

UNIVERSIDAD NACIONAL JORGE BASADRE GROHMANN

Facultad de Ciencias de la Salud

Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica

**PROPUESTA DE PRE-FORMULACIÓN PARA MEJORA EN
LA PRODUCCIÓN DE FLUIMEXINA 200MG GRANO
PARA SOLUCIÓN ORAL, SEGÚN ESTÁNDARES
DE CALIDAD USP-42**

TESIS

Presentada por:

Bach. Flor de Maria Mamani Cauna

Para optar el Título Profesional de:

QUÍMICO FARMACÉUTICO

TACNA – PERÚ

2024

UNIVERSIDAD NACIONAL JORGE BASADRE GROHMANN

Facultad de Ciencias de la Salud

Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica

**PROPUESTA DE PRE-FORMULACIÓN PARA MEJORA EN LA
PRODUCCIÓN DE FLUIMEXINA 200MG GRANO PARA
SOLUCIÓN ORAL, SEGÚN ESTÁNDARES DE
CALIDAD USP-42**

TESIS

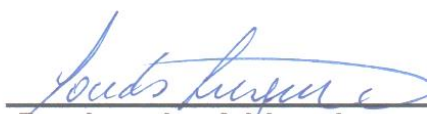
Presentada por:

Bach. FLOR DE MARIA MAMANI CAUNA

Para optar el Título Profesional de:

QUÍMICO FARMACÉUTICO

Aprobada por UNANIMIDAD, ante el siguiente jurado



Dra. Lourdes Adriana Luque Ramos
Presidente



Q.F. Luz Doris Bellido Angulo
Miembro



Dra. Yemile del Carmen Berrios Espejo
Miembro



Dra. Yemile del Carmen Berrios Espejo
Asesora

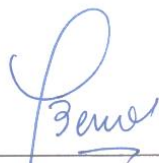
CERTIFICADO DE SIMILITUD

Yo, **Yemile del Carmen Berrios Espejo** en mi condición de **ASESOR** acreditado por la **Resolución de Facultad N°11720-2022-FACS-UNJBG** del trabajo de investigación (Tesis) titulado: **PROPUESTA DE PRE-FORMULACIÓN PARA MEJORA EN LA PRODUCCIÓN DE FLUIMEXINA 200MG GRANO PARA SOLUCIÓN ORAL, SEGÚN ESTÁNDARES DE CALIDAD USP-42**. Presentada por la Bachiller: **Flor de Maria MAMANI CAUNA**, para optar el título profesional de **QUÍMICO FARMACÉUTICO**. Habiendo cumplido con lo establecido en el reglamento de originalidad y de similitud de trabajos de investigación y producción intelectual, considerando que según la revisión, evaluación y análisis realizado a través del software de similitud textual **TURNITIN**, cuenta con el nivel de similitud permitido cuyo porcentaje es de: **9%**

Por lo que **CERTIFICO LA SIMILARIDAD** de la tesis esta de acuerdo al nivel **PERMITIDO**, para continuar con los trámites correspondientes y para su **publicación en el repositorio institucional de la UNJBG**.

Se emite el presente certificado con fines de continuar con los trámites respectivos para su obtención del **título profesional** de Químico Farmacéutico.

Tacna 19 de diciembre del 2024



Dra. Yemile del Carmen Berrios Espejo
DNI: 00411194
ASESOR



Bach. Flor de Maria Mamani Cauna
DNI: 45935809
TESISTA



DEDICATORIA

Dedico este trabajo primeramente a Dios por haberme guiado, cuidado y dado las fuerzas para continuar y darme la oportunidad de cumplir mis objetivos.

A mis tíos y primos Claudia y Carlos que siempre me acompañaron, brindándome su apoyo, amor, paciencia e inculcarme el ejemplo de esfuerzo que me ha permitido llegar a cumplir hoy un sueño más.

Por último y no menos importante a mi fuente de soporte emocional (Yako), quien me acompañó durante toda mi carrera universitaria, en momentos de tristeza y felicidad.

AGRADECIMIENTO

A mis tíos Juan y Eusebia por ser papel crucial en mi vida. Desde que tengo memoria, han estado otorgándome amor, apoyo y enseñanzas que han sido fundamentales en mi crecimiento personal y académico.

A mis padres Victor y Eugenia, quienes fueron y continúan siendo mi mayor motivación en lo personal y laboral.”

A mis docentes y asesora Dra. Yemile, por su orientación en este proceso tan crucial, agradecer sus recomendaciones que guardaré para siempre en mi trayectoria profesional.”

A cada uno de mis amistades que me motivaron a seguir adelante, contribuyeron a que se cumpla esta meta que me propuse en la vida.

Agradecer a mi pareja, por su paciencia, entendimiento, y apoyo durante esta travesía académica.

ÍNDICE

DEDICATORIA	iv
AGRADECIMIENTO	v
ÍNDICE DE CUADROS.....	xi
ÍNDICE DE TABLAS	xii
ÍNDICE DE GRÁFICOS	xiv
ÍNDICE DE FLUJOGRAMA	xv
ÍNDICE DE FIGURAS.....	xvi
ÍNDICE DE ANEXOS.....	xvii
RESUMEN.....	xviii
ABSTRACT.....	xix
INTRODUCCIÓN.....	1
CAPÍTULO I.....	4
PLANTEAMIENTO DE LA INVESTIGACIÓN	4
1.1. Descripción del problema	4
1.2. Formulación del problema	7
1.2.1. Formulación del problema general	7
1.2.2. Formulación de los problemas específicos.....	7
1.3. Justificación e importancia de la Investigación	8
1.4. Alcances y limitaciones.....	10

1.5. Objetivos de la investigación.....	11
1.5.1. Objetivo General.....	11
1.5.2. Objetivos Específicos	11
1.6. Formulación de la hipótesis.....	12
1.6.1. Hipótesis General	12
1.6.2. Hipótesis Específica	12
1.7. Variables	13
1.7.1. Variable independiente.....	13
1.7.2. Variable dependiente.....	13
1.7.3. Operacionalización de variables.....	19
CAPÍTULO II.....	20
MARCO TEÓRICO	20
2.1. Antecedentes del estudio.....	20
2.1.1. Antecedentes internacionales.....	20
2.1.2. Antecedentes nacionales	24
2.2. Bases teóricas.....	28
2.2.1. Farmacología de la Fluimexina 200mg.....	28
2.2.2. Mecanismo de acción de la Fluimexina.....	29
2.2.3. Estándares de referencia de la farmacopea de los Estados Unidos (usp).....	31

2.2.4.	Gránulos para solución oral.....	32
2.2.5.	Componentes para gránulos para solución oral	33
2.2.6.	Controles en proceso en el desarrollo de grano para solución oral.....	34
2.2.7.	Granulación:	35
2.2.8.	Mecanismos de granulación	40
2.2.9.	Secado en bandeja:.....	41
2.2.10.	Mezcla:	42
2.2.11.	Estándares de calidad	42
2.2.12.	Parámetros físicos del grano para solución oral.....	45
2.2.13.	Granulometría.....	46
2.2.14.	Densidad aparente	47
2.2.15.	Densidad por asentamiento o compactada	48
2.2.16.	Índice Hausner:	48
2.2.17.	Pruebas generales de calidad de productos:.....	49
2.2.18.	Capacidad de proceso.....	50
2.3.	DEFINICIÓN DE TÉRMINOS.....	53
	CAPÍTULO III.....	60
	MARCO METODOLÓGICO.....	55
3.1.	TIPO Y DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN.....	55

3.1.1.	Tipo de investigación	55
3.1.2.	Diseño de la investigación	56
3.1.3.	Nivel de Investigación.....	56
3.2.	POBLACIÓN Y MUESTRA	56
3.2.1.	Población.....	56
3.2.2.	Muestra.....	57
3.3.	TÉCNICAS E INSTRUMENTOS PARA LA RECOLECCIÓN DE DATOS	58
3.3.1.	Obtención y recolección de muestras.....	59
3.3.2.	Determinación de la distribución granulométrica	65
3.3.3.	Determinación de densidad y índice de Hausner	65
3.4.	MATERIALES E INSTRUMENTOS.....	66
3.4.1.	Materiales	66
3.4.2.	Equipos.....	66
3.5.	PROCESAMIENTO DE DATOS	67
	CAPÍTULO IV.....	68
	RESULTADOS	68
4.1.	RESULTADOS DE CONTROLES EN PROCESO	68
4.1.1.	Granulometría.....	68
4.2.	ANÁLISIS DE DATOS.....	94

4.3. RESULTADO DE LA PRUEBA DE HIPÓTESIS.....	102
CONCLUSIONES	104
RECOMENDACIONES.....	106
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	108
ANEXOS.....	123

ÍNDICE DE CUADROS

Cuadro 1.	Descripción organoléptica.....	14
Cuadro 2.	Medición del peso promedio.....	15
Cuadro 3.	Ensayo de humedad	16
Cuadro 4.	Prueba de uniformidad	18
Cuadro 5.	Operacionalización de variables.....	19
Cuadro 6.	Datos del ingrediente farmacéutico activo	28
Cuadro 7.	Uniformidad de contenido (UC) y variación de peso (PV).....	44
Cuadro 8.	Numero de tamices según la farmacopea.....	47
Cuadro 9.	Parámetros de evaluación para las variables de fluidez...	49
Cuadro 10.	Especificación del producto terminado	58
Cuadro 11.	Pre- Formulación con solvente orgánico.....	60
Cuadro 12.	Formulación con solvente acuoso.....	62

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Valores de Cp y su interpretación	52
Tabla 2. Granulometría del granulado seco ensayo 1C	68
Tabla 3. Granulometría del granulado seco ensayo 2C	69
Tabla 4. Granulometría del granulado seco ensayo 2D	70
Tabla 5. Comparación de granulometría e índice de Hausner entre las muestras de granulación alcohólica y acuosa.....	72
Tabla 6. Peso promedio en envasado con granulación de solución Alcohólica	75
Tabla 7. Tabla de resumen estadístico del ensayo 1C	76
Tabla 8. Peso promedio en envasado con granulación de solución acuosa.....	80
Tabla 9. Tabla de resumen estadístico del ensayo 2C	82
Tabla 10. Resultados comparativos de los ensayos con los tipos de aglutinantes en base al pH	85
Tabla 11. Uniformidad de dosis	86
Tabla 12. Uniformidad de peso con solución alcohólica del ensayo E1C	87
Tabla 13. Uniformidad de dosificación del ensayo E1C	88
Tabla 14. Uniformidad de peso con solución acuosa del ensayo E2C.	89

Tabla 15. Uniformidad de dosificación del ensayo E2C	90
Tabla 16. Eficiencia de producción en el proceso de envasado.....	93
Tabla 17. Pruebas de normalidad	94
Tabla 18. Análisis de varianza univariante (ANOVA)	95
Tabla 19. Pruebas de normalidad.....	97
Tabla 20. Prueba de Kruskal-Wallis	97
Tabla 21. Estadística de contraste	98
Tabla 22. Análisis de varianza univariante (ANOVA).....	99

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Distribución granulométrica del granulado seco ensayo 1C... 69	69
Gráfico 2. Distribución granulométrica del granulado seco ensayo 2C... 70	70
Gráfico 3. Distribución granulométrica del granulado seco ensayo 2D... 71	71
Gráfico 4. Capacidad de procesos para peso promedio 77	77
Gráfico 5. Tolerancia y observacion de peso promedio 78	78
Gráfico 6. Probabilidad y Distribución normal..... 79	79
Gráfico 7. Capacidad de proceso para peso promedio 82	82
Gráfico 8. Tolerancia y observación del peso promedio..... 83	83
Gráfico 9. Probabilidad y distribucion normal..... 84	84
Gráfico 10. Uniformidad de dosificación de los ensayos presentados. 90	90
Gráfico 11. Grafica de barra y error en ensayos a base de granulacion alcoholica 97	97
Gráfico 12. Grafica de barra y error en ensayos a base de granulación alcohólica 100	100
Gráfico 13. Grafica de barra y error en ensayos a base de granulación alcohólica y acuosa 101	101

ÍNDICE DE FLUJOGRAMA

Flujograma 1. Proceso de fabricación del ensayo 1A, 1B y 1C.....	61
Flujograma 2. Proceso de fabricación del ensayo 2A, 2B, 2C y 2D	64
Flujograma 3. Proceso de fabricación para polvos orales por granulación húmeda.....	127

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.	La granulación como medio para prevenir la segregación.....	36
Figura 2.	Distribución del agua entre las partículas de un granulo durante la formación y secado	39
Figura 3.	Etapa unitaria de granulación	128
Figura 4.	Etapa unitaria de secado en bandejas	128
Figura 5.	Etapa unitaria de Mezcla.....	129
Figura 6.	Determinación de granulometría	130
Figura 7.	Determinación de densidad aparente y compactada...	130
Figura 8.	Prueba de % humedad	131
Figura 9.	Muestra de fluimexina con solvente alcohol (E 2B) y agua (E 2C)	131

ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo 1.	Matriz de consistencia	125
Anexo 2.	Flujograma 3 de proceso de fabricación para polvos orales por granulación húmeda	127
Anexo 3.	Proceso de fabricación unitario- granulación.....	128
Anexo 4.	Equipos de control de proceso	130
Anexo 5.	Solicitud de permiso de uso de las instalaciones de laboratorio	132

RESUMEN

Objetivo: Evaluar una pre-formulación que ayude en el incremento de la productividad, reduciendo costos acortando tiempos en horas hombre en el proceso de envasado. **Metodología:** El estudio fue de tipo descriptivo, prospectivo, analítico y relacional, de diseño experimental. Se decidió realizar la modificación en la etapa de granulación en donde se formularon 2 grupos de ensayos; el primer grupo se trabajó con solvente alcohólico y el segundo grupo con solvente acuoso en conjunto con la evaluación de parámetros físicos junto a un control estadístico que afiance el cumplimiento de las normativas de calidad de acuerdo a lo referenciado por farmacopea americana. **Resultados:** Los ensayos se evaluaron a través de los parámetros físicos de cada muestra donde se determinó la existencia de una diferencia estadística significativa. En donde el ensayo 2C con solvente acuoso presento una granulometría con porcentaje de 3,39% en base y 69% entre las mallas 25, 35 y 45 con un tamaño de partícula de 710 μm , 500 μm y 355 μm en la mezcla final con un porcentaje de fluidez buena según la escala de índice de Hausner.

Palabras clave: pre-formulación, estándares de calidad, control estadístico en proceso.

ABSTRACT

Objective: Evaluate a pre-formulation that helps increase productivity, reducing costs by shortening man-hours in the packaging process.

Methodology: The study was descriptive, prospective, analytical and relational, with an experimental design. It was decided to carry out the modification in the granulation stage where 2 groups of tests were formulated; The first group was worked with alcoholic solvent and the second group with aqueous solvent in conjunction with the evaluation of physical parameters together with a statistical control that ensures compliance with quality regulations according to what is referenced by the American Pharmacopoeia. **Results:** The tests were evaluated through the physical parameters of each sample where the existence of a significant statistical difference was determined. Where the 2C test with aqueous solvent presented a granulometry with a percentage of 3.39% on base and 69% between meshes 25, 35 and 45 with a particle size of 710 μm , 500 μm and 355 μm in the final mixture with a percentage of good fluency according to the Hausner index scale.

Keywords: pre-formulation, quality standards, statistical control in process.

INTRODUCCIÓN

En el contexto de los sistemas sanitarios de todo el mundo, el sector farmacéutico desempeña un papel esencial. La investigación, el desarrollo, la fabricación y la distribución de medicamentos para la salud humana son los principales focos de atención de esta organización, compuesta por una variedad de personas y organizaciones, tanto públicas como privadas. Su misión principal es llevar a cabo la investigación y el desarrollo de productos farmacéuticos con el fin de prevenir o tratar una amplia gama de enfermedades y problemas de salud. (1)

Actualmente, el Perú cuenta con empresas nacionales y multinacionales, que fabrican medicamentos, la entidad sanitaria que certifica la calidad de la fabricación de productos farmacéuticos y su comercialización es dado por la “Dirección General de Insumos, Drogas y Medicamentos (DIGEMID)”, quien regula a través de normativas específicas como las “Buenas Prácticas de Manufactura de Productos Farmacéuticos (BPM)”.

Esta entidad gubernamental toma como referencia los reportes especializados de la Organización Mundial de la Salud (OMS), así como las normativas para productos farmacéuticos de la Unión Europea (Eudralex), también las “Guías de la Conferencia Internacional de Armonización, International Conference of Harmonisation (ICH)” y las farmacopeas. Las farmacopeas aceptadas por la entidad reguladora (DIGEMID) son: “La farmacopea de los Estados Unidos de América (USP); la farmacopea Británica (BP), farmacopea europea, farmacopea japonesa, farmacopea OMS, Pharm. Internacional, farmacopea alemana, farmacopea Helvética y farmacopea belga”, ello con el propósito de asegurar la calidad, pureza, identidad y potencia de las materias primas.

Desde la pandemia provocada por el virus COVID-19, el sector farmacéutico ha experimentado un aumento exponencial de ventas. Este aumento puede atribuirse a varios factores, como el mayor poder adquisitivo de las personas, la creación de nuevos centros médicos, clínicas y hospitales, y el uso cada vez mayor de productos genéricos. En el contexto de la expansión de la industria farmacéutica, las industrias farmacéuticas se enfrentan a un mercado cada vez más competitivo en el

que deben priorizar el placer de sus clientes además del funcionamiento de su negocio de forma económicamente eficiente.

En síntesis, la industria farmacéutica atraviesa actualmente un período de crecimiento impulsado por la venta de productos tanto genéricos como de marca. Por ello, el presente trabajo tiene el objetivo de presentar una propuesta de preformulación con el fin de ayudar a aumentar la producción, minimizar los costes y maximizar la productividad y la calidad del proceso de producción de fluimexina 200mg en grano para solución oral. Esto se logrará sustituyendo el solvente orgánico en la fórmula cuali-cuantitativa, controlando los parámetros críticos del proceso de producción y teniendo en cuenta el peso variable que se utilizará para realizar el control estadístico del producto. De este modo se garantizará que el producto satisface las normas de calidad establecidas por la Farmacopea Americana.

CAPÍTULO I

PLANTEAMIENTO DE LA INVESTIGACION

1.1. Descripción del problema

Cuando se trata de cumplir las normas de calidad, el sector farmacéutico es uno de los más estrictos. Esto garantiza que los productos farmacéuticos sean seguros y eficaces. Por otra parte, a menudo se informa de que hay incidentes que merman la calidad de los medicamentos. Estos incidentes suelen estar relacionados con el diseño del producto, el proceso de producción o los métodos de fabricación. Del mismo modo, la ausencia de una normalización adecuada en estos procesos da lugar a la necesidad de actualizar continuamente la información que se facilita a las agencias reguladoras para obtener la autorización de comercialización. Para ello, tanto las empresas como las agencias reguladoras deben realizar inversiones sustanciales en términos de recursos, tiempo y esfuerzo. (2)

En la actualidad, las empresas farmacéuticas enfrentan diversos retos que impactan directamente su eficiencia operativa y rentabilidad. Estos desafíos abarcan desde inconvenientes en las operaciones y la producción hasta la necesidad de incorporar nuevas tecnologías y ajustarse a modificaciones en las normativas. (3)

El sector farmacéutico hace especial hincapié en la necesidad de procedimientos de control de procesos. Es necesario examinar el comportamiento, la variabilidad y la estabilidad de un proceso para determinar si está o no bajo control. Se considera que los parámetros de distribución probabilística de las variables evaluadas están bajo control estadístico cuando permanecen dentro de los límites de control referidos. Este es el sentido en el que se dice que un proceso está bajo control estadístico. Por la misma razón, las investigaciones que tienen en cuenta la fluctuación de un proceso a lo largo del tiempo requieren el uso de instrumentos que faciliten la interpretación de los resultados. En el presente estudio se utilizaron diversos factores estadísticos. Estos parámetros incluían la media (μ), la desviación estándar (σ), los índices de capacidad (C_p) y el control durante el proceso. Además, se estudiaron las variables de peso y uniformidad del contenido para el proceso de envasado.

Se ha identificado a la N-acetilcisteína (NAC) como uno de los fármacos más eficaces contra infecciones respiratorias y como un antídoto a la sobredosis de paracetamol. La Organización Mundial de la Salud (OMS) la reconoce como un medicamento esencial requerido en un sistema de salud básico. La N-acetilcisteína es muy utilizada y se comercializa en sobres, comprimido efervescentes (administración oral), parenteral (intramuscular, intravenosa) e inhalatoria. (4)

Es por ello que en la siguiente investigación se escoge la Fluimexina 200mg (N-acetilcisteína) como principal objeto de estudio, donde se busca una propuesta de pre-formulación que ayude a que la producción sea eficiente, rápida apoyada de un proceso robusto que se concentra en la mejora continua, permitir a la empresa optimizar los procesos, y aumentar la eficiencia. Por lo que se desarrolló 7 lotes pilotos de grano para solución oral con un principio activo determinado, y con 2 solventes aglutinantes diferentes en la etapa de granulación. El primer grupo se trabajó con solvente alcohólico y el segundo grupo con solvente acuoso en diferentes proporciones. A estos lotes pilotos se les realizó una evaluación de parámetros físicos y un control estadístico en proceso, también ensayos de uniformidad de contenido, así como de peso y pH que permita garantizar el lineamiento en los estándares de calidad USP-42.

1.2. Formulación del problema

1.2.1. Formulación del problema general

¿Cuál es la propuesta de pre-formulación para mejorar la productividad en el proceso de envasado de la Fluimexina 200mg, grano para solución oral, cumpliendo con estándares de calidad según usp-42?

1.2.2. Formulación de los problemas específicos

- ¿Qué técnica será utilizada para medir el tamaño y distribución de las partículas de Fluimexina 200mg, grano para solución oral en una granulación alcohólica y acuosa?
- ¿Cuáles serán los principales controles en proceso y estándares de calidad según USP-42 que se considerará para la evaluación del cambio de solvente?
- ¿Cómo la implementación de la nueva pre-formulación de fabricación de fluimexina 200mg, grano para solución oral incrementara la productividad en la etapa de envasado?

1.3. Justificación e importancia de la investigación

Según la farmacopea americana, así como su formulario nacional, los excipientes se definen como cualquier componente integrado a propósito en la formulación de un medicamento, distinto del principio activo. Cuando se trata de formas de dosificación, las sustancias químicas que no son el componente activo se denominan excipientes, según la definición de la Comisión Internacional de Excipientes. La seguridad de estas sustancias se ha evaluado adecuadamente, y se incorporan a los sistemas de administración de fármacos con el fin de facilitar el procesamiento o la fabricación, promover el mejoramiento de la estabilidad, la aceptación del paciente, ayudar en la caracterización del producto y otros atributos relacionados con la seguridad y la eficacia de la forma farmacéutica, tanto durante su almacenamiento como durante su uso (5).

El trabajo de investigación busca incrementar la productividad y eficiencia en la etapa de envasado, comprendiendo que las empresas se fundamentan principalmente en la productividad, la cual se manifiesta en el resultado económico de una empresa. El trabajo de investigación se justifica metodológicamente, porque con la propuesta de cambio de solvente en la etapa de granulación se pretende incrementar la

productividad en la etapa de envasado, incrementando la velocidad del envasado controlando la dosificación en sobres de 1g de Fluimexina grano para solución oral, el disolvente propuesto actuara con efecto aglutinante sobre algunos componentes transformando la mezcla pulverizada en granos, por lo que la humedad remanente retenida contribuirá en la adhesión de los materiales, mejorando así la consistencia del grano y afectando directamente su fluidez lo cual será medido por granulometría.

En ese sentido, se realizará la caracterización de siete muestras piloto de grano para solución oral con un ingrediente farmacéutico activo determinado y dos diferentes tipos y cantidades de solución aglutinante. A estas muestras piloto de grano de solución oral se les realizará una serie de ensayos: descripción, peso promedio contenido, uniformidad de contenido, identificación, pH y porcentaje de humedad. Una vez obtenidos los resultados serán comparados entre sí para ver cómo afectan los solventes empleados a los procesos unitarios de fabricación y poder determinar cuál es el piloto más idóneo.

1.4. Alcances y limitaciones

La investigación se desarrollará de manera experimental a través de ensayos pilotos de pre-formulación, por lo cual una limitante es no contar con la disponibilidad de los equipos en el tiempo requerido para los procesos de fabricación.

Los resultados de análisis analíticos de los ensayos se presentarán con mediciones y resultados puntuales; sin embargo, una gran limitación es contar con laboratorios especializados de análisis de control de calidad en cantidad limitada.

Dentro de las limitaciones se encuentra la poca cantidad de estudios previos sobre una granulación vía alcohólica a solución acuosa

1.5. Objetivos de la investigación

1.5.1. Objetivo General

Proponer una mejora en productividad en el proceso de envasado de la Fluimexina 200mg., grano para solución oral, cumpliendo con estándares de calidad según USP-42.

1.5.2. Objetivos Específicos

- Determinar la técnica a utilizar para la medición del tamaño y distribución de las partículas de Fluimexina 200mg, grano para solución oral en una granulación alcohólica y acuosa
- Analizar los principales controles en proceso y estándares de calidad según USP-42 para la evaluación del cambio de solvente en la fabricación de Fluimexina 200mg.
- Implementar una nueva pre-formulación de fabricación de Fluimexina 200mg, grano para solución oral con la finalidad de incrementar la productividad en la etapa de envasado.

1.6. Formulación de la hipótesis

1.6.1. Hipótesis General

La propuesta de pre-formulación de mejora en la productividad en el proceso de envasado de la Fluimexina 200mg, grano para solución oral cumple con los estándares de calidad según USP- 42.

1.6.2. Hipótesis Específica

- El cambio de solvente es evaluado a través de la técnica granulométrica donde se determina el tamaño idóneo de partícula del granulado del producto de Fluimexina 200mg grano para solución oral.
- Realizado la evaluación de los controles en proceso y estándares de calidad según USP-42 en los ensayos de pre-formulación de Fluimexina 200mg, grano se acepta el cambio del solvente.
- La implementación de una nueva fórmula cuali-cuantitativa en la pre-formulación de Fluimexina 200mg, grano para solución oral mejorará

la productividad en la etapa de envasado y las variables cumplirán con los estándares de calidad según USP- 42.

1.7. VARIABLES

1.7.1. Variable independiente

Pre-formulación de Fluimexina 200mg., grano para solución oral.

1.7.2. Variable dependiente

Criterios de evaluación de control de calidad.

Los indicadores serán de acuerdo al cumplimiento de las especificaciones técnicas basada en la monografía oficial de la USP 42.

Dimensiones

a. Evaluación de ensayo de descripción

Evalúa las características básicas.

Cuadro 01: Descripción organoléptica

Naturaleza	Cualitativo
Medición	Directa
Procedimiento de medición	“Colocar una muestra sobre una placa de vidrio, examinar su aspecto, color y olor. Disolver el contenido del sobre en 250 ml., de agua purificada en vaso de precipitado y examinar su aspecto y color.”
Instrumento de medición	visual
Expresión de variable	Conforme / No conforme

Fuente: Elaboración propia

Muestras para la evaluación de ensayo de descripción:

E1A	D1A	R1A	E2A	D2A	R2A
E1B	D1B	R1B	E2B	D2B	R2B
E1C	D1C	R1C	E2C	D2C	R2C
			E2D	D2D	R2D

En donde:

E: Ensayo de Pre- formulaciones elaboradas

D: Descripción del granulado

R: Seguimiento de resultados.

b. Evaluación de peso promedio del contenido

Cuadro 02: Medición del peso promedio

Naturaleza	Cuantitativa
Medición	Directa
Procedimiento de medición	Tomar 30 sobres y pesar individualmente cada uno, calcular el peso promedio.
Instrumento de medición	Balanza analítica
Expresión de variable	mg (miligramos)

Fuente: Elaboración propia

Muestras para la evaluación de peso promedio

E1A P1A R1A E2A P2A R2A

E1B P1B R1B E2B P2B R2B

E1C P1C R1C E2C P2C R2C

E2D P2D R2D

En donde:

E: Ensayo de Pre- formulaciones elaboradas

P: Peso promedio del contenido

R: Seguimiento de resultados.

c. Ensayo de humedad:

Prueba de calidad critica en la prueba de seguridad de los fármacos.

Cuadro 03: Ensayo de humedad

Naturaleza	Cuantitativa
Medición	Directa
Procedimiento de medición	Utilizando la balanza halógena: se pesa aproximadamente 25 gramos de la muestra, se coloca en el platillo, la balanza nos arroja el porcentaje de humedad. Este valor es registrado.
Instrumento de medición	Balanza halógena.
Expresión de variable	% (porcentaje)

Fuente: Elaboración propia

Muestra para el ensayo de % humedad:

E1A	H1A	R1A	E2A	H2A	R2A
E1B	H1B	R1B	E2B	H2B	R2B
E1C	H1C	R1C	E2C	H2C	R2C
			E2D	H2D	R2D

En donde:

E: Ensayo de Pre- formulaciones elaboradas

H: Porcentaje de humedad

R: Seguimiento de resultados.

d. Evaluación de uniformidad de dosis

La prueba está diseñada para evaluar el grado de variación de la cantidad del componente farmacéutico activo que contienen las unidades de la muestra elegida.

Cuadro 04: Prueba de uniformidad

Naturaleza	Cuantitativa
Medición	Directa
Escala	Intervalo
Procedimiento de medición	Determinar la concentración del principio activo en cada sobre del grano para solución oral.
Instrumento de medición	Balanza analítica
Expresión de variable	% (porcentaje)

Fuente: Elaboración propia

Muestras para la prueba de uniformidad de dosis

E1A U1A R1A E2A U2A R2A
E1B U1B R1B E2B U2B R2B
E1B U1B R1B E2C U2C R2C
 E2C U2C R2

En donde:

E: Ensayo de Pre- formulaciones elaboradas

U: valoración del p.a.

R: Seguimiento de resultado.

1.7.3. OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

Cuadro 05: Operacionalización de variables

Variable Independiente	Indicadores		Criterios de valoración
1. Pre-fomulación de Fluimexina 200mg grano para solución oral.	1.1. ensayo 1 (solvente: alcohol)	1.1.1. ensayo 1A	Cantidad de porcentaje de alcohol
		1.1.2. ensayo 1B	Cantidad de porcentaje de alcohol
		1.1.3. ensayo 1C	Cantidad de porcentaje de alcohol
	1.2. ensayo 2 (solvente: agua)	1.3.1. ensayo 2A	Contenido de porcentaje de agua
		1.3.2. ensayo 2B	Contenido de porcentaje de agua
		1.3.2. ensayo 2C	Contenido de porcentaje de agua
		1.3.2. ensayo 2D	Contenido de porcentaje de agua
Variable dependiente	Indicadores		Criterios de valoración
Estándares de calidad según farmacopea americana (USP-42)	Distribucion de tamaño de partícula		Mesh #25
			Mesh #35
			Mesh #45
			Mesh #60
			Mesh #80
			Mesh #120
			Mesh #170
			Base
	Indice de Hausner		Excelente: 1.00-1.11
			Buena : 1.12-1.18
			Adecuada: 1.19-1.25
			Aceptable: 1.26-1.34
			Pobre: 1.35-1.45
			Muy pobre: 1.46-1.59
	Extremadamente pobre: >1.60		
Control de peso		Cumple	
		No cumple	
Capacidad de proceso		Valores de Cp.	

Fuente: elaboración propia

CAPÍTULO II

MARCO TEÓRICO

2.1. Antecedentes del estudio

2.1.1. Antecedentes internacionales

Castro J. (2019), en Santiago de Cali, desarrolló una tesis titulada "Investigación del efecto de los principales parámetros del proceso de granulación vía húmeda usando la tecnología de alto corte en una formulación de Metronidazol tabletas 500 mg." En este trabajo, se analizó lo siguiente: "El impacto de los parámetros clave del proceso de granulación vía húmeda, utilizando agua como aglutinante, dado que los solventes orgánicos están siendo eliminados de este tipo de procesos debido a su toxicidad y los riesgos asociados a su uso. Para el estudio, se pesaron 11 granulados de una formulación de Metronidazol y se procedió a preparar el líquido aglutinante, añadiendo agua purificada a los recipientes junto con una parte de PVP K-30.

seguidos de la etapa de secado, la cual se llevó a cabo utilizando una estufa de secado. Los granulados obtenidos fueron sometidos a evaluaciones granulométricas y farmacotécnicas. Estas pruebas incluyeron: La determinación de la distribución del tamaño de partícula, el ángulo de reposo, la velocidad de flujo, el índice de Carr, el índice de Hausner y el contenido de humedad residual. Los resultados se analizaron con métodos estadísticos, utilizando el ANOVA o análisis de varianza como herramienta principal a través del software Unscrambler. Los resultados mostraron que no se observaron diferencias significativas entre los granulados evaluados, lo que permitió concluir que estos eran reproducibles a pesar de las modificaciones aplicadas. (6)

Ammar S. y Amal A.E. (2019) en Inglaterra, llevaron a cabo la investigación titulada “Preparación de nuevos compactos lisisólidos óptimos mediante la incorporación de un proceso de granulación con agua para mejorar las caracterizaciones del polvo y el comportamiento de disolución de un fármaco poco soluble: Norfloxacino”, tuvieron como objetivo en su estudio integrar la técnica de granulación húmeda en el proceso de formulación de lisisólidos, buscando mejorar propiedades clave de los compactos, como fluidez, compresibilidad y liberación del fármaco, utilizando Norfloxacino como modelo de un medicamento poco soluble. En esta metodología, el agua se empleó como aglutinante líquido

para las partículas portadoras y de recubrimiento, incrementando la capacidad de retención del vehículo líquido (PEG200 o Synperonic™ PE/L-61) en las formulaciones y generando estructuras resistentes a condiciones estresantes. La fluidez mejoró significativamente, con una reducción del ángulo de deslizamiento de hasta 10 grados. Asimismo, la compresibilidad aumentó, alcanzando un factor de carga superior a 0,4 en los compactos con PEG200 y de 0,29 en los formulados con Synperonic™ PE/L-61. En términos de disolución, las formulaciones granuladas mostraron una mayor liberación del fármaco en medio neutro, destacando la efectividad del proceso. Los análisis de estabilidad acelerada no indicaron diferencias significativas en los perfiles de disolución. Además, la incorporación de agua como aglutinante permitió reducir el tamaño de los comprimidos, lo que facilita la producción de comprimidos dentro de límites de peso aceptables en la industria farmacéutica. (7)

Amjad K. (2021), en Estados Unidos, tuvo como objetivo optimizar dicho proceso y predecir las características de los comprimidos basándose en las propiedades de los gránulos mediante el uso del sistema: “SeDeM-ODT (Sediment Delivery Model-Oro Dispersible Tablets)”, una herramienta diseñada para evaluar y asegurar los parámetros de calidad de los medicamentos.

Para la investigación, se prepararon gránulos que contenían atenolol como modelo de fármaco utilizando una solución acuosa de polivinil pirrolidona (PVP k-30) como aglutinante. Se variaron dos parámetros clave: la concentración del aglutinante (5%, 10% y 15%) y el tiempo de granulación (30, 45 y 60 segundos). Las combinaciones de estas variables fueron determinadas utilizando el software Design Expert, lo que permitió obtener configuraciones óptimas para la fabricación. Posteriormente, los gránulos se comprimieron utilizando punzones de 10,5 mm de cara plana, con un peso estándar de 250 mg por comprimido. Las tabletas obtenidas fueron evaluadas bajo estrictos parámetros de control de calidad establecidos por la normativa farmacéutica americana, que incluyen: “Pruebas de resistencia a la trituración, friabilidad, tiempo de desintegración y velocidad de disolución”. Los resultados demostraron que una mayor concentración de aglutinante (15%) y un mayor tiempo de granulación (60 segundos) dieron como resultado tabletas con una resistencia mecánica significativamente mejorada (11,8 kg) y una menor friabilidad (0,19%), aunque esto prolongó el tiempo de desintegración hasta 10,9 minutos. Asimismo, se observó en el fármaco una disminución en su velocidad de liberación bajo estas condiciones, como se reflejó en el Ensayo-13, que utilizó los niveles más altos de ambos parámetros.

El sistema experto SeDeM-ODT permitió predecir con precisión el efecto positivo de las variables de proceso sobre la resistencia mecánica de los comprimidos y el efecto negativo sobre la desintegración, así como en la rapidez de liberación del fármaco. Los parámetros de calidad clave, como la resistencia específica a la trituración y la resistencia a la tracción, mostraron una correlación directa con las características evaluadas de los gránulos. (8),

2.1.2. Antecedentes nacionales

Basurco F. (2018), desarrolló un estudio titulado: “Aplicación del enfoque de la calidad desde el diseño (QbD) a la formulación y desarrollo de tabletas de cabergolina 0,5 mg cumpliendo con estándares de calidad según la Farmacopea Americana (USP-41)”, el principal objetivo de su investigación fue aplicar los principios de calidad desde el diseño para garantizar que las tabletas formuladas cumplieran con los estrictos estándares establecidos en la USP-41, permitiendo así la producción de un medicamento seguro, eficaz y estable. La metodología del estudio incluyó una primera fase de evaluación de las características fisicoquímicas del componente activo del producto (cabergolina), así como de sus excipientes. Posteriormente, se diseñaron y ejecutaron ensayos experimentales con la finalidad de: “Definir la fórmula y el proceso de fabricación, utilizando

herramientas estadísticas como la prueba t de Student para evaluar la influencia de las variables en los principales atributos de calidad, especialmente en los críticos. Adicionalmente, se aplicaron matrices de riesgo para identificar y mitigar factores negativos en la calidad del producto terminado.” Finalmente, los resultados mostraron que lo siguiente: “El proceso de granulación húmeda permitió obtener tabletas de cabergolina con parámetros óptimos de calidad. Las tabletas formuladas cumplieron con los requisitos de uniformidad de peso, dureza, friabilidad, disolución y contenido de dosis, establecidos en la USP-41. Esto validó el enfoque QbD como una estrategia efectiva para el desarrollo de productos farmacéuticos.” (9)

López. G. (2022), desarrolló en Trujillo una tesis titulada “Efecto de la fluidez del polvo sobre la variabilidad de los pesos en núcleos de Ranitidina 300 mg tabletas recubiertas”. En este estudio, se analizaron: “Seis lotes mediante la evaluación de las características fisicoquímicas del principio activo, el comportamiento de la fluidez, la variabilidad en los pesos de los núcleos y un análisis estadístico”. Los resultados mostraron que: “Si bien las características fisicoquímicas cumplían con las especificaciones técnicas indicadas en los certificados de calidad, existían diferencias notables en la fluidez: los tres primeros lotes presentaban una fluidez inadecuada, mientras que los tres últimos exhibieron fluidez óptima.

Además, se observó que las densidades compactadas más elevadas correspondían a lotes de Ranitidina con menor fluidez.”

Asimismo, el Índice de Hausner permitió lo siguiente: “Clasificar la fluidez de los lotes, siendo para los tres primeros de calidad pobre, muy pobre y pobre, respectivamente, mientras que para los tres últimos se identificó como adecuada y buena en ambos casos. Por último, el análisis del Coeficiente de Correlación (R) evidenció una relación lineal estadísticamente significativa entre el índice de Hausner de las mezclas de polvo y la variabilidad en los pesos de los núcleos.” En conclusión, el estudio determinó que la fluidez del polvo utilizado para comprimir tiene una influencia directa sobre la variabilidad en los pesos de los núcleos de tabletas recubiertas de Ranitidina 300 mg. (10)

Maldonado N. (2022) en Lima, realizó la investigación titulada "Diseño y desarrollo de tabletas recubiertas de Betahistina clorhidrato". En este estudio, se realizó lo siguiente: “Diez ensayos con el fin de comparar y determinar cuál de ellos presentaba el mejor perfil en las pruebas fisicoquímicas. Los ensayos 1F, 2F, 3F, 4F y 6F se fabricaron mediante el método de mezcla directa, mientras que los ensayos 5F, 7F, 8F, 9F y 10F utilizaron granulación húmeda con alcohol y agua purificada, y el ensayo 7F solo empleó alcohol etílico como solvente. Se evaluaron los atributos

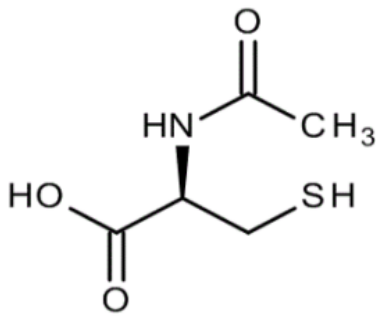
críticos de calidad, controlando dureza, friabilidad, espesor, desintegración y aspecto. Tras la obtención de las tabletas, se procedió a recubrirlas, y se observó que la fórmula 7F sufrió hinchazón y laminado después del recubrimiento. En cambio, las fórmulas 8F y 9F presentaron tabletas con buen aspecto, dureza adecuada, espesores correctos, y una friabilidad menor a lo establecido por la norma, sin variaciones de peso durante los procesos de tableado y recubrimiento. En los ensayos de disolución, los resultados de los ensayos 2F y 3F fueron 134% y 87,67% de liberación, respectivamente, mientras que las fórmulas 8F y 9F mostraron un rango de liberación entre 99% y 101%. Debido a sus excelentes características físicas y resultados en disolución, las fórmulas 8F y 9F fueron seleccionadas. Posteriormente, se fabricaron tres lotes piloto utilizando los mismos excipientes y el mismo proceso, y se analizaron fisicoquímicamente, concluyendo que se obtuvieron tabletas recubiertas de Betahistina clorhidrato con características de calidad.” (11)

2.2. Bases teóricas

2.2.1. Farmacología de la Fluimexina 200mg.

La acetilcisteína, ingrediente activo de este fármaco, forma parte del grupo de medicamentos clasificados como mucolíticos. Se utiliza principalmente en el tratamiento de afecciones respiratorias caracterizadas por una producción excesiva de moco o secreciones espesas. (12)

Cuadro 06: Datos del ingrediente farmacéutico activo

DATOS GENERALES DEL INGREDIENTE FARMACEUTICO ACTIVO	
1. Nombre del ingrediente farmacéutico activo	
ACETILCISTEINA	
2. Equivalencia química	
(C ₅ H ₉ NO ₃ S) PM: 163.19 g/mol	
N-Acetil-L-cisteína	
3. Formula estructural	
 <p>The chemical structure of N-Acetyl-L-cysteine is shown. It consists of a central chiral carbon atom bonded to a hydrogen atom (pointing down), a carboxyl group (HO-C=O, pointing left), an acetylamino group (NH-C(=O)-CH₃, pointing up and right), and a 2-mercaptoethyl group (-CH₂-CH₂-SH, pointing right).</p>	
4. Característica fisicoquímica	Referencia

Descripción de ingrediente farmacéutico activo: “Se presenta en forma de cristales blancos o polvo cristalino.”	Farmacopea Japonesa/ Argentina
Concentración: “La acetilcisteína contiene no menos de 98,0%, y no más de 102,0% de (C ₅ H ₉ NO ₃ S), calculado con respecto a la sustancia seca.”	USP-42
Perdida por secado: máximo 1,0%, determinado en 1.000 g secando al vacío a 70°C durante 3 horas	USP-42
Punto de fusión: 109 – 110°C	Ficha de información técnica
Solubilidad: “Libremente soluble en agua y en etanol (96%), insoluble en cloroformo y éter.”	Farmacopea Argentina/ Europea
Clasificación biofarmacéutica: Clase III	Sistema de clasificación biofarmacéutica.
5. Estabilidad	Referencia
Temperatura: “Conservar en envases impermeables. Almacenar a temperatura ambiente controlada.”	USP-42
pH: 2,0 – 2,8 en una solución.	USP-42

Fuente: elaboración propia

2.2.2. Mecanismo de acción de la Fluimexina.

La bibliografía describe que: “La acetilcisteína disminuye la viscosidad de las secreciones mucosas, fluidificando el moco sin aumentar su volumen, a la vez que activa el epitelio ciliado, con lo que favorece la expectoración y la normalización de la función mucociliar. Su efecto

mucolítico se explica por la despolimerización de los complejos mucoproteico y ácidos nucleicos, que aumentan la viscosidad al componente vítreo y purulento del esputo y otras secreciones, efecto que lleva a cabo su grupo sulfhidrilo libre, que actúa directamente sobre las mucoproteínas rompiendo los puentes disulfuro y disminuyendo la viscosidad del moco. La acetilcisteína también ejerce una acción antioxidante directa a través del mismo grupo sulfhidrilo libre (-SH), que actúa directamente sobre los grupos electrofílicos de los radicales oxidantes. Por su carácter reductor, la acetilcisteína ejerce una actividad citoprotectora en el aparato respiratorio frente a la acción lesiva del estrés oxidativo por radicales libres oxidantes de diversa etiología a nivel pulmonar.” (13)

Asimismo: “Está indicado en el tratamiento de intoxicación por paracetamol, usándose tanto por vía oral como parenteral, ya que actúa donando grupos sulfhidrilo y protegiendo al hígado de los metabolitos tóxicos del paracetamol, al restaurar los depósitos hepáticos de glutatión reducido y/o servir como sustrato para su eliminación.” (14)

2.2.3. Estándares referenciales de la farmacopea americana (EEUU, usp)

La USP establece que: “La USP ha mostrado su interés por el papel que desempeñarán en el futuro las normas de calidad para este tipo de procesos de fabricación, como consecuencia de los importantes avances que se han producido en la fabricación continua de medicamentos. Dado que está en consonancia con el propósito de la Farmacopea USP, que es mejorar la salud pública en todo el mundo a través de normas públicas y programas relacionados que ayuden a garantizar la calidad, seguridad y beneficio de los medicamentos y alimentos, la Farmacopea USP tiene interés en el tema de la fabricación continua de medicamentos.” (15)

Asimismo, el objetivo de esta normativa es: “Asegurar la salud de la población, estableciendo normas de calidad para las materias primas y excipientes empleados en la elaboración de medicamentos, normalizando las especificaciones que definen la calidad física, química y biológica de los mismos.” (16)

Es importante añadir que: “Los estándares de la Farmacopea USP, están legalmente reconocidos en EE.UU., y en otros países, y se

utilizan en más de 140 países. USP ofrece actualmente más de 3.500 estándares de referencia: muestras altamente caracterizadas de: excipientes, impurezas, ingredientes alimentarios, reactivos, entre otros.” De igual manera: “Los estándares de referencia de la Farmacopea americana, están especificados en la realización de pruebas y ensayos oficiales USP-NF. La USP también proporciona estándares de referencia especificados en el Food Chemicals Codex, así como sustancias auténticas (muestras químicas de alta calidad), que sirven como referencia a laboratorios clínicos, analíticos, farmacéuticos y que realicen investigación.” (17)

2.2.4. Gránulos para solución oral

Preparado sólido que adopta la forma de agregados sólidos y secos de partículas de polvo que no están recubiertas y pueden contener excipientes que facilitan que las partículas de polvo se disuelvan y humedezcan en el líquido que se ha prescrito. La solución oral suele elaborarse justo antes de su administración al paciente. (18)

2.2.5. Componentes para gránulos para solución oral

La fabricación de un granulo para solución oral demanda que la materia prima a envasar presente una serie de propiedades físicas y mecánicas: facilidad en el llenado homogéneo de envases, buena fluidez, adecuado tamaño de partícula, distribución uniforme y un peso consistente para evitar variación en el análisis de contenido. Los ingredientes farmacéuticos activos en su mayoría no poseen todas estas propiedades y es conveniente agregar sustancias inertes y así otorgar otras cualidades que facilite al medicamento su dosificación y uso, conocidos como excipientes, los cuales: “Son agentes fundamentales para la funcionalidad de las formas farmacéuticas y facilitan procesos como su preparación, conservación y administración”. Existen diferentes tipos de excipientes, cada uno de ellos con diferente función y se agrupa en aglutinantes, diluyentes y solubilizantes, aunque también se pueden encontrar otros grupos, como los desintegradores, los lubricantes, edulcorantes, saborizantes y colorantes. La elección de estos excipientes depende de la forma farmacéutica que se quiera obtener, así como del principio activo, por lo que conviene conocer las características de las opciones disponibles en el mercado y hacer una valoración de ellas en función de las necesidades que se desean cubrir (19).

2.2.6. Controles en proceso en el desarrollo de grano para solución oral

La normativa señala que: “Para cada etapa del proceso de fabricación es necesario realizar controles en proceso, es uno de los pasos cruciales para tener productos seguros y efectivos. La fabricación de un medicamento comprende desde la recepción y aprobación de las materias primas hasta la liberación del producto terminado.” (20)

Así, los principales controles son los siguientes:

- **“Materia prima:** Se realiza los controles que determina la farmacopea oficial que se rige el laboratorio fabricante.
- **Producto intermedio de producción:** Los procesos que se controlan son: molienda, granulación, secado y mezcla. Asegurar que el granulado cumpla con las especificaciones establecidas previo al proceso de mezcla.
- **Producto granel:** Se realizan los controles de apariencia, color, pH, previo al proceso de envasado del producto.

- **Control de producto terminado:** Se realiza un análisis completo del producto terminado y de acuerdo a los resultados obtenidos se aprueba, rechaza o se reprocesa el lote.”

2.2.7. Granulación:

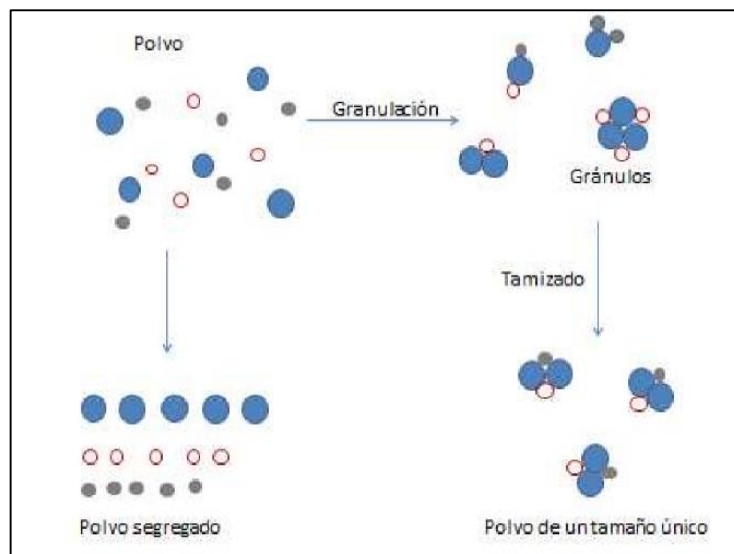
“Es el proceso mediante el cual se preparan partículas primarias de polvo para que se adhieran entre sí y formen estructuras más grandes con numerosas partículas, que se denominan gránulos por su composición. En la granulación húmeda, el líquido de esta puede utilizarse de forma única o como disolvente que presenta un adhesivo disuelto. Este adhesivo se utiliza para garantizar que las partículas se adhieran al gránulo después de que éste se haya secado. El agua se utiliza por diversas razones, entre ellas objetivos económicos y ecológicos. Los gránulos utilizados en la industria farmacéutica suelen tener un tamaño de 0,2 milímetros a 4,0 milímetros, y deben ser lo suficientemente resistentes como para sobrevivir a la manipulación (tanto durante el envasado como durante el transporte).” En ese sentido, la granulación debe efectuarse debido a: (21)

- **“Prevenir la segregación de los componentes de la mezcla de polvo:** La causa son las diferencias de tamaño o densidad de los

componentes de la mezcla, que hacen que las partículas más pequeñas o densas se concentren en el recipiente base, mientras que las partículas más grandes o menos densas se concentran encima de ellas. Esto impide que los componentes se segreguen en sus respectivas categorías. (21)

Figura 1. La granulación como medio para prevenir la segregación.

(21).



Controlar la distribución granulométrica de los gránulos es esencial porque, si la distribución granulométrica es demasiado amplia, los gránulos tienen el potencial de separarse en partículas diferentes. En caso de que esto ocurra en las tolvas del equipo, acabará teniendo gránulos de distintos tamaños y pesos, lo que dará lugar

a una distribución inadecuada del contenido de medicamento dentro del lote de producto final creado (21).”

- **“Mejorar las propiedades de deslizamiento de la mezcla:** Existe una importante fluctuación de peso en el producto final como consecuencia de un deslizamiento deficiente, provocado por el hecho de que muchos polvos permanecen cohesionados y no se deslizan a pesar de su pequeño tamaño y su forma irregular. Para crear gránulos, es necesario establecer uniones entre las partículas para que puedan adherirse unas a otras. Estos enlaces deben ser fuertes para evitar que el gránulo de polvo se fragmente al manipularlo. Los mecanismos principales son: (21)

a. Fuerzas de adhesión y cohesión en las películas del líquido inmóvil entre cada partícula individual del polvo primario:

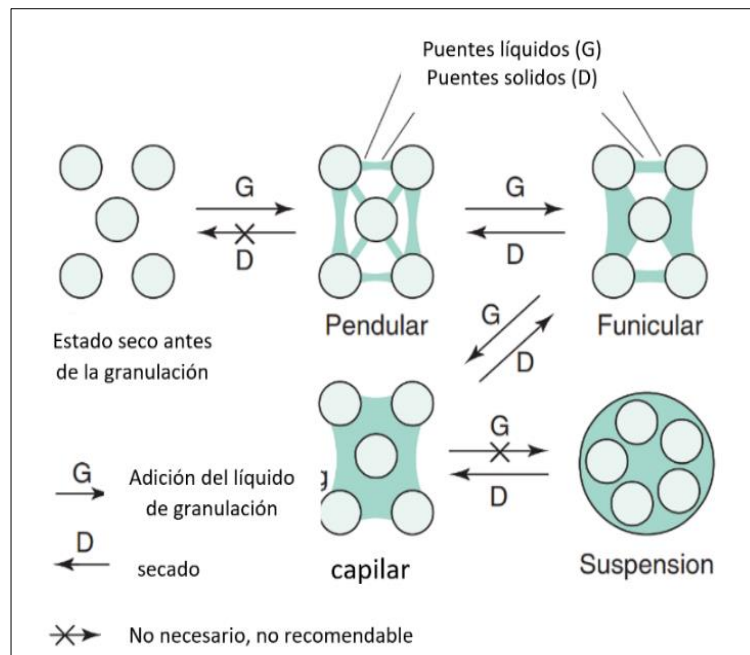
Habrà una reducción efectiva de la distancia entre las partículas y un aumento de la superficie de contacto entre las partículas si hay suficiente líquido en un polvo para formar una capa inmóvil muy fina. El resultado será una disminución de la distancia entre las partículas. Dado que este es el caso, la

fuerza de los enlaces que existen entre las partículas aumentará (21).

b. Fuerzas interfaciales en películas de líquido móvil dentro de los gránulos: Durante el proceso de granulación húmeda, se adiciona líquido a la mezcla de polvo. Este líquido se extenderá en forma de películas que rodean las partículas y se inyectan entre ellas. En la mayoría de los casos, se añade una cantidad de líquido superior a la necesaria para formar una película móvil y una capa inmóvil. En el proceso de distribución del agua entre las partículas, existen tres estados diferentes (21).

Como resultado de las fuerzas de tensión superficial de la superficie de contacto líquido-aire y de la presión de succión hidrostática que tiene lugar en el puente de líquido, las partículas se mantienen unidas con anillos de líquido en forma de lente cuando los niveles de humedad son bajos, lo que se denomina estado de péndulo. Esto provoca la adhesión entre las partículas.

Figura 2. Distribución del agua entre las partículas de un granulo durante la formación y secado.



Se obtiene un estado capilar cuando todo el aire que había entre las partículas se ha desplazado. En este punto, las partículas quedan retenidas por succión capilar en la superficie de contacto líquido-aire, aunque en este momento es sólo en la superficie de los gránulos. Entre los estados pendular y capilar, el estado funicular es un estado que se considera intermedio.” (21)

2.2.8. Mecanismos de granulación

Se divide en las siguientes etapas: (21).

a. Nucleación: “La granulación comienza con el contacto y adhesión entre partículas por puentes líquidos. Al continuar la agitación, aumenta la densidad de los cuerpos pendulares hasta formar el estado capilar y estos cuerpos actúan como núcleos para el crecimiento posterior de los gránulos.” (21)

b. Transición: “Los núcleos pueden crecer de dos formas: se pueden añadir partículas aisladas a los núcleos con formación de puentes pendulares o se pueden combinar dos o más núcleos. Los núcleos combinados volverán a cambiar de forma por la agitación del lecho. Esta etapa se caracteriza por la presencia de un gran número de gránulos pequeños con una distribución de tamaño bastante amplia.” (21)

c. Crecimiento esférico: “Si el granulo sigue creciendo se producen gránulos esféricos grandes y el tamaño medio de partículas del sistema de granulación ira aumentando con el

tiempo. Si continua la agitación, continuara también la coalescencia de gránulos y se producirá un sistema sobreamasado que será inutilizable, aunque este resultado depende de la cantidad de líquido añadido y de las propiedades del material que se va a granular.” (21).

2.2.9. Secado en bandeja:

“El secado se describe como un proceso de eliminación de sustancias volátiles (humedad) para producir un producto sólido y seco. La humedad se presenta como una solución líquida dentro del sólido, es decir; en la microestructura del mismo. Cuando un sólido húmedo es sometido a secado térmico, dos procesos ocurrirán simultáneamente: (22)

1. Habrá transferencia de energía de los alrededores para evaporar la humedad de la superficie: proceso 1.
2. Habrá transferencia de la humedad interna hacia la superficie del sólido: proceso 2.” (23)

Asimismo: “El secador de bandejas es un equipo que consiste esencialmente en una cámara o cabina aislada térmicamente y

conteniendo aire que circula internamente por medio de un ventilador; está dotado también de un calefactor, por el que pasa el aire y después a través de unas ventanas ajustables, se dirige el mismo horizontalmente entre las bandejas con el producto o verticalmente a través de las bandejas y la capa del producto.” (23)

2.2.10. Mezcla:

El propósito es garantizar que los componentes de un medicamento se distribuyan de manera uniforme. Esta distribución homogénea repercutirá en la eficacia terapéutica del fármaco, así como en su seguridad. (24)

La importancia de esta operación es: “La uniformidad de contenido en principio activo que en numerosas formas orales solidas depende, directamente, del proceso de mezclado de sus componentes y el tiempo de mezclado del lubricante.” (25)

2.2.11. Estándares de calidad

La Farmacopea americana los define como: “Especímenes químicos altamente caracterizados de sustancias farmacológicas,

excipientes, impurezas, productos de degradación y reactivos. “Estos estándares son los componentes integrales y esenciales de las monografías y los estándares documentales establecidos por la USP para contribuir en asegurar la calidad, concentración, identidad y pureza de los productos farmacéuticos y alimentos, esto no implica únicamente a los productos finales, sino también incluye a todos los componentes de su formulación.” (26)

Atributos fisicoquímicos del granulado:

- a. Uniformidad de unidades de dosificación:** “Para que un paciente o cliente reciba una dosis que sea consistente, es necesario tener un control preciso sobre las variaciones en la cantidad de fármaco contenida en cada unidad de dosis en todo el lote de fármaco que se crea. En muchos casos, la demostración de la uniformidad de las unidades de dosis se logra mediante la utilización de los métodos de uniformidad de contenido o variación de peso. Tanto el proceso de uniformidad del contenido como el procedimiento de variación del peso requieren una valoración adecuada del contenido de fármaco en las unidades individuales. El procedimiento de variación de

peso, por otra parte, utiliza el peso de las unidades individuales para estimar el contenido de las unidades.” (27)

CUADRO 07: Uniformidad de contenido (UC) y variación de peso (VP)

Forma Farmacéutica	Tipo	Subtipo	Dosis y proporción de fármaco	
			> 25 mg y > 25%	< 25 mg y < 25%
Tabletas	Sin cubierta		VP	UC
	Recubiertas	Película	VP	UC
		otras	UC	UC
Cápsulas	Duras		VP	UC
	Blandas	Suspensión, emulsión o gel	UC	UC
		Soluciones	VP	VP
Sólidos en envases unitarios	Componente único		VP	VP
	Varios componentes	Solución liofilizada en envase final	VP	VP
		Otros	UC	UC
Soluciones en envases de dosis y en capsulas blandas			VP	VP
Otros			UC	UC

Fuente: Elaboración propia

b. pH.: “Cada ingrediente farmacéutico activo tiene un rango de pH en el que demuestra su mayor nivel de estabilidad. Es posible que el ingrediente pierda su actividad fuera de este rango debido a la aparición de cambios físicos y químicos, lo que a su vez compromete la estabilidad de la formulación.” (28)

c. Humedad: “Un exceso de porcentaje de humedad en el medicamento puede comprometer la estabilidad, calidad, vida útil y eficacia del ingrediente farmacéutico activo, lo que lleva a la degradación o incluso toxicidad en algunos productos. El método para determinar el porcentaje de humedad en el producto es la pérdida por secado y se utiliza un analizador de humedad halógeno.” (29)

2.2.12. Parámetros físicos del grano para solución oral

“Para que un medicamento tenga una alta eficiencia, las propiedades fisicoquímicas del ingrediente activo farmacéutico deben ser idóneas. Su tamaño de partícula, su morfología, su área superficial, su densidad y otras propiedades como su estado sólido o la distribución del excipiente, controlan la velocidad de disolución, la biodisponibilidad y la estabilidad del producto final.” (30)

2.2.13. Granulometría

“Se trata de un procedimiento analítico que determina la distribución del tamaño de las partículas, así como el tamaño de las partículas del principio activo farmacéutico y de los excipientes incluidos en la formulación. Los polvos presentan características de fluidez que están directamente influidas por la distribución del tamaño de las partículas del polvo. Sin embargo, cuando el tamaño es inferior a 75 μm , las fuerzas de cohesión a nivel superficial son fuertes, al igual que la electricidad estática, lo que provoca una disminución de la fluidez.” (31)

La técnica analítica reside en: “Colocar los tamices, de forma creciente de abertura (uno encima de otro) y luego transferir la muestra al tamiz superior. El conjunto de tamices se agita mediante un dispositivo mecánico. Luego el peso del material se determina en cada tamiz. Los resultados se resumen en porcentajes de peso de polvo que corresponde cada uno de los rangos definidos por el tamaño de abertura de los tamices.” (32)

Cuadro 08: Número de tamices según la farmacopea

Número de tamiz	Tamaño nominal de la abertura
25	710 µm
35	500 µm
45	355 µm
60	250 µm
80	180 µm
120	125 µm
170	90 µm
BASE	Menor de 90 µm

Fuente: Elaboración propia

2.2.14. Densidad aparente

“La densidad aparente de un polvo es la relación de la masa de una muestra de polvo sin asentar y su volumen. La densidad aparente de un polvo se determina midiendo el volumen de una muestra de polvo seco conocido que pudo haber sido pasada a través de un tamiz, en una probeta graduada.” (33)

$$\text{Densidad aparente} = \frac{\text{Peso del granulado}}{\text{volumen inicial del granulado}}$$

2.2.15. Densidad por asentamiento o compactada

“La densidad compactada se obtiene después de golpear mecánicamente la probeta que contiene la misma muestra de polvo utilizada en la prueba de densidad aparente, siendo su valor mayor a esta última por la reducción de volumen.” (34)

$$\text{Densidad por asentamiento} = \frac{\text{Peso del granulado}}{\text{Volumen compactado del granulado}}$$

2.2.16. Índice Hausner:

Para calcular este valor se debe tener en cuenta: “la densidad aparente como la densidad compactada”, que están relacionadas con la fluidez del polvo.

$$\text{IH} = \frac{\text{Densidad Compactada}}{\text{Densidad Aparente.}}$$

Cuadro 09: Parámetros de evaluación para las variables de fluidez

Índice de Hausner	Fluidez
1.00-1.11	Excelente
1.12-1.18	Buena
1.19-1.25	Adecuada
1.26-1.34	Aceptable
1.35-1.45	Pobre
1.46-1.59	Muy pobre
>1.60	Extremadamente pobre

Fuente: Farmacopea de los Estados Unidos (USP 42)

2.2.17. Pruebas generales de calidad de productos:

La normativa intencional señala que: “Con el fin de garantizar que los productos farmacéuticos sean seguros y eficaces en el momento de su comercialización y durante su vida útil, la directriz Q6A de la ICH aboga por el establecimiento de determinadas normas. Los siguientes son ejemplos de pruebas que se utilizan universalmente para garantizar la seguridad, la eficacia, el contenido, la calidad y la pureza: impurezas, valoración e identificación.” (27)

a. Descripción:

“Contiene información relevante como la presencia o ausencia de otras materias primas, información sobre la apariencia para facilitar la identificación.”

b. Identificación:

“Establece la identidad del ingrediente farmacéutico activo en el medicamento y distingue compuestos con estructuras estrechamente relacionadas que puedan estar presentes. Las pruebas de identificación son específicas de cada medicamento. Se pueden utilizar métodos analíticos como: espectro de absorción en el infrarrojo, pruebas de Identificación Espectrofotométrica y pruebas de identificación por cromatografía.”

2.2.18. Capacidad de proceso

Las guías referenciales farmacéuticas indican que:
“Para determinar la capacidad de un proceso, se utilizan índices de capacidad para realizar una comparación entre los

resultados de un proceso controlado y la especificación del proceso. Para determinar la relación entre la amplitud de la especificación y la amplitud de la variabilidad del proceso indicada por seis desviaciones estándar, se realiza la comparación descrita en la frase anterior. Con el uso de esta comparación, podemos determinar el grado en que el proceso satisface sus especificaciones. Un proceso capaz es aquel en el que todos sus resultados están incluidos dentro de los límites de sus especificaciones. Cp y Cpk son los índices de capacidad que se utilizan con más frecuencia. Estos parámetros se basan en el supuesto de que la distribución de probabilidad de los datos es casi normal. Para que las muestras se consideren representativas, requieren un mínimo de cincuenta puntos de datos. Utilizando el Cp, podemos determinar si un proceso satisface o no sus especificaciones, y utilizando el Cpk, podemos determinar si la media está o no centrada con respecto a la norma. Se considera que un proceso es competente si tanto Cp como Cpk son superiores a 1.”

Tabla 1 : Valores de Cp y su interpretación

Valor índice Cp	Categoría del proceso	Interpretación
$Cp \geq 2$	Clase mundial	Se tiene calidad seis sigmas
$Cp > 1.33$	1	Adecuado
$1 < Cp < 1.33$	2	Parcialmente adecuado, requiere control estricto
$0.67 < Cp < 1$	3	No adecuado para el trabajo. Es necesario análisis del proceso. Requiere modificaciones serias para alcanzar calidad satisfactoria.
$Cp < 0.67$	4	No adecuado para el trabajo. Requiere modificaciones muy serias.

2.3. DEFINICIÓN DE TÉRMINOS

USP: “La Farmacopea de los Estados Unidos (USP), define los estándares y especificaciones de calidad.” (26)

API: “Ingrediente farmacéutico activo cuyo objetivo es desarrollar una actividad farmacológica.”

BPM: “Las Buenas prácticas de manufactura la parte de la garantía de calidad que asegura que los productos farmacéuticos son producidos y controlados con los estándares de calidad apropiados.” (35)

PRE-FORMULACION: “Fase del proceso de desarrollo del medicamento en la que se caracterizan las propiedades físicas, químicas y mecánicas que permiten diseñar las formas farmacéuticas que le confieren estabilidad, seguridad y eficacia al producto.” (36)

PROCESO DE MANUFACTURA: “Involucra actividades específicas como adquisición, recepción, almacenamiento, preparación y dosificación que culmina con el envase, cierre,

empaquete, etiquetado del producto, embalaje y almacenamiento.”

(36)

CONTROL DE CALIDAD: “Garantizar que las materias primas, productos intermedios, materiales de envase y productos farmacéuticos cumplan con las especificaciones establecidas.”

EXCIPIENTE FARMACÉUTICO: “Toda sustancia, distinta del ingrediente farmacéutico activo, mejora cualquier otro atributo general de seguridad y eficacia del producto farmacéutico durante su almacenamiento o uso.” (35)

CONTROL ESTADÍSTICO EN PROCESO (CEP): “Es una técnica estadística para analizar y controlar los procesos de producción para garantizar la calidad y eficiencia en las operaciones.” (37)

CAPÍTULO III

MARCO METODOLÓGICO

3.1. Tipo y diseño de la investigación

3.1.1. Tipo de investigación

- **Descriptivo:** Porque se describirán las características y fenómenos de las variables de estudio.
- **Prospectivo:** Los datos y mediciones serán recolectados y controlados por el investigador.
- **Analítico:** Porque el presente estudio incluye más de dos variables de estudio.
- **Relacional:** Porque se evaluó la influencia de las covariables sobre la variable de interés.

3.1.2. Diseño de la investigación

Experimental: Porque se realizó manipulación de las variables de estudio.

3.1.3. Nivel de Investigación

El nivel del estudio es explicativo y aplicativo, explicativo porque determinara el grado de relación de causalidad. Es aplicativo porque la finalidad de esta investigación es buscar la mejora del proceso de envasado y con la estadística se evaluará el éxito de la intervención, en resultado e impacto.

3.2. POBLACION Y MUESTRA

3.2.1. Población

Conjunto total de lotes de Fluimexina 200mg grano para solución oral que se producen bajo las condiciones establecidas en la propuesta.

3.2.2. Muestra

Siete lotes pilotos de Fluimexina 200mg grano para solución oral que se fabrican durante la fase experimental para evaluar las diferentes formulaciones y procesos.

3.2.2.1. Criterios de inclusión

- IFA o excipientes del fármaco en estudio que se encuentren en excelente estado organoléptico y de conservación.

3.2.2.1. Criterios de exclusión

- IFA o excipientes del fármaco en estudio que no se encuentren en excelente estado organoléptico y de conservación.

3.3. TÉCNICAS E INSTRUMENTOS PARA LA RECOLECCIÓN DE DATOS

En el presente estudio se pretende rediseñar la fórmula cuali-cuantitativa del grano para solución oral, eliminando el solvente orgánico que es el alcohol 96° y utilizar como solvente el agua purificada verificando el ceñimiento de los parámetros de calidad que están sustentadas a las pruebas de caracterización del componente farmacéutico activo, unidades de uniformidad de dosificación y el cumplimiento del objetivo perfil del nuevo producto.

Cuadro 10: Especificaciones del producto terminado

Prueba	Límites de especificación
1.- Descripción	1. Granulado de color anaranjado. 2. Reconstituido: Líquido de color anaranjado de sabor a naranja.
2.- Peso promedio	1000,00 mg/Sobre 925,00 mg/Sobre – 1075,00 mg/Sobre
3.- Determinación de pH	2,0 – 4,0 (1000,00 mg de gránulos para 250 mL de volumen final reconstituido)
4.- Humedad	No más de 4,0 %

Gravimétrico (Balanza de Luz Halógena)	
5.- Valoración "Acetilcisteína Cromatografía Líquida de Alta Resolución (HPLC)"	200,0 mg/Sobre 180,0 mg/Sobre – 220,0 mg/Sobre 90,0 % – 110,0 %
6.- Uniformidad de Unidades de Dosificación Variación de Peso	AV ≤ L 1%; L 1% = 15,0 %
7.- Disolventes Residuales Etanol	No más de 5 000 ppm

Fuente: Farmacopea americana (USP 42)

3.3.2. Obtención y recolección de muestras

Se fabricó 7 ensayos pilotos incluyendo las etapas unitarias de amasado, secado, tamizado y mezcla. En la etapa de amasado se trabajó con diferentes solventes: alcohol y agua.

Ensayo por granulación con solvente orgánico (E-1A, 1B, 1C): El método de fabricación elegido fue granulación con solvente alcohólico 96°, se realizó 3 ensayos con diferentes cantidades de solvente orgánico.

Cuadro 11: Pre-formulación con solvente orgánico

Nº	COMPONENTES	Ensayo 1	Ensayo 2	Ensayo 3
1	Acetilcisteína	0.200 Kg	0.200 Kg	0.200 Kg
2	Colorante	0.001 Kg	0.001 Kg	0.001 Kg
3	Sucralosa	0.013 Kg	0.013 Kg	0.013 Kg
4	Esencia Naranja	0.065 Kg	0.065 Kg	0.065 Kg
5	Dióxido de Silicio	0.005 Kg	0.005 Kg	0.005 Kg
6	Sacarosa	0,716 Kg	0,716 Kg	0,716 Kg
7	Alcohol Etílico 96º- disolvente	0.080 L	0.100 L	0.120 L

Fuente: elaboración propia

Para la etapa de granulación se pulveriza la acetilcisteína con el edulcorante, el producto pulverizado con el colorante se mezcla de forma manual por 2 minutos y se aplica el solvente alcohol etílico 96º para iniciar la granulación. La etapa de secado se realizó en una estufa a temperatura de 40°C durante un rango de tiempo fijado, mediante el cual se obtuvo gránulos con promedio de 0,20% de humedad. Se procedió a la elección del tamaño de partícula teniendo en cuenta el peso del grano y la fluidez del producto

Flujograma 1: Proceso de fabricación del ensayo 1A, 1B y 1C.

NRO	COMPONENTE	OPERACIÓN	EQUIPOS	PARAMETROS	ATRIBUTOS
1	IFA Excipientes	Requerimiento de insumos al área de almacén			
2		Dispensación	Balanza analítica		
3	Acetil cisteína sacarosa	Pulverizado	Molino Fitzmill con tamiz de acero inoxidable # 1516-0024	tamaño de partícula no mayor a su forma base.	Uniformidad
4	Sucralosa	Tamizado	malla de acero inoxidable #20	tamaño de partícula no mayor a 0.84mm	----
5	colorante	Tamizado	malla de acero inoxidable #80	tamaño de partícula no mayor a 0.84mm	
6	Paso N°3 Paso N°4 paso N°5	Mezcla	Bolsa de polietileno de 3kg de capacidad	Tiempo 3 minutos	Uniformidad
7	Paso N°6	Granulación	Amasador Lodige	Tiempo 5 minutos	Uniformidad
8	Alcohol Etilico 96º	Granulación	Amasador Lodige	Cantidad de incorporación Tiempo de amasado Veloc y amperaje de agitador y chopper	Uniformidad
9	Paso 8	Secado	Bandejas	Temperatura	% Humedad
10	Paso 8	Tamizado	Molino Wezer, Tamiz código: 0050	Determinar el tamaño de partícula utilizando el equipo Endecotts Minor.	Uniformidad
11	Dioxido de silicio esencia	Mezclado y Lubricación	tamizar por molino fitzmill MLN-1532-0020.	Tiempo 2 minutos	
12	Paso 8 Paso 11		Bin 70L	Tiempo 5 minutos	
13	Paso 12	Análisis Físicoquímico	HPLC	Control de calidad a grano para solución oral	Uniformidad

Fuente: elaboración propia

Ensayo por granulación con solución acuosa (E-2A, 2B, 2C, 2D): De acuerdo a los antecedentes bibliográficos, la acetilcisteína es soluble en agua, es por ello que se seleccionó como excipiente con función disolvente y aglutinante al agua purificada por su propiedad ecológica, asequible, no inflamable con la finalidad de mejorar el tamaño de partícula, fluidez de la mezcla y evitar variación de pesos en el momento del envasado y que garanticen el cumplimiento de peso y control de impurezas. Se utilizó cantidades diferentes de solución acuosa en 4 ensayos.

Cuadro 12: Formulación con solvente acuoso

Nº	COMPONENTES	Ensayo 1	Ensayo 2	Ensayo 3	Ensayo 4
1	Acetilcisteína	0.200 Kg	0.200 Kg	0.200 Kg	0.200 Kg
2	Colorante	0.001 Kg	0.001 Kg	0.001 Kg	0.001 Kg
3	Sucralosa	0.013 Kg	0.013 Kg	0.013 Kg	0.013 Kg
4	Esencia Naranja	0.065 Kg	0.065 Kg	0.065 Kg	0.065 Kg
5	Dióxido Silicio	0.005 Kg	0.005 Kg	0.005 Kg	0.005 Kg
6	Sacarosa	0,716 Kg	0,716 Kg	0,716 Kg	0,716 Kg
7	Agua purificada-disolvente	0.060 L	0.080 L	0.100 L	0.120 L

Fuente: elaboración propia

Para la etapa de granulación se pulveriza la acetilcisteína con el edulcorante, el producto pulverizado con el colorante se mezcla de forma manual por 2 minutos y se aplica el solvente agua purificada para iniciar la granulación. La etapa de secado se realizó en una estufa a temperatura de 40°C en un rango de tiempo específico, en el cual se obtuvieron gránulos con promedio de 0.20% de humedad. Se procedió a la elección del tamaño de partícula teniendo en cuenta el peso del grano y la fluidez del producto. Asimismo, las derivaciones de las pruebas orientaron a elegir el tamizado que presento menor variación de tamaño de partícula, para ello se utilizó el análisis granulométrico. El grano para suspensión oral se obtuvo de la siguiente manera:

Flujograma 2: Proceso de fabricación del ensayo 2A, 2B, 2C y 2D.

NRO	COMPONENTE	OPERACIÓN	EQUIPOS	PARAMETROS	ATRIBUTOS
1	IFA Excipientes	Requerimiento de insumos al área de almacén			
2		Dispensación	Balanza analítica		
3	Acetil cisteína sacarosa	Pulverizado	Molino Fitzmill con tamiz de acero inoxidable # 1516-0024	tamaño de partícula no mayor a su forma base.	Uniformidad
4	Sucralosa	Tamizado	malla de acero inoxidable #20	tamaño de partícula no mayor a 0.84mm	----
5	colorante	Tamizado	malla de acero inoxidable #80	tamaño de partícula no mayor a 0.84mm	
6	Paso N°3 Paso N°4 paso N°5	Mezcla	Bolsa de polietileno de 3kg de capacidad	Tiempo 3 minutos	Uniformidad
7	Paso N°6	Granulación	Amasador Lodige	Tiempo 5 minutos	Uniformidad
8	Agua purificada	Granulación	Amasador Lodige	Cantidad de incorporación Tiempo de amasado Veloc y amperaje de agitador y chopper	Uniformidad
9	Paso 8	Secado	Bandejas	Temperatura	% Humedad
10	Paso 8	Tamizado	Molino Wezer, Tamiz código: 0050	Determinar el tamaño de partícula utilizando el equipo Endecotts Minor.	
11	Dioxido de silicio esencia	Mezclado y Lubricación	tamizar por molino fitzmill MLN-1532-0020.	Tiempo 2 minutos	Uniformidad
12	Paso 8 Paso 11		Bin 70L	Tiempo 5 minutos	
13	Paso 12	Analisis Físicoquímico	HPLC	Control de calidad a grano para solución oral	Uniformidad

Fuente: elaboración propia

3.3.3. Determinación de la distribución granulométrica

- **“Método:** % de muestra retenido por tamices
- **Procedimiento:** Utilizar 25 g de granulado y determinar la granulometría en el equipo vibratorio ENDECOTTS MINOR, durante diez minutos, utilizando las mallas 25, 35, 45, 60, 80, 120, 170 y base.”

3.3.4. Determinación de densidad e índice de Hausner

- **“Método:** Medición en una probeta graduada de 100 ml.
- **Procedimiento:** Pesar 25 g de granulado y trasvasar a una probeta hasta estabilizar el volumen y se mide el volumen inicial. Golpear 100 veces la probeta sobre la superficie y se mide el volumen compactado. Con la densidad compactada y aparente determinar el Índice de Hausner.”

3.4. MATERIALES E INSTRUMENTOS

3.4.2. Materiales

- “Tubos de ensayo 10ml
- Varilla de vidrio
- Placa de vidrio
- Vaso precipitado
- Mortero
- Pizeta
- Pipeta
- Guantes de latex talla S
- Fiola 100 ml
- Bolsas de polietileno de capacidad adecuada.”

3.4.3. Equipos

- “Tamizador vibratorio ENDECOTTS MINOR
- Probeta graduada de 20 ml
- Balanza halógena METTLER TOLEDO
- Balanza analítica
- Cronometro
- Balanza halógena
- Tamizador de análisis para tamizado en seco.
- Equipo de cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC)
- Electrodo de Ph.”

3.5. PROCESAMIENTO DE DATOS

Los datos obtenidos en esta investigación se manejaron a través de varias herramientas y programas especializados. Se utilizó Microsoft Excel para organizar y tabular los datos obtenidos. Se introdujeron los datos sin procesar al programa de soporte Excel, donde se construyeron bases de datos en las respectivas hojas de cálculo. Dichas bases de datos se importaron al software SPSS para la generación de distribuciones de frecuencia y gráficos descriptivos, así como para la realización de pruebas estadísticas que contribuyeron en los contrastes de hipótesis correspondientes.

CAPÍTULO IV

RESULTADOS

4.1. RESULTADOS DE CONTROLES EN PROCESO

4.1.1. Granulometría

Tabla 2. Granulometría del granulado seco ensayo 1C

ENSAYO 3		GRANULADO SECO	
N° DE MALLA	PESO (g)	FRECUENCIA (%)	FRECUENCIA ACUMULATIVA
25	3,010	12,12	12,12
35	4,320	17,39	29,51
45	4,040	16,26	45,77
60	3,280	13,20	58,98
80	3,070	12,36	71,34
120	2,860	11,51	82,85
170	2,300	9,26	92,11
BASE	1,960	7,89	100,00
TOTAL	24,840	100,00	

Fuente: Elaboración propia

Gráfico 1. Distribución granulométrica del granulado seco ensayo 1C

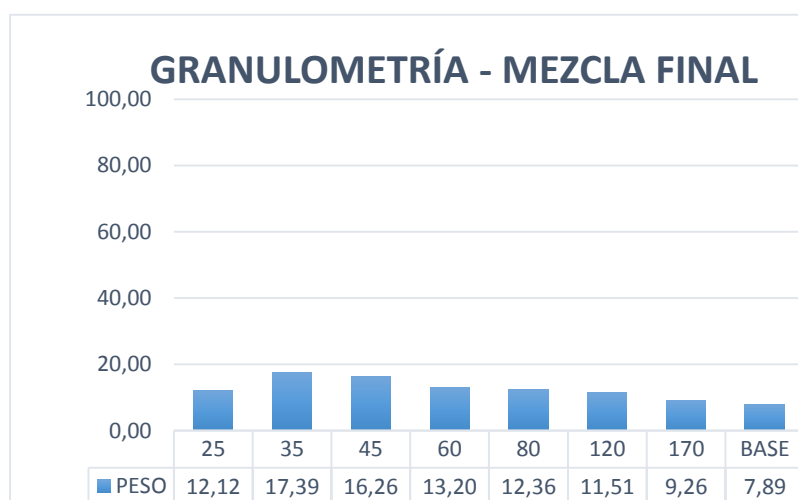
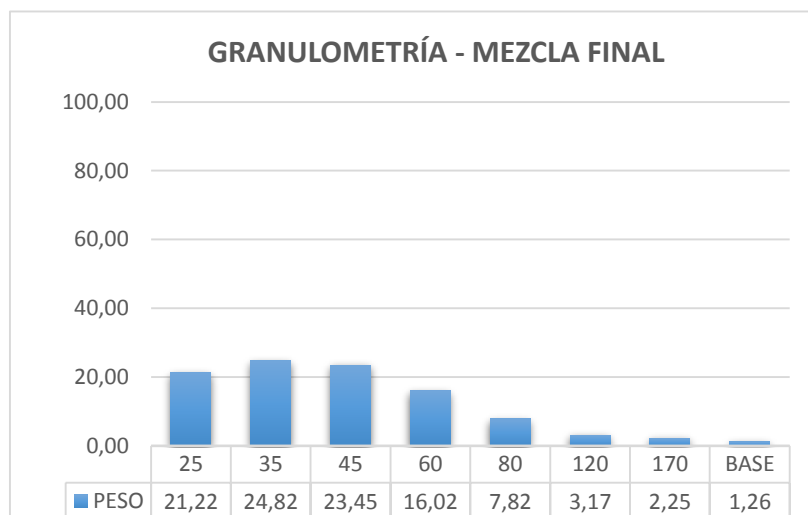


Tabla 3. Granulometría del granulado seco ensayo 2C

ENSAYO 6		GRANULADO SECO	
Nº DE MALLA	PESO (g)	FRECUENCIA (%)	FRECUENCIA ACUMULATIVA
25	5,239	21,22	21,22
35	6,128	24,82	46,03
45	5,791	23,45	69,49
60	3,955	16,02	85,50
80	1,931	7,82	93,32
120	0,783	3,17	96,49
170	0,556	2,25	98,74
BASE	0,310	1,26	100,00
TOTAL	24,693	100,00	

Fuente: Elaboración propia

Gráfico 2. Distribución granulométrica del granulado seco ensayo 2C



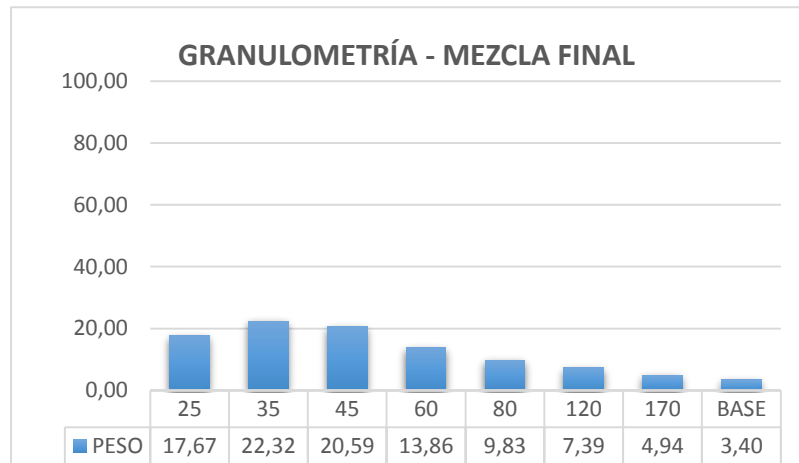
Fuente: Elaboración propia

Tabla 4. Granulometría del granulado seco ensayo 2D

ENSAYO 7		GRANULADO SECO	
Nº DE MALLA	PESO (g)	FRECUENCIA (%)	FRECUENCIA ACUMULATIVA
25	4,401	17,67	17,67
35	5,560	22,32	39,98
45	5,130	20,59	60,57
60	3,454	13,86	74,44
80	2,450	9,83	84,27
120	1,840	7,39	91,66
170	1,230	4,94	96,60
BASE	0,848	3,40	100,00
TOTAL	24,913	100,00	

Fuente: Elaboración propia

Gráfico 3. Distribución granulométrica del granulado seco ensayo
2D



Fuente: Elaboración propia

Tabla 5. Comparación de granulometría e índice de Hausner entre las muestras de granulación alcohólica y acuosa.

N° DE MALLA	FRECUENCIA (%) E1A	FRECUENCIA (%) E1B	FRECUENCIA (%) 1C	FRECUENCIA (%) 2A	FRECUENCIA (%) 2B	FRECUENCIA (%) 2C	FRECUENCIA (%) 2D
Mesh #25	4,53	6,02	12,12	9,07	14,21	21,22	17,67
Mesh #35	8,49	8,78	17,39	20,84	22,64	24,82	22,32
Mesh #45	9,98	10,71	16,26	17,97	22,75	23,45	20,59
Mesh #60	10,71	12,47	13,20	14,53	17,53	16,02	13,86
Mesh #80	11,40	10,56	12,36	11,64	8,10	7,82	9,83
Mesh #120	13,39	12,07	11,51	9,68	4,84	3,17	7,39
Mesh #170	16,04	17,25	9,26	8,00	3,90	2,25	4,94
BASE	25,46	22,14	7,89	8,26	6,03	1,26	3,40
Suma #25 a #60	23,00	25,51	45,77	47,88	59,60	69,49	60,58
Suma #80 a base	66,29	62,02	41,02	37,58	22,87	14,50	25,56
densidad aparente	0,65	0,704	0,75	0,75	0,758	0,84	0,60
densidad compactada	0,98	1,00	0,96	1,018	1,020	0,97	0,76
índice de Hausner	1,51	1,42	1,28	1,36	1,35	1,15	1,27
grado de fluidez	Muy pobre	Pobre	Aceptable	Pobre	Pobre	Buena	Aceptable

DISCUSIÓN:

De acuerdo a los datos encontrados en el análisis granulométrico se puede visualizar en la tabla 5 que el ensayo E2C elaborado por granulación acuosa presenta menor cantidad de polvo fino en comparación con las demás formulaciones que presentan un mayor porcentaje en la base que equivale a un tamaño de partícula menor a 90 μm .

Tomando como referencia el estudio de Juan Castro (2019), las evaluaciones granulométricas realizadas con modificaciones del proceso de granulación no presentaron diferencias significativas en la distribución del tamaño de partículas. Este resultado es consistente con los obtenidos en el presente estudio, donde las diferencias entre los granulados elaborados con solventes acuosos no alteraron significativamente la granulometría, considerando viable su reemplazo para eliminar el uso de solventes orgánicos. Estos hallazgos respaldan la viabilidad técnica de las condiciones empleadas en los ensayos y la reproducibilidad del proceso.

Además, estos resultados son semejantes a los de Suliman et al. (2019), que evidenció que el uso de agua como aglutinante

generó una distribución de tamaño de partícula más corta, mejorando las propiedades físicas del granulado.

El control posterior fue la evaluación de la densidad aparente y compactada. Era esencial establecer la asociación entre las densidades anteriores, lo que permitía determinar el porcentaje de fluidez. Al observar la Tabla 5, queda claro que los resultados porcentuales obtenidos en las pruebas fueron extremadamente malos, malos y aceptables. La única prueba que tuvo un porcentaje de fluidez decente fue la prueba 2C. Tanto la densidad como el porcentaje de fluidez de los gránulos que se forman son indicadores de la calidad de la formulación. Esto se debe a que la densidad influye en la dosificación uniforme del producto, y la fluidez influye en la facilidad con la que el producto fluye durante el proceso de envasado.

Estos resultados son consistentes con los reportados por Lopez. G. (2022), quien identificó una correlación directamente proporcional entre el índice de Hausner y la variabilidad en pesos, destacando la relevancia de controlar la densidad para garantizar la calidad en la dosificación.

4.1.2. Determinación de peso promedio

Tabla 6. Peso promedio en envasado con granulación de solución alcohólica

Muestreo de pesos de polvo envasado de Fluimexina 200mg (mg/sobre)			
Nº	E1A	E1B	E1C
1	736	970	990
2	744	945	964
3	712	871	1002
4	952	930	930
5	960	952	976
6	912	996	1005
7	849	990	1003
8	853	965	940
9	710	970	1006
10	796	900	994
11	800	890	928
12	820	931	931
13	810	915	928
14	825	902	928
15	904	892	932
16	930	925	927
17	928	922	1003
18	915	910	1006
19	923	890	928
20	762	930	968
21	750	940	931
22	774	943	928
23	782	952	974
24	756	893	981
25	830	905	1002
26	851	950	964
27	885	930	943
28	850	969	930
29	902	858	1004
30	940	892	932

Continua...

PROMEDIO	838,70	927,60	962,60
DESV. EST. (%)	76,1822	34,6097	32,2753
COEFICIENTE DE VARIACION	9,083	3,73	3,35
MINIMO	710,00	858,00	927,00
MAXIMO	960,00	996,00	1006,00
Cp.	0,328	0,722	0,775
	clase 4	clase 3	clase 3
CONCLUSION	“No adecuado para el trabajo. Requiere de modificaciones muy serias”	“No adecuado para el trabajo. Es necesario un análisis del proceso”	“No adecuado para el trabajo. Es necesario un análisis del proceso”

Fuente: Elaboración propia

Análisis estadístico de variables analíticas cuantitativas

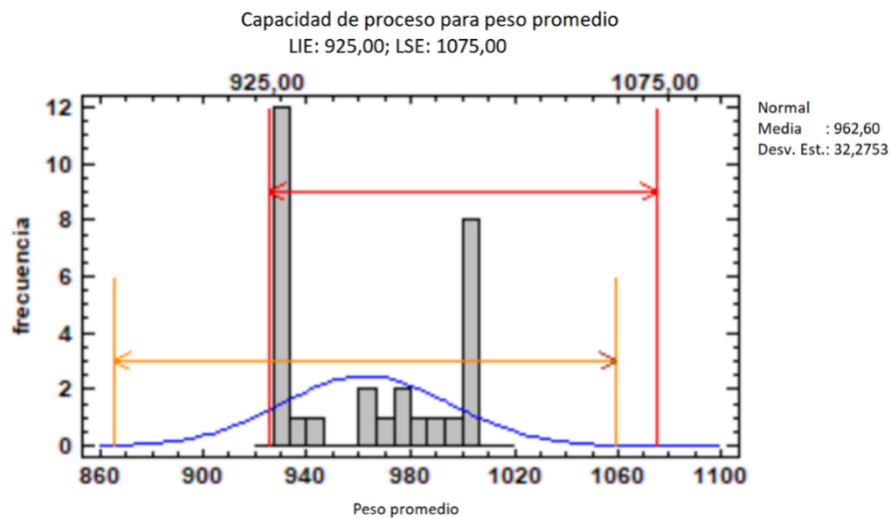
Variable analítica cuantitativa : Peso promedio

Especificación : 1000,00 mg/sobre (925,00 – 1075,00)

Tabla 7: Tabla de resumen estadístico del ensayo 1C

ENSAYO	E1C
Tamaño de muestra	30
Promedio	962,6
Desviación estándar	32,2753
Coficiente de variación	3,35293
Máximo	1006,00
Mínimo	927

Gráfico 4. Capacidad de procesos para peso promedio

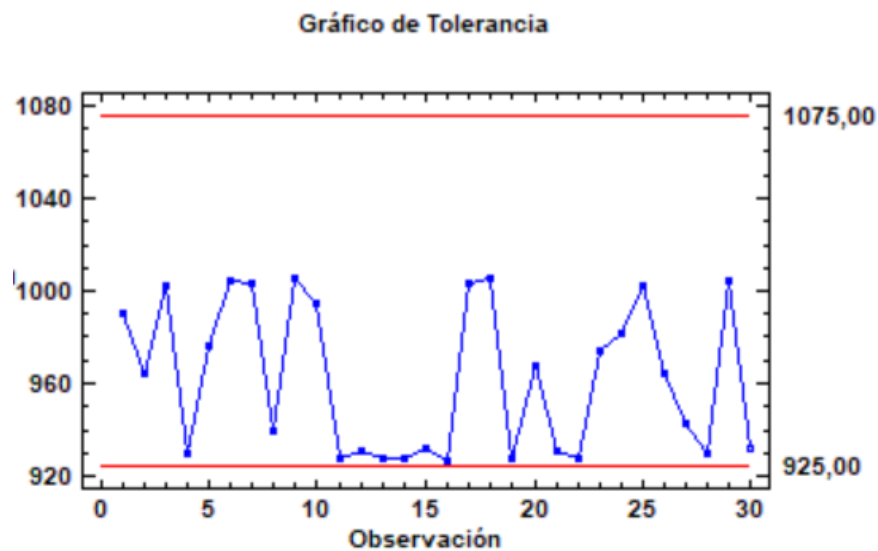


INTERPRETACIÓN:

Este gráfico 4 representa la capacidad del proceso en función del peso promedio, considerando los límites inferiores (LIE: 925.00) y superior (LSE: 1075.00) de especificación. Se observa que la mayor parte de los datos se concentran dentro de estos límites, pero un 12,23% de la distribución ajustada se encuentra fuera de ellos, lo que indica un margen de mejora en la precisión del proceso. También se ha calculado el índice de capacidad donde C_p compara la distancia entre los límites de especificación con el área de la distribución ajustada. C_p , el cual en este caso es igual a 0,775, mide la capacidad a corto plazo donde se tiene 9 puntos fuera de los límites de control, lo cual puede ser una señal de que el proceso no

se encuentra en estado de control estadístico siendo no adecuado para el trabajo y es necesario un análisis del proceso.

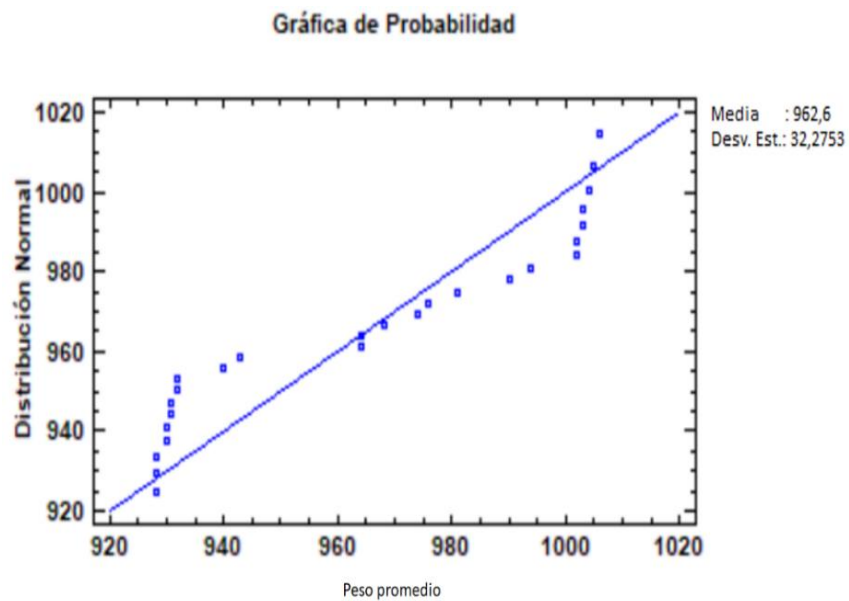
Gráfico 5. Tolerancia y observación del peso promedio



INTERPRETACIÓN:

El gráfico 5 representa las 30 observaciones del peso promedio en relación con los límites de especificación. Se identifican fluctuaciones significativas en las mediciones, reflejando una variabilidad considerable. Si bien la mayoría de los valores se mantienen dentro de los límites, algunas observaciones se acercan al LIE, lo que podría influir en el cumplimiento de los estándares de calidad del proceso.

Gráfico 6. Probabilidad y Distribución normal



INTERPRETACIÓN:

Los puntos se alinean de manera razonable con la línea de ajuste, validando la normalidad de la variable peso promedio. Sin embargo, se observan ligeras desviaciones en los extremos que podrían reflejar puntos atípicos o variabilidad en el proceso, lo que podría influir en el cumplimiento de los estándares de calidad.

Tabla 8. Peso promedio en envasado con granulaci3n de soluci3n acuosa

Muestreo de pesos de polvo envasado (mg/sobre)				
Nº	E2A	E2B	E2C	E2D
1	969	1002	1012	998
2	920	987	1018	1020
3	900	964	1003	1015
4	972	940	997	1014
5	985	997	998	1004
6	981	1003	1015	996
7	977	930	1018	994
8	946	1005	1012	1041
9	934	1004	1000	1015
10	903	987	1008	1027
11	910	945	1002	994
12	922	963	998	980
13	915	926	1000	1038
14	956	927	997	1028
15	902	936	998	996
16	970	997	1018	998
17	956	1003	1006	1022
18	903	978	1018	1026
19	946	1002	998	1038
20	920	925	998	1040
21	905	928	1010	994
22	910	928	1012	997
23	906	956	1005	985
24	900	987	1006	1030
25	984	998	1006	1027
26	902	1003	1008	1016
27	978	1000	1005	993
28	973	976	1002	987
29	912	954	1000	985
30	902	934	1014	1030
PROMEDIO	935,30	970	1006,07	1010,93
DES. EST. (%)	31,7590	30,6535	7,1580	18,8715

Continua...

COEFICIENTE DE VARIACION Cp	3,3956	3,1618	0,115	1,8667
	0,787	0,816	3,493	1,325
	clase 3	clase 3	clase mundial	Clase 2
CONCLUSION	“No adecuado para el trabajo. Es necesario un análisis del proceso”	“No adecuado para el trabajo. Es necesario un análisis del proceso”	Adecuado	“Parcialmente adecuado, requiere de un control estricto”

DISCUSIÓN:

De acuerdo a los resultados, el promedio o la media, así como su respectiva desviación estándar evidencian que: “El ensayo E2C presenta mayor uniformidad y menor desviación estándar, del cual se desprende menor variabilidad entre los pesos.”

Análisis estadístico de variables analíticas cuantitativas

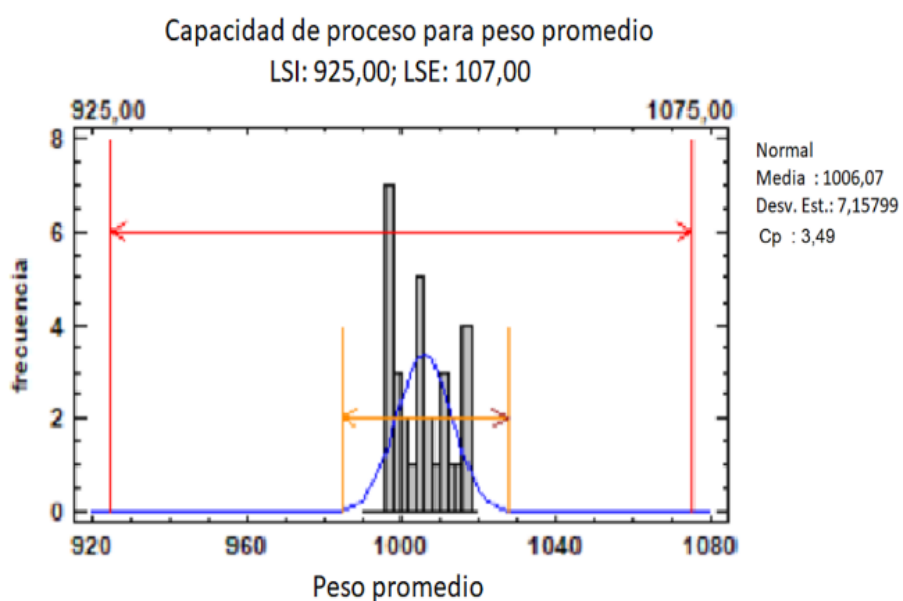
Variable analítica cuantitativa : Peso promedio

Especificación : 1000,00 mg/sobre (925,00 – 1075,00)

Tabla 9. Tabla de resumen estadístico del ensayo 2C

ENSAYO	E2C
Tamaño de muestra	30
Promedio	1006,07
Desviación estándar	7,15799
Coefficiente de variación	0,711482%
Máximo	1018,0
Mínimo	997,00

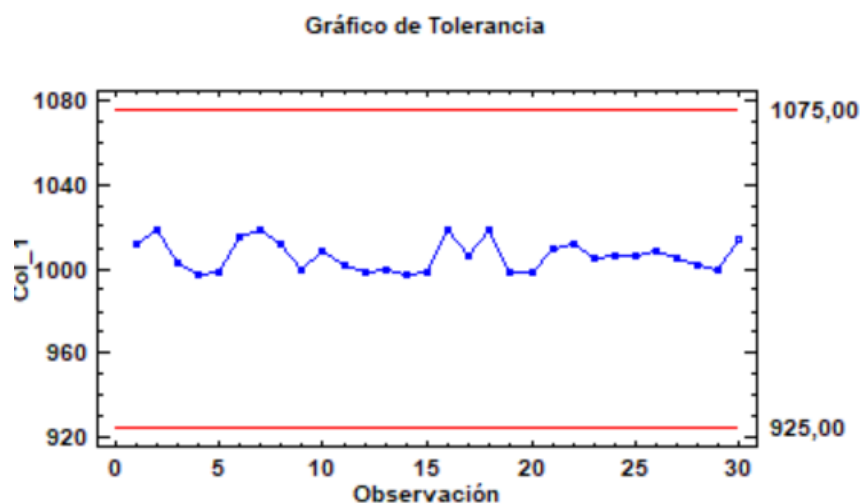
Gráfico 7. Capacidad de proceso para peso promedio



INTERPRETACIÓN:

El Gráfico 7 muestra un histograma del peso promedio, ajustado a una distribución normal. Incluye los límites de especificación (LSI y LSE) y el índice Cp donde su valor es 3,49, lo que indica buena y refleja que el proceso está centrado y cumple con los límites especificados.

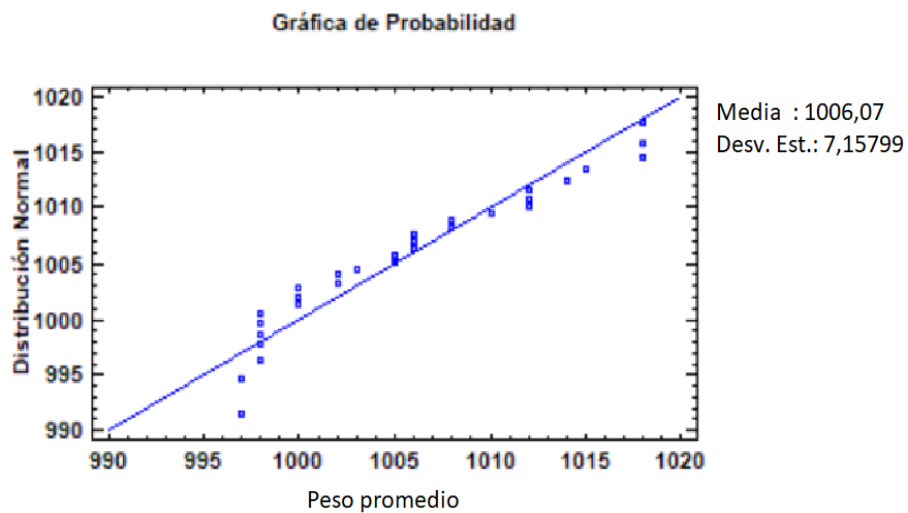
Gráfico 8. Tolerancia y observación del peso promedio



INTERPRETACIÓN:

Se muestra que los datos individuales y su variación en relación con los límites de especificación (LSE y LSI). Todos los datos están dentro de los límites, indicando estabilidad en el proceso y que se encuentra bajo control estadístico.

Gráfico 9. Probabilidad y distribución normal



INTERPRETACIÓN:

El gráfico 9 muestra la probabilidad normal del peso promedio. Los puntos se ajustan de forma cercana a la línea recta, lo cual indica una normalidad de los datos, según la distribución de los mismos, que tienen; además, un valor de la media de 1006.07 y la desviación estándar de 7.16. Adicionalmente, no se han hallado valores atípicos, por lo que este es el comportamiento esperado para un proceso que cumple con el control estadístico.

4.1.3. Ensayo de pH

Método : Potenciómetro pH

Especificación : 2.0 – 4.0

Tabla 10. Resultados comparativos de los ensayos con los tipos de aglutinantes en base al pH

Tipo muestra	pH			
	Ensayo 1A	Ensayo 1B	Ensayo 1C	
Alcohólica	2,6	2,7	2,7	
	Ensayo 2A	Ensayo 2B	Ensayo 2C	Ensayo 2D
Acuosa	2,7	2,8	2,8	2,8

DISCUSION:

Los datos se encuentran dentro de los límites de especificación establecidos (LIE = 2.0 y LSE = 4.0), lo que señala la estabilidad del proceso y su capacidad de mantener las mediciones en el rango deseado. La media del pH registrado es de 2,73, y su respectiva desviación estándar es de 0,057. Esto sugiere que las mediciones están concentradas cerca del valor promedio, reflejando un control adecuado del proceso.

4.1.4. Uniformidad de unidades de dosificación

Método : Variación de peso

Dosis y proporción del fármaco: VP = ≥ 25mg

Especificación : AV ≤ L1%; L1 = 15,0%

Tabla 11. Uniformidad de dosis

Tipo muestra	Uniformidad de dosis			
	Ensayo 1A	Ensayo 1B	Ensayo 1C	
Alcohólica	10,6	9,1	8,79	
	Ensayo 2A	Ensayo 2B	Ensayo 2C	Ensayo 2D
Acuosa	9,8	6,7	3,16	5,1

Fórmula de contenido individual expresada en porcentaje

$$X_i = W_i * A / \overline{W}$$

Donde:

- **“Xi** = contenido individual de las unidades analizadas expresadas en porcentaje de la cantidad declarada.
- **Wi** = Pesos individuales de las unidades analizadas
- \overline{W} = Promedio de los pesos individuales
- **A** = Contenido de fármaco. (porcentaje declarado)”

Fórmula de desviación estándar muestral

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

Donde:

- “**Xi** = contenido individual de las unidades analizadas expresadas en porcentaje de la cantidad declarada.
- **S** = Desviación estándar de la muestra
- \bar{X} = Promedio de los contenidos individuales en porcentaje.
- **n** = número de muestras utilizadas (10 a 30 unid.)”

Tabla 12. Uniformidad de peso con solución alcohólica del ensayo

E1C

Nº	E1C	Xi	(Xi-X promedio)^2
1	964	96,093	0,73489
2	928	92,504	19,76500
3	992	98,884	3,73965
4	930	92,704	18,03210
5	974	97,090	0,01948
6	1000	99,681	7,45982
7	1002	99,881	8,58859
8	940	93,700	10,55996
9	1002	99,881	8,58859
10	994	99,083	4,55045
PROMEDIO	972,60	96,95	Suma: 82,03852

Fórmula para el cálculo del valor de aceptación (AV):

$$AV = /M - \overline{X} / + (K \times S)$$

Donde:

- **M:** Valor de referencia
- **\overline{X} :** Promedio de los contenidos individuales
- **S:** Desviación estándar de la muestra
- **K:** 2,4 (si n=10) o 2 (si n=30) constante de aceptabilidad”

Utilizar como Valor M según el siguiente caso:

M (Caso 1) aplicar $T \leq 101.5\%$

- Si $98,5\% \leq \overline{x} \leq 101,5\%$ Entonces $M = \overline{x}$
- Si $\overline{x} \leq 98,5\%$ Entonces $M = 98,5\%$
- Si $\overline{x} > 101,5\%$ Entonces $M = 101,5\%$ ”

Tabla 13. Uniformidad de dosificación del ensayo E1C

PESO PROMEDIO	VALORACION		UNIFORMIDAD DE DOSIFICACION
1000.00 (925.00 - 1075,00)	200.00 (180.00 a 220.00) mg/sobre	90.00-110.00%	AV ≤ L 1 % L 1 % = 15%
972,6	193,9	96,95	8,79

Criterios de aceptación:

Caso: 1

M	98,5
AV	8,79
CONFORME	Si

Tabla 14. Uniformidad de peso con solución acuosa del ensayo

E2C

Nº	E1C	Xi	(Xi-X promedio)^2
1	1015	104,196	1,03286
2	998	102,451	0,53124
3	1000	102,656	0,27410
4	1010	103,683	0,25303
5	1006	103,272	0,00854
6	1008	103,478	0,08863
7	1002	102,862	0,10127
8	1012	103,888	0,50173
9	1002	102,862	0,10127
10	998	102,451	0,53124
PROMEDIO	1005,10	103,18	3,42391

Tabla 15. Uniformidad de dosificación del ensayo E2C

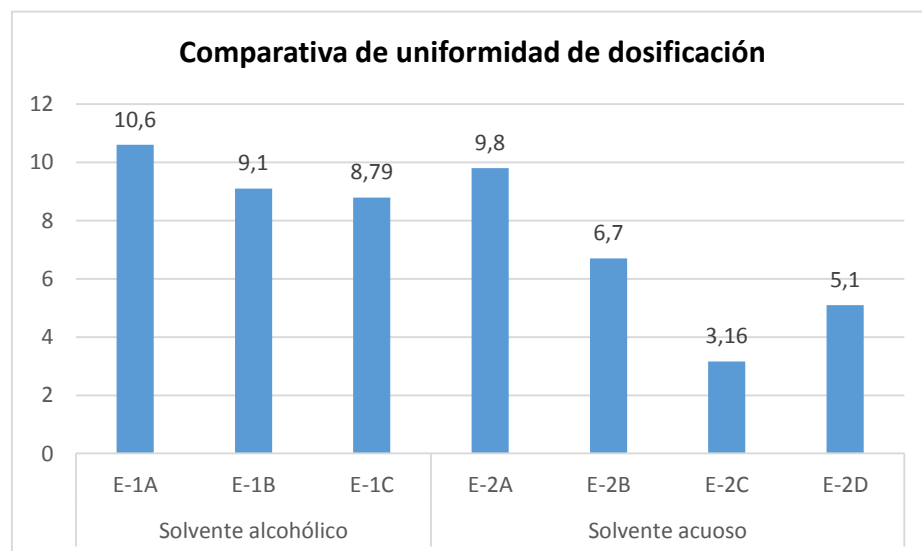
PESO PROMEDIO	VALORACION	UNIFORMIDAD DE DOSIFICACION
1000.00 (925.00 - 1075,00)	200.00 (180.00 a 220.00) mg/sobre	90.00-110.00% AV ≤ L 1 % L 1 % = 15%
1005,10	206,36	103,18

Criterios de aceptación:

Caso: 1

M	101,5
AV	3,16
CONFORME	Si

Gráfico 10. Uniformidad de dosificación de los ensayos presentados



DISCUSIÓN:

Variable analítica cuantitativa : Uniformidad de Unidades de Dosificación Acetilcisteína

Tipo de solvente : Alcohol

Si se adhiere con el criterio de aceptación.

El gráfico 18 muestra los valores de uniformidad de dosis que se alcanzaron, que fueron del 10,6%, 9,1% y 8,79% para las pruebas 1A, 1B y 1C, respectivamente. Estos resultados se produjeron de acuerdo con los valores mencionados. Teniendo en cuenta que el valor de aceptación (AV) es inferior o igual al L1%, que equivale al 15%, estos resultados se ajustan a las normas de aceptación establecidas. Además, el cálculo exhaustivo de la media y la desviación típica de la prueba 1C demuestra que las lecturas individuales siguen estando dentro del intervalo permitido (entre el 90,00% y el 110,00% de la cantidad declarada). Cuando se utiliza alcohol como disolvente durante el proceso de granulación, este comportamiento demuestra que el componente activo se distribuye por las unidades de dosificación de forma aceptable.

DISCUSIÓN:

Variable analítica cuantitativa : Uniformidad de Unidades de Dosificación Acetilcisteína

Tipo de solvente : Agua

Estos valores de uniformidad de dosificación fueron 9,8%, 6,7%, 3,16% y 5,1% para los ensayos 2A, 2B, 2C y 2D, respectivamente. Estos también cumplen con el criterio de aceptación de $AV \leq 15\%$. En particular, el ensayo 2C mostró una desviación estándar baja 3,16%, lo que sugiere una alta homogeneidad en la distribución del principio activo, superando ligeramente los resultados observados con el solvente alcohólico. Esto podría atribuirse a una mejor interacción del solvente acuoso con los excipientes y al proceso de granulación, que favoreció una mayor uniformidad.

La comparación entre ambos solventes revela que, aunque ambos cumplen con los estándares de calidad, el solvente acuoso mostró, en promedio, mejores resultados en términos de uniformidad de dosificación, con menores valores de AV. Este hallazgo sugiere que el uso de solvente acuoso podría ser

más conveniente para este medicamento, ya que asegura una distribución más uniforme del principio activo y un proceso más sostenible y seguro, considerando la reducción de riesgos asociados al manejo de solventes orgánicos como el alcohol.

Tabla 16. Eficiencia de producción en el proceso de envasado.

	VELOCIDAD DE EQUIPO	CANTIDAD DE SACHET/HORA	GRANULACIÓN ALCOHÓLICA	GRANULACIÓN ACUOSA
VELOCIDAD DE TRABAJO ACTUAL	70 RPM	16,800	No presenta variación de peso	No presenta variación de peso
VELOCIDAD DE TRABAJO PROPUESTA	80RPM	19,200	Presenta variación de peso	No presenta variación de peso

DISCUSIÓN:

La implementación de la nueva pre-formulación de fabricación de Fluimexina 200mg gpso., con solvente acuoso refleja una mejor uniformidad, mayor fluidez y una dosificación más precisa por lo que estos resultados evidencian una optimización en la velocidad y eficiencia del proceso de envasado, cumpliendo así con los requerimientos íntegros de calidad.

4.2. ANÁLISIS DE DATOS

4.2.1. Pruebas estadísticas en la pre-formulación de los ensayos a base de granulación alcohólica.

a. **Tabla 17.** Pruebas de normalidad

GRUPO 1		Shapiro-Wilk		
		Estadístico	gl	Sig.
PESO_MOLECULAR	E1A	0,949	30	0,159
	E1B	0,981	30	0,845
	E1C	0,817	30	0,000

INTERPRETACIÓN:

Mediante la prueba de normalidad de Shapiro-Wilk se concluye que los valores de significancia (Valor-p) superan el 0,05 por lo tanto cumple con el criterio de normalidad por lo que se usara una prueba estadística paramétrica.

b. Tabla 18. Análisis de varianza univariante (ANOVA)

Variable dependiente: PESO

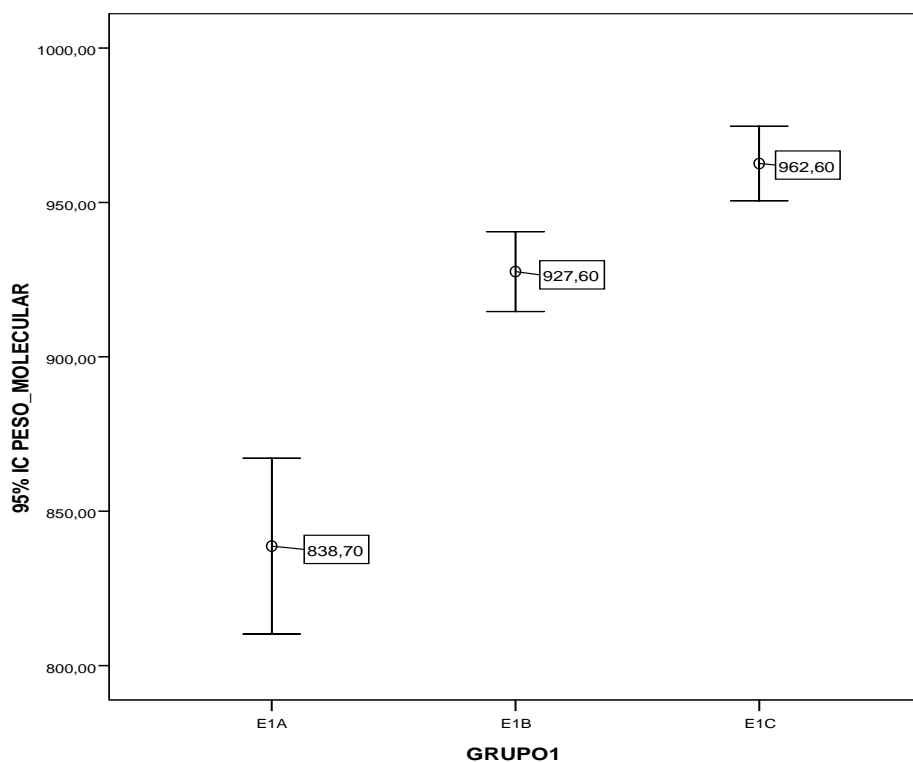
(I) GRUPO 1	(J) GRUPO1	Diferencia entre medias (I-J)	Error típ.	Significaci ón	Intervalo de confianza al 95%.		
		Límite inferior	Límite superior	Límite inferior	Límite superior	Límite inferior	
DHS de Tukey	E1A	E1B	-88,9000(*)	13,36934	0,000	-	-
		E1C	-123,9000(*)	13,36934	0,000	-	-
	E1B	E1A	88,9000(*)	13,36934	0,000	120,7789	57,0211
		E1C	-35,0000(*)	13,36934	0,028	155,7789	92,0211
	E1C	E1A	123,9000(*)	13,36934	0,000	57,0211	120,7789
		E1B	35,0000(*)	13,36934	0,028	-66,8789	-3,1211

INTERPRETACIÓN:

Realizando el análisis de varianza se puede evidenciar las diferencias estadísticas significativas con un valor p mayor a 0,05 en los diferentes grupos (por ejemplo: Existe similitud entre el grupo E2C Y 2ED porque son mayores a 0,05)

Por ejemplo: el grupo E2C con diferencia de medias -4.8667 y con un valor p menor a 0,05

c. **Gráfico 11.** Grafica de barra y error en ensayos a base de granulación alcohólica.



INTERPRETACIÓN:

Realizado el gráfico de errores se evalúan los valores promedio entre los grupos E1C, E1B y E1C, se puede evidenciar que con un intervalo de confianza al 95% el grupo E1C presenta una media de 962,600 y difiere del grupo E1A Y E1B con una media de 838,700 y 927,600.

4.2.2. Pruebas estadísticas en la pre-formulación de los ensayos a base de granulación acuosa.

a) **Tabla 19.** Pruebas de normalidad

GRUPO1		Shapiro-Wilk		
		Estadístico	gl	Sig.
PESO_MOLECULAR	E2A	0,849	30	0,001
	E2B	0,852	30	0,001
	E2C	0,908	30	0,013
	E2D	0,926	30	0,040

INTERPRETACIÓN:

La prueba de normalidad de Shapiro-Wilk obtiene que los valores de significancia no superan el 0,05 por lo tanto no cumple con el criterio de normalidad por lo que se usara una prueba estadística no paramétrica.

b) **Tabla 20.** Prueba de Kruskal-Wallis

	GRUPO 1	N	Rango promedio
PESO_MOLECULAR	E2A	30	21,77
	E2B	30	47,72
	E2C	30	85,97
	E2D	30	86,55
	Total	120	

INTERPRETACIÓN:

Se realizó la prueba estadística no paramétrica: kruskal wallis en donde se evalúan los rangos que difieren entre cada uno de los 4 grupos.

c) **Tabla 21.** Estadística de contraste

	PESO
Chi-cuadrado	74,205
gl	3
Significancia asintótica	0,000

INTERPRETACIÓN:

La prueba estadística de X^2 señala que existe diferencia estadística significativa debido a que el valor p obtenido es inferior al nivel de significancia de 0,05 (sig. asintótica)

c. **Tabla 22.** Análisis de varianza univariante (ANOVA)

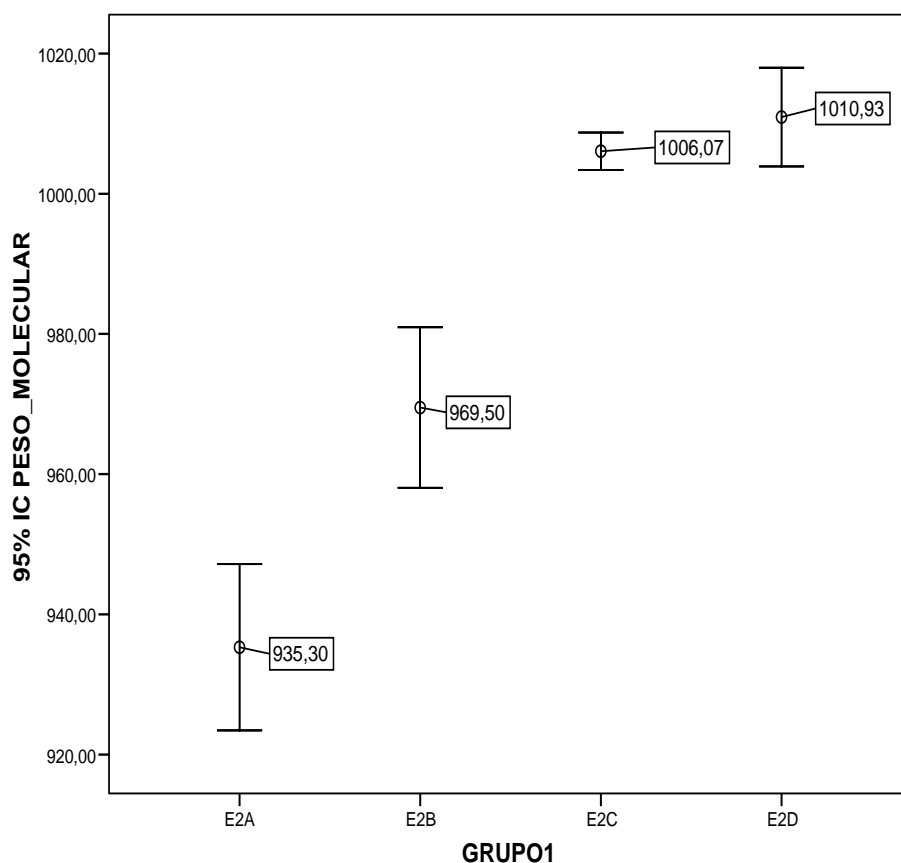
	(I) GRUPO1	(J) GRUPO1	Diferencia entre medias (I- J)	Error típ.	Significaci ón	Intervalo de confianza al 95%.	
						Límite superior	Límite inferior
DHS de Tukey	E2A	E2B	-34,2000(*)	6,26583	0,000	-50,5329	-17,8671
		E2C	-70,7667(*)	6,26583	0,000	-87,0996	-54,4337
		E2D	-75,6333(*)	6,26583	0,000	-91,9663	-59,3004
	E2B	E2A	34,2000(*)	6,26583	0,000	17,8671	50,5329
		E2C	-36,5667(*)	6,26583	0,000	-52,8996	-20,2337
		E2D	-41,4333(*)	6,26583	0,000	-57,7663	-25,1004
	E2C	E2A	70,7667(*)	6,26583	0,000	54,4337	87,0996
		E2B	36,5667(*)	6,26583	0,000	20,2337	52,8996
		E2D	-4,8667	6,26583	0,865	-21,1996	11,4663
	E2D	E2A	75,6333(*)	6,26583	0,000	59,3004	91,9663
		E2B	41,4333(*)	6,26583	0,000	25,1004	57,7663
		E2C	4,8667	6,26583	0,865	-11,4663	21,1996

INTERPRETACIÓN:

Realizando el análisis de varianza se puede evidenciar las diferencias estadísticas significativas con un valor p menor a 0,05 en los diferentes grupos.

Existe una similitud entre el grupo E2C Y 2ED debido a que presentan un valor de significancia con valor P mayor a 0,05.

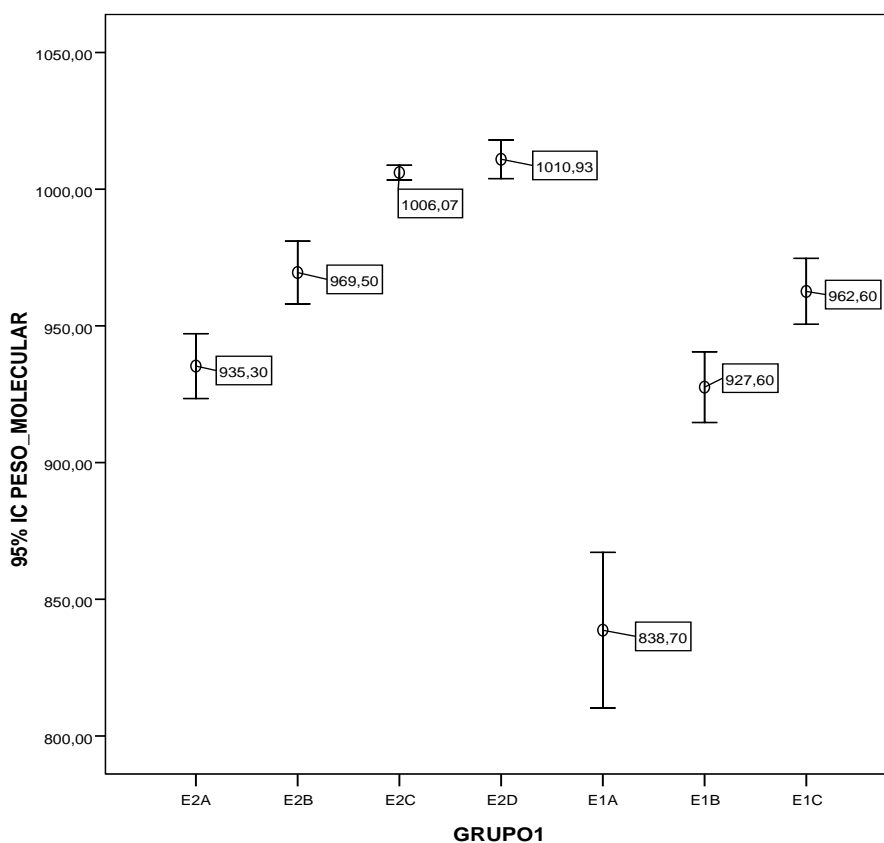
Gráfico 12. Gráfica de barra y error en ensayos a base de granulación alcohólica



INTERPRETACIÓN:

Realizado el gráfico de errores se evalúan los valores promedio entre los grupos E2A, E2B, E2C y E2D, se puede evidenciar que con un intervalo de confianza al 95% el grupo E2C presenta una media de 1006,07 y difiere del grupo E2A, E2B y E2D con una media de 935,30, 969,50 y 1010,93.

Gráfico 13: Gráfica de barra y error en ensayos a base de granulación alcohólica y acuosa.



INTERPRETACIÓN:

Realizado el gráfico de barra y error se evalúan los valores promedio entre los grupos E1A, E1B, E1C, E2A, E2B, E2C y E2D, se puede evidenciar que con un intervalo de confianza al 95% el grupo E2C presenta una media de 1006,07 con valores centrados y menor amplitud de variación a comparación con los demás grupos.

4.3. RESULTADO DE LA PRUEBA DE HIPÓTESIS

Ha sido posible verificar y evaluar las hipótesis que se han planteado en relación con la optimización de los procesos de producción; particularmente de envasado, de Fluimexina 200 mg, grano para solución oral. Esto se debe a que el producto terminado se adhiere íntegramente a lo estipulado en las normativas referenciales de calidad de farmacopea americana. Adicionalmente, se sustenta en la conformidad de uniformidad de dosificación, peso promedio y pH, obteniendo valores de estudio que no son significativamente distintos de las especificaciones de calidad que se señalan en la farmacopea. Como resultado de lo anterior, se sustenta la premisa de que tanto la optimización de la producción en el proceso de envasado como el cumplimiento de los criterios de calidad según la farmacopea americana son aceptables.

Hipótesis específica 1

Los resultados obtenidos de los ensayos realizados con solvente acuoso evidencian una mejora significativa en las características físicas del granulado evaluados a través de parámetros físicos, como la granulometría y la fluidez donde se cumple cumplen con los estándares de calidad establecidos. Por lo tanto, se acepta la hipótesis de que el cambio a

solvente acuoso mejora las propiedades físicas del granulado y cumple con los estándares de calidad según USP-42.

Hipótesis específica 2

Los resultados de los ensayos utilizando solvente acuoso demuestran una mejora en la velocidad y eficiencia del proceso de envasado, cumpliendo con los estándares de calidad. Por lo tanto, se acepta la hipótesis de que la implementación de esta pre-formulación mejora la productividad en la etapa de envasado.

Hipótesis específica 3

La implementación de la nueva pre-formulación de fabricación de Fluimexina 200mg grano para solución oral, utilizando solvente acuoso refleja en una mejor uniformidad en el tamaño de partícula, mayor fluidez del granulado y una dosificación más precisa. Según los resultados obtenidos, se ha producido una mejora tanto en la rapidez como en la eficacia del proceso de envasado, que se ajusta a las normas de calidad predeterminadas. Por lo tanto, se acepta que es correcta la hipótesis de que la aplicación de esta preformulación dará lugar a un aumento de la productividad durante la fase de envasado.

CONCLUSIONES

PRIMERA:

Se propuso y desarrollo la pre- formulación de Fluimexina 200 mg, la investigación ha demostrado que las mejoras en su formulación y su proceso de fabricación, contribuyeron significativamente a incrementar la productividad en la etapa de envasado. La optimización de la granulometría y la fluidez del granulado favorecieron la homogeneidad en el producto final, permitiendo una dosificación más precisa y reduciendo la variabilidad en el proceso. Estos avances facilitaran una producción más eficiente, con un mejor aprovechamiento de los recursos, todo ello cumpliendo con los estándares de calidad establecidos por la farmacopea americana.

SEGUNDA:

El uso de solvente acuoso favoreció una mejor cohesión entre las partículas durante la granulación, lo que se reflejó en una distribución más uniforme del tamaño de las partículas y una mayor fluidez del producto final. En cuanto al proceso de envasado, el ensayo con solvente alcohólico (ensayo 1C), realizado a una velocidad de trabajo de 80 rpm en la saheteadora, mostró una mayor variabilidad en el peso de los sobres en comparación con el ensayo con solución acuosa (ensayo 2C). Este último presentó una menor variabilidad en el peso y un mejor control estadístico en el proceso,

lo que evidenció que la pre-formulación con solvente acuoso resulta en un proceso más robusto y seguro. Además, se observó una reducción significativa en las horas-hombre necesarias, lo que contribuyó a una optimización general del proceso de fabricación.

TERCERA:

La implementación de controles estadísticos en el proceso de fabricación permitió un monitoreo detallado de las variables críticas, como la uniformidad de peso, la fluidez y el tamaño de partícula del granulado. Se utilizó el análisis de control estadístico para verificar la estabilidad y la consistencia del proceso, lo que permitió identificar rápidamente cualquier desviación en los parámetros establecidos. Los resultados de los controles estadísticos demostraron que el proceso se mantuvo dentro de los límites de especificación establecidos por la farmacopea USP, garantizando un producto final de alta calidad. Este enfoque también contribuyó a una reducción de la variabilidad en el proceso de envasado, lo que asegura que cada lote fabricado cumpla con los estándares de calidad y sea adecuado para su uso en la industria farmacéutica.

RECOMENDACIONES

1. Se sugiere establecer un sistema de monitoreo continuo para evaluar el desempeño de las formulaciones a lo largo del tiempo. Esto incluye análisis periódicos de estabilidad fisicoquímica, control de calidad y rendimiento del proceso de envasado para identificar áreas de mejora continua.
2. Basándose en los resultados positivos obtenidos con el solvente acuoso, se recomienda explorar la posibilidad de aplicar estrategias sostenibles similares en la fabricación de otros productos de la línea. Esto no solo fortalecerá la competitividad de la empresa, sino que también contribuirá a su compromiso con la responsabilidad ambiental.
3. Aunque los resultados obtenidos son alentadores, es necesario realizar estudios de validación adicionales para evaluar la estabilidad del producto en condiciones reales de almacenamiento. Estos estudios permitirán confirmar la durabilidad de los beneficios observados y garantizar la calidad del producto durante toda su vida útil.

4. El químico farmacéutico es el principal pilar en el sector de la industria farmacéutica garantizando la calidad y seguridad en la elaboración de medicamentos. Para ser competitivos en este amplio sector farmacéutico se debe motivar a los estudiantes, egresados de la carrera de farmacia y bioquímica a conocer acerca de los procesos farmacéuticos, el campo de control de calidad, las buenas prácticas de manufactura para realizar una tarea que garantice la seguridad y el uso eficaz de los medicamentos, tener la capacidad de interactuar y aportar conocimientos en la investigación y desarrollo de nuevos medicamentos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tait K. Industria farmaceutica. Enciclopedia de salud y seguridad en el trabajo. ; 79.
2. Rocha H,, Cuadro J., Mora C. Aplicación de la calidad basada en el diseño (QbD) en la reformulacion de tabletas masticables. [Online].; 2013 [cited 2023 marzo 14. Available from: <http://www.scielo.org.co/pdf/rccqf/v42n2/v42n2a03.pdf>.
3. INSTITUTE K. ¿Puede la mejora continua revolucionar la industria farmacéutica? [Online]. [cited 2023 Agosto 08. Available from: <https://kaizen.com/es/insights-es/mejora-continua-industria-farmaceutica/>.
4. Cepeda S. Consumo y costo de la N-acetilcisteina en un establecimiento farmaceutico del distrito La Esperanza, dispensados en agosto 2020 -agosto 2021. Informe de practicas pre-profesionales para optar el titulo profesional de Quimico Farmaceutico. Trujillo: Universidad nacional de Trujillo , La Libertad; 2022.
5. Villafuerte L. Los excipientes y su funcionalidad en productos farmacéuticos sólidos. [Online].; 2011 [cited 2022 noviembre 28. Available from: https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1870-01952011000100003.
6. Lopez L. Efecto de la fluidez del polvo sobre la variabilidad de los pesos en núcleos de Ranitidina 300 mg tabletas recubiertas”.. [Online].; 2022 [cited 2023 Abril 14. Available from: <https://renati.sunedu.gob.pe/handle/sunedu/3346137>.

7. Maldonado N. Diseño y desarrollo de tabletas recubiertas de Betahistina Clorhidrato. informe de tesis. Lima-Perú: Universidad Nacional "San Luis Gonzaga"; 2022.
8. MINISTERIO DE SANIDAD PSEI. Agencia Española de medicamentos y productos sanitarios. [Online].; 2021 [cited 2023 abril 14. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/62665/FT_62665.html.
9. MINISTERIO DE SANIDAD PSEI. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. [Online].; 2021 [cited 2023 Mayo 02. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/62665/FT_62665.html.
10. ACOFARMA. ACOFARMA. [Online].; 2019 [cited 2023 Abril 17. Available from: <https://formulasmagistrales.acofarma.com/idb/descarga/3/fed113a94d562f88.pdf>.
11. Carlin B, Hausner D, Muzzio F, Schweitzer M, Trout B. Perspectiva (Farmacopeica) de la USP sobre Fabricación continuar de medicamentos. [Online]. [cited 2023 Agosto 9. Available from: <https://www.usp.org/sites/default/files/usp/document/resources/pf446nov12018-3.pdf>.
12. Giuliani I. La farmacopea como instrumento de la salud pública. [Online].; 2017 [cited 2023 Junio. Available from: <https://salud.gob.ar/dels/printpdf/136>.
13. avantor. [Online].; 2023 [cited 2023 Abril 16. Available from: https://es.vwr.com/cms/usp_standards.
14. DIRECCION GENERAL DE MEDICAMENTOS IYD. CATÁLOGO ESTÁNDAR DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS (Diccionario de Formas Farmacéuticas Detalladas). [Online].; 2016 [cited 2022 NOVIEMBRE MIERCOLES. Available from:

http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Catalogacion/DIGEMID/Productos_Farmaceuticos/Diccionarios/D_Forma_farmaceutica_detallada.pdf.

15. Farmacapsulas. Farmacapsulas. [Online].; 2024 [cited 2024 enero 31. Available from: <https://farmacapsulas.com/capsulas/evaluando-calidad-de-capsulas/>.
16. E. AULTON M, G. TAYLOR K. AULTON'S PHARMACEUTICS. In AULTON E, editor. THE DESIGN AND MANUFACTURE OF MEDICINES. Reino Unido: ELSEVIER; 2018. p. 933.
17. UDLAP Cd. CAPITULO 5: PROCESO DE SECADO. [Online]. [cited 2023 Agosto 27. Available from: http://catarina.udlap.mx/u_dl_a/tales/documentos/lim/cabrera_v_a/capitulo5.pdf.
18. Bermúdez D., Guevara L, Benavidez R. SIMULAR UN PROCESO FRUVER. [Online].; 2018 [cited 2023 AGOSTO 27. Available from: <https://es.scribd.com/document/409104243/PASO-3-GRUPO-8-SECADOR-DE-BANDEJAS-docx>.
19. Villanueva M. Laboratorio de Tecnologia Farmaceutica. [Online].; 2012 [cited 2023 Junio 23. Available from: <https://es.slideshare.net/slideshow/mezclado/23199143>.
20. Moreno X. Caracterizacion del proceso de mezclado utilizando una mezcladora en V. [Online]. [cited 2023 Junio 23. Available from: <https://riull.ull.es/xmlui/bitstream/handle/915/6817/CARACTERIZACION%20DEL%20PROCESO%20DE%20MEZCLADO%20UTILIZANDO%20UNA%20MEZCLADORA%20EN%20V%20MEZCLAS%20DE%20PARACETAMOL%20Y%20LACTOSA.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.

21. Veeprho. Estándares de referencia, tipos, usos, preparación y calificación. [Online].; 2023 [cited 2023 Junio 23. Available from: <https://veeprho.com/estandares-de-referencia-tipos-usos-preparacion-y-calificacion/>.
22. Técnico SC. INSTRUMENTACION ESPECIFICA DE MATERIALES. [Online]. [cited 2023 JUNIO 25. Available from: www.iesmat.com.
23. Salazar R. TECNOLOGIA FARMACEUTICA INDUSTRIAL. In Macian RS, editor. Fabricacion y control de medicamentos solidos de administracion por vía oral. Barcelona: Romargraf; 2003.
24. NACION MDSDL. FARMACOPEA ARGENTINA. 8th ed. CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES: MINISTERIO DE SALUD DE LA NACION; 2003.
25. INSTRUMENTS H. CONTENIDO DE HUMEDAD EN MEDICAMENTOS. [Online].; 2020 [cited 2023 octubre sabado. Available from: <https://hannainst.com.pe/blog/laboratorio-boletines/contenido-de-humedad-en-medicamentos/#:~:text=El%20exceso%20de%20humedad%20puede,%2C%20bacterias%2C%20moho%20y%20%C3%A1caros>.
26. America CdlFdIEUd. FARMACOPEA DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA Estados Unidos de America; 2019.
27. FARMACOPEOS FFDLEU. DENSIDAD APARENTE Y. [Online].; 2016 [cited 2023 junio 29. Available from: <https://dokumen.tips/documents/mga-1031-densidad-aparente-y-densidad-compactada-de-polvos.html?page=1>.
28. AMERICA FDLEUDA. USP 42. La farmacopea de los Estados Unidos de America, Cuadrigesima Segunda Revision, y el Formulario Nacional, trigesimo

Séptima Edición ed. ESTADOS UNIDOS DE AMERICA: United States Pharmacopeial; 2019.

29. Silvia B., Lara F., Dávila P. SCIELO. [Online].; 2020 [cited 2023 Julio 09. Available from: https://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S1130-63432018000600003&script=sci_arttext&tlng=es.
30. Integración ALd. Guía de especificaciones de producto farmacéutico Terminado. [Online]. [cited 2023 Julio 10. Available from: [https://www2.aladi.org/nsfaladi/normastecnicas.nsf/09267198f1324b64032574960062343c/364e9f954d55e0d003257bf1005b823f/\\$FILE/Gu%C3%ADa%20de%20Esp.pdf](https://www2.aladi.org/nsfaladi/normastecnicas.nsf/09267198f1324b64032574960062343c/364e9f954d55e0d003257bf1005b823f/$FILE/Gu%C3%ADa%20de%20Esp.pdf).
31. SALUD OMDL. BUENAS PRACTICAS DE LA OMS PARA LABORATORIOS DE CONTROL DE LA CALIDAD DE PRODUCTOS FARMACEUTICOS. [Online].; 2010 [cited 2023 AGOSTO 8. Available from: <https://extranet.who.int/pqweb/key-resources/documents/buenas-pr%C3%A1cticas-de-la-oms-para-laboratorios-de-control-de-calidad-de>.
32. PRODUCCION MDL. Estudio de investigacion del sector farmaceutico. Industria Farmaceutica. 2015 Diciembre; primera edicion(N° 2017 - 03183).
33. DESISA G. SISTEMATIZANDO PROCESOS NORMATIVOS DE CALIDAD. [Online].; 2024 [cited 2024 abril 24. Available from: <https://grupodesisa.mx/blog/control-estadistico-de-proceso-cep-nueva-herramienta-de-monitoreo-de-proceso-en-rapsys-v2/>.
34. jaro I. observatorio economico social UNR. [Online].; 2015 [cited 2022. Available from: <https://observatorio.unr.edu.ar/industria-farmaceutica/>.
35. infaimon. [Online].; 2017. Available from: <https://blog.infaimon.com/control-calidad-procesos-optimizacion-industria->

42. Balazar N. Evaluacion del cambio de formulacion y mejora de procedimiento de fabricacion de tabletas de hioscina n butil bromuro de 10 MG. [Online].; 2022 [cited 2022 FEBRERO 10. Available from: https://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12672/2325/Alva_bn.pdf?sequence=1&isAllowed=y.
43. Flores K. "Elaboración de un guión y un video de un estudio de la operación unitaria de secado en polvos. [Online].; 2013 [cited 2022. Available from: https://www.zaragoza.unam.mx/wp-content/Portal2015/Licenciaturas/qfb/tesis/tesis_martinez_jaimes.pdf.
44. Razuc M., Natalini P. TECNOLOGÍA FARMACEUTICA DISEÑO Y PREPARACION DE FORMULACIONES. [Online].; 2019 [cited 2022 JUNIO 06. Available from: https://ediuns.com.ar/wp-content/uploads/2020/08/TECNOLOGIA-FARMACEUTICA_web.pdf.
45. DIGEMID MDS. CATÁLOGO ESTÁNDAR DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS. [Online]. [cited 2022 JUNIO DOMINGO. Available from: http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Catalogacion/DIGEMID/Productos_Farmaceuticos/Diccionarios/D_Forma_farmaceutica_detallada.pdf.
46. PUBLICA IDS. GUÍA PARA LA DENOMINACION DE LOS PRODUCTOS FARMACEUTICOS EN CHILE. [Online]. [cited 2022 JUNIO 22. Available from: https://www.ispch.cl/sites/default/files/GUIA_TECNICA_PARA_LA_DENOMINACION_DE_PF.pdf.
47. TRATADO DE INDUSTRIA. [Online]. Available from: <https://books.google.com.pe/books?id=pmjl6putQMYC&pg=PA111&dq=VENTAJAS+Y+DESVENTAJAS+DE+LOS+GRANULADOS+FARMACEUTICO&hl=es->

419&sa=X&ved=2ahUKEwiw_4DoisD4AhXQRzABHfPxCdsQ6wF6BAgJEAE#v=onepage&q&f=false.

48. DIRECCION REGIONAL DE MEDICAMENTOS IYD. CATÁLOGO ESTÁNDAR DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS. [Online].; 2016 [cited 2022 JULIO 10. Available from: http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Catalogacion/DIGEMID/Productos_Farmaceuticos/Diccionarios/D_Forma_farmaceutica_detallada.pdf.
49. Varela Y. FORMAS FARMACEUTICAS. [Online].; 2017 [cited 2022 JULIO 10. Available from: https://repository.ucc.edu.co/bitstream/20.500.12494/20508/1/2017_NC_Formas%20farmac%C3%A9uticas_Pab%C3%B3n.pdf.
50. REAL FARMACOPEA ESPAÑOLA. [Online].; 2008 [cited 2022 JULIO 27. Available from: [http://www.ugr.es/~adolfin/a/asignaturas/TF2/GRANULADOS%20\(RFE\).pdf](http://www.ugr.es/~adolfin/a/asignaturas/TF2/GRANULADOS%20(RFE).pdf).
51. SALUD MD. CATÁLOGO ESTÁNDAR DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS. [Online]. [cited 2022 agosto miercoles. Available from: http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Catalogacion/DIGEMID/Productos_Farmaceuticos/Diccionarios/D_Forma_farmaceutica_detallada.pdf.
52. Vila J. Tecnologia farmaceutica: formas farmaceuticas. volumen II ed. JATO JLV, editor. ESPAÑA: SINTESIS S.A.; 2001.
53. Volonte M. Análisis farmacéutico argentina: editorial de la universidad de la plata; 2013.

54. RAMÍREZ CED. Control de Calidad en la Industria Farmacéutica. [Online].; 2015 [cited 2022 setiembre lunes. Available from: <http://repositorio.puce.edu.ec/bitstream/handle/22000/8731/Control%20de%20Calidad%20en%20la%20Industria%20Farmac%C3%A9utica.pdf>.
55. indusoft. SISTEMA DE CONTROL DE CALIDAD EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA. [Online]. [cited 2022 setiembre lunes. Available from: <http://www.indusoft.pe/blog/control-de-calidad-en-la-industria-farmaceutica/>.
56. DIGEMID. MANUAL DE BUENAS PRACTICAS DE MANUFACTURA PERU; 1999.
57. Franklin M. “Estudio de la influencia del tiempo de secado del granulado en los parámetros, físicos, químicos y estabilidad de comprimidos de ibuprofeno elaborados por granulación húmeda”. tesis. Ecuador: Universidad Central del Ecuador carrera de química farmacéutica, QUITO; 2015.
58. Administración Nacional de Medicamentos AyTM. FARMACOPEA ARGENTINA. [Online].; 2003 [cited 2022 SETIEMBRE 22. Available from: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/farmacopea_argentina_2013_ed.7.pdf.
59. Digemid M. Norma tecnica de salud que regula los estudios de estabilidad de las especialidades Farmacéuticas. [Online].; 2022 [cited 2022 SETIEMBRE 22. Available from: https://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Normatividad/2022/ANEXO_RM_111-2022-MINSA.pdf.
60. Castro J. Investigación del efecto de los principales parámetros del proceso de granulación vía húmeda usando la tecnología de alto corte en una formulación de Metronidazol tableta 500MG. [Online].; 2019 [cited 2022 OCTUBRE 16.

Available from:
https://repository.icesi.edu.co/biblioteca_digital/bitstream/10906/84710/1/TG02479.pdf.

61. Juárez J, Pérez F. estudio "IMPACTO DEL USO DE TECNOLOGÍA AUTOMATIZADA EN LA PRODUCTIVIDAD DE CIPROFLOXACINO 500 MG TABLETAS RECUBIERTAS". [Online].; 2016 [cited 2022 Octubre 16. Available from:
<https://revistasinvestigacion.unmsm.edu.pe/index.php/farma/article/view/13627/12031>.
62. Prudencio C. Evaluación del Cambio de Tecnología y Mejora del procedimiento de fabricación de tabletas recubiertas de Paracetamol 500mg + Diclofenaco Sodico 50mg. [Online].; 2014 [cited 2022 octubre 16. Available from:
<https://core.ac.uk/download/pdf/323344496.pdf>.
63. Guilherme F. " Desenvolvimento e otimização da fase de granulação usando a Tecnologia de Leito Fluido ". [Online].; 2015 [cited 2022 octubre domingo. Available from:
https://repositorio.ul.pt/bitstream/10451/20771/1/Tese_Mestrado_Filipa_Guilherme.pdf.
64. Hernández C, Puerta M, Mieres-Pitre A, Niño Z. EVALUACIÓN DE LA CALIDAD Y FACTIBILIDAD FINANCIERA DEL PROCESO DE GRANULADO HÚMEDO DE UNA FORMULACIÓN ANTISÉPTICA URINARIA UTILIZANDO UN EQUIPO DE LECHO FLUIDO. [Online].; 2014 [cited 2022 octubre 23. Available from:
<http://servicio.bc.uc.edu.ve/ingenieria/revista/IngenieriaSociedad/a10n1/art02.pdf>.
65. Medina D, Ardiles E. Innovación del proceso de fabricación para la optimización de la productividad de acetaminofén 500mg tabletas. [Online].; 2021 [cited 2022

- octubre 23. Available from:
http://repositorio.unid.edu.pe/xmlui/bitstream/handle/unid/173/T117_%2009622356_T%20%20T117_%2045581475_T.pdf?sequence=1&isAllowed=y.
66. González K, Pabón Y. Formas Farmaceutica. [Online].; 2017 [cited 2022 NOVIEMBRE MIERCOLES. Available from:
https://repository.ucc.edu.co/bitstream/20.500.12494/20508/1/2017_NC_Formas%20farmac%C3%A9uticas_Pab%C3%B3n.pdf.
67. Centro colaborador de La Administración Nacional de Medicamentos ayTM. VADEMECUM. [Online].; 2012 [cited 2022 Noviembre viernes. Available from:
<https://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/a010.htm>.
68. Centro colaborador de La Administración Nacional de Medicamentos ayTM. VADEMECUM. [Online].; 2012 [cited 2022 NOVIEMBRE Viernes. Available from: <https://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/a010.htm>.
69. (AEMPS) AEdMyPS. FICHA TÉCNICA. [Online].; 2019 [cited 2022 noviembre viernes. Available from: https://anefp.org/sites/default/files/medicamentos-a-z/Zambon/6602867_FT.pdf.
70. (AEMPS) AEdMyPS. FICHA TÉCNICA. [Online].; 2019 [cited 2022 noviembre viernes. Available from: https://anefp.org/sites/default/files/medicamentos-a-z/Zambon/6602867_FT.pdf.
71. S.R.L. LP. PROYECTO DE INSERTO: Información para el usuario. informativo. Arequipa: LABORATORIOS PORTUGAL S.R.L., Arequipa; 2022.
72. Campos M. La industria de los medicamentos, el negocio que lucra con la enfermedad. Rev. enferm. vanguard. 2014 mayo; 2(16).

73. Ramírez C. Control de Calidad en la Industria Farmacéutica. MONOGRAFIA. ECUADOR: PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR, QUITO; 2015.
74. Diaz E., Barrera M. Estudio del efecto de las propiedades reológicas de dispersiones de colágeno sobre las propiedades farmacotécnicas de gránulos obtenidos mediante granulación húmeda empleando colágeno como Aglutinante. [Online].; 2022 [cited 2023 abril 14. Available from: https://repositorio.unbosque.edu.co/bitstream/handle/20.500.12495/9539/_BARRERA%20POVEDA-DIAZ%20RUANO%20-%20ESTUDIO%20DEL%20EFECTO%20DE%20LAS%20PROPIEDADES%20REOL%20GICAS%20DE%20DISPERSIONES%20DE%20COL%20GENO%20SOBRE%20LAS%20PROPIEDADES%20FARMACOT%20
75. Chuman M. Evaluacion del cambio de formulacion y proceso de fabricacion de las tabletas de paracetamol 325mg + tramadol 37,5mg tabeltas recubiertas. [Online].; 2014 [cited 2023 abril 14. Available from: <http://dspace.unitru.edu.pe/bitstream/handle/UNITRU/1261/Chum%20a1n%20Sandoval%20Mayra%20Jadhitt.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
76. Gibson M. Pharmaceutical pre formulation and formulation. 1st ed. GIBSON M, PHARM B, editors. United state of america: Taylor & Francis Group; 2004.
77. Kumar M., Verma G. Pharmaceutical preformulation studies in formulation and development of new dosage form: A review. International Journal of Pharma Research & Review. 2018 Febrero; 1.
78. América LCdIFdIEUd. UNITED STATES PHARMACOPOEIA 45-NATIONAL FORMULARY 40. In.; 2019.

79. Olaya E., García C., Torres P. CARACTERIZACIÓN DEL PROCESO PRODUCTIVO, LOGÍSTICO Y REGULATORIO DE LOS MEDICAMENTOS. [Online].; 2006 [cited 2023 Mayo Lunes. Available from: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-40042006000200009.
80. Rocha H. Aplicación del enfoque de calidad basada en el diseño (QbD) a la reformulación de tabletas masticables de acción local bucofaríngea. Tesis para optar el título de Magister en Ciencias Farmacéuticas. Bogotá: Universidad Nacional de Colombia, Bogotá; 2013.
81. García O., Vallejo B., Mora C. La calidad desde el diseño: principios y oportunidades para la industria farmacéutica. Colombia: Universidad Nacional de Colombia, Bogotá; 2014.
82. Salazar R. Fabricación y control de formas farmacéuticas recubiertas. primera ed. Macian RS, editor. Barcelona: SÍNTESIS, S.A. Vallehermoso; noviembre de 2010.
83. Gali A. Optimización en la fabricación de medicamentos según ICH Q8, Q9, Q10: aplicación a comprimidos recubiertos medicamento diseño experimental de datos retrospectivos. tesis doctoral. Barcelona: Universidad de Barcelona; 2015.
84. Roncalés P. Aplicación de la calidad integral al medicamento. Discurso. Aragón: Colegio oficial de farmacéuticos de Zaragoza, Zaragoza; 2014.
85. argentina.gob.ar. [Online].; 2013 [cited 2023 Junio 06. Available from: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/anmat_farmacopea_calidad_foro_fa.pdf.

86. Salazar R. Fabricacion y control de formas farmaceuticas recubiertas. primera edicion ed. Macian RS, editor. Madrid: Síntesis S.A.; 2010.
87. Technology C. Entendiendo el proceso de granulacion. [Online].; 2022 [cited 2023 junio 23. Available from: <https://www.chumillastechnology.com/blog/en-que-consiste-el-proceso-de-granulacion/>.
88. USA. UP. United Pharmatek USA. [Online].; 2022 [cited 2023 junio 23. Available from: <http://unitedpharmatek.com.es/Processing/Fluidized-Bed-Drying/Fluid-Bed-Dryer.html#:~:text=Secador%20de%20Lecho%20Fluidizado%20Ventajas&text=Una%20superficie%20m%C3%A1xima%20est%C3%A1%20expuesta,de%20lecho%20fluidizado%20son%20autom%C3%A1ticos.>
89. S.A. AD. ACOFARMA. [Online].; 2001 [cited 2023 Agosto Lunes. Available from: <https://formulasmagistrales.acofarma.com/idb/descarga/3/f730ae98c6263016.pdf>.
90. Sheskey P., Cook W., Gable C. Handbook Of Pharmaceutical Excipients. 8th ed. C. ROWE , editor. WASHINGTON DC.: Editorial Staff; 2017.
91. S.C. CI. RGT CONSULTORES INTERNACIONALES. [Online].; 2023 [cited 2023 AGOSTO MIERCOLES. Available from: <https://rgtconsultores.mx/blog/2017/12/1/que-es-un-api-en-farmaceutica#:~:text=Seg%C3%BAn%20la%20Organizaci%C3%B3n%20Mundial%20de,generar%20alg%C3%BAn%20efecto%20directo%20en.>
92. FORMACION EVLDAY. EVILAF. [Online].; 2010 [cited 2013 Agosto 30. Available from: <https://www.evilaf.com/noticias/noticias-farmaceutica/210-excipientes-de-medicamentos.html>.

93. HOSPITALARIA SEDF. Escuela de pacientes SEFH. [Online].; 2024 [cited 2024 MAYO 27. Available from: <https://www.sefh.es/escuela-de-pacientes-conocet-us-medicamentos-detalle.php?mdl=3&tm=32#:~:text=Edulcorantes%3A%20se%20usan%20edulcorantes%20para,para%20enmascarar%20el%20sabor%20amargo.>
94. S.A. Q. Qd. [Online].; 2023 [cited 2023 octubre 07. Available from: <https://www.quimidroga.com/2023/04/13/excipientes-farmaceuticos-como-elegirlos/#:~:text=Los%20saborizantes%20pueden%20ayudar%20a,edulcorantes%20o%20el%20%C3%A1cido%20c%C3%ADtrico.>
95. Santiago B. Repositorio Nacional Tesis y trabajos de investigacion. [Online].; 2002 [cited 2023 octubre 07. Available from: <https://cybertesis.unmsm.edu.pe/item/ceab68e5-13d2-4f9a-ba51-4630196f42b3.>
96. UNIDOS CDLFDLE. FARMACOPEA DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA. 2019th ed. Estados Unidos de America; 2019.
97. [Online]. Available from: <https://es.slideshare.net/slideshow/clase-7-pruebasreologicas-para-solidospptx/266301925#36.>

ANEXOS

ANEXO 1. MATRIZ DE CONSISTENCIA

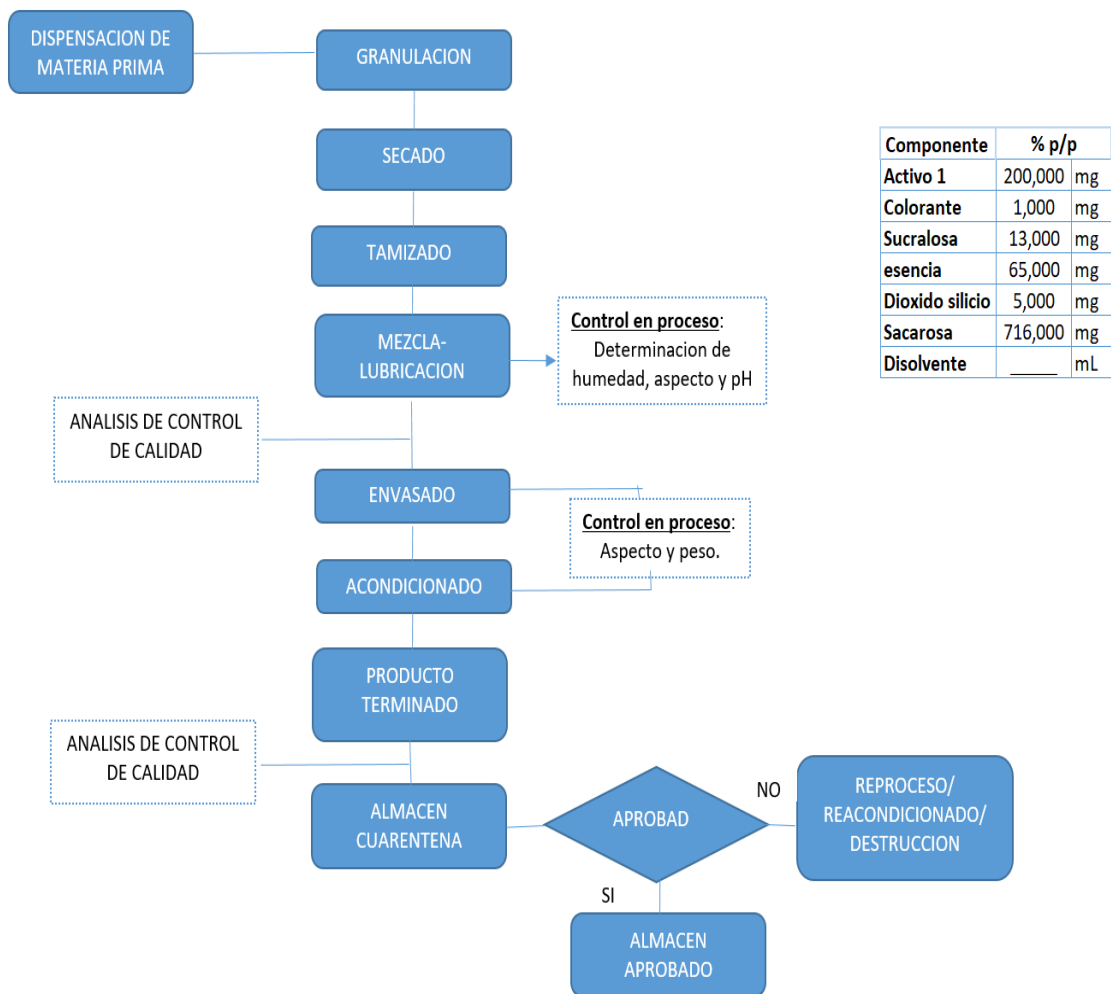
Propuesta de pre-formulación para mejora en la producción de Fluimexina 200mg grano para solución oral, según estándares de calidad USP-42

PROBLEMA	OBJETIVO	HIPOTESIS	VARIABLES E INDICADORES	METODOLOGIA	TECNICAS/ INSTRUMENTOS
<p>PROBLEMA PRINCIPAL</p> <p>¿Cuál es la propuesta de pre-formulación para mejorar la productividad en el proceso de envasado de la Fluimexina 200mg, grano para solución oral, cumpliendo con estándares de calidad según usp-42?</p>	<p>OBJETIVO GENERAL</p> <p>Proponer una mejora en productividad en el proceso de envasado de la Fluimexina 200mg., grano para solución oral, cumpliendo con estándares de calidad según USP-42.</p>	<p>HIPOTESIS GENERAL</p> <p>La propuesta de pre-formulación de mejora en la productividad en el proceso de envasado de la Fluimexina 200mg, grano para solución oral cumple con los estándares de calidad según USP- 42.</p>	<p>VARIABLE DEPENDIENTE</p> <p>a. Evaluación de descripción b. Evaluación de peso promedio del contenido c. Ensayo de pH d. Evaluación de uniformidad de dosis</p>	<p>TIPO DE INVESTIGACION</p> <p>Es un estudio del tipo experimental, prospectivo, longitudinal y analítico.</p>	<p>Técnicas de recogida de datos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Densidad aparente, índice de hausner. • Controles en proceso. • Análisis de laboratorio. <p>Técnicas estadísticas</p>

<p>PROBLEMAS ESPECIFICOS</p> <p>a) ¿Qué técnica será utilizada para medir el tamaño y distribución de las partículas de Fluimexina 200mg, grano para solución oral en una granulación alcohólica y acuosa?</p> <p>b) ¿Cuáles serán los principales controles en proceso y estándares de calidad según USP-42 que se considerará para la evaluación del cambio de solvente?</p> <p>c) ¿Cómo la implementación de la nueva pre-formulación de fabricación de fluimexina 200mg, grano para solución oral incrementara la productividad en la etapa de envasado.</p>	<p>OBJETIVOS ESPECIFICOS</p> <p>a) Determinar la técnica a utilizar para la medición del tamaño y distribución de las partículas de Fluimexina 200mg, grano para solución oral en una granulación alcohólica y acuosa</p> <p>b) Analizar los principales controles en proceso y estándares de calidad según USP-42 para la evaluación del cambio de solvente en la fabricación de Fluimexina 200mg.</p> <p>c) Implementar una nueva pre-formulación de fabricación de Fluimexina 200mg, grano para solución oral con la finalidad de incrementar la productividad en la etapa de envasado.</p>	<p>HIPOTESIS ESPECIFICA</p> <p>a) El cambio de solvente es evaluado a través de la técnica granulométrica donde se determina el tamaño idóneo de partícula del granulado del producto de Fluimexina 200mg grano para solución oral.</p> <p>b) Realizado la evaluación de los controles en proceso y estándares de calidad según USP-42 en los ensayos de pre-formulación de Fluimexina 200mg, grano se acepta el cambio del solvente.</p> <p>c) La implementación de una nueva fórmula cuali-cuantitativa en la pre-formulación de Fluimexina 200mg, grano para solución oral mejorará la productividad en la etapa de envasado y las variables cumplirán con los estándares de calidad según USP-42.</p>	<p>VARIABLE INDEPENDIENTE</p> <p>Pre-formulación de Fluimexina 200mg., grano para solución oral.</p>	<p>POBLACION Y MUESTRA</p> <p>Población: Conjunto total de lotes de Fluimexina 200mg grano para solución oral que se producen bajo las condiciones establecidas en la propuesta.</p> <p>Muestra</p> <p>Siete lotes pilotos de Fluimexina 200mg grano para solución oral que se fabrican durante la fase experimental para evaluar las diferentes formulaciones y procesos.</p>	<p>Técnicas estadísticas</p> <p>•Descriptivas: Cuadro de frecuencias, gráficos, media, desviación estándar. Tablas figuras, porcentajes.</p>
---	---	--	---	---	---

ANEXO 2:

Flujograma 3 Proceso de fabricación para polvos orales por granulación húmeda.



Fuente: Elaboración propia

ANEXO 3: Proceso de fabricación unitario- granulación



Figura 3. Etapa unitaria de granulación



Figura 4. Etapa unitaria de secado en bandejas



Figura 5. Etapa unitaria de Mezcla

ANEXO 4: Equipos de control en proceso



Figura 6. Determinación de granulometría



Figura 7. Determinación de densidad aparente y compactada



Figura 8. Prueba de % humedad

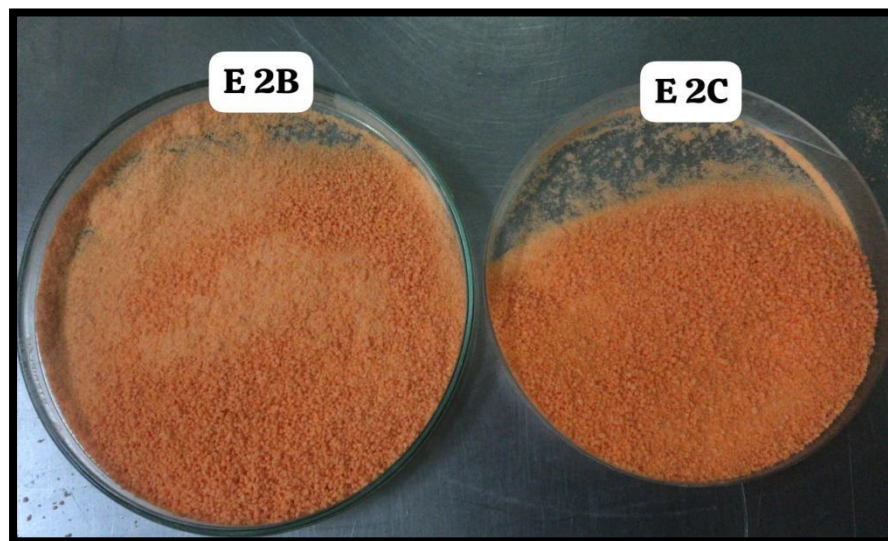


Figura 9. Muestra de flumexina con solvente alcohol (E 2B) y agua (E 2C)

ANEXO 5: Solicitud de permiso de uso de las instalaciones de laboratorio

“AÑO DEL UNIDAD, LA PAZ Y EL DESARROLLO”

**SOLICITO: PERMISO PARA EL USO
DE INSTALACIONES DEL
LABORATORIO**

**Q.F. WILBERTO ORLANDO BECERRA CAPILLO
GERENTE DE PRODUCCION DE LABORATORIOS PORTUGAL S.R.L.**

Yo, MAMANI CAUNA, FLOR DE MARIA, egresada de la escuela académica profesional de Farmacia y Bioquímica de la facultad de ciencias de la salud de la Universidad Nacional-Tacna, identificada con DNI nro. 45935809 me presento ante usted con el debido respeto y expongo lo siguiente:

Que estando en el desarrollo de la tesis para obtener título profesional, es que recurro a su despacho para solicitar el permiso para el uso de las instalaciones del laboratorio PORTUGAL, para realizar los respectivos estudios y análisis con la finalidad de obtener los datos necesarios para el correcto desarrollo de la tesis, por lo que espero pueda brindarme la facilidad del caso.

Por lo expuesto, agradezco de antemano la atención a lo solicitado y me despido cordialmente de usted.

Arequipa, 23 Octubre del 2023

Atentamente



Bach. Flor de Maria Mamani Cauna
DNI. 45935809



Q.F. Wilberto Becerra Capillo
GERENTE DE PRODUCCION
PLANTA 3

