

24/31



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

ESCUELA NACIONAL DE ESTUDIOS PROFESIONALES

" Z A R A G O Z A "

Validación de los instrumentos  
(durómetro, fragilizador y desintegrador)  
usados en el Sistema de  
Control de Calidad para  
inspección en el proceso  
de tableteado.

T E S I S  
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

P R E S E N T A :

MIGUEL ANGEL OLMOS ESTEBANJUAN

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional  
Autónoma de México

UNAM



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

## I N D I C E

Introducción .....	Pág. 1
I. Fundamentación de la Elección del Tema .....	Pág. 4
II. Area Especifica del Tema .....	Pág. 17
III. Planteamiento del Problema .....	Pág. 18
IV. Objetivo General .....	Pág. 20
A. Objetivos Especificos .....	Pág. 20
V. Hipótesis .....	Pág. 21
VI. Diseño Experimental .....	Pág. 22
VII. Material y Métodos .....	Pág. 24
A. Material .....	Pág. 24
B. Equipo de Control de Calidad .....	Pág. 24
C. Equipo de Producción .....	Pág. 24
D. Producción de Tabletas .....	Pág. 25
E. Prueba de Dureza .....	Pág. 30
1. Calibración .....	Pág. 30
2. Procedimiento .....	Pág. 31
F. Prueba de Fragilidad .....	Pág. 31
1. Calibración .....	Pág. 31
2. Procedimiento .....	Pág. 32
G. Prueba de Desintegración .....	Pág. 33
1. Calibración .....	Pág. 33
2. Procedimiento .....	Pág. 34
VIII. Resultados .....	Pág. 35
A. Prueba de Dureza .....	Pág. 35
B. Prueba de Fragilidad .....	Pág. 43
C. Prueba de Desintegración .....	Pág. 54
IX. Análisis y Discusión de Resultados .....	Pág. 64
X. Conclusiones .....	Pág. 67
A. Sugerencias .....	Pág. 68
XI. Referencias .....	Pág. 70
Apendice A .....	Pág. 72
Apendice B .....	Pág. 74

## INTRODUCCION

La finalidad del presente trabajo es el de verificar la funcionalidad del equipo utilizado en el sistema de control de calidad, para inspección en el proceso de tableteo (fragilizador, durómetro y desintegrador), en Productos Farmacéuticos, S.A. de C.V. (Chinoñ); para asegurar que las pruebas realizadas a las tabletas con dichos instrumentos, son confiables y cumplen con las especificaciones establecidas por el laboratorio.

Existe un programa de actualización, realizado hoy en día por la mayoría de los laboratorios farmacéuticos, donde se someten a una serie de estudios; documentos, técnicas, métodos, áreas, procesos y equipos para probar su efectividad y justificar así, que bajo las condiciones existentes en esos establecimientos, se obtienen productos de calidad.

Se han llevado a cabo estudios de validación desde hace varios años a métodos analíticos, procesos de fabricación y a los productos obtenidos. Sin embargo esto no ha sido realizado al equipo que se utiliza, tanto en producción como en control de calidad. Se sabe que varios laboratorios farmacéuticos ya han iniciado este tipo de estudios, por lo que hasta ahora no se conocen trabajos reportados sobre este tema.

Realmente se cuenta con muy poca información sobre este tipo de estudios, los conocimientos existentes sobre temas relacionados con este trabajo, se han recopilado de memorias de cursos impartidos y de artículos -

publicados en revistas farmacéuticas, de tal manera que para el desarrollo de este tema se aplicó solo la información que se consideró útil y adecuada a las condiciones propias del laboratorio y del equipo, puesto que para llevar a cabo un estudio más detallado y completo se requería de tabletas estándares, es decir tabletas cuyas características fueran conocidas y se hubieran producido bajo las mismas condiciones de proceso que las -- empleadas en las pruebas, pero no fue posible conseguir las por su difícil adquisición y costo elevado.

Las tabletas que utilizaron para realizar la validación del equipo, fueron aquellas obtenidas por la vía húmeda y que representan el mayor -- porcentaje de producción en ese laboratorio, las cuales son muy costosas, de fármaco restringido por ser un analgésico opióide, por otra parte la -- brevedad de duración del proyecto, hizo que no fuera posible efectuar el estudio allí con todos los tipos de tabletas fabricadas por ese laboratorio.

Este trabajo es el primero de una serie de estudios de este tipo que se llevarán a cabo en este laboratorio. Cabe mencionar que además de evaluar la funcionalidad de los instrumentos, se obtuvieron tabletas de -- características conocidas que servirán para comprobar que el equipo sigue -- funcionando de igual manera que cuando se llevó a efecto la realización -- de éstos, y dentro de los límites establecidos por dichas tabletas.

La validación del equipo mencionado, comprende la obtención de datos, mediante la aplicación correcta de las técnicas de manejo de los instrumentos y posterior tratamiento estadístico, que incluye: estadística des-

criptiva, prueba de Dunhe, Diferencia Significativa Mínima (DSM), y prueba de Chicuadrada, la cual evalúa la repetibilidad.

## I. FUNDAMENTACION DE LA ELECCION DEL TEMA

La aproximación sistematizada dirigida a la identificación, determinación, documentación y reevaluación de una serie de pasos críticos en un proceso que componen la validación, requiere de elementos importantes que toma de base un programa de validación prospectiva.

La validación prospectiva es un procedimiento que demuestra un proceso operado bajo condiciones estándares definidas para producir consistentemente un producto o determinaciones que estén dentro de las especificaciones establecidas para el mismo.

Existen importantes razones para validar ya sean proceso de producción o equipos; primero, los fabricantes lo requieren para conformar las regulaciones de las Buenas Prácticas de Manufactura (GMPs), la obtención de una buena orden comercial que evite la posibilidad al fabricante de rechazar o retirar el producto, la validación ayuda a asegurar la precisión (repetibilidad), y calidad (1)(2)(3)(4)(5).

La validación de instrumentos puede definirse como la evaluación de éstos, bajo condiciones estándares definidas para conocer las variables que afectan y que deben controlarse para que permita el instrumento efectuar en forma repetible la función para la cual fue diseñado.

Un programa de aseguramiento de la calidad para determinaciones fijas, en un producto, reduce los errores cuando se establecen límites tolerables para proveer una medida que asegure que las determinaciones generales tengan alta probabilidad de ser una calidad aceptable, por lo que debe realizarse una validación. Aquí se involucran dos conceptos: el control de calidad, que es el mecanismo establecido para controlar los errores, - en tanto el aseguramiento de la calidad es el mecanismo para verificar -- que el sistema es operado dentro de los límites aceptables (6).

Así el sistema de control de calidad verifica y comprueba mediante - la inspección, que se cumplan las Buenas Prácticas de Manufactura y por - consiguiente se obtiene un producto de calidad (7)(8).

Las condiciones estándares, son aquellas en que el equipo, método, - formulación, todas las variables y parámetros involucrados para obtener - un producto de calidad y que cumpla con las especificaciones, son las mismas para los lotes evaluados.

#### A. Generalidades.

En la inspección de tabletas se analizan todas las características - físicas como: fragilidad, dureza, desintegración, peso, espesor y diámetro. Estas deben determinarse de manera confiable puesto que conforman la calidad del producto, de aquí la importancia de realizar la validación de los instrumentos que sirven para medir éstas y asegurar que las determinaciones llevadas a cabo son verdaderas y eficaces.



Las propiedades físicas de las tabletas se ven influenciadas por la compresión y tienen estrecha relación entre sí. La velocidad de compresión influye directamente sobre la fuerza de compresión la cual a su vez afecta tanto a la dureza como a la fragilidad y tiempo de desintegración.

La fuerza de compresión alta hace que la dureza aumente haciendo que las tabletas se desintegren en mayor tiempo, al aumentar la dureza se incrementa la fragilidad porque las tabletas se tornan más quebradizas y -- pueden romperse con mayor facilidad.

En la vía húmeda disminuye la fragilidad con respecto a la vía seca cuando se tienen las condiciones controladas o estándares (9)(10)(11)(12)(13).

Las pruebas que ayudaron a la verificación de la funcionalidad de -- los instrumentos son la dureza, esta propiedad en las tabletas se define como el peso que puedan soportar cuando son sometidas a la presión mediante un instrumento llamado durómetro.

El durómetro en estudio consta de un sistema eléctrico, el cual hace deslizar una pesa sobre la aguja que fija la tableta contra un dado adecuado y se detiene al romperse ésta, indicando la lectura la aguja de la escala con rango de 0 a 12 Kg. Las figuras 1 y 2 describen el diagrama eléctrico y la estructura externa del aparato respectivamente.

El grado de dureza depende de la función que van a desempeñar las tabletas, existen comprimidos muy duros que son hechos para disolverse lentamente (ejm: tabletas sublinguales), otras más blandas elaboradas para disolverse rápidamente.

La mayoría de las tabletas se fabrican con dureza apropiada para que resistan a la ruptura durante las etapas de acondicionamiento, transportación y el manejo normal, pero que permite apropiadamente desintegrarse y disolverse después de su administración o bien que puedan romperse con -- los dedos cuando se requiera ingerir solo una parte de la forma farmacéutica.

La dureza se mide en Kg, libras u otra medida arbitraria. En la industria se requiere de una fuerza mínima de 4 Kg para considerar una tableta de dureza satisfactoria, esta propiedad se determina durante la producción para efectuar un ajuste en la fuerza de compresión si fuera necesario. Se ha observado que mezclas de materiales comprimidos tienen valores de dureza intermedios entre aquellos de las tabletas compuestas de -- los valores individuales (14)(15).

La fragilidad (tendencia al desmenuzamiento), es otra forma de determinar la dureza, en esta prueba las tabletas se someten a golpes y rozamientos y por medio de las diferencias de peso, realizado antes y después de la prueba se deduce el porcentaje de fragilidad que tienen los comprimidos. Esto se hace para revisar los encuentros durante varios pasos de manejo, empaclado y transporte de las tabletas. El instrumento que se utiliza para determinar esta propiedad se denomina fragilizador que consiste en -

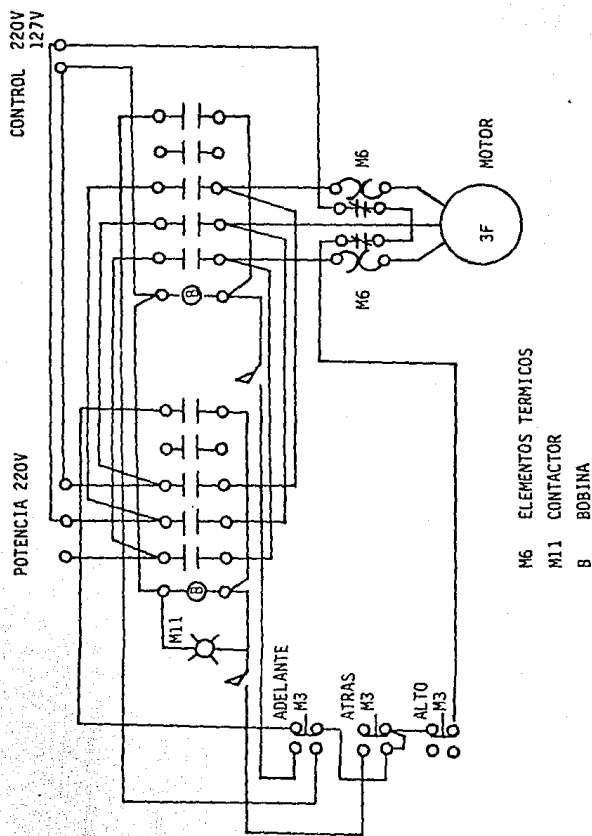


Fig. 1. Diagrama eléctrico del Durómetro ERWEKA MOD. TBT Nr.: 547.

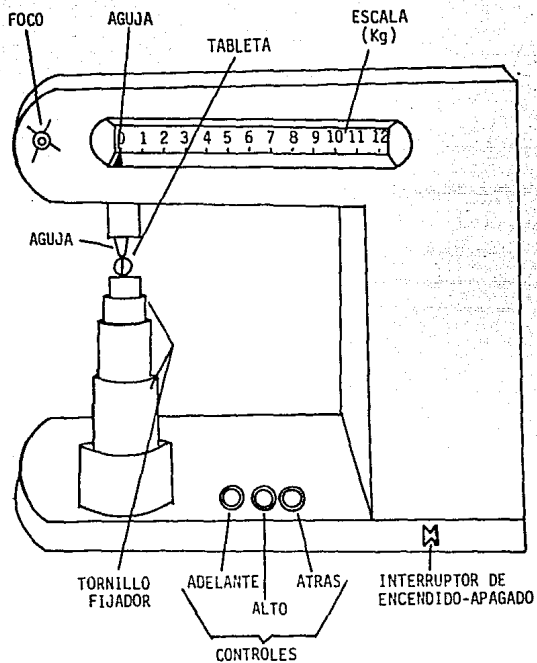


Fig. 2. Durómetro ERWEKA-APPARATEBAU MOD. TBT Nr.: 547

una cámara cilíndrica de acrílico cristal de 29 cm de diámetro interno y 5 cm de fondo, montada en su centro en un eje que es sostenido por la flecha del motor, la paleta de acrílico cristal es móvil para su fácil manejo y limpieza, la cubierta exterior de la cámara gira a una velocidad de 30 rpm con un motor apropiado. El tiempo de rotación es controlado por un reloj automático.

Las figuras 3 y 4 muestran el diagrama eléctrico y la estructura externa del fragilizador.

La siguiente tabla describe la relación del número de tabletas que deben emplearse, según el peso de las mismas.

	PESO POR TABLETA	CANTIDAD QUE DEBE USARSE
de	5 mg a 150 mg	50 tabletas
de	152 mg a 300 mg	35 tabletas
de	301 mg a 700 mg	20 tabletas
de	701 mg a 1100 mg	15 tabletas
de	1100 mg a más	10 tabletas

A menos que se desee seguir otro método específico.

La desintegración es una de las características más importantes de las tabletas, ya que de ella depende que el fármaco pase al medio de disolución y posteriormente se absorba desde el tracto gastrointestinal.

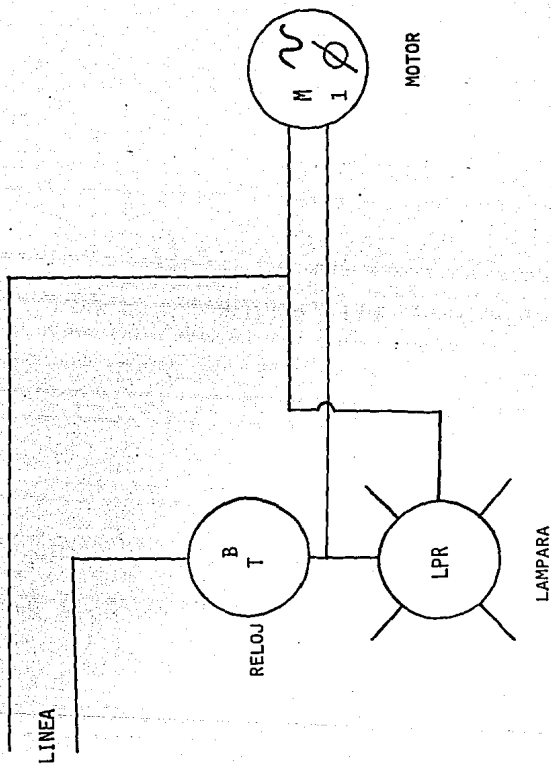


Fig. 3. Diagrama eléctrico del Fragilizador ELECSA MODELO FE 30, A.

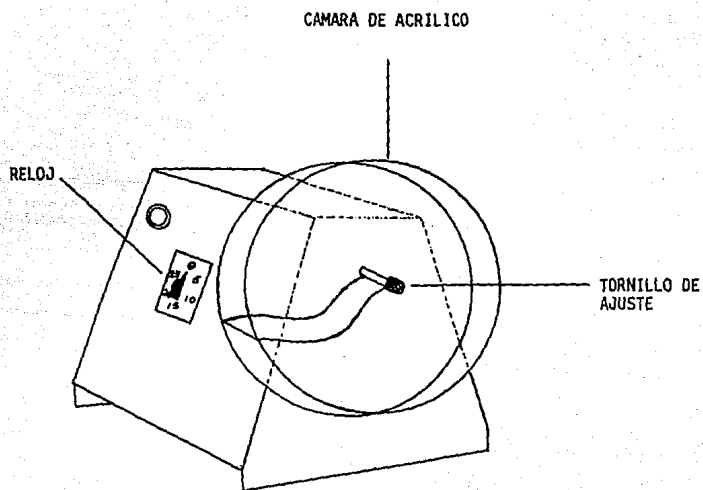


Fig. 4 Fragilizador ELECSA MODELO FE 30 A

El tiempo de desintegración debe ser de 15 min., sin embargo depende de la función a la cual se destine la tableta, si se requiere que el fármaco se absorba rápidamente entonces la desintegración será en menor tiempo, pero si el principio activo va a actuar en el tracto gastrointestinal entonces la desintegración requerirá de un mayor tiempo.

Generalmente cuando se aumenta la fuerza de compresión el tiempo de desintegración es mayor. Frecuentemente hay una relación exponencial entre el tiempo de desintegración y la fuerza de compresión. Para las tabletas fabricadas bajo fuerzas de compresión pequeñas hay grandes huecos y el contacto entre los gránulos en el espacio interparticular es discontinuo, por lo que hay un período de retraso antes de que los gránulos del desintegrante se hinchen debido a la imbibición de agua, se pongan en contacto y una fuerza sobre la estructura circundante de la tableta. Cuando se trabaja con compresiones moderadas, el contacto de los gránulos del desintegrante es continuo con la estructura de la tableta y el hinchamiento de los gránulos del mismo ejercen presión inmediatamente, provocando que la desintegración sea más rápida. A fuerzas mayores que la que produce el tiempo de desintegración mínimo la porosidad es tal que requiere más tiempo para la penetración de agua a la tableta, resultando en un aumento en el tiempo de desintegración (14)(15).

La prueba de desintegración se basa en la medida del tiempo requerido por la tableta para fragmentarse en gránulos pequeños que pasen a través de la malla de la canastilla, cuando se colocan en un intervalo de temperatura establecido ( $37^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ ), en un líquido de inmersión especificado y sujeto a agitación, aumentando la desintegración en presencia de discos que además evitan que la muestra flote.



El instrumento que se utiliza para determinar esta prueba consta de un recipiente para baño donde se coloca el medio de disolución, contiene una barra metálica donde se ajusta la canastilla equipada con seis cilindros conteniendo una tableta cada uno y los discos para evitar que éstas floten. La agitación es homogénea y es controlada por un reloj automático. Las figuras 5 y 6 presentan el diagrama eléctrico y la estructura externa del desintegrador.

La vida útil de estos instrumentos es no menor de 5 años (es en base a la frecuencia de uso, cuidado y mantenimiento que se le dé).

Es recomendable dar mantenimiento a estos instrumentos cada 3 meses, la calibración debe realizarse cada mes, si el aparato no se utiliza con mucha frecuencia.

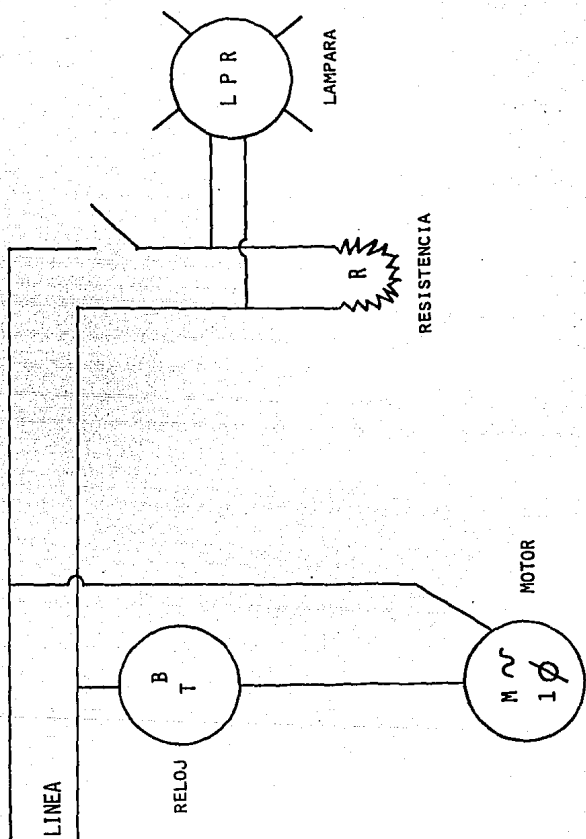


Fig. 5. Diagrama eléctrico del Desintegrador ELECSA MODELO DSE 30.

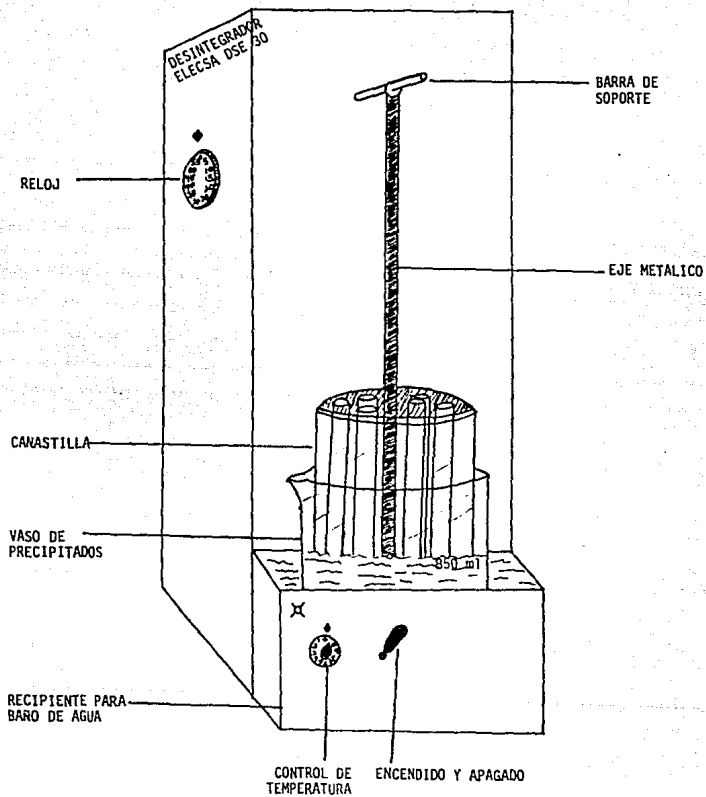


Fig. 6. Desintegrador ELECSA MODELO DSE 30

## II. AREA ESPECIFICA DEL TEMA

La validación es un proceso que debe realizarse en todas las áreas - de fabricación donde se pretenda obtener un producto de calidad. Así, junto con las Buenas Prácticas de Manufactura se logre alcanzar la meta deseada. De esta manera la validación debe realizarse tanto para el proceso y producto como para el equipo e instrumentos empleados en la producción y verificación de la calidad del producto.

Los instrumentos que se validarán, son utilizados en el área de control físico, el cual verifica que los productos estén dentro de los límites establecidos.

Para poder llevar a cabo la verificación del proceso, es necesario - trabajar bajo condiciones que determinen su precisión (repetibilidad), -- donde se evalúen las operaciones críticas del mismo.

Las pruebas durante la verificación deben ser frecuentes y cubrir todas las variables que puedan afectar tal proceso a manera que la variación de las características del producto obtenido sea menor.

Los análisis de verificación de proceso que son típicos en un producto comprimido que amerita este caso, incluyen: peso, dureza, espesor, tiempo de desintegración, disolución y fragilidad. Para validar los instrumentos antes mencionados se hará en base a la dureza, fragilidad y tiempo de desintegración.

### III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Al diseñar y fabricar un instrumento como el durómetro, fragilizador y desintegrador, cuya función específica es determinar alguna de las características de las tabletas. Se debe hacer énfasis en cada paso crítico del proceso para que un instrumento efectúe de manera confiable el trabajo para el cual fue diseñado. Sin embargo desde el punto de vista técnico, éste puede ser que realice su función correctamente es decir, que funcione y opere bien, pero no se sabe con certeza que la determinación que se obtenga sea verdadera. La manera de averiguarlo es realizando una evaluación; conjuntando el instrumento, la técnica y el producto de prueba donde se mantengan las mismas condiciones de producción de cada una de las muestras y de la realización de la prueba misma, con fin de obtener datos experimentales representativos y se llegue así a una validación confiable.

En el presente trabajo se llevará a cabo la evaluación de tales instrumentos con el propósito de establecer especificaciones en el área de verificación del proceso dentro de las que se fijan para cada producto en ese laboratorio farmacéutico.

Se elegirá un mismo tipo de tabletas (forma, tamaño, peso, diámetro, etc.), producidas bajo las mismas condiciones de proceso durante la realización del estudio. Se emplearán 5 lotes de tabletas producidas por la vía húmeda, con el mismo equipo, misma fórmula y mismas condiciones de proceso. El número de muestras será de 20 y el tamaño de 60 tabletas tomadas en lapsos de 15 minutos. Se realizarán 20 determinaciones por cada lo

te y prueba con su instrumento, para que las muestras sean representativas y por otra parte siguiendo el muestreo llevado a cabo por los inspectores del departamento de control de calidad del laboratorio.

#### IV. OBJETIVO GENERAL

Validar los instrumentos (durómetro, fragilizador y desintegrador), utilizados en el sistema de control de calidad para inspección en el proceso de tableteado, empleando tabletas de una misma formulación y las mismas condiciones de proceso.

#### A. OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Calibrar cada uno de los instrumentos de acuerdo al manual de técnicas de manejo del mismo.

2. Llevar a cabo las determinaciones correspondientes a cada prueba y cada instrumento, aplicando correctamente la técnica descrita en el manual de manejo.

## V. HIPOTESIS

A. La validación de los instrumentos empleados en las determinaciones físicas realizadas bajo condiciones de calibración dependen del analista.

B. Las variables de proceso que influyen en las características de las tabletas, proporcionan datos experimentales inherentes a una evaluación estadística, no discrepante, cuando éstas se mantienen bajo control durante la realización del estudio.



## VI. DISEÑO EXPERIMENTAL

En este tipo de estudios, que comprenden la validación de equipos e instrumentos, no ha podido ser aplicado un diseño estadístico, pero pueden determinarse algunos parámetros de la estadística, para que en base a esto pueda darse por validado un instrumento, como son, la repetibilidad, - que involucra la media, varianza, desviación estándar, error estándar, -- etc., además de la evaluación documental que incluyen, protocolos de los equipos e instrumentos utilizados en la fabricación del producto.

En el presente trabajo la validación se efectuará en base a los protocolos y evaluación de la repetibilidad, donde se empleará la misma muestra para todas las determinaciones de cada instrumento, mismo analista, - mismo laboratorio; para conocer la variación, desviación estándar, observaciones que derivarán conclusiones y decisiones.

La figura 7 muestra el diagrama de experimentación para la validación de los instrumentos.

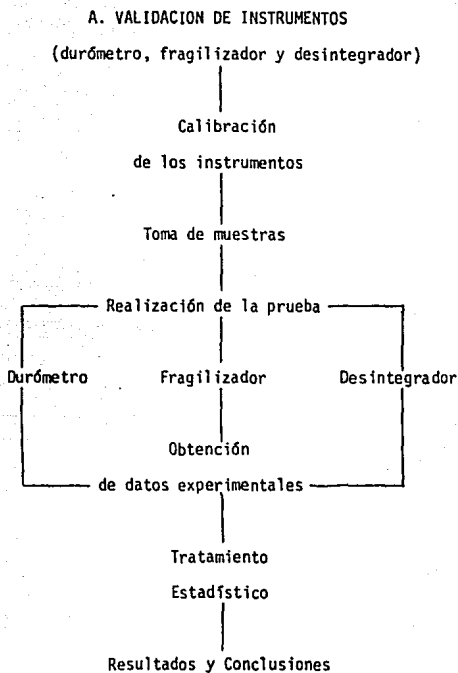


Fig. 7 Diagrama de Experimentación

## VII. MATERIAL Y METODOS

### A. Material:

Muestras de tabletas de 5 lotes.

### B. Equipo de Control de Calidad:

Durómetro Erweka-Apparatebau MOD. TBT Nr.: 547

Fragilizador Elecsa MOD. FE 30 A

Desintegrador Elecsa MOD. DSE 30

Balanza Analítica Mettler MOD. H6174356

Termómetro Taylor rango de -10°C a 210°C

Cronómetro Surtime

Brocha

Vasos de precipitados de 1000 ml

Vidrios de reloj de 10 cm de diámetro

### C. Equipo de Producción:

Tableteadora Stokes Penwalt Pacer MOD. 900-555.1 serie 097601

Mezclador T.K. Fielder

Granulador Oscilante Stokes

Secador Aeromatic Stokes

Mallas No. 8 y No. 12.

#### D. Producción de tabletas:

La tableteadora consta de 35 estaciones con una matriz y dos punzones planos y lisos en cada una. La velocidad de compresión usada fue de ---- 100,000 tableta/hr., la fuerza de compresión fué de 2 a 4 Kg/cm<sup>2</sup>.

La figura 8 muestra el diagrama de flujo de producción de tabletas - empleadas en éste estudio, el cual presenta una base conveniente, para -- desarrollar una lista detallada de variables y respuestas.

Las variables y respuestas típicas que intervienen en el proceso de manufactura de las tabletas se observa en la figura 9.

Una representación eficiente de la relación compleja entre muchas va riables de la formulación y proceso (causa), y una respuesta (efecto), se presenta usando un diagrama de causa y efecto, como se ilustra en la figu ra 10. La fecha central puntualiza un solo efecto, particular y las fle-- chas que se interrelacionan entre ésta, representan los pasos específicos del proceso, los factores principales de cada paso del proceso que causa o tiene un efecto son colocados como flechas más delgadas unidas a las -- flechas medianas, hasta completar el diagrama de causa y efecto en donde se resume en forma detallada el proceso, para conformar un resumen separa do de las características críticas del producto.

Una vez que se identificaron las variables y las respuestas su rela ción se resumió en un formato de matriz de influencia, como se presenta - en la figura 11 donde se evalúa cada variable del proceso y se determina la influencia de las características del producto en el proceso final,

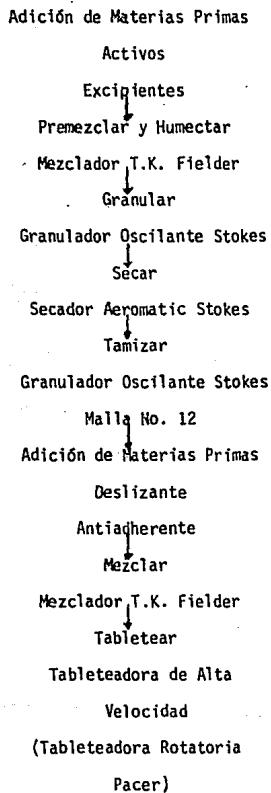


Figura 8 Diagrama de flujo del proceso de Manufactura de tabletas por vía húmeda.

Pasos del Proceso	Control de Variables	Respuestas Medidas
Premezclado	Tiempo de mezclado: 20 minutos rpm: --- carga: 80 Kg Orden de Adición: activo, desintegrante y diluyente.	Uniformidad de Mezclado: ---
Granulado	Carga: 100 Kg Cantidad de aglutinante: 1.8 Kg Vel. de adición del solvente: lenta Tiempo: 20 minutos	Densidad: --- Rendimiento: 98%
Secado	Temperatura: 50°C Carga: 95 Kg Programa de Temp. de secado: --- Tiempo de secado: 1 hr. Tiempo de enfriamiento: 1.5 hr.	Densidad: --- Cont. de humedad: 1 a 5% Rendimiento: ---
Tamaño	Tamaño de Tamiz: No. 12 Tipo de tamiz: --- Vel. del gránulo: ---	Distribución del tamaño del gránulo: --- Densidad relativa: --- Densidad Real: ---
Mezclado	Carga: 95 Kg rpm: --- Tiempo de Mezclado: 15 minutos	Uniformidad de Mezclado: --- Característica de flujo: ---
Tableteado	Velocidad de compresión: 100,000 tabletas/hr. Vel. de flujo del -- granulado: --- Fuerza de compresión: 2 a 4 Kg.	Variación de peso: + 5% Fragilidad: menos de 1% Dureza: 2 a 4 Kg. Espesor: 3.2 mm. Tiempo de desintegración: menos de 15 minutos. Disolución: máximo 30 minutos. Uniformidad de la FF: uniforme.

Figura 9 Variables típicas y respuestas del producto.

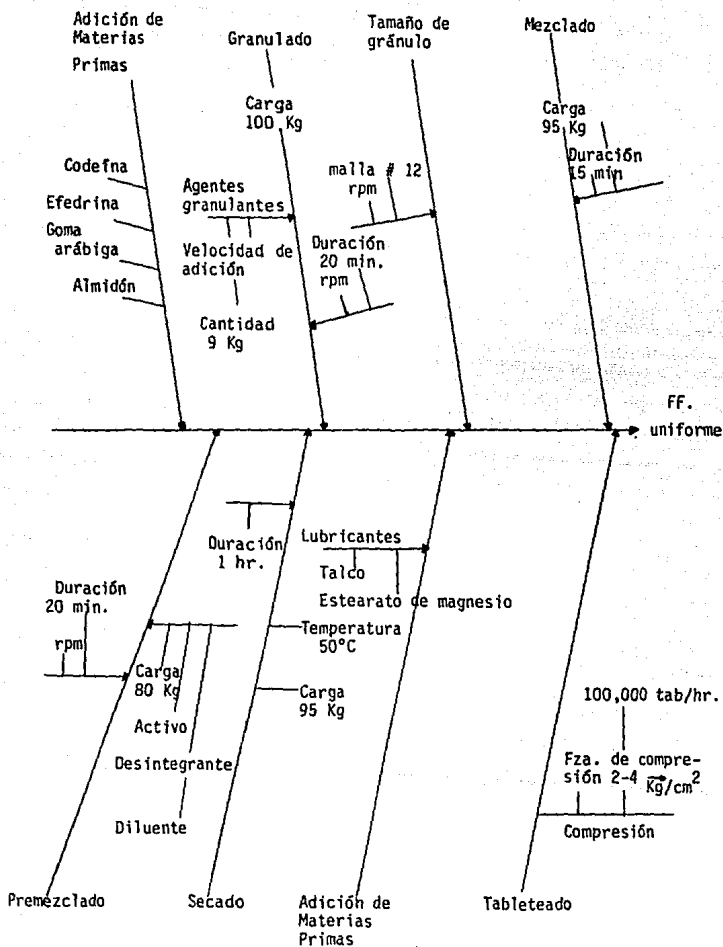


Figura 10 Diagrama de causa y efecto (producto granulado).

Variables del Proceso		Características del producto en el proceso final									
		U n i f o r m a c o n t	C o l o r s a d	D i f e r e n c i a s	U n i f o r m a c o n t	D i f e r e n c i a s	F u e r z a c o n s i s t e n c i a	U n i f o r m a c o n t			
Premezclado	rpm 20 min.	/	/	S	/	/	N	W	N	N	W
Granulado	rpm 16 Lt.	/	/	M	W	M	W	W	W	W	W
	solvente 20 min.	/	/	M	N	M	W	W	W	W	W
Secado	Programa de temperatura	/	/	S	/	N	N	N	N	N	N
	1 hr.	/	/	S	M	N	N	N	N	N	N
Tamaño	Tamaño de tamiz malla No. 12	/	/	/	S	W	N	M	W	W	W
Mezclado	15 minutos	/	/	/	/	S	M	N	S	S	S
Tableteado	Velocidad de compresión:	/	/	/	/	/	W	W	W	W	W
	100,000 tab/hr. Fuerza de compresión: de 2 a 4 Kg.	/	/	/	/	/	S	S	W	W	W

Figura 11 Matriz de influencia para variables y respuestas.



la notación indica strong que significa fuerte (s), moderate o moderado - (m), poco o débil (w) y que no tiene influencia (n).

Durante el proceso se tomaron 20 muestras de 60 tabletas cada una en lapsos de 15 minutos de un mismo lote, las cuales fueron repartidas para realizar cada prueba con su instrumento. Se hicieron 20 determinaciones - por lote y prueba.

Cada determinación requirió de: 35 tabletas para la prueba de fragilidad, para un total de 700; 10 para la prueba de dureza, para un total de 200 y 6 tabletas para la prueba de desintegración, haciendo un total de - 120 tabletas por cada lote.

Fueron muestreados 5 lotes de tabletas para efectuar la validación - de los tres instrumentos.

Las tabletas utilizadas tienen la siguiente descripción 200 mg de peso, 8 mm de diámetro, 3 mm de espesor, color blanco, planas, lisas, biseladas y libres de impurezas visibles.

#### E. Prueba de Dureza:

##### 1. CALIBRACION:

La calibración del durómetro no se realizó porque no fue posible adquirir tabletas de características conocidas que pudieran dar un marco de referencia para conocer la variación de las lecturas y el porcentaje de -- error del instrumento.

## 2. PROCEDIMIENTO:

- a. Conectar el instrumento en un contacto eléctrico adecuado.
- b. Accionar el botón de encendido-apagado (botón roji-verde situado en la parte inferior derecha con respecto a la escala).
- c. La aguja de la escala debe marcar el cero de ésta (punto inicial).
- d. Seleccionar el dado apropiado correspondiente al peso y tamaño de la tableta y se colocó en el tornillo fijador situado en la parte inferior izquierda con respecto a la escala.
- e. La tableta colocada en el dado se sube con el tornillo fijador girándolo hacia la derecha hasta que toque la aguja de peso (en esta acción se enciende una luz roja), se continúa girando hasta fijar completamente la tableta.
- f. Accionar el botón negro derecho situado en la base del durómetro (la flecha indica el sentido en que se desplaza la aguja de la escala).
- g. La aguja se detiene en el momento en que la tableta se rompe.
- h. Anotar la lectura y regresar la aguja a su posición inicial con el botón negro izquierdo para determinar la siguiente temperatura.
- i. Retirar la tableta rota del dado, bajando éste con el tornillo fijador girándolo hacia la derecha.
- j. Una vez terminada la prueba, limpiar el instrumento y desconectarlo.

## F. Prueba de Fragilidad:

### 1. CALIBRACION:

Se realizaron 10 lecturas con el instrumento, el número de revoluciones obtenidas por minuto se registraron con un cronómetro. Las lecturas se realizaron antes, durante y después de llevar a cabo la prueba al primer lote de tabletas.

Posteriormente verificar el tiempo que ocupa el instrumento en completar los 100 ciclos y anotarlo.

## 2. PROCEDIMIENTO:

35 tabletas se sujetan a raspaduras mientras al mismo tiempo sufren repetidos choques, resultado de la caída libre de 30 cm sobre una superficie dura durante la acción precipitada de 3 minutos con 9 seg. en una cámara envolvente que es construída de plástico transparente y que permite la observación y medida al grado al cual las tabletas se han astillado, - han perdido su cubierta, dividido, roto o desgastado.

1. Conectar el instrumento en la corriente eléctrica a través de un contacto adecuado.
2. Cepillar las tabletas librándolas del polvo adherido, usando un cepillo apropiado.
3. Pesar las muestras en la balanza analítica y anotar el peso y cantidad de tabletas usadas.
4. Colocar cuidadosamente la muestra de tabletas en el fondo de la cámara, usar la puerta de carga, girar la perilla de reloj automático hasta 25 minutos y regresarlo en sentido contrario al tiempo de 3 minutos y 9 segundos.
5. Retirar la tapa de carga de la cámara para prevenir pérdida de las tabletas de prueba y quitar todas las tabletas en un vidrio de reloj, el residuo colocarlo en un vaso apropiado.
6. Limpiar la cámara del instrumento con una franela limpia y seca antes de realizar la prueba y cuando se haya concluido ésta.
7. Examinar las tabletas, para finalizar, reportando, por ejemplo, - rotas, raspadas, abiertas o inconsistentes.

8. Cepillar las tabletas con mucho cuidado y pesar la muestra completa. Registrar el peso de la muestra final.

9. Calcular el volumen del desmenuzado (porcentaje de peso perdido), de la muestra como sigue: desmenuzado es igual al peso inicial menos el peso final por cien entre peso inicial.

#### G. Prueba de Desintegración:

##### 1. CALIBRACION:

a. Llenar el recipiente de baño del desintegrador con agua corriente hasta tres cuartas partes de su capacidad.

b. Llenar el vaso de precipitados de 1000 ml con aproximadamente --- 860 ml de agua destilada e introducir la canastilla con sus discos.

c. Introducir el vaso con su canastilla y discos dentro del recipiente del desintegrador.

d. Encender el interruptor de temperatura.

e. Sumergir el termómetro de rango  $-20^{\circ}$  a  $110^{\circ}\text{C}$  en el vaso de precipitado y verificar que según la marca del indicador de temperatura se obtiene y conserva ésta entre  $35^{\circ}$  y  $39^{\circ}\text{C}$ , de no ser así entonces ajustarla con el indicador de temperatura.

f. Verificar la frecuencia del movimiento de la canastilla que debe ser de 28 a 32 ciclos por minuto en una distancia de 5.3 cm o menor y no mayor de 5.7 cm. El volumen de agua en el vaso cuando sube la canastilla, la malla de la cámara permanece cuando menos 2.5 cm dentro del agua y --- cuando desciende llega a una distancia no menor de 2.5 cm del fondo del vaso.

g. Verificar el ascenso y descenso de la canastilla durante el cual debe ser igual y el cambio es uniforme.

## 2. PROCEDIMIENTO:

- a. Conectar el instrumento.
- b. Llenar con agua corriente el recipiente del baño.
- c. Prender el instrumento con el botón de encendido.
- d. Llenar con agua destilada el vaso de 1000 ml hasta 860 ml.
- e. Introducir el vaso con el agua destilada en el baño de agua.
- f. Llevar a la temperatura de 37°C los dos líquidos con interruptor de temperatura.
- g. Verificar la temperatura de 37°C del agua destilada con el termómetro.
- h. Colocar una tableta en cada uno de los tubos de la canastilla y poner un disco en éstos.
- i. Colocar la canastilla en la barra metálica.
- j. Accionar la perilla de ascenso y descenso de la canastilla al tiempo de 15 minutos.
- k. Al observar la desintegración completa de las tabletas anotar el tiempo que marque el reloj del instrumento.
- l. Al terminar cada prueba, enjuagar la canastilla y secar ésta y los discos. En cada prueba cambiar el agua destilada del vaso de precipitados.
- m. Al finalizar la labor lavar la canastilla y discos, secarlos y drenar el agua del baño por la llave de desagüe.

## VIII. RESULTADOS

Los resultados obtenidos por cada prueba con su respectivo análisis estadístico se reportan en el siguiente orden:

Primero prueba de dureza, después la prueba de fragilidad y por último la prueba de desintegración:

### A. PRUEBA DE DUREZA:

La prueba de dureza se llevó a cabo realizando ésta a 10 tabletas a las cuales se les promedió los valores obtenidos y éste se reporta como número de determinación.

La tabla 1, presenta los resultados de cada uno de los lotes analizados, los encabezados indican, número de determinación y valor promedio en Kg.

El análisis estadístico al cual fueron sometidos los resultados de la prueba de dureza, consiste en una estadística descriptiva, análisis de varianza (ANADEVA), la prueba de Dunhe, prueba de diferencia significativa mínima (DSM), y la prueba de chi-cuadrada ( $\chi^2$ ), en donde se evalúa la repetibilidad.

La tabla 2, contiene los parámetros calculados para los 5 lotes de tabletas muestreados.

En la tabla 3, se encuentran los resultados derivados del análisis de varianza que indican que la hipótesis nula se rechaza, es decir que -- existe por lo menos un lote que difiere de los demás.

Para saber cuales lotes eran los que diferían, se procedió a aplicar la prueba de Dunhe, para esto, se eligió la media de los datos del lote E, como estándar, para atribuirle un valor cercano a lo que establecen las especificaciones, que es de 2 a 4 Kg, véase la tabla siguiente:

Diferencia de media	Resultados
$\bar{X}_E - \bar{X}_A$	0.5443
$\bar{X}_E - \bar{X}_B$	0.435
$\bar{X}_E - \bar{X}_C$	0.9578
$\bar{X}_E - \bar{X}_D$	0.226

La DSM = 0.1003102

Como puede observarse en la tabla 4, todas las diferencias de medias son mayores que la DSM por lo tanto se dice que son significativas.

La evaluación de la repetibilidad que presentan las lecturas cuando se realizan las determinaciones que la prueba de dureza con su respectivo instrumento a validar, se efectuó por medio de la prueba de chi-cuadrada, la cual indica la variabilidad de las lecturas obtenidas por el instrumento.

TABLA 1. DUREZA DE LAS MUESTRAS  
DE TABLETAS DE 5 LOTES

Los resultados de la Prueba se expresan en kilogramos. .  
Se realizaron 20 Determinaciones de 10 tabletas cada una.

Prueba	D U R E Z A ( K g )				
	Lote A	Lote B	Lote C	Lote D	Lote E
1	2.345	2.645	2.020	2.610	2.520
2	2.485	2.565	2.020	2.735	3.145
3	2.435	2.706	2.075	2.700	2.850
4	2.525	2.515	2.065	2.580	3.325
5	2.605	2.345	2.050	2.850	3.025
6	2.430	2.645	2.055	2.585	3.150
7	2.395	2.755	2.090	2.810	3.090
8	2.425	2.815	2.050	2.590	2.935
9	2.485	2.630	2.115	2.615	3.260
10	2.250	2.940	2.080	2.615	2.270
11	2.485	2.700	2.055	3.055	3.065
12	2.590	2.670	2.100	2.515	2.905
13	2.670	2.305	2.110	2.610	2.845
14	2.545	2.500	2.165	2.470	2.950
15	2.605	2.590	2.060	2.600	3.310
16	2.470	2.550	2.115	2.785	3.015
17	2.470	2.490	2.060	2.632	3.280
18	2.465	2.430	2.045	2.585	3.335
19	2.655	2.405	2.090	2.604	3.305
20	2.380	2.700	2.025	2.703	3.020



TABLA 2. Parámetros Estadísticos Calculados a partir de los datos de Dureza de los 5 Lotes de Tabletas.

Parámetro Estadístico	L	O	T	E	
	A	B	C	D	E
Desviación Estándar	0.105	0.158	0.036	0.132	0.273
Varianza	0.010	0.023	0.001	0.016	0.070
Media	2.485	2.595	2.072	2.662	3.030
Error Estándar	0.023	0.035	0.008	0.029	0.061
Coefficiente de Variación	0.042	0.061	0.017	0.049	0.090

TABLA 3. Análisis de Varianza de un Diseño completamente al azar con un criterio de clasificación con  $\alpha = 5\%$ .

F.V.	g.l	S. de Cuadrados.	M.C.	F. calc.	F. tab.
$\alpha_i$	4	9.5124	2.3781	170.06	5.67
$\xi_j(i)$	95	2.4692	0.2599	91.49	5.67

TABLA 4. Diferencia entre Medias de los Resultados de la Prueba de Dureza realizada en los lotes de Tabletas.

Media	H	E	D	I	A
	$\bar{x}_A$	$\bar{x}_B$	$\bar{x}_C$	$\bar{x}_D$	$\bar{x}_E$
$\bar{x}_A$	-	0.109	0.141	0.770	0.544
$\bar{x}_B$	-	-	0.522	0.661	0.435
$\bar{x}_C$	-	-	-	1.183	0.957
$\bar{x}_D$	-	-	-	-	0.226
$\bar{x}_E$	-	-	-	-	-

La siguiente tabla muestra los resultados de chi-cuadrada, calculados en cada lote y su contraste con la de tablas. La hipótesis a probar fue que la variabilidad fuese igual o menor al 5%. El análisis indica que la variabilidad dada entre las lecturas registradas por el durómetro, es menor del 5%, por lo que se acepta la hipótesis nula.

Lote	Chi-cuadrada calculada	Chi-cuadrada de tablas
A	4.028	32.852
B	9.082	"
C	0.482	"
D	5.554	"
E	26.930	"

Las figuras 12, 13 y 14 presentan las gráficas de desviación estándar, media y coeficiente de variación respectivamente, para hacer una comparación de los 5 lotes analizados en la prueba de dureza.

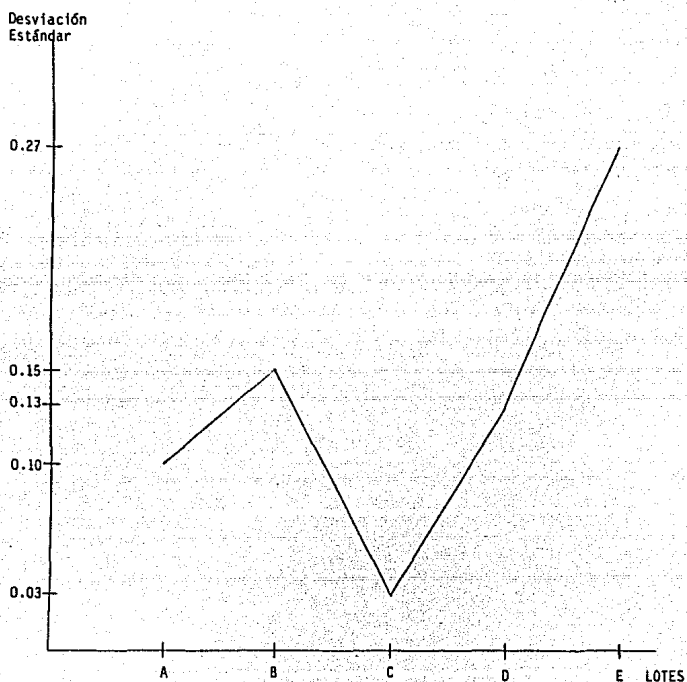


Figura 12. Gráfica de Desviación Estándar de los datos de la Prueba de DUREZA.

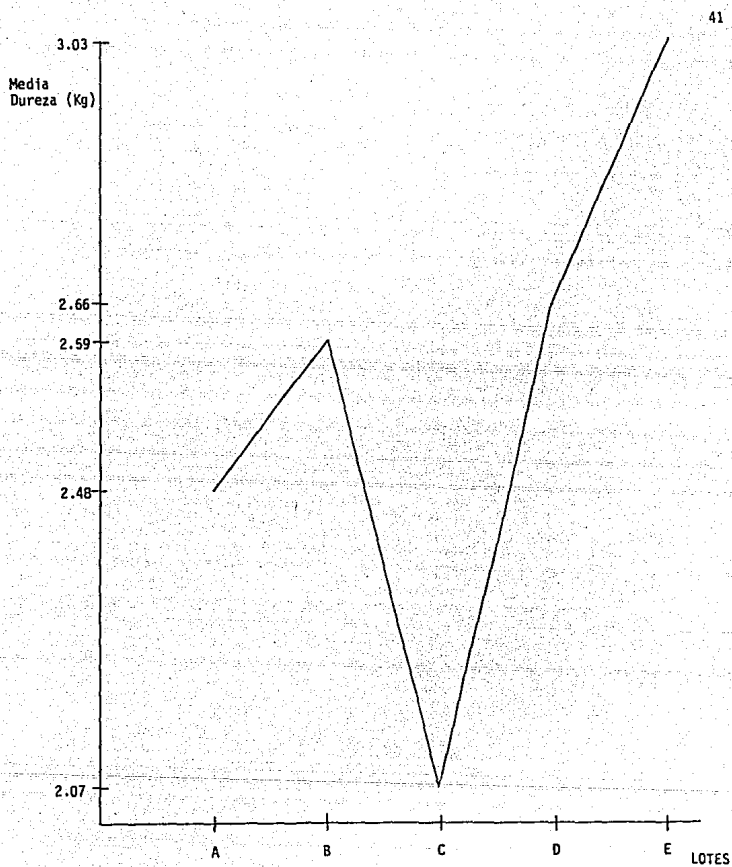


Figura 13. Gráfica de la Media Aritmética de los datos de la Prueba de DUREZA.

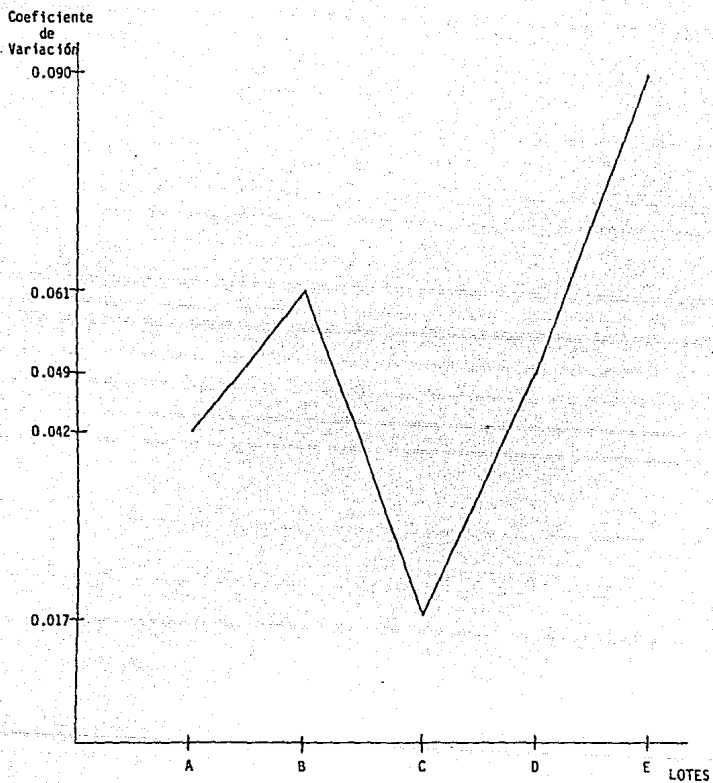


Figura 14. Gráfica de Coeficiente de Variación de los datos de la Prueba de DUREZA.

**B. PRUEBA DE FRAGILIDAD:**

Los resultados de la calibración del fragilizador obtenidos antes de realizar la prueba al primer lote de tabletas, son los siguientes:

No. de lecturas	rpm
1	32
2	32
3	31
4	32
5	32
6	31
7	32
8	32
9	32
10	31

Los resultados de la calibración del instrumento registrados durante la realización de la prueba al primer lote analizado son:

No. de lecturas	rpm
1	32
2	32
3	31
4	32
5	32
6	31
7	32
8	32
9	32
10	31

Los resultados de la calibración del aparato después de la realización de la prueba del primer lote de tabletas son éstos:

No. de lecturas	rpm
1	31
2	32
3	32
4	31
5	32
6	32
7	31
8	32
9	32
10	32

Cada una de las 3 verificaciones dió un total de 317 revoluciones en 10 lecturas de 1 minuto. La media de éstas es de  $\bar{X} = 31.7$  rpm, como la -- prueba se realiza sometiendo las tabletas a 100 golpes, el tiempo necesario para ésto según los cálculos es de 3 minutos 9 segundos. Para comprobar tal deducción se realizaron 5 determinaciones donde se registraron el total de revoluciones obtenidas en ese tiempo.

Lecturas	revoluciones/3 min. 9 seg.
1	99
2	100
3	100
4	101
5	100

Promedio = 100 rev/3 min. 9 seg.

TABLA 5. FRAGILIDAD DE LAS MUESTRAS  
DE TABLETAS TOMADAS DE 5 LOTES

Los Resultados de la Prueba se Expresan en Porciento.

Se realizaron 20 Determinaciones utilizando 35 tabletas en cada una.

Prueba	F R A G I L I D A D ( % )				
	Lote A	Lote B	Lote C	Lote D	Lote E
1	0.166	0.407	0.438	0.207	0.361
2	0.105	0.385	0.439	0.275	0.276
3	0.164	0.316	0.460	0.216	0.369
4	0.187	0.014	0.477	0.196	0.504
5	0.057	0.206	0.467	0.251	0.653
6	0.107	0.459	0.656	0.334	0.355
7	0.073	0.348	0.402	0.130	0.654
8	0.469	0.384	0.573	0.091	0.432
9	0.098	0.345	0.584	0.317	0.410
10	0.182	0.084	0.340	0.269	0.452
11	0.185	0.169	0.350	0.192	0.424
12	0.257	0.140	0.441	0.128	0.376
13	0.279	0.201	0.452	0.186	0.304
14	0.263	0.209	0.467	0.193	0.540
15	0.338	0.184	0.440	0.177	0.653
16	0.354	0.205	0.418	0.170	0.479
17	0.439	0.281	0.571	0.078	0.622
18	0.360	0.240	0.552	0.124	0.101
19	0.405	0.250	0.459	0.151	0.109
20	0.318	0.114	0.509	0.241	0.116



La tabla 5 muestra los resultados obtenidos de la prueba de fragilidad expresada en porciento de los lotes A, B, C, D y E, se realizaron 20 determinaciones, haciendo una comparación entre lotes.

Después de la prueba las tabletas se observaron ligeramente raspadas y desgastadas.

Los datos experimentales de la prueba de fragilidad fueron sometidos al mismo análisis estadístico que la prueba de dureza.

En la tabla 6 se expresan los resultados de la estadística descriptiva, donde se enumeran, la varianza, desviación estándar, media aritmética, error estándar y coeficiente de variación calculados para cada lote en las 20 determinaciones.

TABLA 6. Parámetros de la Estadística Descriptiva, calculados de los datos experimentales de fragilidad para cada uno de los 5 lotes.

Parámetro Estadístico	L	O	T	E	
	A	B	C	D	E
Desviación Estándar	0.126	0.147	0.079	0.070	0.173
Varianza	0.015	0.035	0.005	0.004	0.028
Media	0.240	0.283	0.474	0.196	0.407
Error Estándar	0.028	0.043	0.017	0.056	0.038
Coficiente de Variación	0.525	0.519	0.166	0.356	0.426

También se sometieron los resultados a un análisis de varianza utilizando un diseño complementamente al azar con un criterio de clasificación (Ver apéndice B).

Las hipótesis a probar son:

$H_0: M_1 = M_2 = M_3$ , es decir todos los lotes son iguales

$H_1$ : Por lo menos un lote es diferente.

La decisión de aceptar o rechazar la hipótesis nula, se basa en la siguiente regla: si  $F$  calculada es menor que la  $F$  de tablas, entonces la hipótesis nula ( $H_0$ ), se acepta; si la  $F$  calculada es mayor que la  $F$  de tablas, entonces  $H_0$  se rechaza.

La tabla 7 contiene el análisis de varianza de la prueba de fragilidad, donde se indica cada uno de los valores de los parámetros obtenidos a partir de los datos experimentales, donde  $r = 20$ ,  $t = 5$ , como puede observarse, la hipótesis nula se rechaza cuando se emplea un nivel de significancia del 5%.

TABLA 7. Análisis de Varianza de la Prueba de Fragilidad con un nivel de significancia  $\alpha = 0.05$ .

F.V.	g.l	S. de Cuadros.	M.C.	F. calc.	F. tab.
$\alpha_1$	4	1.0905	0.2726	14.4442	5.67
$\epsilon_{j(t)}$	95	1.79289	0.0188	14.4442	5.67

Para saber cuales son los lotes que difieren entre sí, se realizó la Prueba de Dunhe, donde se eligió como media estándar, la que presentó menor grado de fragilidad, esto en base a las especificaciones que a menor pérdida de sustancia es mejor.

De la tabla 6 se tomó el valor de la media aritmética de cada lote y se obtuvo la diferencia de éstas, con respecto a la media seleccionada como estándar (la del lote D). En la siguiente tabla se encuentran los resultados de la Prueba de Dunhe.

Diferencia de media	Resultados
$\bar{X}_D - \bar{X}_A$	0.044
$\bar{X}_D - \bar{X}_B$	0.087
$\bar{X}_D - \bar{X}_C$	0.278
$\bar{X}_D - \bar{X}_E$	0.210

La media del lote D seleccionó como media estándar.

Para saber con exactitud cuales son las medias que difieren significativamente, se aplicó la Prueba de DSM calculada de estas diferencias, - se dice que son significativas si los valores obtenidos son mayores que - DSM y no significativas cuando son menores a DSM, la tabla 8 ilustra lo - anterior.

La fórmula para calcular la DSM es:  $DSM = t_{1-\alpha/2}$

g.l error  $\sqrt{\frac{2S^2 \text{ error}}{n}}$ , donde  $n = 20$ , g.l.  $N-K = 100 - 5 = 95$ : (Ver apén dice B).

$t_{1-\alpha/2} = 1.98535$  y calculando la DSM se tiene:

$$90 \text{ -- } 1.9867 \quad 1.9867 - 1.9840 = 0.0027/100 = 0.00027$$

$$100 \text{ -- } 1.9840 \quad 0.00027 \times 5 = 0.00135$$

$$1.9867 - 0.00135 = 1.98535$$

$$DSM = 1.98535 \sqrt{\frac{2(0.01887)}{20}} = 0.0862428$$

Por lo que se observa que excepto,  $\bar{X}_A - \bar{X}_B$ ,  $\bar{X}_B - \bar{X}_D$  y  $\bar{X}_C - \bar{X}_E$ , las diferencias son mayores que la DSM de aquí que solo 3 de las diferencias no sean significativas y las demás si lo sean.

TABLA 8. Diferencia entre Medias de los Resultados de Fragilidad de cada lote.

Media	H	E	D	I	A
	$\bar{X}_A$	$\bar{X}_B$	$\bar{X}_C$	$\bar{X}_D$	$\bar{X}_E$
$\bar{X}_A$	-	0.043	0.234	0.044	0.166
$\bar{X}_B$	-	-	0.191	0.087	0.123
$\bar{X}_C$	-	-	-	0.278	0.067
$\bar{X}_D$	-	-	-	-	0.210
$\bar{X}_E$	-	-	-	-	-

Evaluando el parámetro de repetibilidad, se sometieron los resultados a la prueba de chi-cuadrada. La siguiente tabla presenta los datos obtenidos al realizar dicha prueba, la chi-cuadrada calculada y su confronta -- con la de tablas para deducir el rechazo o aceptación de la hipótesis -- empleando un nivel de significancia del 5%.

Lote	Chi-cuadrada calculada	Chi-cuadrada de tablas
A	5.749286	32.852
B	13.402828	"
C	2.264078	"
D	1.769356	"
E	10.87788	"

Para saber la variación que existe entre los datos muestrales. Se establece una hipótesis, donde se dice que la variación debe ser menor al 5%, así,  $H_0: \sigma^2 \leq 0.05$  y  $H_1: \sigma^2 > 0.05$ .

En función de estas consideraciones se tiene una región de rechazo y aceptación de la hipótesis nula, con un riesgo de tomar una decisión equivocada de  $\alpha = 0.05$ .

Se acepta la hipótesis nula para la prueba de fragilidad, ya que la prueba de chi-cuadrada de tablas es mayor para todas las  $\chi^2$  calculadas en cada uno de los lotes. Esto indica que no hay variabilidad mayor al 5% que fue lo que se pretendía probar con la hipótesis nula.

Las figuras 15, 16 y 17 muestran las gráficas de media aritmética, desviación estándar y coeficiente de variación, respectivamente y haciendo una comparación de los 5 lotes analizados con la prueba de fragilidad.

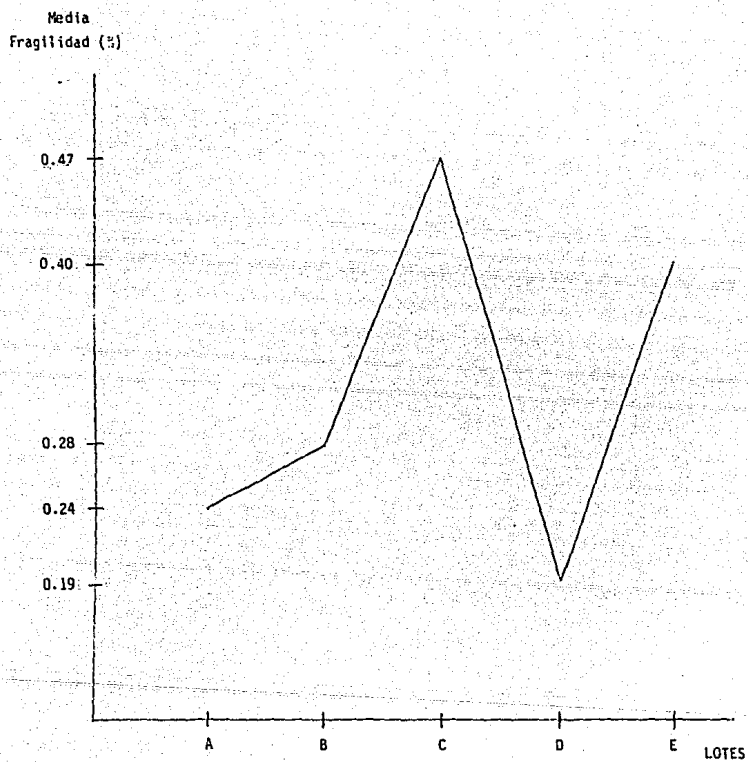


Figura 15. Gráfica de la Media Aritmética de los datos de la prueba de FRAGILIDAD.

Desviación  
Estándar

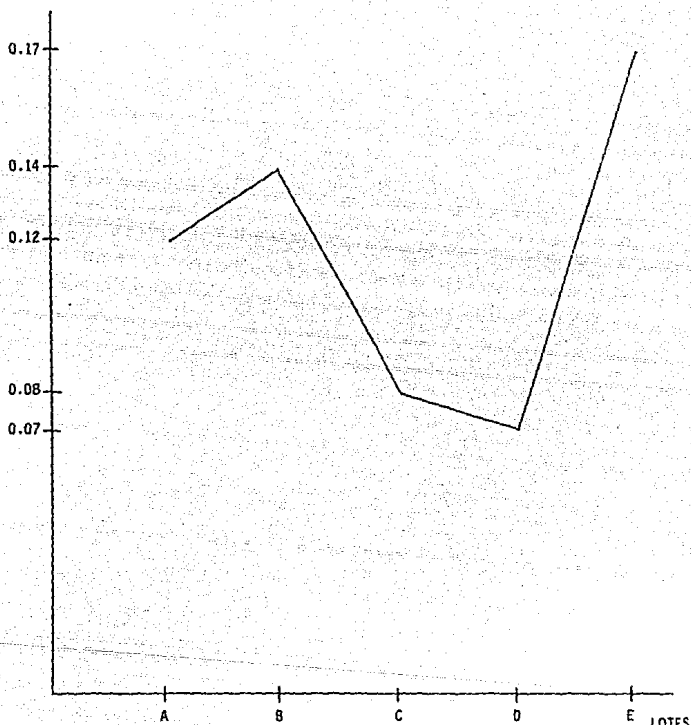


Figura 16. Gráfica de Desviación Estándar de los datos de la Prueba de FRAGILIDAD.

Coefficiente  
de  
Variación

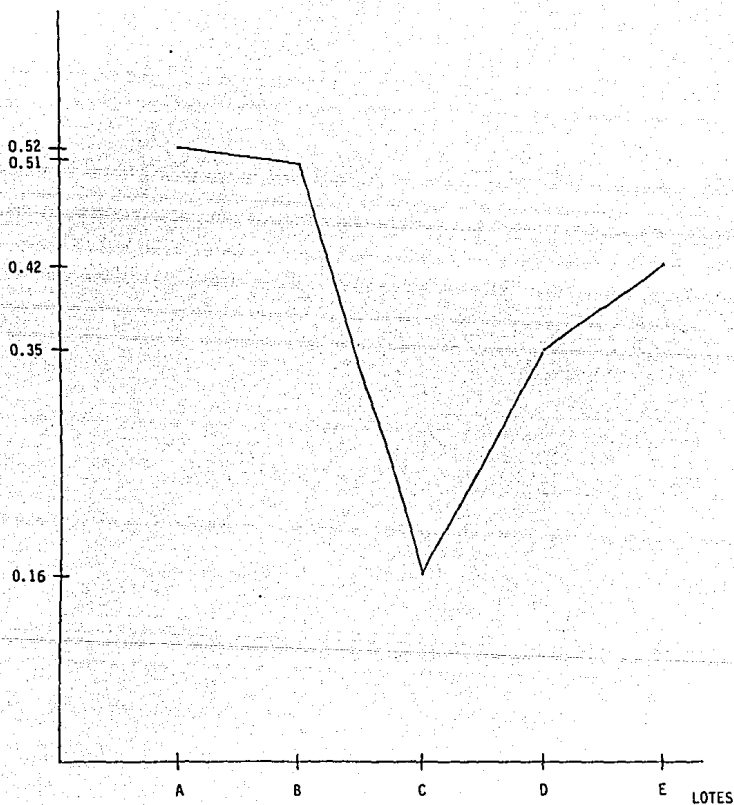


Figura 17. Gráfica de Coeficiente de Variación de los datos de la Prueba de FRAGILIDAD.



**C. PRUEBA DE DESINTEGRACION:**

Los resultados de la calibración del desintegrador obtenidos antes -  
de realizar la prueba del primer lote de tabletas, son:

No. de lecturas	Ciclos/min.
1	29
2	30
3	29
4	29
5	30
6	29
7	29
8	29
9	30
10	30

Los resultados de la calibración del instrumento registrados durante  
la realización de la prueba al primer lote analizado se presentan a conti-  
nuación:

No. de lecturas	Ciclos/min.
1	29
2	29
3	29
4	30
5	29
6	29
7	29
8	29
9	29
10	30

Los siguientes resultados de la calibración del aparato fueron obtenidos después de realizar la prueba al primer lote de tabletas analizado:

No. de lecturas	Ciclos/min.
1	30
2	29
3	29
4	29
5	30
6	29
7	29
8	30
9	29
10	29

La distancia de recorrido es de 5.5 cm en las tres determinaciones.

Al subir la canastilla permanece 2.5 cm del agua y cuando desciende llega hasta una distancia de 2.5 cm del fondo del vaso.

El tiempo durante el cual asciende la canastilla es igual al que ocupa en descender y el cambio es uniforme.

La temperatura correspondiente a 37°C se encuentra enmarcada en el número 7 de la perilla reguladora de la temperatura.

La calibración del desintegrador se realiza en base a cuatro parámetros descritos anteriormente: Temperatura, Tiempo, Ciclos y Distancia de recorrido.

TABLA 9. TIEMPO DE DESINTEGRACION DE LAS  
MUESTRAS DE TABLETAS DE 5 LOTES

Los Resultados de la Prueba se Expresan en Minutos.

Se Realizaron 20 Determinaciones de 6 Tabletetas cada una.

Prueba	D E S I N T E G R A C I O N (Min)				
	Lote A	Lote B	Lote C	Lote D	Lote E
1	7.91	6.71	6.83	7.93	10.00
2	6.03	6.41	6.63	5.80	11.08
3	5.86	7.16	5.33	7.43	10.00
4	5.41	6.95	7.00	7.16	9.00
5	5.66	6.58	5.08	7.83	10.75
6	6.01	7.03	5.33	7.06	11.00
7	6.00	6.75	7.00	6.65	11.00
8	5.91	6.41	7.20	7.05	10.00
9	5.95	6.41	5.33	6.78	10.00
10	6.33	6.41	6.58	7.85	11.00
11	6.16	6.50	5.91	7.41	9.25
12	5.33	6.66	5.91	7.20	9.83
13	5.33	6.16	5.41	6.16	10.00
14	5.83	6.66	6.25	7.46	9.50
15	4.76	6.48	5.25	7.96	10.33
16	5.10	5.83	6.00	7.41	11.00
17	5.83	5.91	6.25	7.25	11.33
18	5.83	5.95	5.98	6.91	11.33
19	4.83	7.00	5.66	8.13	11.33
20	6.41	5.66	5.83	6.35	12.00

TABLA 10. Parámetros Estadísticos Calculados de los datos de la Prueba de Desintegración.

Parámetro Estadístico	L	O	T	E	
	A	B	C	D	E
Desviación Estándar	0.669	0.415	0.657	0.622	0.760
Varianza	0.426	0.163	0.411	0.368	0.550
Media	5.824	6.481	6.037	7.189	10.511
Error Estándar	0.149	0.092	0.147	0.139	0.170
Coefficiente de Variación	0.115	0.064	0.108	0.086	0.072

TABLA 11. Análisis de Varianza con un Diseño Completamente al azar - con 1 criterio de clasificación.

F.V.	g.l	S. de Cuadrados	M.C.	F. calc.	F. tab.
$\alpha_i$	4	294.559	73.63	182.13	5.67
$\epsilon_j(i)$	95	38.4104	0.40	182.13	5.67

TABLA 12. Diferencia entre Medias de los Resultados de la Prueba de Desintegración.

Media	M	E	D	I	A
	$\bar{X}_A$	$\bar{X}_B$	$\bar{X}_C$	$\bar{X}_D$	$\bar{X}_E$
$\bar{X}_A$	-	0.6575	0.213	1.365	4.687
$\bar{X}_B$	-	-	0.444	0.707	4.030
$\bar{X}_C$	-	-	-	1.152	4.474
$\bar{X}_D$	-	-	-	-	3.322
$\bar{X}_E$	-	-	-	-	-

Los resultados y el tratamiento estadístico dados a la prueba de desintegración, se reportan en el mismo orden que las dos pruebas anteriores.

La tabla 9 muestra los resultados obtenidos de la prueba de desintegración a la cual fueron sometidas las muestras de tabletas de los 5 lotes. En cada determinación se utilizaron 6 tabletas, se empleó agua destilada como líquido de inmersión, la temperatura fue de 37°C.

El tiempo de desintegración está expresado en minutos para eso, los segundos fueron transformados a minutos mediante la relación  $1 \text{ min.} = 60 \text{ seg.}$  y  $\text{min.} = X \text{ seg.}$

La tabla 10 presenta los parámetros estadísticos calculados a partir de los datos experimentales. Existe más variación en unos lotes que en otros.

Por otra parte se llevó a cabo un análisis de varianza, para comprobar la variación existente entre los lotes empleando un nivel de significancia = 0.05, la hipótesis nula a probar fue: no existe variación o diferencia entre los lotes, es decir, que todas las medias son iguales, también se propuso una hipótesis alternativa que indica que al menos un lote es diferente a los demás. Ver tabla 11.

La tabla muestra los resultados de los cálculos realizados hasta la obtención del valor de F, que se contrasta con la F de tablas. Según la regla de la decisión, la hipótesis nula se rechaza.

Como el análisis de varianza indica que cuando menos una media es diferente de las demás, entonces fue necesario realizar la prueba de Dunhe, pero ésta solo indica que las medias son diferentes en una u otra proporción. - La tabla siguiente describe los resultados obtenidos para la prueba de desintegración, en donde se eligió la media del lote A como estándar.

Diferencia de media	Resultados
$\bar{X}_A - \bar{X}_B$	0.6575
$\bar{X}_A - \bar{X}_C$	0.213
$\bar{X}_A - \bar{X}_D$	1.365
$\bar{X}_A - \bar{X}_E$	4.687

Como se necesitaba saber si habia o no diferencia significativa entre las medias, se realizó la prueba de DSM, obteniéndose un valor de 0.3992. Todas las diferencias excepto  $\bar{X}_A - \bar{X}_C$ , son mayores que la DSM por lo tanto todas las diferencias son significativas.

La repetibilidad determinada por la prueba de chi-cuadrada, la cual indica la variabilidad de las lecturas registradas con el desintegrador, se muestra en la siguiente tabla y se contrasta con la obtenida de tablas al probar la hipótesis nula con una variabilidad menor al 5% ( $\alpha = 0.05\%$ ).

Lote	Chi-cuadrada calculada	Chi-cuadrada de tablas
A	162.013	32.852
B	62.316	"
C	156.290	"
D	140.113	"
E	209.061	"

La prueba de chi-cuadrada aplicada a los resultados de desintegración, indica que existe una variación mayor al 5%, que se fijó como hipótesis -- nula, lo que quiere decir que no existe repetibilidad en las lecturas.

Las figuras 18, 19 y 20 ilustran las gráficas del coeficiente de variación, media y desviación estándar respectivamente, siendo el lote D el que posee el coeficiente de variación más bajo, donde existe menos dispersión en los datos.

Coefficiente de  
Variación

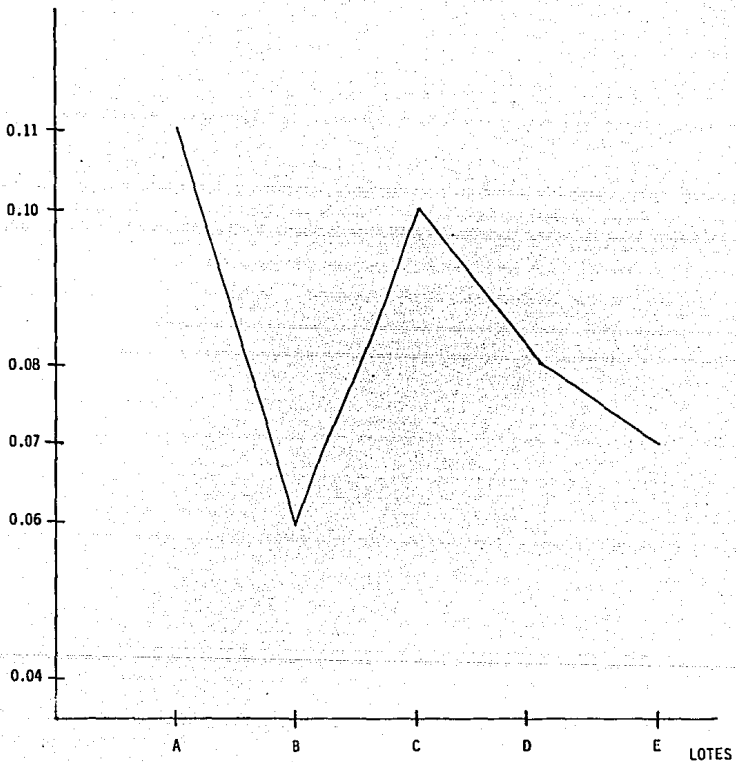


Figura 18. Gráfica de Coeficiente de Variación de los datos de la Prueba de DESINTEGRACION.



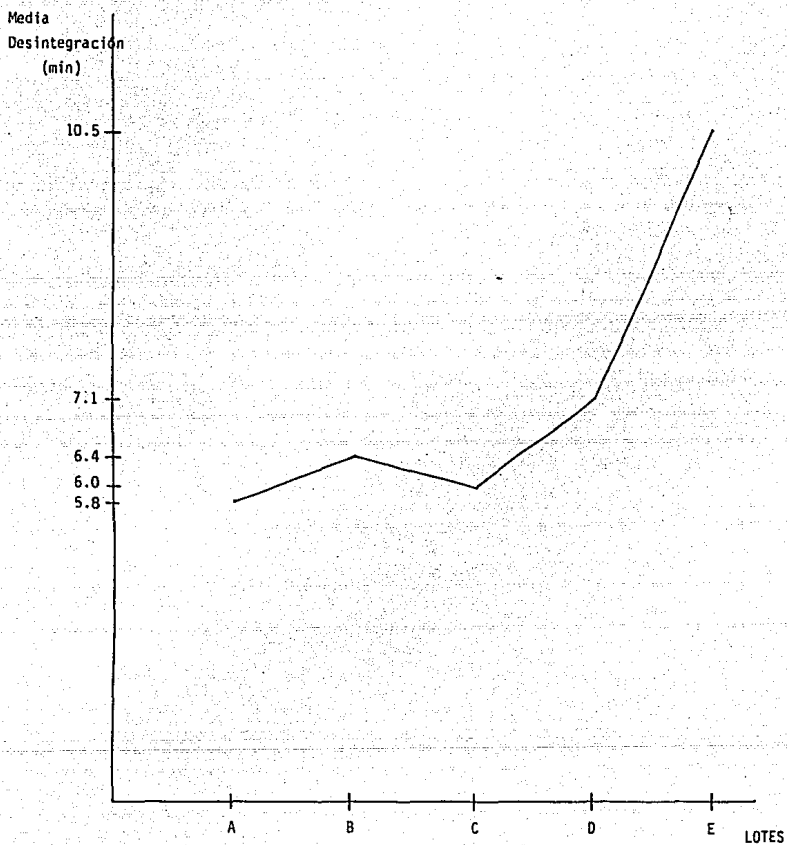


Figura 19. Gráfica de la Media Aritmética de los datos de la Prueba de DESINTEGRACION.

Desviación STD.

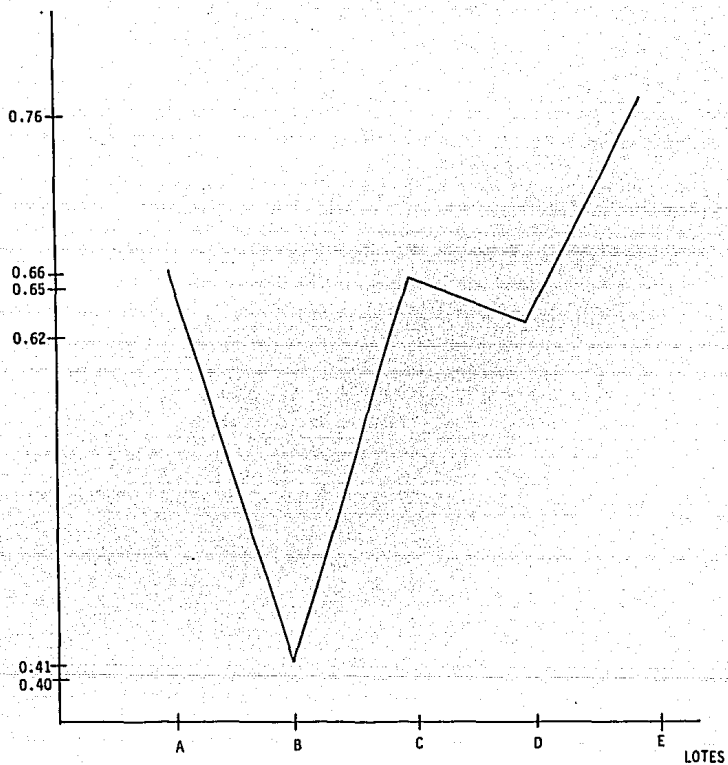


Figura 20. Gráfica de Desviación Estándar de los datos de la Prueba de DESINTEGRACION.

## IX. ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Al analizar los resultados de las pruebas y el tratamiento estadístico se observa que los datos de cada lote determinados, muestran cierta variación.

Los resultados de la prueba de dureza se encontró que el lote C, es el de menor variación, de los cinco que se analizaron.

El análisis de varianza, prueba de Dunhe y la DSM muestran que hay mucha variación. No obstante, en cada lote se obtuvieron lecturas repetibles en cada lote, es decir el durómetro confiere resultados con una variación menor al 5% cuando se analiza lote por lote.

Los resultados de la prueba de fragilidad indican menor variación en los lotes C y D con respecto al A, B y E, según la estadística descriptiva. El análisis de varianza efectuado con un nivel de significancia del 5% con firma que los lotes son diferentes. Al aplicar la prueba de Dunhe y la DSM, se encontró que los lotes que presentaron diferencia significativa son la pareja A-B y B-D, en tanto el resto son considerados totalmente diferentes.

Sin embargo los datos de un mismo lote, no presentaron dispersión al nivel de significancia de 5%. Lo que indica que el fragilizador proporcionó datos repetibles, esto se observó en los 5 lotes.

En cuanto a la prueba de desintegración, el análisis estadístico, muestra también que existe variación en los datos al comparar los cinco lotes, pero se nota que aquí la diferencia es mayor, solo presenta similitud la pareja formada por A y C.

La prueba de Chi-cuadrada indica que no se cumple la repetibilidad, puesto que se da una variación mayor al 5% en los resultados de ésta.

La obtención de lotes de tabletas con diferencia significativa, cuando se trabaja con los mismos equipos, mismo personal y fórmula, deduce que el proceso no se realizó bajo las mismas condiciones, como tampoco hubo un control de todas las variables críticas que afectan indirectamente o directamente las características de las tabletas que se analizaron en este estudio.

Una de las variables que repercute sobre las características de las tabletas que se estuvieron evaluando, es la humedad, no obstante, no se controló durante el proceso. Esto como había de esperarse afectó la dureza, fragilidad y la desintegración, ya que cada lote analizado tuvo un contenido de humedad muy distinto al resto, por tal motivo las tabletas obtenidas en estas condiciones presentaron características diferentes y lotes no homogéneos.

La realización de las pruebas se llevó a cabo con especial cuidado y controlando las variables para evitar el efecto por mal manejo de los instrumentos y técnica de manejo.

Se hicieron las calibraciones a los instrumentos, excepto para el durómetro, pues no se contaba con tabletas de las cuales se conociera su dureza y que se hubieran fabricado bajo las mismas condiciones de proceso y registrado con un instrumento calibrado.

No se puede saber con certeza de que las determinaciones realizadas con el durómetro son exactas o existe un determinado error, pero sí puede decirse que el instrumento da lecturas repetibles.

No existen documentos en ese laboratorio que justifiquen que los instrumentos se calibran y se les da mantenimiento preventivo periódicamente. En cuanto a las lecturas registradas con estos instrumentos en procesos de fabricación de tabletas, se observa que no hay homogeneidad en éstas para cada prueba.

Con lo que respecta a la relación existente entre las pruebas determinadas. En los lotes A, B, C y D no existe ninguna relación como lo indica la literatura, al decir que estas pruebas se ven afectadas por las condiciones de proceso, de tal manera que cuando se aumenta la dureza, la fragilidad se incrementa, ya que las tabletas se tornan más quebradizas y por consiguiente el tiempo de desintegración es mayor.

El lote E es el único que mostró relación en las tres pruebas, fue el que presentó mayor dureza, fragilidad y tiempo de desintegración.

Por otra parte las tabletas empleadas en este trabajo no pueden compararse o establecer una relación a las otras vías de producción, puesto que las condiciones son diferentes y las características que adquieren las formas farmacéuticas son distintas.

## X. CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos demuestran que no hay homogeneidad en las -- condiciones de proceso, cuando se elabora un mismo producto con la misma -- fórmula, equipo y operadores. Los controles no se llevan a cabo correctamente o simplemente no se realizan.

Es sabido que la humedad, tiempo de secado y mezclado, tamaño de gránulo, velocidad de mezclado, etc., afectan todas las características de la tableta en unas en menor proporción que en otras.

Así que la variación de los resultados no puede ser atribuible al ins trumento, además su manejo fue el adecuado.

Como no se realizó la calibración del durómetro no puede saberse que tan exactos son los resultados obtenidos, pero sí confiere lecturas precisas.

Con los resultados obtenidos puede decirse que los instrumentos tienen buen funcionamiento, proporcionan lecturas repetibles, es decir hay -- homogeneidad y éstas están dentro de los límites establecidos por el laboratorio. Pero falta conocer que tan exacto es el instrumento.

No puede concluirse si existe o no influencia por parte del analista porque no fue posible determinar el parámetro de reproducibilidad, donde -- debe utilizarse por lo menos dos analistas, diferente día, diferente laboratorio y misma muestra, debido al costo elevado del producto.

La validación es un estudio que evalúa todas las condiciones, documentos, variables, parámetros de una serie de actividades en la elaboración de un producto, de donde se deducen anomalías, actividades que se tienen y así comprobar que se está actuando correctamente o de lo contrario corregir todos los errores cometidos para obtener un producto de calidad.

#### A. SUGERENCIAS:

1. Para llevar a cabo la calibración del durómetro con tabletas estándares (características conocidas), deben realizarse 10 determinaciones de 10 tabletas cada una, sacar el promedio y la desviación estándar y hacer la corrección pertinente en base a las lecturas registradas y la esperada para obtener el % de error.
2. Si no se cuenta con tabletas estándares (de características conocidas), entonces deben emplearse las producidas por el mismo laboratorio, pero llevando a cabo un control estricto de todas las variables que afectan las características de las tabletas, como son: velocidad y tiempo de --mezclado, velocidad y tiempo de granulado, tiempo y temperatura de secado, tamaño de gránulo, velocidad y fuerza de compresión, etc.
3. Realizar el estudio con dos o más analistas para verificar si hay efecto por éstos.
4. Realizar el estudio comparando los resultados con los obtenidos con --- otros instrumentos de las mismas características y que hayan sido previamente calibrados.

5. Realizar la validación no solo en métodos y equipos utilizados sino también a los productos e instrumentos con los cuales se verifica que se cumple con las Buenas Prácticas de Manufactura, para tener mayor confiabilidad en todas estas actividades.



**XI. REFERENCIAS**

1. Loftus, B. T., and Nash, R. A. "Pharmaceutical Process Validation", --- Edit. Marcel Dekker Inc. N. Y. (1984) pp. 99 - 123.
2. Guerra, J. "Validation of by FDA IV" Pharm. Technol., March. 74 - 75 (1986).
3. Filkenson, M. J. "Analytical Methods Laboratories II" Pharm. Technol. - 75 - 84 (1986).
4. Harder, S. W. "The Validation of Cleaning Procedures", Pharm. Technol. May. E178 - E182 (1984).
5. Lambda Científica, S.A. y Veco de México, Validación de Procesos Asépticos; Curso Intensivo, Jul. (1987) Centro Asturiano Salón de México, --- Arquímides No. 4 Polanco Méx. D.F.
6. Taylor, J. K. "Quality Assurance Of Chemicals Measurements" Anal. Chem. 53 (14) 1588 - 96A (1981).
7. Consejo Técnico CIPAM: Guía de Procedimientos Adecuados de Manufactura Farmacéutica, 2da. Ed. México (1986).
8. Alvarado, J. J., Validación de procesos farmacéuticos, Edit. Benito -- David Curiel 13 - 34 México (1982).

9. Roberts, R. J. and Rowe, R. C. "The Effect of the Relationship between Punch Velocity Particle Size on the Compaction behaviour of Material with Varying Deformation Mechanisms" J. Pharm. Pharmacol. 38 (8) 567 - 578 (1986).
10. Roberts, R. J. and Rowe, R. C. "Effect of High Speed Compression at - Subatmospheric Pressures on the Capping Tendency on Tablets", J. Pharm. Pharmacol. 35 (2) 5 - 11, (1983).
11. Chowhan, Z. T. and Yang, I. C. "Effect of Intergranular versus Intragranular Cornstarch on Tablet Friability and In Vitro Dissolution". J. -- Pharm. Sci. 72 (9) 983 - 988 (1983).
12. Chowhan, Z. T. and Yang, I. C. "Effect of Moisture and Crushing Stronch on Tablets Friability and In Vitro Dissolutions", J. Pharm. Sci. 71 -- (12) 1371 - 1395 (1982).
13. Roberts, R. J. and Rowe, R. C. "The Effect of Punch Velocity on the -- Compaction of variety of Materials", J. Pharm. Pharmacol. 37 377 --- 384 (1985).
14. Medécigo, C. y Villafuerte, L. "Efecto de Tensoactivos en la velocidad de Disolución de ácido nalídfxico", Revista Mexicana de las Ciencias -- Farmacéuticas, 17 (3), 1986 pp. 29 - 33.
15. Howard, C. A. INTRODUCTION TO PHARMACEUTICAL DOSAGE FORM, 3a. Ed. Edit. LEA & Philadelphia. USA (1981), pp. 198 - 206.

## APENDICE A

El producto utilizado para llevar a cabo el estudio es una formulación que contiene codeína, efedrina y extracto de ipecacuana.

La codeína es un analgésico opióide que se utiliza en el tratamiento de la tos y la diarrea. Con la administración frecuente de dosis terapéutica del opiáceo hay una pérdida gradual de su eficacia que se denomina tolerancia, también se desarrolla la dependencia física.

La supresión del reflejo tusígeno es una acción bien reconocida de -- los analgésicos opióides. La codeína ha sido utilizada con bastante eficacia en personas que sufren de tos patológica y en pacientes en quienes es necesario mantener la ventilación con una sonda traqueal. Sin embargo la - supresión de la tos puede permitir la acumulación de secreciones y así provocar trastornos como obstrucción de las vías respiratorias y atelectasis.

La supresión de la tos puede obtenerse a dosis menores que la necesaria para la analgesia. La tolerancia aunque se desarrolla al comienzo con la primera dosis de este agente, por lo general no se manifiesta clínicamente hasta después de 2 o 3 semanas de repetir la experiencia con dosis - terapéuticas ordinarias.

Ha existido problemática en torno a este medicamento, atribuyendo que cualquier persona puede ingerirlo solo para drogarse y sufrir sus efectos. Sin embargo en la fórmula de éste se encuentran dos componentes (efedrina

y extracto de ipecacuana), que al ingerirse sin padecer la enfermedad, produce náuseas, vómito y dolor de cabeza, lo que no sucede cuando el padecimiento es real. Es por esto que el producto se ha mantenido en el mercado hasta ahora.

Actualmente es el producto que más se elabora en forma de tabletas en ese laboratorio, por eso fue elegido para llevar a cabo la evaluación de los instrumentos.

APENDICE B

A. Análisis de Varianza (ANADEVA)

1. DISERIO COMPLETAMENTE AL AZAR CON UN CRITERIO DE CLASIFICACION:

a. Modelo estadístico:

$$Y_{ij} = \mu + \alpha_i + \epsilon_j(i)$$

$\mu$  = media de los datos que se analizan

$\alpha_i$  = representa el efecto del factor al nivel i-ésimo

$\epsilon_j(i)$  = es el error experimental

La siguiente tabla describe la manera en que se lleva a cabo el cálculo de F, la cual se confronta con la F de tablas:

Fuente	g.l	S. de Cuadrados	M.C.	F. calc.	F. tab.
$\alpha_i$	t-1	$\frac{\sum_{i=1}^t y_{i.}^2}{r} - \frac{y^2}{rt}$	$\frac{S.C.}{t-1}$		$F_{1-\alpha}$
$\epsilon_j(i)$	(r-1)t	$\sum_{i=1}^t \sum_{j=1}^r y_{ij}^2 - \frac{\sum_{i=1}^t y_{i.}^2}{r}$	$\frac{S.C.}{rt}$		$\frac{t-1}{(r-1)t}$

Donde t = número de tratamientos

r = número de replicaciones (número de determinaciones)

$\alpha$  = nivel de significancia

$\sum_{i=1}^t y_{i.}^2$  ; indica la sumatoria de los tratamientos elevados

al cuadrado.

$y^2$  ; indica la suma total de tratamientos o lotes ana

lizados elevados al cuadrado.

$\sum_{i=1}^t \sum_{j=1}^r Y_{ij}^2$  ; se refiere a la doble sumatoria de cada tratamiento con sus replicaciones elevado al cuadrado.

### B. Desviación Significativa Mfima (DSM)

#### 1. FORMULA:

$$DSM = t_{1-\alpha/2} \cdot g.1 \cdot \text{error} \sqrt{\frac{2S^2_{\text{error}}}{n}}$$

Donde: n = 20

g.1 N-K; H= nivel alto de la tabla t de student

K= nivel bajo de la tabla t de student

$S^2$  = varianza muestral

### C. Prueba de Chi-cuadrada

Chi-cuadrada calculada =  $(n-1)(s^2)/\sigma^2$

Donde: n = número de observaciones de muestras independientes

$S^2$  = varianza muestral

$\sigma^2$  = parámetro que representa la variabilidad (en este caso del instrumento, denominado varianza poblacional).

$\sigma$  = desviación estándar poblacional.