fabricación el cual esta basado en cuatro etapas: Granulación, Molienda, Mezclado y Compresión, este proceso se puede observar mejor en el diagrama de flujo anexo (figura 6) y en las especificaciones indicadas en el procedimiento normalizado de operación.

El análisis de este producto se dividió en 4 etapas las cuales son:

- Información escrita obtenida. En la cual se encuentra toda la información adquirida sobre el producto: diagrama de flujo del proceso, condiciones generales de fabricación, pruebas realizadas durante la fabricación, especificaciones de fabricación, formulación, protocolos de validación, equipos utilizados durante la fabricación, análisis de riesgos y variables registradas. Así mismo se pudo rectificar que los equipos e instrumentos están calibrados y verificados. Además de contar con un personal calificado.
- Datos obtenidos del proceso de fabricación. Los datos obtenidos fueron: 3 lotes de tabletas de 0.1 mg; 1 lote de tabletas de 0.2 mg y 1 lote de tabletas de 0.3 mg. de principio activo
- Análisis de los datos. Para realizar el análisis estadístico a los datos obtenidos se dividió la información en dos partes GRANULACION Y COMPRESION a las cuales se les realizó cartas de control, capacidad de procesos y regresión múltiple. Anexándose también un análisis de los resultados.
- Conclusión. En esta etapa se determina si la validación fue exitosa o no.

En la siguiente pagina se muestra un diagrama de flujo de todo lo realizado para este producto. (Figura 5)

DIAGRAMA DE FLUJO PARA EL PRODUCTO A.

El siguiente análisis histórico de proceso de fabricación del producto A con tres presentaciones: 0.1 mg, 0.2 mg y 0.3 mg de principio activo.

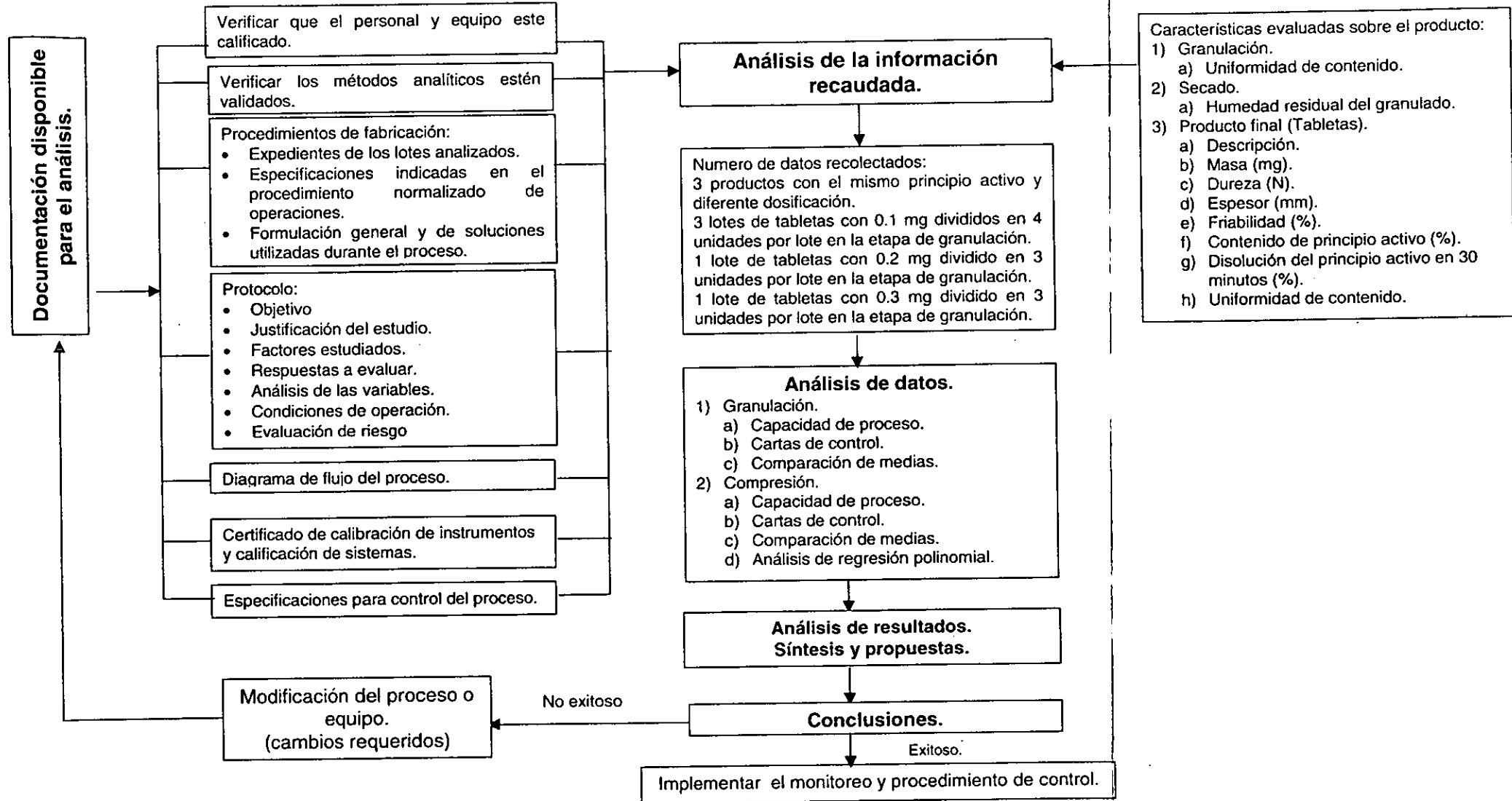


Figura 5 Diagrama de flujo para el producto A

Debe aclararse que en las gráficas de capacidad de proceso se colocaron líneas que establecen a que formulación pertenecen los datos gráficos y las cartas de control están realizadas de manera global ya que si se analizarán por formulación no se tendrían los datos suficientes para su análisis.

CONCLUSIONES.

Este trabajo nos permitió dar un panorama general de todos los aspectos implicados en la realización de la validación retrospectiva de procesos de manufactura de tabletas en la cual se analiza la documentación que se adquirió para su realización, abarcando:

Protocolos utilizados en la validación

Diagrama de flujo de los procesos analizados

procedimientos de operación

Especificaciones de condiciones de proceso y de producto

Calificación de: equipo, personal e instalaciones.

Determinación de factores y variables de respuesta de cada proceso analizado.

El estudio nos permitió determinar que las herramientas estadísticas que podemos aplicar para evaluar si un cambio en las condiciones del proceso de fabricación son críticas o no, es decir, que no afecta la conformidad del producto son:

- Análisis de regresión polinomial
- Gráficas de comparación de medias de intervalos de variación
- Cartas de control,
- Índices de capacidad de procesos,

Se pudo evidenciar a través de los análisis de regresión que la etapa crítica del proceso de fabricación del producto "A es la granulación

Las gráficas de comparación de medias y de intervalos de variación nos permitieron demostrar que la variabilidad observada en dureza y masa de las tabletas se debe al cambio de contenido de principio activo en cada presentación del producto "A".

Las cartas de control y los índices de capacidad nos permitieron mostrar que los procesos analizados son estables y robustos, es decir que a pesar de inducir cambios en las condiciones de operación de la granulación el proceso las características de calidad del producto final no presentaron cambios significativos.

Es importante remarcar que la cantidad de datos disponibles para el análisis estadístico, determinan que herramientas estadísticas podemos utilizar en cada caso. Ya que observamos en

este trabajo que no se pudo determinar los índices de capacidad de la etapa de compresión en el caso del producto "A" por falta de datos.

Esta propuesta de análisis retrospectivo para procesos de fabricación de formas farmacéuticas sólidas puede ser adaptada a cualquier proceso farmacéutico, siempre y cuando se tenga la información adecuada y necesaria para, identificar las variables críticas, determinar la estabilidad y la conformidad de las condiciones de operación del proceso de fabricación y del producto.

Para realizar este tipo de trabajo se debe mencionar que se debe verificar que previamente se haya realizado:

- Calibración de los instrumentos de medición.
 - Calificación de instalaciones
 - Calificación de las operaciones del proceso
 - Demostrar que las condiciones establecidas del proceso son las mas adecuadas.
 - Demostrar la capacidad de los equipos así como su calificación.

Por lo tanto consideramos que este estudio nos permitió mostrar las herramientas estadísticas que son recomendables para análisis retrospectivos de procesos de fabricación de formas sólidas.

ABREVIATURAS.

ANMEC	Asociación Nacional Mexicana de Estadística y Control de Calidad
BPM's	Buenas practicas de manufactura
Cp	Capacidad de proceso
Cpk	Capacidad de proceso bilateral
Cpl	Capacidad de proceso izquierdo
Cpu	Capacidad de proceso unilateral
FDA	Food and Drug Administration
GGV	Guías Generales de Validación
GLP	Good Laboratories Practices
GMP's	Good Manufacturing Practices
HPLC	Cromatografía de líquidos de alta resolución
LCI = LCL = LIC	Limite de control inferior
LCS = LSC = UCL	Limite de control superior
NF	Nivel o Grado Farmacéutico
PMA's	Practicas Adecuadas de Manufactura
SUPAC	Scale-up and Post-Approval Changes
USP	United States Pharmacopeia
Valor de Q	Es la cantidad de principio activo, indicado en cada principio activo, expresado en porcentaje de la cantidad etiquetada.
x	Media aritmética

BIBLIOGRAFIA

1. **4TH EUROPEAN SEMINAR ON QUALITY CONTROL IN THE PHARMACEUTICAL AND COSMETIC INDUSTRIES; 1980** Validation of manufacturing processes, University of Geneva; Switzerland, p. 8-66, September 1980.
2. **ANMEC (Asociación Nacional Mexicana de Estadística y Control de Calidad) 1976.** Centro Estadístico de Calidad. Cuarta edición, p. 40-57 México 1976.
3. **BECERRIL, L.G. 1997.** Tesis Control Estadístico para el Control de los Procesos Farmacéuticos. FES-Cuautitlán UNAM. p 5-161. Cuautitlán 1992.
4. **BERRY, I.R. 1986.** Practical Process Validation of Pharmaceutical Products. *Drug & Cosmetic Industry*. Vol. 139 no. 3, p. 39-43 September 1986
5. **BERRY; I. 1988.** Process Validation: Practical Applications to Pharmaceutical Products, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 14 (2&3), p 377-389, 1988
6. **BLANCO; V.E. 1992.** Tesis Validación de un Proceso de Fabricación de un Producto Sólido (comprimido). FES-Cuautitlán UNAM. p. 5-80. Cuautitlán 1992.
7. **BRADLEY, M.C; HERNANDEZ H.A. 1993.** Tesis Guía practica para la Validación de procesos en la manufactura de Cosmeticos, UNAM FES-Cuautitlán p. 1-38, 64-74, 1993.
8. **CAMPANELLA, J. 1990.** Quality Cost: Ideas and Applications a Collection of Papers, American Society for Quality Control, vol. 2 p. 47-48 USA 1990.
9. **CÁRDENAS; J.M. 1988.** Organización de un Programa de Validación en una planta Farmacéutica, material de apoyo para el curso de validación de procesos no estériles, p. 20-220, México 1988.
10. **CARLETON; F.J. AND AGALLOCO; J.P. 1986.** Validation of aseptic pharmaceutical processes, Marcel DEKKER INC. Capitulo 1 USA 1986.

11. **CARTENSEN; J.T. AND DALI; M.V. 1996.** Blending Validation and Content Uniformity of Low Content, Noncohesive Powder Blends. *Drug Development and Industrial Pharmacy* 22 (4) p.285-290 1996.
12. **CÁTALA; Y.M. 1990.** Validación de procesos en la Industria Farmacéutica; *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*, 21 (1), p.17-23. 1990.
13. **CEMELI; J. 1985.** La validación una filosofía y un sistema. Conferencia de la AEFI, Pamplona, p- 220-226 España 1985.
14. **CROSBY, P.B. 1991.** La Calidad no Cuesta, CECSA p. 18, 99-104, México 1991.
15. **CHAPMAN, K.G. 1983.** Aseggested validation lexicon; *Pharmaceutical Technology*, august. p. 51-57 1983.
16. **CHAPMAN, K.G. 1984.** The Part approach to process validation; *Pharmaceutical Technology*, 8 (12) p. 22-36 1984.
17. **CHAPMAN, K.G. 1993.** Validation terminology en: Berry,I.R; Nash, R.A. (Editors). *Pharmaceutical Process validation*. Second edition, revised and expanded. Marcel Dekker, Inc. p. 167-187, 1993
18. **DANIEL, W.W. 1995.** Bioestadística: base para el análisis de las ciencias de la salud. 5ª. Edición en inglés, editorial Noriega, p- 10-15 México 1995.
19. **EDMUND, M.F.1984.** General Principles of Process Validation, *Pharmaceutical Engineering* 4(3), May. - Jun. p. 33-36 1984.
20. **EDWARDS, M.C. 1989.** Validation of solid dosage forms the FDA view. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 15 p. 1119-1133. 1989
21. **ESTER, G.K; LUTTEREL, H. 1983.** An Approach to Process Validation in a Multiproduct Pharmaceutical Plant, *Pharmaceutical Technology* 7 (4), p. 74-84, 1983
22. **FEIGENBAUM, A.V. 1993.** Control total de la Calidad. 3era. edición, editorial CECSA, p.20-480, México 1993

23. FEIGENBAUM, A.V. 1995. Control total de la Calidad. 3era. edición, editorial CECSA, p.20-480, México 1995
24. FRY; M.E. 1984. General Principles of Process Validation, *Pharmaceutical Engineering*, p-33-36, Mayo-June 1984.
25. G.G.P.P.V.; 1987. (Guideline on General Principles of Process Validation) Center for Drug and Biologics and Center for Device and Radiological Health, p. 2091-2098, Maryland 1987.
26. G.G.V. (Guías Generales de Validación) 1989 Dirección General de Control de Insumos para la Salud, S.S. y A.F.M. p. 929-958 y 1073-1102, México 1989.
27. GRYNA; F.M. 1996. Aseguramiento de la calidad en Juran; J.M., Gryna; F.M. Manual de control de calidad, 4ta. Edición, editorial Reverte vol. 1 p. 60-250, México 1996.
28. HERNANDEZ, S.R. y coautores , 1997. Metodología de la Investigación. Editorial Mc Graw-Hill p. 5-80, México 1997.
29. ISHIKAWA, K.LU. 1985. What is total Quality Control? The Japanese Way, USA, p.37-39, 44-45; 1985.
30. JURAN, J.M; LUNDVALL, D.M. 1990. Costes de la Calidad, 2ª. Edición, editorial Reverté S.A. p. 69 – 87 España 1990.
31. KIEFFER, R.G. 1986. Why Validation? Marcel Dekker Inc. New York p. 1-16, 1986.
32. KREYSZIG; E. 1980. Introducción a la estadística matemática. Editorial Limusa. p. 30-105, México 1980.
33. LINGNAU; J. 1989. Optimization and validation of non-sterile product forms, *Drug Development and Industrial Pharmacy* 16 (6&8) p. 1029-1046, 1989.
34. LOFTUS; B.T. 1993. Pharmaceutical Process and Validation, College of Pharmacy and Allien Health professions sd. Johns University, Jamaica, New York p. 9-253, 1993.

35. **LOFTUS; B.T. AND NASH; R.A. 1984.** Pharmaceutical Process Validation, Marcel Dekker Inc. p. 99-201, New York 1986.
36. **MANUAL DE VALIDACIONES BOEHRINGER INGELHEIM; 1990.** Frmeverdband Boehringer Ingelheim p. 22-28 y 51-57, 1990.
37. **MONTGOMERY; D.C. 1991.** Control Estadístico de la Calidad. Editorial Iberoamericana. 1-400, México 1991.
38. **MORRIS; J.M. 1990.** Development Pharmaceutics and process validation; *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 16, p.1749-1759, 1990.
39. **NALLY; J.D. 1984.** Validation Guidelines Industry's Perspective, *Pharmaceutical Engineering*, mayo-junio p. 21-31, 1984.
40. **NASH; R.A. 1996.** Process Validation a 17- year Retrospective of solid-dosage form. *Drug Development and Industrial Pharmacy* 22 (1), p. 25.34, 1996.
41. **ORTIZ; C.M. 1995.** Tesis Validación de procesos farmacéuticos de comprimidos a base de metronidazol. FES-Cuautitlán, p. 7-43, 1995.
42. **PMA'S (Validation Advisory Committee Process) 1985.** Validation Concepts for Drug Products, *Pharmaceutical Technology* (9), p- 78-82, 1985.
43. **PMA'S COMPUTER SYSTEMS VALIDATION COMMITTEE; 1998.** Validation concepts for computer systems used in the manufacture of drug products, *Pharmaceutical Technology*, marzo - abril p. 13-35 1998.
44. **QUINTANAR, G.D; GAMEM, R.A. 1991.** Buenas Practicas de Manufactura en la Industria Farmacéutica, Mercado de la Industria Química, no.8 p. 7-9, 1991.
45. **RIFINO; C.B. 1993.** Process Validation and Quality Assurance en: Berry, I.R.; Nash, R.A. (Editors). Pharmaceutical Process Validation. Second edition, revised and expanded. Marcel Dekker, Inc. p.189-225, 1993.
46. **ROMÁN; G.F 1987.** Validación de Procesos Farmacéuticos para productos no estériles. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas* 1 (1), p. 17-23, 1987

47. **RUDOLPH; J.S. 1993.** Validation of Solid Dosage Forms en: Berry, I.R.; Nash, R.A. (Editors). Pharmaceutical Process Validation. Second edition, revised and expanded. Marcel Dekker, Inc. p.167-187, 1993.
48. **SPICER; 1985.** Manual de Aseguramiento de Calidad para las operaciones de manufactura y proveedores. Departamento de Aseguramiento de Calidad Corporativo, p. 100-125, 1985.
49. **STEBBING, L. 1991.** Aseguramiento de la Calidad, CESCA, cap. 14 p. 189-200, México 1991.
50. **YLLA, C.M. 1990.** Validación de Procesos en la Industria Farmacéutica, *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas* 21 (1), p. 17-23, 1991.