



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
ZARAGOZA

FABRICACION DE TABLETAS DE CLORHIDRATO
DE TRIHEXIFENIDILO POR VIA HUMEDA Y POR
COMPRESION DIRECTA PARA DETERMINAR EL
EFECTO EN LA CAPACIDAD DEL PROCESO
ATRAVES DEL Cpk.

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
P R E S E N T A:
JORGE LUIS CELIS TRUJANO

DIRECTOR: Q.F.B. RAMON RODRIGUEZ HERNANDEZ

MEXICO, 2006



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Facultad de Estudios Superiores Zaragoza

Fabricación de tabletas de Clorhidrato de Trihexifenidilo por vía húmeda y compresión directa para determinar el efecto en la capacidad del proceso a través del *CpK*

TECNOLOGIA FARMACEUTICA

Jorge Luis Celis Trujano

No. Cuenta: 088614027

Orientación: Farmacia

Asesor: QFB. Ramón Rodríguez Hernández

Lugar: Laboratorios Psicofarma SA de CV.

INDICE

1. RESUMEN	1
2. INTRODUCCIÓN	2
3. MARCO TEÓRICO	5
3.1 Generalidades de tabletas	5
3.1.2. Formulación	7
3.1.3. Métodos de fabricación de tabletas	8
3.1.4. Granulación vía húmeda	8
3.1.5. Granulación vía seca	10
3.1.6. Compresión Directa	11
3.1.7. Diluentes	14
3.1.8. Desintegrantes	14
3.1.9. Aglutinantes	15
3.1.10. Lubricantes	16
3.1.11. Deslizantes	16
3.2. Capacidad de proceso	18
3.2.1. Análisis de capacidad del proceso utilizando histogramas.	23
3.2.2. Graficación de Probabilidades	24
3.2.3. Análisis de la capacidad del proceso usando Cartas de Control.	24
3.2.4. Análisis de la capacidad del proceso usando Experimentos Diseñados.....	28
3.3. Clorhidrato de Trihexifenidilo	29
3.3.1. Indicaciones terapéuticas.	29
3.3.2. Farmacocinética y farmacodinamia.	29
3.3.3. Contraindicaciones.	30
3.3.4. Efectos adversos.	30
3.3.5. Posología	30
3.3.6. El Parkinson.....	31
3.3.7. Síntomas.....	31
3.3.8. Estadísticas.	32
3.3.9. Tratamiento.....	32
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	33
5. OBJETIVO	34
6. HIPÓTESIS.....	34
7. EQUIPO	35
8. DESARROLLO DE ACTIVIDADES.....	36
Metodología	36
8.1. Caracterización reológica de excipientes.....	37
8.1.1. Velocidad de Flujo.	37
8.1.2. Angulo de Reposo.	37
8.1.3. Densidad aparente.....	38
8.1.4. Densidad compactada.	39
8.1.5. Índice de Hausner.....	40
8.1.6. Índice de Carr.	40
8.2. Reología de la mezcla.	41
8.2.1. Velocidad de Flujo.	41
8.2.2. Angulo de Reposo.	42
8.2.3. Densidad aparente.....	42
8.2.4. Densidad compactada.	42
8.2.5. Índice de Hausner.....	43

8.2.6. Índice de Carr.	43
8.3. Fabricación de Tabletas de Clorhidrato de Trihexifenidilo de 5 mg.	43
8.3.1. Por Granulación Húmeda.	43
8.3.1.1. Mezclado	43
8.3.1.2. Tableteado.	44
8.3.2. Por Compresión Directa.	44
8.3.2.1. Mezclado.	45
8.3.2.2. Tableteado.	45
8.4. Determinación de pruebas físicas a tabletas.	46
8.4.1. Friabilidad.	46
8.4.2. Dureza.	46
8.4.3. Desintegración.	46
8.4.4. Peso promedio y variación de peso	47
8.4.5. Pruebas químicas de las tabletas	47
8.5. Análisis Estadístico.	48
9. RESULTADOS Y ANALISIS DE RESULTADOS.	49
9.1. Reología de excipientes.	49
9.2. Reología de Mezcla.	50
9.3. Análisis Físico de Tabletas.	50
9.4. Resultados de Análisis Químico.	51
9.5. Análisis Estadístico.	53
9.5.1. Elaboración de Gráficas de Control de Compresión Directa.	53
9.5.1.1. Resultados de lote ATP- 0100904- E.	53
9.5.1.2. Resultados de lote ATP- 0110904- E.	58
9.5.1.3. Resultados de lote ATP- 0120904- E.	63
9.5.1.4. Resultados de Uniformidad de Contenido.	68
9.5.1.5. Resultados de Valoración.	70
9.5.2. Elaboración de Gráficas de Control de Vía Húmeda.	73
9.5.2.1. Resultados de lote 1100204	73
9.5.2.2. Resultados de lote 5060604	77
9.5.2.3. Resultados de lote 6120804	82
9.5.2.4. Resultados de Uniformidad de Contenido.	87
9.5.2.5. Resultados de Valoración.	89
9.5.3. Determinación de la capacidad del proceso para compresión directa.	92
9.5.3.1. Determinación de capacidad del proceso para lote ATP-0100904-E.	92
9.5.3.2. Determinación de capacidad del proceso para lote ATP-0110904-E.	93
9.5.3.3. Determinación de capacidad del proceso para lote ATP-0120904-E.	94
9.5.4. Determinación de la capacidad del proceso para vía húmeda.	94
9.5.4.1. Determinación de capacidad del proceso para lote 1100204.	94
9.5.4.2. Determinación de capacidad del proceso para lote 5060604.	95
9.5.4.3. Determinación de capacidad del proceso para lote 6120804.	96
9.5.5. Comparación de la Capacidad del proceso entre ambos métodos de Fabricación.	97
11. CONCLUSIONES.	99
12. BIBLIOGRAFIA.	100

1. RESUMEN

En la fabricación de tabletas, la industria farmacéutica busca siempre que los costos sean bajos y que el producto se obtenga en el menor tiempo posible. La elaboración de esta forma farmacéutica puede obtenerse generalmente por los métodos de fabricación: vía húmeda, granulación vía seca y compresión directa.

Las ventajas y desventajas de cada una de estas vías de fabricación se deben de tomar en cuenta cuando se desarrolla una formulación, ya que muchas veces el éxito de un producto depende de la rapidez con que se obtenga en el mercado y su competitividad en cuanto a costo.

Tomando en cuenta lo antes mencionado se realizó una formulación por compresión directa de tabletas de Clorhidrato de Trihexifenidilo, y comparó la variabilidad de este proceso con respecto a un método de fabricación por vía húmeda mediante un análisis estadístico a través de la capacidad de proceso.

La determinación de la capacidad del proceso cuantificó su desempeño y permitió evaluar a las variables críticas que garantizan el efecto terapéutico del medicamento. De esta forma, el valor de la capacidad del proceso mostró si el cambio en el método de fabricación cumple de forma efectiva con los requerimientos del consumidor.

2. INTRODUCCIÓN

Dentro de la amplia variedad de formas farmacéuticas que existen en el mercado, las tabletas son las más populares pues son las que se producen en mayor cantidad. La razón de esto, es que esta forma farmacéutica tiene muchas ventajas sobre las demás. La fabricación es más rápida, se controlan con más facilidad los procesos de fabricación, las dosis son más exactas, de fácil administración y son las más estables.

Durante el desarrollo de la fórmula de una tableta, se deben realizar pruebas para seleccionar la vía de fabricación más adecuada como son las propiedades reológicas del principio activo y de los excipientes. Estas pruebas consisten en estudiar las características fisicoquímicas del principio activo, se realizan pruebas y a diferentes condiciones de humedad y temperatura para determinar su estabilidad. También se llevan a cabo estudios de compatibilidad con cada uno de los excipientes seleccionados para detectar posibles interacciones que afecten al principio activo.

Posteriormente y dependiendo de los resultados que arrojen dichos estudios se podrá elegir uno de los dos métodos para elaborar tabletas: fabricación por vía húmeda o compresión directa. Durante el desarrollo de un medicamento es necesario establecer los parámetros que son clave para asegurar el efecto terapéutico del medicamento. Una vez establecidos se realizan las pruebas necesarias para evaluar que cumple con las especificaciones de diseño del mismo, y posteriormente es necesario evaluar si se mantiene durante el tiempo para establecer su fecha de caducidad. Con base en lo anterior es necesario hacer estudios acelerados que permitan confirmar su estabilidad en condiciones de almacenaje de humedad y temperatura extrema en el empaque final.

El método de fabricación por vía húmeda se utiliza generalmente en aquellos casos en donde los porcentajes del o de los principios activos en la fórmula son mayores al 40%; siempre y cuando el fármaco no se vea afectado por la presencia de humedad. Además se utilizan aglutinantes los cuales hacen que las partículas de polvo se adhieran entre sí facilitando su compresión.

Mientras que en la compresión directa se utilizan excipientes los cuales poseen buenas características de compresibilidad y fluidez. Este método tiene más ventajas

sobre el anterior ya que reduce el número de operaciones unitarias a realizar como es el secado y por lo tanto se requiere menos equipo.

En el presente trabajo se realizara una formulación de tabletas de clorhidrato de trihexifenidilo en donde se cambia el método de fabricación de vía húmeda a compresión directa, y se determinara el índice de capacidad de proceso en ambas formulaciones para determinar cual método de fabricación se comporta más uniforme.

Dentro de todo proceso de fabricación es importante realizar controles o análisis estadísticos que nos permitan ver si el producto esta cumpliendo con las especificaciones ya establecidas y que la variabilidad en los puntos finales del proceso no afecten la calidad del producto.

Así mismo, cuando se realizan cambios en el proceso de fabricación es necesario analizar como afectan estos a las especificaciones del producto; en el caso de tabletas puede ser por ejemplo la uniformidad de contenido.

Dentro de un proceso se presentan variaciones en las características del producto. Las causas de estas variaciones pueden ser por diseño, selección de maquinaria o mantenimiento que son consideradas como causas del sistema, y por otro lado están las causas especiales que se presentan como accidentes tales como errores humanos, acontecimientos inesperados por citar algunos ejemplos.

Se dice que el proceso esta fuera de control cuando no se cumple con las especificaciones del diseño. El proceso está bajo control cuando las variaciones están dentro de los límites especificados; si es así, es posible aplicar técnicas estadísticas para estudiar su comportamiento. De esta forma, la capacidad del proceso es una herramienta útil para determinar si dicho proceso es capaz de satisfacer las especificaciones dada la variación natural. De ahí su importancia para determinar si es necesario hacer mejoras durante el proceso o determinar las causas que están afectando las especificaciones.

El clorhidrato de trihexifenidilo es un antiparkinsoniano anticolinérgico. Actúa disminuyendo la actividad colinérgica anormalmente exaltada en las neuronas de la vía

nigroestriada del encéfalo, que acompaña a la deplección dopaminérgica del parkinson.

La enfermedad del parkinson es una enfermedad neurodegenerativa lentamente progresiva que afecta al sistema de coordinación que esta ubicado en el cerebro. Los síntomas más frecuentes de este síndrome son rigidez muscular, temblor, lentitud de movimientos, dificultad en el equilibrio y coordinación, estreñimiento, depresión y falta de saliva entre otros.

Debido a que cada persona reacciona de diferente forma a un medicamento dado, y en ocasiones el obtener la dosis adecuada puede tomar algún tiempo, las tabletas de clorhidrato de Trihexifenidilo son elaboradas para su uso como primera alternativa en las etapas iniciales de la enfermedad del Parkinson, dejando el tratamiento mas potente (específicamente Levodopa) para la época durante la cual los pacientes lo necesitan más.

3. MARCO TEÓRICO

3.1 Generalidades de tabletas

Las tabletas son formas farmacéuticas sólidas de dosificación única, elaboradas por compactación de una fórmula, la cual contiene el fármaco con los excipientes seleccionados que ayudan en el proceso y propiedades finales del producto ^(16,17).

Una tableta se define como aquella forma farmacéutica sólida constituida de uno o varios principios activos contenidos en un vehículo sólido (excipiente) y que han sido sometidos a un proceso de moldeado o compresión ⁽¹¹⁾. El uso permanente y popular de esta forma farmacéutica se le atribuye a las ventajas farmacocinéticas que presentan como son ⁽⁶⁾:

- Precisión de dosis.
- Preservación adecuada de las propiedades fisicoquímicas del producto durante el periodo de almacenaje.
- Estabilidad química y fisiológica de la actividad del fármaco, lo que ayuda a obtener una actividad farmacológica óptima.
- Elegancia e identificación rápida.
- Fácil de administrar.
- Obtención de una biodisponibilidad programada cuando se requiera.
- Eliminación de caracteres organolépticos indeseables.

3.1.1. Preformulación.

Los estudios de preformulación son el primer paso para el desarrollo de una forma farmacéutica y se puede definir como el proceso de caracterización de un principio activo así como de los posibles excipientes mediante la determinación de sus propiedades fisicoquímicas consideradas importantes en la formulación de una forma farmacéutica estable y efectiva ^(16,17).

El objetivo a cumplir en esta etapa es el de asegurar la integridad de la formulación durante un tiempo determinado para que durante ese lapso de tiempo, el medicamento cumpla con los fines para los que fue creado ⁽¹²⁾.

Antiguamente los estudios de preformulación consistían en pruebas organolépticas tales como olor y sabor. Como resultados de estos estudios fue necesario realizar recubrimientos de azúcar para proteger las formas farmacéuticas obtenidas, dando origen al concepto de estabilidad. La evaluación de la estabilidad física y química de un fármaco, así como su interacción con posibles excipientes, son algunos de los aspectos más importantes a evaluar en un estudio de preformulación ya que de esto dependerá la estabilidad del medicamento por periodos prolongados de tiempo ⁽²³⁾.

La información requerida para un estudio de preformulación dependerá en gran medida de la fórmula farmacéutica deseada. A continuación se presentan algunos parámetros a considerar en la etapa de preformulación para una forma farmacéutica sólida ⁽²²⁾:

1. Perfil organoléptico: color, olor y sabor.
2. Pureza.
3. Solubilidad del producto en diferentes disolventes.
4. Tamaño de partícula.
5. Velocidad de disolución.
6. Parámetros que afectan la absorción como coeficiente de partición y constante de ionización.
7. Propiedades del cristal y polimorfismo.
8. Estudios de compatibilidad, tipos y mecanismos de degradación.
9. Propiedades reológicas como densidad aparente, densidad compactada, ángulo de reposo, velocidad de flujo, índice de compactación, índice de Hausner e higroscopicidad.

Los resultados obtenidos en los estudios de preformulación van a permitir seleccionar los excipientes mas apropiados para tener una forma farmacéutica más estable ⁽¹⁷⁾.

3.1.2. Formulación

Con base en los resultados de la preformulación se establece la forma farmacéutica y las posibles formulaciones que pueden ser realizadas para elaborar el medicamento. La selección de la forma farmacéutica también depende de los productos que ya existen en el mercado. La selección de la tecnología para la posterior manufactura del producto debe basarse en los recursos disponibles dentro de la empresa ⁽¹²⁾.

Los excipientes que forman parte de una forma farmacéutica sólida deben seleccionarse a fin de evitar efectos indeseables en la estabilidad y biodisponibilidad del medicamento, por lo que se debe poner especial atención en la selección e inclusión de cada aditivo. Los estudios de formulación son las pruebas que se realizan variando los porcentajes de las concentraciones de excipientes para ver el efecto que tiene en la formulación, hasta llegar a las concentraciones apropiadas para que la forma farmacéutica cumpla con todos los requerimientos establecidos para comprimidos ⁽¹⁷⁾.

A continuación se muestra una serie de criterios a considerar para la selección de excipientes en el desarrollo de una formulación ⁽¹³⁾:

- 1 No debe ser tóxico.
- 2 Deben ser comercialmente disponibles.
- 3 El costo debe ser aceptablemente bajo.
- 4 No deben ser contraindicados para la mayoría de la población.
- 5 Deben ser fisiológicamente inertes.
- 6 Deben ser física y químicamente estables en combinación con el principio activo.
- 7 No debe alterar la biodisponibilidad del principio activo en el producto.
- 8 Proveedores disponibles.

3.1.3. Métodos de fabricación de tabletas

En la actualidad los métodos más utilizados para la fabricación de tabletas son: granulación vía húmeda, granulación vía seca y compresión directa. La utilización de cada uno de ellos va a estar condicionado principalmente al tipo de principio activo; pero se ha observado hoy en día una tendencia en los laboratorios farmacéuticos a cambiar de un método de granulación al método por compresión directa por la presencia cada vez mayor en el mercado de activos y excipientes modificados ⁽⁹⁾. En la figura 1 se dan los diagramas para los tres métodos de fabricación de tabletas.

3.1.4. Granulación vía húmeda.

El método de fabricación por vía húmeda es ampliamente empleado cuando se tienen polvos con malas características de flujo. La granulación se realiza mediante la adición de una solución aglutinante al polvo seco, de tal manera que permita la obtención de gránulos adecuados con propiedades de flujo aceptables ^(17,28).

Ventajas

- Mejora la fluidez de los polvos al incrementar el tamaño y forma de las partículas.
- Pueden ser procesados sólidos con gran variedad de tamaño de partícula.
- Incrementa y mejora la uniformidad con respecto a la densidad de los polvos.
- Puede procesarse gran variedad de excipientes y principios activos.

Métodos de fabricación de tabletas.

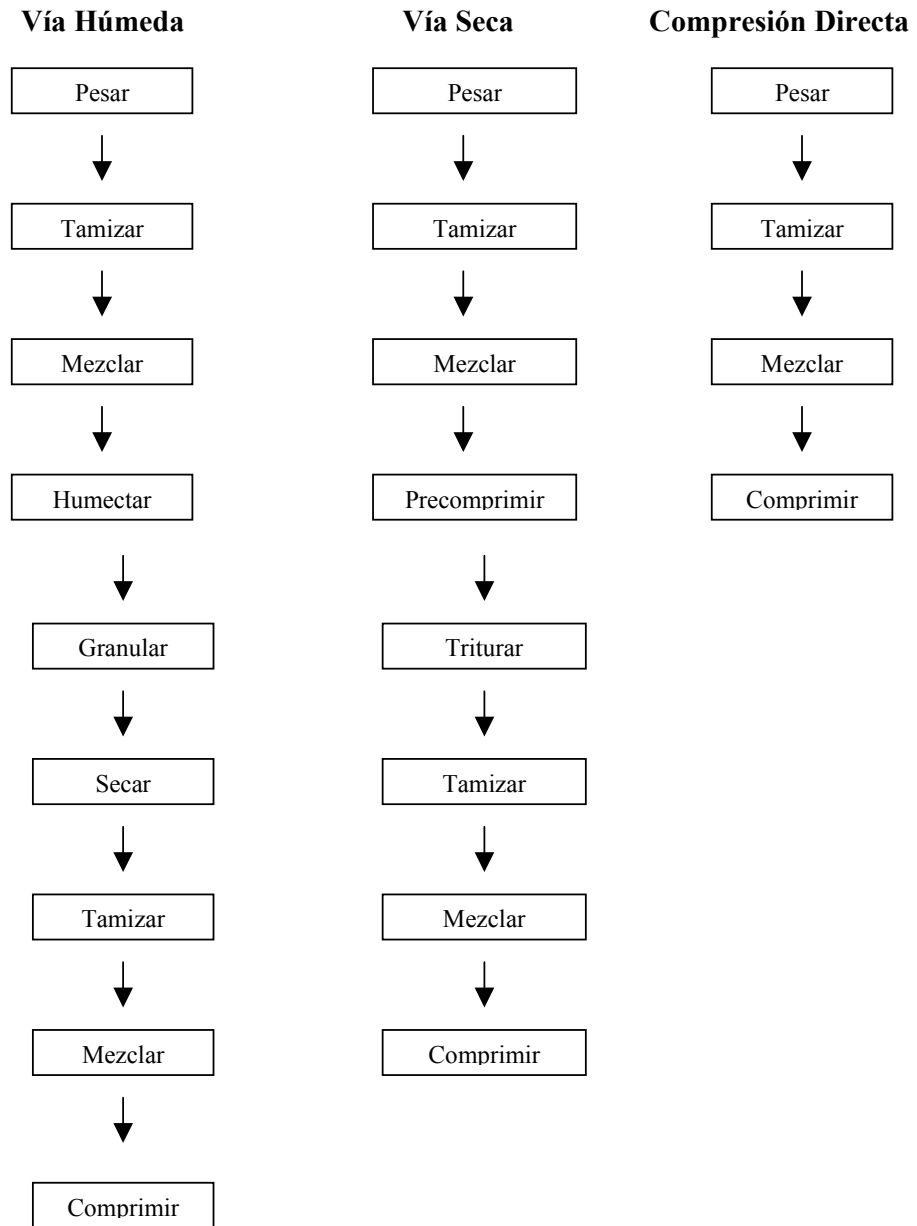


Fig. 1. Etapas de los tres métodos de fabricación de tabletas (17).

Desventajas

- Mayor número de operaciones unitarias en el proceso.
- La disolución de gránulos se puede retardar por la presencia del aglutinante.
- No pueden emplearse fármacos sensibles a la humedad y al calor.
- Proceso de fabricación costoso.
- Pérdida de materiales durante el proceso.

3.1.5. Granulación vía seca.

Cuando los componentes de las tabletas son sensibles a la humedad, se requiere que excipientes e ingredientes activos posean propiedades cohesivas intrínsecas, para que permita su precompresión para formar conglomerados grandes llamados “slug” con ciertas propiedades de dureza y espesor ⁽¹¹⁾.

Esta técnica alternativa es cuando la dosis del fármaco en la formulación es alta lo cual impide llevar a cabo el proceso por compresión directa por tener malas propiedades reológicas. El proceso se caracteriza por tener una etapa de precompresión y posteriormente una trituración lo que origina un incremento en tamaño de partícula de los polvos, facilitando el proceso de compresión ⁽¹⁶⁾.

Ventajas

- Se puede emplear para fármacos sensibles al calor y la humedad.
- El principio activo se puede compactar con menor cantidad de excipientes.
- Menor cantidad de equipos.
- Se evitan procesos de secado.

Desventajas

- Se pueden presentar problemas de laminación y/o friabilidad.
- Se requiere equipo especial para la compresión.

3.1.6. Compresión Directa

Consiste en la obtención de tabletas por compresión directa del material en polvo sin haber sido modificado en su naturaleza física ⁽⁹⁾. Actualmente la compresión directa se define como el proceso por el cual las tabletas se comprimen directamente de una mezcla de polvos (principio activo y excipientes), la cual debe fluir uniformemente dentro de la matriz y formar con ello un compactado firme ^(2,,5 ,8,18) .

Es el método más sencillo en la elaboración de tabletas, y resulta ideal cuando se tienen mezclas de polvos con buenas características de flujo. En este proceso, a diferencia de los anteriores, las propiedades de los polvos no son modificadas para su compresión ^(16,17,28) .

Ventajas

- Menor costo.
- Involucra menos operaciones unitarias que los otros procesos.
- Mayor estabilidad física y química.
- Ahorro en tiempo y mano de obra.

Desventajas

- En dosis grandes de principio activo, se pueden presentar problemas durante la compresión.
- Las diferencias en el tamaño de partícula y densidad aparente entre el principio activo y el diluyente pueden causar una pobre uniformidad de contenido principalmente cuando el mezclado no es adecuado.
- Puede existir formación de cargas electrostáticas durante el proceso de tamizado y mezclado.

Hablar de compresión directa puede ser tan simple como pesar, mezclar y comprimir y surge como una necesidad de reducir las etapas requeridas para elaborar un medicamento en tabletas ⁽¹²⁾.

Las tabletas además del principio activo o fármaco, tiene una cantidad de materiales inertes que se conocen con el nombre de aditivos o excipientes ⁽¹³⁾. En formulaciones de compresión directa, el excipiente es el responsable de conferir características aceptables de flujo y compresibilidad, además algunas veces estos actúan como desintegrante.

Para tabletas en donde el principio activo constituye el mayor porcentaje de la tableta, es necesario que el activo posea las características físicas requeridas para la formulación por compresión directa como fluidez y compresibilidad ⁽²⁰⁾.

Las formulaciones por compresión directa dependen en mayor grado de las propiedades de los excipientes y de la optimización de la compresibilidad, fluidez y lubricación de la mezcla de polvos. No debe pasarse por alto la importancia de la estandarización de las propiedades funcionales de los materiales y los parámetros de mezclado ⁽¹⁸⁾.

Ningún ingrediente solo es adecuado como excipiente ideal para compresión directa; por lo tanto es frecuentemente deseable la mezcla homogénea de dos o mas excipientes con propiedades distintas ⁽¹⁰⁾. Estos excipientes pueden ser clasificados de acuerdo al papel que juegan en la tableta. El primer grupo de clasificación contiene aquellos que ayudan a impartir a la formula características satisfactorias de fabricación y compresión, estos incluyen:

1) Diluentes, 2) Aglutinantes, 3) Lubricantes y deslizantes.

En el segundo grupo de clasificación se encuentran aquellas sustancias que le van a dar características físicas adicionales a la tableta terminada; se incluyen en este grupo:

1) Desintegrantes, 2) Colorantes,

En el caso de tabletas masticables: **Saborizantes y Edulcorantes** y, en el caso de tabletas de liberación prolongada: **Polímeros**, Ceras que retarden la solubilidad del activo (11).

En la tabla 1 se muestra una comparación entre los procesos de compresión directa y granulación por vía húmeda.

Tabla 1. Comparación de los procesos de Compresión Directa y Granulación Húmeda

Parámetros	Granulación Húmeda	Compresión Directa
<i>Compresibilidad</i>	Tabletas más duras para sustancias pobremente compresibles	Problema potencial para fármacos en altas dosis
<i>Fluidez</i>	Excelentes en la mayoría de los casos	Muchas formulaciones requieren de un deslizante. No micronizar fármacos cuando van en altas dosis
<i>Tamaño de partícula</i>	Más grandes con intervalos mayores	Más pequeñas con intervalos estrechos
<i>Uniformidad de contenido</i>	Inducida por amasado y secado	Puede ocurrir segregación en el transporte, la tolva y el alimentador
<i>Mezclado</i>	Alto o bajo corte	Bajo corte con mezcla ordenada
<i>Lubricante</i>	Menos sensible a la suavización por el lubricante y al sobre mezclado	Mezclado mínimo con estearato de magnesio
<i>Desintegración</i>	Problemas frecuentes con los gránulos	Se requieren niveles menores
<i>Disolución</i>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Fármaco humectado durante el proceso. 2. La disolución del fármaco desde los gránulos puede ser un problema. 3. Generalmente es menor que en la compresión directa 	<ol style="list-style-type: none"> 1. No humectación, puede ser necesario un agente tenso activo. 2. La disolución puede ser menor si se usan cristales de fármaco muy grandes. 3. Generalmente más rápida que en la granulación húmeda
<i>Costos</i>	Aumenta en equipo, trabajo, tiempo, validación de proceso, energía.	Aumenta en materias primas y su control de calidad.
<i>Flexibilidad de Formulación</i>	Las imperfecciones de la materia prima son cubiertas en la granulación	Las propiedades de las materias primas deben ser cuidadosamente definidas
<i>Estabilidad</i>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Problemas con calor o humedad 2. La velocidad de disolución puede disminuir con el tiempo 	<ol style="list-style-type: none"> 1. No se adiciona calor o humedad 2. La velocidad de disolución raramente cambia.
<i>Actitud de Proveedores de equipo</i>	Positiva	Muy negativa
<i>Velocidad de tableteado</i>	Puede ser rápida	Puede requerir velocidad menor
<i>Polvo</i>	Con menos finos	Con más finos
<i>Color</i>	Oscuros o pastel (colorantes o lacas)	Solamente pastel (solamente lacas)

3.1.7. Diluyentes

Son sustancias inertes cuya finalidad es dar volumen a la tableta cuando el principio activo, por si solo, no es suficiente para producirlo. En algunas ocasiones las dosis del principio activo es tan alta que no se requiere el uso de diluyentes ⁽¹⁾. En la tabla 2 se dan algunos ejemplos de diluyentes.

Tabla 2. Diluyentes utilizados comúnmente para tabletas

Diluyentes	Nombre comercial	Rango de uso
Lactosa	Lactochen, Microtose Pharmatose, Tabletose	10% - 80%
Carbonato de Calcio	Cal-Carb, Millicar	10% - 80%
Sulfato de Calcio anhidro	Destab	10% - 80%
Fosfato bibásico de calcio dihidratado	Emcompress, Cafos, Calsta	10% - 80%
Celulosa microcristalina	Avicel, Emcocel, Fibrocel Tabulose, Helmcel.	10% - 80%
Celulosa polvo	Helmcel, Samacel, Solka, floc	10% - 80%
Manitol	Pearlitol	10% - 80%
Sorbitol	Hydez, Noesorb	10% - 80%

3.1.8. Desintegrantes

En general, los desintegrantes poseen una capacidad de hinchamiento al contacto con el agua, lo cual permite el rompimiento del comprimido para su posterior disolución y biodisponibilidad ^(1,28). En la tabla 3 se dan algunos ejemplos de desintegrantes.

Tabla 3. Desintegrantes utilizados comúnmente para tabletas

Desintegrantes	Nombre comercial	Rango de uso
Celulosa microcristalina	Avicel, Emcocel, Fibrocel, Vivaces	5 % - 15%
Celulosa polvo	Cepo, Eccema, Sanacel, Solka-Floc	5 % - 15%
Croscarmelosa sódica	Ac-di-sol, Nymcel ZSX, Pharmacel XL, Primellose, Solotab.	0.5% - 5%
Crospovidona	KollidonC1, Poliplasdone XL.	2 % - 5%
Almidón	Aytex P, Flufto W. Melojel, Paygel.	3 % - 15%
Almidón pregelatinizado	Instanstarch, Prejel, Primojel.	5% - 10%
Acido Alginico	Kelacid, Protacid.	1 % - 5 %
Carboximetilcelulosa sódica	Aquasorb, Blanose, Cekol, Nymcel.	1 % - 6 %

3.1.9. Aglutinantes

Imparten a la formulación una cohesividad que asegura que la tableta se mantenga después de comprimirla y mejora las cualidades de fluidez mediante la formación de gránulos con dureza y tamaños deseados ⁽¹¹⁾. En la tabla 4 podemos observar algunos ejemplos de aglutinantes empleados en la fabricación de tabletas.

Tabla 4. Aglutinantes mas utilizados para elaborar tabletas.

Aglutinante	Nombre comercial	Rango de uso
Acacia	Acacia	10% - 25%
Tragacanto	Tragacanto	10% - 25%
Metilcelulosa	Metilcelulosa	10% - 25%
Hidroxipropilmetilcelulosa	Hidroxipropilmetilcelulosa	10% - 25%
Polivinilpirrolidona	Plasdone	10% - 20%

3.1.10. Lubricantes

Los lubricantes cumplen varias funciones en la elaboración de las tabletas. Impiden que el material de las tabletas se adhiera a las superficies de las matrices y punzones, reducen la fricción entre las partículas, facilitan la eyección de las tabletas de la cavidad de la matriz y pueden mejorar la fluidez de la granulación ⁽¹¹⁾. En la tabla 5 se dan algunos ejemplos de lubricantes comúnmente utilizados.

Tabla 5. Lubricantes utilizados en la fabricación de tabletas (26,27).

Lubricantes	Nombre comercial	Rango de uso
Lubricantes solubles		
Polietilenglicol	Breox, Carbowax, Lutrol, Rehenes.	1.0% - 2.0%
Lauril sulfato de sodio	Maprofix 563, Stepanol, Elfan 240.	1.0% - 2.0%
Benzoato de sodio	Benzoato de sodio	2.0% - 5.0%
Lubricantes insolubles		
Estearato de magnesio	HyQual	0.25% - 5.0%
Estearato de zinc	HyQual	0.5% - 1.5%
Estearato de calcio	HyQual	1.0%
Ácido esteárico	Crodacid, Industrene, Pristerene	1.0% - 3.0%
Talco	Magsil osmanthus, Purtalc	1.0% - 10%

3.1.11. Deslizantes

Un deslizante es una sustancia que mejora las características de fluidez de una mezcla de polvos. Los deslizantes se usan en general en concentraciones menores al 1.0 % ⁽¹¹⁾. Ayudan a mejorar el flujo del polvo así como el llenado de la matriz, originando mayor uniformidad en la masa de los comprimidos ⁽²⁵⁾. En la tabla 6 se mencionan algunos ejemplos de deslizantes.

Tabla 6. Deslizantes utilizados comúnmente para tabletas.

Deslizantes	Nombre comercial	Rango de uso
Silicato de calcio	Silicato de calcio	1.0% - 3.0%
Oxido de magnesio	Destab, Magnyox	1.0% - 3.0%
Carbonato de magnesio	Carbonato de magnesio	0.5% - 1.0%
Talco	Magsil osmanthus, Puralc	1.0% - 10%

No siempre es necesario que todos estos componentes estén presentes en una tableta, ya que muchos de ellos pueden cumplir más de una función dentro de la fórmula, como en el caso de los lubricantes que pueden ser deslizantes y antiadherentes al mismo tiempo ⁽¹²⁾.

A pesar de que la compresión directa puede ser aparentemente sencilla, la compresión directa no debe ser concebida como una simple modificación del proceso de granulación para hacer tabletas. La compresión directa requiere de un análisis minucioso sobre diversos aspectos como la selección de excipientes, propiedades de flujo de las mezclas de polvos y los efectos de la formulación que influyen en la calidad del producto. Uno de los factores importantes a considerar cuando se elaboran tabletas por compresión directa es la uniformidad de contenido, ya que cuando se mezclan los polvos están sujetos a desmezclado en las etapas posteriores de manejo. La carencia de humedad en las mezclas puede incrementar las cargas electrostáticas que pueden causar desmezclado, así como las diferencias en tamaño de partícula o densidad ⁽¹²⁾.

3.2. Capacidad de proceso

Las técnicas estadísticas pueden ser útiles en el ciclo de un producto, incluyendo las actividades de desarrollo previas a la manufactura, para cuantificar la variabilidad del proceso, evaluarla respecto de los requerimientos o especificaciones del producto y poder reducirla. Una herramienta estadística que permite evaluarla es la capacidad del proceso (C_p) y el índice de capacidad de proceso (C_{pk}) ⁽²¹⁾.

La capacidad del proceso se refiere a su uniformidad. Existen dos tipos de causas que pueden afectar a un proceso, las primeras son las causas de variabilidad inherentes al proceso mismo o causas comunes dentro del sistema, y que solo pueden ser afectadas si hacen cambios al sistema, por ejemplo: diseño, selección de maquinaria o mantenimiento y, las segundas son las causas especiales que se presentan como incidentes en ciertos momentos y bajo ciertas circunstancias, que dan como resultado una variabilidad anormal, por ejemplo un error humano, acontecimientos no planeados o raros, que no forman parte del funcionamiento normal del proceso ⁽⁴⁾.

Se dice que el proceso está fuera de control o inestable cuando las variaciones son originadas por causas especiales y por lo tanto su comportamiento es totalmente impredecible. El proceso está bajo control cuando las variaciones son originadas por causas comunes o inherentes al proceso, si es así, es posible aplicar técnicas estadísticas para estudiar su comportamiento e inclusive hacer predicciones por medio de inferencia estadística. Cabe aclarar que en este contexto, el término control se refiere a que el proceso es consistente en su comportamiento, no necesariamente que el producto o servicio cumple con lo especificado, puede ser consistentemente incumplido, en el sentido de lo que se obtiene de él está fuera de las especificaciones. Un proceso está dentro de control, porque los valores se encuentran dentro del Límite de Control Inferior (LCI) y el Límite de Control Superior (LCS) ⁽⁴⁾.

La capacidad de proceso, es la determinación, de si dicho proceso es capaz de satisfacer las especificaciones que generalmente se establecen con el cliente, dada la variación natural (4). Con frecuencia es conveniente contar con una forma cuantitativa simple para expresar la capacidad del proceso. El Cp y otros índices de capacidad del proceso tienen un uso generalizado en la industria (21).

La capacidad simple o potencial del proceso (Cp), relaciona la diferencia entre los límites de especificación permitidos (LSE-LIE), con la diferencia algebraica de tres veces la desviación estándar a la izquierda y a la derecha de la media, lo que resulta en 6σ (seis sigma).

Esto es:

$$C_p = \frac{(LSE - LIE)}{6\sigma} \quad \text{Ecuación 1}$$

El numerador indica el ancho de las especificaciones; el denominador mide el ancho del proceso. Con la hipótesis de normalidad, el denominador es un intervalo de valores que explica el 99.73% de las observaciones en un proceso centrado que funciona en condiciones estables, cuya variabilidad sólo se debe a causas comunes (15).

Generalmente se hace el supuesto de que el proceso tiene una distribución normal, está bajo control estadístico y en el caso de especificaciones bilaterales la media del proceso está centrada entre los límites superior e inferior especificados. Sin embargo si el proceso no está bajo control, entonces por supuesto que sus parámetros son inestables y es incierto el valor de estos parámetros (21). Es decir la capacidad del proceso solo puede ser evaluada en el caso de que el proceso se encuentre bajo control estadístico y se puede definir como aquellos límites dentro de los cuales la única fuente de variación son las causas comunes o aleatorias del sistema (35).

La capacidad del proceso Cp no toma en consideración donde se localiza la media del proceso respecto de las especificaciones. El Cp simplemente mide la extensión de las especificaciones en comparación con la dispersión seis sigma del proceso (21).

Los valores de C_p son tres: (a) cuando es menor a uno, significa que se están obteniendo valores fuera del rango especificado; (b) cuando C_p es mayor a uno la variación del proceso es menor a la especificada, pero se puede dar el caso de que se encuentre lejos del valor deseado; (c) cuando el valor de C_p es igual a uno implica que coincide la variación con los límites especificados (4). Esto se muestra en la figura 2.

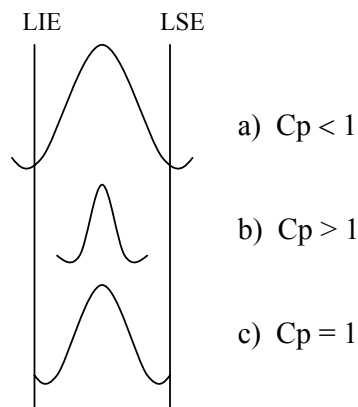


Figura 2. Valores de C_p .

Si: $C_p > 1$ el proceso es capaz y si $C_p < 1$ el proceso no es capaz, es decir, cumple o no cumple con las especificaciones. Lo que se debe conseguir para lograr una mejora sustancial es que el C_p sea mayor que 1.33. Algunos autores señalan incluso que un $C_p > 1.5$ es más fiable para dar “seguridad” acerca de la estabilidad del proceso (35).

El valor deseado es el requerido o de alguna forma el ideal; dado los aspectos prácticos, se habla de un rango, que se encuentra entre el LSE y el LIE. La media observada, puede o no coincidir con el valor deseado, de hecho se puede hablar de varias medias observadas, dependiendo de factores y condiciones en donde se realiza el proceso (4).

Por lo tanto, C_p no indica que tanto se centra o acerca el promedio del proceso al valor deseado, por lo que se tiene el C_{pk} definido como la capacidad de proceso que está dada por:

$$Cpk = \min. (Cpl, Cpu)$$

Ecuación 2

En donde:

$$Cpl = \frac{\mu - LIE}{3\sigma} \quad \text{Ec. 3}$$

$$Cpu = \frac{LSE - \mu}{3\sigma} \quad \text{Ec. 4}$$

Estos datos son los límites de especificación de un lado, el Cpk ve los límites de especificación de los dos lados, a la izquierda y a la derecha de la media. De esta manera, no solo se mide la variación del proceso con respecto al rango permitido, también la ubicación de la media del proceso. El Cpk es el valor mínimo entre Cpl y Cpu. (4).

En general, si $Cp = Cpk$, el proceso está centrado en el punto medio de las especificaciones y cuando $Cpk < Cp$ el proceso está descentrado. La magnitud de Cpk respecto de Cp es una medida directa de que tan apartado del centro esta operando el proceso. Por tanto, es común decir que Cp mide la capacidad potencial del proceso, mientras que Cpk mide la capacidad real. Cuando $Cpk < 0$ la implicación es que la media del proceso se localiza fuera de las especificaciones, y como Cpk no es un valor negativo los valores menores a cero se definen como cero. Se presenta un $Cpk = 0$ cuando la media del proceso es exactamente igual a uno de los límites de especificación (21).

La validez de los índices de Cp y Cpk es dudosa en casos en los que las mediciones no tengan una distribución normal sino asimétrica (15). Un supuesto importante subyacente en la discusión de la capacidad del proceso y de los índices Cp y Cpk es que su interpretación usualmente se basa en una distribución normal de la salida del proceso. Si la distribución fundamental no es normal, entonces los enunciados acerca de la porción caída del proceso atribuidos a un valor particular de Cp o Cpk pueden estar equivocados. Un enfoque a tratar con esta situación es transformar los datos de tal modo que en la nueva métrica transformada, los datos

tengan la apariencia de una distribución normal, por ejemplo el emplear los inversos de los datos o la creación de otros índices de capacidad como el Cpm, el Cpc , el Cpq, etc (21).

El análisis de capacidad de proceso se define como el estudio de ingeniería para estimar la capacidad del proceso. En el estudio de capacidad de proceso por lo general se miden los parámetros funcionales del producto, no el proceso en sí. Cuando el analista puede observar directamente el proceso y puede controlar o monitorear la actividad de colección de datos, el estudio es un verdadero estudio de capacidad de proceso, ya que al controlar la colección de datos y conocer la secuencia en el tiempo de los datos, es posible hacer inferencias sobre la estabilidad del proceso con el tiempo (21).

El análisis de capacidad de proceso es una parte vital de un programa integral de mejoramiento de calidad. Entre los usos principales de los datos de un análisis de capacidad del proceso se encuentran los siguientes:

- 1.- Predecir la medida en que el proceso se apegará a las tolerancias.
- 2.- Brindar asistencia a los responsables del desarrollo y diseño del producto para seleccionar o modificar un proceso.
- 3.- Brindar asistencia para establecer un intervalo entre el muestreo para monitorear el proceso.
- 4.- Especificar los requerimientos de desempeño para el equipo nuevo.
- 5.- Seleccionar entre proveedores competidores.
- 6.- Planear la secuencia de los procesos de producción cuando esta presente un efecto interactivo de los procesos sobre las tolerancias.
- 7.- Reducir la variabilidad en un proceso de manufactura.

Por tanto, el análisis de capacidad de proceso es una técnica que tiene aplicación en muchos segmentos del ciclo del producto, incluyendo el diseño de productos y proceso, la fuente de proveedores, la planeación de la producción y la manufactura.

En el análisis de capacidad de proceso se utilizan tres técnicas principales: histogramas o gráficas de probabilidad, cartas de control y experimentos diseñados.

3.2.1. Análisis de capacidad del proceso utilizando histogramas.

El histograma puede ser útil para estimar la capacidad de un proceso. Será necesario disponer como mínimo de 100 o más observaciones para que el histograma sea moderadamente estable y pueda obtenerse una estimación razonablemente confiable de la capacidad del proceso. Antes de recabar los datos deberán seguirse los siguientes pasos:

1.- Escoger la máquina o máquinas que van a usarse. Si los resultados basados en una sola máquina (o un número reducido de ellas) han de extenderse a una población mas grande, la maquina seleccionada deberá ser representativa de las que componen la población.

2.- Seleccionar las condiciones de operación del proceso. Definir cuidadosamente las condiciones, tales como velocidad de flujo, velocidad de alimentación, temperatura, para referencia futura. Puede ser importante estudiar el efecto producido en la capacidad del proceso cuando se hacen variar estos factores.

3.- Seleccionar un operador representativo. Puede ser importante estimar la variabilidad del operador. En estos casos, los operadores deberán seleccionarse al azar de la población de operadores.

4.- Monitorear cuidadosamente el proceso de recolección de datos y registrar el orden en el tiempo en el que se produce cada unidad.

El histograma acompañado con el promedio muestral \bar{x} y la desviación estándar muestral S , proporciona información sobre la capacidad del proceso. Una ventaja de usar el histograma para estimar la capacidad del proceso es que proporciona una impresión visual inmediata del desempeño del proceso. También puede indicar de inmediato la razón de un desempeño pobre del proceso ⁽²¹⁾.

3.2.2. Graficación de Probabilidades.

La graficación de probabilidades es una alternativa del histograma que puede usarse para determinar la forma, el centro y la dispersión de la distribución. Tiene la ventaja de que no es necesario dividir el rango de la variable en intervalos de clase, y con frecuencia produce resultados razonables para muestras moderadamente pequeñas (lo que el histograma no hará). En general, una gráfica de probabilidad es una gráfica de datos ordenados contra la frecuencia muestral acumulada en papel especial, con la vertical elegida de tal modo que la distribución acumulada del tipo supuesto es una línea recta.

Deberá tenerse cuidado al usar graficas de probabilidad, si los datos no provienen de la distribución supuesta, las inferencias sobre la capacidad del proceso que se hagan a partir de la gráfica pueden tener errores. Una desventaja evidente de la graficación de probabilidades es que no es un procedimiento objetivo. Existe la posibilidad de que dos analistas lleguen a conclusiones diferentes utilizando los mismos datos. Por esta razón, con frecuencia es deseable complementar las gráficas de probabilidad con pruebas basadas estadísticamente más formales de la bondad del ajuste ⁽²¹⁾.

3.2.3. Análisis de la capacidad del proceso usando Cartas de Control.

La carta de control deberá mirarse como la técnica principal para el análisis de la capacidad del proceso ⁽²¹⁾. En cada empresa, la gráfica de control tiene numerosas aplicaciones. Los directores las pueden usar para estudiar la variación de ventas y para decidir las nuevas estrategias de mercado. Los operadores las pueden usar para determinar si y cuando ajustar un proceso de manufactura ⁽¹⁵⁾.

Las gráficas de control nos permiten determinar cuando deben emprenderse acciones para ajustar un proceso que ha sido afectado por una causa especial. También nos dicen cuando dejar que un proceso trabaje por sí mismo, y no malinterpretar las variaciones debidas a causas comunes ⁽¹⁵⁾. Así las variaciones de calidad producidas antes y durante el proceso pueden ser detectadas y corregidas gracias al empleo masivo de Graficas de Control ⁽³⁵⁾.

Existen dos tipos de variabilidad. El primer tipo es una variabilidad aleatoria debido a “causas al azar” o también conocida como “causas comunes”. El segundo tipo de variabilidad, en cambio, representa un cambio real en el proceso atribuible a “causas especiales”, las cuales, por lo menos teóricamente, pueden ser identificadas y eliminadas ⁽³⁵⁾.

Las gráficas de control ayudan en la detección de modelos no naturales de variación en los datos que resultan en los procesos repetitivos y dan criterios para detectar una falta de control estadístico. Un proceso se encuentra bajo control estadístico cuando la variabilidad se debe solo a “causas comunes” ⁽³⁵⁾.

Las gráficas de control de Shewart son básicamente de dos tipos: gráficas de control por variables y gráficas de control por atributos. Para cada uno de los gráficos de control, existen dos situaciones diferentes; a) cuando no existen valores especificados y b) cuando existen valores especificados. Se denominan “por variables” cuando las medidas pueden adoptar un intervalo continuo de valores; por ejemplo la longitud, el peso, la concentración, etc. Se denomina “por atributos” cuando las medidas adoptadas no son continuas; por ejemplo 3 tornillos defectuosos de 100, 3 paradas en un mes en la fabrica, seis personas cada 300, etc. ⁽³⁵⁾.

Si los productos se clasifican como “pasa” o “no pasa”, se usan gráficas np o gráficas p , dependiendo de si se prueban los productos en subgrupos fijos o variables. Si el tamaño de muestra de observación es fijo simplemente se puede rastrear la cantidad de unidades defectuosas y formar una gráfica np . La ventaja de esas gráficas es que se pueden combinar varios criterios para obtener una definición de que es un “no pasa” o un producto defectuoso. Cuando se cuentan los defectos o las incidencias de cierto evento o fenómeno, se usan las gráficas c y para las frecuencias de falta de apego las gráficas u que proporcionan más información que las gráficas p o las np , por que se toma en cuenta la cantidad real de imperfecciones en un producto, la desventaja es que no se pueden combinar varios criterios sin ponderar los distintos tipos de defectos.

Si se agrupan las mediciones en muestras, se pueden combinar las gráficas con las gráficas R o las gráficas S . Esas combinaciones proporcionan un mecanismo para

controlar la estabilidad de un proceso con respecto de la localización y la variabilidad al mismo tiempo. Las gráficas X siguen las medias de promedios muestra, las gráficas R los rangos muestra (máximo – mínimo) y las gráficas S siguen las desviaciones estándar. Para muestras mayores de 10 se recomiendan las gráficas S. Para muestras pequeñas y actualización manual de las gráficas de control se prefieren las gráficas R. Cuando varían los tamaños de muestra, solo se deben usar las gráficas S para seguir la variabilidad. En la fig. 3 se muestra una clasificación de las gráficas de control (15): Antes de utilizar las gráficas de control por variables debe tenerse en consideración lo siguiente:

- a) El proceso debe ser estable.
- b) Los datos del proceso deben obedecer a una distribución normal.
- c) El número de datos a considerar debe ser aproximadamente 20 a 25 subgrupos con un tamaño de 4 a 5 muestras, para que las muestras consideradas sean representativas de la población.
- d) Los datos deben ser clasificados teniendo en cuenta que la dispersión debe ser mínima dentro de cada subgrupo y máxima entre subgrupos.
- e) Se deben disponer de tablas estadísticas.

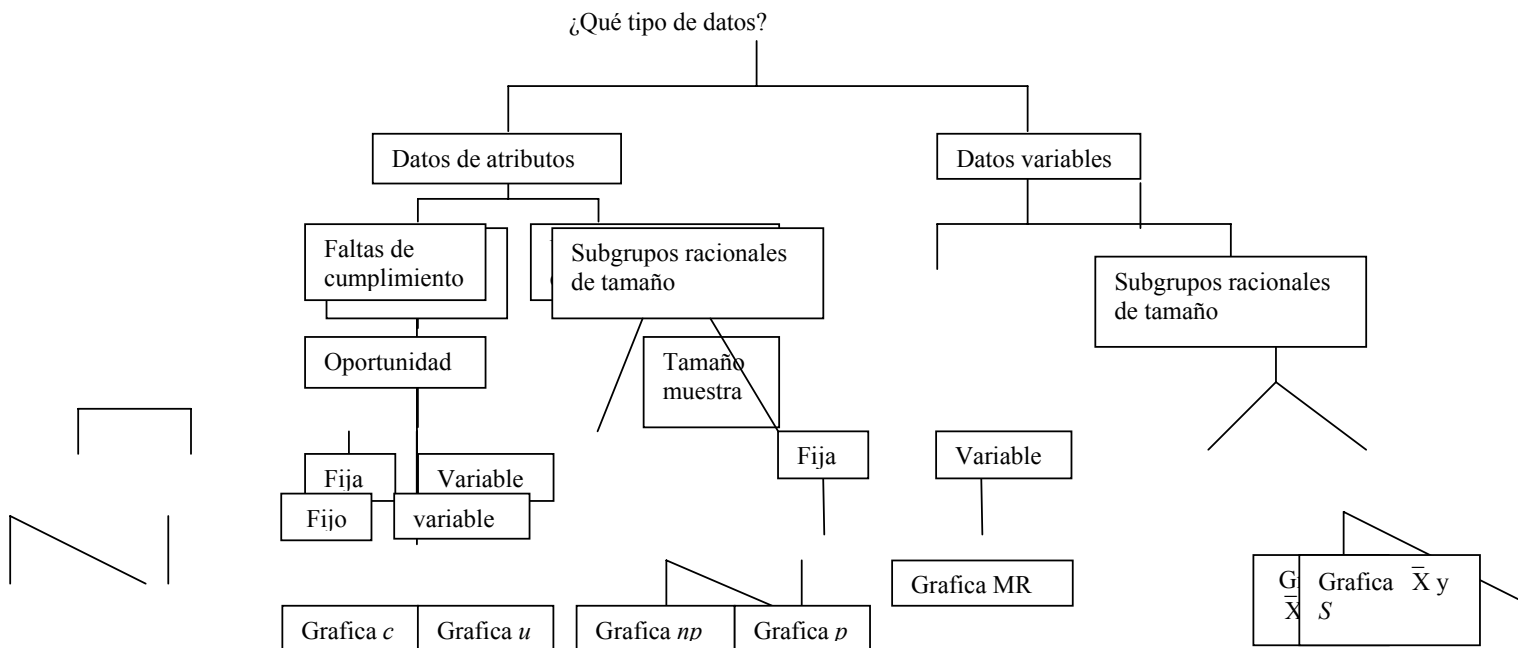


Fig. 3. Clasificación de las gráficas de control.

Para establecer los límites de una gráfica de control se requiere un estudio detallado de la variabilidad del proceso y las causas que lo originan. El estudio de la variabilidad del proceso que precede al establecimiento de las graficas de control, se llama *estudio de la capacidad de proceso* (15).

Los estudios de capacidad de atributos del proceso determinan la capacidad del proceso en función de la fracción de la producción que no cumple con las especificaciones o defectuosa. Una regla aproximada es reunir datos durante 3 periodos con 20 o 25 muestras de tamaño de 50 a 100 unidades en cada uno. Para cada muestra se calcula la medida estadística para la gráfica de control, y se traza esa gráfica. Esto conduce a una gráfica p , np , c , o u .

En la figura 4 se muestran las etapas para mejorar un proceso.

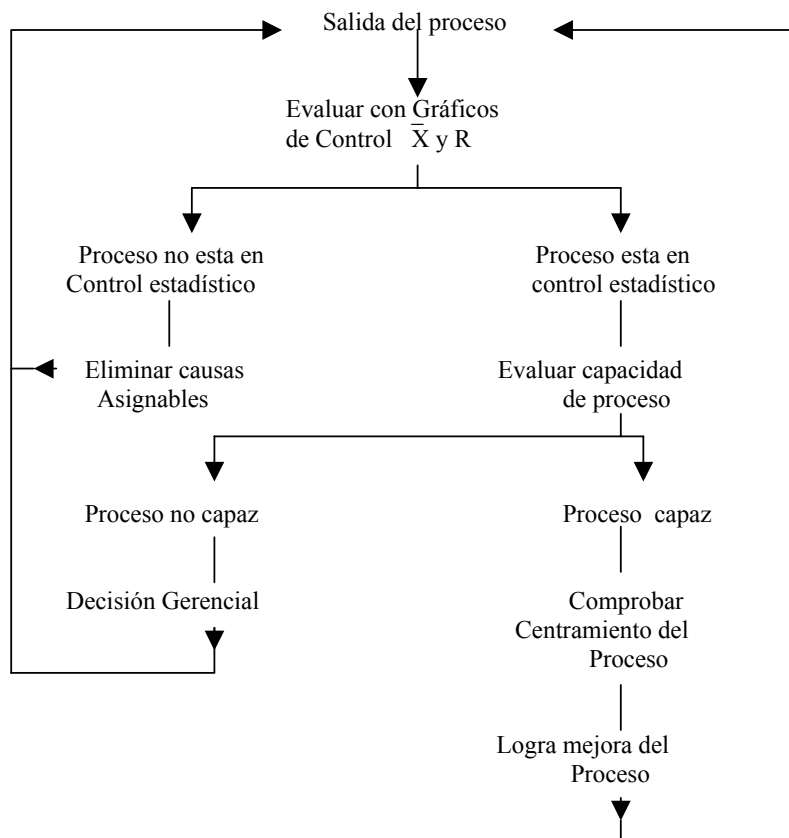


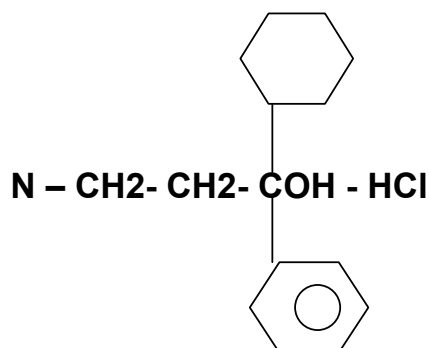
Fig. 4. Etapas que deben tomarse en cuenta para mejorar el proceso.

Los estudios de capacidad de variables del proceso determinan la capacidad de un proceso en función de la distribución de las mediciones de características de producto o de proceso. El establecimiento de gráficas de control para datos variables requiere mucho menos datos que las gráficas por atributos. Los datos se recopilan en muestras llamadas subgrupos, que se seleccionan con un marco de tiempo de modo que existan condiciones relativamente homogéneas dentro de cada subgrupo. La estrategia de diseño de subgrupos racionales es medir la variabilidad debida solo a las causas comunes. Los límites de control se establecen de forma que expliquen la variabilidad debida a causas comunes. Cualquier desviación respecto a los límites de control para causas estables indica que hay una especial. Las estadísticas que se usan son el promedio y la desviación estándar de los subgrupos y se calculan los límites de control 3σ . La capacidad del proceso para datos de variables es una característica que refleja la probabilidad de que los resultados individuales de un proceso estén dentro de los límites de las especificaciones técnicas (15).

3.2.4. Análisis de la capacidad del proceso usando Experimentos Diseñados.

El diseño de experimentos es un enfoque sistemático para hacer variar las variables controlables de entrada en el proceso y analizar los efectos de estas variables del proceso sobre la salida. Los experimentos diseñados también son útiles para descubrir qué conjuntos de variables del proceso influyen en la salida y en que niveles deberán mantenerse estas variables para optimizar el desempeño del proceso. Por tanto, el diseño de experimentos es útil en problemas de manufactura y desarrollo más generales que la simple estimación de la capacidad del proceso. Uno de los principales usos de los experimentos diseñados es para aislar y estimar las fuentes de variabilidad en un proceso (21).

3.3. Clorhidrato de Trihexifenidilo



Es un polvo cristalino, blanco o ligeramente amarillo, inodoro. Soluble en etanol, cloroformo y metanol. Ligeramente soluble en agua ⁽³¹⁾.

El clorhidrato de trihexifenidilo es un antagonista colinérgico muscarínico ⁽³⁴⁾. Antagoniza la actividad colinérgica cerebral, exacerbada por la deficiencia de la acción dopaminérgica ⁽³³⁾. Actúa disminuyendo la actividad colinérgica anormal en las neuronas de la vía nigro – estriada del encéfalo, que acompaña a la depleción dopaminérgica del parkinson ⁽³⁴⁾.

3.3.1. Indicaciones terapéuticas.

Síndrome de Parkinson y padecimientos extrapiramidales de origen idiopático, arteriosclerótico, post encefálico o medicamentoso ⁽³⁰⁾:

3.3.2. Farmacocinética y farmacodinamia.

El clorhidrato de Trihexifenidilo se absorbe bien a través de la mucosa gastrointestinal y su efecto inicia en los primeros 60 minutos. Se distribuye en forma rápida hacia todos los tejidos y por ser un compuesto que contiene un nitrógeno terciario en su estructura fácilmente cruza la barrera hematoencefálica. Se elimina en la orina sin cambios y como metabolitos. Su vida media es de 10 a 12 horas ⁽³⁰⁾.

El clorhidrato de Trihexifenidilo compite con la acetilcolina por los lugares de unión en los receptores colinérgicos muscarínicos. Bloquea la actividad del competente colinérgico del sistema nigro – estriado, supuestamente aumenta como consecuencia de la degeneración o el bloqueo de las fibras dopaminérgicas inhibitorias provenientes de la sustancia negra en el mesencéfalo (30).

3.3.3. Contraindicaciones.

Alergia al fármaco, glaucoma de ángulo cerrado, obstrucción intestinal completa, miastenia gravis, retención urinaria, antecedentes de infarto al miocardio, arteriosclerosis, hipertensión arterial, hepatopatía, nefropatía, hipertrofia prostática, primer trimestre del embarazo (30,34).

3.3.4. Efectos adversos.

El perfil toxicológico de este fármaco es similar al resto de los antiparkinsonianos anticolinérgicos. En la mayor parte de los casos los efectos adversos son prolongación de la acción farmacológica y afectan principalmente el sistema nervioso autónomo. Sequedad en boca, náuseas, estreñimiento, midriasis, trastornos de la acomodación, visión borrosa, retención urinaria, disfasia, fotofobia, hipotensión ortostática. Ocasionalmente bradicardia, taquicardia, vómitos, confusión, agitación y urticaria (34).

3.3.5. Posología

Inicialmente se administran de 1 a 2 mg al día incrementando cada 3 – 5 días, hasta la dosis óptima que oscila entre los 5 y 10 mg al día fraccionados en 3 y 4 tomas. La dosis máxima son 15mg / día (34).

3.3.6. El Parkinson.

La enfermedad del Parkinson es una enfermedad neurodegenerativa lentamente progresiva que afecta al sistema de coordinación ⁽³²⁾. Produce alteraciones físicas y psíquicas ⁽³³⁾. Fue descrita por primera vez por el inglés James Parkinson en 1817 a la cual llamó parálisis agitante por sus síntomas principales de rigidez y temblor ⁽³²⁾. No se conoce la causa exacta de la enfermedad. Se sabe que se produce una pérdida gradual de las neuronas de la región del tronco cerebral llamada “sustancia negra”, lo cual causa una disminución del neurotransmisor llamado dopamina ⁽³²⁾.

La dopamina, componente químico esencial para la regulación armónica de los movimientos y la coordinación, disminuye notablemente con el Parkinson. Por este motivo los pacientes que sufren de Parkinson controlan deficientemente los movimientos de su cuerpo ⁽³³⁾.

3.3.7. Síntomas

- Rigidez muscular.
- Temblor, se presenta cuando se está en reposo y aumenta cuando se sufre de emociones, disminuye al hacer movimiento y desaparece al dormir.
- Bradikinesia, lentitud al hacer los movimientos, inexpresividad facial, disminuye la intensidad de la voz.
- Dificultad en el equilibrio y la coordinación.
- Marcha lenta y de pequeños pasos.
- Postura encorvada.
- Estreñimiento, depresión y falta de saliva. ^(32,33).

3.3.8. Estadísticas.

Inicia generalmente a partir de los 50 años, aunque la mayoría de casos se detecta entre los 70 y 80 años de edad; 1 de cada 100 personas mayores de 65 años la padecen ⁽³³⁾.

3.3.9. Tratamiento.

En la actualidad no se cuenta con una cura para la enfermedad. El tratamiento está dirigido a aliviar los síntomas. El éxito del tratamiento depende en gran parte del diagnóstico precoz, de realizar ejercicio y mantener una nutrición adecuada ⁽³²⁾. Algunos fármacos utilizados además del Trihexifenidilo ya descrito anteriormente, se encuentran: la levodopa, la carbidopa, bromocriptina, lisurida, ropinirol, selegilina, entacapona, amantadina, biperideno, entre otros ⁽³³⁾.

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las ventajas que ofrece la fabricación de tabletas por compresión directa son una buena razón para que el formulador elija siempre como primera opción esta vía de fabricación. Aunque parezca un método muy simple, cuando se realiza una formulación por compresión directa se hace necesario un estudio detallado de las materias primas que se utilizaran, pues estas deberán impartir buenas características de fluidez, lubricación y compresibilidad a la mezcla final.

Debido a la inversión de mayor tiempo en la fabricación por vía húmeda de tabletas de Clorhidrato de trihexifenidilo, en este trabajo se hará una formulación para fabricar dichas tabletas por compresión directa y se determinara estadísticamente cual de los dos métodos de fabricación tiene menor variación en el proceso.

El índice de capacidad de proceso es el factor que determinara cual de los dos procesos es más uniforme y nos permitirá ver si además de las ventajas que ofrece un método de fabricación por compresión directa, se tiene un proceso más fácil de controlar y que asegure una mayor calidad al producto

5. OBJETIVO

Realizar una formulación de tabletas de Clorhidrato de trihexifenidilo por compresión directa y determinar por medio del Índice de capacidad de proceso la variabilidad de este con respecto a tabletas fabricadas por vía húmeda.

6. HIPÓTESIS

A partir del valor obtenido en el índice de capacidad de proceso (C_{pk}) se podrá determinar si la fabricación de tabletas de clorhidrato de trihexifenidilo por compresión directa es un proceso bajo control estadístico y más estable que el método por vía húmeda, y de esta manera reducir tiempos, operaciones unitarias y personal, sin afectar la calidad del medicamento.

7. EQUIPO

Equipo

Friabilizador Sotax F2

Desintegrador Logan Instruments DST-3

Mezcladora de listones Yllescas 60kg

Horno Fitz Patrick

Molino Stokes 30Kg

Tableteadora Fette 2090

Mallas 14, 16, 30.

Embudo de acero 1cm diámetro

Punzones 7mm

Agitador acero inoxidable

Material de Vidrio

Probeta 100ml

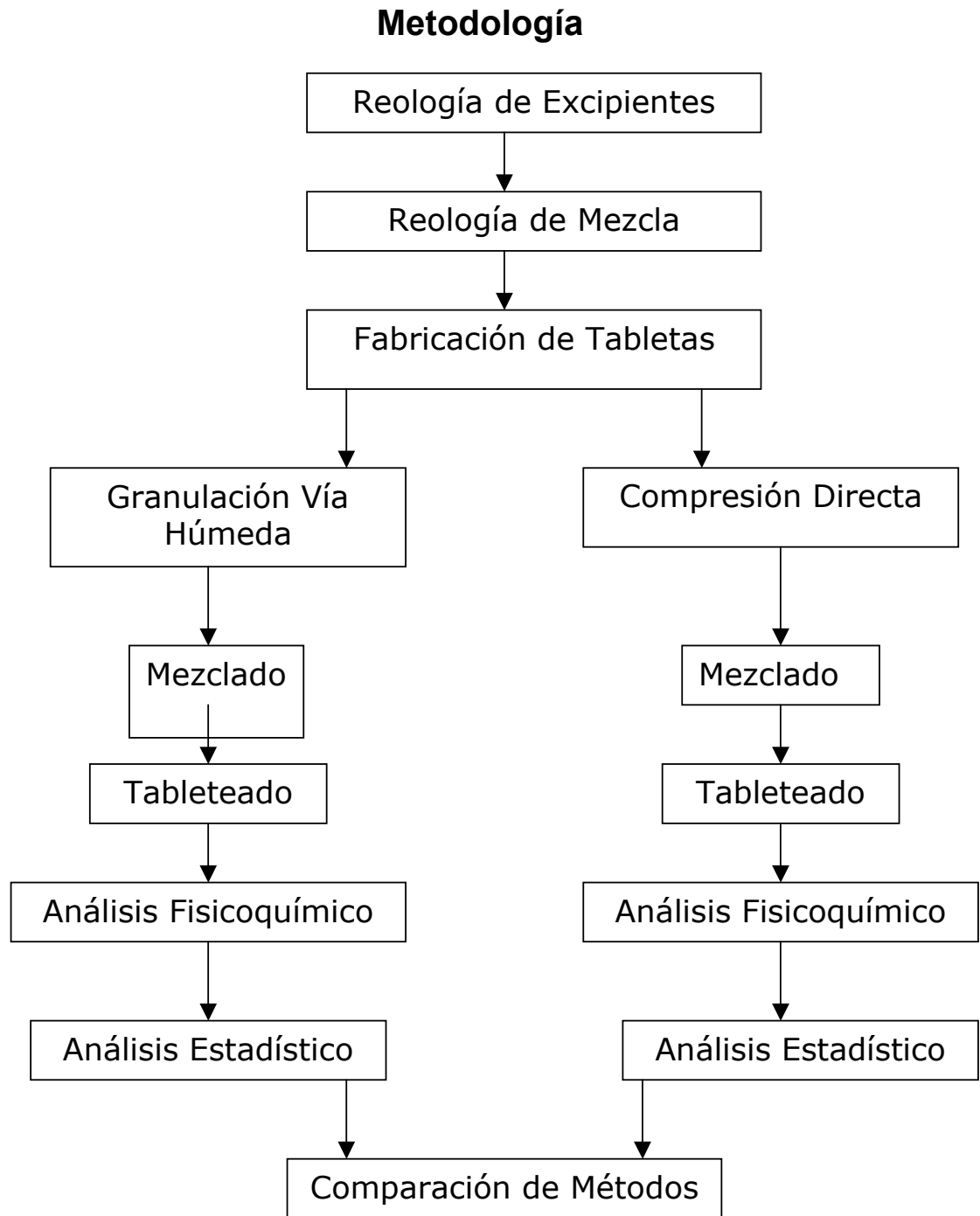
Instrumentos

Balanza analítica Sartorius CP1243

Durómetro Logan HDT-300

Cronómetro

8. DESARROLLO DE ACTIVIDADES



8.1. Caracterización reológica de excipientes.

Los excipientes utilizados para la fabricación de tabletas por compresión directa fueron elegidos de acuerdo con mi experiencia adquirida en la industria farmacéutica. A cada uno de los excipientes utilizados se le realizaron las siguientes pruebas reológicas:

8.1.1. Velocidad de Flujo.

La velocidad de flujo es una alternativa para conocer la resistencia al movimiento por parte de las partículas, es decir, fluir libremente a través de un orificio de salida pronosticando el comportamiento dentro de la tolva (3,19). Se determina de la siguiente forma:

- a) En un embudo de acero inoxidable se colocaron aproximadamente entre 50 y 60 g del excipiente.
- b) Se liberó el orificio de salida del embudo (1cm), para permitir el libre flujo del polvo.
- c) Se tomó el tiempo con un cronómetro desde el momento en que se liberó el orificio de salida hasta que sale todo el excipiente.
- d) Se realizó el estudio por triplicado.

8.1.2. Angulo de Reposo.

El ángulo de reposo es igual al coeficiente de rozamiento existente entre las partículas, así como la cohesividad interna y la fricción. Entre más grandes e irregulares sean las partículas mayor será el ángulo de reposo. El ángulo de reposo se obtiene con la siguiente ecuación:

$$\text{Tangente } T = \frac{H}{R} \quad \text{Ecuación 5}$$

Donde H es la altura del montículo formado por el polvo en un plano horizontal, T es el ángulo de reposo y R es el radio (14,19). El resultado se interpreta como indica la siguiente tabla:

Tabla 7. Interpretación de ángulo de reposo (7, 14,24).

Angulo de Reposo	Características de Flujo
20 – 25	Excelente
25 – 30	Bueno
30 – 40	Regular
Mayor de 40	Pobre

Se determina de la siguiente manera:

- a) Se colocaron aproximadamente entre 50 y 60g de excipiente en un embudo de acero inoxidable.
- b) Se liberó el orificio de salida del embudo (1cm), para permitir el libre flujo del polvo.
- c) Se determinaron las medidas de altura y radio del montículo formado.
- d) Se determinó el ángulo de reposo de acuerdo con la ecuación 5.
- e) Se realizó el estudio por triplicado.

8.1.3. Densidad aparente.

La densidad aparente de un polvo posiblemente influye en la compresibilidad, porosidad, disolución y otras propiedades de las tabletas. Se calcula con la siguiente ecuación:

$$\delta_a = \frac{M}{V_a} \quad \text{ecuación 6}$$

Donde, M es el peso de la mezcla utilizada, δ_a es la densidad aparente y V_a es el volumen aparente ocupado por la masa dado en g / cm^3 . (3,7,19). Se determina de la siguiente forma:

- a) Se pesaron aproximadamente entre 50 y 65g del excipiente.
- b) Se vació el polvo en una probeta de 100 ml.
- c) Se midió el volumen que ocupó el polvo.
- d) Se determinó la densidad aparente del excipiente con la ecuación 6.
- e) Se realizó el estudio por triplicado.

8.1.4. Densidad compactada.

La densidad compactada es una medida de la porosidad de los polvos, que depende del largo y la forma de las partículas. Mediante la siguiente ecuación se puede calcular la densidad compactada:

$$\delta_c = \frac{M}{V_c} \quad \text{Ecuación 7}$$

Donde, M es el peso de la mezcla utilizada, δ_c es la densidad compactada y V_c es el volumen ocupado por esta masa después de haber sido golpeado para reducir la porosidad (3, 19,24). El valor está dado en g / cm^3 . Se determina de la siguiente forma:

- a) Se pesaron aproximadamente entre 50 y 60g de excipiente.
- b) Se vació el polvo en una probeta de 100ml
- c) Se dejó caer la probeta sobre una superficie dura, 100 veces consecutivas, con intervalos de 2 segundos, desde una altura de 2.5cm.
- d) Se determinó la densidad compactada de acuerdo con la ecuación 7.
- e) Se realizó la prueba por triplicado.

8.1.5. Índice de Hausner.

El índice de Hausner es una determinación que utiliza números adimensionales para descubrir las características del flujo de las partículas, utilizando una relación entre la densidad aparente y la densidad compactada, y se calcula con la siguiente ecuación:

$$\text{Índice de Hausner} = \frac{\delta_a}{\delta_c} \quad \text{Ecuación 8}$$

En la tabla 8 se puede observar la clasificación de las características de flujo de acuerdo con el índice de Hausner (24, 27,29).

Tabla 8. Valores para interpretar el Índice de Hausner.

Índice de Hausner	Características de Flujo
Menor de 1.25	Excelente
1.25 – 1.5	Bueno
Mayor de 1.5	Pobre

Se determina de la siguiente manera:

- a) A partir de los datos obtenidos con los experimentos de la densidad aparente y compactada, se determina el índice de Hausner con la ecuación 8.
- b) Se realizó el estudio por triplicado.

8.1.6. Índice de Carr.

El índice de Carr es una medida del flujo libre, es la medida del % de compresibilidad. De esta forma, se puede conocer el flujo de las partículas y se puede clasificar de acuerdo a la tabla 9 (3,19,24). La ecuación para determinar el % de compresibilidad es la siguiente:

$$\% \text{ compresibilidad} = \frac{\delta_c - \delta_a}{\delta_c} \times 100 \quad \text{Ecuación 9}$$

Tabla 9. Interpretación del índice de Carr (3, 14,26).

% Compresibilidad	Características de Flujo
5 – 12	Excelente
12 – 16	Bueno
18 – 22	Regular
23 – 33	Pobre
33 – 38	Muy pobre
Mayor de 40	No fluye

Se determinó de la siguiente forma:

- a) A partir de los datos obtenidos con la densidad aparente y la densidad compactada se calcula el índice de Carr con la ecuación 9.
- b) Se realizó la prueba por triplicado.

8.2. Reología de la mezcla.

Se determinó la reología de la formulación para la fabricación de tabletas de clorhidrato de trihexifenidilo 5mg por compresión directa.

8.2.1. Velocidad de Flujo.

Se determina de la siguiente forma:

- a) En un embudo de acero inoxidable se colocaron aproximadamente entre 50 y 60g de la mezcla.
- b) Se liberó el orificio de salida del embudo (1cm), para permitir el libre flujo del polvo.
- c) Se tomó el tiempo con un cronómetro desde el momento en que se liberó el orificio de salida hasta que sale todo el excipiente.

8.2.2. Angulo de Reposo.

Se determina de la siguiente manera:

- a) Se colocaron aproximadamente entre 50 y 60g de la mezcla en un embudo de acero inoxidable.
- b) Se liberó el orificio de salida del embudo (1cm), para permitir el libre flujo del polvo.
- c) Se determinaron las medidas de altura y radio del montículo formado.
- d) Se determinó el ángulo de reposo de acuerdo con la ecuación 5.

8.2.3. Densidad aparente.

Se determina de la siguiente forma:

- a) Se pesaron aproximadamente entre 50 y 60g del excipiente.
- b) Se vació el polvo en una probeta de 100 ml.
- c) Se midió el volumen que ocupó el polvo.
- d) Se determinó la densidad aparente del excipiente con la ecuación 6.

8.2.4. Densidad compactada.

Se determina de la siguiente forma:

- a) Se pesaron aproximadamente entre 50 y 60g de la mezcla.
- b) Se vació el polvo en una probeta de 100ml
- c) Se dejó caer la probeta sobre una superficie dura, 100 veces consecutivas, con intervalos de 2 segundos, desde una altura de 2.5cm.
- d) Se determinó la densidad compactada de acuerdo con la ecuación 7.

8.2.5. Índice de Hausner.

Se determina de la siguiente manera:

- a) A partir de los datos obtenidos con los experimentos de la densidad aparente y compactada, se determina el índice de Hausner con la ecuación 8.

8.2.6. Índice de Carr.

Se determinó de la siguiente forma:

- a) A partir de los datos obtenidos con la densidad aparente y la densidad compactada se calcula el índice de Carr con la ecuación 9.

8.3. Fabricación de Tabletas de Clorhidrato de Trihexifenidilo de 5 mg.

8.3.1. Por Granulación Húmeda.

8.3.1.1. Mezclado

1. Tamizar el almidón y la celulosa microcristalina por malla 16.
2. Pasarlos a la mezcladora de listones Yllescas y mezclar por 15 minutos.
3. Disolver totalmente el color café caramelo en alcohol etílico.
4. Humectar con la solución colorida la mezcla del paso 2.
5. Disolver el PVP en el agua hasta disolución total.
6. Adicionar la solución del paso 5 a la mezcla del paso 4 y mezclar hasta obtener una mezcla homogénea.
7. Tamizar la mezcla anterior por malla 16 por dos ocasiones.
8. Pasar la mezcla al horno Fitz Patrick y secar hasta obtener una humedad de 2 - 3.5%.
9. Moler el granulado seco en un molino Stokes utilizando una malla 16.

10. Colocar el granulado en la mezcladora Yllescas.
11. Tamizar el Clorhidrato de Trihexifenidilo por malla 30 y adicionar al granulado seco y mezclar por 30 minutos.
12. Tamizar el estearato de magnesio por malla 16 y adicionar a la mezcladora. Mezclar por 5 minutos.
13. Descargar en cuñetes provistos de bolsas de polietileno.

8.3.1.2. Tableteado.

El tableteado se realizó en la tableteadora Fette 2090 con punzones de 7mm de cruzeta y de logotipo. Se tableteó con las siguientes especificaciones:

Aspecto:	Tableta plana, redonda.
Color:	Beige.
Peso promedio:	125 mg
Variación de peso:	+/-5 %
Diámetro:	7mm
Friabilidad:	1.0% máximo
Dureza:	2 – 9Kg / cm ²
Tiempo de desintegración:	15 minutos máximos
Valoración:	93 – 107 %
Disolución:	Q= 75% mínimo.
Uniformidad de contenido:	85 – 115%

8.3.2. Por Compresión Directa.

Se fabricaron 3 lotes pilotos.

Lote ATP- 0100904-E

Lote ATP- 0110904-E

Lote ATP- 0120904-E

8.3.2.1. Mezclado.

- 1.- Tamizar el principio activo y la lactosa NF por malla 20.
- 2.- Adicionar a la mezcladora Yllescas y mezclar durante 15 minutos.
- 3.- Tamizar por malla 40 el color café caramelo laca y adicionar a la mezcladora. Mezclar por 20 minutos.
- 4.- Tamizar la celulosa microcristalina pH 102 y el glicolato sódico de almidón por malla 20. Adicionar a la mezcladora y mezclar por 20 minutos.
- 5.- Tamizar el estearato de magnesio y el dióxido de silicio coloidal por malla 16 y adicionar a la mezcladora. Mezclar por 20 minutos.
- 6.- Descargar la mezcla en cuñetes de plástico previamente provistos de bolsas de polietileno.

8.3.2.2. Tableteado.

El tableteado se realizó en la tableteadora Fette 2090 con punzones de 7mm de cruzeta y de logotipo. Se tableteó con las siguientes especificaciones:

Aspecto:	Tableta plana, redonda.
Color:	Beige.
Peso promedio:	125 mg
Variación de peso:	+/-5 %
Diámetro:	7mm
Friabilidad:	1.0% máximo
Dureza:	2 – 9Kg / cm ²
Tiempo de desintegración:	15 minutos máximos
Valoración:	93 – 107 %
Disolución:	Q= 75% mínimo.
Uniformidad de contenido:	85 – 115%

8.4. Determinación de pruebas físicas a tabletas.

8.4.1. Friabilidad.

- a) Se limpiaron y pesaron 20 tabletas.
- b) Se colocaron en el friabilizador.
- c) Se encendió el equipo durante 4 minutos (100 caídas).
- d) Desempolvar las tabletas y pesar.
- e) Determinar de acuerdo con la ecuación 10.
- f) Se realizó el estudio por triplicado.

$$\text{Friabilidad} = \frac{\text{Peso inicial} - \text{peso final}}{\text{Peso inicial}} \times 100 \quad \text{Ecuación 10}$$

8.4.2. Dureza.

- a) Se colocaron 10 tabletas en el durómetro.
- b) Se determina la dureza reportada por el durómetro.
- c) Se realizó el estudio por triplicado.

8.4.3. Desintegración.

- a) Se colocaron 6 tabletas en el desintegrador.
- b) Se determino el tiempo en el cual se desintegran las tabletas.
- c) Se realizó la prueba bajo las siguientes condiciones:
 - Agua destilada como medio de desintegración
 - La temperatura del agua de 37 ° +/- 2 °C
- d) Se realizó la prueba por triplicado.

8.4.4. Peso promedio y variación de peso

- a) Se pesaron 20 tabletas individualmente.
- b) Se verificó que el valor máximo y mínimo estén dentro de lo especificado.
- c) Se determinó el promedio del peso.
- d) Se determinó la variación de peso con la siguiente ecuación:

$$\text{Variación de peso} = \frac{\text{Desviación estándar relativa}}{\text{Peso promedio}} \times 100 \quad \text{Ecuación 11}$$

- e) Se realizó la prueba tres veces.

8.4.5. Pruebas químicas de las tabletas

Estas pruebas fueron desarrolladas por el departamento de control de calidad de Psicofarma SA de CV.

- Disolución
- Valoración
- Uniformidad de contenido

8.5. Análisis Estadístico.

Para el análisis estadístico se consideran los resultados obtenidos en peso, dureza, valoración y uniformidad de contenido.

- Elaboración de gráficas de control por variables para cada parámetro.
- Determinación de Cp y Cpk para datos obtenidos en vía húmeda de cada lote y cada parámetro.
- Determinación de Cp y Cpk para datos obtenidos en compresión directa de cada lote y cada parámetro.

9. RESULTADOS Y ANALISIS DE RESULTADOS.

9.1. Reología de excipientes.

Los resultados obtenidos en la reología de los excipientes empleados se muestran en la tabla 10. Se puede observar que los resultados de ángulo de reposo, velocidad de flujo e índices de Hausner y Carr presentan buenas y excelentes características de flujo y compresibilidad.

Tabla 10. Resultados de la reología de excipientes.

Excipiente	A	B	C	D	E	F
Prueba						
Ángulo de reposo	23.19 25.45 25.67	31.60 32.04 32.00	15.81 14.61 14.03	NF	NF	NA
Velocidad de Flujo (g/seg)	6.0 5.4 5.0	0.66 0.60 0.66	15 20 20	NF	NF	NA
Densidad aparente (g/cm ³)	0.67 0.66 0.66	0.35 0.34 0.34	0.84 0.84 0.84	0.17	NA	NA
Densidad compactada (g/cm ³)	0.73 0.75 0.75	0.43 0.43 0.42	0.97 0.97 0.97	0.29	NA	NA
Índice de Hausner	0.91 0.88 0.88	0.81 0.79 0.81	0.86 0.86 0.86	0.58	NA	NA
Índice de Carr	8.22 12.00 12.00	18.60 20.93 19.04	13.40 13.40 13.40	41.37	NA	NA

A= Lactosa
 B = Celulosa Microcristalina pH 102
 C= Glicolato Sódico de Almidón
 D= Estearato de Magnesio
 E= Dióxido de Silicio coloidal
 F= Color Café caramelo laca

NF = No fluye
 NA = No aplica

9.2. Reología de Mezcla.

Los resultados de la reología de la mezcla se presentan a continuación:

Velocidad de flujo:	0.33g / s
Angulo de reposo:	26
Densidad aparente:	0.82 g/ cm ³
Densidad compactada:	0.88 g/ cm ³
Índice de Hausner:	0.93
Índice de Carr:	6.8

Los resultados obtenidos muestran buenas y excelentes características de flujo. Por tanto se puede decir que la formulación propuesta es adecuada para el proceso de compresión.

9.3. Análisis Físico de Tabletas.

Los resultados obtenidos en el análisis físico de las tabletas de clorhidrato de trihexifenidilo fabricadas por compresión directa se muestran en la tabla 11. Se puede ver que los resultados están dentro de las especificaciones establecidas.

Tabla 11. Resultados de Análisis Físico de Tabletas por Compresión Directa.

LOTE	FRIABILIDAD 1% máximo	DESINTEGRACION 15 minutos máximo	Dureza 2-9 Kg./Fza	DIAMETRO 7mm	Vp +/-5% Máximo
ATP-0100904-E	0.01	23''	6.40	7	0.59
	0.01	22''	6.48	7	0.46
	0.01	30''	6.54	7	0.58
ATP-0110904-E	0.01	23''	6.25	7	0.38
	0.01	21''	6.15	7	0.44
	0.01	35''	6.48	7	0.73
ATP-0120904-E	0.01	25''	6.03	7	0.81
	0.01	22''	6.05	7	0.33
	0.01	25''	5.97	7	0.56

Vp = Variación de Peso.

Los resultados obtenidos en el análisis físico de las tabletas de clorhidrato de trihexifenidilo 5mg fabricados por vía húmeda se muestran en la tabla 12. Se tomaron en cuenta tres lotes ya fabricados por la empresa en su programa de producción. Se puede observar que los resultados se encuentran dentro de especificaciones.

Tabla 12. Resultados de Análisis Físico de Tabletado por Vía Húmeda.

LOTE	FRIABILIDAD AD 1% máximo	DESINTEGRACION 15 minutos máximo	DUREZA 2-9 Kg. / fza	DIAMETRO 7mm	Vp +/-5% máximo
1100204	0.05	3'28"	3.15	7	1.34
	0.05	4'15"	3.34	7	1.72
	0.05	2'57"	3.44	7	2.18
5060604	0.11	2'09"	2.91	7	0.61
	0.01	3'56"	3.11	7	0.82
	0.01	2'49"	2.99	7	0.83
6120804	0.09	4'01"	3.81	7	0.84
	0.01	3'40"	3.91	7	0.78
	0.12	3'40"	3.67	7	0.62

Vp = Variación de Peso.

Comparando los resultados de ambos métodos de fabricación se puede ver que en la compresión directa la desintegración de las tabletas es más rápida que por la vía húmeda, así mismo; la friabilidad es menor y la dureza es más alta. Lo cual indica que la formulación por compresión directa mejora las características físicas de la tableta.

9.4. Resultados de Análisis Químico.

Los resultados obtenidos en el análisis químico de las tabletas de clorhidrato de trihexifenidilo 5mg por compresión directa se muestran en la tabla 13. Observamos que la valoración, uniformidad de contenido y la disolución están dentro de las especificaciones establecidas.

Tabla 13. Resultados de análisis químico de tabletas por compresión directa.

LOTE	VALORACION 93-107%	UNIFORMIDAD DE CONTENIDO 85-115%	DISOLUCION 75% Mínimo
ATP-0100904-E	103.8, 102.8, 100.8	104.4, 103.4, 101.4, 103.2, 108.6	97.49
ATP-0110904-E	99.4, 102.8, 102.4	103.2, 101.8, 101.4, 103.4, 101.8	97.82
ATP-0120904-E	102.6, 101.8, 102.6	103.4, 102.6, 103.4, 101.0, 101.2	97.34

Los resultados obtenidos en el análisis químico de las tabletas de Clorhidrato de Trihexifenidilo 5mg por vía húmeda se presentan en la tabla 14. Los resultados obtenidos muestran que la valoración, uniformidad de contenido y disolución están dentro de lo especificado.

Tabla 14. Resultados de análisis químico de tabletas por vía húmeda.

LOTE	VALORACION 93-107%	UNIFORMIDAD DE CONTENIDO 85-115%	DISOLUCION 75% Mínimo
1100204	97.4, 95.7, 98.6	92.0, 93.2, 100.6, 94.4, 94.2	96.3
5060604	98.1, 97.9, 97.9	100.0, 93.6, 97.0, 94.4, 96.6	96.2
6120804	95.4, 97.6, 97.6	91.2, 95.4, 100.2, 96.2, 88.0	95.8

9.5. Análisis Estadístico.

9.5.1. Elaboración de Gráficas de Control de Compresión Directa.

9.5.1.1. Resultados de lote ATP- 0100904- E

En la tabla 15 se muestran los datos obtenidos en la determinación de peso de las tabletas de clorhidrato de trihexifenidilo 5 mg fabricadas por compresión directa del lote ATP – 0100904-E. Los 60 resultados del peso individual de las tabletas se agruparon en 12 subgrupos de 5 muestra cada uno, los datos están dados en mg. Se observa que todos los datos se encuentran dentro de especificaciones.

Especificación: 118.75 – 131.25mg

Tabla 15. Resultados de peso de lote ATP -0100904-E

Subgrupo	M1	M2	M3	M4	M5	Media	Rango
1	124.7	124.5	126.3	126.5	125.5	125.50	2.0
2	123.9	122.7	125.9	126.0	126.4	124.98	3.7
3	124.3	125.4	126.8	127.2	124.1	125.56	3.1
4	125.3	124.0	126.8	125.6	124.3	125.20	2.8
5	124.1	125.1	126.1	126.2	124.0	125.10	2.2
6	124.5	128.7	127.0	124.0	124.0	125.64	4.7
7	123.8	125.3	126.5	123.8	124.8	124.84	2.7
8	123.0	124.1	126.2	122.7	124.1	124.02	3.5
9	125.1	126.8	127.6	125.7	124.2	125.88	3.4
10	124.2	125.5	126.2	124.5	123.0	124.68	3.2
11	122.8	126.2	125.9	126.6	123.9	125.08	3.8
12	124.5	126.2	126.5	124.3	124.1	125.12	2.4

Para las gráficas de control, se requieren los valores de A_2 , D_3 Y D_4 que se obtienen de tablas estadísticas de acuerdo al número de muestras de cada subgrupo. Como el número de muestras en cada subgrupo es de 5 entonces tenemos:

$$A_2 = 0.58 \quad D_3 = 0 \quad D_4 = 2.11$$

$$\text{Media de medias} = 125.13$$

$$\text{Media de rangos} = 3.125$$

a) Determinación de límites de control para gráfica de medias de peso.

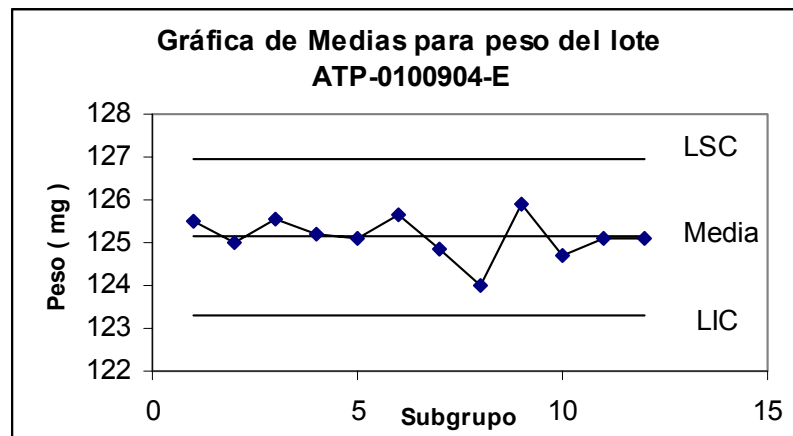
$$\text{LSCx} = \text{media de medias} + A_2 (\text{media de rangos})$$

$$\text{LICx} = \text{media de medias} - A_2 (\text{media de rangos})$$

$$\text{LSCx} = 125.13 + 0.58 (3.125) = 126.94$$

$$\text{LICx} = 125.13 - 0.58 (3.125) = 123.31$$

Gráfica 1. Gráfica de Control de Medias para peso del lote ATP-0100904-E.



b) Determinación de límites de control para gráfica de rangos de peso.

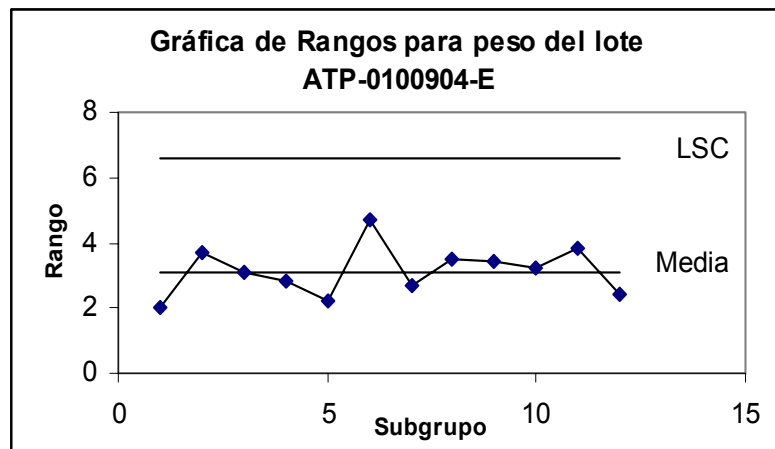
$$LSCR = D_4 (\text{media de rangos})$$

$$LICR = D_3 (\text{media de rangos})$$

$$LSCR = 2.11 (3.125) = 6.59$$

$$LICR = 0 (3.125) = 0$$

Gráfica 2. Gráfica de Control de Rangos para peso del lote ATP-0100904-E.



Tanto en la gráfica de medias como en la gráfica de rangos se observa que todos los puntos se encuentran dentro de los límites de control tanto superior como inferior para el parámetro de peso, y se tiene una tendencia central lo que indica que es un proceso normal.

En la tabla 16 se presentan los resultados obtenidos en dureza de las tabletas de Clorhidrato de Trihexifenidilo 5 mg del lote ATP- 0100904- E. Los resultados se agruparon en 6 subgrupos de 5 muestras cada uno, estos resultados están en kg / fuerza.

En ellos se observa que todos los datos se encuentran dentro de los límites de especificación.

Especificación: 2 – 9Kg/ fza

Tabla 16. Resultados de dureza de lote ATP – 0100904-E

Subgrupo	M1	M2	M3	M4	M5	Media	Rango
1	6.32	5.71	6.93	6.52	6.52	6.40	1.22
2	5.91	5.91	7.24	6.93	6.42	6.48	1.33
3	6.01	6.42	6.52	6.93	6.83	6.54	0.92
4	6.52	5.91	7.24	6.01	6.42	6.42	1.33
5	6.12	7.24	7.54	6.22	6.52	6.72	1.42
6	6.42	7.03	6.83	5.61	6.73	6.52	1.42

Para las gráficas de control, se requieren los valores de A_2 , D_3 Y D_4 que se obtienen de tablas estadísticas. Como el número de muestras en cada subgrupo es de 5 entonces tenemos:

$$A_2 = 0.58 \quad D_3 = 0 \quad D_4 = 2.11$$

$$\text{Media de medias} = 6.51$$

$$\text{Media de rangos} = 1.27$$

a) Determinación de límites de control para gráfica de medias de dureza.

$$LSCx = \text{media de medias} + A_2 (\text{media de rangos})$$

$$LICx = \text{media de medias} - A_2 (\text{media de rangos})$$

$$LSCx = 6.51 + 0.58 (1.27) = 7.24$$

$$LICx = 6.51 - 0.58 (1.27) = 5.77$$

b) Determinación de límites de control para gráfica de rangos de dureza.

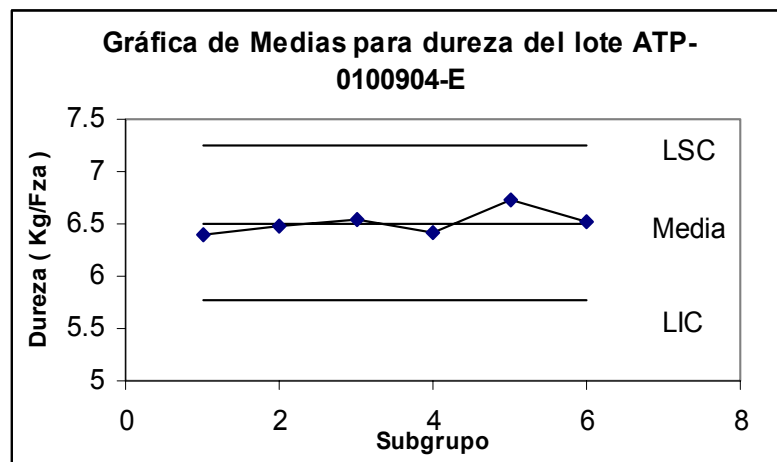
$$LSCR = D_4 (\text{media de rangos})$$

$$LICR = D_3 (\text{media de rangos})$$

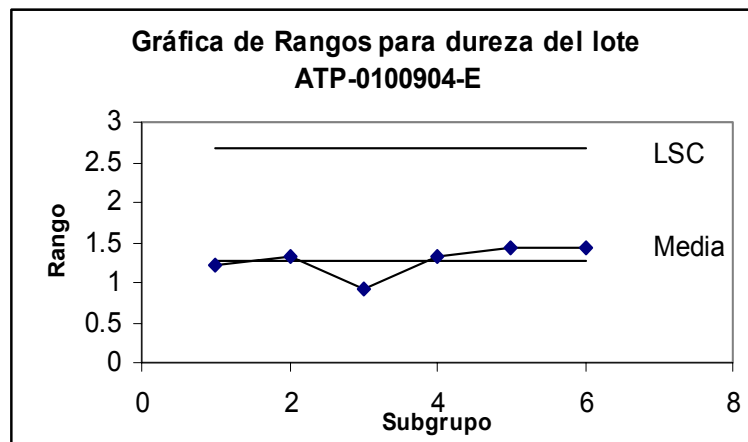
$$LSCR = 2.11 (1.27) = 2.67$$

$$LICR = 0 (1.27) = 0$$

Gráfica 3. Gráfica de Control de Medias para dureza del lote ATP-0100904-E.



Gráfica 4. Gráfica de Control de Rangos para dureza del lote ATP-0100904-E.



En las gráficas de medias y rangos para el parámetro de dureza podemos observar que todos los puntos obtenidos se encuentran dentro de los límites de control, de ésta forma podemos decir que el proceso del lote ATP-0100904 –E es normal y dentro de los límites.

9.5.1.2. Resultados de lote ATP- 0110904- E

En la tabla 17 se muestran los datos obtenidos en la determinación de peso de las tabletas de clorhidrato de trihexifenidilo 5 mg fabricadas por compresión directa del lote ATP- 0110904-E. Los 60 resultados del peso individual de las tabletas se agruparon en 12 subgrupos, M representa el número de muestra para cada subgrupo, los datos están dados en mg. Se observa que todos los datos se encuentran dentro de los límites de especificación.

Especificación: 118.75 – 131.25mg

Tabla 17. Resultados de peso de lote ATP -0110904-E

Subgrupo	M1	M2	M3	M4	M5	Media	Rango
1	128.1	127.0	125.5	124.3	128.7	126.72	4.4
2	126.2	127.0	125.5	125.8	124.7	125.84	2.3
3	127.8	127.0	124.4	125.2	123.9	125.66	3.9
4	125.7	127.3	125.1	125.1	125.8	125.80	2.2
5	127.0	126.4	125.1	124.9	125.6	125.80	2.1
6	126.7	127.1	124.3	127.2	126.4	126.34	2.9
7	126.0	127.5	123.8	126.3	125.7	125.86	3.7
8	126.0	126.3	124.5	125.1	126.3	125.64	1.8
9	126.4	125.1	126.3	124.8	128.2	126.16	3.1
10	127.0	124.1	125.9	127.1	126.4	126.10	3.0
11	126.4	125.8	124.7	125.4	126.2	125.70	1.7
12	126.6	125.2	124.2	125.9	125.5	125.48	2.4

Para las gráficas de control, se requieren los valores de A_2 , D_3 Y D_4 que se obtienen de tablas estadísticas. Como el número de muestras en cada subgrupo es de 5 entonces tenemos:

$$A_2 = 0.58 \qquad D_3 = 0 \qquad D_4 = 2.11$$

$$\text{Media de medias} = 125.92$$

$$\text{Media de rangos} = 2.79$$

a) Determinación de límites de control para gráfica de medias de peso.

$$\text{LSCx} = \text{media de medias} + A_2 (\text{media de rangos})$$

$$\text{LICx} = \text{media de medias} - A_2 (\text{media de rangos})$$

$$\text{LSCx} = 125.92 + 0.58 (2.79) = 127.53$$

$$\text{LICx} = 125.92 - 0.58 (2.79) = 124.30$$

b) Determinación de límites de control para gráfica de rangos de peso.

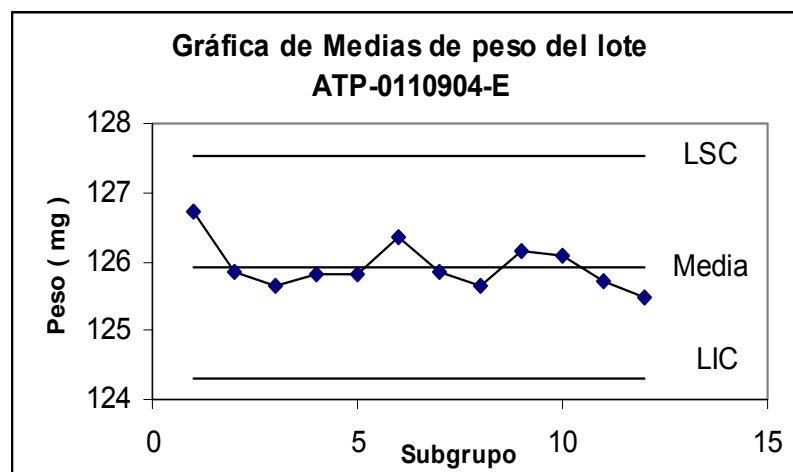
$$\text{LSCR} = D_4 (\text{media de rangos})$$

$$\text{LICR} = D_3 (\text{media de rangos})$$

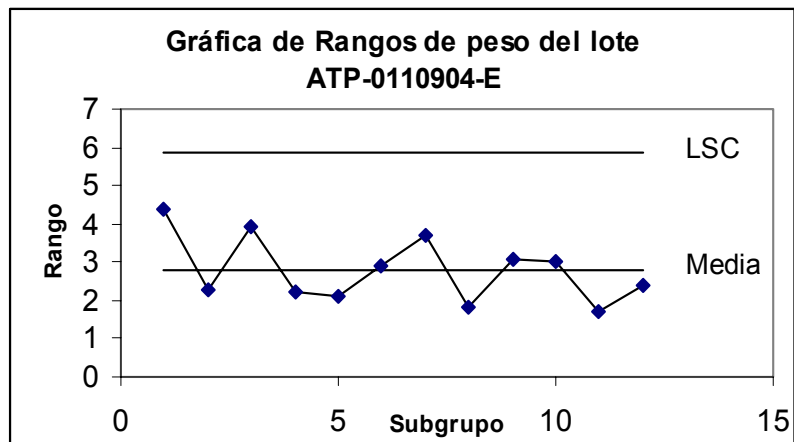
$$\text{LSCR} = 2.11 (2.79) = 5.88$$

$$\text{LICR} = 0 (2.79) = 0$$

Gráfica 5. Gráfica de Control de Medias para peso del lote ATP-0110904-E.



Gráfica 6. Gráfica de Control De Rangos para peso del lote ATP-0110904-E.



Las gráficas de control de medias y rangos para el parámetro de peso del lote ATP-0110904-E muestran que todos los puntos se encuentran dentro de los límites de control y por tanto el proceso es normal.

En la tabla 18 se presentan los resultados obtenidos en dureza de las tabletas de Clorhidrato de Trihexifenidilo 5 mg del lote ATP- 0110904- E. Los resultados se agruparon en 6 subgrupos de 5 muestras cada uno, estos resultados están en Kg / fuerza. Los resultados obtenidos se encuentran dentro de los límites de especificación.

Especificación: 2 – 9Kg/ fza

Tabla 18. Resultados de dureza de lote ATP – 0110904-E

Subgrupo	M1	M2	M3	M4	M5	Media	Rango
1	7.03	6.42	6.22	5.50	6.12	6.25	1.53
2	6.42	6.52	5.40	5.61	6.83	6.15	1.43
3	6.63	6.63	6.12	6.22	6.83	6.48	0.71
4	6.12	6.93	6.01	7.03	6.63	6.54	1.02
5	6.42	5.20	5.50	6.32	7.65	6.21	2.45
6	6.63	5.50	5.81	5.91	6.42	6.05	1.13

Para las gráficas de control, se requieren los valores de A_2 , D_3 Y D_4 que se obtienen de tablas estadísticas. Como el número de muestras en cada subgrupo es de 5 entonces tenemos:

$$A_2 = 0.58 \qquad D_3 = 0 \qquad D_4 = 2.11$$

$$\text{Media de medias} = 6.28$$

$$\text{Media de rangos} = 1.37$$

a) Determinación de límites de control para gráfica de medias de dureza.

$$LSCx = \text{media de medias} + A_2 (\text{media de rangos})$$

$$LICx = \text{media de medias} - A_2 (\text{media de rangos})$$

$$LSCx = 6.28 + 0.58 (1.37) = 7.07$$

$$LICx = 6.28 - 0.58 (1.37) = 5.48$$

b) Determinación de límites de control para gráfica de rangos de dureza.

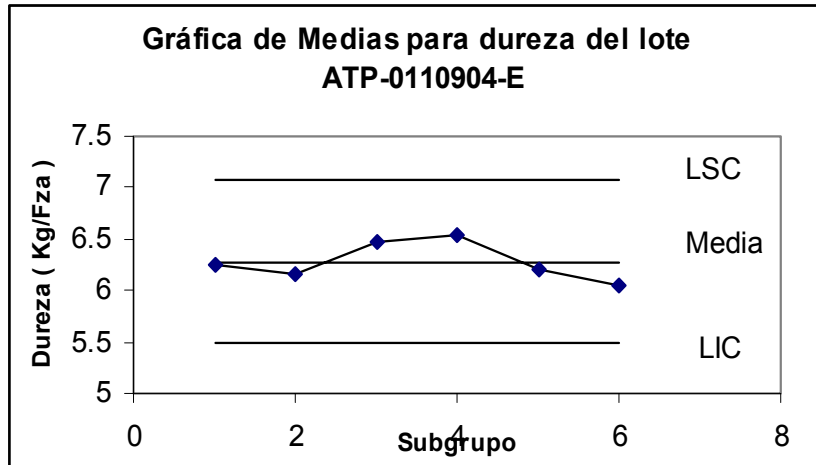
$$LSCR = D_4 (\text{media de rangos})$$

$$LICR = D_3 (\text{media de rangos})$$

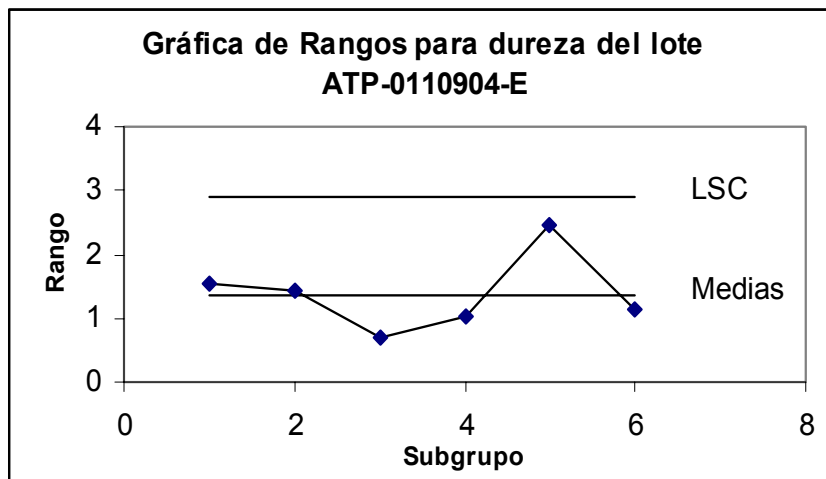
$$LSCR = 2.11 (1.37) = 2.89$$

$$LICR = 0 (1.37) = 0$$

Gráfica 7. Gráfica de Control de Medias para dureza del lote ATP 0110904-E.



Gráfica 8. Gráfica de Control de Rangos para dureza del lote ATP-0110904-E.



Las gráficas de control de medias y rangos para el parámetro de dureza del lote ATP-0110904-E muestran que el proceso es normal, pues todos los puntos están dentro de los límites de control.

9.5.1.3. Resultados de lote ATP- 0120904- E

En la tabla 19 se muestran los datos obtenidos en la determinación de peso de las tabletas de clorhidrato de trihexifenidilo 5 mg fabricadas por compresión directa del lote ATP – 0120904-E. Los 60 resultados del peso individual de las tabletas se agruparon en 12 subgrupos, M representa el número de muestra para cada subgrupo, los datos están dados en mg. Todos los datos se encuentran dentro de los límites de especificación.

Especificación: 118.75 – 131.25mg

Tabla 19. Resultados de peso de lote ATP -0120904-E

Subgrupo	M1	M2	M3	M4	M5	Media	Rango
1	126.9	126.5	124.8	126.1	125.8	126.02	2.1
2	127.3	126.1	125.8	125.3	125.8	126.06	2.0
3	128.3	129.1	125.6	126.8	124.7	126.90	4.4
4	127.7	125.4	124.2	125.7	126.6	125.92	3.5
5	126.4	126.1	127.2	125.2	125.9	126.16	2.0
6	126.1	127.3	125.6	124.9	124.4	125.66	2.9
7	127.6	127.7	125.6	127.3	125.0	126.64	2.7
8	127.5	126.6	125.5	125.5	126.5	126.32	2.0
9	128.3	126.3	125.6	124.3	126.9	126.28	4.0
10	127.3	125.3	125.3	126.3	127.4	126.32	2.1
11	126.2	124.9	125.7	125.4	124.8	125.40	4.1
12	125.8	126.2	124.3	126.1	124.9	125.46	1.9

Para las gráficas de control, se requieren los valores de A_2 , D_3 Y D_4 que se obtienen de tablas estadísticas. Como el número de muestras en cada subgrupo es de 5 entonces tenemos:

$$A_2 = 0.58$$

$$D_3 = 0$$

$$D_4 = 2.11$$

Media de medias = 126.09

Media de rangos = 2.58

a) Determinación de límites de control para gráfica de medias de peso.

$$LSCx = \text{media de medias} + A_2 (\text{media de rangos})$$

$$LICx = \text{media de medias} - A_2 (\text{media de rangos})$$

$$LSCx = 126.09 + 0.58 (2.58) = 127.58$$

$$LICx = 126.09 - 0.58 (2.58) = 124.59$$

b) Determinación de límites de control para gráfica de rangos de peso.

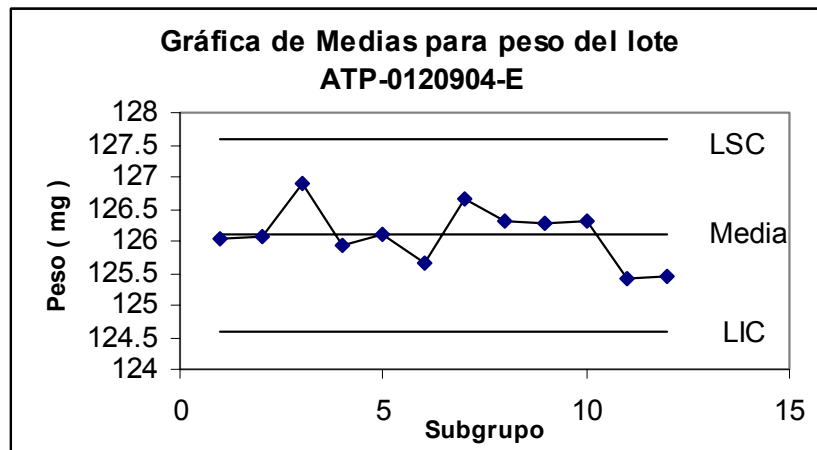
$$LSCR = D_4 (\text{media de rangos})$$

$$LICR = D_3 (\text{media de rangos})$$

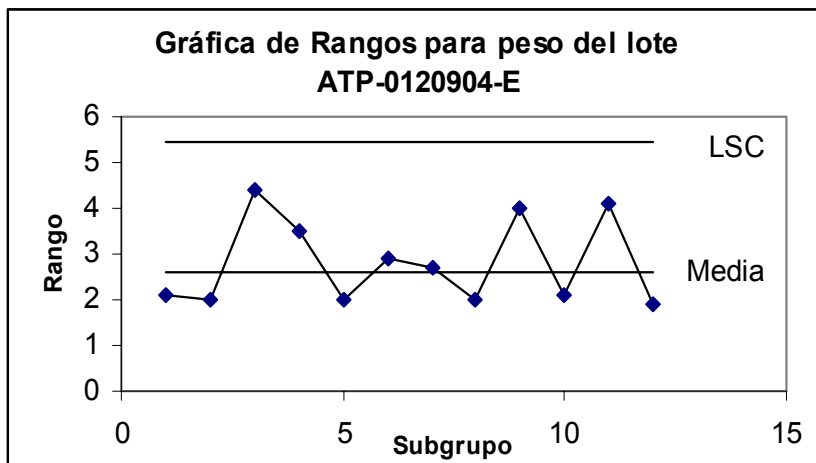
$$LSCR = 2.11 (2.58) = 5.44$$

$$LICR = 0 (2.58) = 0$$

Gráfica 9. Gráfica de Control de Medias para peso del lote ATP-0120904-E.



Gráfica 10. Gráfica de Control de Rangos para peso del lote ATP-0120904-E.



Las gráficas de control de medias y rangos para el parámetro de peso del lote ATP-0120904-E presentan que los datos están dentro de los límites de control y por lo tanto es un proceso normal.

En la tabla 20 se presentan los resultados obtenidos en dureza de las tabletas de Clorhidrato de Trihexifenidilo 5 mg del lote ATP- 0120904- E. Los resultados se agruparon en 6 subgrupos de 5 muestras cada uno, estos resultados están en Kg. / fuerza. Todos los resultados se encuentran dentro de los límites especificados.

Especificación: 2 – 9Kg/ fza

Tabla 20. Resultados de dureza de lote ATP – 0120904-E

Subgrupo	M1	M2	M3	M4	M5	Media	Rango
1	6.63	6.83	5.30	6.01	5.40	6.03	1.53
2	6.22	6.63	5.61	5.71	6.12	6.05	1.02
3	6.42	7.03	5.20	5.91	5.30	5.97	1.83
4	6.42	6.63	5.61	6.12	6.32	6.22	1.02
5	6.32	5.81	5.50	6.42	6.12	6.03	0.92
6	6.12	5.81	5.20	6.12	6.32	5.91	1.12

Para las gráficas de control, se requieren los valores de A_2 , D_3 Y D_4 que se obtienen de tablas estadísticas. Como el número de muestras en cada subgrupo es de 5 entonces tenemos:

$$A_2 = 0.58 \qquad D_3 = 0 \qquad D_4 = 2.11$$

$$\text{Media de medias} = 6.03$$

$$\text{Media de rangos} = 1.24$$

a) Determinación de límites de control para gráfica de medias de dureza.

$$\text{LSC}_x = \text{media de medias} + A_2 (\text{media de rangos})$$

$$\text{LIC}_x = \text{media de medias} - A_2 (\text{media de rangos})$$

$$\text{LSC}_x = 6.03 + 0.58 (1.24) = 6.75$$

$$\text{LIC}_x = 6.03 - 0.58 (1.24) = 5.31$$

b) Determinación de límites de control para gráfica de rangos de dureza.

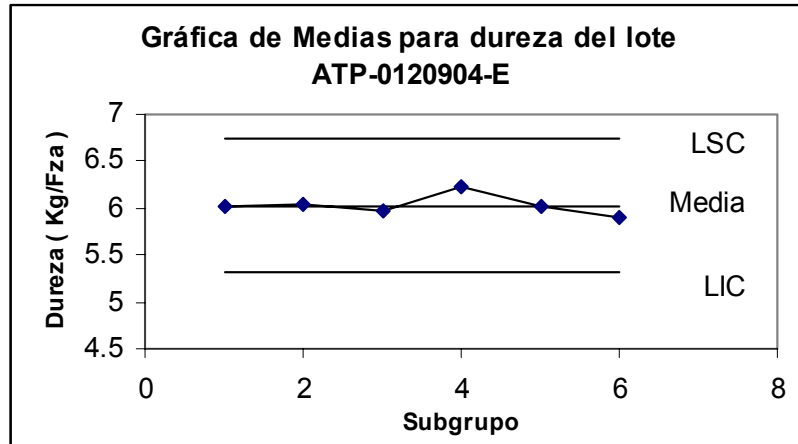
$$\text{LSC}_R = D_4 (\text{media de rangos})$$

$$\text{LIC}_R = D_3 (\text{media de rangos})$$

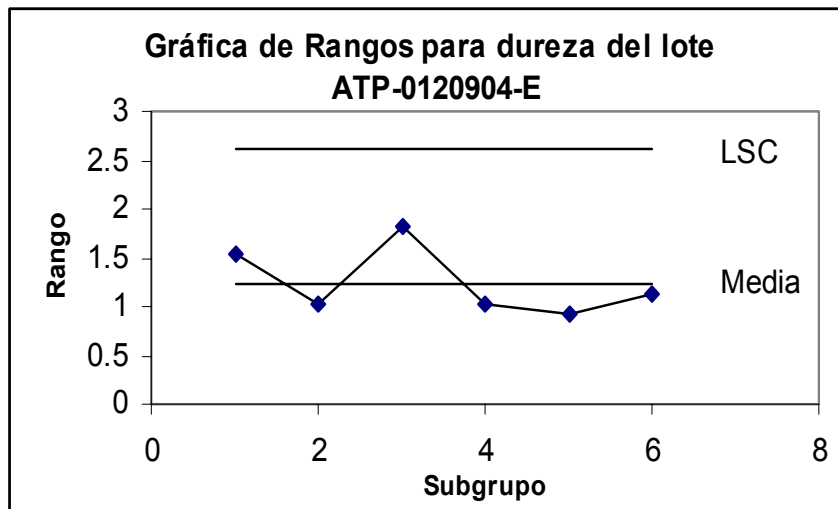
$$\text{LSC}_R = 2.11 (1.24) = 2.61$$

$$\text{LIC}_R = 0 (1.24) = 0$$

Gráfica 11. Gráfica de Control de Medias para dureza del lote ATP-0120904-E.



Gráfica 12. Gráfica de Control de Rangos para dureza del lote ATP-0120904-E.



Las gráficas de control de medias y rangos para el parámetro de dureza del lote ATP-0120904-E muestran todos los puntos dentro de los límites de control, lo que indica que el proceso es normal.

9.5.1.4. Resultados de Uniformidad de Contenido.

En la tabla 21 se muestran los resultados obtenidos en el análisis de uniformidad de contenido de las tabletas de Clorhidrato de Trihexifenidilo 5 mg, para realizar las gráficas de control se tomaron en cuenta los resultados de los tres lotes fabricados por compresión directa. M representa cada muestra ya que se realizó por quintuplicado el análisis de cada lote. Todos los resultados están dentro de los límites de especificación.

Especificación: 85 – 115%

Tabla 21. Uniformidad de Contenido.

Lote	M1	M2	M3	M4	M5	Media	Rango
ATP-0100904-E	104.4	103.4	101.4	103.2	108.6	104.20	7.2
ATP-0110904-E	103.2	101.8	101.4	103.4	101.8	102.32	2.0
ATP-0120904-E	103.4	102.6	103.4	101.0	101.2	102.32	2.4

Para las gráficas de control, se requieren los valores de A_2 , D_3 Y D_4 que se obtienen de tablas estadísticas. Como el número de muestras en cada subgrupo es de 5 entonces tenemos:

$$A_2 = 0.58 \quad D_3 = 0 \quad D_4 = 2.11$$

$$\text{Media de medias} = 102.94$$

$$\text{Media de rangos} = 3.86$$

- a) Determinación de límites de control para gráfica de medias de uniformidad de contenido.

$$LSCx = \text{media de medias} + A_2 (\text{media de rangos})$$

$$LICx = \text{media de medias} - A_2 (\text{media de rangos})$$

$$LSCx = 102.94 + 0.58 (3.86) = 105.17$$

$$LICx = 102.94 - 0.58 (3.86) = 100.70$$

- b) Determinación de límites de control para gráfica de rangos de uniformidad de contenido.

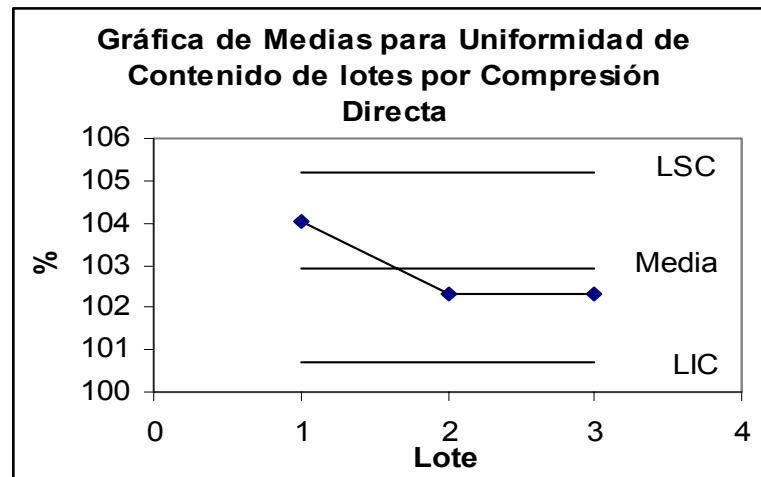
$$LSCR = D_4 (\text{media de rangos})$$

$$LICR = D_3 (\text{media de rangos})$$

$$LSCR = 2.11 (3.86) = 8.14$$

$$LICR = 0 (3.86) = 0$$

Gráfica13. Gráfica de Control de Medias para Uniformidad de Contenido de lotes fabricados por Compresión Directa.

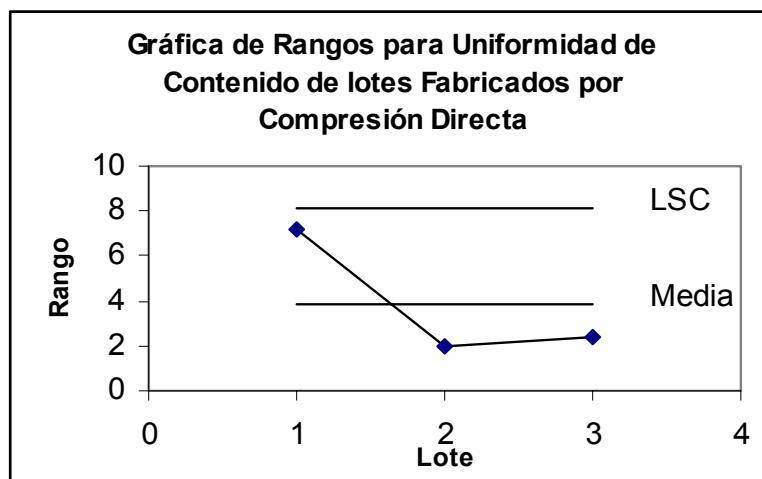


1= Lote ATP-0100904-E

2= Lote ATP-0110904-E

3= Lote ATP-0120904-E

Gráfica 14. Gráfica de Control de Rangos para Uniformidad de Contenido de Lotes Fabricados por Compresión Directa.



1= Lote ATP-0100904-E

2= Lote ATP-0110904-E

3= Lote ATP-0120904-E

Las gráficas de control de medias y rangos para la uniformidad de contenido de los lotes fabricados por compresión directa muestran que el proceso es normal ya que los resultados están dentro de los límites de control.

9.5.1.5. Resultados de Valoración.

En la tabla 22 se muestran los resultados obtenidos en el análisis de uniformidad de contenido de las tabletas de Clorhidrato de Trihexifenidilo 5 mg, para realizar las gráficas de control se tomaron en cuenta los resultados de los tres lotes fabricados por compresión directa. M representa cada muestra ya que se realizó por triplicado el análisis de cada lote. Todos los resultados se encuentran dentro de los límites de especificación.

Especificación: 93 – 107%

Tabla 22. Resultados de Valoración para tabletas por Compresión Directa

Lote	M1	M2	M3	Media	Rango
ATP-0100904-E	103.8	102.8	100.8	102.46	3.0
ATP-0110904-E	99.4	102.8	102.4	101.53	3.4
ATP-0120904-E	102.6	101.8	102.6	102.33	0.8

Para las gráficas de control, se requieren los valores de A_2 , D_3 Y D_4 que se obtienen de tablas estadísticas. Como el número de muestras en cada subgrupo es de 3 entonces tenemos:

$$A_2 = 1.02 \quad D_3 = 0 \quad D_4 = 2.47$$

$$\text{Media de medias} = 102.10$$

$$\text{Media de rangos} = 2.4$$

a) Determinación de límites de control para gráfica de medias de valoración.

$$LSC_x = \text{media de medias} + A_2 (\text{media de rangos})$$

$$LIC_x = \text{media de medias} - A_2 (\text{media de rangos})$$

$$LSC_x = 102.10 + 0.58 (2.4) = 104.54$$

$$LIC_x = 102.10 - 0.58 (2.4) = 99.65$$

b) Determinación de límites de control para gráfica de rangos de valoración.

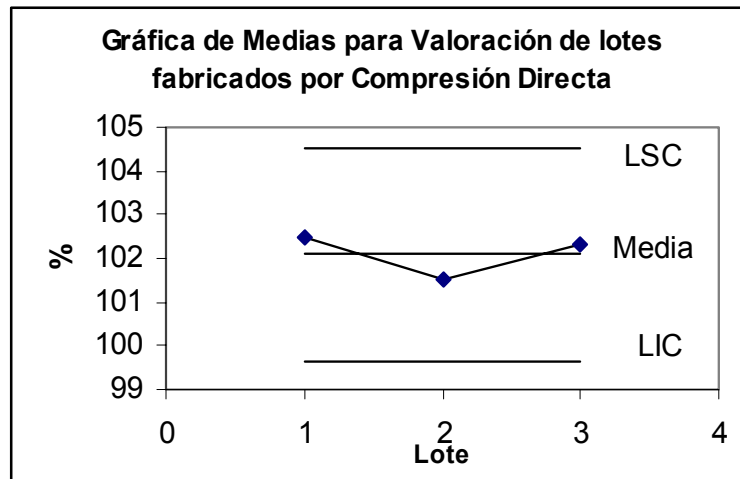
$$LSC_R = D_4 (\text{media de rangos})$$

$$LIC_R = D_3 (\text{media de rangos})$$

$$LSC_R = 2.11 (2.4) = 5.9$$

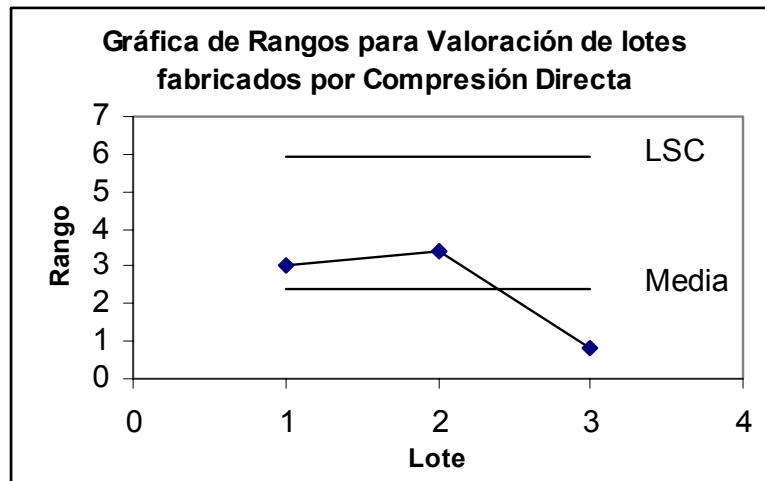
$$LIC_R = 0 (2.4) = 0$$

Gráfica 15. Gráfica de Control de Medias para Valoración de Lotes fabricados por Compresión Directa.



1= Lote ATP-0100904-E
2= Lote ATP-0110904-E
3= Lote ATP-0120904-E

Gráfica 16. Gráfica de Control de Rangos para Valoración de Lotes Fabricados por Compresión Directa.



1= Lote ATP-0100904-E
2= Lote ATP-0110904-E
3= Lote ATP-0120904-E

Las gráficas de control de medias y rangos para de la valoración de los lotes fabricados por compresión directa muestran que el proceso es normal.

9.5.2. Elaboración de Gráficas de Control de Vía Húmeda.

9.5.2.1. Resultados de lote 1100204

En la tabla 23 se muestran los datos obtenidos para el parámetro de peso de las tabletas de clorhidrato de trihexifenidilo 5 mg fabricadas por vía húmeda del lote 1100204. Los 60 resultados del peso individual de las tabletas se agruparon en 12 subgrupos, M representa el número de muestra para cada subgrupo, los datos están dados en mg. Todos los resultados se encuentran dentro de los límites de especificación.

Especificación: 118.75 – 131.25mg

Tabla 23. Resultados de peso de lote 1100204

subgrupo	M1	M2	M3	M4	M5	Media	Rango
1	126.3	126.4	132.4	128.1	124.2	127.48	8.2
2	125.0	128.5	127.1	129.1	122.1	126.36	7.0
3	124.0	128.7	123.3	122.6	121.1	123.94	7.6
4	124.6	122.5	128.6	128.2	121.8	125.14	6.8
5	127.7	123.0	123.6	127.3	125.7	125.46	4.7
6	125.3	125.1	129.4	124.4	130.1	126.86	5.7
7	126.5	122.0	123.6	127.9	121.4	124.28	6.5
8	125.9	122.7	128.1	124.8	124.7	125.24	5.4
9	125.0	129.9	131.0	116.1	119.2	124.24	14.9
10	122.4	126.2	127.7	124.8	129.5	126.12	7.1
11	122.2	127.7	130.4	123.8	124.0	125.62	8.2
12	126.8	129.8	124.2	121.4	123.9	125.22	8.4

Para las gráficas de control, se requieren los valores de A_2 , D_3 Y D_4 que se obtienen de tablas estadísticas. Como el número de muestras en cada subgrupo es de 5 entonces tenemos:

$$A_2 = 0.58$$

$$D_3 = 0$$

$$D_4 = 2.11$$

Media de medias = 125.49

Media de rangos = 7.54

a) Determinación de límites de control para gráfica de medias de peso.

$$LSCx = \text{media de medias} + A_2 (\text{media de rangos})$$

$$LICx = \text{media de medias} - A_2 (\text{media de rangos})$$

$$LSCx = 125.49 + 0.58 (7.54) = 129.86$$

$$LICx = 125.49 - 0.58 (7.54) = 121.11$$

b) Determinación de límites de control para gráfica de rangos de peso.

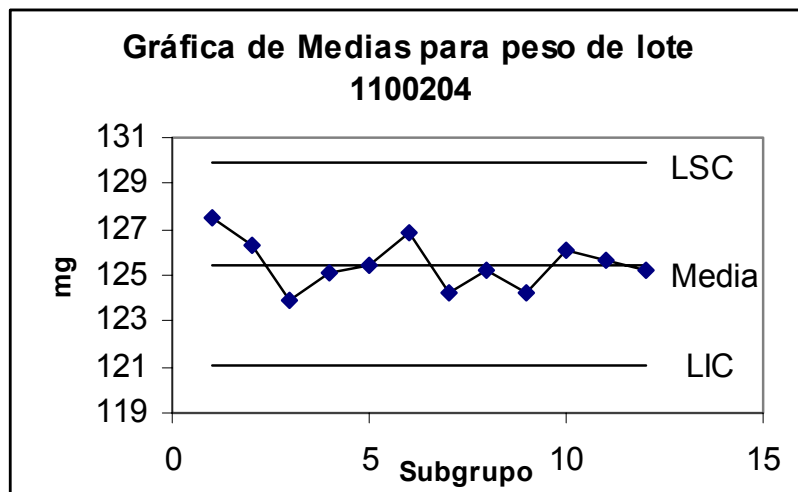
$$LSCR = D_4 (\text{media de rangos})$$

$$LICR = D_3 (\text{media de rangos})$$

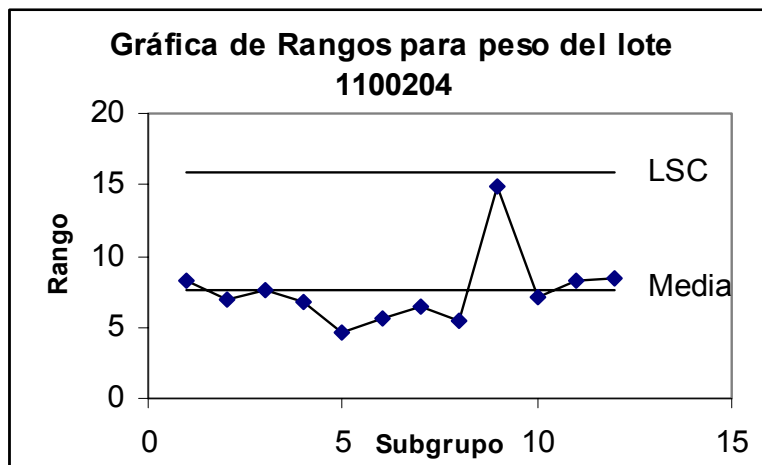
$$LSCR = 2.11 (7.54) = 15.9$$

$$LICR = 0 (7.54) = 0$$

Gráfica17. Gráfica de Control de Medias para peso del lote 1100204.



Gráfica 18. Gráfica de Control de Rangos para peso del lote 1100204.



Las gráficas de control de medias y rangos para el parámetro de peso del lote 1100204 muestran todos los puntos dentro de los límites de control establecidos, por lo que es un proceso normal.

En la tabla 24 se presentan los resultados obtenidos en dureza de las tabletas de Clorhidrato de Trihexifenidilo 5 mg del lote 1100204. Los resultados se agruparon en 6 subgrupos de 5 muestras cada uno, estos resultados están en Kg. / fuerza. Los resultados se encuentran dentro de los límites de especificación.

Especificación: 2 – 9Kg/ fza

Tabla 24. Resultados de dureza de lote 1100204

Subgrupo	M1	M2	M3	M4	M5	Media	Rango
1	3.77	3.67	2.85	2.65	2.85	3.15	1.12
2	3.36	3.67	3.26	3.06	3.36	3.34	0.61
3	3.57	3.57	2.96	3.47	3.67	3.44	0.71
4	3.57	3.06	3.47	3.26	3.26	3.32	0.51
5	3.67	3.47	2.96	3.57	3.67	3.46	0.71
6	3.67	3.16	3.87	3.77	2.96	3.48	0.91

Para las gráficas de control, se requieren los valores de A_2 , D_3 Y D_4 que se obtienen de tablas estadísticas. Como el número de muestras en cada subgrupo es de 5 entonces tenemos:

$$A_2 = 0.58 \quad D_3 = 0 \quad D_4 = 2.11$$

$$\text{Media de medias} = 3.37$$

$$\text{Media de rangos} = 0.76$$

a) Determinación de límites de control para gráfica de medias de dureza.

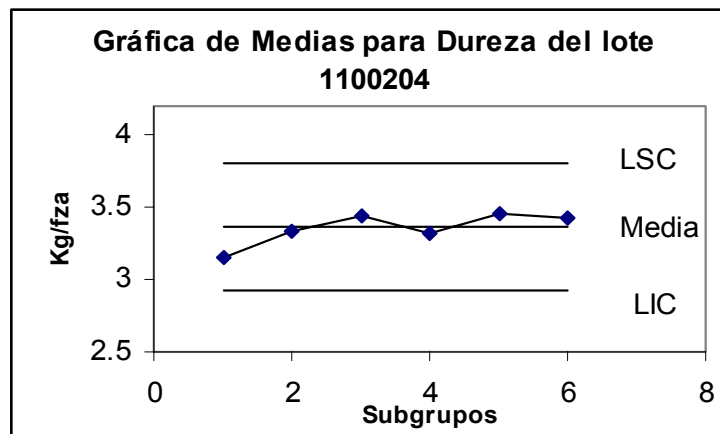
$$\text{LSCx} = \text{media de medias} + A_2 (\text{media de rangos})$$

$$\text{LICx} = \text{media de medias} - A_2 (\text{media de rangos})$$

$$\text{LSCx} = 3.37 + 0.58 (0.76) = 3.81$$

$$\text{LICx} = 3.37 - 0.58 (0.76) = 2.93$$

Gráfica 19. Gráfica de Control de Medias para Dureza del lote 1100204.



b) Determinación de límites de control para gráfica de rangos de dureza.

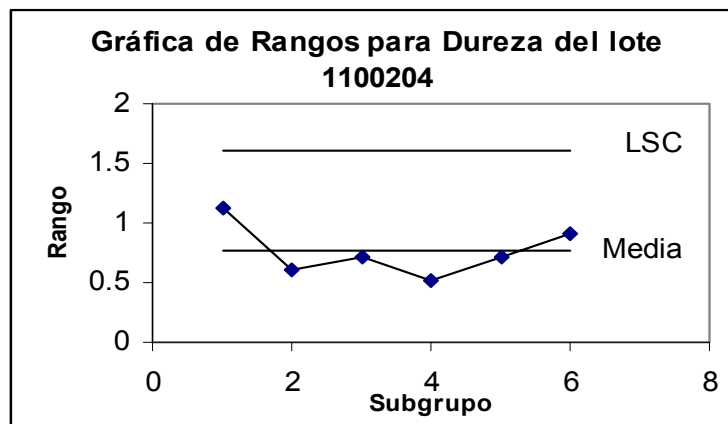
$$LSCR = D_4 (\text{media de rangos})$$

$$LICR = D_3 (\text{media de rangos})$$

$$LSCR = 2.11 (1.27) = 2.67$$

$$LICR = 0 (1.27) = 0$$

Gráfica 20. Gráfica de Control de Rangos para Dureza del lote 1100204.



Las gráficas de control de medias y rangos para el parámetro de dureza del lote 1100204 muestran que el proceso es normal ya que los resultados se encuentran dentro de los límites de control establecidos.

5.2.2. Resultados de lote 5060604

En la tabla 25 se muestran los datos obtenidos en el parámetro de peso de las tabletas de clorhidrato de trihexifenidilo 5 mg fabricadas por vía húmeda del lote 5060604. Los 60 resultados del peso individual de las tabletas se agruparon en 12 subgrupos, M representa el número de muestra para cada subgrupo, los datos están dados en mg. Los resultados obtenidos se encuentran dentro de los límites de especificación.

Especificación: 118.75 – 131.25mg

Tabla 25. Resultados de peso de lote 5060604

Subgrupo	M1	M2	M3	M4	M5	Media	Rango
1	121.5	121.2	124.1	122.0	118.9	121.54	5.2
2	122.3	121.2	124.0	123.2	121.7	122.48	2.8
3	120.3	121.2	123.1	122.0	121.0	121.52	2.8
4	121.0	121.1	122.3	122.6	120.8	121.56	1.8
5	120.5	120.5	121.8	121.9	120.8	121.10	1.4
6	120.9	118.9	125.5	120.6	119.6	121.10	6.6
7	120.4	119.4	122.2	120.1	121.6	120.74	2.8
8	120.0	120.4	124.0	120.6	121.0	121.20	4.0
9	119.7	124.2	124.0	119.3	118.5	121.14	5.7
10	119.3	123.1	123.4	120.6	118.8	121.04	4.6
11	121.9	124.3	122.0	120.9	120.6	121.94	3.7
12	119.7	124.2	123.3	119.4	121.5	121.62	4.8

Para las gráficas de control, se requieren los valores de A_2 , D_3 Y D_4 que se obtienen de tablas estadísticas. Como el número de muestras en cada subgrupo es de 5 entonces tenemos:

$$A_2 = 0.58 \quad D_3 = 0 \quad D_4 = 2.11$$

$$\text{Media de medias} = 121.41$$

$$\text{Media de rangos} = 3.85$$

a) Determinación de límites de control para gráfica de medias de peso.

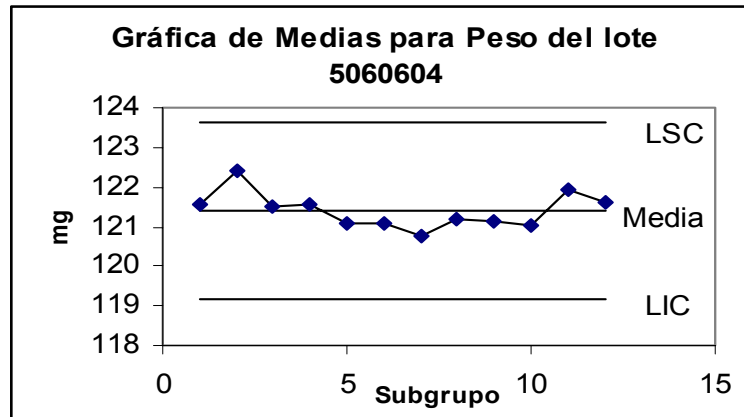
$$\text{LSCx} = \text{media de medias} + A_2 (\text{media de rangos})$$

$$\text{LICx} = \text{media de medias} - A_2 (\text{media de rangos})$$

$$\text{LSCx} = 121.41 + 0.58 (3.85) = 123.64$$

$$\text{LICx} = 121.41 - 0.58 (3.85) = 119.17$$

Gráfica 21. Gráfica de Control de Medias para Peso del lote 5060604.



b) Determinación de límites de control para gráfica de rangos de peso.

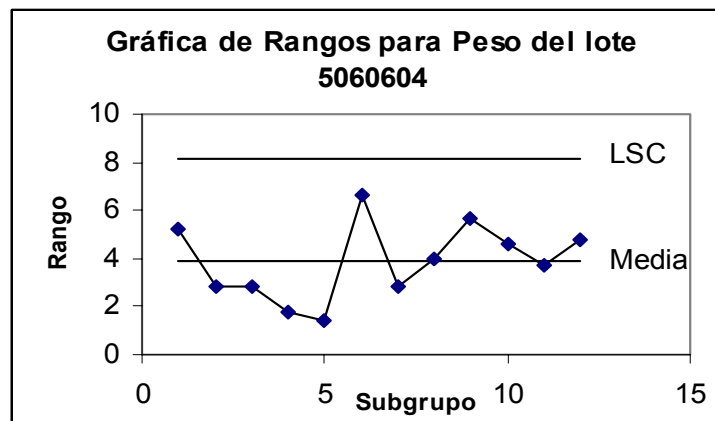
$$LSCR = D_4 (\text{media de rangos})$$

$$LICR = D_3 (\text{media de rangos})$$

$$LSCR = 2.11 (3.85) = 8.12$$

$$LICR = 0 (3.85) = 0$$

Gráfica 22. Gráfica de Control de Rangos para Peso del lote 5060604.



Las gráficas de control de medias y rangos para el parámetro de peso del lote 5060604 muestran que el proceso es normal ya que los puntos se encuentran dentro de los límites de control establecidos.

En la tabla 26 se representan los resultados obtenidos en dureza de las tabletas de Clorhidrato de Trihexifenidilo 5 mg del lote 5060604. Los resultados se agruparon en 6 subgrupos de 5 muestras cada uno, estos resultados están en Kg. / fuerza. Todos los resultados obtenidos se encuentran dentro de límites de especificación.

Especificación: 2 – 9Kg/ fza

Tabla 26. Resultados de dureza de lote 5060604

Subgrupo	M1	M2	M3	M4	M5	Media	Rango
1	2.55	2.45	3.16	3.06	3.36	2.91	0.91
2	2.75	2.96	3.26	3.26	3.36	3.11	0.61
3	2.85	2.34	3.16	3.26	3.36	2.99	1.02
4	2.34	2.65	3.16	3.57	3.47	3.03	1.23
5	3.26	5.61	3.06	3.67	3.26	3.77	2.55
6	2.96	3.06	3.47	3.47	3.67	3.32	0.71

Para las gráficas de control, se requieren los valores de A_2 , D_3 Y D_4 que se obtienen de tablas estadísticas. Como el número de muestras en cada subgrupo es de 5 entonces tenemos:

$$A_2 = 0.58 \quad D_3 = 0 \quad D_4 = 2.11$$

$$\text{Media de medias} = 3.19$$

$$\text{Media de rangos} = 1.17$$

a) Determinación de límites de control para gráfica de medias de dureza.

$$LSCx = \text{media de medias} + A_2 (\text{media de rangos})$$

$$LICx = \text{media de medias} - A_2 (\text{media de rangos})$$

$$LSCx = 3.19 + 0.58 (1.17) = 3.86$$

$$LICx = 3.19 - 0.58 (1.17) = 2.51$$

b) Determinación de límites de control para gráfica de rangos de dureza.

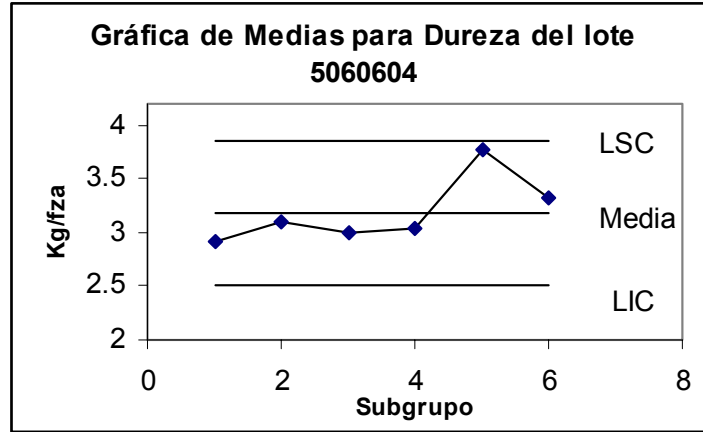
$$LSCR = D_4 (\text{media de rangos})$$

$$LICR = D_3 (\text{media de rangos})$$

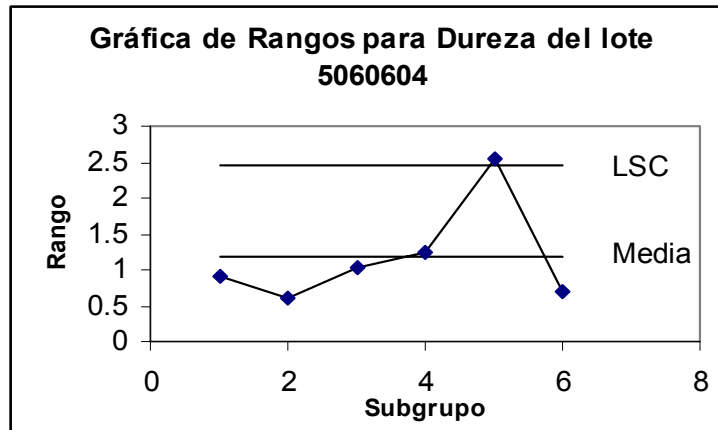
$$LSCR = 2.11 (1.17) = 2.46$$

$$LICR = 0 (1.17) = 0$$

Gráfica 23. Gráfica de Control de Medias para Dureza del lote 5060604.



Gráfica 24. Gráfica de Control de Rangos para Dureza del lote 5060604.



Las gráficas de control de medias y rangos para el parámetro de dureza del lote 5060604 muestran que el proceso es normal pues los puntos se encuentran dentro de los límites de control establecidos, aun cuando un punto de la gráfica de rango sale del límite superior, éste puede ser descartado, pero también indica que el proceso tiene que ser revisado para corregir las causas de esta desviación.

9.5.2.3. Resultados de lote 6120804

En la tabla 27 se muestran los datos obtenidos en la determinación de peso de las tabletas de clorhidrato de trihexifenidilo 5 mg fabricadas por vía húmeda del lote 6120804. Los 60 resultados del peso individual de las tabletas se agruparon en 12 subgrupos, M representa el número de muestra para cada subgrupo, los datos están dados en mg. Los resultados obtenidos se encuentran dentro de los límites de especificación.

Especificación: 118.75 – 131.25mg

Tabla 27. Resultados de peso de lote 6120804

Subgrupo	M1	M2	M3	M4	M5	Media	Rango
1	122.4	126.8	125.0	122.5	126.4	124.62	4.4
2	126.9	128.4	127.4	125.8	127.5	127.20	2.6
3	126.7	126.1	125.0	123.4	127.0	125.64	3.6
4	125.5	124.7	124.0	124.3	126.6	125.02	2.6
5	126.6	125.0	124.3	126.1	128.4	126.08	4.1
6	127.1	127.2	123.9	125.3	128.3	126.36	4.4
7	126.0	125.6	125.3	129.1	126.6	126.52	3.8
8	127.2	124.9	126.9	127.6	128.0	126.92	3.1
9	124.0	125.2	124.7	126.3	126.9	125.42	2.9
10	126.7	123.9	123.3	126.3	127.8	125.60	4.5
11	126.8	124.3	125.8	126.1	126.2	125.84	2.5
12	126.3	123.5	125.8	126.2	125.9	125.54	2.8

Para las gráficas de control, se requieren los valores de A_2 , D_3 Y D_4 que se obtienen de tablas estadísticas. Como el número de muestras en cada subgrupo es de 5 entonces tenemos:

$$A_2 = 0.58 \qquad D_3 = 0 \qquad D_4 = 2.11$$

$$\text{Media de medias} = 125.89$$

$$\text{Media de rangos} = 3.44$$

a) Determinación de límites de control para gráfica de medias de peso.

$$LSC_x = \text{media de medias} + A_2 (\text{media de rangos})$$

$$LIC_x = \text{media de medias} - A_2 (\text{media de rangos})$$

$$LSC_x = 125.89 + 0.58 (3.44) = 127.88$$

$$LIC_x = 125.89 - 0.58 (3.44) = 123.89$$

b) Determinación de límites de control para gráfica de rangos de peso.

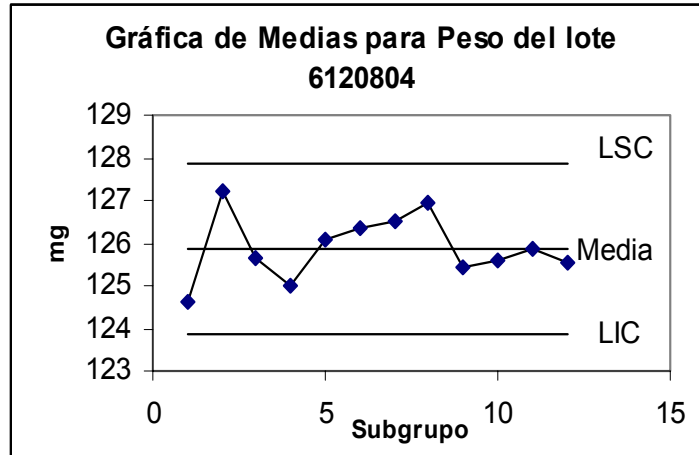
$$LSC_R = D_4 (\text{media de rangos})$$

$$LIC_R = D_3 (\text{media de rangos})$$

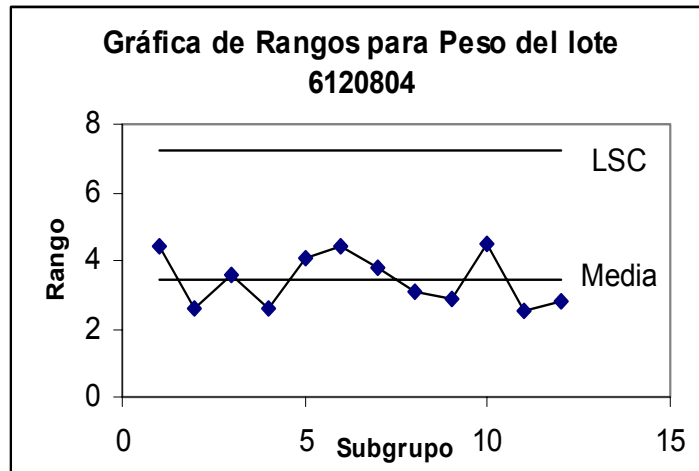
$$LSC_R = 2.11 (3.44) = 7.25$$

$$LIC_R = 0 (3.44) = 0$$

Gráfica 25. Gráfica de Control de Medias para Peso del lote 6120804.



Gráfica 26. Gráfica de Control de Rangos para Peso del lote 6120804.



Las gráficas de control de medias y rangos para el parámetro de peso del lote 6120804 muestran que el proceso es normal ya que los puntos se encuentran dentro de los límites de control establecidos.

En la tabla 28 se presentan los resultados obtenidos en dureza de las tabletas de Clorhidrato de Trihexifenidilo 5 mg del lote 6120804. Los resultados se agruparon en 6 subgrupos de 5 muestras cada uno, estos resultados están en Kg. / fuerza. Los datos obtenidos se encuentran dentro de los límites especificados.

Especificación: 2 – 9Kg/ fza

Tabla 28. Resultados de dureza de lote 6120804

Subgrupo	M1	M2	M3	M4	M5	Media	Rango
1	3.47	3.36	5.00	4.00	3.26	3.81	1.74
2	3.67	3.67	4.50	5.00	3.75	3.91	2.25
3	3.47	3.47	4.50	3.16	3.77	3.67	1.34
4	3.67	3.67	5.00	3.36	3.77	3.89	1.64
5	3.67	4.50	5.00	3.67	3.77	4.12	1.33
6	3.87	4.50	4.00	3.98	3.47	3.96	1.03

Para las gráficas de control, se requieren los valores de A_2 , D_3 Y D_4 que se obtienen de tablas estadísticas. Como el número de muestras en cada subgrupo es de 5 entonces tenemos:

$$A_2 = 0.58 \quad D_3 = 0 \quad D_4 = 2.11$$

$$\text{Media de medias} = 3.90$$

$$\text{Media de rangos} = 1.55$$

a) Determinación de límites de control para gráfica de medias de dureza.

$$LSCx = \text{media de medias} + A_2 (\text{media de rangos})$$

$$LICx = \text{media de medias} - A_2 (\text{media de rangos})$$

$$LSCx = 3.90 + 0.58 (1.55) = 4.79$$

$$LICx = 3.90 - 0.58 (1.55) = 3.00$$

b) Determinación de límites de control para gráfica de rangos de dureza.

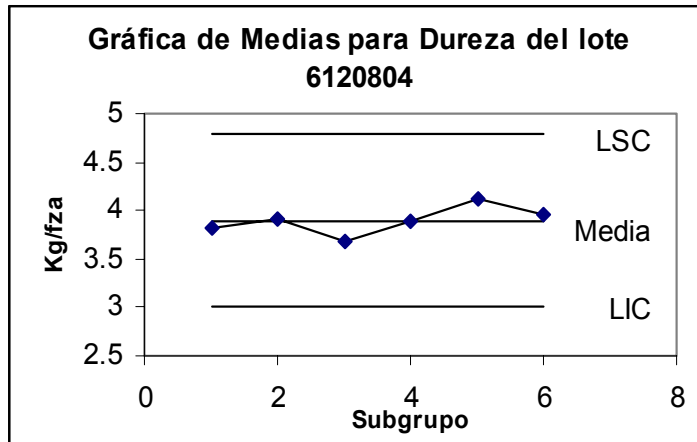
$$LSCR = D_4 (\text{media de rangos})$$

$$LICR = D_3 (\text{media de rangos})$$

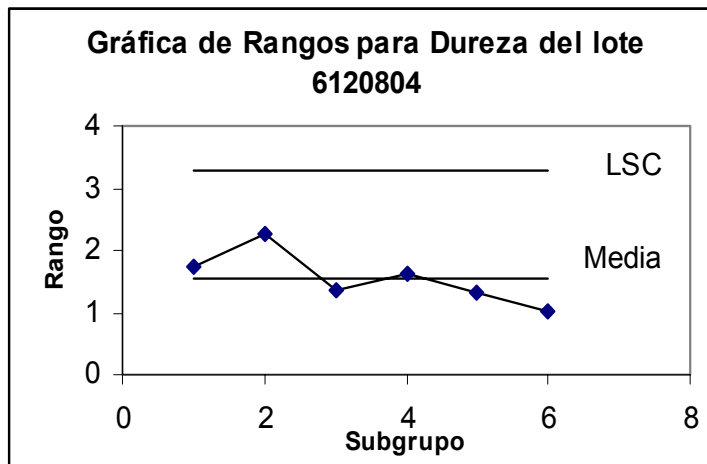
$$LSCR = 2.11 (1.55) = 3.27$$

$$LICR = 0 (1.55) = 0$$

Gráfica 27. Gráfica de Control de Medias para Dureza del lote 6120804.



Gráfica 28. Gráfica de Control de Rangos para Dureza del lote 6120804.



Las gráficas de control de medias y rangos para el parámetro de dureza del lote 6120804 muestran que el proceso es normal pues los puntos se encuentran dentro de los límites de control establecidos.

9.5.2.4. Resultados de Uniformidad de Contenido.

En la tabla 29 se muestran los resultados obtenidos en el análisis de uniformidad de contenido de las tabletas de Clorhidrato de Trihexifenidilo 5 mg, para realizar las gráficas de control se tomaron en cuenta los resultados de los tres lotes fabricados por vía húmeda. M representa cada muestra ya que se realizó por quintuplicado el análisis de cada lote. Los datos obtenidos se encuentran dentro de los límites especificados.

Especificación: 85 – 115%

Tabla 29. Uniformidad de Contenido.

Lote	M1 %	M2 %	M3 %	M4 %	M5 %	Media %	Rango
1100204	92.0	93.2	100.6	94.4	94.2	94.88	8.6
5060604	100.0	93.6	97.0	94.4	96.6	96.32	6.4
6120804	91.2	95.4	100.2	96.2	88.0	94.20	12.2

Para las gráficas de control, se requieren los valores de A_2 , D_3 Y D_4 que se obtienen de tablas estadísticas. Como el número de muestras en cada subgrupo es de 5 entonces tenemos:

$$A_2 = 0.58 \quad D_3 = 0 \quad D_4 = 2.11$$

$$\text{Media de medias} = 95.13$$

$$\text{Media de rangos} = 9.06$$

- a) Determinación de límites de control para gráfica de medias de uniformidad de contenido.

$$LSCx = \text{media de medias} + A_2 (\text{media de rangos})$$

$$LICx = \text{media de medias} - A_2 (\text{media de rangos})$$

$$LSCx = 95.13 + 0.58 (9.06) = 100.38$$

$$LICx = 95.13 - 0.58 (9.06) = 89.87$$

- b) Determinación de límites de control para gráfica de rangos de uniformidad de contenido.

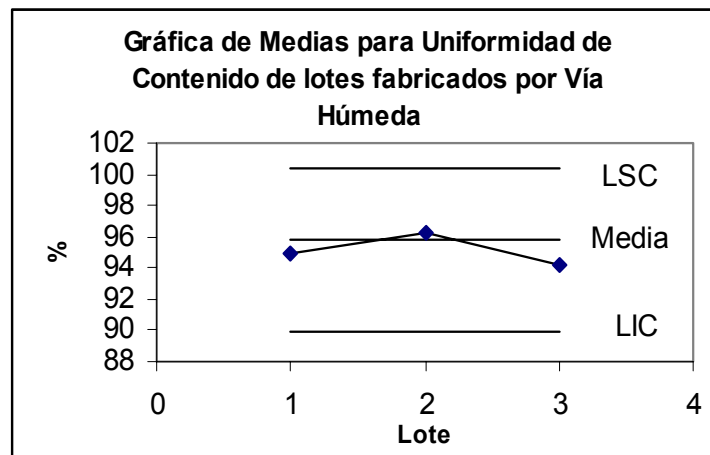
$$LSCR = D_4 (\text{media de rangos})$$

$$LICR = D_3 (\text{media de rangos})$$

$$LSCR = 2.11 (9.06) = 8.14$$

$$LICR = 0 (9.06) = 19.11$$

Gráfica 29. Gráfica de Control de Medias para Uniformidad de Contenido de lotes fabricados por Vía Húmeda.

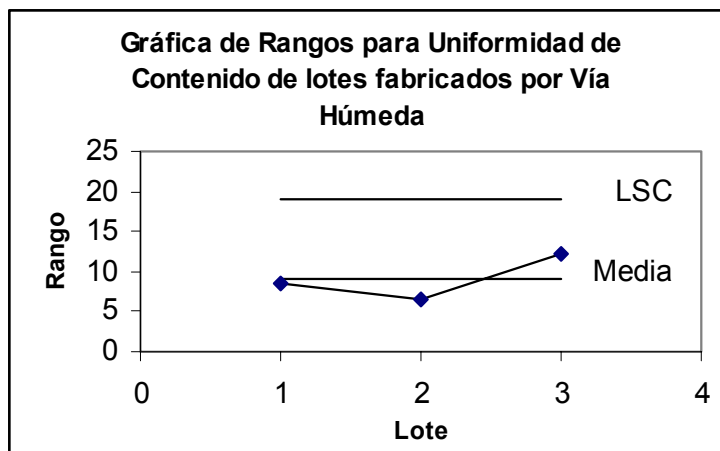


1= Lote 1100204

2= Lote 5060604

3= Lote 6120804

Gráfica 30. Gráfica de Control de Rangos para Uniformidad de Contenido de lotes fabricados por Vía Húmeda.



1= Lote 1100204
2= Lote 5060604
3= Lote 6120804

Las gráficas de control de medias y rangos para la uniformidad de contenido de los lotes fabricados por granulación vía húmeda muestran que el proceso es normal.

9.5.2.5. Resultados de Valoración.

En la tabla 30 se muestran los resultados obtenidos en el análisis de valoración de las tabletas de Clorhidrato de Trihexifenidilo 5 mg, para realizar las gráficas de control se tomaron en cuenta los resultados de los tres lotes fabricados por vía húmeda. M representa cada muestra ya que se realizó por triplicado el análisis de cada lote. Los resultados se encuentran dentro de los límites de especificación.

Especificación: 93 – 107%

Tabla 30. Resultados de Valoración para tabletas por vía húmeda.

Lote	M1 %	M2 %	M3 %	Media %	Rango
1100204	97.4	95.7	98.6	97.23	2.9
5060604	98.1	97.9	97.9	97.76	0.8
6120804	95.4	97.6	97.6	96.73	2.2

Para las gráficas de control, se requieren los valores de A_2 , D_3 Y D_4 que se obtienen de tablas estadísticas. Como el número de muestras en cada subgrupo es de 3 entonces tenemos:

$$A_2 = 1.02 \quad D_3 = 0 \quad D_4 = 2.47$$

$$\text{Media de medias} = 97.24$$

$$\text{Media de rangos} = 1.96$$

a) Determinación de límites de control para gráfica de medias de valoración.

$$LSC_x = \text{media de medias} + A_2 (\text{media de rangos})$$

$$LIC_x = \text{media de medias} - A_2 (\text{media de rangos})$$

$$LSC_x = 97.24 + 0.58 (1.96) = 99.23$$

$$LIC_x = 97.24 - 0.58 (1.96) = 95.24$$

b) Determinación de límites de control para gráfica de rangos de valoración.

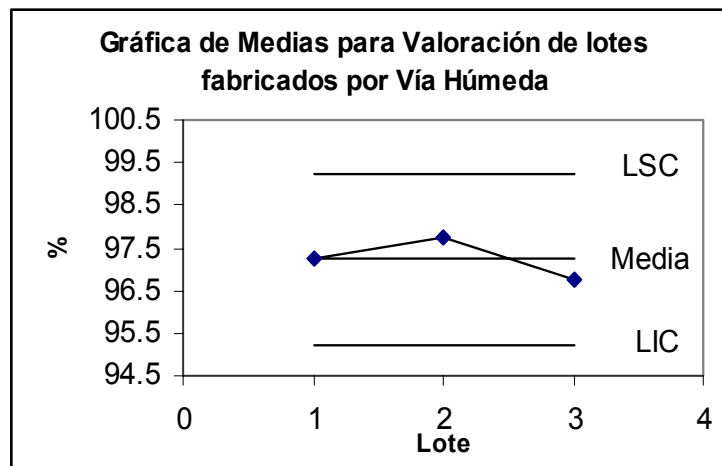
$$LSC_R = D_4 (\text{media de rangos})$$

$$LIC_R = D_3 (\text{media de rangos})$$

$$LSC_R = 2.11 (1.96) = 4.84$$

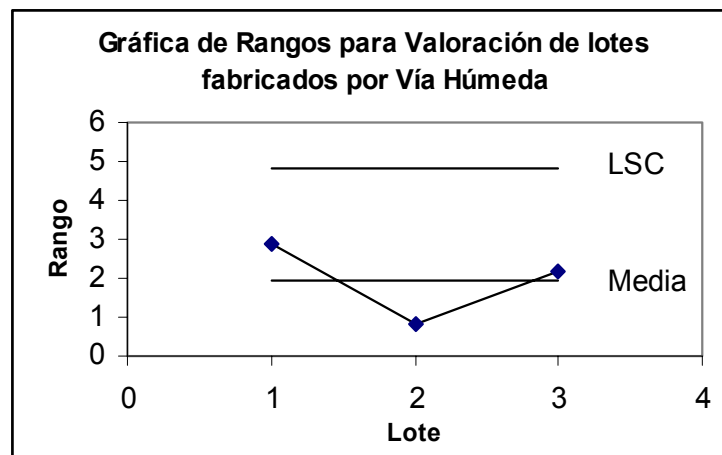
$$LIC_R = 0 (1.96) = 0$$

Gráfica 31. Gráfica de Control de Medias para Valoración de lotes fabricados por Vía Húmeda.



1= Lote 1100204
2= Lote 5060604
3= Lote 6120804

Gráfica 32. Gráfica de Control de Rangos para Valoración de Lotes fabricados por Vía Húmeda.



1= Lote 1100204
2= Lote 5060604
3= Lote 6120804

Las gráficas de control de medias y rangos para la valoración de tabletas de los lotes fabricados por granulación vía húmeda muestran que el proceso es normal.

Después de analizar las graficas de control de rangos y medias de ambos métodos de fabricación de tabletas, se puede decir que tanto la compresión directa como la vía húmeda tienen un comportamiento normal, pues en ambos casos los resultados están dentro de los límites de control.

A pesar de que las graficas de control nos indican a primera vista si un proceso se comporta de manera normal, es necesario utilizar otro tipo de herramienta que nos indique con más seguridad que tan variable es un proceso y con la cual podamos elegir entre uno u otro. Esta herramienta es el Cp, que a partir de un valor numérico nos indica que tan uniforme o que tan variable es un proceso y con lo cual podemos iniciar la modificación y el mejoramiento del mismo si es necesario. Además de determinar la variabilidad de un proceso es importante saber que tan cerca esta del valor medio requerido o hacia que limite esta cargado, para lo cual utilizamos el valor de Cpk.

9.5.3. Determinación de la capacidad del proceso para compresión directa.

9.5.3.1. Determinación de capacidad del proceso para lote ATP-0100904-E.

Para determinar la capacidad del proceso se emplearon los resultados obtenidos en peso, dureza, valoración y uniformidad de contenido; y utilizando las ecuaciones 1, 2, 3 y 4 mencionadas en el marco teórico. En la tabla 31 se muestran los resultados obtenidos para Cp, Cpl, Cpu y Cpk para el lote ATP-0100904- E.

Tabla 31. Capacidad de Proceso para lote ATP-0100904-E.

Variables	Cp	Cpl	Cpu	Cpk	Relación
Peso	1.56	1.60	1.53	1.53	Cp > Cpk
Dureza	2.37	3.06	1.69	1.69	Cp > Cpk
Valoración	1.52	2.06	0.99	0.99	Cp > Cpk
Uniformidad de Contenido	1.86	2.38	1.34	1.34	Cp > Cpk

En ésta tabla podemos observar que los valores de Cp y Cpk son mayores a 1.33 por lo tanto podemos decir que el proceso es confiable en su estabilidad y esta bajo control con el lote ATP-0100904-E, aun cuando el resultado de valoración está por debajo del 1.33. También se observa que los resultados de Cpk son menores a los de Cp lo que indica que el proceso esta descentrado de la media de las especificaciones.

9.5.3.2. Determinación de capacidad del proceso para lote ATP-0110904-E.

Para determinar la capacidad del proceso se emplearon los resultados obtenidos en peso, dureza, valoración y uniformidad de contenido; y utilizando las ecuaciones 1, 2, 3 y 4 mencionadas en el marco teórico. En la tabla 32 se muestran los resultados obtenidos para Cp, Cpl, Cpu y Cpk para el lote ATP-0110904- E.

Tabla 32. Capacidad de Proceso para lote ATP-0110904-E.

Variables	Cp	Cpl	Cpu	Cpk	Relación
Peso	1.86	2.13	1.58	1.58	Cp > Cpk
Dureza	2.05	2.51	1.59	1.59	Cp > Cpk
Valoración	1.25	1.53	0.98	0.98	Cp > Cpk
Uniformidad de Contenido	5.49	6.34	4.64	4.64	Cp > Cpk

En ésta tabla podemos observar que los valores de Cp y Cpk son mayores a 1.33 por lo tanto podemos decir que el proceso es confiable en su estabilidad y esta bajo control con el lote ATP-0110904-E, aun cuando el resultado de la valoración está por debajo del 1.33. También se observa que los resultados de Cpk son menores a los de Cp lo que indica que el proceso esta descentrado de la media de las especificaciones.

9.5.3.3. Determinación de capacidad del proceso para lote ATP-0120904-E.

Para determinar la capacidad del proceso se emplearon los resultados obtenidos en peso, dureza, valoración y uniformidad de contenido; y utilizando las ecuaciones 1, 2, 3 y 4 mencionadas en el marco teórico. En la tabla 33 se muestran los resultados obtenidos para Cp, Cpl, Cpu y Cpk para el lote ATP-0120904- E.

Tabla 33. Capacidad de Proceso para lote ATP-0120904-E.

Variables	Cp	Cpl	Cpu	Cpk	Relación
Peso	1.92	2.26	1.59	1.59	$C_p > C_{pk}$
Dureza	2.34	2.70	1.99	1.99	$C_p > C_{pk}$
Valoración	5.03	6.74	3.37	3.37	$C_p > C_{pk}$
Uniformidad de Contenido	4.31	4.97	3.64	3.64	$C_p > C_{pk}$

En ésta tabla podemos observar que los valores de Cp y Cpk son mayores a 1.33 por lo tanto podemos decir que el proceso es confiable en su estabilidad y esta bajo control con el lote ATP-0120904-E. También se observa que los resultados de Cpk son menores a los de Cp lo que indica que el proceso esta descentrado de la media de las especificaciones.

9.5.4. Determinación de la capacidad del proceso para vía húmeda.

9.5.4.1. Determinación de capacidad del proceso para lote 1100204.

Para determinar la capacidad del proceso se emplearon los resultados obtenidos en peso, dureza, valoración y uniformidad de contenido; y utilizando las ecuaciones 1, 2, 3 y 4 mencionadas en el marco teórico. En la tabla 34 se muestran los resultados obtenidos para Cp, Cpl, Cpu y Cpk para el lote 1100204.

Tabla 34. Capacidad de Proceso para lote 1100204.

Variables	Cp	Cpl	Cpu	Cpk	Relación
Peso	0.66	0.71	0.60	0.60	Cp > Cpk
Dureza	3.54	1.39	5.72	1.39	Cp > Cpk
Valoración	1.60	0.96	2.23	0.96	Cp > Cpk
Uniformidad de Contenido	1.50	0.98	2.01	0.98	Cp > Cpk

En ésta tabla podemos observar que los valores de Cpk son menores a 1.33 para el peso, la valoración y la uniformidad de contenido por lo tanto podemos decir que el proceso no es confiable en su estabilidad y no esta bajo control en el lote 1100204. También se observa que los resultados de Cpk son menores a los de Cp lo que indica que el proceso esta descentrado de la media de las especificaciones.

9.5.4.2. Determinación de capacidad del proceso para lote 5060604.

Para determinar la capacidad del proceso se emplearon los resultados obtenidos en peso, dureza, valoración y uniformidad de contenido; y utilizando las ecuaciones 1, 2, 3 y 4 mencionadas en el marco teórico. En la tabla 35 se muestran los resultados obtenidos para Cp, Cpl, Cpu y Cpk para el lote 5060604.

Tabla 35. Capacidad de Proceso para lote 5060604.

Variables	Cp	Cpl	Cpu	Cpk	Relación
Peso	1.27	0.54	2.01	0.54	Cp > Cpk
Dureza	1.99	0.67	3.30	0.67	Cp > Cpk
Valoración	5.60	3.81	7.40	3.81	Cp > Cpk
Uniformidad de Contenido	2.0	1.50	2.49	1.50	Cp > Cpk

En ésta tabla podemos observar que los valores de Cpk son menores a 1.33 para el peso y la dureza, por lo tanto no se asegura la estabilidad del proceso y no esta bajo control para el lote 5060604. También se observa que los resultados de Cpk son menores a los de Cp lo que indica que el proceso esta descentrado de la media de las especificaciones. Hay mucha variabilidad en los resultados.

9.5.4.3. Determinación de capacidad del proceso para lote 6120804.

Para determinar la capacidad del proceso se emplearon los resultados obtenidos en peso, dureza, valoración y uniformidad de contenido; y utilizando las ecuaciones 1, 2, 3 y 4 mencionadas en el marco teórico. En la tabla 36 se muestran los resultados obtenidos para Cp, Cpl, Cpu y Cpk para el lote 6120804.

Tabla 36. Capacidad de Proceso para lote 6120804.

Variables	Cp	Cpl	Cpu	Cpk	Relación
Peso	1.39	1.59	1.19	1.19	$Cp > Cpk$
Dureza	1.96	1.06	2.85	1.06	$Cp > Cpk$
Valoración	1.99	1.06	2.92	1.06	$Cp > Cpk$
Uniformidad de Contenido	1.06	0.65	1.47	0.65	$Cp > Cpk$

En ésta tabla podemos observar que los valores de Cpk son menores a 1.33 para el peso, la dureza, la valoración y la uniformidad de contenido, por lo tanto el proceso no es confiable en su estabilidad y no esta bajo control para el lote 6120804. También se observa que los resultados de Cpk son menores a los de Cp lo que indica que el proceso esta descentrado de la media de las especificaciones.

9.5.5. Comparación de la Capacidad del proceso entre ambos métodos de Fabricación.

En la tabla 37 se muestran los valores de Cpk obtenidos en las variables determinadas para cada lote fabricado tanto en vía húmeda como en compresión directa para comparar los resultados y ver que método es mejor para la fabricación de tabletas de Clorhidrato de Trihexifenidilo 5 mg.

Tabla 37. Comparación de índices de capacidad de proceso.

LOTE	ATP-0100904-E	ATP-0110904-E	ATP-0120904-E	1100204	5060604	6120804
Variable	Cpk	Cpk	Cpk	Cpk	Cpk	Cpk
Peso	1.53	1.58	1.59	0.60	0.54	1.19
Dureza	1.69	1.59	1.99	1.39	0.67	1.06
Valoración	0.99	0.98	3.37	0.96	3.81	1.06
Uniformidad de Contenido	1.34	4.64	3.64	0.98	1.50	0.65

Comparando los resultados de Cpk de los dos métodos de fabricación; la compresión directa muestra para el peso, la dureza y la uniformidad de contenido valores mayores a 1.33 lo que demuestra que el proceso es estable y está bajo control estadístico aun cuando la valoración de dos lotes esté por debajo de 1.33.

Mientras que para el proceso de vía húmeda, el lote 1100204 sólo presenta un Cpk mayor a 1.33 en la dureza y el lote 5060604 en la valoración y uniformidad de contenido. Todos los demás resultados de la vía húmeda son menores a 1.33 lo que indica que no es un proceso bajo control estadístico ni confiable.

Podemos decir que el método de fabricación por compresión directa es un proceso confiable, bajo control estadístico y el medicamento cumple con sus especificaciones. De esta manera la fabricación de tabletas de Clorhidrato de Trihexifenidilo 5mg puede llevarse a cabo por compresión directa, ya que el método cumple con las especificaciones y es un proceso estable. Asimismo también se cumple con el objetivo de reducir tiempo de fabricación, se reducen el número de operaciones unitarias y personal.

El hecho de que los valores de Cpk para el método de fabricación por vía húmeda sean menores a 1.33, no significa que el producto elaborado no cumpla con las especificaciones establecidas o que no tenga la calidad requerida, los valores menores a 1.33 nos indican que el proceso se comporta de forma variable y que puede en un momento dado salirse de control. Este índice de capacidad es una herramienta para actuar anticipadamente, analizar y corregir las causas de estas desviaciones.

11. CONCLUSIONES.

- El índice de capacidad de proceso (Cpk) muestra que el método de fabricación por compresión directa para las tabletas de Clorhidrato de Trihexifenidilo 5mg es un proceso bajo control estadístico, estable y confiable pues tiene valores mayores a 1.33 mostrando que hay menor variación en el proceso.
- El Cpk demuestra que el método de compresión directa es mejor y más estable que el proceso de fabricación por vía húmeda, ya que se mejora la calidad del producto y es un proceso más fácil de controlar.
- Se cumple con el propósito de reducir el número de operaciones unitarias, tiempo y personal requerido para fabricar las tabletas de Clorhidrato de Trihexifenidilo 5mg sin afectar su eficacia y calidad.

12. BIBLIOGRAFIA.

1. Banker, G.: Drugs and the Pharmaceutical Sciences Modern Pharmaceutics. 2a ed. vol. 40. Marcel Dekker, New York, pp 355-384 (1990).
2. Borrero, J.M., Jimenez,C.M.R. y Fauli,C. : Estudio comparativo de cinco excipientes para compresión directa: pruebas reológicas. II Fármaco. 43 (3), pp 101-109 (1989).
3. Botha,S.; Lotter, A. Compatibility Study Between the coprofen and Tablets excipients using differential scanning calorimetry. Drug Dev Ind Pharm. 15: 4145-4261 (1990).
4. Cariño, R. Indices de Calidad en el Desarrollo de Software de tiempo real. Boletín IIE, Vol. 22, num. 5, septiembre/octubre, pp 165-167 (1998).
5. Cocheiro, A., Villa-Jato,J.L., Torres, D. : Problematique des Excipients pour Compresión Directe. S.T.P. Pharma, 3 (11), pp 886-894 (1987).
6. Connors, K.A.: Cursos de Análisis Farmacéutico. De Reverte SA (1981).
7. Deodatt, A.; Wadke, A.; Serajuddin, T.; Jacobs, H. Preformulation Testing. En: Lieberman, H.; Lachman, L.; Schwartz, J. Pharmaceutical Dosage Forms Tablets. Vol. 1, New York. Marcel Dekker. Inc. Pp 12-28 (1989).
8. Enezian, G.M.: La compresión Directe des Comprimes, A L'aide de la cellulose microcristaline. Prod. Prob. Pharm. 23 (4), Avril 1968.
9. Flores, R.M.: Desarrollo de una fórmula por compresión directa para tabletas de extracto titulado de centella asiática (ETCA). Tesis de Licenciatura. FES- Zaragoza, UNAM, México, D.F., pp1-17 (1997).
10. Garr, J.S.M. y Rubistein,M.H. : Propiedades de compactación de un excipiente de Lactosa-celulosa en compresión directa. Tec. Farmacéutica, 3(1), pp 2-7 (1991).
11. Gennaro, A.R.: Remington: The Science and Practice of Pharmacy. 19 ed. Marck Publishing Company, Pennsylvania USA, pp 1615-1649 (1995).
12. González, Z.L.: Desarrollo de una formulación de tabletas de clorhidrato de difenilhidramina. Tesis de Licenciatura, FES- Zaragoza, UNAM, México, DF., pp 1-12 (2002).

13. Gordo, R.L., Rodríguez, P.N.: Desarrollo de una formulación para tabletas de melatonina por compresión directa. Tesis de Licenciatura, FES-Zaragoza, UNAM, México, D.F., pp1-10 (1997).
14. Gonsel, W.; Duser, R. Compression- Coated and Layer Tablets. En: Lieberman,H. Lachman. L.; Schwartz,J. Pharmaceutial Dosage Forms. 2nd ed.New York: Marcel Dekker, Inc. pp 247-258 (1989).
15. Kenett,R.S. and Zacks, S. Estadística Industrial Moderna. Diseño y Control de la Calidad y la Confiabilidad. Internacional Thomson Editores. 1^a ed. Pp 322-358 (2000).
16. Lieberman,H., Lachman, L. :The Theory and Practice of Industrial Pharmacy. 3a ed. Lea and Febiger, Philadelphia, pp 66-302 (1986).
17. Lieberman,H., Lachman, L. : Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets. 2a ed. vol. 1. Marcel Dekker, New York, pp 75-245 (1990).
18. Lieberman,H., Lachman, L. : Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets. vol. 2. Marcel Dekker, New York, pp 147-173 (1981).
19. Malan,C. ; Viller,M. Evaluation of Compatibility of Tablets Excipients with albendazole and Closant using DSC and HPLC. Drug Dev Ind Pharm. 23: 533-537 (1997).
20. Mendes, R.W. and Roy, S.B.: Tableting Excipients: Part II. Pharmaceutical Technology, pp 6-66 (1978).
21. Montgomery,D.C. : Control estadístico de la Calidad. Arizona Sate University, 3^a ed. Limusa Wiley, SA de CV, México, D.F., pp 350-397 (2004).
22. Muñiz, G.A.: Preformulación de formas farmacéuticas sólidas. Memorias de conferencia. Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos México A.C., pp1-43 (1993).
23. Poole, J.: Preformulation. Mc Neil Consumer Products. FMC Corporation, pp 1-12 (1982).
24. Radebaugh,G.; Ravin,L. Preformulación. En: Gennaro,R. Remington Farmacia. Argentina. Editorial Panamericana. Pp 2219-2242 (1999).
25. Rawlings, E.A.: Bentley's Texbook of Pharmaceutics. 8a ed. Baillere Tindall, London, pp 305-309 (1977).
26. Rundic,E.; Kottlike,M. Tablet Dosage Forms. En: Banker,G.; Rhodes,C. Modern Pharmaceutics,3a ed. New York: Marcel Dekker, Inc. pp342-358 (1996).

27. Rudnic, E.; Schwartz, J. Formas Farmaceuticas Orales Solidas. En: Remington, G.R. Farmacia. Tomo 2. ed 19. Editorial Médica Panamericana. España pp 2470-2477 (1999).
 28. Swarbrick, J.: Encyclopedia of Pharmaceutical Technology. vol 4. Marcel Dekker, New York, pp 85-106 (1991).
 29. Secretaría de Salud. Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-1993.
 30. Diccionario de Especialidades Farmacéuticas PLM, 47^a Eed. Ediciones PLM SA de CV. México. Pp 1461-1462 (2000).
 31. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 5^a ed. México. Pp 939 (1988).
 32. <http://www.alemana.cl/edu/edu0020209.html>
 33. <http://www.ccmeasalud.com/articulos/articulos129.asp>
 34. <http://www.hipocrates.com/vadame/sacapros.phtml>
 35. <http://www.monografias.com/trabajos12/concalgra/concalgra.shtml>
- Gráficos de Control de Shewart.