

UNIVERSIDAD NACIONAL JORGE BASADRE GROHMANN – TACNA

Facultad de Ciencias de la Salud

Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica

VALIDACIÓN CONCURRENTE DEL PROCESO DE MANUFACTURA DE
TABLETAS RECUBIERTAS DE NAPROXENO SÓDICO 550 mg.

TESIS

PRESENTADA POR:

Bach. ALBERT IVAN APAZA GONZALES

Para optar el Título Profesional de:

QUÍMICO FARMACÉUTICO

TACNA – PERÚ

2017

UNIVERSIDAD NACIONAL JORGE BASADRE GROHMANN – TACNA

Facultad de Ciencias de la Salud

Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica

VALIDACIÓN CONCURRENTE DEL PROCESO DE MANUFACTURA DE
TABLETAS RECUBIERTAS DE NAPROXENO SÓDICO 550 mg.

TESIS

Presentada por:

Bach. ALBERT IVAN APAZA GONZALES

Para optar el Título Profesional de:

QUÍMICO FARMACÉUTICO

Aprobado por UNANIMIDAD ante el siguiente jurado:



MSc. Edgard Guido Calderón Copa
Presidente



Q.F. Orlando Agustín Rivera Benavente
Miembro



Dr. Juan José Evaristo Changllo Roas
Miembro



Mgr. Yemile del Carmen Berrios Espejo
Asesora

DEDICATORIA

A Dios, por guiarme en mi vida personal y profesional. Por darme la salud y perseverancia para seguir adelante a pesar de las adversidades.

A mis padres; Juana y José, a mi cuñada Carolina y su esposo, por brindarme todo su apoyo tanto en la salud como en el camino profesional, gracias por su atención y sacrificio que me brinda cada día de mi vida.

AGRADECIMIENTOS

A Dios, por ayudarme y ser mis ojos en los proyectos que me trazo.

A mis padres, por ayudarme a lograr mis objetivos.

A mi asesora Mgr. Yemile Del Carmen Berrios Espejo y todos aquellos que hicieron posible la elaboración de esta tesis. Por su paciencia, consejos y conocimientos compartidos en esta última etapa de mi universitaria.

ÍNDICE

DEDICATORIA	i
AGRADECIMIENTOS	ii
ÍNDICE	iii
RESUMEN	iv
INTRODUCCIÓN	v
CAPÍTULO I	
PLANTEAMIENTO DEL ESTUDIO	4
1.1. DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA.....	4
1.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA	7
1.2.1 Problema General.....	7
1.2.2 Problemas Específicos	7
1.3. OBJETIVOS	8
1.3.1 Objetivo General.....	8
1.3.2 Objetivos Específicos.....	8
1.4. JUSTIFICACIÓN	8
1.5. FORMULACIÓN DE LA HIPÓTESIS	10
1.5.1 Hipótesis General	10

1.5.2 Hipótesis Específicas.....	10
1.6. DETERMINACIÓN DE VARIABLES	10
1.6.1 Tipos de Variables	10
a. Variable 1	10
b. Variable 2	10
1.7. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES	11
CAPÍTULO II	
MARCO TEÓRICO	13
2.1. ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN	13
2.2. BASES TEÓRICAS	21
2.2.1 Definición de Validación y Concepto	21
2.2.2 Calificación y Validación.....	26
2.2.3 Principios básicos de la validación	28
2.2.4 Tipos de Validación	29
2.2.4.1 Validación prospectiva	29
2.2.4.2 Validación retrospectiva.....	30
2.2.4.3 Validación concurrente	32
2.2.5 Plan Maestro de Validación (PMV).....	35

2.2.5.1	Importancia de PMV:	35
2.2.5.2	Definición y Generalidades:	36
2.2.6	ETAPAS DE CALIFICACIÓN.....	38
2.2.6.1	Calificación de Diseño.....	39
2.2.6.2	Calificación de Instalación.....	39
2.2.6.3	Calificación de Operación	39
2.2.6.4	Calificación de Desempeño.....	40
2.2.7	PROTOCOLO DE VALIDACIÓN.....	41
2.2.8	REPORTE DE VALIDACIÓN	42
2.2.9	REVALIDACIÓN.....	44
2.2.10	VALIDACIÓN Y CAPACIDAD DE PROCESO.....	47
2.2.11	PLANES DE MUESTREO	57
2.2.11.1	Nivel de inspección	57
2.2.11.2	Letras código del tamaño de las muestras.....	58
2.2.11.3	Obtención de un plan de muestreo	59
2.2.11.4	Tipos de planes de muestreo	59
2.2.12	DETERMINACIÓN DE LA ACEPTABILIDAD.....	61
2.2.12.1	Planes de muestreo simple.....	61

2.2.12.2 Planes de muestreo doble	61
2.2.12.3 Planes de muestreo múltiple	63
2.3. DEFINICIÓN DE TÉRMINOS	64
CAPÍTULO III	
METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN	68
3.1. POBLACIÓN Y MUESTRA	68
3.2. NIVEL Y DISEÑO DE INVESTIGACIÓN	75
3.3. TÉCNICAS E INSTRUMENTOS PARA LA RECOLECCIÓN DE DATOS	76
3.4. PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS	80
3.5. PROCESAMIENTO DE DATOS	81
3.5.1 Estadística Descriptiva	81
3.5.2 Estadística Inferencial	83
3.6 MATERIALES E INSTRUMENTOS	89
CAPÍTULO IV	
RESULTADOS	94
4.1. Secado - Tamizado	95
4.2. Mezcla-Lubricación	98

4.3. Tableteado	103
4.4. Recubrimiento	117
4.5. Blisteado.....	126
4.6. Análisis longitudinales	132
4.7 Análisis de datos	134

CAPÍTULO V

DISCUSIÓN	155
CONCLUSIONES	162
RECOMENDACIONES.....	163
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	164
ANEXOS.....	170

RESUMEN

El presente trabajo de investigación fue realizado en un laboratorio farmacéutico. Se validaron tres lotes consecutivos en cada uno de las etapas; secado, mezcla - lubricación, tableteado, recubrimiento y blisteado de manera paralela y simultánea. Una vez recolectado los datos, mediante la estadística descriptiva, se determinó la media, desviación estándar, tabulación de tabla, y con la estadística inferencial, se determinó la prueba de normalidad, prueba de varianzas iguales, prueba de independencia, análisis de varianza (ANOVA). Se realizaron los análisis de validación para determinar el cumplimiento de las especificaciones citadas en el proceso para los tres lotes estándares consecutivos en las etapas de mezcla, tableteado, recubrimiento y blisteado. En cuanto al contenido, en la prueba de normalidad, los p valores se encontraron valores $> 0,05$ por lo cual nos da a entender que los datos de contenido siguen una distribución normal. Con respecto al p valor obtenido del ANOVA en la etapa de mezcla es 0,193; tableteado (tolva 1 y 2 son 0,009 y 0,079); recubrimiento es 0,007; blisteado es 0,002, respecto a los resultados, los p valores $> 0,05$ demuestra estadísticamente que las medias de los tres lotes son iguales. Sin embargo, los p valores $< 0,05$ demuestra que las medias de los tres

lotes no son iguales. De esta manera se concluye que el análisis de los tres lotes cumple con las especificaciones de manera adecuada.

Palabras claves: validación, concurrente, mezcla, tableteado, recubrimiento, blistado, Naproxeno Sódico 550 mg.

ABSTRACT

The present research work was carried out in a pharmaceutical laboratory. Three consecutive lots were validated in each of the stages; drying, mixing - lubrication, tableting, coating and blistering in a parallel and simultaneous manner. Once the data were collected, the mean, standard deviation, table tabulation, and inferential statistics were determined by means of descriptive statistics, the normality test, equal variance test, independence test, analysis of variance was determined (ANOVA). Validation analyzes were performed to determine compliance with the specifications cited in the process for the three consecutive standard batches in the mixing, tableting, coating and blistering stages. Regarding the content, in the normality test, the p values were found values > 0.05 , which gives us to understand that the content data follow a normal distribution. With respect to the p value obtained from the ANOVA in the mixing stage is 0.193; tableted (hopper 1 and 2 are 0.009 and 0.079); coating is 0.007; blister is 0.002, with respect to the results, p values > 0.05 statistically shows that the means of the three lots are equal. However, the p values < 0.05 show that the means of the three lots are not equal. In this way, it is concluded that the analysis of the three lots complies with the specifications in an appropriate manner.

Key words: validation, concurrent, mixing, tableting, coating, blister,
Naproxen Sodium 550 mg.

INTRODUCCIÓN

En la actualidad la industria farmacéutica produce medicamentos en baja, mediana y alta escala desarrollando productos que cumplan con las especificaciones, por eso la validación del proceso de manufactura es de suma importancia. Asimismo, para asegurar la calidad, las empresas aplican este sistema, lo ven como una herramienta de calidad para la mejora de la productividad y el control de los procesos.

El presente trabajo realizado en un laboratorio farmacéutico, se ejecutó sobre la validación del proceso de manufactura de tabletas recubiertas de Naproxeno Sódico 550 mg, presentando estas mismas características descriptivas de color azul, forma oblonga con ranura en una de sus caras. Asimismo, este producto pasa por las etapas de mezcla-granulación, secado, mezcla-lubricación, tableteado, recubrimiento y blisteado. El proceso de manufactura del producto presentó cambios pronunciados de los equipos en las etapas de mezcla-granulación, secado y recubrimiento, ante esta incertidumbre se realizó la validación respectiva, previo a eso, los nuevos equipos se realizaron nuevamente las pruebas de

calificación de instalación, operación y desempeño de manera adecuada, corroborando de esta manera su correcto funcionamiento.

Por lo cual se cumple las líneas establecidas por Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), se debe validar toda modificación importante del proceso de fabricación, incluyendo cualquier cambio en equipos o materiales que puedan influir en la calidad del producto y/o la reproducibilidad del proceso. (1) Asimismo, los Órganos Desconcentrados de la Autoridad Nacional de Salud (OD), la Autoridad Nacional de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios (ANM), las Autoridades Regionales de Salud (ARS) y las Autoridades de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios de Nivel Regional (ARM) pueden efectuar el control y vigilancia sanitaria mediante inspecciones en los establecimientos que los fabrican, importan, almacenan, distribuyen, comercializan, dispensan y expenden y a través de la ejecución de análisis de muestras de productos pesquisados, en cualquiera de las etapas de fabricación, almacenamiento, distribución y expendio, así como de los insumos, materia prima y materiales de envase y acondicionamiento empleados en los procesos de producción. Estos controles se realizan en el Centro Nacional de Control

de Calidad y laboratorios acreditados de la red nacional de laboratorios oficiales de control de calidad. (2)

Con respecto de la descripción farmacológico del Naproxeno sódico estudiado, es lo siguiente; es un Antiinflamatorio No Esteroideo (AINE) de acción intermedia (10 – 12 horas) que tiene efecto antiinflamatorio, analgésico y antipirético. Es de elección para el tratamiento de dismenorrea, presenta diversos efectos adversos como lesiones en la mucosa gástrica, insuficiencia cardiaca, alteraciones renales, alteraciones hepáticas y reacciones de hipersensibilidad. (3)

Respecto a la calidad de los medicamentos, requieren garantizar la calidad en cada una de las etapas de fabricación, cumpliendo los criterios de aceptación de calidad establecidas. Asimismo, recalcar que el máximo grado de seguridad tan solo lo proporcionan los procesos de validación. No hay que olvidar que, para obtener medicamentos seguros y eficaces de forma continua, es necesario que su calidad sea constante. (4)

CAPÍTULO I

PLANTEAMIENTO DEL ESTUDIO

1.1. DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA

El producto naproxeno sódico 550 mg es fabricado por varios laboratorios farmacéuticos nacionales e internacionales. Siendo de uso antiinflamatorio, analgésico y antipirético. En los últimos años se ha incrementado el consumo en gran medida y así mismo la fabricación de esta, despertando la duda sobre la calidad del producto.

Se conoce que los productos farmacéuticos no deben presentar riesgos para la salud pública. De manera que todo producto de consumo humano debe poseer un registro sanitario otorgado por la ANM que garantice la calidad e inocuidad de sus principios activos y excipientes. Esta autoridad puede denegar, suspender, modificar o cancelar el registro sanitario de los productos que no cumplen con las especificaciones técnicas que amparan su otorgamiento. (2)

Sin embargo, existe información por parte de DIGEMID que evidencia productos farmacéuticos no conformes del laboratorio en donde se realizó la investigación, tal información se muestra en el formulario; lista de titulares de registro sanitario pesquisados años 2014 – 2016. (5) , asimismo en la sección de alertar se observa productos de naproxeno sódico no conformes. No obstante, en el Perú se encontró casos de una deficiencia en validación de proceso de la empresa “Laboratorios Chemnoya S.A.C” y por tal efecto la cancelación de sus registros sanitario (6). Estos resultados podemos atribuir por un déficit en el proceso de validación por parte de la empresa fabricante. Si bien, la realización de validación no es una decisión sencilla. Muchos aun lo hacen por obligación más que por convicción. Bajo esta premisa, tendremos que ser abiertos a la validación.

Al comprar un producto farmacéutico ponen en duda la calidad del mismo, asimismo la falta de validación de proceso, por lo que motiva a realizar el presente trabajo (validación concurrente del producto), aún más con reportes que detallan las especificaciones. Asimismo, dado que el naproxeno sódico se expende sin receta

médica, el fármaco está al alcance de la población. Una mala calidad del mismo podría exacerbar la salud de las personas.

Cabe resaltar, la manufactura del producto farmacéutico, la calidad de los comprimidos o tabletas, la determinan principalmente las Farmacopeas (FEUM, USP, BRITISH PH, etc.) e incluyen los requisitos que debe reunir la forma farmacéutica para calificarse como terapéuticamente útil. Sin embargo, cada laboratorio tiene sus propios procedimientos lo cual podrían ser deficiente y distribuir productos fuera de las especificaciones. Ahí la importancia de la validación para demostrar si los procesos de fabricación obtienen productos según los parámetros establecidos.

1.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

En base a la problemática expuesto, formulamos las siguientes interrogantes de estudio.

1.2.1 PROBLEMA GENERAL

¿Cuáles son los resultados de la validación concurrente del proceso de manufactura de tabletas recubiertas de Naproxeno Sódico 550 mg?

1.2.2 PROBLEMAS ESPECÍFICOS

- ¿Existirá confiabilidad de todos los factores que directa o indirectamente influyen en la calidad del producto durante el proceso de manufactura?
- ¿Existirá efectividad en la reproducibilidad del producto a validar?

1.3. OBJETIVOS

1.3.1 OBJETIVO GENERAL

Realizar la validación concurrente del proceso de manufactura de tabletas recubiertas de Naproxeno Sódico 550 mg.

1.3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Conseguir la confiabilidad de todos los factores que directa o indirectamente influyen en la calidad del producto durante el proceso de manufactura.
- Alcanzar la efectividad en la reproducibilidad del producto a validar.

1.4. JUSTIFICACIÓN

Esta investigación es necesaria porque brindará información verosímil de los resultados de validación de proceso de manufactura del Naproxeno Sódico, pues en la descripción del problema se explica la importancia del producto de calidad en el mercado. Asimismo, las

alertas de DIGEMID demuestran hechos sobre un déficit en validación de manufactura de un producto farmacéutico específico.

El presente estudio también es importante porque busca demostrar si las especificaciones establecidas por el laboratorio farmacéuticos se encuentran dentro de los parámetros establecidos por farmacopea, OMS (organización mundial de la salud) y FDA (Food and Drug Administration). A su vez, mejorar el proceso según la deficiencia que se encuentre en sus respectivas etapas.

El objetivo del estudio y su logro permitirán dar a conocer a la población y las autoridades pertinentes sobre los posibles resultados fuera de las especificaciones establecidas del producto naproxeno sódico 550 mg.

En cuanto a resultados fuera de especificación, el problema radica generalmente cuando el laboratorio farmacéutico no está acostumbrado a una cultura de validación y de las buenas prácticas de fabricación, de esta manera cuesta trabajo entender el significado de la validación y sobre todo el tiempo en que serán capaces de realizar todas las acciones que involucra.

1.5. FORMULACIÓN DE LA HIPÓTESIS

1.5.1 HIPÓTESIS GENERAL

El proceso de manufactura de tabletas recubiertas de Naproxeno Sódico 550 mg cumple con las especificaciones de Control de Calidad exigidas.

1.5.2 HIPÓTESIS ESPECÍFICAS

- La calidad de los productos presenta confiabilidad de todos los factores que directa o indirectamente influyen en la calidad del producto durante el proceso de la manufactura.
- La efectividad en la reproducibilidad de los tres lotes a validar es igual.

1.6. DETERMINACIÓN DE VARIABLES

1.6.1 TIPOS DE VARIABLES

a. Variable 1

Proceso de manufactura

b. Variable 2

Validación concurrente

1.7. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Dimensión	Indicadores
<u>Variable 1:</u> proceso de manufactura	Proceso de fabricación de un producto que se realiza con las manos o con ayuda de máquinas.	El proceso de manufactura de cada uno de los lotes presenta las siguientes etapas: Mezcla – granulación Secado, Mezcla-Lubricación, Tableteado, Recubrimiento y Blisteadado	Mezcla - granulación	Amasador High Shear Tiempo de mezcla: 5 min Velocidad del agitador y chopper: 1 min Tiempo de amasado: 1 min Tamizador - Molino Velocidad de operación: 550 rpm Número de tamiz: 7F375Q05063
			Secado	Secador de Lecho Fluido Temperatura de secado: 70 – 700 °C Tiempo de Remoción: 20 min Tiempo de secado: 55 min Presión de la cámara: 1,5-2,0 bar Tamizador – Molino Velocidad de operación: 40-60 Hz Número de tamiz: 7F079G05023112
			Mezcla-Lubricación	Mezclador - BOHLE Volumen de BIN utilizado: 2 000 L Tiempo de mezcla: 25 min RPM: 6 rpm Número de malla: # 20 Velocidad de frecuencia: 55 Hz
			Tabletado	Tableteadora rotativa Cantidad de tolva: 2 RPM: 21 Cantidad de estaciones: 33
			Recubrimiento	Bombo de recubrimiento Caudal de inyección: 214,28 g/min Distancia de pistola – tabletas: 23 cm Temperatura de selección de Inyección: 75 °C Temperatura del lecho de tabletas: 34 °C Presión de aire comprimido: 8 bar Velocidad de bombo: 3,4 rpm Velocidad de bombo Peristáltica: 25 rpm
			Blisteadado	Blistera Velocidad: 33 Golpes/minuto: Temperatura de formato inferior: 97 °C Temperatura de formato superior: 100 °C Temperatura de sellado: 200 °C

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Dimensión	Indicadores
<u>Variable 2:</u> Validación concurrente	Se lleva a cabo durante la manufactura de rutina de un producto a comercializar	Los tres lotes a validar son: Lote A, Lote B y Lote C	Lote A, Lote B Lote C	Secado <ul style="list-style-type: none"> ▪ Contenido de humedad: 6,5-8,0 %. ▪ Control Microbiológico. <u>Recuento microbiano</u>: RTMA: Máximo 10³ UFC/g, RTCHL: Máximo 10² UFC/g. <u>Pruebas de Microorganismos específicos</u>: Detección de <i>Escherichia coli</i>: Ausente en 1g.
				Mezcla - lubricación <ul style="list-style-type: none"> ▪ Granulometría por tamizado analítico: Valor referencial ▪ Contenido de humedad: 6,0-8,0 % ▪ Densidad compactada/aparente: < 1,25 ▪ Control Microbiológico. <u>Recuento microbiano</u>: RTMA: Máximo 10³ UFC/g, RTCHL: Máximo 10² UFC/g. <u>Pruebas de Microorganismos específicos</u>: Detección de <i>Escherichia coli</i>: Ausente en 1g. ▪ Identificación del IFA*: Naproxeno Sódico ▪ Determinación cuantitativa del IFA: 550,00 mg/tab. (495,0 g/tab–605,00 mg/tab.) ▪ Impurezas Orgánicas: No más de 1,5% de impurezas totales.
				Tableteado <ul style="list-style-type: none"> ▪ Aspecto: Tabletas de forma oblonga de color blanco con ranura en una de sus caras. ▪ Peso Promedio: 820,00 mg/tab. (779,00 mg/tab. – 861,00 mg/tab.). ▪ Dureza: 10Kp – 25Kp (valor referencial) ▪ Friabilidad: Máximo 1 % (valor referencial) ▪ Desintegración: Máximo 15 minutos (valor referencial). ▪ Dimensión: 6,20 – 6,60 mm (valor referencial). ▪ Contenido de humedad: Valor referencial ▪ Control Microbiológico: <u>Recuento microbiano</u>: RTMA: Máximo 10³ UFC/g, RTCHL: Máximo 10² UFC/g. <u>Pruebas de Microorganismos específicos</u>: Detección de <i>Escherichia coli</i>: Ausente en 1g. ▪ Prueba de disolución de IFA: No menos del 80 % (Q) de la cantidad declarada de Naproxeno se disuelve en 45 min. ▪ Determinación cuantitativa de IFA*: 550,00 mg/tab. (495,0 g/tab – 605,00 mg/tab.) ▪ Uniformidad de unidades de dosificación: AV =L1 ≤ 15,0 %. ▪ Impurezas orgánicas: No más de 1,5 % de impurezas totales
				Recubrimiento <ul style="list-style-type: none"> ▪ Aspecto: tabletas recubiertas de color azul, de forma oblonga con ranura en una de sus caras. ▪ Peso Promedio: 847,00 mg/Tab Rec. (805,00 mg/Tab. Rec. – 889,00 mg/ Tab. Rec.) ▪ Control Microbiológico: <u>Recuento microbiano</u>: RTMA: Máximo 10³ UFC/g, RTCHL: Máximo 10² UFC/g. <u>Pruebas de Microorganismos específicos</u>: Detección de <i>Escherichia coli</i>: Ausente en 1g. ▪ Prueba de disolución de IFA*: No menos del 80 % (Q) de la cantidad declarada de Naproxeno se disuelve en 45 min. ▪ Determinación cuantitativa del IFA*: 550,00 mg/tab. (495,0 g/tab – 605,00 mg/tab.) ▪ Uniformidad de unidades de dosificación: AV =L1 ≤ 15,0 %. ▪ Impurezas orgánicas: No más de 1,5 % de impurezas totales
				Blisteado <ul style="list-style-type: none"> ▪ Aspecto: blíster ausentes de quemaduras / liso, impresión de lote, impresión fecha de vencimiento, sin partículas extrañas y tabletas integrales. ▪ Hermeticidad: Conforme ▪ Control Microbiológico: <u>Recuento microbiano</u>: RTMA: Máximo 10³ UFC/g, RTCHL: Máximo 10² UFC/g. <u>Pruebas de Microorganismos específicos</u>: Detección de <i>Escherichia coli</i>: Ausente en 1g. ▪ Prueba de disolución de IFA*: No menos del 80 % (Q) de la cantidad declarada de Naproxeno se disuelve en 45 min. ▪ Determinación cuantitativa del IFA*: 550,00 mg/tab. (495,00 g/tab-605,00 mg/tab.) ▪ Impurezas orgánicas: No más de 1,5 % de impurezas totales

CAPÍTULO II

MARCO TEÓRICO

2.1. ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN

Con la finalidad de tener mayores elementos de juicio, se revisaron los siguientes trabajos de investigación referentes al tema de estudio:

Ámbito Nacional:

En la Tesis realizada por Tello M para optar el título profesional de Químico Farmacéutico en la UNMSM cuyo titulado es, **Validación concurrente del proceso de recubrimiento de tabletas de Naproxeno Sódico 550 mg en un equipo de recubrimiento automatizado Accela Cota** el año 2008, busca comprender el proceso de validación concurrente del proceso de recubrimiento de tabletas de Naproxeno Sódico 550 mg obteniendo una evidencia documentada que el proceso de recubrimiento es capaz de cumplir en

forma consistente y repetitiva las especificaciones establecidas durante todo el proceso. Se realizaron los análisis de validación para determinar los tres lotes estándares consecutivos, el cumplimiento de las especificaciones citadas en el proceso. Los resultados obtenidos para el primer lote tuvo una concentración de activo de 100,44 %, para el segundo una concentración de activo de 100,33 % y para el tercer una concentración de activo de 99,30 % siendo la especificación evaluada el rango comprendido entre el 90 % y el 110 %; por lo tanto, los resultados obtenidos en base a la concentración del principio activo para los tres lotes se encuentran entre el rango establecido. (7)

En la Tesis realizada por Flores J para optar el título profesional de Químico Farmacéutico en la UNMSM cuyo titulado fue, **Validación concurrente del proceso de fabricación de tabletas recubiertas de amoxicilina 500 mg** del año 2002, busco evidencia documentada para que sea capaz de cumplir en forma consistente y repetitiva las especificaciones establecidas. Se realizó un protocolo de validación concurrente para lo cual se utilizaron tres lotes estándares consecutivos. A cada uno de ellos se le evaluó en las fases de granulado, compresión y recubrimiento. La fase de granulado se dividió en dos, la primera antes de la lubricación en la que se hicieron

las pruebas de mezcla del principio activo y los excipientes, tamaño del granulado y densidad aparente. La segunda después de lubricación en la que se hicieron las pruebas de mezcla del principio activo, excipientes y lubricante, tamaño del granulado, densidad aparente, ángulo de reposo y contenido de agua. En la fase de compresión se hicieron las pruebas de aspecto, dimensión, variación de pesos, concentración de principio activo, uniformidad de contenido de principio activo, disolución, desintegración, friabilidad, dureza y contenido de agua. En la fase de recubrimiento se hicieron las pruebas de aspecto, dimensión, variación de pesos, concentración de principio activo, uniformidad de contenido de principio activo, disolución y contenido de agua. Para la evaluación de pesos y dureza se utilizaron las gráficas de control X – R . Después de determinar las gráficas de control se calculó el índice de capacidad Cp y el índice Cpk en la que se pudo verificar que el proceso cumple con las especificaciones establecidas. En la gráfica de control X – R para la prueba de variación de pesos se obtuvo Cpk de 1,31; 1,56 y 1,72; para la dureza 1,37; 1,03 y 1,14; los resultados de Cp están por encima de 1,33 indicando un proceso bueno. Por cual, concluimos que las pruebas realizadas en las etapas de mezcla, compresión y recubrimiento los resultados obtenidos cumplieron de forma

consistente y repetitiva con las especificaciones establecidas en cada uno de los lotes analizados, por lo tanto el proceso de fabricación de las tabletas recubiertas de Amoxicilina 500 mg se considera validado.

(8)

En la Tesis realizada por Quispe I, Aracelli D para optar el título profesional de Químico Farmacéutico en la UNMSM cuyo titulado fue, **Validación concurrente del proceso de fabricación de las tabletas de glibenclamida 5 mg** el año 2006 buscaron validar el proceso de fabricación de las tabletas de glibenclamida 5 mg, el cual se realizó en un laboratorio farmacéutico, durante los meses de marzo a octubre del 2005. En este período se llevó a cabo la fabricación de tres lotes consecutivos, los cuales fueron utilizados para la validación. El estudio les permitió demostrar que la validación del proceso de fabricación de las tabletas de glibenclamida 5 mg cumplió con los parámetros establecidos. Demostrándose que los equipos, etapas y las áreas estaban adecuadamente instaladas, documentadas y operativas tal como se evidenció de manera consistente y repetitiva durante todo el proceso de validación. Adicionalmente los datos obtenidos del proceso de fabricación de las tabletas de glibenclamida 5 mg; fueron procesados con el paquete estadístico SPSS 11,0,1

demostrándose que exista diferencia significativa con un $p < 0,05$ entre el inicio, medio y final de los tres lotes. Por tanto, se concluye que el proceso cumplió con las especificaciones establecidas, pero no asegura que estadísticamente este bajo control; porque las herramientas estadísticas nos permitieron evaluar con un alto grado de confiabilidad el comportamiento real del proceso. (9)

Ámbito Internacional:

En la Tesis realizada por Pavez F, Sabrina A; para optar el título profesional de Químico Farmacéutico en la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas de la Universidad de Chile, cuyo titulado fue, **Estudio de la validación concurrente del proceso de fabricación de un medicamento** realizado el 2016 cuyo objetivo fue desarrollar el estudio la validación concurrente del proceso de fabricación de un medicamento que posee Lamotrigina de 100 mg, estudiando su fabricación desde la etapa de fraccionamiento hasta su blistado. En el proceso de estudio de la validación se analizaron dos lotes de fabricación. El cálculo estadístico utilizado para comprobar similitud entre los lotes de producto de acuerdo a la Nota Técnica N° 4 “Guiamiento en el análisis estadístico de datos obtenidos en la

validación de procesos productivos”, Versión 03, consta principalmente de capacidad de procesos (Cp y Cpk), normalidad de los datos, test de ANOVA y Barlett. Se obtuvo que los procesos de fabricación de ambos lotes son bastantes similares entre sí pero no puede considerarse este trabajo como una validación ya que es necesario un tercer lote de estudio para obtener resultados estadísticos concluyentes; sí puede utilizarse para validar el producto en un futuro porque el método de fabricación no posee desviaciones críticas que afecten la calidad del producto final. (10)

En la Tesis realizada por Bedoya S, Corredor L, Pilar L para optar el título profesional de Microbiólogo Industrial en la Facultad de Ciencias de Bogota, cuyo titulado fue, **Validación concurrente de cuatro tipos de desinfectantes utilizados en el laboratorio de indicadores de calidad de aguas y lodos de la pontificia universidad javeriana** del año 2013, se buscó determinar la carga microbiana que se presenta con mayor incidencia en las superficies y áreas de trabajo del laboratorio de indicadores de calidad de aguas y lodos de la Pontificia Universidad Javeriana, realizando un muestreo de superficies por medio del método horizontal de técnicas de muestreo de superficies usando cajas de contacto y escobillón, y para

ambientes la técnica de sedimentación, a partir del aislamiento e identificación de los microorganismos *Escherichia coli*, *Pseudomonas sp*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Penicillum sp.* y *Aspergillus flavus* se realizó una validación concurrente de los desinfectantes NEW FAGETRIALD, NEW DESINFLOOR, HIPOCLORITO DE SODIO y TEGO 51 con el fin de asegurar que los agentes químicos son eficaces en la eliminación y /o reducción de la carga microbiana presente, utilizando para bacterias la técnica del coeficiente fenólico modificado, para evaluar en este caso otros compuestos químicos , y la técnica de placa de agar mediante siembra en estría evaluando de esta manera diferentes concentraciones en diferentes tiempos de acción frente a los microorganismos, y para hongos por medio de la técnica de dilución en agar se evaluaron las concentraciones de los desinfectantes determinando la concentración mínima inhibitoria, mediante la medición del crecimiento radial de los microorganismos. De acuerdo a los resultados obtenidos, se pudo observar que estos agentes químicos NEW FAGETRIALD y NEW DESINFLOOR inhiben el crecimiento de los microorganismos *Escherichia coli*, *Pseudomonas sp*, *Staphylococcus aureus*, *Penicillum sp.* y *Aspergillus flavus* presentando un porcentaje de inhibición mayor o igual del 90 %, en la concentración recomendada por el fabricante

0,50 % , y en HIPOCLORITO DE SODIO en la concentración 6,25 % la recomendada por el fabricante frente a todos los microorganismos. Los desinfectante de alto nivel NEW FAGETRIALD y NEW DESINFLOOR, a una concentración del 1 % el doble de la recomendada por el fabricante, obtuvieron un porcentaje de inhibición menor del 90 % frente a *Bacillus subtilis*, debido a que estos agentes químicos presentaron una alteración en las propiedades afectándose de esta manera su acción esporicida. (11)

2.2. BASES TEÓRICAS

2.2.1 DEFINICIÓN DE VALIDACIÓN Y CONCEPTO

Durante más de veinte años, se ha escuchado hablar del concepto de validación. En diversos países en Latinoamérica, este concepto está siendo consciente de su necesidad, resultados y beneficios a lo largo de todo el tiempo. (12)

Esto se puede observar en las nuevas actualizaciones de las regulaciones enfocadas al área farmacéutica. Todas incluyen de alguna u otra forma el requisito regulativo de la validación.

Según la Food and Drug Administration (FDA), la “Validación es establecer una evidencia documentada que provea un alto grado de garantía de que un proceso específico producirá, de forma consistente, un producto que cumpla con sus especificaciones predeterminadas y atributos de calidad”. (12) (13) (14)

La definición de validación de las Normas de Correcta Fabricación de las Comunidades Europeas de fecha enero 1992

“Es la obtención de pruebas con arreglo a las Normas de Correcta Fabricación, de que cualquier procedimiento, proceso, equipo, actividad o sistema, produce en realidad el resultado previsto”. (14)

De la lectura de estas dos definiciones, se deduce que, para garantizar la calidad de un producto, es imprescindible seguir el cumplimiento de las GMP (Good Manufacturing Practice) en todo el proceso de fabricación.

Las regulaciones la incluyen en un par de líneas. Y algunas empresas en una interpretación errónea han pensado que es muy sencillo lograr la validación. Pero, pocos se han dado la tarea de reflexionar realmente lo que la validación y su definición significa.

Analicemos esta definición: en primer lugar, menciona los términos “Evidencia documentada”, ¿a qué se refiere eso?, para iniciar exitosamente las actividades de validación tiene que estar claro la importancia del cumplimiento de las Buenas Prácticas de Documentación. ¿En cuántas ocasiones se batalla en nuestras

instalaciones para lograr que el operario y el supervisor de cualquier área registre los datos en el momento de terminar su actividad? o bien, que no altere documentos originales, que respete el uso de tinta o la forma de hacer correcciones, ¿Cuántas veces?, si no se tienen superados esos detalles, la empresa no está preparada para la validación. (12)

La segunda parte de la definición dice “Provea un alto grado de garantía”. Un alto grado de garantía no significa el 100 % o procesos perfectos. Hay muchas empresas que piensan que teniendo sus procesos validados sus problemas se acaban ya que aseguran que están libres de errores y que no tienen de que preocuparse. Se sabe que la perfección no existe y las empresas que piensan que sus sistemas de calidad son perfectos, son aquellas que al día de hoy tienen problemas de multas, sanciones, cierres de instalaciones por que no llevaron a cabo el seguimiento de sus sistemas. (12)

Pues bien, la validación no es la panacea, ni viene a quitarles el trabajo, es solo una evidencia que les dice como han estado trabajando, como pueden mejorarlo y como pueden reducir los

incumplimientos en sus procesos; por tanto, no hay que pensar que la validación nos llevará a estar sentados en nuestro escritorio sin hacer nada. Hay que recordar las tendencias de mejora continua, más fuertes que nunca al día de hoy, ¿Qué nos dicen?, que siempre hay una mejor manera de hacer las cosas y la validación nos permitirá hacerlos. (12)

La tercera parte de la definición indica, “un proceso específico producirá, de forma consistente, un producto que cumpla con sus especificaciones predeterminadas y atributos de calidad”, para ello, es necesario que se conozca y se tenga claro que las especificaciones estarán presentes o irán acorde con el proceso, sistema, equipo, área, personal o cualquier entidad que se esté evaluando para que con base a ello se tengan parámetros de comparación. (12)

Considerando lo anterior, se observan que en una simple definición está involucrado muchísimo tiempo de trabajo y lo más importante, la participación de todos los departamentos que forman parte de la planta. ¿Cuántas ocasiones se piensa que las actividades de validación recaen solamente en el departamento

de validación mismo (si es que se cuenta con el) o en su defecto, en el departamento de calidad?. Cuando se tiene ese concepto, la validación será un fracaso, ya que no depende de una sola persona o departamento, involucra que cada individuo aporte su conocimiento para poder tener un mejor control del proceso. (12)

Generalmente cuando como empresa o país no se está acostumbrado a una cultura de validación y de las Buenas Prácticas de Fabricación, cuesta trabajo entender este significado de validación y sobre todo el tiempo en que seremos capaces de realizar todas las acciones que involucra. (12)

Este problema también se refleja en las autoridades sanitarias, en este caso, en saber que evaluar y como, cuando apenas se está comenzando a exigir la validación. (12)

2.2.2 CALIFICACIÓN Y VALIDACIÓN

Puede existir confusión entre estos dos vocablos. Sin embargo, no tendría que haberla.

La Calificación, se refiere esencialmente al funcionamiento de la maquinaria, equipos y aparatos de laboratorio, en los cuales se ha de demostrar experimental y documentalmente que funcionan de acuerdo al uso previsto. (12)
(14) (15) (16)

La Validación, se refiere a procesos, sistemas y métodos. Antes de utilizar un proceso, debe estar validado (procesos de esterilización, de fabricación, de limpieza, métodos analíticos, sistemas de obtención de agua, tratamiento de aire, etc). (12)
(14) (15) (16)

Si tenemos en cuenta que la validación, es establecer una evidencia documentada de que un proceso se realiza correctamente y produce un producto que está dentro de las especificaciones predeterminadas (nivel de calidad exigido), es

evidente que antes de validar un proceso, hemos de tener que calificar la maquinaria necesaria para realizar el proceso. (14)

Nombre	Aplicación / Realización
<p style="text-align: center;">Calibración</p> <p style="text-align: center;">↓</p> <p style="text-align: center;">Calificación</p> <p style="text-align: center;">↓</p> <p style="text-align: center;">Validación</p>	<p style="text-align: center;">Instrumentos / Aparatos de medida</p> <p style="text-align: center;">↓</p> <p style="text-align: center;">Aparato de control Máquina Equipos</p> <p style="text-align: center;">↓</p> <p style="text-align: center;">Procesos (Fabricación, análisis, limpieza, etc)</p> <p style="text-align: center;">Sistemas (Informáticos, tratamiento de aire, de agua, etc)</p>

Figura 1. Secuencia de una validación

Fuente: Cualificación y Validación, Ramón Salazar, 2007

En la figura 1, se observa la secuencia imprescindible que se ha de llevar a cabo en la validación. (14)

2.2.3 PRINCIPIOS BÁSICOS DE LA VALIDACIÓN

Los principios básicos de la validación se fundamentan en la aplicación de las GMP. Tienen como objetivo la producción de medicamentos que cumplan con el uso previsto.

Son los siguientes:

- La calidad, seguridad y eficacia deben diseñarse y “construirse” en el producto.
- La calidad no debe ser inspeccionada o ensayada sólo en el producto final sino durante todo el proceso de manufactura.

Por ello, cada proceso de manufactura debe ser controlada, para maximizar la probabilidad que el producto acabado cumpla con las especificaciones de calidad y diseño.

De esta manera, no habrá equivocaciones, ni errores, por lo que el producto no solo cumplirá fielmente en cada lote con los atributos de calidad previstos, sino también que se trabajará bien a la primera, con lo que conseguiremos trabajar con mejor productividad. (14)

2.2.4 TIPOS DE VALIDACIÓN

Durante muchos años se ha hablado tradicionalmente de tres tipos de validación. En diversas empresas están presentes aún las tres, aunque en los países más avanzados, algunas han dejado de tener validez. En forma global y considerando antecedentes y nuevas perspectivas se puede hablar de tres tipos de validación: Validación prospectiva, retrospectiva y concurrente.

2.2.4.1 Validación prospectiva

Es el estudio que se lleva a cabo para demostrar y establecer una evidencia documentada que un proceso hace lo que está previsto basado en resultados obtenidos antes que el producto involucrado en ese proceso salga al mercado. (12) (14) (15) (16) (17)

Este tipo de validación es la favorita de los inspectores y la de mejor aplicación en la actualidad si se trabaja bajo el concepto tradicional, ya que permite que la empresa disminuya su nivel de riesgo antes de liberar el producto

trayendo como consecuencia un mayor entendimiento de procesos, menor número de no conformidades internas y de quejas principalmente. Para ampliar la información sobre los diferentes tipos de no conformidades, remitirse a la guía de “*Manejo de No Conformidades*” (*Guía CIPAM N° 20*). (12)

Su aplicación sólo es válida para procesos nuevos. Es la más adecuada de las tres por su enfoque preventivo. De hecho, la naturaleza de la definición de la validación es bajo un ambiente prospectivo, que implícitamente incluye la prevención. (12)

2.2.4.2 Validación retrospectiva

Es el estudio que se lleva a cabo para demostrar y establecer una evidencia documentada que un proceso hace lo que está previsto basado en resultados obtenidos con la información histórica del producto involucrado con el proceso en cuestión. (14) (12) (15) (16) (17)

Este tipo de validación es la más débil al día de hoy. Muchas entidades sanitarias ya no la consideran válida, dado su poco enfoque preventivo. (12)

Cuando comenzó el auge de la validación, las empresas cuestionaron a las entidades sanitarias sobre la importancia de la validación. Se justificaban diciendo que porque tenían que demostrar que sus procesos eran adecuados si llevaban tanto tiempo fabricando (ese tiempo dependía del número de años de funcionamiento de la planta). Las empresas consideraban que tenían fundamento e información suficiente para poder sustentar la validación sin la necesidad de un estudio prospectivo específico, bajo esta premisa surge la validación retrospectiva. (12)

Esta validación sólo aplica para procesos que ya llevan realizándose durante cierto tiempo en la planta. El principal problema es considerar cual es el tiempo real en el cual una empresa cuenta con información suficiente para históricamente fundamentar la validación

de los procesos. Más que en número de años o meses, se empezaron a besar en el número de lotes que se habían fabricado hasta ese entonces. Entre más tiempo tenían las empresas de haber comenzado a trabajar, más cantidad de información y número de lotes tenían. (12)

El punto más difícil, que de hecho nunca se alcanzó a homogenizar, fue el saber ¿cuántos lotes es suficiente para decir que un proceso está validado? Se manejaron muchos números. Algunas entidades sanitarias aceptan como mínimo 30, 20 y otras con 10 lotes tratan de justificar la validación retrospectiva. No hay un número definido, queda a criterio de la empresa y de la entidad sanitaria. De hecho esto es lo menos importante al día de hoy dado la poca validez que se le ha dado a este tipo de estudios. (12)

2.2.4.3 Validación concurrente

Es el estudio que se lleva a cabo para demostrar y establecer una evidencia documentada que un proceso

hace lo que está previsto basado en resultados obtenidos paralelamente durante la distribución del producto que involucra al proceso en cuestión. (12) (14) (15) (16)

Esto puede aplicarse bajo dos enfoques:

- **Productos nuevos:** Se libera un producto al mercado sin tener la validación completa. Se tienen estudios a nivel desarrollo y estudios parciales de validación, pero en los primeros lotes que se distribuyen se obtiene la información complementaria de este estudio. (12)
- **Productos antiguos:** Se tienen productos con los cuales se ha trabajado mucho tiempo. Estratégicamente para la empresa en ocasiones no es posible detener la producción para validar el proceso involucrado sin liberar el producto al mercado, por lo cual se continúa con la producción normal y a partir de la fecha planeada se consideran ciertos lotes como parte del estudio de validación. (12)

A partir de la validación prospectiva, se utiliza la información generada en aquella, al implementar el proceso a nivel industrial, para escribir la *Documentación Master* del producto, que servirá para escribir la Guía de fabricación industrial, con los protocolos de elaboración y acondicionamiento definidos y por tanto, se preparará la salida comercial, realizando en los tres primeros lotes de fabricación industrial la validación concurrente, en la cual se realizará en cada uno de los pasos de la validación del proceso (PQ) un estudio estadístico de los resultados de los parámetros críticos, en donde se ha de demostrar, la robustez, fiabilidad y consistencia del proceso de producción. Es decir, se ha de demostrar evidencia documentada que el proceso continúa estando controlado con los 3 primeros lotes de salida al mercado.

Se realiza en los 3 primeros lotes de fabricación industrial que se comercializan.
Se estudian estadísticamente los resultados de los parámetros críticos del proceso de fabricación
Se emite el informe y certificado de validación concurrente.
Se hace un estudio de estabilidad de los 3 lotes a condiciones aceleradas y condiciones normales (según normas ICH)
Addendum: Se adjuntan los resultados de los estudios de estabilidad al informe de validación.

Figura 2. Validación concurrente

Fuente: Cualificación y Validación, Ramón Salazar, 2007

2.2.5 PLAN MAESTRO DE VALIDACIÓN (PMV)

2.2.5.1 Importancia de PMV:

El documento primario que toda empresa tendrá es el Plan Maestro de Validación, el cual es un documento donde cada empresa plasma su filosofía y sentir hacia la validación, cuáles son sus objetivos y como pretende alcanzarlos. Por tanto, una empresa no comenzará una actividad sin antes haber planeado como realizarla y sobre todo, sin que le haya quedado claro con que elementos se cuenta para hacerlo. (12)

El PMV refleja el análisis que la empresa ha hecho de sí mismo en relación al cumplimiento del compromiso de las actividades involucradas. Influye, desde luego, un cronograma en el cual la empresa indica que actividades y con qué recurso alcanzará sus objetivos. Cuando se está frente a una industria deficiente en actividades de validación es común ver como el Plan Maestro de Validación (cuando cuentan con él) expresa objetivos

muy ambiciosos en tiempos imposibles para quienes han realizado alguna vez estas actividades. (12)

2.2.5.2 Definición y Generalidades:

En forma general, se puede definir el Plan Maestro Validación como: *Documento que establece la filosofía y estrategia a utilizar por cada empresa para realizar todas las actividades involucradas con la validación.* (12)

El PMV describe los propósitos (lo que se piensa hacer) para alcanzar el objetivo (actividades y estrategia). Es recomendable que el PMV sea por Dirección General.

Desde un punto de vista conceptual, el PMV contemplará inicialmente todos los documentos necesarios para el desarrollo de las fases siguientes de la Validación. Es decir: Calificación de diseño (DQ), instalación (IQ), operación (OQ) y desempeño (DQ) (12)

También se podría definir como: *documento básico de trabajo, que debe prepararse en la primera etapa para llevar a cabo la validación y deberán incluirse los documentos necesarios para el desarrollo de las etapas de diseño, instalación, operación y desempeño.* Un ejemplo típico para preparar el Plan Maestro de Validación se puede observar en la siguiente lista: (14)

- Aprobación.
- Introducción.
- Alcance.
- Glosario de los términos.
- Diseño.
- Calificación de las materias primas.
- Clasificación del espacio y del tipo de salas (aire, temperatura, humedad)
- Descripción del proceso.
- Descripción del equipo y complementos.
- Archivos históricos del proceso.
- Documentación de la instalación y construcción.
- Descripción de los protocolos.

- Lista de procedimiento standard
- Programa de Plan de Validación
- Requerimientos de los protocolos de validación
- Programa de monitorización del medio ambiente.
- Procedimientos de ensayos analíticos.
- Programa de calibración.
- Programa de formación.
- Programa de mantenimiento preventivo.
- Programa de control de cambios.
- Programa de control de la documentación.
- Lista del equipo a calificar.
- Protocolo del proceso de validación.
- Procedimiento de fabricación.

2.2.6 ETAPAS DE CALIFICACIÓN

Hay cuatro etapas de calificación: Calificación de diseño (DQ), instalación (IQ), operación (OQ) y desempeño (PQ) (12) (14) (15) (16):

Durante la calificación deben ser elaborados todos los procedimientos de operación, mantenimiento y calibración.

Debe proporcionarse capacitación a los operarios y deben mantenerse los registros de capacitación.

2.2.6.1 CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN

- La calificación de instalación debe aportar evidencia documentada que la instalación fue completa y satisfactoria.
- Durante la calificación de instalación, deben verificarse las especificaciones de adquisición, dibujos, manuales, listado de repuestos y detalles del proveedor.
- Deben calibrarse los aparatos de control y medición.

2.2.6.2 CALIFICACIÓN DE DISEÑO

La calificación de diseño debe aportar evidencia documentada que se cumplieron las especificaciones de diseño.

2.2.6.3 CALIFICACIÓN DE OPERACIÓN

- La calificación de operación debe aportar evidencia documentada que los servicios, sistemas o equipos y

todos sus componentes operan de acuerdo a las especificaciones de operación.

- Deben diseñarse pruebas para demostrar el funcionamiento satisfactorio sobre el rango normal de operación, al igual que en los límites de sus condiciones de operación (incluyendo condiciones de peor caso).
- Deben ser probados los controles de operación, alarmas, interruptores, visores y otros componentes de operación.
- Deben describirse completamente las mediciones obtenidas de acuerdo a un enfoque estadístico.

2.2.6.4 CALIFICACIÓN DE DESEMPEÑO

- La calificación de desempeño debe aportar evidencia documentada que los servicios, sistemas o equipos y todos sus componentes pueden desempeñarse consistentemente de acuerdo a las especificaciones bajo las condiciones de uso de rutina.

- Los resultados de las pruebas deben ser recopilados durante un periodo de tiempo apropiado para demostrar consistencia.

2.2.7 PROTOCOLO DE VALIDACIÓN

En el contexto de la validación, protocolo es un documento que da detalles de las partes críticas del proceso de fabricación o de funcionamiento del equipo o sistema, de los parámetros que deben medirse, y sus límites permitidos de variabilidad y de la manera en la cual el sistema debe ser probado. (14)

- Deben existir protocolos de calificación y validación que describan los estudios de calificación y validación a ser ejecutados.
- Los protocolos deben incluir, como mínimo, la siguiente información relevante de respaldo:
 - Los objetivos del estudio
 - El sitio donde se lleva acabo el estudio
 - El personal responsable
 - Descripción de los POSs a seguir

- Equipos a ser usados; estándares y criterios para los productos y procesos relevantes
 - El tipo de validación
 - Descripción de los procesos y/o parámetros
 - Requisitos de muestreo, pruebas y monitoreo
 - Criterios de aceptación predeterminados para sacar conclusiones.
- 3 Debe haber una descripción del modo en que los resultados serán analizados.
- 4 El protocolo debe ser aprobado antes de su uso. Cualquier cambio en el protocolo debe ser aprobado antes de la implementación del cambio. (15) (16)

2.2.8 REPORTE DE VALIDACIÓN

- Deben existir reportes escritos de las calificaciones y validaciones desarrolladas.
- Los reportes deben reflejar los protocolos seguidos e incluir al menos, el título y objetivo del estudio; referencia al protocolo; detalles del material, equipos, programas y ciclos usados; procedimientos y métodos de prueba.

- Los resultados deben ser evaluados, analizados y comparados contra los criterios de aceptación predeterminados. Los resultados deben cumplir los criterios de aceptación; deben investigarse las desviaciones y los resultados fuera de límites. Si estas desviaciones son aceptadas, esto debe ser justificado. Cuando sea necesario, deben realizarse estudios adicionales.
- Los departamentos responsables del trabajo de las calificaciones y validaciones deben aprobar el reporte concluido.
- La conclusión del reporte debe manifestar si el resultado de la calificación y/o validación fue o no considerado exitoso.
- El departamento de garantía de calidad debe aprobar el reporte, después de la revisión final. El criterio para la aprobación debe estar en concordancia con el sistema de garantía de calidad de la compañía.
- Cualquier desviación detectada durante el proceso de validación, debe ser abordada y documentada como tal. Pueden requerirse acciones correctivas. (15) (16)

2.2.9 REVALIDACIÓN

- Los procesos y procedimientos deben ser revalidados para asegurar que se mantienen capaces de lograr los resultados previstos.
- La revalidación debe ser realizada, de acuerdo a un programa definido.
- La frecuencia y extensión de la revalidación debe ser establecida utilizando un enfoque basado en riesgo, junto con una revisión de registros históricos.

Se puede dividir en dos categorías: Revalidación por cambios y periódica. (14) (15) (16)

2.2.9.1 REVALIDACIÓN POR CAMBIOS.

- Debe realizarse revalidación a continuación de un cambio que pueda afectar el proceso, procedimiento, calidad del producto y/o las características del producto.
- La revalidación debe ser considerada como parte del procedimiento control de cambios.

- La extensión de la revalidación dependerá de la naturaleza e importancia de los cambios.
- Los cambios no deben afectar adversamente la calidad del producto o características del proceso.
- Los cambios que requieren revalidación deben estar definidos en el plan de validación y pueden incluir (14) (15) (16):
 - Cambios en materias primas (incluyendo propiedades físicas, tales como densidad, viscosidad o distribución de tamaño de partículas que puedan afectar el proceso o producto).
 - Cambio de fabricante de materias primas.
 - Traslado de un proceso a un sitio diferente (incluyendo cambios en establecimiento e instalaciones que influyan en el proceso).
 - Cambios en material de envase primario (ej. sustituir plástico por vidrio).
 - Cambios en los procesos de fabricación (ej. tiempos de mezclado o temperaturas de secado).

- Cambios en los equipos (ej. adición de sistemas de detección automática, instalación de nuevo equipo, revisiones importantes a maquinarias o aparatos y averías).
- Cambios en área de producción y sistemas de apoyo (ej. reorganización de áreas, o un nuevo método de tratamiento de agua).
- Aparición de tendencias negativas de calidad.
- Aparición de nuevos hallazgos basados en conocimientos actuales, ej. Nueva tecnología.
- Cambios en sistemas de soporte.

Los cambios de equipos que involucran el reemplazo de un equipo basándose en “igual por igual”, normalmente no requeriría una revalidación. Por ejemplo, la instalación de una bomba centrífuga nueva para reemplazar a un modelo más antiguo, no necesariamente requeriría revalidación.

2.2.9.2 REVALIDACIÓN PERIÓDICA.

- Debe realizarse revalidación periódica para evaluar cambios en el proceso que puedan ocurrir gradualmente durante un periodo de tiempo, o debido a desgaste de equipos.
- Cuando se ejecute revalidación periódica, lo siguiente debe ser considerado (14) (15) (16).
 - Fórmula maestra y especificaciones.
 - POSs.
 - Registros (ej. calibración, mantenimiento, limpieza).
 - Metodologías analíticas.

2.2.10 VALIDACIÓN Y CAPACIDAD DE PROCESO

La capacidad de un proceso es la medida de la reproducibilidad intrínseca de producto resultante de un proceso.

Los estudios de capacidad del proceso, miden la variación de las causas internas y verifican si esta variación es adecuada para fabricar dentro de las tolerancias y los gráficos de control, prueban que en el proceso sólo actúan causas internas, siendo capaces de detectar causas asignables. Se realiza según la figura 3. (14) (17)

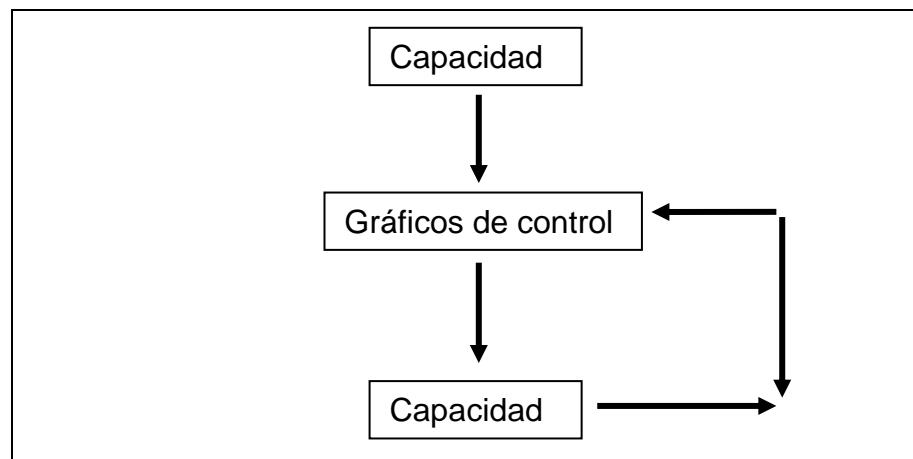


Figura 3. Relación entre los estudios de capacidad del proceso y los gráficos de control.

Fuente: Cualificación y Validación, Ramón Salazar, 2007

Por lo que, si un proceso es capaz, su variación propia le permite obtener permanentemente un producto dentro de las tolerancias especificadas.

El término capacidad del proceso, fue introducido por Duran en 1958, y es de gran utilidad en el control estadístico del proceso y relaciona el proceso y relaciona el estado del proceso (gráficos de control) y las tolerancias. El índice de la capacidad del proceso C_p , para distribuciones normales se define: (14)

(17)

$$C_p = \frac{\text{Límite de tolerancia superior} - \text{Límite de tolerancia inferior}}{6 \rho}$$

Este concepto se ha introducido en los estudios de validación en la industria Farmacéutica y hoy en día, estos estudios de aplicaciones estadísticas son imprescindibles en la validación de los procesos y calificación de la maquinaria.

Si bien está ampliamente reconocido el significado “capacidad del proceso”, introducido desde 1958, y no se presta a ninguna confusión, en castellano sería más correcto utilizar el término “confiabilidad del proceso”, pues expresa mejor que el proceso será confiable. Por otra parte, los signos continúan siendo los mismos. (14)

La capacidad del proceso o confiabilidad del proceso (Process Capability) se puede definir como los estudios que se realizan para determinar los factores críticos del proceso (variables operacionales), que influyen en los resultados del proceso y el rango de los datos numéricos, de cada uno de los parámetros críticos, que se consideran aceptables. (14)

Los objetivos de la “capacidad o confiabilidad” del proceso serán los siguientes:

- Determinar el número e importancia relativa de los factores críticos de un proceso que afectan a la calidad de los resultados.
- Demostrar que los datos numéricos generados por cada factor crítico, están dentro de los límites estadísticos de control de calidad (p. ej. valor de la desviación estándar) y que no existe causa de variación de los datos procesados. (14)

Si la “capacidad del proceso” está propiamente diseñada, el proceso permanecerá consistente y reproducible dentro de los límites definidos para cada uno de los parámetros críticos, si no cambian las condiciones experimentales.

Recordemos que el proceso de fabricación, en realidad es un camino, en donde partir de las materias primas y medios adecuados (tecnología, equipos, mano de obra, etc.) se transforman en determinadas formas de dosificación, acondicionadas para su distribución y venta.

Este camino incluye personas, equipos, infraestructura, sistemas de tratamiento de agua y aire, sistemas de soporte requeridos para las operaciones de los procesos (p. ej. sistemas informáticos). Por consiguiente, hemos de asumir que todos estos factores influirán en la calidad y productividad y que, por tanto, previamente al proceso de validación, han de haber sido calificados. Es esencial, en la elaboración y acondicionamiento de las formas de dosificación, conocer.

Es el artículo de Robert Kiefer and Lyn Tolblik, publicado en *Pharmaceutical Technology* de junio de 1998, "*Validation and Process Capability*", estos autores proponen medidas cuantitativas de "alto grado de seguridad" que tendrán que ser requeridas por la FDA en la validación de proceso. Los límites de tolerancia estadística y Cpk se presentan como unidades del

grado de confiabilidad. Asimismo, en este trabajo describen paso a paso los procedimientos a seguir en un estudio de confiabilidad del proceso. (14)

De esta manera recomiendan que el tamaño de muestra que se tome, ha de ser grande y suficiente, para dar valores estimados, pero que sean prácticos en cuanto a coste y tiempo. En general las muestras que se han de tomar de las distintas fases del proceso, han de ser suficientes para estudiar criterios estadísticos. Parece aconsejable, y así se muestra en el trabajo, tener un tamaño mínimo de muestras de 30, para poder realizar un estudio estadístico correcto. (14)

Se ha de tener en cuenta que el valor medio de los resultados y la desviación estándar son apropiados, pero pueden quedar factores escondidos. De aquí la necesidad de la inspección gráfica.

Si nosotros tuviéramos que repetir las muestras y ensayos correspondientes, encontraríamos valores similares, pero no

exactamente los mismos valores estimados, de la media, desviación estándar y Cpk.

Vale la pena recordar que la varianza es la desviación al cuadrado y es usualmente expresada como S^2 . Se ha de resaltar que la variabilidad de una muestra incluye la variabilidad de los métodos de ensayo y la variabilidad del proceso, de tal manera que podemos expresar: (14)

$$S^2_{\text{observada}} = S^2_{\text{proceso}} + S^2_{\text{test}}$$

Cosa, que no ocurre con la desviación estándar “S”. De acuerdo con la ecuación anterior, se deduce que la variabilidad del proceso y de los ensayos debe cumplir con las especificaciones. De esta manera que se debe entender que el desarrollo de los métodos analíticos, desarrollo del proceso, del producto, así como todo el proceso de fabricación industrial, todos conjuntamente deben minimizar la variabilidad hasta donde sea posible. Se comprende, por tanto, que el valor mínimo de la variabilidad del proceso será o indicará la confiabilidad del proceso. (14)

Gracias a la aplicación de los métodos estadísticos y del estudio de la variabilidad del proceso, se aplican en algunos casos (p. ej.: en el proceso de fabricación de parenterales) la liberación paramétrica, la cual permite a partir más de los datos del proceso no realizar el ensayo final. De hecho, cada día se está más de acuerdo y así lo está aconsejando la FDA, que es más importante la creación de la calidad desde el nivel de materias primas y a lo largo de todo el proceso de fabricación, hasta llegar el medicamento al enfermo, que los análisis finales del producto terminado. (14)

Para comparar a partir de los datos estadísticos, con las especificaciones del proceso o del producto, tenemos dos caminos: Intervalo de tolerancia estadística y Cpk. (14)

Se denominan límites de confianza o límites fiduciales de error a los valores extremos (inferior y superior) del intervalo de confianza o de tolerancia.

$$\text{Intervalo de confianza} = \bar{X} \pm ts / \sqrt{n}$$

En donde:

t = valor de la tabla de student para n-1 grados de libertad.

Cpk = mínimo de los valores (CPL, CPU)

Siendo:

$$CPU = \frac{USL - \bar{X}}{3s}$$

$$CPL = \frac{\bar{X} - LSL}{3s}$$

En donde:

CPU = Límite de confiabilidad superior

CPL = Límite de confiabilidad inferior

USL = Límite de especificación superior

LSL = Límite de especificación inferior

\bar{X} = Valor medio de la muestra

S = desviación estándar de la muestra

$$S = \sqrt{\frac{\sum(X_i - \bar{X})^2}{n - 1}}$$

Se acepta hasta ahora, que la validación de un proceso se ha de realizar con 3 lotes seguidos como mínimo, siempre que los resultados hallados estén dentro de los límites de las

especificaciones del producto. Actualmente es imprescindible en la validación, realizar un estudio estadístico o el valor del índice Cpk, los cuales si son correctos confirmarán la confiabilidad del proceso. (14)

Se debe recordar que el valor de Cpk está relacionado a la probabilidad, que el producto, cumplen o no con las especificaciones.

La relación entre la probabilidad de hallar un defecto (p) y el valor del índice de funcionalidad del proceso Cpk, según demuestra Robert A. Nash, es una función logarítmica – lineal del siguiente tipo: (14)

$$\text{Ecuación Cpk: } \ln p = 3,07 - 3,47 \exp. Cpk$$

Se ha demostrado que, para la mayor parte de los productos farmacéuticos, el valor correcto de Cpk para las características de calidad es superior de 1,33. En este caso tendremos un alto grado de seguridad que los lotes estudiados cumplirán con las especificaciones. (14)

2.2.11 PLANES DE MUESTREO

2.2.11.1 Nivel de inspección

El nivel de inspección designa la cantidad relativa de inspección. Para uso general se dan tres niveles de inspección I, II, III de la tabla 1. A menos que esté especificado de otra manera, se debe usar el nivel II.

El nivel I puede ser usado cuando se necesita menor discriminación o el nivel III cuando se requiera mayor discriminación. En la tabla 1 se dan cuatro niveles especiales adicionales S-1, S-2, S-3 y S-4, pueden ser utilizados cuando son necesarios tamaños de muestra relativamente pequeños y puedan tolerarse riesgos de muestreo más grandes. (18)

El nivel de inspección requerido para cualquier aplicación debe ser especificado por la autoridad responsable. Esto permite a la autoridad requerir mayor discriminación para algunos fines discriminación para otros.

2.2.11.2 Letras código del tamaño de las muestras

Los tamaños de las muestras son designados por medio de letras código del tamaño de muestra. La tabla 1 se debe utilizarse para obtener la letra código aplicable en función del tamaño del lote particular y el nivel de inspección prescrito. (18)

Tabla 1. Letras código del tamaño de muestra

Tamaño de Lote		Niveles de Inspección Especial				Niveles de Inspección General		
		S-1	S-2	S-3	S-4	I	II	III
2 a	8	A	A	A	A	A	A	B
9 a	15	A	A	A	A	A	B	C
16 a	25	A	A	B	B	B	C	D
26 a	50	A	B	B	C	C	D	E
51 a	90	B	B	C	C	C	E	F
91 a	150	B	B	C	D	D	F	G
151 a	280	B	C	D	E	E	G	H
281 a	500	B	C	D	E	F	H	J
501 a	1200	C	C	E	F	G	J	K
1 201 a	3200	C	D	E	G	H	K	L
3 201 a	10000	C	D	F	G	J	L	M
10 001 a	35000	C	D	F	H	K	M	N
35 001 a	150000	D	E	G	J	L	N	P
150 061 a	500000	D	E	G	J	M	P	Q
	500 001 y más	D	E	H	K	N	Q	R

Fuente: Norma Técnica Peruana, NTP-ISO 2859-1, 2008

2.2.11.3 Obtención de un plan de muestreo

El LCA (límite de calidad de aceptación) y la letra código del tamaño de muestra deben utilizarse para obtener el plan de muestreo a partir de la tabla 2. Para un LCA especificado y un tamaño de lote dado, debe ser usada la misma combinación de LCA y la letra código del tamaño de muestra para obtener el plan de muestreo de la tabla para la inspección normal. (18)

2.2.11.4 Tipos de planes de muestreo

Se presentan tres tipos de planes de muestreo:

- Planes de muestreo simple.
- Planes de muestreo doble.
- Planes de muestreo múltiple.

La decisión sobre el tipo de plan que debe utilizar debe basarse en la comparación entre la dificultad administrativa y los tamaños de muestra promedio de los planes disponibles. (18)

Tabla 2. Planes de muestreo simple para inspección normal

Letra código de tamaño de muestra	Tamaño de muestra	Nivel aceptable de calidad, NAC, en porcentaje de ítems no conformes o no conformidades por 100 ítems (inspección normal)																											
		0,010	0,015	0,025	0,040	0,065	0,10	0,15	0,25	0,40	0,65	1,0	1,5	2,5	4,0	6,5	10	15	25	40	65	100	150	250	400	650	1 000		
		Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	
A	2	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	0 1	↓	↓	1 2	2 3	3 4	5 6	7 8	10 11	14 15	21 22	30 31		
B	3	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	0 1	↑	↓	1 2	2 3	3 4	5 6	7 8	10 11	14 15	21 22	30 31	44 45		
C	5	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	0 1	↑	↓	1 2	2 3	3 4	5 6	7 8	10 11	14 15	21 22	30 31	44 45	↑		
D	8	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	0 1	↑	↓	1 2	2 3	3 4	5 6	7 8	10 11	14 15	21 22	30 31	44 45	↑		
E	13	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	0 1	↑	↓	1 2	2 3	3 4	5 6	7 8	10 11	14 15	21 22	30 31	44 45	↑		
F	20	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	0 1	↑	↓	1 2	2 3	3 4	5 6	7 8	10 11	14 15	21 22	↑	↑	↑	↑	↑	↑		
G	32	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	0 1	↑	↓	1 2	2 3	3 4	5 6	7 8	10 11	14 15	21 22	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑		
H	50	↓	↓	↓	↓	↓	↓	0 1	↑	↓	1 2	2 3	3 4	5 6	7 8	10 11	14 15	21 22	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑		
J	80	↓	↓	↓	↓	↓	0 1	↑	↓	1 2	2 3	3 4	5 6	7 8	10 11	14 15	21 22	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑		
K	125	↓	↓	↓	↓	0 1	↑	↓	1 2	2 3	3 4	5 6	7 8	10 11	14 15	21 22	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑		
L	200	↓	↓	↓	0 1	↑	↓	1 2	2 3	3 4	5 6	7 8	10 11	14 15	21 22	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑		
M	315	↓	↓	0 1	↑	↓	1 2	2 3	3 4	5 6	7 8	10 11	14 15	21 22	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑		
N	500	↓	0 1	↑	↓	1 2	2 3	3 4	5 6	7 8	10 11	14 15	21 22	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑		
P	800	↓	0 1	↑	↓	1 2	2 3	3 4	5 6	7 8	10 11	14 15	21 22	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑		
Q	1 250	0 1	↑	↓	1 2	2 3	3 4	5 6	7 8	10 11	14 15	21 22	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑		
R	2 000	↑	↑	1 2	2 3	3 4	5 6	7 8	10 11	14 15	21 22	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑		

Fuente: Norma Técnica Peruana, NTP-ISO 2859-1, 2008

2.2.12 DETERMINACIÓN DE LA ACEPTABILIDAD

2.2.12.1 Planes de muestreo simple

El número de unidades inspeccionadas de la muestra debe ser igual al tamaño de muestra dada por el plan. Si el número de unidades de productos no conformes encontrados en la muestra es igual o menor que el número de aceptación, el lote debe ser considerado aceptable. Si el número de unidades de producto no conformes es igual o mayor que el número de rechazo, el lote debe ser considerado no aceptable. (18)

2.2.12.2 Planes de muestreo doble

El número de unidades de la muestra inspeccionadas primero debe ser igual al primer tamaño de la muestra dado por el plan de muestreo. Si el número de unidades de producto no conformes encontrado en la primera muestra es igual o menor

que el primer número de aceptación, el lote debe ser considerado aceptable. Si el número de unidades de producto no conformes encontrado en la primera muestra es igual o mayor que el primer número de rechazo, el lote debe ser considerado no aceptable.

(18)

Si el número de unidades de producto no conformes encontrado en la primera muestra está comprendido entre los primeros números de aceptación y rechazo, se debe inspeccionar una segunda muestra del tamaño dado por el plan de muestreo. Se debe acumular el número de unidades de producto no conformes encontradas en la primera y segunda muestra del tamaño dado por el plan de muestreo. Se debe acumular el número de unidades de productos no conformes encontradas en la primera y segunda muestra. Si el número acumulado de unidades de producto no conformes es igual o menor que el segundo número de aceptación, el lote debe ser considerado aceptable. Si el número

acumulado de unidades de producto no conformes es igual o mayor que el segundo número de rechazo, el lote debe ser considerado no aceptable. (18)

2.2.12.3 Planes de muestreo múltiple

En el muestreo múltiple, el procedimiento debe ser similar a lo especificado en los planes de muestreo simple. En esta parte de la NTP-ISO 2859, se presenta cinco etapas, de modo que se llegará a una decisión en la quinta etapa. (18)

2.3. DEFINICIÓN DE TÉRMINOS

Calibración: Conjunto de operaciones que establecen, bajo condiciones especificadas, la relación entre los valores indicados por un instrumento o sistema de medición (por ejemplo, peso, temperatura y pH), registros, y controles, o los valores representados por una medición de un material, y el correspondiente valor conocido de un estándar de referencia. Deben ser establecidos los límites para la aceptación de los resultados de medición. (15) (16)

Calificación: Acción de comprobar y documentar que cualquier instalación, sistema y equipo está instalado apropiadamente, y/o funciona correctamente y conduce a los resultados esperados. La calificación es a menudo una parte (etapa inicial) de la validación, pero los pasos individuales de calificación por sí solos no constituyen el proceso de validación. (15) (16)

Especificaciones: Descripción de un material, sustancias, producto, proceso, área, equipo o sistema, que incluye los parámetros de calidad, sus límites de aceptación y la referencia de los métodos a utilizar para su determinación. (12)

Lote: Cantidad definida de algún producto, material o servicio, colectado junto. (18)

Muestra: Conjunto de una o más unidades de producto tomados de un lote y dirigidos a proveer información del lote. (18)

Plan de muestreo: combinación de tamaño (s) de muestra (s) para ser usadas y asociadas al criterio de aceptabilidad del lote. (18)

Plan maestro de validación: Documento de alto nivel que establece un plan de validación global para el proyecto completo y resume la filosofía y el enfoque general a ser usado por el laboratorio para establecer un desempeño adecuado. Éste provee la información del programa de trabajo de validación del laboratorio y define los detalles y cronograma para el trabajo de validación a ser ejecutado, incluyendo una declaración de responsabilidades de aquellos que implementan el plan. (15) (16)

Protocolo: Es un plan de trabajo con un objetivo definido, donde se detalla sistemáticamente todo lo que se tendrá que hacer. De hecho es un programa de las actividades a desarrollar. (14)

Parámetro: Variable que determina el buen funcionamiento de un proceso, equipo o sistema. Viene identificado mediante un valor numérico, el cual debe de estar dentro de unos valores preestablecidos. (14)

Revalidación: Repetición de la validación de un proceso aprobado (o una parte de éste) para asegurar cumplimiento continuo con los requisitos establecidos. (15) (16)

Tamaño de lote: número de unidades de producto en el lote. (18)

Tamaño de muestra: Número de unidades de producto en la muestra. (18)

Validación: Acción de comprobar y documentar que cualquier proceso, procedimiento o método, conduce efectiva y consistentemente a los resultados esperados. (15) (16)

Validación concurrente: Validación llevada a cabo durante la producción de rutina de productos destinados a ser comercializados. (15) (16)

Validación de proceso: Evidencia documentada que provee un alto nivel de seguridad que un proceso específico consistentemente resultará en un producto que cumple sus especificaciones predeterminadas y características de calidad. (15) (16)

Validación prospectiva: Validación llevada a cabo durante la etapa de desarrollo en base a un análisis de riesgo del proceso de producción, el cual se desglosa en pasos individuales; estos luego son evaluados en base a experiencia pasada para determinar si pueden llevar a situaciones críticas. (15) (16)

Validación retrospectiva: Involucra la evaluación de experiencia pasada de fabricación bajo la condición de que la composición, procedimientos y equipos se mantengan inalterados. (15) (16)

Verificación: La aplicación de métodos, procedimientos, pruebas y otras evaluaciones, adicionales al monitoreo, para determinar la conformidad con los principios de GMP. (15) (16)

CAPÍTULO III

METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

3.1. POBLACIÓN Y MUESTRA

3.1.1 POBLACIÓN

La población del proceso de manufactura de Naproxeno Sódico 550 mg tabletas recubiertas está representada por el tamaño de lote: 1 000 000 unidades

3.1.2 MUESTRA

Para el presente estudio se realizó un muestreo según la USP, ISPE y muestreo por conveniencia. Esta última es una técnica donde los sujetos son seleccionados dada la accesibilidad y proximidad de los sujetos para el investigador.

Las imágenes de los procesos de fabricación están adjuntadas en el anexo 1

El muestreo por cada proceso específico se realizará de la siguiente manera:

Tabla 3. Proceso de Mezcla - Granulación

Pruebas / Análisis	Frecuencia	Tamaño de la Muestra	N° Fracción	N° de Muestras
Contenido de humedad	Final del amasado	2,5 g	03	03

Fuente: Elaboración propia.

Tabla 4. Proceso de Secado

Pruebas / Análisis	Frecuencia	Tamaño de la Muestra	N° Fracción	N° de Muestras
Contenido de humedad	Final de cada fracción	2,5 g	03	03
Recuento microbiano/ identificación de microorganismos específicos (19)	Final de cada fracción	10 g	03	03

Fuente: Elaboración propia.

Tabla 5. Proceso de Mezcla – Lubricación

Pruebas / Análisis	Frecuencia	Tamaño de la Muestra	N° Fracción	N° de Muestras
Granulometría por tamizado analítico (20)	Final de cada fracción	25 g	03	03
Contenido de Humedad	I, M y F de la descarga	2,5 g		03
Densidad compactada/aparente (21)	Inicio y Final de la descarga	100 g		02
Recuento Microbiano / Identificación de microorganismos específicos (19)	I, M y F de la descarga.	10 g	01	03
Identificación del principio activo (22)	Inicio, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % y final de la descarga (2 muestras por punto)	4 g	01	20
Impurezas Orgánicas (23)	Inicio, 20 %, 40 %, 60 %, 80 % y final de la descarga.	20 g		06

Fuente: Elaboración propia.

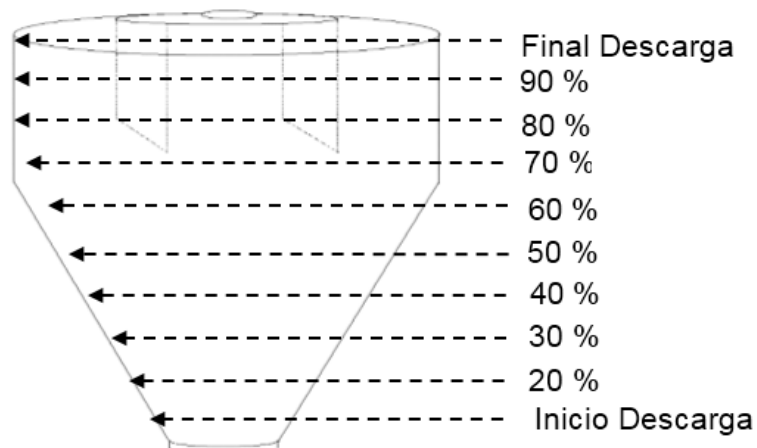


Figura 4. Secuencia de descarga del mezclador

Fuente: Elaboración propia.

Tabla 6. Proceso de Compresión

Pruebas / Análisis	Frecuencia*	Tamaño de la Muestra	N° Turnos	N° de Muestras*
Aspecto (18)	Inicio y c/02 horas de cada turno	130 tabletas (65 de cada tolva)		20
Peso Promedio	Inicio y c/02 horas de cada turno	20 tabletas por cada tolva		20
Dureza	Inicio y c/02 horas de cada turno	10 tabletas por cada tolva		20
Friabilidad (24)	I, M y F de cada turno	10 tabletas por cada tolva		12
Desintegración (25)	Inicio y c/02 horas de cada turno	6 tabletas por cada tolva	02	20
Dimensiones	I, M y F de cada turno	5 tabletas por cada tolva		12
Contenido de Humedad	Final de cada turno	2,5 g		02
Recuento Microbiano / Identificación de microorganismos específicos (19)	Final de cada turno	20 tabletas por cada tolva		04
Prueba de Disolución de Naproxeno Sódico (26)	I, M y F de cada turno	24 tabletas por cada tolva		12
Determinación Cuantitativa (22)	I, M y F de cada turno	5 tabletas por cada tolva		12
Uniformidad de Unidades de Dosificación (27)	I, M y F de cada turno	30 tabletas por cada tolva		12
Impurezas Orgánicas (23)	Inicio y Final de cada turno.	20 tabletas por cada tolva		08

Fuente: Elaboración propia.

Muestreo para inspección visual, lote de 1 000 000 unidades

- Tamaño de muestra (n): 1 250
- Número de aceptación (Ac): 21
- Número de rechazo (Re): 22

Tabla 7. Proceso de Recubrimiento

Pruebas / Análisis	Frecuencia*	Tamaño de la Muestra	Nº Fracción	Nº de Muestras
Aspecto (18)	Final de cada fracción	420 tab. Rec.		03
Peso Promedio	Final de cada fracción	100 tabletas (5 grupos de 20 tab. Rec.)		03
Recuento Microbiano / Identificación de microorganismos específicos (19)	Suspensión de recubierta de cada fracción	15 mL		03
	Final de cada fracción	20 tab. Rec.		03
Prueba de Disolución de Naproxeno Sódico (26)	Final de cada fracción	24 tab. Rec.	03	03
Determinación Cuantitativa (22)	Final de cada fracción	5 tabletas recubiertas		03
Uniformidad de Unidades de Dosificación (27)	Final de cada fracción	30 tab. Rec.		03
Impurezas Orgánicas (23)	Final de cada fracción	20 tab. Rec.		03

Fuente: Elaboración propia.

Muestreo para inspección visual, lote de 1 000 000 unidades

- Tamaño de muestra (n): 1 250

- Número de aceptación (Ac): 21
- Número de rechazo (Re): 22

Tabla 8. Proceso de Envasado (Blisteadado) para blíster por 10 tabletas recubiertas (TR)

Pruebas / Análisis	Frecuencia*	Tamaño de la Muestra	Nº Turnos	Nº de Muestras*
Inspección visual (18)	Inicio y c/02 horas de cada turno	35 blíster (x 10 TR)		15
Hermeticidad	Inicio y c/02 horas de cada turno	Total blíster por golpe		15
Recuento Microbiano / Identificación de microorganismos específicos (19)	Durante ajuste de equipo (Inicio de cada turno)	Total blíster por golpe (solo material de envase)	03	03
	M y F de cada turno	Total blíster por golpe		06
Prueba de Disolución de Naproxeno Sódico (26)	I, M y F de cada turno	03 blíster x 10 TR		09
Determinación Cuantitativa (22)	I, M y F de cada turno	01 blíster x 10 TR		09
Impurezas Orgánicas (23)	Inicio y Final de cada turno	02 blísters x 10 TR		06

Fuente: Elaboración propia.

Muestreo para inspección visual, lote de 100 000 blísters

- Tamaño de muestra (n): 500
- Número de aceptación (Ac): 10
- Número de rechazo (Re): 11

Tabla 9. Muestreo aplica solo para el lote C

Presentación (blíster x)	Tamaño de lote (blíster)	Tamaño de Muestra Total	Número de Aceptación	Número de Rechazo
10 TR (A)	10 970	315 blíster	07	08
10 TR (B)	9 030	200 blíster	05	06

Fuente: Elaboración propia.

Aplica solo para el tercer lote

Tabla 10. Proceso de Envasado (Blistead) para blíster por 04 tabletas recubiertas (TR):

Pruebas / Análisis	Frecuencia*	Tamaño de la Muestra	Nº Turnos	Nº de Muestras*
Inspección visual (18)	Inicio y c/02 horas de cada turno	40 blíster (x 04 TR)		20
Hermeticidad	Inicio y c/02 horas de cada turno	Total blíster por golpe		20
Recuento Microbiano / Identificación de microorganismos específicos (19)	Durante ajuste de equipo (Inicio de cada turno)	Total de blíster por golpe (solo material de envase)		04
	M y F de cada turno	Total de blíster por golpe	04	08
Prueba de Disolución de Naproxeno Sódico (26)	I, M y F de cada turno	06 blíster x 04 TR		12
Determinación Cuantitativa (22)	I, M y F de cada turno	02 blíster x 04 TR		12
Impurezas orgánicas (23)	Inicio y Final de cada turno	05 blísters x 04 TR		08

Fuente: Elaboración propia.

Tabla 11. Muestreo para inspección visual aplica solo para el lote C

Presentación	Tamaño de lote (blíster)	Tamaño de Muestra Total	Número de Aceptación	Número de Rechazo
Blíster X 04 TR	200 000	600 blíster	14	15
Blíster X 10 TR (A)	10 970	315 blíster	07	08
Blíster X 10 TR (B)	9 030	200 blíster	05	06

Fuente: Elaboración propia.

3.2. NIVEL Y DISEÑO DE INVESTIGACIÓN

3.2.1 Nivel de investigación

La presente investigación pertenece al nivel de investigación, explicativo (racional). Es investigación explicativa porque tiene relación causal; no solo persigue describir o acercarse a un problema, sino que intenta encontrar las causas del mismo. (19)

3.2.2 Diseño de investigación

El tipo de investigación es no experimental (observacional), transversal (transeccional) y correlacional. Es diseño no experimental porque no se recurre a la manipulación deliberadamente de las variables de estudio, en tanto esta se analiza tal y como sucede en la realidad. Responde a los estudios transversales (transeccionales) ya que la información recogida se realizó en un solo periodo específico. Y corresponde a los estudios correlacionales, debido a que la investigación se

orienta a relacionar las variables involucradas de un momento determinado en la presente investigación. (19)

3.3. TÉCNICAS E INSTRUMENTOS PARA LA RECOLECCIÓN DE DATOS

Se recolectó los datos en paralelo al proceso de fabricación, y se realizó los procedimientos según la etapa correspondiente

Las imágenes de control de procesos están adjuntadas en el anexo 2

- **Humedad del granulado**

Con el uso de una balanza halógena a 80 °C se procedió a realizar la medición de cada una de las muestras, pesando 2,5 g.

- **Granulometría**

Con una muestra de 25 g del producto, se procedió al tamizado analítico en el equipo (tamizador analítico) en un tiempo de 10 minutos. (20) Ver el formato para el llenado de los datos en el anexo

3

- **Densidad compactada/aparente**

Con el uso de una probeta graduada se midió el volumen (mL) que ocupó 100 g de muestra, luego se procedió a golpear suave y repetitivamente la base de la probeta a fin de compactar el polvo con los valores obtenido, se halló la densidad aparente y densidad compactada ($D = m / V$), luego se realizó la relación densidad compactada/aparente. (21)

- **Peso Promedio**

Luego de tomar la muestra de la etapa de tableteado y recubrimiento, se pesó en la balanza una por una. Ver el formato de llenado en el anexo 4.

- **Desintegración**

Se verificó la temperatura del medio de desintegración encontrándose en $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$. Se colocó una tableta en cada uno de las canastillas de los tubos. Se inició la operación del equipo y tomando el tiempo de desintegración de producto. (25) Ver el formato de llenado en el anexo 5.

- **Friabilidad**

Pesar las tabletas según muestreado, y se le transfirió al cilindro del equipo Friabilizador que presenta 100 RPM.

Terminado las rotaciones, se retiraron las tabletas del cilindro, después se les quitó el polvo con ayuda de un paño fino y se les volvió a pesar. Se calculó la Friabilidad como la pérdida de peso encontrada entre las dos determinaciones, expresado en porcentaje (%). (24) Ver el formato de llenado de datos en anexo 6

- **Dureza**

Se colocó cada tableta en el equipo medidor de dureza, la fuerza de compresión del equipo nos dio como resultado un valor expresado en unidad (Kp). Ver el formato de llenado de datos en anexo 7

- **Dimensión**

Con ayuda de un Vernier calibrado, se procedió a medir las tabletas muestreadas, una por una. Ver el formato de llenado de datos en anexo 8

- **Hermeticidad**

Los blíster obtenidos se colocaron en una bandeja con solución azul de metileno al 0,03 % ubicada al interior de la cámara de vacío y que está acoplado a una bomba de vacío.

Se sumergir los blíster obtenidos en la solución de azul de metileno, verificando que éstos se encuentren totalmente sumergidos, se cerró el recipiente y se procedió a encender la bomba de vacío hasta que el vacuómetro indique una presión de 15 Pulg. Hg. (Pulgadas de mercurio), se mantuvo estas condiciones por tres (03) minutos. Terminado el tiempo de prueba se apagó la bomba de vacío, y se esperó a que la presión interna se estabilice con la presión externa, se retiró los blíster de la solución, se secó y verificó que los blíster no presenten solución azul de metileno en su interior.

Las pruebas de identificación, disolución, determinación cuantitativa, uniformidad de unidades de dosificación y examen microbiológico se realizaron respectivamente en el laboratorio de control de calidad.

3.4. PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

El procesamiento de datos obtenidos del análisis de las muestras seleccionadas se hizo con la ayuda de los siguientes programas informáticos:

- Excel, aplicación de Microsoft Office: Para el ordenamiento de los datos obtenidos. Con *Excel*, las tablas y los análisis efectuados serán trasladados a *Word*, para su ordenamiento y presentación final.
- El soporte informático Minitab 15° Edición: Para el análisis y cálculo estadístico de las variables mediante Gráfica de probabilidad, Gráfica de control, Gráfica de tendencia, Capacidad de proceso, Prueba de Normalidad, Prueba de varianzas iguales, Prueba de independencia, prueba de ANOVA, para las muestras de los tres lotes de Naproxeno sódico 550 mg Tabletadas recubiertas.

3.5. PROCESAMIENTO DE DATOS

3.5.1 ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

- **Tablas de promedio y desviación estándar:** Estas tablas sirvieron para la presentación de los datos procesados y ordenados según sus categorías, niveles o clases correspondientes.
- **Desviación estándar relativa (DSR), Media, Varianza, Rango:** Sirve para observar el comportamiento de los datos recopilados y de esta manera se interpretan según el proceso correspondiente.
- **Gráfica Xbarra-S:** Utilice las gráficas \bar{X} y S para dibujar una gráfica de control para las medias de subgrupo (gráfica \bar{X}) y una gráfica de control para las desviaciones estándares de los subgrupos (gráfica S). Al interpretar ambas gráficas a la vez, puede rastrear tanto el centro del proceso como la variación del proceso y detectar la presencia de causas especiales. La gráfica de \bar{X} y S se aplica cuando el tamaño muestral es moderadamente grande, $n \geq 10$.

- Un proceso **bajo control** sólo muestra la variación aleatoria dentro de los límites de control.
 - Un proceso **fuera de control** muestra puntos fuera de los límites de control, por lo cual exhibe una variación poco común que pudiera deberse a la presencia de causas especiales. (28) (29)
- **Gráfica Xbarra-R:** Utilice la gráfica \bar{X} y R para dibujar una gráfica de control para las medias de subgrupo (gráfica \bar{X}) y una gráfica de control para rangos de subgrupos (gráfica R). Al interpretar ambas gráficas a la vez, puede rastrear tanto el centro del proceso como la variación del proceso y detectar la presencia de causas especiales. Se utiliza cuando n (tamaño de la sub-muestra) es pequeña, muchas veces igual a 4 a 6.
- Un proceso **bajo control** sólo muestra la variación aleatoria dentro de los límites de control.
 - Un proceso **fuera de control** muestra puntos fuera de los límites de control, por lo cual exhibe variación inusual, la cual puede atribuirse a la presencia de causas especiales. (28) (29)

- **Gráfica de tendencia (Gráfica de series de tiempo)**

Utilice esta gráfica para (28):

- Detectar tendencias en sus datos en el tiempo
- Detectar estacionalidad en sus datos
- Comparar tendencias a través de grupos

3.5.2 ESTADÍSTICA INFERENCIAL

- **Índice de Capacidad de Proceso Potencial (Cp):** Es el índice que mide solamente la extensión de las especificaciones en comparación con la dispersión seis sigmas. En otras palabras, Cp relaciona la forma como funciona el proceso con la forma como debería estar funcionando. Cp no considera la ubicación de la media del proceso, y de esta manera, indica qué capacidad podría alcanzar su proceso si estuviese centrado. (28) (29)

Tabla 12. Criterio de evaluación

Cp	Proceso	Interpretación
Cp ≥ 1,33	Capaz (*)	La capacidad del proceso satisface completamente las especificaciones.
1,33 > Cp ≥ 1,0	Medianamente Capaz (**)	La capacidad del proceso es aceptable, pero susceptible de mejora.
Cp < 1,0	No Capaz (**)	Capacidad del proceso inadecuado. Debe hacerse mejoras.

Fuente: (*) Cualificación y Validación, Ramón Salazar, 2007 y (**) Laboratorio Farmacéutico

- **El índice Capacidad de Proceso Real (Cpk):** Es el índice que mide la extensión de las especificaciones en comparación con la dispersión seis sigmas y el centrado del proceso, siendo el índice de capacidad de proceso unilateral para el límite de especificación más próximo al promedio. El Cpk incorpora información relacionada con la dispersión del proceso y la media del proceso y, de esta manera, mide cómo el proceso está funcionando realmente. Cpk considera la ubicación de la media del proceso, lo que no hace Cp. Si Cp y Cpk son aproximadamente iguales, entonces el proceso está centrado dentro de los límites de especificación. Si Cp es

mayor que Cpk, entonces el proceso no está centrado. (28)
(29)

- **Prueba de normalidad:** Los resultados de cada una de las pruebas están acompañados de una gráfica de probabilidad normal, que puede ayudarle a determinar si sus datos siguen una distribución normal. Las pruebas de normalidad evalúan la hipótesis nula (H_0) de que los datos siguen una distribución normal. Si el **valor p** de la prueba es menor que el **nivel α** (nivel de significancia) que ha elegido, entonces usted debe rechazar H_0 y concluir que sus datos no siguen una distribución normal. (28) (29)

- **Prueba de independencia (Correlación):**

Un coeficiente de correlación de Pearson mide hasta qué punto dos variables continuas están linealmente relacionadas. Existen algunos puntos que se deben tomar en cuenta al realizar o interpretar un análisis correlacional:

- Los coeficientes de correlación sólo miden relaciones lineales. Puede existir una relación no lineal significativa, aun cuando el coeficiente de correlación sea 0.

- Nunca es apropiado concluir que los cambios en una variable causan cambios en otra basándose en una correlación. Sólo los experimentos controlados adecuadamente permiten determinar si una relación es causal.
- El coeficiente de correlación es muy sensible a valores extremos. Un solo valor que sea muy diferente de los otros en un conjunto de datos puede cambiar considerablemente el valor del coeficiente.
- El coeficiente de correlación puede tener valores entre -1 y +1 e indica dos rasgos acerca de las relaciones lineales entre dos variables:

Valores p

El valor p indica si el coeficiente de correlación es significativamente diferente de 0. (Un coeficiente de 0 indica que no existe relación lineal):

Si el valor p es menor que o igual a su nivel α , usted puede concluir que la correlación es diferente de cero.

Si el valor p es mayor que su nivel α , usted no puede concluir que la correlación es diferente de cero.

Usted debe seleccionar un nivel α antes de realizar la prueba. Usted puede elegir cualquier valor que sea mayor que 0.0 y menor que 1.0. Frecuentemente se utiliza el nivel α de 0.05. (28) (29)

▪ **ANOVA de un Factor**

Un análisis de varianza de un factor prueba la hipótesis de que las medias de varias poblaciones son iguales. El método es una extensión de la prueba t de dos muestras, específicamente para el caso en el que se supone que las varianzas de población son iguales. Un análisis de varianza de un factor requiere lo siguiente:

- Una respuesta, o medición tomada de las unidades incluidas en la muestra.
- Un factor o variable discreta que se modifica sistemáticamente. Los diferentes valores elegidos para la variable de factor se denominan niveles del factor. Cada nivel del factor en el análisis corresponde a una población más grande con su propia media. La media de la muestra es un estimado de la media del nivel para toda la población.

El ANOVA de un factor se puede utilizar para indicar si existen diferencias estadísticamente significativas entre las medias de los niveles. La hipótesis nula de la prueba es que todas las medias de la población (medias de nivel) son iguales. La hipótesis alternativa es que una o más medias de población difieren de las demás.

Valor p

Si p es menor que o igual al nivel α que usted seleccionó, una o más medias son significativamente diferentes.

Si P es más grande que el nivel α que usted seleccionó, las medias no son significativamente diferentes. (28) (29)

3.6 MATERIALES E INSTRUMENTOS

3.6.1. MATERIALES

Balanza Halógena

- Marca: METLER
TOLEDO
- Modelo: HB43-S
- Serie: B341862973
- Capacidad Máx: 54 g

Tamizador analítico

- Marca: Logan
- Modelo: WQS
- Serie: no indica
- Procedencia: Alemania

Probeta

- Marca: BLAU BRAND
- Modelo: no indica
- Serie: no indica
- Volumen: 250 mL

Balanza analítica

- Marca: OHAUS
- Modelo: 3000 R31P3
- Serie: 8335200349
- Capacidad: 5 - 3000 g

Desintegrador

- Marca: No indica
- Modelo: BJ-02
- Serie: 153041315
- Procedencia: no indica

Vernier

- Marca: COMPANYY
- Modelo: 3416
- Serie: 130512667
- Capacidad: 0 - 300 mm

Durómetro

- Marca: TIANJIN
- Modelo: YD-2
- Serie: 191110348
- Capacidad: 2-199.9 N

Equipo de bomba al vacío

- Marca: Nuova Fima
- Modelo: No indica
- Serie: No indica
- Capacidad: 0 - 30 inHg

Cronómetro

- Marca: VWR
- Modelo: No indica
- Serie: 111349797
- Capacidad: 19:59:59

Paño fino

3.6.2. EQUIPOS

Amasador High Shear

- Fabricación: Alemania
- Marca: T.K. FIELDER
- Modelo: PMA 800
- Serie: No indica

Molino

- Marca: QUADRO COMIL
- Modelo: U30
- Serie: U30-005
- Lugar de Origen: USA

Secador de Lecho Fluido

- Fabricación: Alemania
- Marca: GLATT
- Modelo: No Indica
- Serie: No Indica

Mezclador Móvil

- Fabricación: Alemania
- Marca: LB-BOHLE
- Modelo: PM-2000
- Serie: LCA-285

Tableteadora Rotativa

- Marca: STOKES
- Tipo: Rotativa
- Modelo: 754-1
- Serie: 694027

Bombo de Recubrimiento

- País de origen: USA
- Marca: GLATT
- Modelo: No indica.
- Serie: No indica.

Agitador eléctrico

- Marca: PHARMALINK
- Hecho: China
- Modelo: TRH120
- Serie: P159T227

Agitador neumático

- Marca: PNEUTEC-NEUMATIC
- Modelo: No indica
- Procedencia: No indica
- Serie: No indica

Blistera

- Lugar de Origen: China
- Marca: JIANGNAN

- Modelo: DPP-250D II
- Serie: 1945

3.6.3. INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

- Formato de recolección de datos de tamizado.
- Formato de recolección de datos de pesos.
- Formato de recolección de datos de desintegración.
- Formato de recolección de datos de friabilidad.
- Formato de recolección de datos de dureza.
- Formato de recolección de datos de dimensión.

3.6.4. MATERIA PRIMA

FABRICACIÓN

- Naproxeno Sódico
- Lactosa Monohidratada (Malla 200)
- Almidón de maíz
- Polivinilpirrolidona (K 30)
- Dióxido de Silicio (Coloidal)
- Talco (polvo fino)

- Lactosa Monohidratada para compresión directa
- Glicolato de almidón Sódico
- Celulosa Microcristalina (Grado 200)
- Estearato de Magnesio
- Agua Purificada
- Alcohol etílico 96°

RECUBIERTA

- Kollicoat IR
- Dióxido de Titanio CI 77891
- Talco (polvo fino)
- Colorante laca azul FD&C N° 2 C.I. 73015
- Agua Purificada

CAPÍTULO IV

RESULTADOS

Tabla 13. Controles microbiológicos de productos en procesos

	Etapa	Especificación	Resultado		Cumplimiento	
			RTMA	RTCHL		
Lote A	Secado	RTMA < 1 x 10 ³	RTCHL < 1 x 10 ²	< 10	< 10	Cumple
	Mezcla – Lubricación			< 10	< 10	Cumple
	Tableteo			< 10	< 10	Cumple
	Recubrimiento			< 10	< 10	Cumple
	Blisteo			< 10	< 10	Cumple
Lote B	Secado	RTMA < 1 x 10 ³	RTCHL < 1 x 10 ²	< 10	< 10	Cumple
	Mezcla – Lubricación			< 10	< 10	Cumple
	Tableteo			< 10	< 10	Cumple
	Recubrimiento			< 10	< 10	Cumple
	Blisteo			< 10	< 10	Cumple
Lote C	Secado	RTMA < 1 x 10 ³	RTCHL < 1 x 10 ²	< 10	< 10	Cumple
	Mezcla – Lubricación			< 10	< 10	Cumple
	Tableteo			< 10	< 10	Cumple
	Recubrimiento			< 10	< 10	Cumple
	Blisteo			< 10	< 10	Cumple

Fuente: Elaboración propia

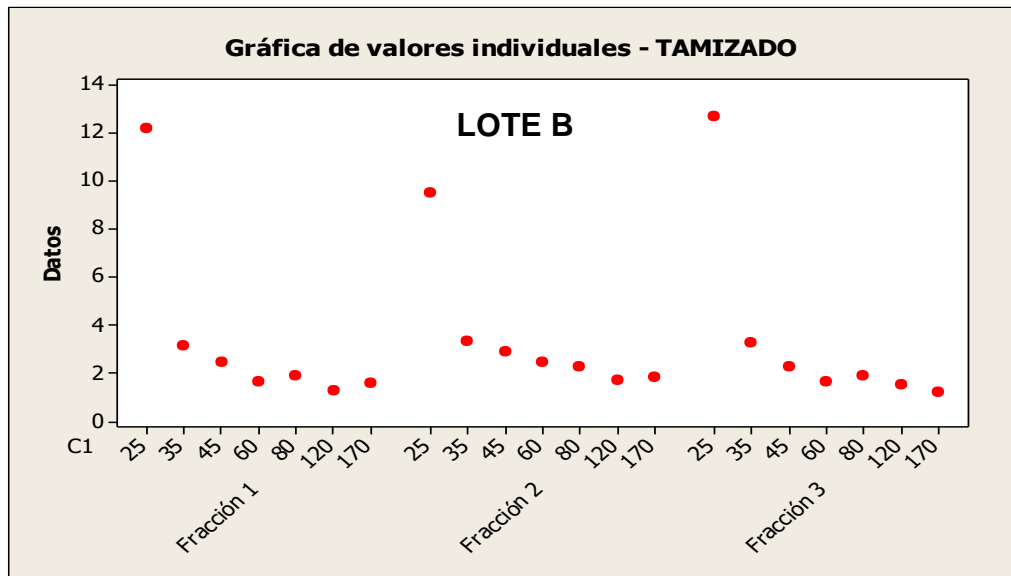
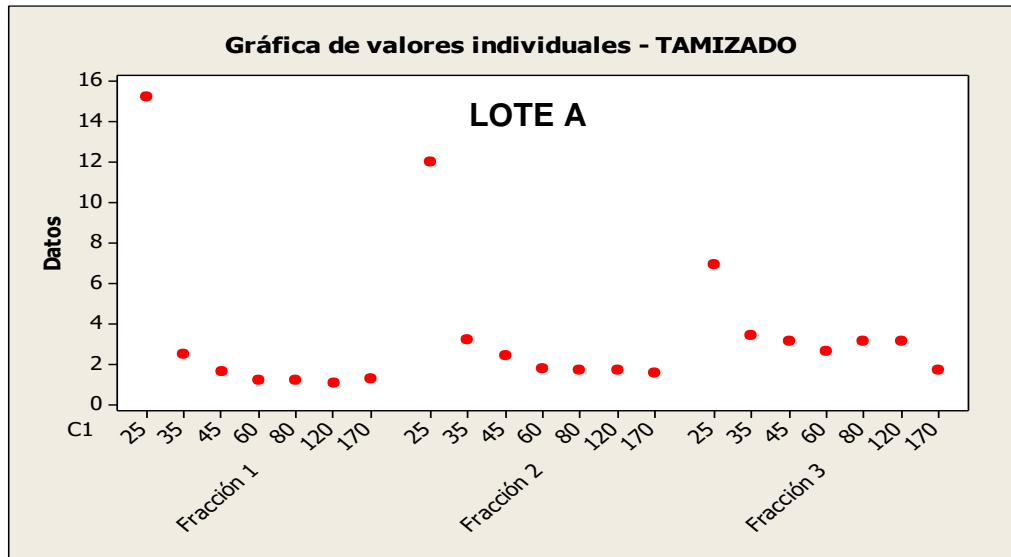
RTMA : Recuento Total de Microorganismos Aerobios

RTCHL : Recuento Total de Hongos Filamentos y Levaduras

Interpretación:

Los resultados de los tres lotes se encuentran dentro de las especificaciones establecidas; RTMA < 1 x 10³ y RTCHL < 1 x 10². Los resultados detallados se encuentran en anexo 9.

4.1. SECADO - TAMIZADO



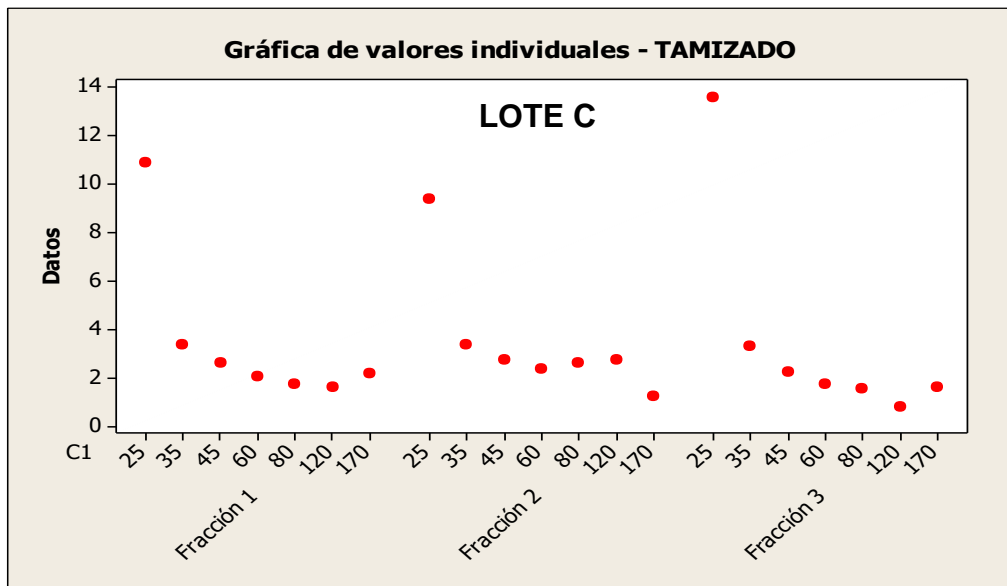


Figura 5. Datos del tamizado

Fuente: Elaboración en Minitab Statistical Software.

Interpretación:

Los valores obtenidos de los tres lotes, indican una retención del gránulo en la malla # 25 debido a la adherencia del polvo es el mismo y con respecto a la malla # 35, # 45, # 60, # 80, # 120, # 170 presentan igual retención de gránulo en los tres lotes. Ver los datos en el anexo 10.

Tabla 14. Datos de contenido de humedad

Etapa	LOTE A (%)	LOTE B (%)	LOTE C (%)
Secado / F1	7,30	7,69	6,98
Secado / F2	6,23	7,40	7,89
Secado / F3	5,80	6,64	7,82
PROMEDIO	6,44	7,24	7,56

Fuente: Elaboración propia

Interpretación:

Todos los valores de contenido de humedad de los tres lotes se encuentran dentro de la especificación establecida (6,5 - 8,0 %).

4.2. MEZCLA-LUBRICACIÓN

Tabla 15. Identificación y determinación cuantitativa de naproxeno sódico

Muestra	LOTE A		LOTE B		LOTE C	
	Identificación	Determin. Cuantitativa (mg)	Identificación	Determin. Cuantitativa (mg)	Identificación	Determin. Cuantitativa (mg)
01	Positivo	570,16	Positivo	577,77	Positivo	578,26
02	Positivo	576,58	Positivo	579,60	Positivo	574,92
03	Positivo	576,82	Positivo	580,76	Positivo	578,34
04	Positivo	580,89	Positivo	577,90	Positivo	579,92
05	Positivo	583,88	Positivo	587,51	Positivo	587,90
06	Positivo	581,27	Positivo	574,57	Positivo	588,25
07	Positivo	581,70	Positivo	577,57	Positivo	588,91
08	Positivo	573,89	Positivo	589,97	Positivo	595,75
09	Positivo	568,80	Positivo	587,81	Positivo	570,06
10	Positivo	574,39	Positivo	587,51	Positivo	568,88
\bar{X}	-	576,84	-	582,10	-	581,12
S	-	5,1	-	5,5	-	8,8
DSR	-	0,8	-	0,9	-	1,5

Fuente: elaboración propia

Interpretación:

La desviación estándar relativa (DSR) obtenida del lote A, B y C son 0,8; 0,9 y 1,5 respectivamente. Los valores se encuentran dentro de la especificación (% Máx: DSR 5,00).

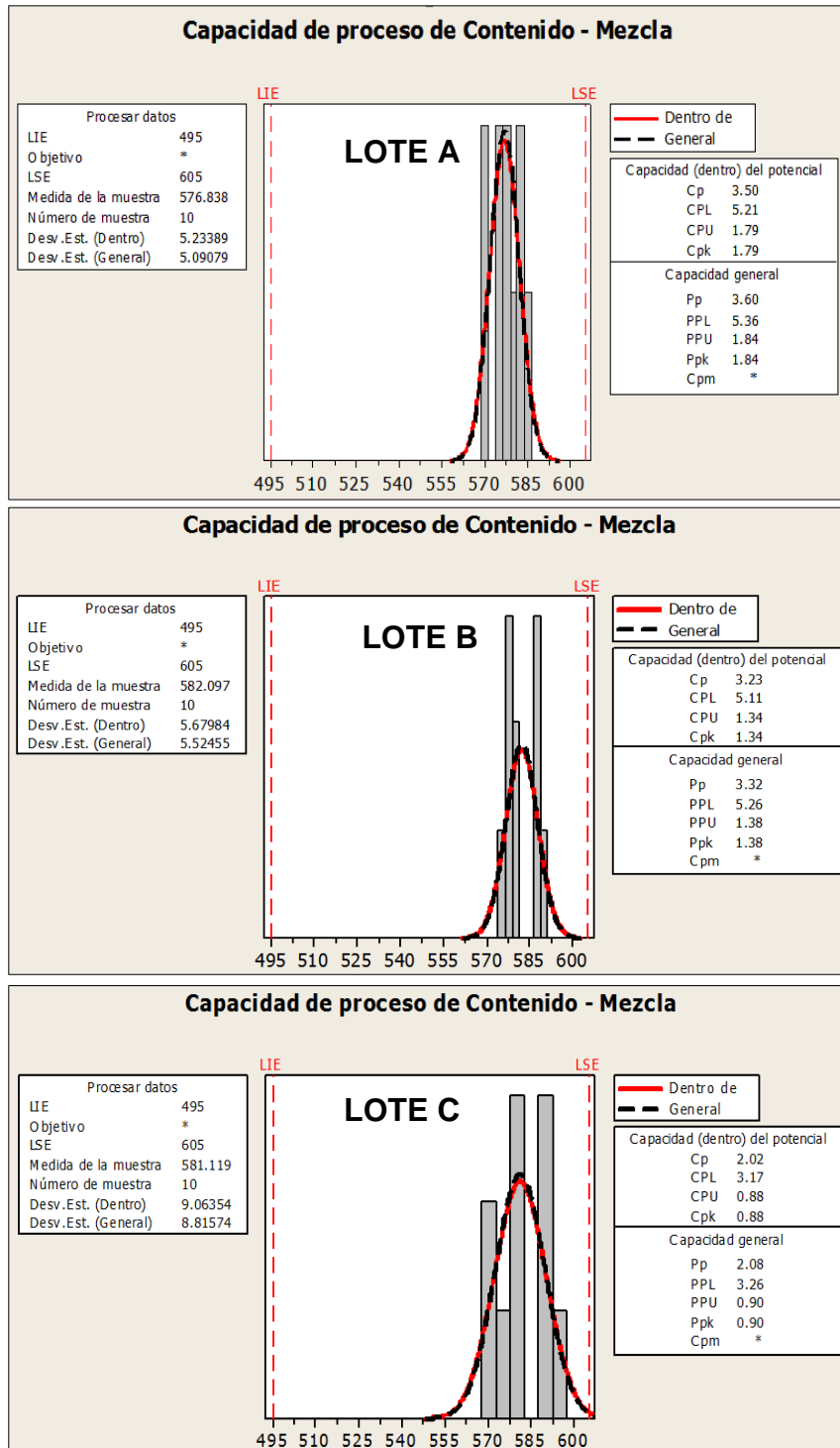


Figura 6. Capacidad de proceso del contenido

Fuente: Elaborado en Minitab Statistical Software.

Interpretación:

El índice Cp obtenida del lote A, B y C son 3,50; 3,23 y 2,02, respectivamente. Se encuentra por encima de la capacidad establecida ($Cp \geq 1,33$). Por lo cual es proceso se encuentra en la categoría capaz.

Tabla 16. Determinación de densidad compactada/ densidad aparente

Punto Toma Muestra	LOTE A		LOTE B		LOTE C	
	Inicio	Final	Inicio	Final	Inicio	Final
Tamaño Muestra (g)	100,0	100,0	100,0	100,0	100,1	100,0
Vol. Real (mL)	150,00	152,00	155,00	153,00	158,00	152,00
Vol. Compactado (mL)	141,00	139,00	144,00	145,00	137,00	136,00
δ Aparente (g/mL)	0,67	0,66	0,64	0,65	0,63	0,66
δ Compac. (g/mL)	0,71	0,72	0,69	0,68	0,73	0,74
Índice de Fluidéz	1,06	1,09	1,07	1,05	1,15	1,12

Fuente: Elaboración propia.

Interpretación:

Los valores de índice de fluidez obtenidos del lote A son 1,06 y 1,09; lote B son 1,07 y 1,05; lote C son 1,15 y 1,12, para las muestras del inicio y final de la descarga, respectivamente. Los valores se encuentran dentro de la especificación ($\leq 1,25$).

Tabla 17. Datos de contenido de humedad

Etapa	LOTE A (%)	LOTE B (%)	LOTE C (%)
Mezcla INICIO	6,42	6,52	7,05
Mezcla MEDIO	6,36	6,68	6,50
Mezcla FINAL	6,12	7,69	6,75
PROMEDIO	6,30	6,96	6,77

Fuente: Elaboración propia

Interpretación:

Todos los valores de contenido de humedad de los tres lotes se encuentran dentro de la especificación establecida (6,0 - 8,0 %).

4.3. TABLETEADO

Tabla 18. Aspecto de tableteado

		LOTE A		LOTE B		LOTE C	
		Conforme	No conforme	Conforme	No conforme	Conforme	No conforme
Primer turno	T 1	130	0	129	1	130	0
	T 2	130	0	130	0	130	0
Segundo Turno	T 1	324	1	323	2	324	1
	T 2	325	0	325	0	325	0
Tercer turno	T 1	322	3	325	0	194	1
	T 2	325	0	325	0	195	0
Especificaciones		Número de aceptación: 21 unidades no conformes Número de rechazados: 22 unidades no conformes					
Total		1556	4	1557	3	1298	2
Conclusión		Aprobado		Aprobado		Aprobado	

Fuente: Elaboración propia.

Interpretación:

Se encontraron 4, 3, y 2 tabletas defectuosas en el lote A, B y C, respectivamente. Los valores se encuentran dentro de la especificación (número de aceptación 21 unidades no conformes).

Tabla 19. Datos de peso promedio

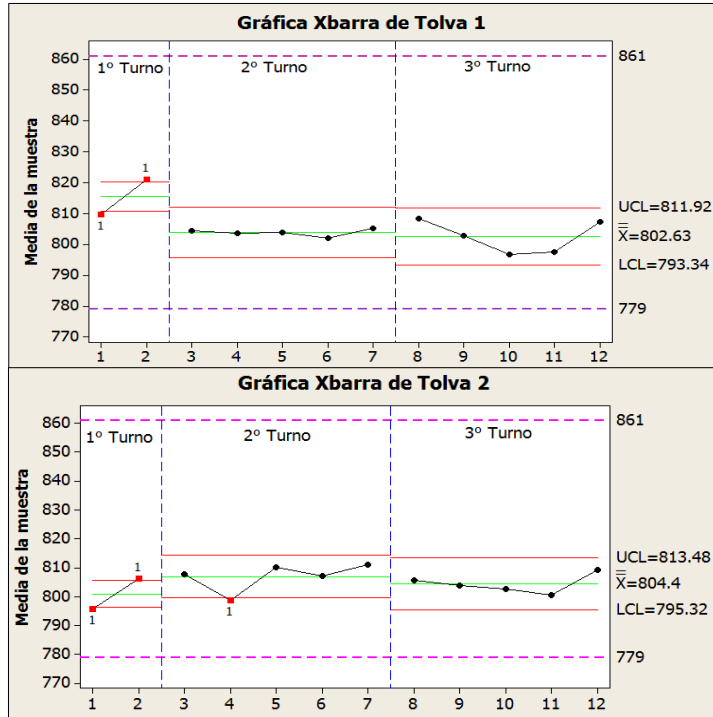
		Tolva (T)	1° TURNO (mg)	2° TURNO (mg)	3° TURNO (mg)
LOTE A	1era MUESTRA	T1	809,75	804,50	808,40
		T2	795,70	807,95	805,60
	2da MUESTRA	T1	821,20	803,65	802,90
		T2	806,25	798,80	803,95
	3era MUESTRA	T1	-	803,85	796,95
		T2	-	810,25	802,55
	4ta MUESTRA	T1	-	802,05	797,55
		T2	-	807,25	800,70
	5ta MUESTRA	T1	-	805,40	807,35
		T2	-	811,00	809,20
		Tolva (T)	1° TURNO (mg)	2° TURNO (mg)	3° TURNO (mg)
LOTE B	1era MUESTRA	T1	815,65	816,70	818,05
		T2	811,95	812,45	813,50
	2da MUESTRA	T1	814,05	818,70	819,95
		T2	815,70	812,85	823,65
	3era MUESTRA	T1	-	816,25	823,75
		T2	-	816,05	826,45
	4ta MUESTRA	T1	-	816,85	817,25
		T2	-	809,10	822,10
	5ta MUESTRA	T1	-	815,35	817,45
		T2	-	816,90	820,80
		Tolva (T)	1° TURNO (mg)	2° TURNO (mg)	3° TURNO (mg)
LOTE C	1era MUESTRA	T1	803,75	812,30	814,85
		T2	805,50	829,05	816,15
	2da MUESTRA	T1	804,10	828,50	815,60
		T2	803,85	822,35	828,25
	3era MUESTRA	T1	-	831,45	812,60
		T2	-	829,00	812,70
	4ta MUESTRA	T1	-	818,70	-
		T2	-	826,80	-
	5ta MUESTRA	T1	-	810,90	-
		T2	-	807,85	-

Fuente: Elaboración propia.

Interpretación:

Todos los datos obtenidos de la tolva 1 y 2 de los tres lotes se encuentran dentro de la especificación establecida (779 mg – 861 mg). Por lo cual el peso promedio es adecuado. Ver los datos completos en anexo 11.

LOTE A



LOTE B

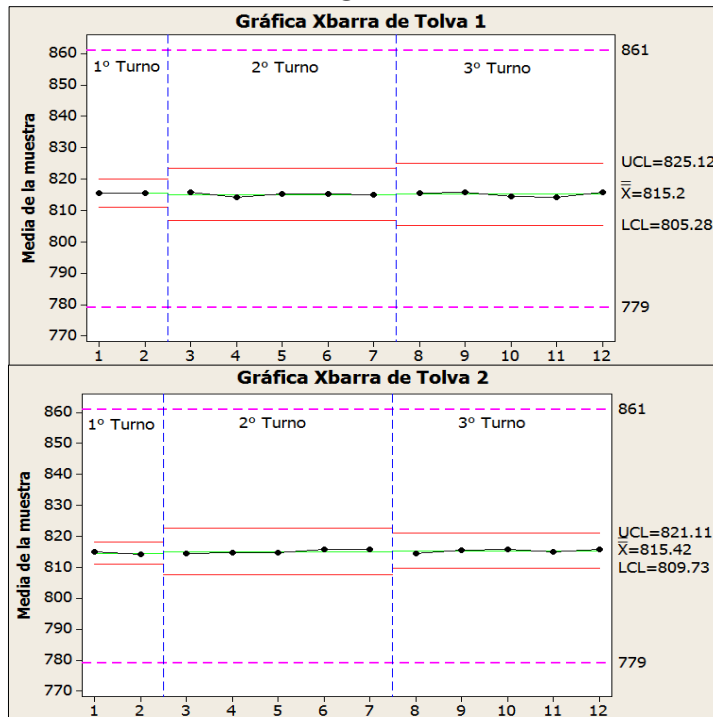


Figura 7. Control de peso promedio

Fuente: Elaborado en Minitab Statistical Software

LOTE C

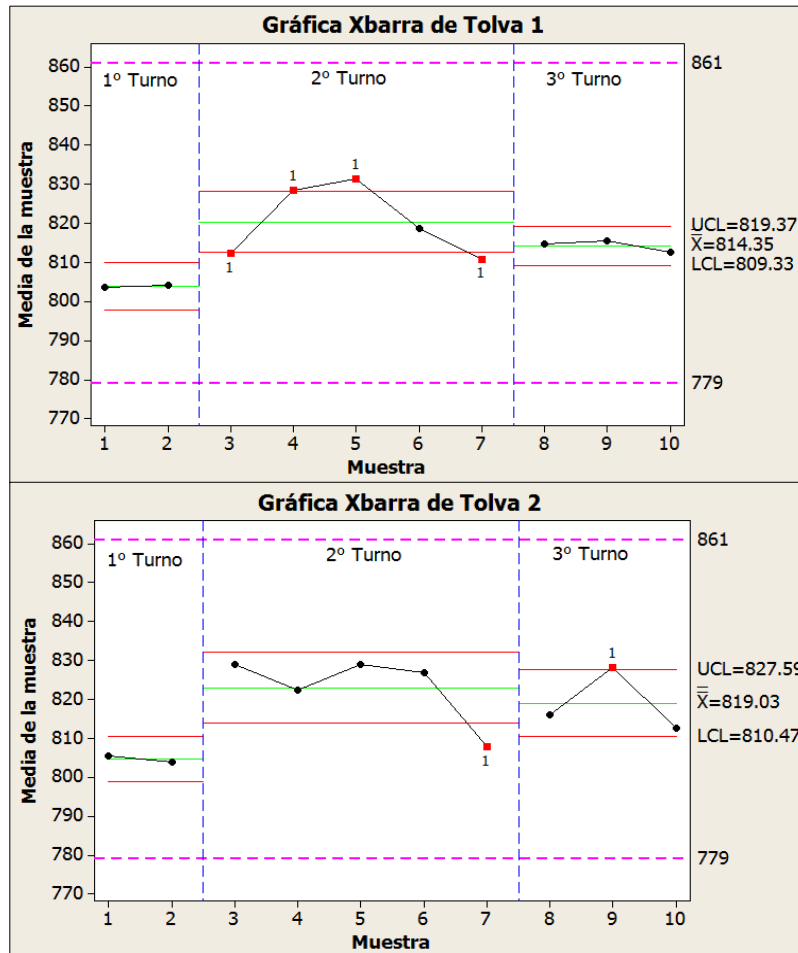


Figura 8. Control de peso promedio

Fuente: Elaborado en Minitab Statistical Software

Interpretación:

En las gráficas de promedio se observan que hay lotes que presentan datos que se encuentran dentro de los límites de control y algunos no. Sin embargo el proceso de los tres lotes se encuentra bajo control estadístico.

LOTE A

LOTE B

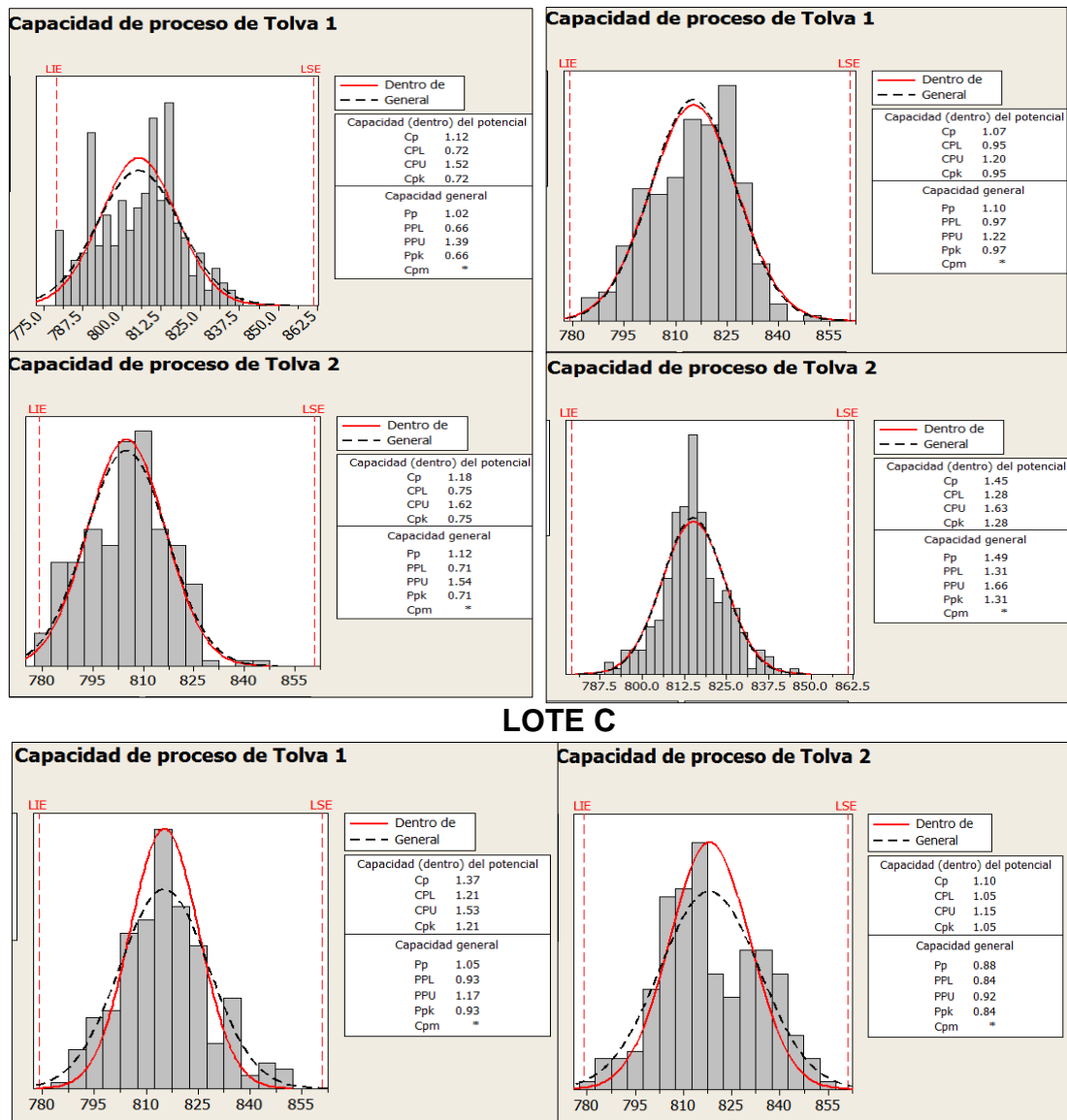


Figura 9. Capacidad del proceso

Fuente: Elaborado en Minitab Statistical Software.

Interpretación:

El valor de la capacidad de proceso obtenido de la tolva 1 y 2 del lote A son 1,12 y 1,18; del lote B son 1,07 y 1,45; del lote C son 1,37 y 1,10, respectivamente. Los datos se encuentran dentro de la especificación ($C_p > 1,0$).

Tabla 20. Datos de dureza

		Tolva	LOTE A (Kp)	LOTE B (Kp)	LOTE C (Kp)
PRIMER TURNO	1°	T1	15,23	15,89	17,66
		T2	14,41	14,56	17,61
	2°	T1	17,58	17,76	18,02
		T2	14,36	16,75	17,00
SEGUNDO TURNO	1°	T1	15,32	13,47	17,45
		T2	16,54	13,09	16,22
	2°	T1	15,81	13,13	17,11
		T2	16,23	13,84	17,78
	3°	T1	16,76	16,41	17,22
		T2	16,34	15,89	17,25
	4°	T1	16,84	15,08	16,96
		T2	17,27	15,14	17,26
	5°	T1	15,87	15,42	18,11
		T2	15,82	15,36	17,14
TERCER TURNO	1°	T1	17,95	17,06	17,88
		T2	18,49	14,62	17,56
	2°	T1	19,24	16,03	17,15
		T2	18,91	16,52	18,05
	3°	T1	19,65	16,55	18,19
		T2	19,01	15,28	17,25
	4°	T1	19,71	17,21	-
		T2	19,95	16,13	-
	5°	T1	18,29	16,23	-
		T2	19,28	15,76	-

Fuente: Elaboración propia.

Interpretación: Los resultados de dureza obtenidos de los tres lotes se encuentran dentro de las especificaciones establecidas (10,00 – 25,00 Kp) (referencial).

Tabla 21. Datos de friabilidad

# LOTE	TOLVA	LOTE A (%)		LOTE B (%)		LOTE C (%)	
		T1	T2	T1	T2	T1	T2
1er turno	INICIO	0,3	0,3	0,2	0,3	0,5	0,4
	MEDIO	0,2	0,3	0,2	0,3	-	-
	FINAL	0,2	0,3	0,2	0,3	0,5	0,4
2do turno	INICIO	0,2	0,2	0,1	0,2	0,4	0,4
	MEDIO	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,3
	FINAL	0,5	0,3	0,4	0,3	0,2	0,2
3er turno	INICIO	0,3	0,3	0,3	0,2	0,2	0,2
	MEDIO	0,3	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
	FINAL	0,9	0,7	0,3	0,6	0,3	0,3

Fuente: Elaboración propia

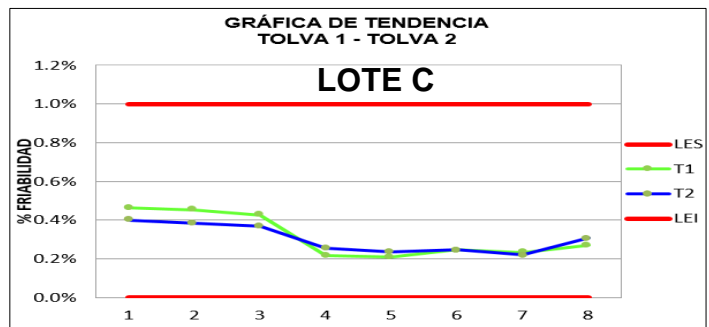
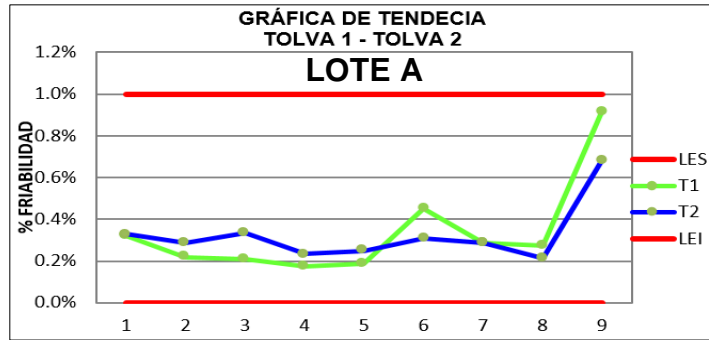


Figura 10. Gráfica de tendencia de la friabilidad

Fuente: Elaboración propia en Microsoft Excel.

Interpretación:

En las gráficas de tendencia se observa que el comportamiento de ambas tolvas para los tres lotes sigue una misma secuencia dentro del límite establecido ($\leq 1,0 \%$).

Tabla 22. Datos de desintegración

	MUESTRA	TOLVA	LOTE A (min)	LOTE B (min)	LOTE C (min)
1er turno	1	T1	08:44	07:52	09:00
		T2	09:03	08:07	08:04
	2	T1	08:29	08:53	08:26
		T2	08:33	08:46	08:30
2do turno	1	T1	09:02	08:43	07:54
		T2	08:54	08:45	07:48
	2	T1	09:36	09:19	07:54
		T2	09:00	09:35	07:49
	3	T1	09:14	09:44	07:54
		T2	08:53	09:38	07:46
	4	T1	09:23	09:50	07:51
		T2	09:18	09:57	07:50
	5	T1	09:05	09:41	08:05
		T2	09:05	09:42	08:05
3er turno	1	T1	07:47	08:07	07:23
		T2	07:50	08:11	07:41
	2	T1	08:03	07:59	07:49
		T2	07:43	07:52	07:28
	3	T1	07:54	07:45	08:07
		T2	07:49	07:44	08:18
	4	T1	07:38	07:40	-
		T2	07:41	07:44	-
	5	T1	07:38	08:06	-
		T2	07:35	08:13	-

Fuente: Elaboración propia.

Interpretación: Los valores obtenidos para los tres lotes se encuentran dentro de la especificación establecida ($\leq 15:00$ min). (Referencial)

Tabla 23. Datos de dimensiones

		LOTE A		LOTE B		LOTE C	
		TOLVA 1 (mm)	TOLVA 2 (mm)	TOLVA 1 (mm)	TOLVA 2 (mm)	TOLVA 1 (mm)	TOLVA 2 (mm)
1er Turno	INICIO	6,33	6,31	6,33	6,31	6,39	6,45
	MEDIO	6,37	6,39	6,30	6,29	-	-
	FINAL	6,36	6,35	6,32	6,36	6,33	6,30
2do Turno	INICIO	6,34	6,35	6,50	6,51	6,43	6,43
	MEDIO	6,32	6,33	6,31	6,36	6,49	6,45
	FINAL	6,32	6,34	6,29	6,43	6,37	6,43
3er Turno	INICIO	6,33	6,37	6,46	6,45	6,41	6,43
	MEDIO	6,32	6,33	6,48	6,52	6,44	6,35
	FINAL	6,35	6,38	6,49	6,52	6,41	6,42

Fuente: Elaboración propia.

Interpretación:

Todos los valores obtenidos de los tres lotes se encuentran dentro de las especificaciones establecidas (6,20 – 6,60 mm) (referencial).

Tabla 24. Datos de disolución

Turno	Muestreo	Tolva	LOTE A (%)	LOTE B (%)	LOTE C (%)
1er Turno	Inicio	T1	103,2	101,2	106,0
		T2	101,7	102,3	102,8
	Medio	T1	103,8	100,5	102,5
		T2	106,3	103,3	106,0
	Final	T1	103,7	101,7	103,8
		T2	106,5	102,2	102,8
2do Turno	Inicio	T1	101,0	101,5	102,7
		T2	102,7	102,2	101,0
	Medio	T1	101,3	103,0	103,3
		T2	99,3	103,5	103,8
	Final	T1	103,3	102,0	103,3
		T2	99,8	103,0	102,5
3er Turno	Inicio	T1	101,3	104,3	105,3
		T2	106,3	106,7	101,5
	Medio	T1	-	103,7	-
		T2	-	106,5	-
	Final	T1	99,7	104,2	104,3
		T2	105,2	106,3	99,5

Fuente: Elaboración propia.

Interpretación:

Los valores de Disolución obtenidos en los tres lotes se encuentran por encima de la especificación establecida (≥ 80 %).

Tabla 25. Datos de determinación cuantitativa

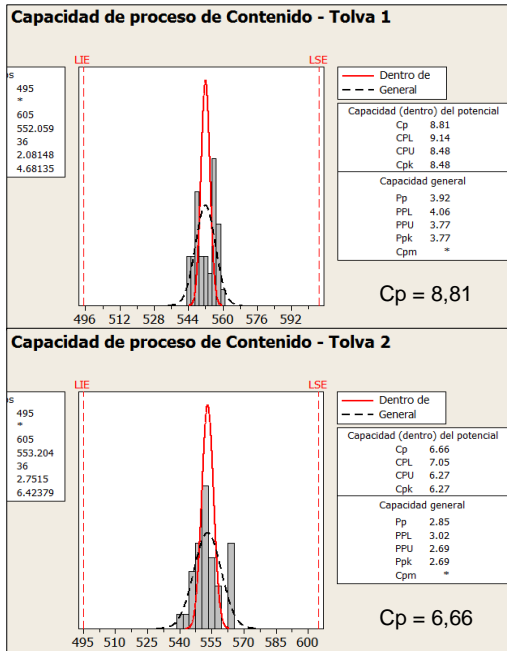
		LOTE A		LOTE B		LOTE C	
		Tolva 1 (mg)	Tolva 2 (mg)	Tolva 1 (mg)	Tolva 2 (mg)	Tolva 1 (mg)	Tolva 2 (mg)
1° Turno	Inicio	549,94	544,72	557,73	554,59	555,58	553,97
	Medio	557,75	551,06	558,28	555,01	-	-
	Final	554,77	551,80	554,45	561,98	548,42	554,66
2° Turno	Inicio	545,79	546,98	559,33	555,02	561,44	563,10
	Medio	549,90	551,04	561,93	562,65	570,90	563,73
	Final	546,17	555,86	560,70	559,58	557,97	544,24
3° Turno	Inicio	555,44	552,21	566,06	559,05	554,72	558,02
	Medio	557,38	561,02	567,63	567,88	-	-
	Final	551,39	564,15	569,18	566,91	548,22	559,84

Fuente: Elaboración propia

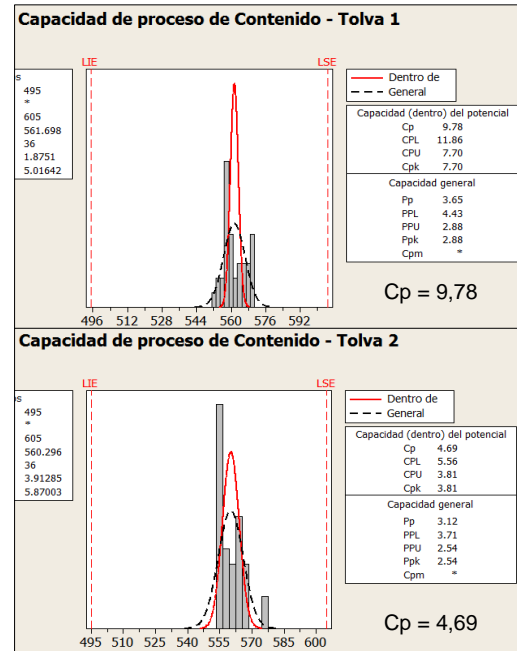
Interpretación:

Todos los datos obtenidos de la tolva 1 y 2 de los tres lotes se encuentran dentro de la especificación establecida (605,00 – 495,00 mg). Ver los datos completos el anexo 12

LOTE A



LOTE B



LOTE C

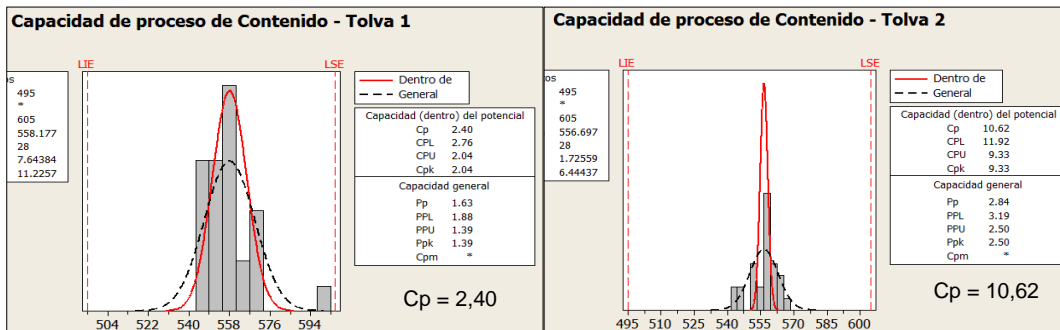


Figura 11. Capacidad del proceso

Fuente: Elaborado en Minitab Statistical Software.

Interpretación:

El valor de la capacidad del proceso obtenido de la tolva 1 y 2 del lote A son 8,81 y 6,66; del lote B son 9,78 y 4,69; del lote C son 2,40 y 10,62, respectivamente. Los valores se encuentran dentro de la especificación ($Cp \geq 1,33$).

Tabla 26. Uniformidad de unidades de dosificación

Turno	Etapa		LOTE A (%)	LOTE B (%)	LOTE C (%)
Turno 1	Inicio	Tolva 1	2,4	2,4	1,8
		Tolva 2	3,2	1,4	2,1
	Medio	Tolva 1	1,4	4,6	-
		Tolva 2	4,7	3,0	-
	Final	Tolva 1	2,4	3,0	2,2
		Tolva 2	2,6	3,5	1,7
Turno 2	Inicio	Tolva 1	4,4	4,6	4,3
		Tolva 2	3,9	2,5	4,1
	Medio	Tolva 1	4,5	4,4	6,1
		Tolva 2	1,9	4,4	3,1
	Final	Tolva 1	3,3	3,4	3,5
		Tolva 2	3,1	3,4	3,9
Turno 3	Inicio	Tolva 1	2,2	5,2	2,4
		Tolva 2	2,5	2,5	3,7
	Medio	Tolva 1	3,2	5,6	-
		Tolva 2	4,6	5,4	-
	Final	Tolva 1	4,2	4,8	2,4
		Tolva 2	2,7	4,3	2,1

Fuente: Elaboración propia.

Interpretación:

Todos los valores obtenidos de los tres lotes son menores a 15,0 %. Por lo cual se encuentran dentro de la especificación ($AV = L1 \leq 15,0 \%$)

4.4. RECUBRIMIENTO

Tabla 27. Aspecto de recubrimiento

	LOTE A		LOTE B		LOTE C	
	Confor.	No Confor.	Confor.	No Confor.	Confor.	No Confor.
1 Fracción	420	0	420	0	420	0
2 Fracción	420	0	420	0	420	0
3 Fracción	420	0	420	0	420	0
Especific.	Número de aceptación: 21 unidades no conformes Número de rechazados: 22 unidades no conformes					
Total	1260	0	1260	0	1260	0
Conclusión	Aprobado		Aprobado		Aprobado	

Fuente: Elaboración propia.

Interpretación:

En los tres lotes no se encontraron tabletas no conformes. Especificación (número de aceptación: 21 unidades).

Tabla 28. Datos de peso promedio

	LOTE A (mg)	LOTE B (mg)	LOTE C (mg)
Fracción 1	840,35	839,95	838,90
	838,75	847,55	840,70
	843,80	841,85	840,85
	844,60	839,35	839,70
	844,55	840,25	840,05
Fracción 2	855,25	854,60	838,95
	850,25	854,20	842,95
	852,30	857,25	835,80
	851,80	853,75	845,85
	849,80	856,25	847,25
Fracción 3	837,05	844,70	854,90
	835,35	846,25	849,90
	834,90	845,00	852,75
	839,05	839,90	849,65
	839,20	840,30	852,50
PROMEDIO	843,80	846,74	844,71

Fuente: Elaboración propia.

Interpretación:

Todos los datos obtenidos de las fracciones de los tres lotes se encuentran dentro de la especificación establecida (805,0 – 889,0 mg).

Los datos completos se encuentran en anexo 13.

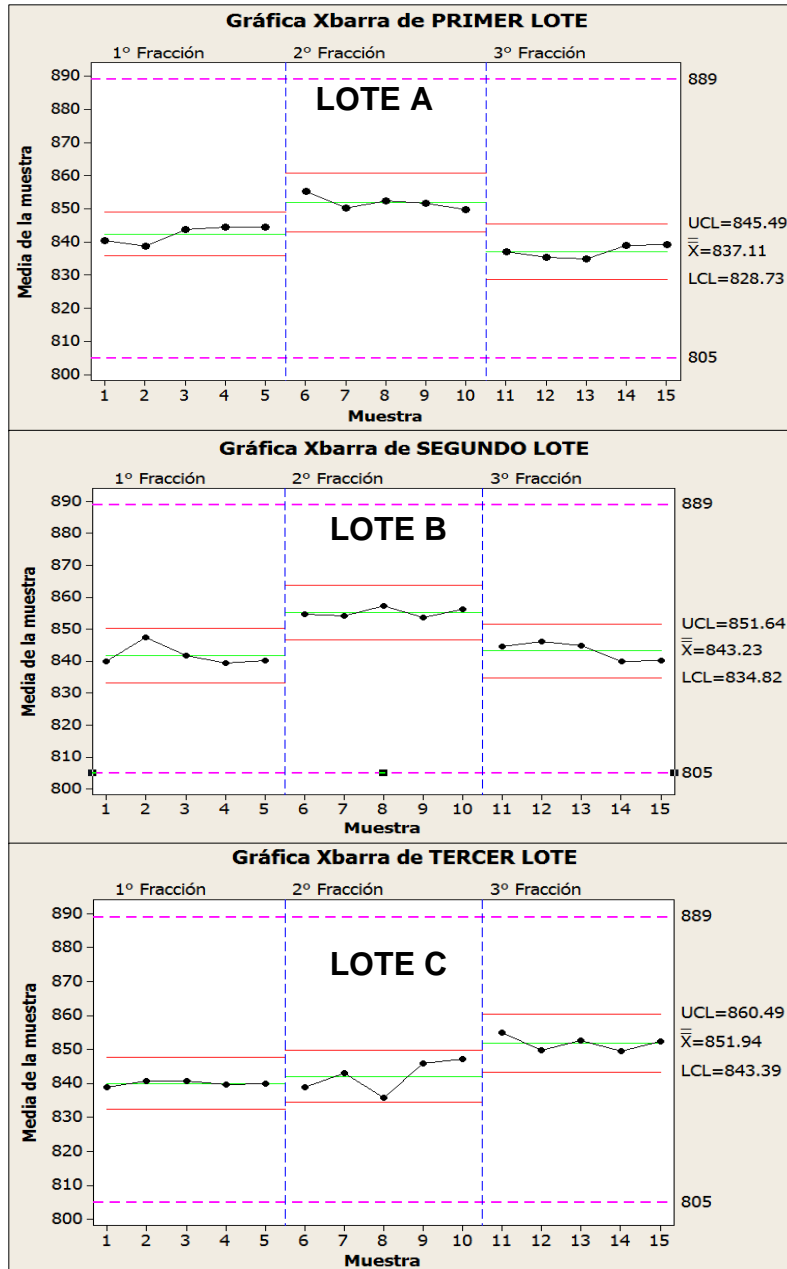


Figura 12. Capacidad del proceso

Fuente: Elaborado en Minitab Statistical Software.

Interpretación:

En la gráfica de promedio de los tres lotes, todos los valores se encuentran dentro de los límites de control

LOTE A

LOTE B

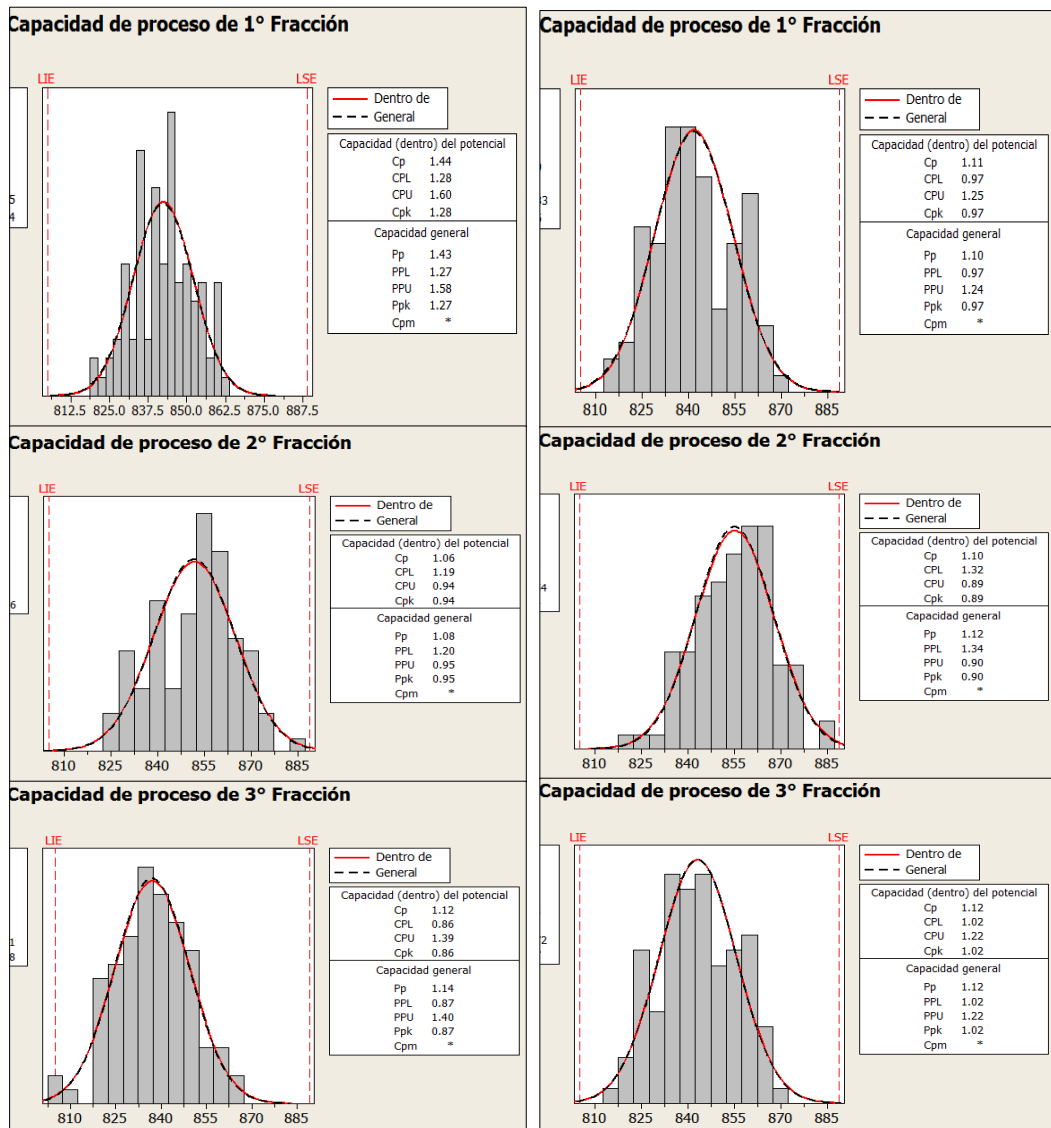


Figura 13. Capacidad del proceso

Fuente: Elaborado en Minitab Statistical Software.

LOTE C

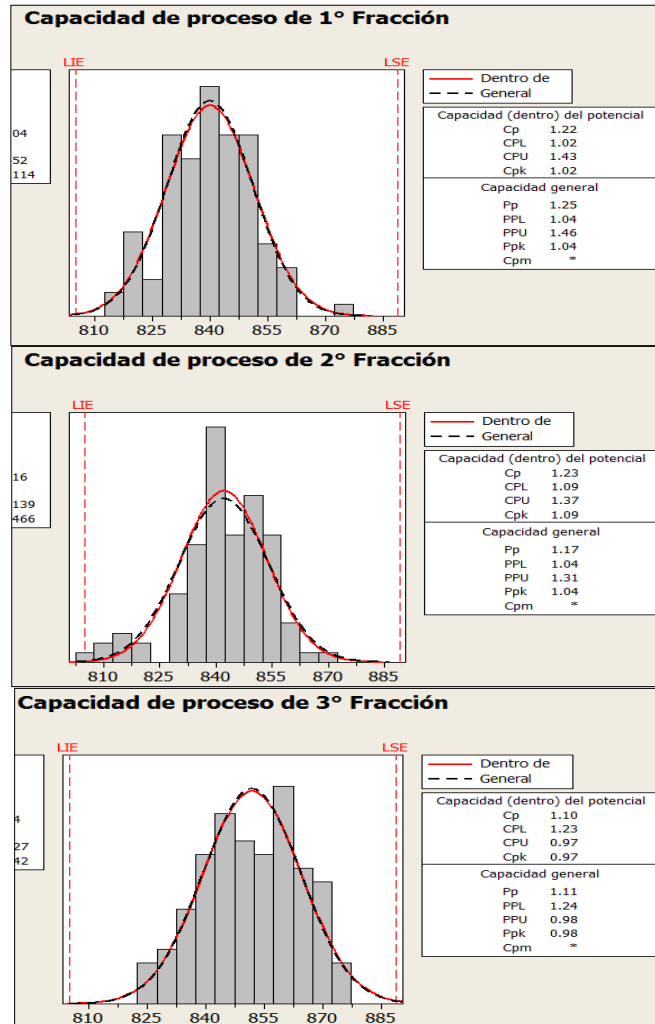


Figura 14. Capacidad del proceso

Fuente: Elaborado en Minitab Statistical Software.

Interpretación:

El valor de la capacidad de proceso obtenido del 1°, 2° y 3° fracción del lote A son 1,44; 1,06 y 1,12; del lote B son 1,11, 1,10 y 1,12; y del lote C son 1,22; 1,23 y 1,10, respectivamente. Los valores se encuentran dentro de la especificación ($C_p \geq 1,0$).

Tabla 29. Datos de disolución

LOTE A (%)						
1° Fracción	103	103	102	105	100	103
2° Fracción	104	105	102	103	105	106
3° Fracción	102	102	106	103	101	102
LOTE B (%)						
1° Fracción	100	105	104	105	98	102
2° Fracción	105	102	104	102	104	103
3° Fracción	98	102	102	102	104	105
LOTE C (%)						
1° Fracción	108	103	101	105	105	107
2° Fracción	101	102	103	99	106	100
3° Fracción	96	101	96	96	96	95

Fuente: Elaboración en Minitab Statistical Software.

Interpretación:

Los valores de Disolución obtenidos en los tres lotes se encuentran por encima de la especificación establecida ($\geq 80\%$).

Tabla 30. Datos de determinación cuantitativa

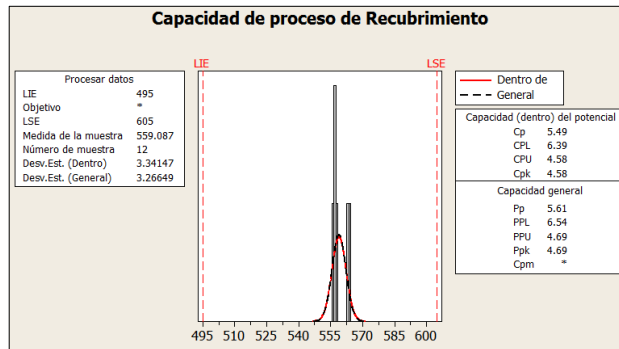
LOTE A (mg)						
-	M1	M1	M2	M2	X	X (%)
1° Fracción	557,95	556,25	557,52	557,02	557,18	
2° Fracción	563,54	563,08	563,25	563,95	563,45	101.63
3° Fracción	556,71	556,70	556,83	556,24	556,32	
LOTE B (mg)						
-	M1	M1	M2	M2	X	
1° Fracción	542,06	542,20	547,36	546,99	544,65	97.32
2° Fracción	537,53	538,07	523,77	524,62	531,00	
3° Fracción	533,34	532,86	527,15	527,43	530,20	
LOTE C (mg)						
-	M1	M1	M2	M2	X	
1° Fracción	551,82	553,12	547,81	546,71	549,87	101.03
2° Fracción	557,59	557,78	554,08	553,52	555,75	
3° Fracción	562,77	562,52	560,97	559,60	561,46	

Fuente: Elaboración propia.

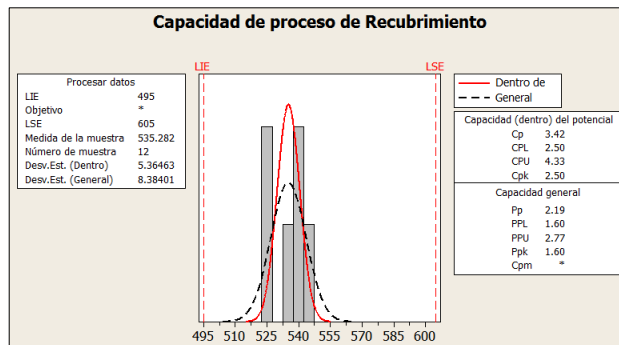
Interpretación:

Todos los datos de valoración obtenidos de los tres lotes se encuentran dentro de la especificación establecida (605,00 – 495,00 mg).

LOTE A



LOTE B



LOTE C

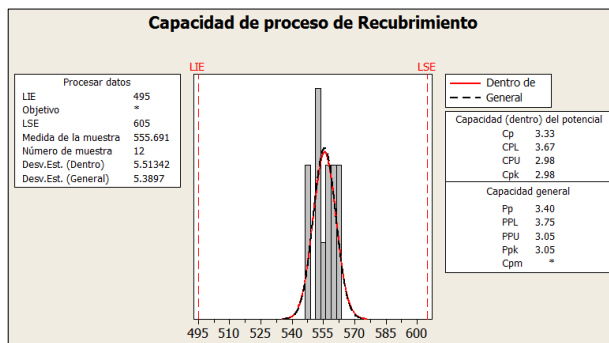


Figura 15. Capacidad del proceso

Fuente: Elaborado en Minitab Statistical Software.

Interpretación:

El valor de la capacidad del proceso obtenido del lote A, B y C son 5,49; 3,42 y 3,33, respectivamente. Encontrándose dentro de la especificación ($C_p \geq 1,33$).

Tabla 31. Uniformidad de unidades de dosificación

Etapa	LOTE A	LOTE B	LOTE C
1° Fracción	3,6	3,1	3,5
2° Fracción	3,3	5,5	3,7
3° Fracción	3,3	5,5	4,3

Fuente: Elaboración propia.

Interpretación:

Todos los valores obtenidos son menores a 15,0 %. Por lo cual, se encuentran dentro de la especificación ($AV = L1 \leq 15,0 \%$)

4.5. BLISTEADO

Tabla 32. Aspecto de los blíster

	# Muestras	LOTE A		LOTE B		LOTE C					
		Blíster x 10		Blíster x 10		Blíster x 4		Blíster x 10 (A)		Blíster x 10 (B)	
		Conforme	No Conforme	Conforme	No conforme	Conforme	No Conforme	Conforme	No Conforme	Conforme	No Conforme
Primer turno	1	35	0	-	-	-	-	35	0	35	0
	2	35	0	-	-	-	-	35	0	35	0
	3	35	0	-	-	40	0	-	-	-	-
	4	35	0	35	0	40	0	-	-	-	-
	5	35	0	35	0	40	0	-	-	-	-
Segundo Turno	1	35	0	35	0	40	0	-	-	-	-
	2	35	0	35	0	40	0	-	-	-	-
	3	35	0	35	0	40	0	-	-	-	-
	4	35	0	35	0	40	0	-	-	-	-
	5	35	0	35	0	40	0	-	-	-	-
Tercer turno	1	-	-	35	0	40	0	-	-	-	-
	2	-	-	35	0	40	0	-	-	-	-
	3	-	-	35	0	40	0	-	-	-	-
	4	-	-	35	0	40	0	-	-	-	-
	5	-	-	35	0	40	0	-	-	-	-
Cuarto turno	1	-	-	-	-	40	0	-	-	-	-
	2	-	-	-	-	40	0	-	-	-	-
	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
TOTAL		350	0	420	0	600	0	70	0	70	0
Espec.	Núme de aceptación	10 unidades conformes				14 unid. Conform.	07 unid. Conform.	05 unid. Conform.			
	Número de rechazados	11 unidades no conformes				15 unid. no conform.	08 unid. no conform.	06 unid. no conform.			
	Conclusión	Aprobado		Aprobado		Aprobado					

Fuente: Elaboración propia.

Interpretación:

En los tres lotes no se encontraron blísters no conformes (quemaduras de blíster, falta de impresión del lote y fecha de vencimiento, tabletas o alveolos dañados y partículas extrañas).

Tabla 33. Hermeticidad

	# Muestras	LOTE A		LOTE B		LOTE C					
		Blíster x 10		Blister x 10		Blister x 4		Blister x 10 (A)		Blister x 10 (B)	
		No humedecidas	Humedecidas	No humedecidas	Humedecidas	No humedecidas	Humedecidas	No humedecidas	Humedecidas	No humedecidas	Humedecidas
Primer turno	1	4	0	-	-	-	-	4	0	4	0
	2	4	0	-	-	-	-	4	0	4	0
	3	4	0	-	-	6	0	-	-	-	-
	4	4	0	4	0	6	0	-	-	-	-
	5	4	0	4	0	6	0	-	-	-	-
Segundo Turno	1	4	0	4	0	6	0	-	-	-	-
	2	4	0	4	0	6	0	-	-	-	-
	3	4	0	4	0	6	0	-	-	-	-
	4	4	0	4	0	6	0	-	-	-	-
	5	4	0	4	0	6	0	-	-	-	-
Tercer turno	1	-	-	4	0	6	0	-	-	-	-
	2	-	-	4	0	6	0	-	-	-	-
	3	-	-	4	0	6	0	-	-	-	-
	4	-	-	4	0	6	0	-	-	-	-
	5	-	-	4	0	6	0	-	-	-	-
Cuarto turno	1	-	-	-	-	6	0	-	-	-	-
	2	-	-	-	-	6	0	-	-	-	-
	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
TOTAL		40	0	48	0	90	0	08	0	08	0
Conclusión		Aprobado		Aprobado		Aprobado					

Fuente: Elaboración propia.

Interpretación:

No se encontraron ninguna tableta humedecida.

Tabla 34. Datos de disolución

Turno	Muestreo	LOTE A	LOTE B	LOTE C		
		(%) blister x 10	(%) blister x 10	blister x 4	blister x 10 (A)	blister x 10 (B)
1	Inicio	103,50	104,8	100,7	103,8	100,7
	Medio	103,33	104,2	103,5	-	-
	Final	103,33	104,0	100,8	102,7	104,5
2	Inicio	103,50	1101,8	98,2	-	-
	Medio	104,50	103,2	105,0	-	-
	Final	103,00	100,3	104,8	-	-
3	Inicio	-	99,7	103,7	-	-
	Medio	-	104,2	104,3	-	-
	Final	-	104,3	104,8	-	-
4	Inicio	-	-	103,0	-	-
	Medio	-	-	-	-	-
	Final	-	-	101,5	-	-

Fuente: Elaboración propia

Interpretación:

Los valores de Disolución obtenidos en los tres lotes se encuentran por encima de la especificación establecida ($\geq 80\%$).

Tabla35. Datos de determinación cuantitativa

LOTE A											
-	1° Turno			2° Turno			-	-	-	-	-
	Inicio	Medio	Final	Inicio	Medio	Final					
M1	535,68	542,61	549,73	550,18	544,70	553,59	-	-	-	-	-
M1	536,08	542,77	548,67	549,38	543,97	554,16	-	-	-	-	-
M2	547,17	537,97	556,03	544,91	563,29	550,07	-	-	-	-	-
M2	546,55	538,03	555,71	545,41	562,25	550,93	-	-	-	-	-
X	541,37	540,35	552,54	547,47	553,55	552,19	-	-	-	-	-

LOTE B											
-	1° Turno			2° Turno			3° Turno			-	-
	Inicio	Medio	Final	Inicio	Medio	Final	Inicio	Medio	Final		
M1	555,79	546,10	559,63	538,11	549,69	549,36	554,76	555,33	555,29	-	-
M1	554,79	546,05	559,54	536,80	548,28	548,52	553,31	556,39	555,04	-	-
M2	556,06	547,29	547,72	550,46	560,49	553,52	550,78	561,48	554,19	-	-
M2	554,64	547,62	548,51	549,96	559,98	552,93	549,47	561,08	554,86	-	-
X	555,25	546,76	553,85	543,83	554,61	551,08	552,08	558,57	554,84	-	-

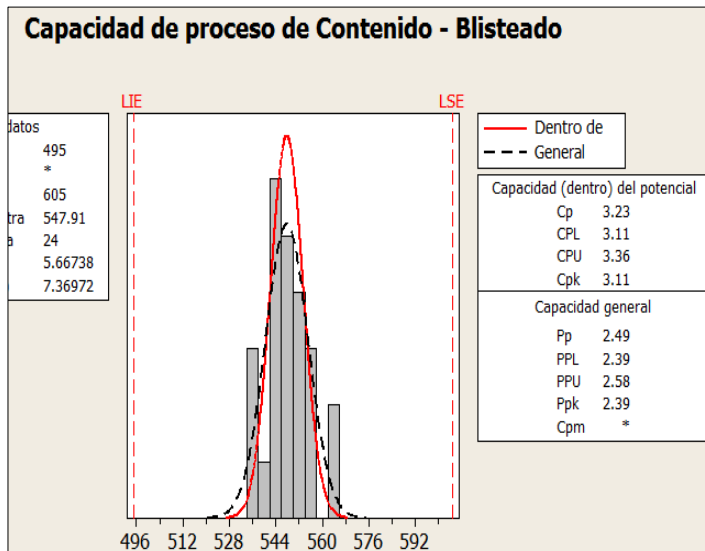
LOTE C											
-	1° Turno			2° Turno			3° Turno			4° Turno	
	Inicio	Medio	Final	Inicio	Medio	Final	Inicio	Medio	Final	Inicio	Final
M1	551,08	553,48	564,68	559,47	564,75	568,09	555,05	556,73	557,51	555,78	562,12
M1	553,89	553,54	563,56	560,97	562,67	568,37	554,86	556,37	558,96	555,74	562,46
M2	548,73	554,95	570,47	560,29	567,26	568,51	551,52	541,30	560,41	556,31	562,76
M2	548,62	555,41	570,20	559,40	567,17	568,54	552,63	541,55	559,51	555,29	563,98
X	550,58	554,34	567,30	560,03	565,46	568,38	553,52	548,99	559,10	555,78	562,83
Blíster x 10											
-	1° Turno		1° Turno		-	-	-	-	-	-	-
	(Producto A)		(Producto B)								
	Inicio	Final	Inicio	Final							
M1	552,09	549,12	553,97	550,12	-	-	-	-	-	-	-
M1	550,76	550,23	553,02	551,12	-	-	-	-	-	-	-
M2	548,06	552,35	554,09	544,96	-	-	-	-	-	-	-
M2	547,30	552,38	553,67	544,51	-	-	-	-	-	-	-
X	549,55	551,02	553,69	547,68	-	-	-	-	-	-	-

Fuente: Elaboración propia.

Interpretación:

Todos los datos de valoración obtenidos de los tres lotes se encuentran dentro de la especificación establecida (605,00 – 495,00 mg). Por lo cual se encuentra conforme.

LOTE A



LOTE B

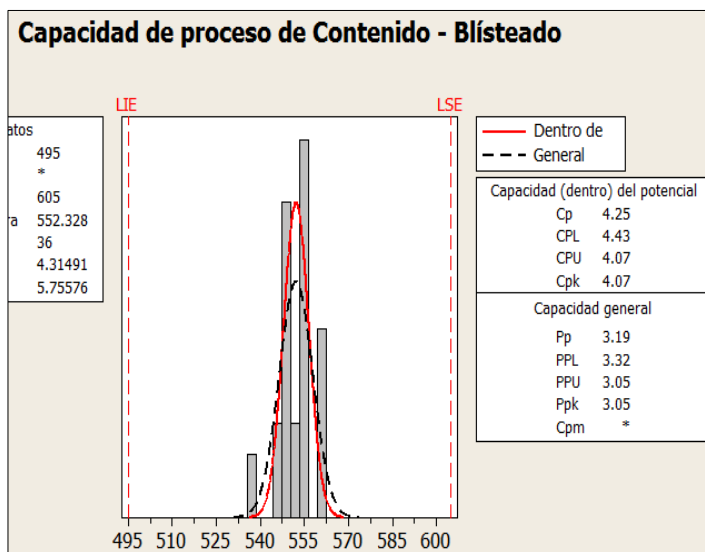


Figura 16. Capacidad del proceso

Fuente: Elaborado en Minitab Statistical Software.

LOTE C

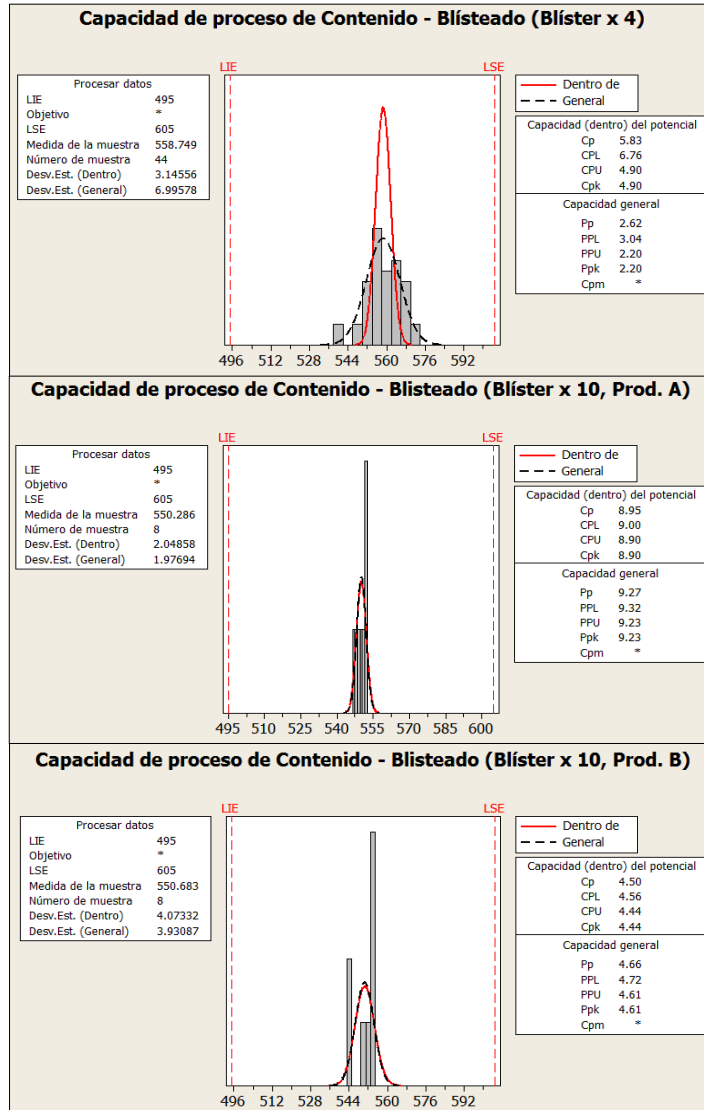


Figura 17. Capacidad del proceso

Fuente: Elaborado en Minitab Statistical Software.

Interpretación:

El valor de la capacidad del proceso obtenido del lote A y B son 3,23 y 4,25; del lote C de blíster x 4, blíster x 10 (A) y blíster x 10 (B) son 5,83; 8,95 y 4,50, respectivamente. Por lo cual se encuentran en la categoría capaz.

4.6. ANÁLISIS LONGITUDINALES

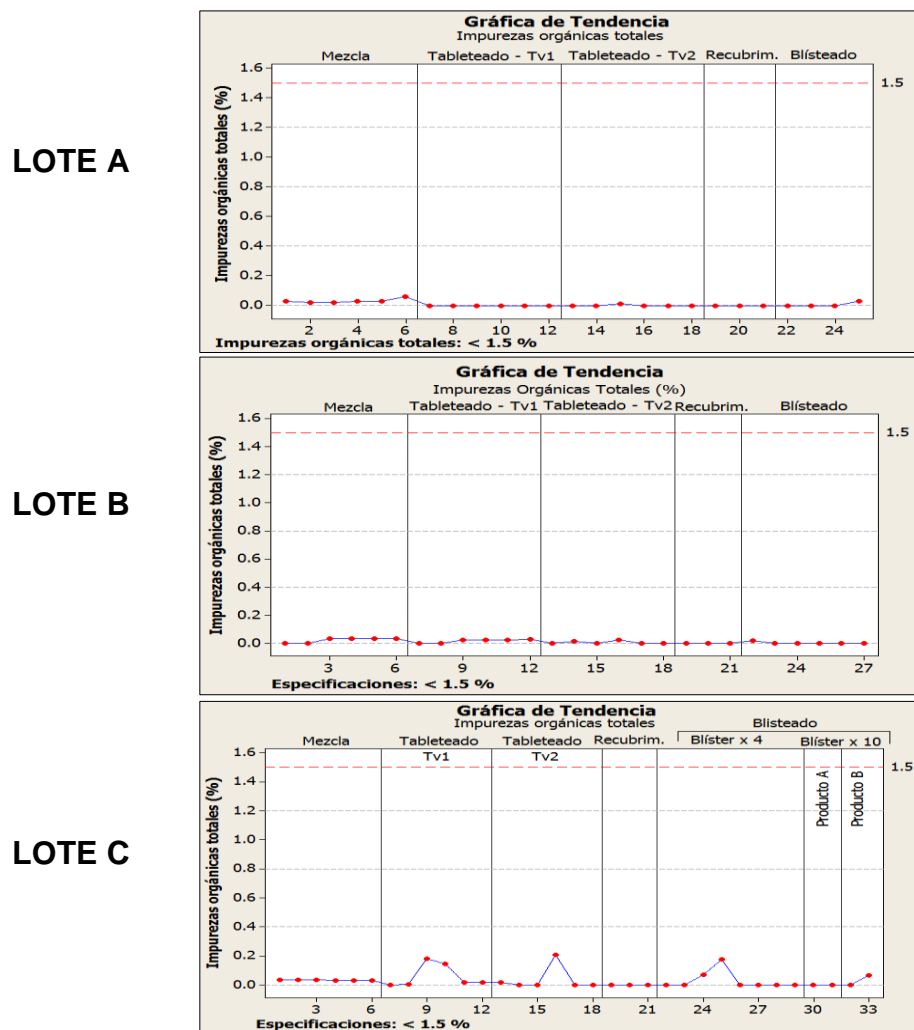


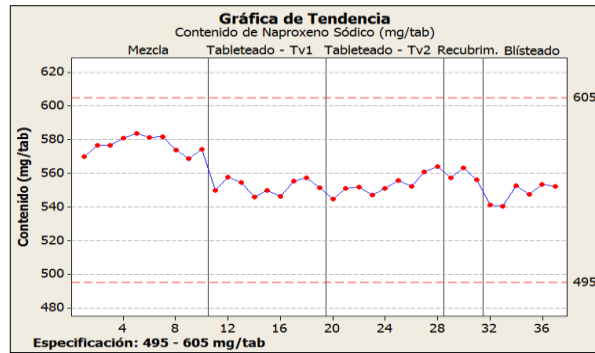
Figura 18. Tendencia de Impurezas orgánicas

Fuente: Elaborado en Minitab Statistical Software.

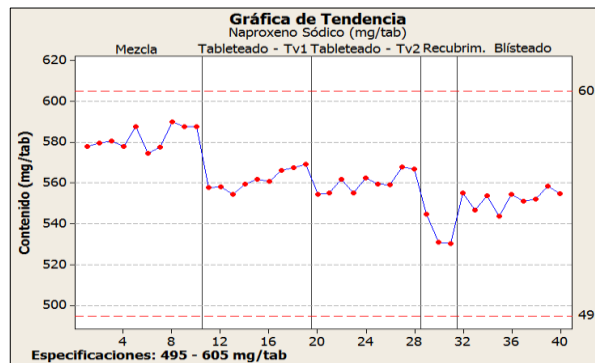
Interpretación:

Todos los valores de impurezas orgánicas totales obtenidos de los tres lotes son menores al 1,5 %. Por lo cual cumple con la especificación (< 1,5 %). Los datos de impurezas orgánicas se encuentran en anexo 14

LOTE A



LOTE B



LOTE C

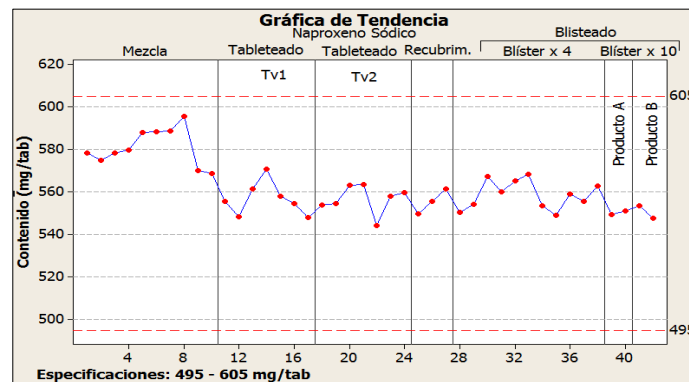


Figura 19. Gráfica de tendencia de contenido

Fuente: Elaborado en Minitab Statistical Software.

Interpretación:

Durante todo el proceso de manufactura de los tres lotes no se observaron tendencia positiva o negativa.

4.7 ANÁLISIS DE DATOS

4.7.1 ANÁLISIS DE VARIANZA: CONTENIDO EN MEZCLA

Tabla 36. Datos de contenido de mezcla

	Lote A (mg)	Lote B (mg)	Lote C (mg)	Resultados (mg)	Factor
1	570,16	577,77	578,26	570,16	Lote A
2	576,58	579,60	574,92	576,58	Lote A
3	576,82	580,76	578,34	576,82	Lote A
4	580,89	577,90	579,92	580,89	Lote A
5	583,88	587,51	587,90	583,88	Lote A
6	581,27	574,57	588,25	581,27	Lote A
7	581,70	577,57	588,91	581,70	Lote A
8	573,89	589,97	595,75	573,89	Lote A
9	568,80	587,81	570,06	568,80	Lote A
10	574,39	587,51	568,88	574,39	Lote A
11				577,77	Lote B
12				579,60	Lote B
13				580,76	Lote B
14				577,90	Lote B
15				587,51	Lote B
16				574,57	Lote B
17				577,57	Lote B
18				589,97	Lote B
19				587,81	Lote B
20				587,51	Lote B
21				578,26	Lote C
22				574,92	Lote C
23				578,34	Lote C
24				579,92	Lote C
25				587,90	Lote C
26				588,25	Lote C
27				588,91	Lote C
28				595,75	Lote C
29				570,06	Lote C
30				568,88	Lote C

Fuente: Elaboración propia.

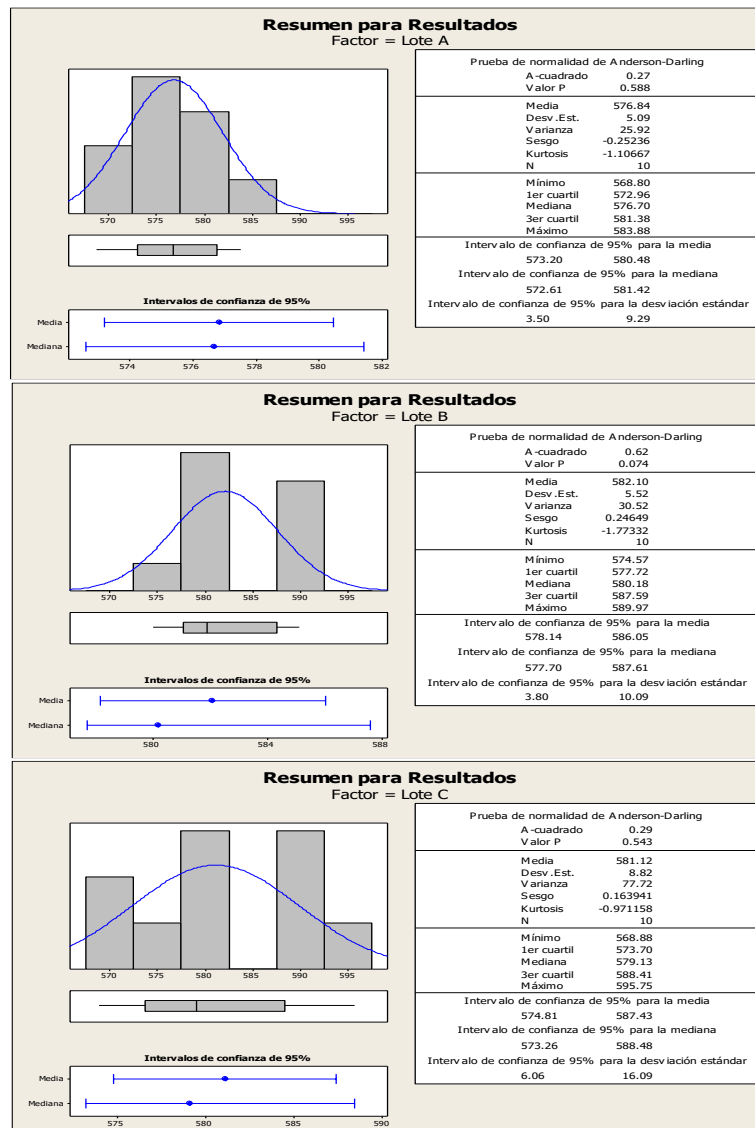


Figura 20. Prueba de normalidad

Fuente: Elaborado en Minitab Statistical Software.

Interpretación:

Los p valor obtenidos son 0,588; 0,074 y 0,543, respectivamente. Cumple con la especificación (valor P > 0,05), por lo cual se concluye que los datos de contenido, en la etapa mezcla sigue una distribución normal.

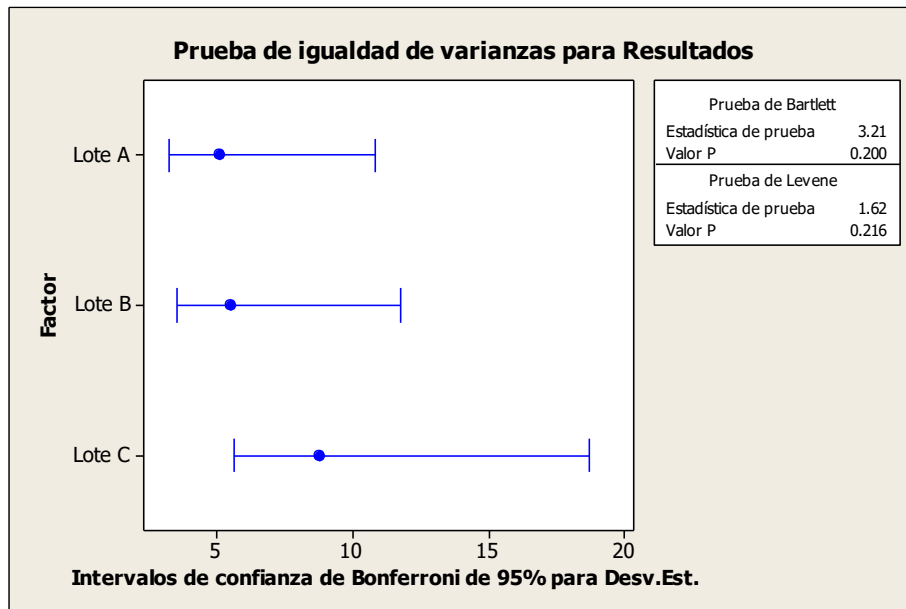


Figura 21. Prueba de varianzas iguales

Fuente: Elaborado en Minitab Statistical Software.

Interpretación:

Los p valor obtenido en la Prueba de Bartlett y la Prueba Levene son 0,200 y 0,216, respectivamente. Dado que los P valor son mayores a 0,05 por lo cual podemos afirmar que no hay diferencia entre las varianzas, los tres lotes presentan sus varianzas iguales

Tabla 37. Prueba de independencia

Correlaciones: Lote A; Lote B; Lote C		
	Lote A	Lote B
Lote B	-0,344 0,330	
Lote C	0,517 0,126	-0,068 0,851
Contenido de la celda: Correlación de Pearson Valor P		

Fuente: Elaborado en Minitab Statistical Software.

Interpretación:

Los p valor de la correlación obtenida del lote A con lote B, lote A con lote C y lote B con lote C son 0,330; 0,126 y 0,851. Dado que los P son mayores a 0,05 podemos afirmar que las muestras (tres lotes) son independiente, no existe relación lineal entre ellas.

Hipótesis:

H₀: Las medias son iguales.

H₁: Al menos una de las medias es diferente.

Tabla 38. Prueba de ANOVA

Prueba:					
ANOVA unidireccional: Resultados vs. Factor					
Fuente	GL	SC	MC	F	P
Factor	2	156,5	78,2	1,75	0,193
Error	27	1207,4	44,7		
Total	29	1363,8			
S = 6,687 R-cuad. = 11,47% R-cuad.(ajustado) = 4,91%					
ICs de 95% individuales para la media basados en Desv.Est. agrupada					
Nivel	N	Media	Desv.Est.	-----+-----+-----+-----+-----	
Lote A	10	576,84	5,09	(-----*-----)	
Lote B	10	582,10	5,52	(-----*-----)	
Lote C	10	581,12	8,82	(-----*-----)	
				-----+-----+-----+-----+-----	
				574,0 577,5 581,0 584,5	
Desv.Est. agrupada = 6,69					

Fuente: Elaborado en Minitab Statistical Software.

Interpretación:

El p valor obtenido de los tres lotes es 0,193. Dado que el p valor obtenido es mayor a 0,05 se acepta la hipótesis nula (H₀), las medias de las muestras son iguales.

4.7.2 ANÁLISIS DE VARIANZA: CONTENIDO EN TABLETEADO

Tabla 39. Datos de contenido de tableteo

TOLVA 1					
	Tv1 - Lote A (mg)	Tv1 - Lote B (mg)	Tv1 - Lote C (mg)	Resultados (mg)	Factor
1	549,94	557,73	555,58	549,94	Tv1 – Lote A
2	554,77	554,45	548,42	554,77	Tv1 – Lote A
3	545,79	559,33	561,44	545,79	Tv1 – Lote A
4	549,90	561,93	570,90	549,90	Tv1 – Lote A
5	546,17	560,70	557,97	546,17	Tv1 – Lote A
6	555,44	566,06	554,72	555,44	Tv1 – Lote A
7	551,39	569,18	548,22	551,39	Tv1 – Lote A
8				557,73	Tv1 – Lote B
9				554,45	Tv1 – Lote B
10				559,33	Tv1 – Lote B
11				561,93	Tv1 – Lote B
12				560,70	Tv1 – Lote B
13				566,06	Tv1 – Lote B
14				569,18	Tv1 – Lote B
15				555,58	Tv1 – Lote C
16				548,42	Tv1 – Lote C
17				561,44	Tv1 – Lote C
18				570,90	Tv1 – Lote C
19				557,97	Tv1 – Lote C
20				554,72	Tv1 – Lote C
21				548,22	Tv1 – Lote C
TOLVA 2					
	Tv2 - Lote A (mg)	Tv2 - Lote B (mg)	Tv2 - Lote C (mg)	Resultados (mg)	Factor
1	544,72	554,59	553,97	544,72	Tv2 – Lote A
2	551,80	561,98	554,66	551,80	Tv2 – Lote A
3	546,98	555,02	563,10	546,98	Tv2 – Lote A
4	551,04	562,65	563,73	551,04	Tv2 – Lote A
5	555,86	559,58	544,24	555,86	Tv2 – Lote A
6	552,21	559,05	558,02	552,21	Tv2 – Lote A
7	564,15	566,91	559,84	564,15	Tv2 – Lote A
8				554,59	Tv2 – Lote B
9				561,98	Tv2 – Lote B
10				555,02	Tv2 – Lote B
11				562,65	Tv2 – Lote B
12				559,58	Tv2 – Lote B
13				559,05	Tv2 – Lote B
14				566,91	Tv2 – Lote B
15				553,97	Tv2 – Lote C
16				554,66	Tv2 – Lote C
17				563,10	Tv2 – Lote C
18				563,73	Tv2 – Lote C
19				544,24	Tv2 – Lote C
20				558,02	Tv2 – Lote C
21				559,84	Tv2 – Lote C

Fuente: Elaboración propia.

TOLVA 1

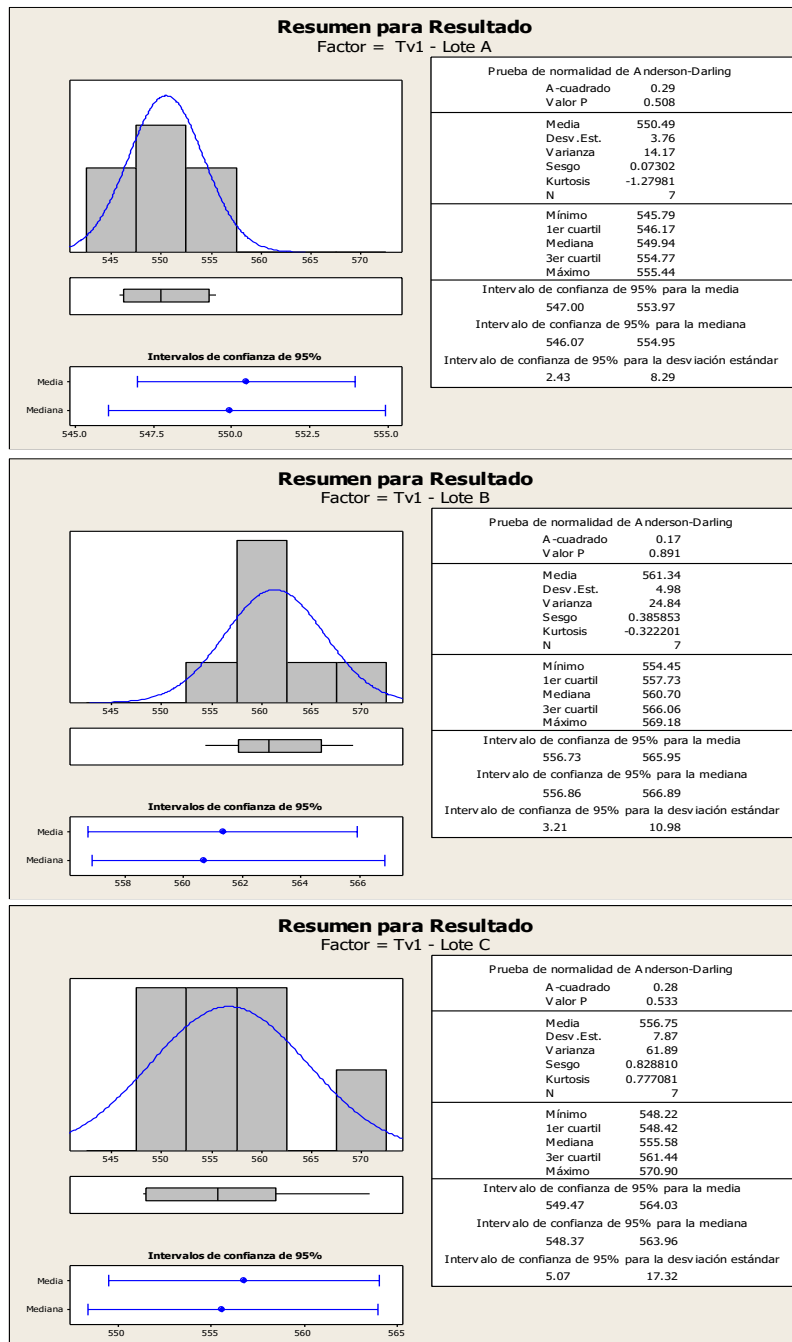


Figura 22. Prueba de normalidad

Fuente: Elaborado en Minitab Statistical Software.

TOLVA 2

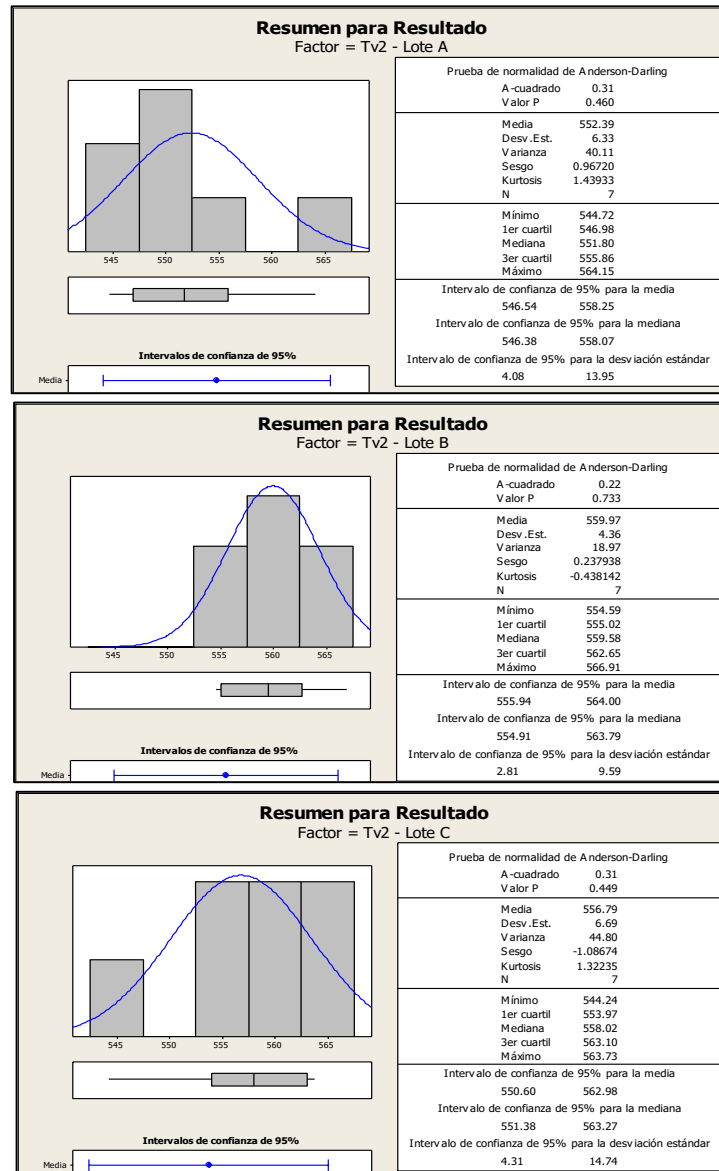
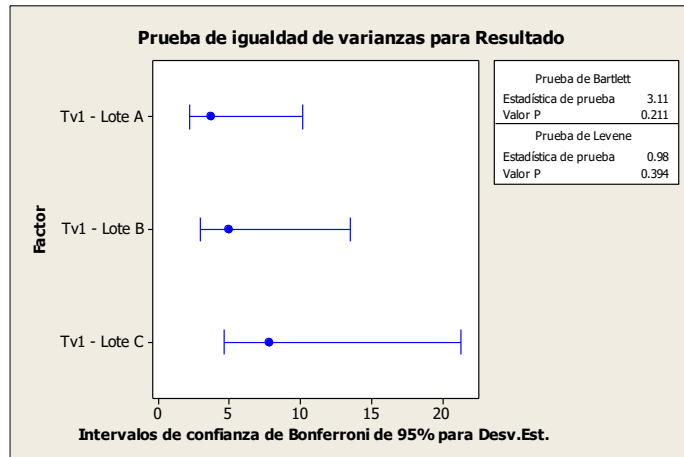


Figura 23. Prueba de normalidad

Fuente: Elaborado en Minitab Statistical Software.

Interpretación: El p valor obtenidos del lote A, B y C de la tolva 1 son 0,508; 0,891 y 0,533; para la tolva 2 son 0,460; 0,733 y 0,449, respectivamente. Siendo los p valor mayor a 0,05, se concluye que los datos de contenido de la etapa tableteado siguen una distribución normal.

TOLVA 1



TOLVA 2

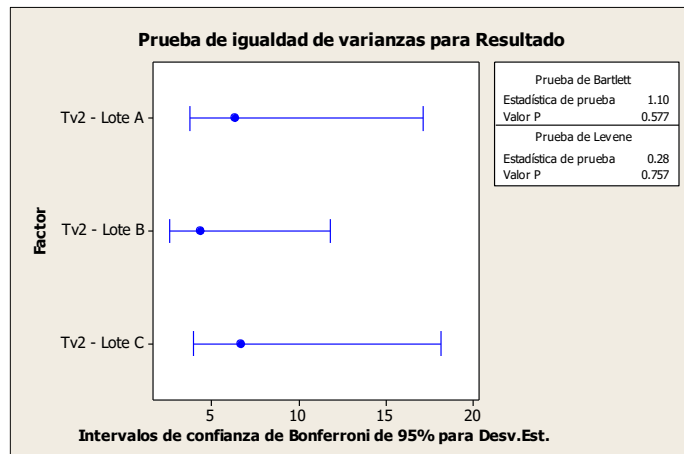


Figura 24. Prueba de varianzas iguales

Fuente: Elaborado en Minitab Statistical Software.

Interpretación: Los P valor obtenidos en la Prueba de Bartlett y la Prueba de Levene para la tolva 1 son 0,211 y 0,394; para la tolva 2 son 0,577 y 0,757, respectivamente. Siendo los P valor mayores a 0,05 podemos afirmar que las varianzas de los tres lotes son iguales (misma dispersión alrededor de la media)

Tabla 40. Prueba de independencia de la tolva 1 y tolva 2

Correlaciones: Tv1 - Lote A, Tv1 - Lote B, Tv1 - Lote C		
	Tv1 - Lote A	Tv1 - Lote B
Tv1 - Lote B	0,131 0,779	
Tv1 - Lote C	-0,497 0,256	-0,071 0,880
Contenido de la celda: Correlación de Pearson Valor P		
Correlaciones: Tv2 - Lote A, Tv2 - Lote B, Tv2 - Lote C		
	Tv2 - Lote A	Tv2 - Lote B
Tv2 - Lote B	0,868 0,011	
Tv2 - Lote C	-0,112 0,811	0,133 0,777
Contenido de la celda: Correlación de Pearson Valor P		

Fuente: Elaborado en Minitab Statistical Software.

Interpretación:

El resultado del p valor obtenido de la tolva 1 son 0,779; 0,256 y 0,880; de la tolva 2 son 0,011; 0,811 y 0,777. Dado que en la tolva 1 los P valores son mayores a 0,05 podemos afirmar que las muestras (los tres lotes) son independientes. En la Tolva 2, la mayoría de los valores con independientes con excepción de la relación entre Lote A con Lote B, presentan p valor menor a 0,05; por lo cual sus muestras son independientes.

Hipótesis:

H_0 : Las medias son iguales.

H_1 : Al menos una de las medias es diferente.

Tabla 41. Prueba de ANOVA

ANOVA unidireccional: Resultado vs. Factor

Fuente	GL	SC	MC	F	P
Factor	2	415.6	207.8	6.18	0.009
Error	18	605.4	33.6		
Total	20	1021.1			

S = 5.800 R-cuad. = 40.71% R-cuad. (ajustado) = 34.12%

Nivel	N	Media	Desv.Est.
Tv1 - Lote A	7	550.49	3.76
Tv1 - Lote B	7	561.34	4.98
Tv1 - Lote C	7	556.75	7.87

ICs de 95% individuales para la media basados en Desv.Est. agrupada

Nivel	Media
Tv1 - Lote A	546.0
Tv1 - Lote B	552.0
Tv1 - Lote C	558.0
	564.0

Desv.Est. agrupada = 5.80



ANOVA unidireccional: Resultado vs. Factor

Fuente	GL	SC	MC	F	P
Factor	2	202.5	101.3	2.92	0.079
Error	18	623.3	34.6		
Total	20	825.8			

S = 5.884 R-cuad. = 24.53% R-cuad. (ajustado) = 16.14%

Nivel	N	Media	Desv.Est.
Tv2 - Lote A	7	552.39	6.33
Tv2 - Lote B	7	559.97	4.36
Tv2 - Lote C	7	556.79	6.69

ICs de 95% individuales para la media basados en Desv.Est. agrupada

Nivel	Media
Tv2 - Lote A	550.0
Tv2 - Lote B	555.0
Tv2 - Lote C	560.0
	565.0

Desv.Est. agrupada = 5.88



Fuente: Elaborado en Minitab Statistical Software.

Interpretación:

El p valor obtenido para la tolva 1 y 2 son 0,009 y 0,079, respectivamente.

Dado que el p valor de la tolva 1 es menor a 0,05, se rechaza la H_0 , y por ende se acepta la H_1 , que es, al menos una de las medias es diferente.

Con respecto a la tolva 2, el p valor obtenido es mayor que 0,05, por ende, se acepta la H_0 , que es, las medias de las muestras son iguales.

4.7.3 ANÁLISIS DE VARIANZA: CONTENIDO EN RECUBRIMIENTO.

Tabla 42. Datos de contenido de recubrimiento

	Recubrim. Lote A (mg)	Recubrim. Lote B (mg)	Recubrim. Lote C (mg)	Result. (mg)	Factor
1	557,18	544,65	549,87	557,18	Recubrim. Lote A
2	563,45	531,00	555,75	563,45	Recubrim. Lote A
3	556,32	530,20	561,46	556,32	Recubrim. Lote A
4				544,65	Recubrim. Lote B
5				531,00	Recubrim. Lote B
6				530,20	Recubrim. Lote B
7				549,87	Recubrim. Lote C
8				555,75	Recubrim. Lote C
9				561,46	Recubrim. Lote C

Fuente: Elaboración propia.

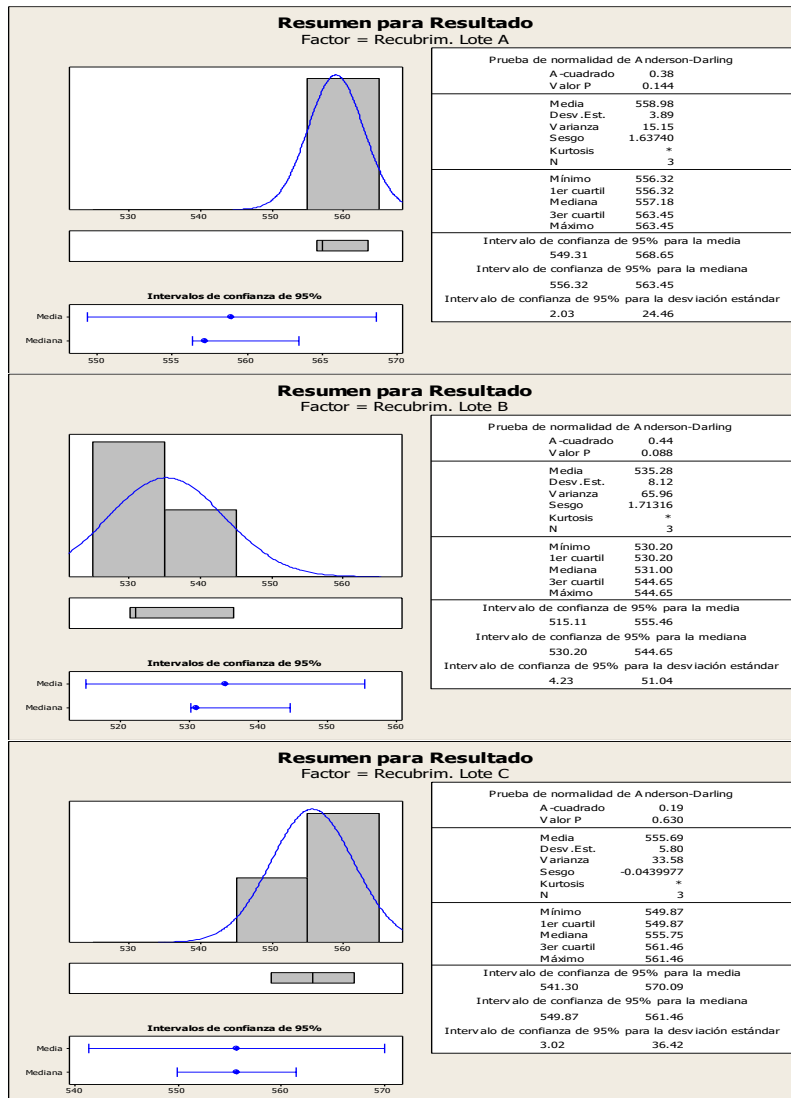


Figura 25. Prueba de normalidad

Fuente: Elaborado en Minitab Statistical Software.

Interpretación:

El p valor obtenido del lote A, B y C son 0,144; 0,088 y 0,630, respectivamente. Dado que los p valores son mayores a 0,05, afirmamos que los datos de contenido siguen una distribución normal.

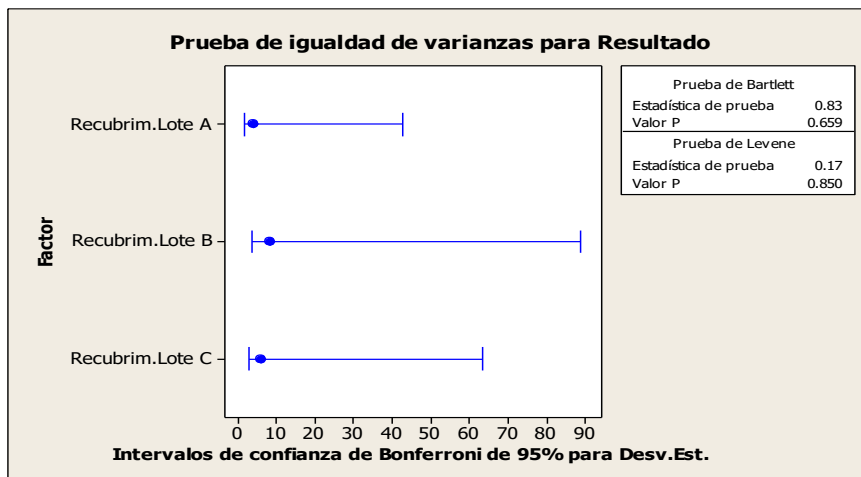


Figura 26. Prueba de varianzas iguales

Fuente: Elaborado en Minitab Statistical Software.

Interpretación:

El p valor obtenido en la Prueba de Bartlett y la Prueba de Levene son 0,659 y 0,850, respectivamente. Puesto que, los P valores son mayores a 0,05 podemos afirmar que las varianzas de los tres lotes son iguales.

Tabla 43. Prueba de independencia

Correlaciones: Recubrim.Lote A, Recubrim.Lote B, Recubrim.Lote C.		
	Recubrim.Lote A	Recubrim.Lote B
Recubrim.Lote B	-0.356 0.769	
Recubrim.Lote C	-0.102 0.935	-0.893 0.297
Contenido de la celda: Correlación de Pearson Valor P		

Fuente: Elaborado en Minitab Statistical Software.

Interpretación:

El p valor obtenido de la correlación de lote A con lote B, lote A con lote C y lote B con lote C son 0,769; 0,935 y 0,297, respectivamente. Puesto que, los P valor son mayores a 0,05 podemos afirmar que las muestras son independientes (no existe relación lineal).

Hipótesis:

H₀: Las medias son iguales.

H₁: Al menos una de las medias es diferente.

Tabla 44. Prueba de ANOVA

ANOVA unidireccional: Resultado vs. Factor					
Fuente	GL	SC	MC	F	P
Factor	2	989,1	494,5	12,94	0,007
Error	6	229,4	38,2		
Total	8	1218,5			

S = 6,183 R-cuad. = 81,17% R-cuad. (ajustado) = 74,90%

Nivel	N	Media	Desv.Est.
Recubrim. Lote A	3	558,98	3,89
Recubrim. Lote B	3	535,28	8,12
Recubrim. Lote C	3	555,69	5,80

ICs de 95% individuales para la media basados en Desv.Est. agrupada

Nivel	+-----+-----+-----+-----+			
Recubrim. lote A				(-----*-----)
Recubrim. Lote B	(-----*-----)			
Recubrim. Lote C				(-----*-----)
	+-----+-----+-----+-----+			
	528	540	552	564

Desv.Est. agrupada = 6,18

Fuente: Elaborado en Minitab Statistical Software.

Interpretación:

El p valor obtenido de ANOVA para el recubrimiento es 0,007. Dado que el p valor obtenido es menor a 0,05 se rechaza la H₀, por ende se acepta la H₁, que es, al menos una de las muestras (tres lotes) es diferente.

8.7.4 ANÁLISIS DE VARIANZA: CONTENIDO EN BLISTEADO.

Tabla 45. Datos de contenido de recubrimiento

	Blisteado lote A (mg)	Blisteado Lote B (mg)	Blisteado lote C (mg)	Resultados (mg)	Factor
1	541,37	555,25	550,58	541,37	Blisteado lote A
2	540,35	546,76	554,34	540,35	Blisteado lote A
3	552,54	553,85	567,30	552,54	Blisteado lote A
4	547,47	543,83	560,03	547,47	Blisteado lote A
5	553,55	554,61	565,46	553,55	Blisteado lote A
6	552,19	551,08	568,38	552,19	Blisteado lote A
7		552,08	553,52	555,25	Blisteado lote B
8		558,57	548,99	546,76	Blisteado lote B
9		554,84	559,10	553,85	Blisteado lote B
10			555,78	543,83	Blisteado lote B
11			562,83	554,61	Blisteado lote B
12			549,55	551,08	Blisteado lote B
13			551,02	552,08	Blisteado lote B
14			553,69	558,57	Blisteado lote B
15			547,68	554,84	Blisteado lote B
16				550,58	Blisteado lote C
17				554,34	Blisteado lote C
18				567,30	Blisteado lote C
19				560,03	Blisteado lote C
20				565,46	Blisteado lote C
21				568,38	Blisteado lote C
22				553,52	Blisteado lote C
23				548,99	Blisteado lote C
24				559,10	Blisteado lote C
25				555,78	Blisteado lote C
26				562,83	Blisteado lote C
27				549,55	Blisteado lote C
28				551,02	Blisteado lote C
29				553,69	Blisteado lote C
30				547,68	Blisteado lote C

Fuente: Elaboración propia.

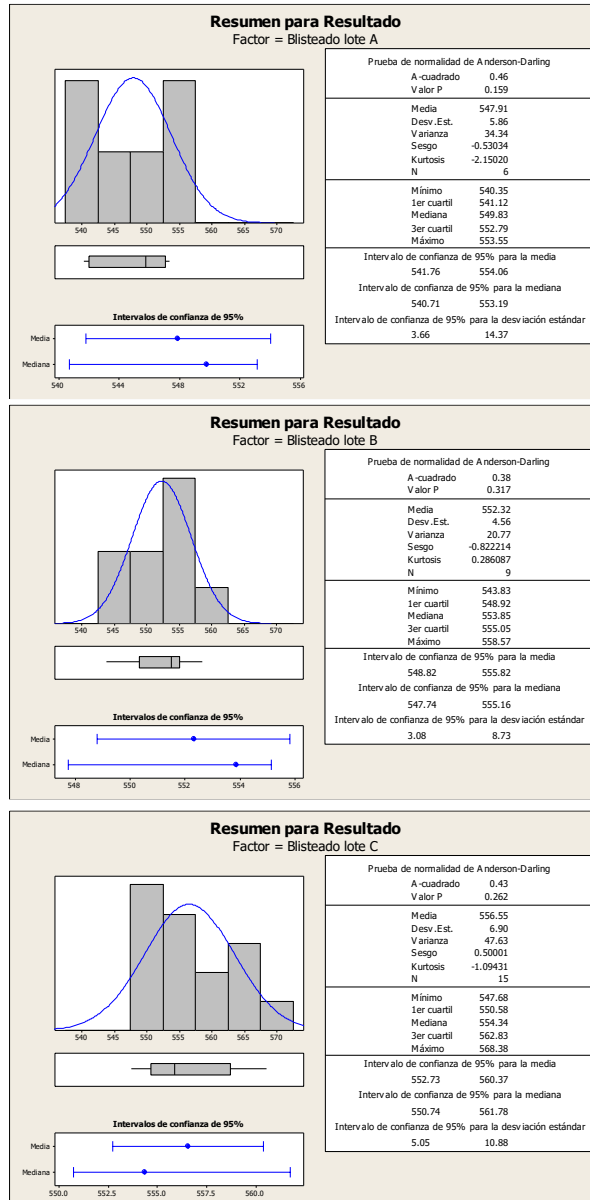


Figura 27. Prueba de normalidad

Fuente: Elaborado en Minitab Statistical Software.

Interpretación:

El p valor obtenido del lote A, B y C son 0,159; 0,317 y 0,262, respectivamente. Puesto que, los valores de p son mayores a 0,05, afirmamos que los datos de contenido siguen una distribución normal.

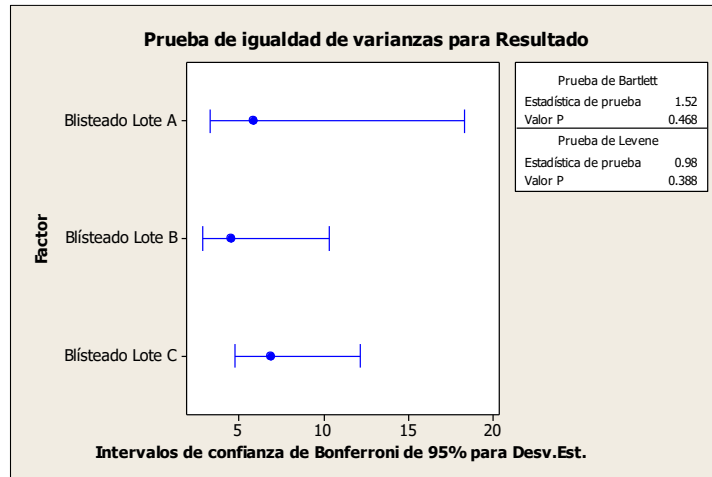


Figura 28. Prueba de varianzas iguales

Fuente: Elaborado en Minitab Statistical Software.

Interpretación:

El p valor obtenido en la Prueba de Bartlett y la Prueba de Levene son 0,468 y 0,388, respectivamente. Dado que, los p valor son mayores a 0,05, podemos afirmar que las varianzas de las muestras (tres lotes) son iguales.

PRUEBA DE INDEPENDENCIA

Dado a la diferencia de tamaño de las muestras en los tres lotes, no se realiza la correlación respectiva, ya que esto solo aplica a tamaños de muestras iguales.

La diferencia de tamaños de las muestras en los tres lotes, se debe a la cantidad de muestreo que se realizó en cada turno. De igual manera se muestreó distintas presentaciones (blíster x 4 y blíster x 10) en turnos diferentes.

Hipótesis:

H₀: Las medias son iguales.

H₁: Al menos una de las medias es diferente.

Tabla 46. Prueba de ANOVA

ANOVA unidireccional: Resultado vs. Factor						
Fuente	GL	SC	MC	F	P	
Factor	2	339,4	169,7	4,56	0,020	
Error	27	1004,7	37,2			
Total	29	1344,1				

S = 6,100 R-cuad. = 25,25% R-cuad. (ajustado) = 19,71%

Nivel	N	Media	Desv.Est.
Blisteado lote A	6	547,91	5,86
Blisteado lote B	9	552,32	4,56
Blisteado lote C	15	556,55	6,90

ICs de 95% individuales para la media basados en Desv.Est. agrupada

Nivel	IC Inferior	IC Superior
Blisteado lote A	545,0	550,82
Blisteado lote B	547,76	556,88
Blisteado lote C	550,65	562,45

Desv.Est. agrupada = 6,10

Fuente: Elaborado en Minitab Statistical Software.

Interpretación:

El p valor obtenido de ANOVA para el blisteado es 0,020. Dado que el p valor obtenido es menor a 0,05 se rechaza la H₀, por ende se acepta la H₁, que es, al menos una de las muestras (tres lotes) es diferente.

CAPÍTULO V

DISCUSIÓN

El presente trabajo de investigación se comparó los resultados de la etapa de recubrimiento con la tesis titulado, *Validación concurrente del proceso de recubrimiento de tabletas de Naproxeno Sódico 550 mg en un equipo de recubrimiento automatizado Accela Cota*, de los cuales obtuvo 100,44 %, 100,33 % y 99,30 % de contenido de naproxeno para el primer, segundo y tercer lote. Con respecto al presente trabajo se obtuvo 101.63 %, 97,32 %, 101,03 % (Tabla 30) para el primer, segundo y tercer lote, respectivamente. Comparando los resultados de los dos trabajos de investigación, los valores del presente trabajo se encuentran más alejado de la concentración del 100 %, sin embargo ambos resultados se encuentran dentro del rango establecido por la USP 39 que es 90 - 110 %.

Durante el proceso de secado, mezcla – lubricación, tableteado, recubrimiento y blistado de Naproxeno Sódico se realizaron muestreos paulatinos en cada etapa para realizar el control microbiológico correspondiente, obteniendo de esta manera para los tres lotes, resultados dentro de la especificación establecida en la técnica analítica. Este proceso

es de suma importancia para poder detectar en qué fase del proceso existe algún riesgo de contaminación cruzada para el producto. En este caso, el proceso no presentó ninguna contaminación cruzada.

En la etapa de secado, la humedad del contenido se encontró dentro del límite de especificación. Por lo tanto, el proceso de secado fue exitoso. Esta etapa es de suma importancia para el proceso de compresión, una humedad por debajo de la especificación no permite el tableteado adecuado y por ende una humedad por encima de la especificación dificulta el proceso de compresión adhiriéndose estas mismas a los punzones, (Tabla 14).

En la etapa de tamizado, la gráfica de valores individuales muestra la misma secuencia para los tres lotes, asimismo en las tres gráficas muestran una retención en la malla # 25, esto es debido a una adhesión sobre su superficie lo cual ha reducido la ventana del paso favoreciendo la formación de gránulos más pequeños. En tanto el proceso de tamizado es conforme, (Figura 5).

En la etapa de mezcla, Los resultados obtenidos de la desviación estándar relativa (DSR) para los tres lotes son menores que la desviación

establecida, por lo cual se concluye que la mezcla es homogénea. (Tabla 15) Asimismo, el índice de capacidad (C_p) de los mismos son mayores a 1,33 (Figura 6) por lo tanto el proceso se encuentra en la categoría CAPAZ (satisface completamente las especificaciones) (14) (29). No obstante, los resultados de índice de fluidez de las mismas no son mayores de 1,25; lo cual es un indicativo de buen flujo, (Tabla 16) (21).

En la etapa de tableteado, en el punto de **aspecto**, las tabletas defectuosas encontradas en los tres lotes, presentaron bordes ligeramente irregulares apenas perceptible los cuales son números menores de 21 (número de aceptación de tabletas defectuosas) por lo tanto los tres lotes de compresión son aceptados, (Tabla 18).

Con respecto al **peso promedio** del tableteo de los tres lotes, las gráficas de promedio de las mismas se observaron algunos bajo control estadístico y otras no (Figura 7) esto podría deberse por que la tableteadora presenta 33 estaciones sin embargo en la toma de muestra por cada tolva solo se recolectó 20 datos, en tanto, todos los pesos obtenidos se encuentran dentro de las especificaciones indicadas. Los índices de capacidad de los tres lotes muestran valores mayores o iguales a 1,0 y 1,33; encontrándose algunas en la categoría MEDIANAMENTE CAPAZ

(aceptable, pero susceptible de mejora) y otras en CAPAZ (Figura 9) (satisface completamente las especificaciones) (14) (29).

Todos los valores de **dureza, friabilidad, desintegración y espesor** de los tres lotes se encuentran dentro de las especificaciones establecidas, por lo cual los resultados son conformes, cabe recalcar que las pruebas de estos atributos son referenciales, (Tablas 20, 21, 22 y 23).

En la **Disolución** de tableteo de los tres lotes, todos los datos se encuentran dentro de la especificación establecida ($\geq 80\%$ Q). Por lo cual la disolución es conforme, (Tabla 24).

En la **Determinación cuantitativa** de tableteo de los tres lotes, todos los datos son mayores a 1,33, por lo cual los procesos de tableteo se encuentran en la categoría CAPAZ (14) (29) con ligera variación dentro de los subgrupos, (Figura 11).

Todos los valores obtenidos de **uniformidad de contenido** para tableteo son menores a 15,0 %, por lo tanto, todos los resultados para los tres lotes son uniformes, (Tabla 26).

Para la etapa de recubrimiento, en el punto de **aspecto** de los tres lotes no se encontraron tabletas recubiertas defectuosas por lo cual el proceso de recubrimiento de los tres lotes es conforme, (Tabla 27).

Con respecto al **peso promedio** de las tabletas recubiertas de los tres lotes, los valores en la gráfica de promedio se encuentran dentro del límite de control encontrándose el proceso estable en el tiempo (bajo control estadístico) (Figura 12). Los índices de capacidad (C_p) de los tres son mayores o iguales a 1,0 y 1,33 encontrándose algunas en la categoría MEDIANAMENTE CAPAZ (aceptable, pero susceptible de mejora) y otras en CAPAZ (Figura 13 y 14) (satisface completamente las especificaciones) (14) (29).

En la **Disolución** de las tabletas recubiertas de los tres lotes, todos los datos se encuentran dentro de la especificación establecida ($\geq 80\% Q$). Por lo cual la disolución de las tabletas recubiertas es conforme. (Tabla 29)

En la **Determinación cuantitativa** en tabletas recubiertas de los tres lotes, todos los valores de índice de capacidad (C_p) son mayores a 1,33, por lo cual los procesos de recubrimiento se encuentran en la categoría

CAPAZ (14) (29) con ligera variación dentro de los subgrupos en el lote B, (Figura 15).

Los valores de **uniformidad de contenido** de tabletas recubiertas de los tres lotes, muestran que todos los valores son menores a 15,0 %, por lo tanto, todos los resultados son uniformes, (Tabla 31).

En la etapa de blistado, en el punto de **aspecto** de los tres lotes, no se encontraron blísteres defectuosos por lo tanto los procesos de blistado de los tres lotes son aceptados, (Tabla 32).

En la etapa de **hermeticidad**, en los tres lotes no se observaron tabletas humedecidas en sus blísteres, en tanto el proceso de blistado para el producto naproxeno sódico 550 mg tabletas recubiertas es conforme, (Tabla 33).

En la **Disolución** de las tabletas recubiertas de los tres lotes, todos los datos se encuentran dentro de la especificación establecida ($\geq 80 \% Q$). Por lo cual la disolución de las tabletas recubiertas es conforme. (Tabla 34)

En la **Determinación cuantitativa** de los tres lotes, todos los valores de índice de capacidad (Cp) son mayores a 1,33, por lo cual los procesos

de recubrimiento se encuentran en la categoría CAPAZ (Figura 16 y 17) (14) (29).

Todos los valores de **contenido de impurezas orgánicas** para los tres lotes son menores a 1,5 %, por lo cual el contenido de impurezas orgánicas es conforme, (Figura 18).

CONCLUSIONES

1. Las pruebas realizadas en las etapas mezcla-granulación, secado, mezcla-lubricación, tableteado, recubrimiento y blisteado, los resultados obtenidos cumplieron en forma consistente y repetitiva con las especificaciones establecidas en cada uno de los lotes analizados. Por lo cual, el proceso de manufactura de las tabletas recubiertas de Naproxeno Sódico 550 mg es considerado validado.
2. Todos los factores como los parámetros predeterminados de cada equipo, controles microbiológicos ambientales de sus respectivas salas, fueron controladas correctamente debido a la obtención de resultados dentro de los límites esperados. Por lo cual, existe confiabilidad en la calidad del producto con respecto a los factores mencionados.
3. Dado a que los tres lotes se obtuvieron resultados similares en cuanto a sus especificaciones, el proceso de manufactura de tabletas recubiertas de Naproxeno Sódico de 550 mg es reproducible en el tiempo hasta que exista una desviación significativa en el proceso.

RECOMENDACIONES

1. Tomar en cuenta el poder de ajustar al plan de muestreo a futuro, a fin de relacionar el tamaño de muestra con el universo de posibilidades en base a las características del producto y proceso. Específicamente deben ampliarse los muestreos de la etapa de tableteo a fin de obtener mejores análisis del proceso.
2. Utilizar los insumos de un mismo proveedor para establecer mejor los parámetros de operación en cada etapa.
3. Utilizar una sola línea de equipo, de esta manera se establecerá mejor el plan de muestreo específico y se podrá identificar mejor sus parámetros de operación y en efecto mejorar la reproducibilidad del proceso.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID).
Sitio web de DIGEMID. [Online].; 1999. Available from:
<http://www.digemid.minsa.gob.pe/Main.asp?Seccion=499>.
2. Ministerio de Salud - Ley N° 29459 ley de los productos farmacéuticos, dispositivos médicos y productos sanitarios. Sitio web. [Online].; 2009.
Available from: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Ley29459.pdf>.
3. Gobierno de Vasco, Guía Farmacoterapéutica de Atención Primaria.
Sitio Web de Osakedetza. [Online]. España. Available from:
https://www.osakidetza.euskadi.eus/r85-pkpubl02/es/contenidos/informacion/osk_publicaciones/es_publici/farmacia.html.
4. Quispe I, Aracelli D. Cybertesis UNMSM. [Online].; 2006. Available from: http://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/cybertesis/1086/1/Isidro_qd.pdf.
5. DIGEMID-Programa anual de pesquisas de productos y dispositivos 2017. Sitio web de Digemid. [Online].; 2017. Available from: http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/ControlYVigilancia/Productos/Programa_Anual_Pesquisas.pdf.

6. Dirección General De Medicamentos, Insumos y Drogas. Alerta Digemid N° 29 - Cierre definitivo de laboratorios chemnova S.A.C y la cancelación de sus registros sanitarios. [Online].; 2004. Available from: http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Alertas/2004/ALERTA_29-04.pdf.
7. Tello G. Cybertesis UNMSM. [Online].; 2008. Available from: <http://cybertesis.unmsm.edu.pe/handle/cybertesis/1241>.
8. Flores J. Cybertesis UNMSM. [Online].; 2002. Available from: <http://cybertesis.unmsm.edu.pe/handle/cybertesis/929>.
9. Quispe I, Arecelli D. Cybertesis. [Online].; 2006. Available from: <http://cybertesis.unmsm.edu.pe/handle/cybertesis/1086>.
10. Pavez F, Sabrina A. Repositorio académico de la universidad de chile. [Online].; 2016. Available from: <http://repositorio.uchile.cl/handle/2250/140183>.
11. Bedoya S, Corredor L, Pilar L. sitio web de repositorio institucional Pontificia Univerisdad Javeriana. [Online].; 2013. Available from: <https://repository.javeriana.edu.co/bitstream/handle/10554/11846/BedoyaSalcedoLauralsabel2013.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
12. CIPAM CIdBPdF. Buenas Prácticas de Validación - Monografía Técnica de Fabricación N° 24. Primera Edición ed. México: Publicado

por Comisión Interinstitucional de Buenas Prácticas de Fabricación - CIPAM; 2006.

13. FDA GfIPV(PaP. Sitio Web de FDA. [Online].; 2011. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/./Guidances/UCM070336.pdf>.
14. Salazar R. Cualificación y Validación - Elementos básicos de la calidad y productividad. Primera Edición ed. Salazar Macian R, editor. Barcelona; 2007.
15. OMS, Who Expert Committee On Specifications For Pharmaceutical. Sitio Web de OMS. [Online]. Ginebra: Publicado por Who Expert Committee On Specifications For Pharmaceutical; 2006. Available from: <http://www.who.int/medicines/publications/pharmprep/en/>.
16. Instituto de Salud Pública de Chile (ISP). Sitio Web de Instituto de Salud Pública de Chile (ISP). [Online].; 2010. Available from: http://www.ispch.cl/sites/default/files/u24/Guia_Validacion_GMP.pdf.
17. Villa J. Tecnología Farmacéutica, Formas Farmacéuticas. Primera edición ed. Vila Jato JL, editor. Madrid: Editorial Síntesis; 2001.
18. Comisión de Normalización y de Fiscalización de Barreras Comerciales No Arancelales - INDECOPI. Procedimiento de Muestreo para Inspección por Atributos - INDECOPI. Parte 1: Esquemas de muestreo clasificados por límite de calidad aceptable (LCA) para

inspección lote por lote. Segunda edición ed. Lima: Publicado por INDECOPI; 2008.

19. U.S. Pharmacopeia National Formulary, USP 39 - NF 34. Pruebas Microbiológicas 1 “Examen Microbiológico de productos no estériles: Prueba de recuento microbiano”. In. Estados Unidos: Editorial: USP pharmacopeia; 2016. p. 126.
20. U.S. Pharmacopeia National Formulary, USP 39 - NF 34. Pruebas Físicas 1 “Estimación de la Distribución del Tamaño de Partícula”. In. Estados Unidos: Editorial: USP pharmacopeia; 2016. p. 645.
21. U.S. Pharmacopeia National Formulary, USP 39 - NF 34. Pruebas Físicas 1 “Densidad Aparente y por Asentamiento”. In. Estados Unidos: Editorial: USP pharmacopeia; 2016. p. 487.
22. U.S. Pharmacopeia National Formulary, USP 39 - NF 34. Naproxeno / Monografías Oficiales “Determinación Cuantitativa e identificación de Naproxeno Sódico”. In. Estados Unidos: Editorial: USP pharmacopeia; 2016. p. 5466.
23. U.S. Pharmacopeia National Formulary, USP 39 - NF 34. Naproxeno / Monografías Oficiales “Impurezas orgánicas”. In. Estados Unidos: Editorial: USP pharmacopeia; 2016. p. 5468.

24. U.S. Pharmacopeia National Formulary, USP 39 - NF 34. Información General 1 “Friabilidad en las tabletas”. In. Estados Unidos: Editorial: USP pharmacopeia; 2016. p. 1760.
25. U.S. Pharmacopeia National Formulary, USP 39 - NF 34. Pruebas Físicas 1 “Desintegración”. In. Estados Unidos: Editoria: USP pharmacopeia; 2016. p. 574.
26. U.S. Pharmacopeia National Formulary, USP 39 - NF 34. Pruebas Físicas 1 “Disolución”. In. Estados Unidos: Editorial: USP pharmacopeia; 2016. p. 578.
27. U.S. Pharmacopeia National Formulary, USP 39 - NF 34. Pruebas Físicas 1 “Uniformidad de Unidades de Dosificación”. In. Estados Unidos: Editorial: USP pharmacopeia; 2016. p. 793.
28. Minitab Statistical Software. [Online]. Available from: <http://www.minitab.com/es-mx/academic/>.
29. Douglas M. Control estadístico de la calidad. Tercera edición ed.: Editorial Limusa Wiley; 2004.
30. OMS, Who Expert Committee On Specifications For Pharmaceutical. Sitio Web de OMS. [Online].; 2011. Available from: <http://www.who.int/medicines/publications/pharmprep/en/>.

31. ISPE Blend and Content Uniformity Group. Sitio web ISPE. [Online].; 2014. Available from: <http://www.ispe.org/blend-content-uniformity-initiative/publications>.

ANEXOS

Anexo 1. Alertas Digemid

NOMBRE DEL PRODUCTO	Nº DE LOTE	REGISTRO SANITARIO	FABRICANTE	PAÍS	TITULAR	RESULTADO ANALÍTICO
VELOR 72 0,75 mg Tableta Recubierta	T-3134	E-20042	INDO GULF COMPANY	INDIA	DROGUERIA PROTELD S.A.C.	No conforme para el ensayo de Disolución de Levonorgestrel.
URONOLAB FORTE Tableta Recubierta	1031504	N-26378	VITA PHARMA S.A.C	PERU	VITA PHARMA S.A.C	No conforme para el ensayo de Disolución de norfloxacin y fenazopiridina.
VINIL 75 mg/3 ml Solución Inyectable	06063	E-21117	INDUFAR C.I.S.A.	PARAGUAY	DROGUERIAS UNIDAS DEL PERU S.A.C.	No conforme para el ensayo de pH
ANTILURG 5mg Tableta Recubierta	TLZ131126	E-22134	SUPERMAX LABORATORIES	INDIA	DROGUERIA MC GLOBE INCORPORATE S.A.C.	No conforme para el ensayo de Disolución

NOMBRE DEL PRODUCTO	Nº DE LOTE	REGISTRO SANITARIO	FABRICANTE	PAÍS	TITULAR/TENEDOR DEL REGISTRO SANITARIO	RESULTADOS ANALÍTICOS
DEXAMETASONA 0.5 mg Tableta, caja x 100 unidades	1121441	NG-5288	LABORATORIOS NATURALES Y GENERICOS S.A.C.	PERÚ	LABORATORIOS NATURALES Y GENERICOS S.A.C.	No conforme para el ensayo de Contenido de Dexametasona y Caracteres físicos.
AMIKACINA 500mg/2mL Solución Inyectable, caja con 10 ampollas	110105	EG-8252	JIANGSU RUIJIAN QIANJIN PHARMACEUTIC AL CO, LTD.	CHINA	Droguería PHARMAGEN S.A.C.	No conforme para el ensayo de pH y Caracteres físicos.

NOMBRE DEL PRODUCTO	Nº DE LOTE	REGISTRO SANITARIO	FABRICANTE	PAÍS	TITULAR/TENEDOR DEL REGISTRO SANITARIO	RESULTADOS ANALÍTICOS
PREDNISONA 5mg/5 mL Jarabe, caja con frasco x120 mL	1011352	NG-5485	LABORATORIO PORTUGAL S.R.L.	PERÚ	LABORATORIO PORTUGAL S.R.L.	No conforme para el ensayo de Contenido de Prednisona
FOLINATO CÁLCICO 50 mg Polvo Liofilizado para Solución Inyectable	030150313	EG-6347	KEMEX S.A.	ARGENTINA	DROGUERIA PERULAB S.A.	No conforme para los ensayos de uniformidad de unidades de dosificación y peso promedio.
IBUPROFENO 400 mg Caja x 100 Tableta Recubierta	100810	EG-5623	CSPC Ouyi Pharmaceutical Co. Ltd	CHINA	JPS DISTRIBUCIONES E.I.R.L.	No conforme para el ensayo de caracteres físicos y disolución.
GASEOVET 40 Caja x 150 Tableta Masticable	1088032	N-3391	MEDIFARMA S.A.	PERÚ	MEDIFARMA S.A.	No conforme para el ensayo de contenido.

ALERTA DIGEMID N°29 - 2004

CIERRE DEFINITIVO DE LABORATORIOS CHEMNOVA S.A.C Y LA CANCELACION DE SUS REGISTROS SANITARIOS

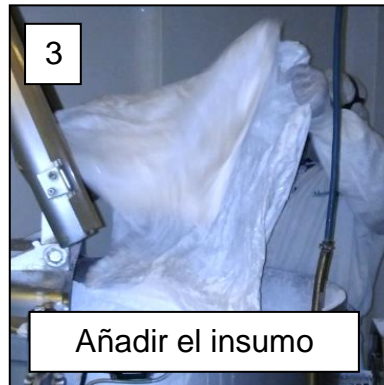
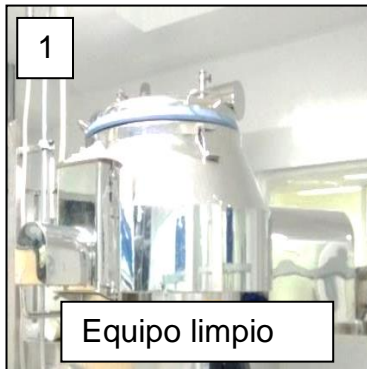
La Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) del Ministerio de Salud, comunica a los profesionales de salud, instituciones, establecimientos farmacéuticos y público en general, el cierre definitivo y la cancelación de los Registros Sanitarios y retiro del mercado nacional de los medicamento registrados por los Laboratorios.Chemnova S.A.C. por los motivos siguientes:

1. La DIGEMD como resultado de sus acciones de vigilancia y control sanitario a los establecimientos Farmacéuticos y productos farmacéuticos y afines realizó una inspección por verificación a los Laboratorios Chemnova S.A.C. verificando que no cumplía con las Buenas Prácticas de Manufactura, identificándose adicionalmente la falsificación de un producto farmacéutico.
2. Con Resolución Directoral N° 232 SS/DIGEMID/DERD/DEF del 01 de Abril del 2004, se procedió al cierre definitivo de todas las actividades de fabricación por medida de seguridad sanitaria.

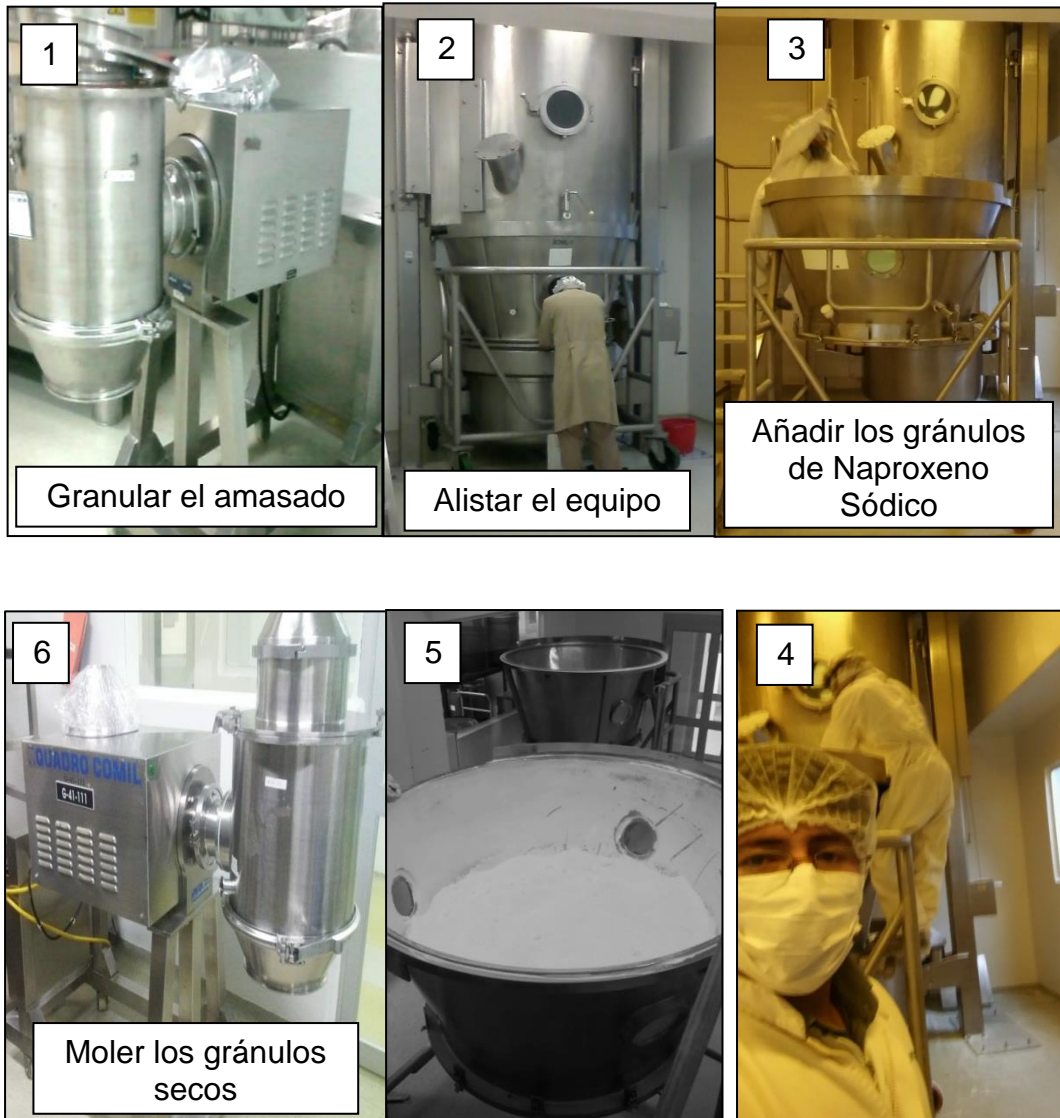
Fuente: Digemid

Anexo 2. Imágenes del proceso de manufactura

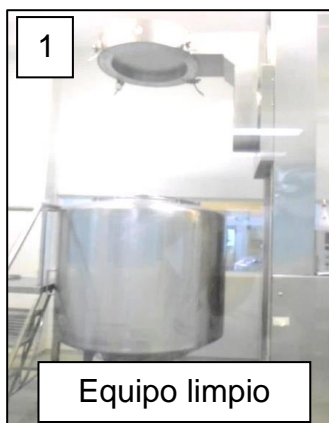
1. Mezcla – granulación.



2. Proceso de secado



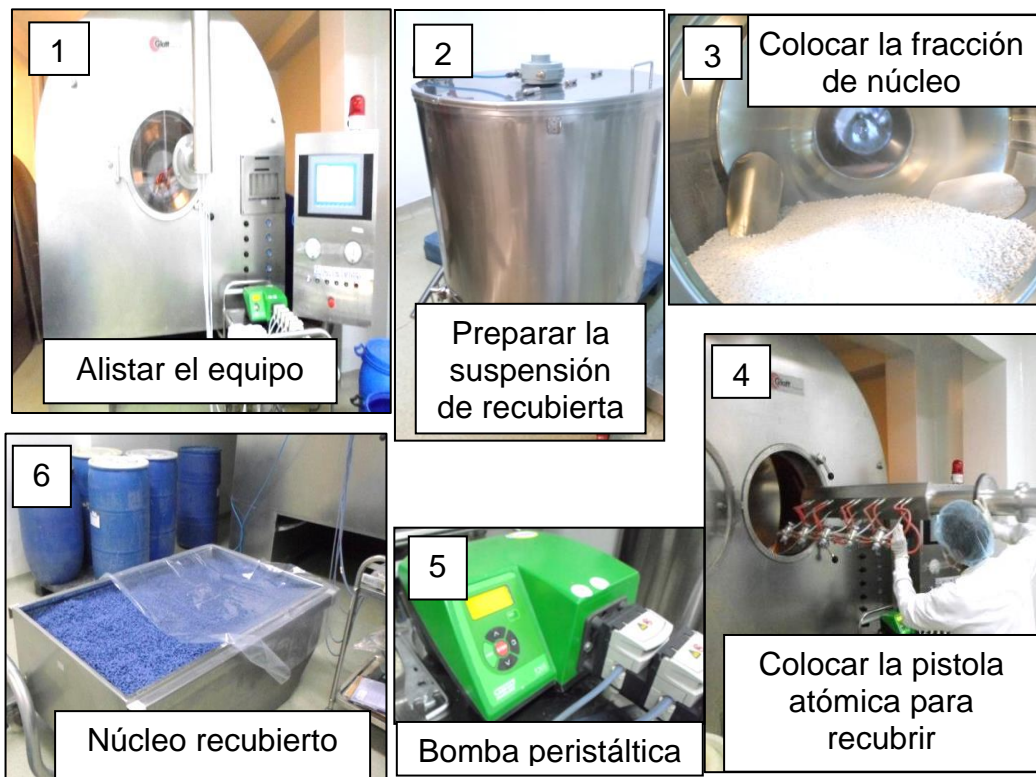
3. Mezcla – lubricación



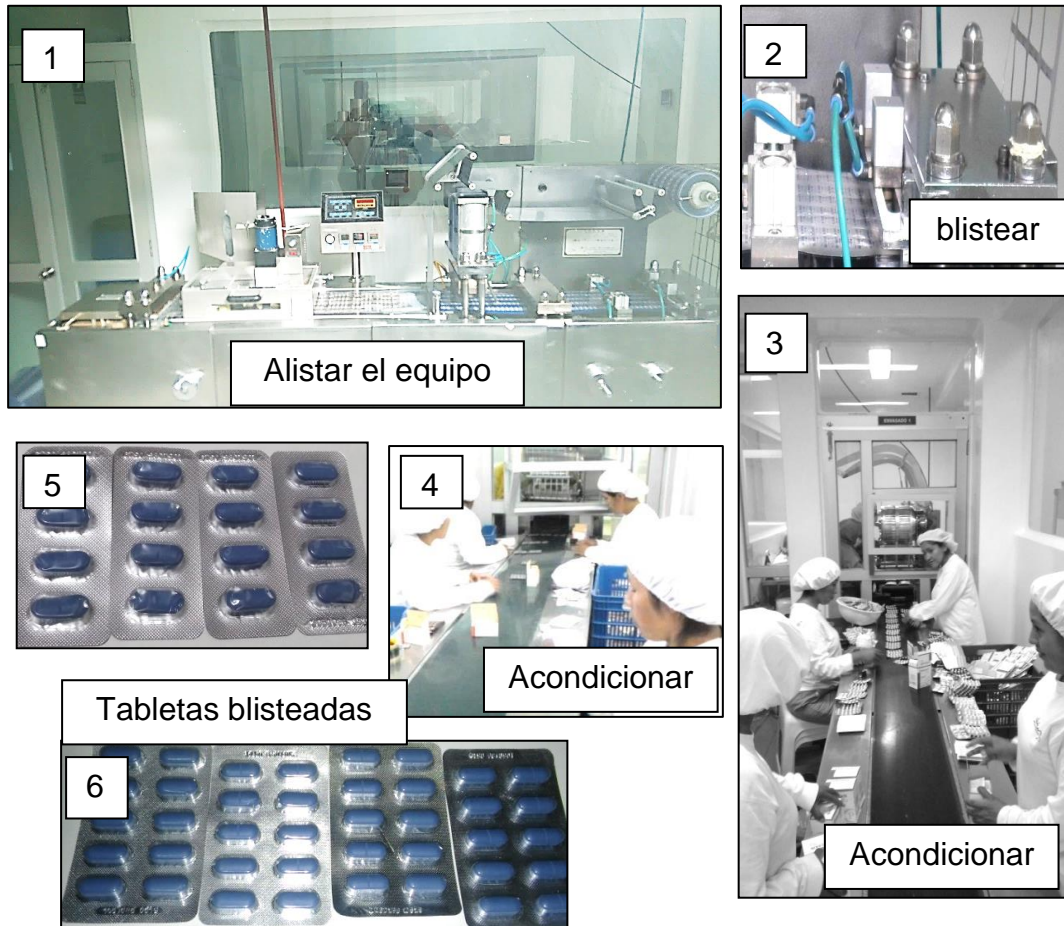
4. Proceso de compresión



5. Proceso de recubrimiento



6. Proceso de envasado (blisteado) y acondicionado



Fuente: Elaboración propia.

Anexo 3. Imágenes de controles en procesos

a. Humedad del granulado:



b. Granulometría:



c. Densidad compactada/aparente:



d. Peso Promedio:

Balanza



e. Desintegración:



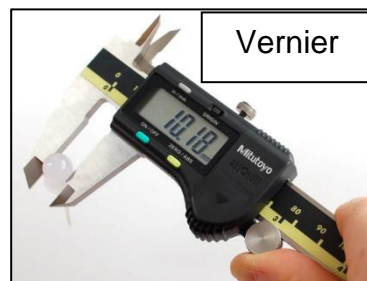
f. Friabilidad:



g. Dureza:



h. Dimensión:



i. Hermeticidad:



Equipo de hermeticidad y respectiva solución azul de metileno al 0.03 %

Fuente: Elaboración propia.

Anexo 4. Formato de llenado de datos de tamizado

	VALIDACIONES F/VAL-116	Página: 01 de 01 Versión: 01 Vigente desde: 2016-02-03 Vigente hasta: 2018-02-03				
TAMIZADO						
Elaborado por: Elizabeth Flores Cargo: Asistente Fecha: 2016-02-03 Firma:	Revisado por: Cargo: Jefe Fecha: 2016-02-03 Firma:	Aprobado por: Cargo: Fecha: Firma:				
Producto:	Tamaño de lote:					
Lote:	Operario:					
Tamizador utilizado:	Octagón utilizado:	Balanza utilizada:				
		Realizado por:				
		Revisado por:				
Tamizado	Fecha Inicio / Fecha Final					
	Hora Inicio / Hora Final					
	Parámetro	Set-up estándar	Fracción 1	Fracción 2	Fracción 3	Fracción 4
	Tamiz utilizado					
	Frecuencia / Velocidad de operación					
Distribución del Tamaño de Partícula						
Tamiz	Rango de Tamaño (µm)	Retención teórica (g)	Fracción 1	Fracción 2	Fracción 3	Fracción 4
# 25	≥ 710	-				
# 35	< 710 - ≥ 500	-				
# 45	< 500 - ≥ 355	-				
# 60	< 355 - ≥ 250	-				
# 80	< 250 - ≥ 180	-				
# 120	< 180 - ≥ 125	-				
# 170	< 125 - ≥ 90	-				
Base	< 90 - 0	-				

Fuente: Laboratorio farmacéutico

Anexo 5. Formato de llenado de datos de pesos

	VALIDACIONES F/VAL-118	Página: 01 de 02 Versión: 01 Vigente desde: 2016-02-03 Vigente hasta: 2018-02-03																
TABLETEADO - PESOS																		
Elaborado por: [Redacted] Cargo: Asisten Fecha: 2016-02 Firma: <i>[Signature]</i>	Revisado por: [Redacted] Cargo: Jefe d Fecha: 2016 Firma: <i>[Signature]</i>	Aprobado: [Redacted] Cargo: D Fecha: Firma:																
Producto:	Tamaño de lote:																	
Lote:	Equipo utilizado:																	
Especificación:		Balanza Utilizada:	Realizado por:	Revisado por:														
Fecha																		
Hora																		
Nivel de tolva																		
RPM																		
Operario																		
Tolva	T1	T2	T1	T2	T1	T2	T1	T2	T1	T2	T1	T2	T1	T2	T1	T2	T1	T2
1																		
2																		
3																		
4																		
5																		
6																		
7																		
8																		
9																		
10																		
11																		
12																		
13																		
14																		
15																		
16																		
17																		
18																		
19																		
20																		
Promedio																		
5																		


Fuente: Laboratorio farmacéutico

Anexo 6. Formato de llenado de datos de desintegración

	VALIDACIONES										Página: 01 de 02									
	F/VAL-120										Versión: 01									
											Vigente desde: 2016-02-02									
											Vigente hasta: 2018-02-03									
TABLETEADO - DESINTEGRACIÓN																				
Elaborado por: [Redacted]					Revisado por: [Redacted]					Aprobado por: [Redacted]										
Cargo: Asistente					Cargo: Jefe de					Cargo: DT										
Fecha: 2016-					Fecha: 2016-					Fecha: 2016-										
Firma: [Redacted]					Firma: [Redacted]					Firma: [Redacted]										
Producto:										Tamaño de lote:										
Lote:										Equipo utilizado:										
Especificación (min): 00:00		Desintegrador Utilizado:								Realizado por:				Revisado por:						
Fecha																				
Hora																				
Nivel de Tolva																				
RPM																				
Operario																				
Tolva	T1	T2	T1	T2	T1	T2	T1	T2	T1	T2	T1	T2	T1	T2	T1	T2	T1	T2	T1	T2
1																				
2																				
3																				
4																				
5																				
6																				
Promedio																				
R																				
S																				

Fuente: Laboratorio farmacéutico

Anexo 7. Formato de llenado de datos de friabilidad

	VALIDACIONES F/VAL-121	Página: 01 de 01 Versión: 01 Vigente desde: 2016-02-03 Vigente hasta: 2018-02-03																	
TABLETEADO - FRIABILIDAD																			
Elaborado por: Elizabeth Sánchez Cargo: Asisten Fecha: 2016-02-03 Firma: <i>[Signature]</i>	Revisado por:  a H. Cargo: Jefe d Fecha: 2016 Firma: <i>[Signature]</i>	Aprobado p Cargo: DT Fecha: 20 Firma: <i>[Signature]</i>																	
Producto:		Tamaño de lote:																	
Lote:		Equipo utilizado:																	
Parámetros de la prueba:																			
Especificación: ≤ 1.00%	Friabilizador Utilizado:	Realizado por:																	
		Revisado por:																	
Fecha																			
Hora																			
Tolva	T1	T2	T1	T2	T1	T2	T1	T2	T1	T2	T1	T2	T1	T2	T1	T2	T1	T2	
PI																			
PF																			
Resultado																			
Fecha																			
Hora																			
Tolva	T1	T2	T1	T2	T1	T2	T1	T2	T1	T2	T1	T2	T1	T2	T1	T2	T1	T2	
PI																			
PF																			
Resultado																			

Fuente: Laboratorio farmacéutico

Anexo 8. Formato de llenado de datos de dureza

	VALIDACIONES F/VAL-119	Página: 01 de 02 Versión: 01 Vigente desde: 2016-02-03 Vigente hasta: 2018-02-03																			
TABLETEADO - DUREZA																					
Elaborado por: [Redacted] Cargo: Asistent Fecha: 2016-02 Firma: [Firma]	Revisado por: [Redacted] Cargo: Jefe de Fecha: 2016 Firma: [Firma]	Aprobado por: [Redacted] Cargo: DT Fecha: 2016 Firma: [Firma]																			
Producto:	Tamaño de lote:																				
Lote:	Equipo utilizado:																				
Especificación (Kp):	Durómetro Utilizado:	Realizado por:																			
Revisado por:																					
Fecha																					
Hora																					
Nivel de tolva																					
RPM																					
Operario																					
Tolva	T1	T2	T1	T2	T1	T2	T1	T2	T1	T2	T1	T2	T1	T2	T1	T2	T1	T2	T1	T2	
1																					
2																					
3																					
4																					
5																					
6																					
7																					
8																					
9																					
10																					
Promedio																					
5																					

Fuente: Laboratorio farmacéutico

Anexo 9. Formato de llenado de datos de dimensiones

	VALIDACIONES F/VAL-122	Página: 01 de 01 Versión: 01 Vigente desde: 2016-02-03 Vigente hasta: 2018-02-03
TABLETEADO - ESPESOR		
Elaborado por: [Redacted] Cargo: Asisten Fecha: 2016-02-03 Firma: [Firma]	Revisado por: [Redacted] Cargo: Jefe d Fecha: 2016-02-03 Firma: [Firma]	Aprobado por: [Redacted] Cargo: DT Fecha: 2016-02-03 Firma: [Firma]
Producto: [Redacted]	Tamaño de lote: [Redacted]	
Lote: [Redacted]	Equipo utilizado: [Redacted]	
Especificación (mm): -	Vernier Utilizado:	Realizado por:
Revisado por:		
Fecha		
Hora		
Nivel de Tolva		
RPM		
Operario		
TOLVA 1		
1		
2		
3		
4		
5		
Promedio		
R		
S		
TOLVA 2		
1		
2		
3		
4		
5		
Promedio		
R		
S		

Fuente: Laboratorio farmacéutico

Anexo 10. Resultados de controles microbiológicos de productos en proceso

LOTE A

Etapa	Sub-Etapa	RTMA	RTCHL	Microorganismos Específicos	
		< 1.E+03 UFC/g Resultado	< 1.E+02 UFC/g Resultado	<i>E. coli</i> (Ausente/1g)	<i>Salmonella sp.</i> (Ausente/10g)
Secado	Fracción 1	< 10	< 10	Ausente/1g	-
Secado	Fracción 2	< 10	< 10	Ausente/1g	-
Secado	Fracción 3	< 10	< 10	Ausente/1g	-
Mezcla	Inicio	< 10	< 10	Ausente/1g	-
Mezcla	Medio	< 10	< 10	Ausente/1g	-
Mezcla	Final	< 10	< 10	Ausente/1g	-
Tableteo / T1	Turno 1	< 10	< 10	Ausente/1g	-
Tableteo / T2	Turno 1	< 10	< 10	Ausente/1g	-
Tableteo / T1	Turno 2	< 10	< 10	Ausente/1g	-
Tableteo / T2	Turno 2	< 10	< 10	Ausente/1g	-
Tableteo / T1	Turno 3	< 10	< 10	Ausente/1g	-
Tableteo / T2	Turno 3	< 10	< 10	Ausente/1g	-
Rec. / Susp. recubierta*	Fracción 1	< 10	< 10	Ausente/1m L	-
Rec. / Susp. recubierta*	Fracción 2	< 10	< 10	Ausente/1m L	-
Rec. / Susp. recubierta*	Fracción 3	< 10	< 10	Ausente/1m L	-
Recubrim.	Fracción 1	< 10	< 10	Ausente/1g	-
Recubrim.	Fracción 2	< 10	< 10	Ausente/1g	-
Recubrim.	Fracción 3	< 10	< 10	Ausente/1g	-
Blisteo / I (Blíster vacío)	Turno 1	< 10	< 10	Ausente/1g	Ausente/10g
Blisteo / M	Turno 1	< 10	< 10	Ausente/1g	-
Blisteo / F	Turno 1	< 10	< 10	Ausente/1g	-
Blisteo / I (Blíster vacío)	Turno 2	< 10	< 10	Ausente/1g	Ausente/10g
Blisteo / M	Turno 2	< 10	< 10	Ausente/1g	-
Blisteo / F	Turno 2	< 10	< 10	Ausente/1g	-
Blisteo / I (Blíster vacío)	Turno 3	- -	- -	-	-

Fuente: Elaboración propia.

* En UFC/mL

LOTE B

Etapa	Sub-Etapa	RTMA		RTCHL		Microorganismos Específicos	
		< 1.E+03 UFC/g	Resultado	< 1.E+02 UFC/g	Resultado	<i>E. coli</i> (Ausente/1g)	<i>Salmonella sp.</i> (Ausente/10g)
Secado	Fracción 1	<	10	<	10	Ausente/1g	-
Secado	Fracción 2	<	10	<	10	Ausente/1g	-
Secado	Fracción 3	<	10	<	10	Ausente/1g	-
Mezcla	Inicio	<	10	<	10	Ausente/1g	-
Mezcla	Medio	<	10	<	10	Ausente/1g	-
Mezcla	Final	<	10	<	10	Ausente/1g	-
Tableteo /T1	Turno 1	<	10	<	10	Ausente/1g	-
Tableteo /T2	Turno 1	<	10	<	10	Ausente/1g	-
Tableteo /T1	Turno 2	<	10	<	10	Ausente/1g	-
Tableteo /T2	Turno 2	<	10	<	10	Ausente/1g	-
Tableteo /T1	Turno 3	<	10	<	10	Ausente/1g	-
Tableteo /T2	Turno 3	<	10	<	10	Ausente/1g	-
Rec. / Susp. recubierta*	Fracción 1	<	10	<	10	Ausente/1mL	-
Rec. / Susp. recubierta*	Fracción 2	<	10	<	10	Ausente/1mL	-
Rec. / Susp. recubierta*	Fracción 3	<	10	<	10	Ausente/1mL	-
Recubrim.	Fracción 1	<	10	<	10	Ausente/1g	-
Recubrim.	Fracción 2	<	10	<	10	Ausente/1g	-
Recubrim.	Fracción 3	<	10	<	10	Ausente/1g	-
Blisteo / I (Blíster vacío)	Turno 1	<	10	<	10	Ausente/1g	Ausente/10g
Blisteo / M	Turno 1	<	10	<	10	Ausente/1g	-
Blisteo / F	Turno 1	<	10	<	10	Ausente/1g	-
Blisteo / Inicio (Blíster vacío)	Turno 2	<	10	<	10	Ausente/1g	Ausente/10g
Blisteo / M	Turno 2	<	10	<	10	Ausente/1g	-
Blisteo / F	Turno 2	<	10	<	10	Ausente/1g	-
Blisteo / I (Blíster vacío)	Turno 3	<	10	<	10	Ausente/1g	Ausente/10g

Fuente: Elaboración propia.

* En UFC/mL

LOTE C

Etapa	Sub-Etapa	RTMA	RTCHL	Microorganismos Específicos	
		< 1.E+03 UFC/g Resultado	< 1.E+02 UFC/g Resultado	<i>E. coli</i> (Ausente/1g)	<i>Salmonella sp.</i> (Ausente/10g)
Secado	Fracción 1	< 10	< 10	Ausente/1g	-
Secado	Fracción 2	< 10	< 10	Ausente/1g	-
Secado	Fracción 3	< 10	< 10	Ausente/1g	-
Mezcla	Inicio	< 10	< 10	Ausente/1g	-
Mezcla	Medio	< 10	< 10	Ausente/1g	-
Mezcla	Final	< 10	< 10	Ausente/1g	-
Tableteo /T1	Turno 1	< 10	< 10	Ausente/1g	-
Tableteo /T2	Turno 1	< 10	< 10	Ausente/1g	-
Tableteo /T1	Turno 2	< 10	< 10	Ausente/1g	-
Tableteo /T2	Turno 2	< 10	< 10	Ausente/1g	-
Tableteo /T1	Turno 3	< 10	< 10	Ausente/1g	-
Tableteo /T2	Turno 3	< 10	< 10	Ausente/1g	-
Rec. / Susp. recubierta*	Fracción 1	< 10	< 10	Ausente/ 1mL	-
Rec. / Susp. recubierta*	Fracción 2	< 10	< 10	Ausente/ 1mL	-
Rec. / Susp. recubierta*	Fracción 3	< 10	< 10	Ausente/ 1mL	-
Recubrim.	Fracción 1	< 10	< 10	Ausente/1g	-
Recubrim.	Fracción 2	< 10	< 10	Ausente/1g	-
Recubrim.	Fracción 3	< 10	< 10	Ausente/1g	-
Blisteo / I (Blíster vacío)	Turno 1	< 10	< 10	Ausente/1g	Ausente/10g
Blisteo / M	Turno 1	< 10	< 10	Ausente/1g	-
Blisteo / F	Turno 1	< 10	< 10	Ausente/1g	-
Blisteo / I (Blíster vacío)	Turno 2	< 10	< 10	Ausente/1g	Ausente/10g
Blisteo / M	Turno 2	< 10	< 10	Ausente/1g	-
Blisteo / F	Turno 2	< 10	< 10	Ausente/1g	-
Blisteo / In (Blíster vacío)	Turno 3	< 10	< 10	Ausente/1g	Ausente/10g

Fuente: Elaboración propia.

* En UFC/mL

Anexo 11. Datos del tamizado

Distribución del Tamaño de Partícula				
LOTE A				
Tamiz	Rango de Tamaño (µm)	Fracción 1 (mg)	Fracción 2 (mg)	Fracción 3 (mg)
# 25	≥ 710	15,22	11,99	6,92
# 35	< 710 - ≥ 500	2,53	3,19	3,46
# 45	< 500 - ≥ 355	1,62	2,44	3,14
# 60	< 355 - ≥ 250	1,18	1,76	2,67
# 80	< 250 - ≥ 180	1,19	1,73	3,18
# 120	< 180 - ≥ 125	1,07	1,69	3,17
# 170	<125 - ≥ 90	1,27	1,57	1,74
Base	<90 - 0	0,25	0,23	0,18
LOTE B				
# 25	≥ 710	12,19	9,52	12,67
# 35	< 710 - ≥ 500	3,16	3,32	3,23
# 45	< 500 - ≥ 355	2,47	2,91	2,26
# 60	< 355 - ≥ 250	1,64	2,44	1,62
# 80	< 250 - ≥ 180	1,88	2,27	1,92
# 120	< 180 - ≥ 125	1,30	1,68	1,51
# 170	<125 - ≥ 90	1,59	1,85	1,18
Base	<90 - 0	0,22	0,47	0,11
LOTE B				
# 25	≥ 710	10,84	9,39	13,54
# 35	< 710 - ≥ 500	3,35	3,38	3,32
# 45	< 500 - ≥ 355	2,61	2,73	2,23
# 60	< 355 - ≥ 250	2,09	2,39	1,77
# 80	< 250 - ≥ 180	1,75	2,59	1,55
# 120	< 180 - ≥ 125	1,61	2,72	0,79
# 170	<125 - ≥ 90	2,19	1,27	1,59
Base	<90 - 0	0,07	0,00	0,05

Fuente: Elaboración propia.

Anexo 12. Datos de peso promedio – tableteo

LOTE A																								
Tol va	PRIMER TURNO (mg)				SEGUNDO TURNO (mg)										TERCER TURNO (mg)									
	1° MUEST.		2° MUEST.		1° MUEST.		2° MUEST.		3° MUEST.		4° MUEST.		5° MUEST.		1° MUEST.		2° MUEST.		3° MUEST.		4° MUEST.		5° MUEST.	
	T1	T2	T1	T2	T1	T2	T1	T2	T1	T2	T1	T2	T1	T2	T1	T2	T1	T2	T1	T2	T1	T2	T1	T2
1	816,0	804,0	808,0	802,0	807,0	815,0	807,0	800,0	790,0	793,0	784,0	829,0	805,0	813,0	821,0	798,0	804,0	786,0	798,0	785,0	781,0	817,0	817,0	787,0
2	801,0	796,0	824,0	806,0	808,0	814,0	816,0	812,0	815,0	813,0	832,0	795,0	815,0	840,0	793,0	804,0	810,0	796,0	814,0	783,0	793,0	803,0	810,0	800,0
3	812,0	795,0	820,0	806,0	811,0	810,0	821,0	794,0	815,0	820,0	786,0	799,0	818,0	786,0	815,0	811,0	811,0	791,0	809,0	798,0	791,0	824,0	808,0	808,0
4	814,0	781,0	820,0	807,0	797,0	804,0	786,0	794,0	808,0	819,0	802,0	785,0	793,0	803,0	817,0	790,0	796,0	809,0	787,0	793,0	790,0	780,0	794,0	808,0
5	811,0	797,0	820,0	807,0	807,0	808,0	807,0	791,0	805,0	792,0	835,0	808,0	813,0	814,0	818,0	783,0	818,0	821,0	811,0	795,0	809,0	803,0	823,0	821,0
6	809,0	808,0	824,0	799,0	797,0	816,0	809,0	792,0	790,0	819,0	816,0	815,0	791,0	805,0	814,0	823,0	810,0	787,0	820,0	793,0	783,0	789,0	816,0	808,0
7	803,0	779,0	822,0	799,0	813,0	807,0	816,0	787,0	782,0	814,0	805,0	813,0	801,0	801,0	790,0	797,0	788,0	817,0	811,0	808,0	831,0	819,0	806,0	808,0
8	801,0	805,0	825,0	806,0	816,0	781,0	798,0	799,0	808,0	811,0	790,0	814,0	815,0	807,0	816,0	824,0	789,0	807,0	779,0	813,0	782,0	827,0	794,0	820,0
9	816,0	790,0	812,0	809,0	815,0	812,0	791,0	805,0	801,0	798,0	791,0	818,0	806,0	821,0	800,0	825,0	790,0	810,0	807,0	811,0	784,0	791,0	802,0	815,0
10	812,0	793,0	803,0	803,0	809,0	815,0	802,0	793,0	833,0	812,0	814,0	800,0	816,0	805,0	794,0	796,0	812,0	812,0	793,0	786,0	812,0	790,0	791,0	796,0
11	827,0	793,0	821,0	808,0	802,0	807,0	787,0	795,0	789,0	809,0	789,0	822,0	822,0	818,0	799,0	804,0	813,0	806,0	781,0	785,0	779,0	809,0	804,0	803,0
12	811,0	807,0	831,0	803,0	794,0	827,0	817,0	793,0	805,0	810,0	790,0	810,0	801,0	804,0	802,0	808,0	789,0	799,0	792,0	784,0	801,0	782,0	796,0	808,0
13	812,0	804,0	833,0	799,0	800,0	786,0	812,0	803,0	812,0	809,0	805,0	818,0	796,0	822,0	780,0	816,0	807,0	797,0	790,0	811,0	788,0	805,0	812,0	820,0
14	798,0	804,0	818,0	813,0	795,0	786,0	786,0	808,0	785,0	819,0	809,0	804,0	787,0	801,0	816,0	843,0	789,0	791,0	783,0	825,0	816,0	810,0	807,0	808,0
15	812,0	797,0	824,0	807,0	801,0	800,0	799,0	792,0	800,0	812,0	817,0	820,0	801,0	809,0	818,0	786,0	794,0	819,0	779,0	808,0	805,0	790,0	811,0	825,0
16	809,0	786,0	828,0	804,0	822,0	812,0	804,0	799,0	809,0	785,0	797,0	807,0	818,0	805,0	815,0	785,0	793,0	788,0	803,0	825,0	814,0	812,0	831,0	811,0
17	802,0	791,0	816,0	810,0	811,0	813,0	805,0	814,0	810,0	808,0	809,0	798,0	797,0	823,0	794,0	796,0	791,0	806,0	780,0	813,0	791,0	792,0	793,0	789,0
18	811,0	798,0	825,0	811,0	807,0	819,0	810,0	808,0	815,0	823,0	808,0	796,0	792,0	815,0	837,0	795,0	789,0	814,0	817,0	811,0	781,0	781,0	819,0	815,0
19	803,0	789,0	825,0	821,0	787,0	822,0	788,0	790,0	808,0	816,0	781,0	809,0	816,0	804,0	830,0	802,0	835,0	823,0	789,0	804,0	809,0	791,0	794,0	814,0
20	815,0	797,0	825,0	805,0	791,0	805,0	812,0	807,0	797,0	823,0	781,0	785,0	805,0	824,0	799,0	826,0	830,0	800,0	796,0	820,0	811,0	799,0	819,0	820,0
\bar{x}	809,75	795,70	821,20	806,25	804,50	807,95	803,65	798,80	803,85	810,25	802,05	807,25	805,40	811,00	808,40	805,60	802,90	803,95	796,95	802,55	797,55	800,70	807,35	809,20
s	6,84	8,23	7,24	5,21	9,17	11,98	11,19	7,94	12,39	10,61	15,85	11,96	10,65	11,63	14,55	16,20	14,31	11,80	13,64	13,92	14,93	14,41	11,39	10,36

Fuente: Elaboración propia.

LOTE B

To lva	PRIMER TURNO (mg)				SEGUNDO TURNO (mg)										TERCER TURNO (mg)									
	1° MUEST.		2° MUEST.		1° MUEST.		2° MUEST.		3° MUEST.		4° MUEST.		5° MUEST.		1° MUEST.		2° MUEST.		3° MUEST.		4° MUEST.		5° MUEST.	
	T1	T2	T1	T2	T1	T2	T1	T2	T1	T2	T1	T2	T1	T2	T1	T2	T1	T2	T1	T2	T1	T2	T1	T2
1	814,0	813,0	819,0	807,0	802,0	819,0	822,0	822,0	811,0	807,0	810,0	821,0	804,0	817,0	811,0	813,0	833,0	817,0	824,0	818,0	823,0	823,0	814,0	827,0
2	812,0	812,0	813,0	821,0	811,0	818,0	816,0	810,0	807,0	824,0	815,0	809,0	816,0	806,0	814,0	812,0	826,0	820,0	825,0	829,0	820,0	821,0	803,0	832,0
3	818,0	812,0	816,0	809,0	837,0	817,0	806,0	800,0	811,0	817,0	822,0	810,0	816,0	820,0	808,0	817,0	816,0	813,0	812,0	820,0	832,0	816,0	819,0	812,0
4	819,0	808,0	816,0	819,0	815,0	812,0	814,0	816,0	827,0	808,0	819,0	810,0	806,0	811,0	837,0	810,0	821,0	815,0	827,0	818,0	800,0	835,0	816,0	820,0
5	814,0	807,0	823,0	810,0	820,0	827,0	831,0	812,0	821,0	829,0	813,0	803,0	817,0	826,0	805,0	810,0	808,0	824,0	822,0	827,0	808,0	827,0	800,0	829,0
6	815,0	814,0	800,0	817,0	813,0	802,0	829,0	806,0	817,0	811,0	812,0	800,0	805,0	833,0	820,0	805,0	824,0	843,0	833,0	840,0	813,0	822,0	802,0	814,0
7	811,0	812,0	813,0	822,0	826,0	816,0	820,0	824,0	827,0	813,0	814,0	814,0	829,0	814,0	828,0	819,0	820,0	811,0	812,0	835,0	805,0	819,0	825,0	801,0
8	823,0	814,0	814,0	813,0	802,0	822,0	812,0	811,0	814,0	808,0	816,0	813,0	802,0	834,0	814,0	817,0	838,0	823,0	819,0	836,0	832,0	821,0	834,0	823,0
9	810,0	817,0	817,0	815,0	820,0	813,0	826,0	812,0	809,0	825,0	826,0	804,0	831,0	820,0	813,0	815,0	812,0	826,0	822,0	816,0	840,0	820,0	822,0	823,0
10	809,0	816,0	812,0	811,0	815,0	804,0	806,0	831,0	834,0	817,0	814,0	812,0	810,0	812,0	831,0	813,0	804,0	831,0	826,0	823,0	803,0	817,0	802,0	828,0
11	817,0	810,0	804,0	816,0	805,0	816,0	832,0	814,0	815,0	805,0	829,0	809,0	809,0	817,0	801,0	822,0	809,0	823,0	842,0	815,0	827,0	806,0	828,0	812,0
12	814,0	809,0	814,0	820,0	812,0	806,0	824,0	823,0	813,0	808,0	805,0	806,0	819,0	815,0	812,0	816,0	806,0	830,0	839,0	824,0	819,0	805,0	831,0	831,0
13	822,0	810,0	812,0	812,0	819,0	810,0	802,0	802,0	808,0	811,0	804,0	813,0	814,0	801,0	813,0	814,0	810,0	821,0	812,0	836,0	814,0	819,0	809,0	830,0
14	824,0	811,0	815,0	817,0	807,0	806,0	804,0	807,0	822,0	812,0	812,0	807,0	812,0	821,0	825,0	816,0	822,0	826,0	838,0	830,0	815,0	825,0	817,0	821,0
15	810,0	815,0	811,0	821,0	816,0	805,0	834,0	810,0	818,0	813,0	818,0	808,0	800,0	805,0	833,0	813,0	841,0	827,0	816,0	824,0	809,0	838,0	824,0	819,0
16	820,0	813,0	816,0	819,0	810,0	806,0	809,0	812,0	828,0	827,0	815,0	808,0	818,0	815,0	808,0	805,0	813,0	832,0	814,0	812,0	828,0	828,0	810,0	823,0
17	818,0	811,0	821,0	817,0	828,0	820,0	825,0	803,0	820,0	839,0	827,0	817,0	829,0	822,0	831,0	815,0	808,0	822,0	820,0	826,0	811,0	829,0	829,0	828,0
18	811,0	808,0	818,0	815,0	827,0	811,0	825,0	831,0	808,0	815,0	829,0	806,0	815,0	821,0	820,0	800,0	833,0	824,0	830,0	839,0	804,0	826,0	824,0	805,0
19	820,0	809,0	814,0	817,0	823,0	810,0	816,0	808,0	803,0	811,0	825,0	804,0	826,0	816,0	832,0	821,0	834,0	822,0	810,0	832,0	835,0	823,0	822,0	817,0
20	812,0	818,0	813,0	816,0	826,0	809,0	821,0	803,0	812,0	821,0	812,0	808,0	829,0	812,0	805,0	817,0	821,0	823,0	832,0	829,0	807,0	822,0	818,0	821,0
\bar{x}	815,65	811,95	814,05	815,70	816,70	312,45	318,70	312,85	316,25	316,05	316,85	309,10	315,35	816,90	818,05	813,50	819,95	823,65	823,75	826,45	817,25	822,10	817,45	820,80
s	4,66	3,09	5,18	4,23	9,37	6,75	9,84	9,13	8,26	8,87	7,41	4,96	9,63	8,35	10,93	5,46	11,35	7,18	9,68	8,31	11,88	7,92	10,31	8,58

Fuente: Elaboración propia.

LOTE C

Tolva	PRIMER TURNO (mg)				SEGUNDO TURNO (mg)										TERCER TURNO (mg)					
	1° MUEST.		2° MUEST.		1° MUEST.		2° MUEST.		3° MUEST.		4° MUEST.		5° MUEST.		1° MUEST.		2° MUEST.		3° MUEST.	
	T1	T2	T1	T2	T1	T2	T1	T2	T1	T2	T1	T2	T1	T2	T1	T2	T1	T2	T1	T2
1	798,0	807,0	808,0	803,0	799,0	829,0	834,0	813,0	827,0	836,0	834,0	839,0	789,0	817,0	816,0	829,0	803,0	829,0	810,0	802,0
2	792,0	800,0	809,0	806,0	824,0	826,0	835,0	817,0	825,0	814,0	801,0	805,0	819,0	812,0	815,0	834,0	826,0	830,0	805,0	812,0
3	805,0	816,0	800,0	782,0	794,0	812,0	830,0	815,0	825,0	839,0	821,0	831,0	831,0	794,0	819,0	788,0	814,0	836,0	806,0	818,0
4	808,0	813,0	801,0	804,0	825,0	831,0	807,0	829,0	810,0	818,0	816,0	814,0	825,0	803,0	817,0	830,0	818,0	849,0	818,0	813,0
5	812,0	805,0	805,0	807,0	817,0	839,0	826,0	816,0	833,0	839,0	820,0	835,0	794,0	825,0	817,0	789,0	814,0	813,0	818,0	808,0
6	798,0	802,0	805,0	793,0	826,0	821,0	811,0	838,0	827,0	833,0	814,0	834,0	821,0	812,0	818,0	822,0	813,0	841,0	821,0	802,0
7	798,0	800,0	816,0	820,0	811,0	846,0	812,0	847,0	833,0	834,0	814,0	823,0	816,0	807,0	815,0	799,0	812,0	835,0	803,0	812,0
8	791,0	808,0	806,0	810,0	824,0	851,0	834,0	840,0	849,0	831,0	818,0	835,0	823,0	805,0	813,0	808,0	821,0	845,0	813,0	813,0
9	821,0	810,0	807,0	806,0	819,0	846,0	839,0	812,0	843,0	834,0	828,0	835,0	817,0	794,0	798,0	827,0	818,0	834,0	823,0	809,0
10	802,0	807,0	797,0	792,0	812,0	828,0	836,0	800,0	837,0	836,0	815,0	840,0	817,0	816,0	803,0	822,0	817,0	837,0	809,0	810,0
11	807,0	799,0	822,0	796,0	803,0	846,0	844,0	807,0	834,0	831,0	796,0	845,0	798,0	807,0	818,0	804,0	814,0	838,0	813,0	824,0
12	797,0	802,0	818,0	801,0	808,0	840,0	819,0	823,0	844,0	813,0	830,0	815,0	809,0	783,0	813,0	823,0	813,0	833,0	815,0	805,0
13	813,0	814,0	803,0	811,0	824,0	836,0	848,0	832,0	817,0	814,0	827,0	829,0	791,0	785,0	793,0	827,0	822,0	839,0	811,0	821,0
14	808,0	808,0	795,0	813,0	811,0	830,0	834,0	854,0	837,0	839,0	811,0	805,0	813,0	813,0	825,0	805,0	814,0	842,0	822,0	820,0
15	807,0	809,0	791,0	809,0	816,0	812,0	804,0	810,0	807,0	842,0	808,0	835,0	805,0	832,0	813,0	826,0	820,0	822,0	807,0	812,0
16	807,0	788,0	809,0	821,0	793,0	838,0	815,0	834,0	852,0	819,0	822,0	829,0	816,0	826,0	831,0	809,0	819,0	785,0	804,0	816,0
17	798,0	803,0	798,0	803,0	815,0	815,0	837,0	815,0	846,0	849,0	826,0	815,0	822,0	819,0	818,0	802,0	793,0	823,0	817,0	809,0
18	811,0	808,0	783,0	811,0	810,0	800,0	827,0	815,0	826,0	813,0	835,0	848,0	812,0	796,0	820,0	832,0	814,0	813,0	807,0	814,0
19	792,0	806,0	816,0	806,0	806,0	822,0	837,0	807,0	828,0	803,0	827,0	814,0	805,0	813,0	816,0	828,0	823,0	813,0	813,0	821,0
20	810,0	805,0	793,0	783,0	809,0	813,0	841,0	823,0	829,0	843,0	811,0	810,0	795,0	798,0	819,0	819,0	824,0	808,0	817,0	813,0
X	803,75	805,50	804,10	803,85	812,30	829,05	828,50	822,35	831,45	829,00	818,70	826,80	810,90	807,85	814,85	816,15	815,60	828,25	812,60	812,70
s	8,05	6,22	9,77	10,44	9,99	13,96	12,87	14,49	12,02	12,77	10,39	13,19	12,20	13,30	8,52	14,39	7,46	15,49	6,17	6,10

Fuente: Elaboración propia.

Anexo 13. Datos de determinación cuantitativa – tableteo

TOLVA 1										
	1° Turno (mg)			2° Turno (mg)			3° Turno (mg)			
	Inicio	Medio	Final	Inicio	Medio	Final	Inicio	Medio	Final	
LOTE A	M1	550,26	557,59	551,56	546,95	551,82	548,32	555,19	558,63	554,24
	M1	550,50	556,77	555,22	546,36	551,65	548,37	553,81	559,03	555,23
	M2	550,32	558,74	555,61	544,74	548,53	543,84	557,07	555,93	548,55
	M2	548,65	557,91	556,69	545,12	547,60	544,17	555,70	555,93	547,54
	X	549,94	557,75	554,77	545,79	549,90	546,17	555,44	557,38	551,39
TOLVA 2										
M1	542,55	549,06	551,32	548,64	553,92	558,13	552,68	557,57	565,02	
M1	541,13	547,41	551,24	549,56	553,02	557,17	552,82	556,45	564,64	
M2	548,24	552,09	552,57	544,63	548,93	553,87	551,86	565,35	563,86	
M2	546,97	555,66	552,07	545,10	548,28	554,26	551,47	564,72	563,08	
X	544,72	551,06	551,80	546,98	551,04	555,86	552,21	561,02	564,15	
TOLVA 1										
	1° Turno (mg)			2° Turno (mg)			3° Turno (mg)			
	Inicio	Medio	Final	Inicio	Medio	Final	Inicio	Medio	Final	
LOTE B	M1	556,90	558,01	554,68	560,23	558,28	559,54	567,88	566,30	569,53
	M1	557,13	558,87	555,95	559,69	558,89	559,99	569,16	566,80	569,56
	M2	558,03	558,68	552,58	559,43	564,76	562,18	563,59	568,39	569,50
	M2	558,84	557,56	554,59	557,98	565,78	561,08	563,60	569,04	568,14
	X	557,73	558,28	554,45	559,33	561,93	560,70	566,06	567,63	569,18
TOLVA 2										
M1	554,59	555,73	564,45	554,95	562,93	560,57	564,12	568,10	558,57	
M1	553,57	555,24	564,75	554,36	562,35	558,72	563,39	568,27	558,45	
M2	554,83	554,52	559,00	555,46	562,83	559,60	554,00	568,22	575,58	
M2	555,37	554,55	559,71	555,30	562,51	559,44	554,68	566,93	575,03	
X	554,59	555,01	561,98	555,02	562,65	559,58	559,05	567,88	566,91	
TOLVA 1										
	1° Turno (mg)			2° Turno (mg)			3° Turno (mg)			
	Inicio	Medio	Final	Inicio	Medio	Final	Inicio	Medio	Final	
LOTE C	M1	550,75	-	549,34	562,82	571,19	558,92	555,80	-	547,98
	M1	551,00	-	550,41	562,74	571,28	558,27	555,86	-	548,22
	M2	559,86	-	547,25	600,00	570,62	557,64	554,11	-	548,74
	M2	560,70	-	546,66	560,21	570,50	557,06	553,11	-	547,92
	X	555,58	-	548,42	561,44	570,90	557,97	554,72	-	548,22
TOLVA 2										
M1	551,27	-	555,59	562,22	566,63	544,82	557,62	-	559,37	
M1	551,15	-	556,20	562,37	564,95	545,03	557,69	-	559,10	
M2	556,89	-	553,44	564,11	561,10	543,50	558,61	-	558,95	
M2	556,56	-	553,44	563,70	562,24	543,60	558,16	-	559,20	
X	553,97	-	554,66	563,10	563,73	544,24	558,02	-	559,84	

Fuente: Elaboración propia.

Anexo 14. Datos de peso promedio – recubrimiento

Fracción n	Fracción 1 (mg)					Fracción 2 (mg)					Fracción 3 (mg)				
	1	832,0	862,0	857,0	844,0	847,0	848,0	855,0	859,0	855,0	854,0	840,0	838,0	841,0	811,0
2	854,0	829,0	844,0	837,0	861,0	859,0	864,0	861,0	838,0	856,0	805,0	850,0	845,0	854,0	851,0
3	841,0	837,0	855,0	851,0	860,0	850,0	862,0	860,0	870,0	842,0	843,0	828,0	852,0	853,0	839,0
4	835,0	852,0	847,0	845,0	854,0	828,0	852,0	853,0	845,0	861,0	838,0	824,0	840,0	867,0	845,0
5	839,0	830,0	849,0	836,0	825,0	861,0	847,0	841,0	851,0	868,0	849,0	832,0	838,0	846,0	843,0
6	849,0	828,0	836,0	849,0	844,0	854,0	853,0	835,0	868,0	862,0	850,0	805,0	837,0	844,0	834,0
7	860,0	855,0	835,0	834,0	853,0	863,0	853,0	842,0	868,0	830,0	826,0	820,0	855,0	834,0	848,0
8	834,0	836,0	834,0	840,0	833,0	849,0	868,0	862,0	828,0	844,0	826,0	841,0	837,0	837,0	860,0
9	821,0	822,0	851,0	846,0	839,0	862,0	842,0	834,0	868,0	827,0	841,0	833,0	828,0	818,0	838,0
10	847,0	836,0	832,0	845,0	853,0	852,0	851,0	848,0	828,0	867,0	836,0	865,0	821,0	849,0	846,0
11	840,0	839,0	844,0	844,0	830,0	837,0	857,0	874,0	871,0	874,0	843,0	837,0	820,0	849,0	828,0
12	841,0	830,0	857,0	843,0	831,0	863,0	861,0	838,0	827,0	855,0	831,0	833,0	820,0	823,0	830,0
13	844,0	840,0	846,0	846,0	853,0	850,0	850,0	863,0	856,0	844,0	839,0	842,0	837,0	825,0	837,0
14	848,0	854,0	844,0	860,0	831,0	866,0	830,0	842,0	855,0	852,0	827,0	860,0	833,0	850,0	850,0
15	843,0	828,0	827,0	859,0	835,0	859,0	843,0	832,0	841,0	842,0	829,0	829,0	827,0	837,0	850,0
16	840,0	831,0	850,0	851,0	848,0	863,0	834,0	855,0	838,0	855,0	838,0	820,0	859,0	838,0	841,0
17	841,0	848,0	836,0	842,0	845,0	868,0	840,0	861,0	873,0	853,0	835,0	858,0	831,0	844,0	832,0
18	821,0	842,0	852,0	844,0	843,0	861,0	829,0	836,0	863,0	830,0	847,0	830,0	835,0	824,0	820,0
19	843,0	834,0	826,0	837,0	845,0	858,0	861,0	885,0	839,0	853,0	855,0	834,0	824,0	843,0	844,0
20	834,0	842,0	854,0	839,0	861,0	854,0	853,0	865,0	854,0	827,0	843,0	828,0	818,0	835,0	826,0
Promedio	840,35	838,75	843,80	844,60	844,55	855,25	850,25	852,30	851,80	849,80	837,05	835,35	834,90	839,05	839,20

Fracción n	Fracción 1 (mg)					Fracción 2 (mg)					Fracción 3 (mg)				
	1	853,0	835,0	841,0	841,0	838,0	851,0	853,0	846,0	864,0	837,0	853,0	839,0	831,0	839,0
2	834,0	825,0	831,0	841,0	841,0	862,0	839,0	862,0	840,0	861,0	837,0	858,0	841,0	846,0	826,0
3	854,0	869,0	863,0	854,0	853,0	887,0	858,0	864,0	864,0	838,0	833,0	829,0	846,0	855,0	855,0
4	846,0	838,0	850,0	841,0	859,0	851,0	854,0	847,0	827,0	860,0	827,0	824,0	841,0	841,0	862,0
5	816,0	859,0	863,0	845,0	844,0	840,0	856,0	846,0	836,0	867,0	855,0	838,0	844,0	836,0	836,0
6	854,0	843,0	824,0	834,0	832,0	836,0	859,0	873,0	855,0	868,0	838,0	850,0	845,0	841,0	846,0
7	836,0	836,0	846,0	842,0	834,0	856,0	844,0	861,0	846,0	857,0	836,0	840,0	870,0	840,0	847,0
8	831,0	833,0	861,0	825,0	841,0	859,0	866,0	863,0	874,0	868,0	843,0	854,0	846,0	837,0	832,0
9	848,0	861,0	844,0	855,0	848,0	858,0	861,0	867,0	864,0	883,0	861,0	859,0	829,0	843,0	848,0
10	829,0	864,0	826,0	818,0	837,0	871,0	844,0	876,0	863,0	862,0	862,0	846,0	836,0	833,0	821,0
11	846,0	863,0	841,0	862,0	855,0	835,0	845,0	867,0	837,0	851,0	836,0	833,0	862,0	836,0	848,0
12	853,0	861,0	843,0	849,0	842,0	846,0	864,0	839,0	842,0	856,0	866,0	861,0	847,0	824,0	848,0
13	833,0	858,0	846,0	824,0	836,0	831,0	848,0	862,0	854,0	863,0	848,0	822,0	826,0	821,0	856,0
14	821,0	852,0	828,0	826,0	835,0	857,0	864,0	848,0	875,0	854,0	833,0	854,0	840,0	863,0	829,0
15	826,0	838,0	861,0	832,0	833,0	853,0	855,0	855,0	837,0	835,0	863,0	861,0	861,0	845,0	854,0
16	829,0	840,0	847,0	860,0	839,0	867,0	846,0	847,0	852,0	847,0	829,0	841,0	866,0	827,0	817,0
17	843,0	836,0	830,0	822,0	844,0	848,0	849,0	869,0	873,0	863,0	855,0	862,0	843,0	835,0	827,0
18	860,0	859,0	836,0	853,0	842,0	872,0	851,0	861,0	859,0	854,0	823,0	834,0	834,0	849,0	846,0
19	861,0	847,0	817,0	836,0	828,0	842,0	862,0	874,0	852,0	852,0	848,0	857,0	842,0	827,0	838,0
20	826,0	834,0	839,0	827,0	824,0	870,0	866,0	818,0	861,0	849,0	848,0	863,0	850,0	860,0	843,0
Promedio	839,95	847,55	841,85	839,35	840,25	854,60	854,20	857,25	853,75	856,25	844,70	846,25	845,00	839,90	840,30

Fracción n	Fracción 1 (mg)					Fracción 2 (mg)					Fracción 3 (mg)				
	1	844,0	834,0	857,0	844,0	834,0	857,0	844,0	834,0	857,0	844,0	834,0	857,0	844,0	834,0
2	850,0	836,0	858,0	850,0	836,0	858,0	850,0	836,0	858,0	850,0	836,0	858,0	850,0	836,0	858,0
3	817,0	845,0	852,0	817,0	845,0	852,0	817,0	845,0	852,0	817,0	845,0	852,0	817,0	845,0	852,0
4	840,0	848,0	850,0	840,0	848,0	850,0	840,0	848,0	850,0	840,0	848,0	850,0	840,0	848,0	850,0
5	832,0	841,0	841,0	832,0	841,0	841,0	832,0	841,0	841,0	832,0	841,0	841,0	832,0	841,0	841,0
6	852,0	850,0	851,0	852,0	850,0	851,0	852,0	850,0	851,0	852,0	850,0	851,0	852,0	850,0	851,0
7	851,0	851,0	855,0	851,0	851,0	855,0	851,0	851,0	855,0	851,0	851,0	855,0	851,0	851,0	855,0
8	830,0	816,0	833,0	830,0	816,0	833,0	830,0	816,0	833,0	830,0	816,0	833,0	830,0	816,0	833,0
9	821,0	839,0	830,0	821,0	839,0	830,0	821,0	839,0	830,0	821,0	839,0	830,0	821,0	839,0	830,0
10	840,0	856,0	842,0	840,0	856,0	842,0	840,0	856,0	842,0	840,0	856,0	842,0	840,0	856,0	842,0
11	821,0	849,0	847,0	821,0	849,0	847,0	821,0	849,0	847,0	821,0	849,0	847,0	821,0	849,0	847,0
12	853,0	853,0	847,0	853,0	853,0	847,0	853,0	853,0	847,0	853,0	853,0	847,0	853,0	853,0	847,0
13	836,0	840,0	828,0	836,0	840,0	828,0	836,0	840,0	828,0	836,0	840,0	828,0	836,0	840,0	828,0
14	850,0	831,0	819,0	850,0	831,0	819,0	850,0	831,0	819,0	850,0	831,0	819,0	850,0	831,0	819,0
15	846,0	841,0	849,0	846,0	841,0	849,0	846,0	841,0	849,0	846,0	841,0	849,0	846,0	841,0	849,0
16	856,0	847,0	843,0	856,0	847,0	843,0	856,0	847,0	843,0	856,0	847,0	843,0	856,0	847,0	843,0
17	841,0	840,0	822,0	841,0	840,0	822,0	841,0	840,0	822,0	841,0	840,0	822,0	841,0	840,0	822,0
18	830,0	838,0	833,0	830,0	838,0	833,0	830,0	838,0	833,0	830,0	838,0	833,0	830,0	838,0	833,0
19	845,0	824,0	833,0	845,0	824,0	833,0	845,0	824,0	833,0	845,0	824,0	833,0	845,0	824,0	833,0
20	823,0	835,0	827,0	823,0	835,0	827,0	823,0	835,0	827,0	823,0	835,0	827,0	823,0	835,0	827,0
Promedio	838,90	840,70	840,85	838,90	840,70	840,85	838,90	840,70	840,85	838,90	840,70	840,85	838,90	840,70	840,85

Fuente: Elaboración propia.

Anexo 15. Datos de impurezas orgánicas de los procesos

LOTE A

Etapa	Punto de Muestreo	Compuesto relacionado A (%)	Compuesto relacionado L (%)	Ester metílico (%)	Cualquier otra impureza individual	Total (%)		
Mezcla	Inicio	0,02039	No detectable	No detectable	0,01122	0,03161		
	20 %	0,02050	No detectable	No detectable	No detectable	0,02050		
	40 %	0,02068	No detectable	No detectable	No detectable	0,02068		
	60 %	0,02046	No detectable	0,01123	No detectable	0,03169		
	80 %	0,01962	No detectable	0,00895	No detectable	0,02857		
	Final	0,01679	No detectable	0,04423	No detectable	0,0612		
Tableteado	1° Turno	I	No detectable	No detectable	No detectable	No detectable	No detectable	
		F	No detectable	No detectable	No detectable	No detectable	No detectable	
	Tolva 1	2° Turno	I	No detectable	No detectable	No detectable	No detectable	No detectable
			F	No detectable	No detectable	No detectable	No detectable	No detectable
	3° Turno	I	No detectable	No detectable	No detectable	No detectable	No detectable	
		F	No detectable	No detectable	No detectable	No detectable	No detectable	
	1° Turno	I	No detectable	No detectable	No detectable	No detectable	No detectable	
		F	No detectable	No detectable	No detectable	No detectable	No detectable	
	Tolva 2	2° Turno	I	0,00454	No detectable	0,00742	No detectable	0,01196
			F	No detectable	No detectable	No detectable	No detectable	No detectable
	3° Turno	I	No detectable	No detectable	No detectable	No detectable	No detectable	
		F	No detectable	No detectable	No detectable	No detectable	No detectable	
Recubrimiento	Fracción 1	No detectable	No detectable	No detectable	No detectable	No detectable		
	Fracción 2	No detectable	No detectable	No detectable	No detectable	No detectable		
	Fracción 3	No detectable	No detectable	No detectable	No detectable	No detectable		
Blisteadado	1° Turno	I	No detectable	No detectable	No detectable	No detectable	No detectable	
		F	No detectable	No detectable	No detectable	No detectable	No detectable	
	2° Turno	I	No detectable	No detectable	No detectable	No detectable	No detectable	
		F	0,01029	No detectable	0,01752	No detectable	0,02782	

Fuente: Elaboración propia.

LOTE B

Etapa	Punto de Muestreo	Compuesto relacionado A (%)	Compuesto relacionado L (%)	Ester metílico (%)	Cualquier otra impureza individual	Total (%)	
Mezcla	Inicio	No detectable	No detectable	No detectable	No detectable	No detectable	
	20 %	No detectable	No detectable	No detectable	No detectable	No detectable	
	40 %	No detectable	No detectable	0,03303	No detectable	0,03303	
	60 %	No detectable	No detectable	0,03346	No detectable	0,03346	
	80 %	No detectable	No detectable	0,03244	No detectable	0,03244	
	Final	No detectable	No detectable	0,03203	No detectable	0,03203	
Tableteado	1° Turno	I	No detectable	No detectable	No detectable	No detectable	
		F	No detectable	No detectable	No detectable	No detectable	
	Tolva 1	2° Turno	I	No detectable	No detectable	0,02400	No detectable
		F	No detectable	No detectable	0,02433	No detectable	0,02433
	3° Turno	I	No detectable	No detectable	0,02258	No detectable	0,02258
		F	No detectable	No detectable	0,02659	No detectable	0,02659
	1° Turno	I	No detectable	No detectable	No detectable	No detectable	No detectable
		F	No detectable	No detectable	0,01678	No detectable	0,01678
	Tolva 2	2° Turno	I	No detectable	No detectable	0,002460	No detectable
		F	No detectable	No detectable	0,02426	No detectable	0,02426
	3° Turno	I	0,00015	No detectable	0,00004	No detectable	0,00019
		F	No detectable	No detectable	No detectable	No detectable	No detectable
Recubrimiento	Fracción 1	No detectable	No detectable	No detectable	No detectable	No detectable	
	Fracción 2	No detectable	No detectable	No detectable	No detectable	No detectable	
	Fracción 3	No detectable	No detectable	No detectable	No detectable	No detectable	
Blisteadado	1° Turno	I	No detectable	No detectable	0,01691	No detectable	
		F	No detectable	No detectable	0,00018	No detectable	
	2° Turno	I	No detectable	No detectable	No detectable	No detectable	No detectable
		F	No detectable	No detectable	No detectable	No detectable	No detectable
	3° Turno	I	No detectable	No detectable	No detectable	No detectable	No detectable
		F	No detectable	No detectable	No detectable	0,02432	No detectable

Fuente: Elaboración propia.

LOTE C

Etapa	Punto de Muestreo	Compuesto relacionado A (%)	Compuesto relacionado L (%)	Ester metílico (%)	Cualquier otra impureza individual	Total (%)	
Mezcla	Inicio	No detectable	No detectable	0,0324	No detectable	0,0324	
	20 %	No detectable	No detectable	0,03258	No detectable	0,03258	
	40 %	No detectable	No detectable	0,03183	No detectable	0,03183	
	60 %	No detectable	No detectable	0,03136	No detectable	0,03136	
	80 %	No detectable	No detectable	0,03015	No detectable	0,03015	
	Final	No detectable	No detectable	0,03136	No detectable	0,03136	
Tableteado	1° Turno	I	No detectable	No detectable	No detectable	No detectable	
		F	No detectable	No detectable	0,02293	No detectable	0,02293
	Tolva 1 2° Turno	I	0,01453	No detectable	0,16524	No detectable	0,17977
		F	No detectable	No detectable	0,14375	No detectable	0,14375
	3° Turno	I	0,016896	No detectable	No detectable	No detectable	0,016896
		F	0,01550	No detectable	No detectable	No detectable	0,01550
	1° Turno	I	0,01471	No detectable	No detectable	No detectable	0,01471
		F	No detectable	No detectable	No detectable	No detectable	No detectable
	Tolva 2 2° Turno	I	No detectable	No detectable	No detectable	No detectable	No detectable
		F	0,20469	No detectable	No detectable	No detectable	0,20469
	3° Turno	I	No detectable	No detectable	No detectable	No detectable	No detectable
		F	No detectable	No detectable	No detectable	No detectable	No detectable
Recubrimiento	Fracción 1	No detectable	No detectable	No detectable	No detectable	No detectable	
	Fracción 2	No detectable	No detectable	No detectable	No detectable	No detectable	
	Fracción 3	No detectable	No detectable	No detectable	No detectable	No detectable	
Blisteado (blíster x 4)	1° Turno	I	No detectable	No detectable	No detectable	No detectable	
		F	No detectable	No detectable	No detectable	No detectable	
	2° Turno	I	No detectable	No detectable	0,07119	No detectable	0,07119
		F	No detectable	No detectable	0,17431	No detectable	0,17431
	3° Turno	I	No detectable	No detectable	No detectable	No detectable	No detectable
		F	No detectable	No detectable	No detectable	No detectable	No detectable
	4° Turno	I	No detectable	No detectable	No detectable	No detectable	No detectable
		F	No detectable	No detectable	No detectable	No detectable	No detectable
Blisteado (blíster x 10 – Producto A)	1° Turno	I	No detectable	No detectable	No detectable	No detectable	
		F	No detectable	No detectable	No detectable	No detectable	No detectable
Blisteado (blíster x 10 – Producto B)	1° Turno	I	No detectable	No detectable	No detectable	No detectable	
		F	No detectable	No detectable	0,06547	No detectable	0,06547

Fuente: Elaboración propia.