



Universidad de San Carlos de Guatemala
Facultad de Ingeniería
Escuela de Ingeniería Química

**OPTIMIZACIÓN DEL RENDIMIENTO DE UNA PREPARACIÓN ANTIANÉMICA A BASE DE
FUMARATO FERROSO EN COMPRIMIDOS DE DOSIFICACIÓN ORAL, MEDIANTE LA
REFORMULACIÓN DEL PRODUCTO Y ESTANDARIZACIÓN DEL PROCESO DE
MANUFACTURA**

Deric Mauricio Cuyan Vega

Asesorado por la inga. Qca. María José Gaytán García

Guatemala, mayo de 2023

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



FACULTAD DE INGENIERÍA

**OPTIMIZACIÓN DEL RENDIMIENTO DE UNA PREPARACIÓN ANTIANÉMICA A BASE DE
FUMARATO FERROSO EN COMPRIMIDOS DE DOSIFICACIÓN ORAL, MEDIANTE LA
REFORMULACIÓN DEL PRODUCTO Y ESTANDARIZACIÓN DEL PROCESO DE
MANUFACTURA**

TRABAJO DE GRADUACIÓN

PRESENTADO A LA JUNTA DIRECTIVA DE LA
FACULTAD DE INGENIERÍA
POR

DERIC MAURICIO CUYAN VEGA

ASESORADO POR LA INGA. QCA. MARÍA JOSÉ GAYTÁN GARCÍA

AL CONFERÍRSELE EL TÍTULO DE

INGENIERO QUÍMICO

GUATEMALA, MAYO DE 2023

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE INGENIERÍA



NÓMINA DE JUNTA DIRECTIVA

DECANO	Inga. Aurelia Anabela Cordova estrada
VOCAL I	Ing. José Francisco Gómez Rivera
VOCAL II	Ing. Mario Renato Escobedo Martínez
VOCAL III	Ing. José Milton de León Bran
VOCAL IV	Br. Kevin Vladimir Cruz Lorente
VOCAL V	Br. Fernando José Paz González
SECRETARIO	Ing. Hugo Humberto Rivera Pérez

TRIBUNAL QUE PRACTICÓ EL EXAMEN GENERAL PRIVADO

DECANO	Ing. Murphy Olimpo Paiz Recinos
EXAMINADOR	Ing. Carlos Salvador Wong Davi
EXAMINADOR	ing. Williams Guillermo Álvarez Mejía
EXAMINADOR	Ing. Orlando Posadas Valdéz
SECRETARIO	Inga. Marcia Ivonne Véliz Vargas

HONORABLE TRIBUNAL EXAMINADOR

En cumplimiento con los preceptos que establece la ley de la Universidad de San Carlos de Guatemala, presento a su consideración mi trabajo de graduación titulado:

OPTIMIZACIÓN DEL RENDIMIENTO DE UNA PREPARACIÓN ANTIANÉMICA A BASE DE FUMARATO FERROSO EN COMPRIMIDOS DE DOSIFICACIÓN ORAL, MEDIANTE LA REFORMULACIÓN DEL PRODUCTO Y ESTANDARIZACIÓN DEL PROCESO DE MANUFACTURA

Tema que me fuera asignado por la Dirección de la Escuela de Ingeniería Química, con fecha 27 de enero de 2022.



Deric Mauricio Cuyan Vega

Guatemala 23 de Febrero de 2023

Ingeniero
WILLIAMS GUILLERMO ÁLVAREZ MEJÍA
DIRECTOR
Escuela Ingeniería Química
Presente.

Estimado Ingeniero ÁLVAREZ:

Le saludo cordialmente, deseándole éxitos en sus actividades. Por medio de la presente hago constar que he revisado y aprobado el Informe Final, en la modalidad de tesis, cierre de pénsum, sin seminario de investigación; del trabajo de graduación titulado: OPTIMIZACIÓN DEL RENDIMIENTO DE UNA PREPARACIÓN ANTIANÉMICA A BASE DE FUMARATO FERROSO EN COMPRIMIDOS DE DOSIFICACIÓN ORAL, MEDIANTE LA REFORMULACIÓN DEL PRODUCTO Y ESTANDARIZACIÓN DEL PROCESO DE MANUFACTURA, elaborado por el estudiante de la carrera de Ingeniería Química, Deric Mauricio Cuyan Vega, quien se identifica con el registro académico 1995-16228 y con el CUI 1831 00565 0108.

Agradeciendo la atención a la presente, me suscribo de usted,

Atentamente,



María José Gaytán García
ASESOR
Ingeniera Química
Colegiado activo no. 01668

*Inga. Química María José Gaytán García
Colegiado No. 1668*



Guatemala, 26 de abril de 2023.
Ref. EIQ.TG-IF.010.2023.

Ingeniero
Williams Guillermo Álvarez Mejía
DIRECTOR
Escuela de Ingeniería Química
Facultad de Ingeniería

Estimado Ingeniero Álvarez:

Como consta en el registro de evaluación, correlativo **048-2021**, le informo que reunidos los Miembros de la Terna nombrada por la Escuela de Ingeniería Química, se practicó la revisión del:

INFORME FINAL

Solicitado por el estudiante universitario: **Deric Mauricio Cuyan Vega**.
Identificado con número de carné: **1831005650108**.
Identificado con registro académico: **9516228**.
Previo a optar al título de la carrera: **Ingeniería Química**.
En la modalidad: **TESIS (Informe Final, Cierre de Pensum sin Seminario de Investigación)**.

Siguiendo los procedimientos de revisión interna de la Escuela de Ingeniería Química, los Miembros de la Terna han procedido a **APROBARLO** con el siguiente título:

OPTIMIZACIÓN DEL RENDIMIENTO DE UNA PREPARACIÓN ANTIANÉMICA A BASE DE FUMARATO FERROSO EN COMPRIMIDOS DE DOSIFICACIÓN ORAL, MEDIANTE LA REFORMULACIÓN DEL PRODUCTO Y ESTANDARIZACIÓN DEL PROCESO DE MANUFACTURA

El Trabajo de Graduación ha sido asesorado por:

María José Gaytán García, profesional de la Ingeniería Química

Habiendo encontrado el referido trabajo de graduación **SATISFACTORIO**, se autoriza al estudiante, proceder con los trámites requeridos de acuerdo a las normas y procedimientos establecidos por la Facultad para su autorización e impresión.

"ID Y ENSEÑAD A TODOS"


Dinna Lissette Estrada Moreira
profesional de la Ingeniería Química
COORDINADOR DE TERNA
Tribunal de Revisión
Trabajo de Graduación



Ingeniera Química
Dinna Lissette Estrada Moreira
Colegiado 666

C.c.: archivo



LNG.DIRECTOR.115.EIQ.2023

El Director de la Escuela de Ingeniería Química de la Facultad de Ingeniería de la Universidad de San Carlos de Guatemala, luego de conocer el dictamen del Asesor, el visto bueno del Coordinador de Área y aprobación del área de lingüística del trabajo de graduación titulado: **OPTIMIZACIÓN DEL RENDIMIENTO DE UNA PREPARACIÓN ANTIANÉMICA A BASE DE FUMARATO FERROSO EN COMPRIMIDOS DE DOSIFICACIÓN ORAL, MEDIANTE LA REFORMULACIÓN DEL PRODUCTO Y ESTANDARIZACIÓN DEL PROCESO DE MANUFACTURA**, presentado por: **Deric Mauricio Cuyan Vega**, procedo con el Aval del mismo, ya que cumple con los requisitos normados por la Facultad de Ingeniería.

“Id y Enseñad a Todos”



Ing. Williams G. Álvarez Mejía: Mg.I.Q., M.U.I.E.
DIRECTOR
Escuela de Ingeniería Química

Guatemala, mayo de 2023.

Facultad de Ingeniería

Decanato
24189101-
24189102

secretariadecanato@ingenieria.usac.edu.gt

LNG.DECANATO.OI.470.2023

La Decana de la Facultad de Ingeniería de la Universidad de San Carlos de Guatemala, luego de conocer la aprobación por parte del Director de la Escuela de Ingeniería Química, al Trabajo de Graduación titulado: **OPTIMIZACIÓN DEL RENDIMIENTO DE UNA PREPARACIÓN ANTIANÉMICA A BASE DE FUMARATO FERROSO EN COMPRIMIDOS DE DOSIFICACIÓN ORAL, MEDIANTE LA REFORMULACIÓN DEL PRODUCTO Y ESTANDARIZACIÓN DEL PROCESO DE MANUFACTURA**, presentado por: **Deric Mauricio Cuyan Vega**, después de haber culminado las revisiones previas bajo la responsabilidad de las instancias correspondientes, autoriza la impresión del mismo.

IMPRÍMASE:



Inga. Aurelia Anabela Cordova Estrada

Decana



Guatemala, mayo de 2023

AACE/gaoc

ACTO QUE DEDICO A:

Dios

Por la vida, por todas las oportunidades que me ha brindado, por todas las situaciones en que me ha demostrado su amor y misericordia y por ser mi guía y darme la sabiduría para ser una persona en búsqueda de la superación personal.

Mis padres

Mauricio Cuyan y Estela Vega, por su amor y apoyo incondicional, por todo el esfuerzo realizado para sacarnos adelante y que nos permite alcanzar nuestras metas a todos los que venimos detrás de ellos, y por su ejemplo para hacer de nosotros personas íntegras y con valores.

Mi esposa

Dámaris López, por todo su amor y apoyo para superar todas las adversidades y cumplir nuestras metas.

Mis hijas

Sofía y Alicia, por ser una bendición en mi vida, por llenar mi vida de amor y felicidad y por darme el privilegio de convertirme en padre.

Mis hermanas

Perla, Irene e Imelda, por todo su cariño, solidaridad y ayuda en momentos difíciles.

AGRADECIMIENTOS A:

Dios	Por darme la oportunidad de alcanzar una meta más, por su bondad y gracia infinita hacia mí.
Mis padres	Por todo su amor y esfuerzo para salir adelante, por sus consejos y por estar allí cuando lo he necesitado.
Mi esposa	Por su amor, comprensión y apoyo en todo momento, por motivarme cada día para ser mejor.
Mis hijas	Por su amor, por todos esos momentos de alegría y por conocer en ustedes el amor incondicional.
Mis hermanas	Por su cariño, consejos, apoyo y recuerdos hermosos de nuestra vida.
Mis amigos	Por estar siempre allí, por ser la familia que uno escoge y por todos esos momentos compartidos.
Licda. Roxana Dardón	Por la oportunidad que me brindó para realizar el presente trabajo de graduación, por sus consejos en la vida laboral y por su amistad.

Ing. María José Gaytán

Por la asesoría y aportes brindados para la realización de este trabajo de graduación, por todo el apoyo y por su amistad.

Lic. Jorge Estrada

Por su disposición para apoyarme en la realización de este trabajo de graduación, por compartir sus conocimientos e información solicitada y por su amistad.

**Escuela de Ingeniería
Química**

Por todos los conocimientos adquiridos y todos esos irrepetibles momentos compartidos con los compañeros de estudio.

Facultad de Ingeniería

Porque en sus aulas encontré el conocimiento para un mejor futuro y por hacer de mí un profesional.

**Universidad de San
Carlos de Guatemala**

Mi querida casa de estudios, por haberme dado la oportunidad de forjarme como profesional, por ser más que solo aspectos técnicos, por fomentarnos una visión integral de sociedad y de país, te admiro y respeto.

ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES	V
LISTA DE SÍMBOLOS	XI
GLOSARIO	XIII
RESUMEN	XIX
OBJETIVOS.....	XXI
HIPÓTESIS.....	XXIII
INTRODUCCIÓN	XXV
1. ANTECEDENTES	1
1.1. Justificación	4
2. MARCO TEÓRICO.....	5
2.1. Clasificación	6
2.1.1. Comprimidos no recubiertos	6
2.1.2. Comprimidos recubiertos	6
2.1.3. Comprimidos especiales / otros comprimidos.....	6
2.2. Proceso de fabricación de comprimidos	7
2.2.1. Compresión directa.....	7
2.2.2. Compresión de granulados.....	8
2.2.2.1. Granulación vía húmeda.....	10
2.2.2.2. Granulación vía seca	11
2.2.3. Compresión de granulados.....	12
2.2.3.1. Fase de llenado y dosificación.....	12
2.2.3.2. Fase de precompresión	13
2.2.3.3. Fase de compresión	14

	2.2.3.4.	Fase de eyección	14
2.3.		Principales problemas en la calidad de los comprimidos	15
	2.3.1.	Introducción al Qbd (<i>Quality by Design</i>)	16
	2.3.2.	Problemas derivados de los procesos previos a la compresión	19
	2.3.3.	Problemas de calidad del comprimido	23
	2.3.3.1.	<i>Capping</i> - Exfoliación	23
	2.3.3.2.	<i>Cracking</i> – Fracturas / Grietas.....	25
	2.3.3.3.	<i>Sticking</i> – Adhesión / Pegado.....	25
	2.3.3.4.	<i>Picking</i> - Picado.....	26
	2.3.3.5.	<i>Biding</i>	27
	2.3.4.	Variaciones en el peso del comprimido	28
	2.3.4.1.	Variaciones en el producto	28
	2.3.4.2.	Equipamiento y <i>set up</i> de la máquina de comprimir.....	29
	2.3.4.3.	Estado de los punzones y matrices	30
	2.3.4.4.	Características reológicas del producto a comprimir.....	31
	2.3.5.	Fallos debidos al formato (punzones y matrices)	33
	2.3.5.1.	Pulido de punzones y matrices.....	35
3.		DISEÑO METODOLÓGICO.....	39
	3.1.	Localización	39
	3.2.	Variables	39
	3.3.	Delimitación del campo de estudio.....	40
	3.3.1.	Cambios a nivel de fórmula cuali-cuantitativa del producto	40
	3.3.2.	Cambios a nivel del proceso de producción	40
	3.4.	Recursos humanos	40

3.5.	Recursos materiales disponibles	41
3.5.1.	Equipo de producción	41
3.5.2.	Equipo de controles en proceso	42
3.5.3.	Equipo de laboratorio.....	42
3.5.4.	Cristalería de laboratorio.....	42
3.5.5.	Reactivos de laboratorio	43
3.5.6.	Materias primas	43
3.6.	Controles en proceso	44
3.7.	Análisis químico.....	44
3.7.1.	Técnica cualitativa	44
3.7.1.1.	Análisis organoléptico.....	44
3.7.2.	Técnica cuantitativa	45
3.7.2.1.	Análisis fisicoquímicos.....	45
3.7.2.2.	Análisis químico cuantificación de hierro	46
3.7.2.2.1.	Método por espectrofotometría de absorción atómica	46
3.7.2.3.	Disolución de hierro	49
3.7.2.3.1.	Método por espectrofotometría de absorción atómica	49
3.7.2.4.	Análisis microbiológico	53
3.8.	Recolección, tabulación y análisis estadístico de los datos.....	53
3.8.1.	Prueba 01 a escala de laboratorio	54
3.8.2.	Prueba 02 a escala de laboratorio	64
3.8.3.	Prueba 03 a escala de laboratorio	70
3.8.4.	Prueba 04 a escala de laboratorio	76
3.8.5.	Prueba 05 A, escala de laboratorio.....	82

3.8.6.	Prueba 05 B a escala de laboratorio	89
3.8.7.	Prueba 05 C a escala de laboratorio	96
4.	RESULTADOS.....	105
4.1.	Prueba de lote 01 a escala industrial	105
4.2.	Prueba del lote industrial 02.....	112
5.	INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS	121
5.1.	Plan de acción para implementación de mejoras	126
	CONCLUSIONES.....	129
	RECOMENDACIONES	131
	REFERENCIAS	133
	APÉNDICES.....	135

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES

FIGURAS

1.	Lotes fabricados de 2019 a 2021 con eventos de desviación	2
2.	Comportamiento del rendimiento de los lotes de 2019 a 2021	3
3.	<i>Dwell Time</i>	18
4.	Ajuste de peso de comprimido	29
5.	Longitud de trabajo. Adamus HT	31
6.	Alimentador forzado. Korsch AG	33
7.	Comportamiento de la variación de peso de la mezcla A.....	56
8.	Comportamiento de la variación de peso de la mezcla B.....	56
9.	Comportamiento de la dureza de los comprimidos de la mezcla A	57
10.	Comportamiento de la dureza de los comprimidos de la mezcla B	58
11.	Resultados de la prueba de granulometría para la mezcla A	60
12.	Resultados de la prueba de granulometría para la mezcla B	61
13.	Prueba de fluidez de polvo para el granulado de la mezcla A.....	62
14.	Prueba de fluidez de polvo para el granulado de la mezcla B.....	63
15.	Comportamiento de la variación de peso de la prueba 02	65
16.	Comportamiento de la dureza de los comprimidos de la prueba 02.....	66
17.	Resultados de la prueba de granulometría para la prueba 02.....	68
18.	Prueba de fluidez de polvo para el granulado de la prueba 02	69
19.	Comportamiento de la variación de peso de la prueba 03	71
20.	Comportamiento de la dureza de los comprimidos de la prueba 03.....	72
21.	Resultados de la prueba de granulometría para la prueba 03.....	74
22.	Prueba de fluidez de polvo para el granulado de la prueba 03	75
23.	Comportamiento de la variación de peso de la prueba 04	77

24.	Comportamiento de la dureza de los comprimidos de la prueba 04	78
25.	Resultados de la prueba de granulometría para la prueba 04	80
26.	Prueba de fluidez de polvo para la mezcla de la prueba 04.....	81
27.	Comportamiento de la variación de peso de la prueba 05 A.....	83
28.	Comportamiento de la dureza de los comprimidos de la prueba 05 A....	84
29.	Valores del análisis de disolución de la prueba 05 A	86
30.	Resultados de la prueba de granulometría para la prueba 05 A.....	87
31.	Prueba de fluidez de polvo para el granulado de la prueba 05 A.....	88
32.	Comportamiento de la variación de peso de la prueba 05 B.....	90
33.	Comportamiento de la dureza de los comprimidos de la prueba 05 B....	91
34.	Análisis de disolución de los comprimidos de la prueba 05 B.....	93
35.	Comportamiento de la prueba de granulometría para la prueba 05 B	94
36.	Fluidez de polvo para el granulado de la prueba 05 B.....	95
37.	Comportamiento de la variación de peso de la prueba 05 C	98
38.	Comportamiento de la dureza de los comprimidos de la prueba 05 C....	99
39.	Análisis de disolución de los comprimidos de la prueba 05 C.....	101
40.	Resultados de la prueba de granulometría para la prueba 05 C.....	102
41.	Prueba de fluidez de polvo para el granulado de la prueba 05 C	103
42.	Comportamiento de la variación de peso del lote industrial 01	107
43.	Comportamiento de la dureza de los comprimidos del lote industrial 01.....	108
44.	Resultados de la prueba de granulometría para el lote industrial 01	110
45.	Prueba de fluidez de polvo para el granulado de el lote industrial 01 ...	111
46.	Comportamiento de la variación de peso de los comprimidos del lote industrial 02.....	113
47.	Comportamiento de la dureza de los comprimidos del lote industrial 02.....	114
48.	Análisis de disolución de los comprimidos del lote industrial 02	116
49.	Resultados de la prueba de granulometría del lote industrial 02	117

50.	Prueba de fluidez de polvo para el granulado del lote industrial 02	118
51.	Lotes fabricados de 2019 a 2022	119
52.	Mejora del rendimiento de las fabricaciones 2022 con los cambios implementados	120

TABLAS

I.	Rendimientos de proceso y de producto terminado de los lotes con desviación	3
II.	Atributos y parámetros de proceso por fase en el proceso de granulación vía húmeda	20
III.	Controles de un proceso de compresión	23
IV.	<i>Capping</i> . Posibles causas y soluciones	24
V.	<i>Cracking</i> . Posibles causas y soluciones	25
VI.	<i>Sticking</i> . Posibles causas y soluciones	26
VII.	<i>Picking</i> . Posibles causas y soluciones	27
VIII.	<i>Biding</i> . Posibles causas y soluciones	28
IX.	Ventajas e inconvenientes de los diferentes tipos de alimentadores	32
X.	Modificaciones, condiciones de proceso y desempeño de la prueba 01	54
XI.	Porcentaje de humedad del granulado seco de la prueba 01	55
XII.	Resultados de la variación de peso para las mezclas A y B de la prueba 01	55
XIII.	Dureza de los comprimidos de las mezclas A y B	57
XIV.	Análisis de friabilidad de los comprimidos de las mezclas A y B	58
XV.	Análisis de desintegración de los comprimidos para las mezclas A y B	59
XVI.	Análisis de disolución de los comprimidos para las mezclas A y B	59
XVII.	Prueba de granulometría para los granulados de las mezclas A y B	59

XVIII.	Modificaciones, condiciones de proceso y desempeño de la prueba 02.....	64
XIX.	Porcentaje de humedad del granulado seco de la prueba 02.....	64
XX.	Resultados de la variación de peso para la prueba 02	65
XXI.	Dureza de los comprimidos de la prueba 02.....	66
XXII.	Análisis de friabilidad de los comprimidos de la prueba 02.....	67
XXIII.	Análisis de desintegración de los comprimidos para la prueba 02	67
XXIV.	Análisis de disolución de los comprimidos para la prueba 02.....	67
XXV.	Prueba de granulometría para el granulado de la prueba 02.....	68
XXVI.	Modificaciones, condiciones de proceso y desempeño de la prueba 03.....	70
XXVII.	Porcentaje de humedad del granulado seco de la prueba 03.....	70
XXVIII.	Resultados de la variación de peso obtenido para la prueba 03	71
XXIX.	Dureza de los comprimidos de la prueba 03.....	72
XXX.	Análisis de friabilidad de los comprimidos de la prueba 03.....	73
XXXI.	Análisis de desintegración de los comprimidos para la prueba 03	73
XXXII.	Análisis de disolución de los comprimidos para la prueba 03.....	73
XXXIII.	Prueba de granulometría para el granulado de la prueba 03.....	74
XXXIV.	Modificaciones, condiciones de proceso y desempeño de la prueba 04.....	76
XXXV.	Porcentaje de humedad de la mezcla de compresión directa.....	76
XXXVI.	Resultados de la variación de peso de la prueba 04	77
XXXVII.	Dureza de los comprimidos de la prueba 04.....	78
XXXVIII.	Análisis de friabilidad de los comprimidos de la prueba 04.....	79
XXXIX.	Análisis de desintegración de los comprimidos para la prueba 04	79
XL.	Prueba de granulometría para el granulado de la prueba 04.....	80
XLI.	Modificaciones, condiciones de proceso y desempeño de la prueba 05 A	82
XLII.	Porcentaje de humedad del granulado seco de la prueba 05 A	82

XLIII.	Variación de peso de los comprimidos de la prueba 05 A	83
XLIV.	Resultados de dureza de los comprimidos de la prueba 05 A	84
XLV.	Análisis de friabilidad de los comprimidos de la prueba 05 A.....	85
XLVI.	Análisis de desintegración de los comprimidos de la prueba 05 A.....	85
XLVII.	Análisis de disolución de los comprimidos de la prueba 05 A.....	86
XLVIII.	Prueba de granulometría para el granulado de la prueba 05 A.....	87
XLIX.	Modificaciones, condiciones de proceso y desempeño de la prueba 05 B.....	89
L.	Porcentaje de humedad del granulado seco de la prueba 05	89
LI.	Variación de peso de los comprimidos de la prueba 05 B	90
LII.	Dureza de los comprimidos de la prueba 05 B.....	91
LIII.	Análisis de friabilidad de los comprimidos de la prueba 05 B.....	92
LIV.	Análisis de desintegración de los comprimidos de la prueba 05 B.....	92
LV.	Análisis de disolución de los comprimidos de la prueba 05 B	93
LVI.	Prueba de granulometría para el granulado de la prueba 05 B.....	94
LVII.	Modificaciones, condiciones de proceso y desempeño de la prueba 05 C	96
LVIII.	Porcentaje de humedad del granulado seco de la prueba 05 C.....	97
LIX.	Variación de peso de los comprimidos de la prueba 05 C	97
LX.	Dureza de los comprimidos de la prueba 05 C	98
LXI.	Análisis de friabilidad de los comprimidos de la prueba 05 C	99
LXII.	Análisis de desintegración de los comprimidos de la prueba 05 C	100
LXIII.	Análisis de disolución de los comprimidos de la prueba 05 C.....	100
LXIV.	Prueba de granulometría para el granulado de la prueba 05 C	101
LXV.	Modificaciones, condiciones de proceso y desempeño del lote industrial 01	105
LXVI.	Porcentaje de humedad del granulado seco del lote industrial 01	106
LXVII.	Resultados de la variación de peso del lote industrial 01	106
LXVIII.	Dureza de los comprimidos del lote industrial 01	107

LXIX.	Análisis de friabilidad de los comprimidos del lote industrial 01	108
LXX.	Análisis de desintegración de los comprimidos del lote industrial 01	109
LXXI.	Análisis de disolución de los comprimidos del lote industrial 01	109
LXXII.	Pueba de granulometría para el granulado del lote industrial 01	110
LXXIII.	Modificaciones, condiciones de proceso y desempeño del lote industrial 02	112
LXXIV.	Porcentaje de humedad del granulado seco del lote industrial 02	112
LXXV.	Variación de peso de los comprimidos del lote industrial 02.....	113
LXXVI.	Dureza de los comprimidos del lote industrial 02.....	114
LXXVII.	Análisis de friabilidad de los comprimidos del lote industrial 02.....	115
LXXVIII.	Análisis de desintegración de los comprimidos del lote industrial 02....	115
LXXIX.	Análisis de disolución de los comprimidos del lote industrial 02	116
LXXX.	Prueba de granulometría del granulado del lote industrial 02.....	117
LXXXI.	Cambios a nivel de fórmula cuantitativa del producto.....	123

LISTA DE SÍMBOLOS

Símbolo	Significado
α	Ángulo de reposo
cm	Centímetro
ρ	Densidad
g	Gramos
KN	Kilonewton
kp	Kilopondio
Min	Límite inferior
Max	Límite superior
μ	Micra
mg	Miligramo
mL	Mililitro
min	Minutos
N	Newton
%	Porcentaje

GLOSARIO

Ángulo de reposo	Es el ángulo formado entre la horizontal y la pendiente de una pila de polvo. Es decir, cuando un polvo o granulado se deja caer libremente, las partículas de sólidos se agrupan formando un cono. Su determinación es el método más usado para determinar el comportamiento del flujo de los polvos.
BPM's	Buenas prácticas de manufactura. Conjunto de procedimientos y normas destinados a garantizar la producción uniforme de los lotes de productos farmacéuticos que cumplan con las normas de calidad.
Calidad	Naturaleza esencial de un producto y la totalidad de sus atributos y propiedades, las cuales determinan su idoneidad para los propósitos a los cuales se destinan.
Compresibilidad	Se define como la capacidad de un material para formar aglomerados coherentes o compactos mecánicamente fuertes después de su compresión. Sin embargo, para fines prácticos, se entiende como la capacidad de un polvo para ser transformado en un comprimido de una resistencia específica. Se calcula por medio del índice de compresibilidad.

$\% C = (\text{densidad compactada} - \text{densidad aparente}) / \text{densidad compactada}.$

Control de cambios Programa destinado a documentar cualquier cambio o variación, planeada o temporal, en un proceso validado de manufactura.

Control de proceso Pruebas, ensayos y mediciones efectuadas durante la elaboración de un producto, incluyendo su acondicionamiento destinado para asegurar que el producto resultante cumple con las especificaciones.

Densidad aparente Permite conocer el volumen ocupado por una masa conocida, incluyendo los espacios entre las partículas y la porosidad de la mezcla.

Desintegración Esta prueba sirve para determinar si las tabletas, cápsulas o gránulos se desintegran dentro del tiempo establecido cuando se colocan en un medio líquido, cumplimiento con los límites de desintegración establecidos en las monografías individuales. Es el proceso mediante el cual el principio activo presente queda libre para ser absorbido. Sirve como una guía de preparación de una fórmula óptima y, en las pruebas de control de proceso, para asegurar la uniformidad de lote a lote y garantizar la biodisponibilidad del producto.

Disolución	Este ensayo se emplea para determinar el comportamiento de la disolución de los principios activos contenidos en una forma farmacéutica sólida de uso oral, estableciendo un criterio de evaluación de las propiedades físicas y biofarmacéuticas del producto. Los métodos descritos se aplican en las monografías que establecen un límite de principio activo disuelto bajo el título de disolución.
Dureza	Este ensayo se emplea para determinar la dureza de los comprimidos medida por la fuerza necesaria para producir la ruptura de los mismos.
<i>Dwell time</i>	Tiempo durante el que se ejerce sobre el comprimido más del 90 % de la fuerza máxima.
Especificaciones	Descripción de los requisitos que debe satisfacer el material inicial, el material de empaque y los productos intermedios, a granel y terminados. Dichos requisitos incluyen propiedades físicas, químicas y, de ser posible, biológicas.
Excipiente	Sustancia desprovista de actividad farmacológica previsible que se añade a un principio activo para facilitar su vehiculización y administración y así formar el medicamento.

Fluidez	La fluidez de un polvo es un parámetro de elevada importancia en el manejo de polvos farmacéuticos, hay varios factores que influyen en el grado de fluidez de un polvo y entre estos están: la cohesión entre moléculas, la composición química del material, el tamaño de partícula y la humedad, ya que en la práctica los polvos húmedos no ruedan o fluyen tan fácilmente como lo hacen los secos.
Forma farmacéutica	Es la forma física que se le da a un medicamento, la cual facilita la dosificación del o de los principios activos para que puedan ejercer su acción en lugar y tiempo.
Fórmula maestra	Documento en el cual se establecen los materiales de inicio y las cantidades respectivas que serán usadas en la fabricación de un medicamento, incluye además una descripción de las operaciones de producción y los detalles de los controles específicos que se emplearán durante el proceso.
Friabilidad	Este ensayo se emplea para determinar que los comprimidos no recubiertos, cuando se someten a estrés mecánico, no se dañen y/o muestren evidencias de laminación o ruptura.

Granulación vía húmeda	En este proceso se usa un producto líquido que se añade al material a granular para que sirva como unión entre las partículas. Este líquido puede ser el agua u otro aglutinante.
Granulometría	La granulometría de los polvos se caracteriza en términos descriptivos, según la abertura nominal del tamiz por donde pasa dicho polvo.
Humedad	El contenido de agua (humedad) en una muestra influye notoriamente en el flujo de los polvos. El agua tiende a formar aglomerados no fluentes y, si es excesiva, se tiende a pegar en las paredes.
Índice de Hausner	Es un valor relacionado con la fluidez de un polvo pero que toma en cuenta la densidad aparente y la densidad compactada. $IH = \text{densidad compactada} / \text{densidad aparente}$.
Principio activo	La materia o porción de un medicamento a la que se atribuye una actividad apropiada para constituir un medicamento.
Procedimiento	Descripción de las operaciones que deben realizarse, las precauciones que deben tomarse y las medidas que deben aplicarse relacionadas directa o indirectamente con la fabricación de un medicamento.

Producción	Todas las operaciones involucradas en la elaboración de un producto farmacéutico, desde la recepción de los materiales hasta la obtención del producto terminado.
Propiedades de flujo	Los estudios de fluidez o pruebas reológicas sirven de guía sobre cuáles excipientes se pueden utilizar y también para tomar medidas para que el flujo de los polvos sea el óptimo, para medir la fluidez se pueden utilizar mecanismos más o menos complicados que permitan evaluar la velocidad de caída del polvo.
Rendimiento	Comparación, con un margen de tolerancia por las variaciones normales entre la cantidad de producto o materiales teóricamente producidos o empleados, y la cantidad realmente producida o empleada.
Tamaño de partícula	El tamaño de partícula de los principios activos y excipientes farmacéuticos es un factor decisivo en su comportamiento, en volúmenes grandes de polvos se pueden separar las partículas de acuerdo a su tamaño por la técnica de tamizado. Las partículas esféricas fluyen más rápidamente que las partículas de forma irregular.

RESUMEN

El presente trabajo tiene como objetivo optimizar el proceso de fabricación de un comprimido a base de fumarato ferroso, el cual actualmente ha presentado desviación por problemas de desempeño asociados al producto, impactando los tiempos de fabricación y el rendimiento de unidades para la venta.

Ante esta situación se hace necesaria la realización de un análisis prospectivo, soportado con la aplicación de herramientas de gestión de calidad, que permitan detectar todos aquellos factores que están generando la variabilidad en las especificaciones fisicoquímicas del producto.

Esta situación ha generado operaciones adicionales a las definidas para el producto, como revisión, desblistado, blistado adicional, se incrementaron las unidades para descarte y por ende los tiempos de proceso, mano de obra, gastos indirectos de fabricación, reduciendo, así mismo, la productividad de los procesos de acondicionamiento secundario posteriores y la disponibilidad de los equipos y áreas destinados a la producción de esta forma farmacéutica.

Se busca mejorar el desempeño del producto utilizando la metodología de pruebas de diseño a nivel laboratorio, que permita identificar las variables que afectan el proceso y realizar un escalamiento a lotes industriales. Todo esto dentro del marco regulatorio definido para las preparaciones farmacéuticas, por lo que se incluye los fundamentos teóricos y la información de soporte para la realización de los cambios propuestos.

OBJETIVOS

General

Optimizar el rendimiento de una preparación antianémica a base de fumarato ferroso en comprimidos de dosificación oral.

Específicos

1. Estandarizar las operaciones unitarias involucradas en la manufactura del producto para garantizar que el proceso sea reproducible.
2. Detectar las causas que ocasionan los problemas en los atributos de calidad del producto.
3. Generar planes de acción que permitan alcanzar el mejor desempeño y cumplir con las especificaciones normativas en los atributos de calidad del producto.
4. Realizar un control de cambios para formalizar modificaciones en fórmula y proceso de fabricación, asegurando incluir los impactos al sistema documental y al resto de áreas de la organización.

HIPÓTESIS

El producto tiene un diseño ajustado a funcionamiento escala de laboratorio, no ofrece la robustez para enfrentar las variantes del proceso industrializado. Hay excipientes dentro de la formulación cuyas cantidades no concuerdan con la función deseada, ocasionando que el proceso no se encuentre estandarizado.

- Hipótesis nula

El rendimiento mejorará al modificar algunos excipientes en la formulación, siempre y cuando las modificaciones se apeguen a los lineamientos establecidos:

$$\alpha_1 > \alpha_2 > 0$$

Donde α_i representa el porcentaje de rendimiento de los lotes productivos en función de los cambios realizados.

- Hipótesis alternativa

El rendimiento no mejorará aunque se modifiquen algunos excipientes en la formulación, siempre y cuando las modificaciones se apeguen a los lineamientos establecidos.

$$\alpha_1 < \alpha_2 \neq 0$$

Donde α_i representa el porcentaje de rendimiento de los lotes productivos en función de los cambios realizados.

INTRODUCCIÓN

De acuerdo a lo establecido por la OMS en el inciso 2, titulado *Prácticas adecuadas de fabricación de productos farmacéuticos (PAF)*, sección 2.1 del *Informe 32*, dentro del concepto de garantía de la calidad, las prácticas adecuadas de fabricación constituyen el factor que asegura que los productos se fabriquen en forma uniforme y controlada, de acuerdo con las normas de calidad adecuadas al uso que se pretende dar a los productos y conforme a las condiciones exigidas para su comercialización. Las reglamentaciones que rigen las PAF tienen por objetivo principal disminuir los riesgos inherentes a toda producción farmacéutica y que no pueden prevenirse completamente mediante el control definitivo de los productos.

Es por ello que los sistemas de calidad en la industria farmacéutica hacen mucho énfasis en la importancia de implementar y mantener un buen sistema de gestión de desviaciones y acciones correctivas y preventivas (CAPAs), como eje principal en la mejora continua. Este sistema ha de permitir dar respuesta a todas aquellas incidencias relativas a los productos o procesos, mediante una gestión y aplicación adecuadas que hacen posible determinar la causa raíz, las oportunidades de mejora, los planes de acción y la ejecución cronológica de las acciones a implementar, para corregir y evitar que dichas desviaciones se repitan en un futuro.

El presente trabajo, en el que se aplicó el análisis del manejo de desviaciones y de determinación de causa raíz, se abordaron temas relacionados con la formulación del producto, con la documentación y las instrucciones escritas, evaluación de capacidades de equipos y la calificación

de los mismos. Se ha revisado la efectividad de las acciones ya implementadas, se verifica la reproducibilidad del proceso y el impacto de las actividades de supervisión, así como los controles en proceso, de tal forma que pueda asegurarse que se están tomando en cuenta todas las variables y en función de ello plantear y ejecutar los nuevos planes de acción.

Es importante tener en cuenta que en todo esto, por ser parte de un sistema de calidad, cualquier cambio que se ejecute puede generar impactos de diferentes magnitudes en el resto de procesos, por ejemplo:

- Impacto regulatorio: en caso de requerir notificación a la autoridad sanitaria.
- Impacto en los estudios de estabilidad.
- Impacto en la calidad del producto.
- Impacto en la seguridad y eficacia del medicamento.
- Impacto en validaciones.
- Impacto en la cadena de abastecimiento.
- Impacto en la producción.
- Impacto en los costos.
- Impacto en el sistema documental: controles de cambio, procedimientos, instrucciones, documentación maestra, controles en proceso, registros, entre otros.

Por lo tanto, es importante que las acciones que se implementen queden documentadas de acuerdo a lo establecido en el sistema de gestión de calidad dentro de la organización.

1. ANTECEDENTES

De septiembre de 2019 hasta agosto de 2021 se trabajaron 5 campañas con un total de 15 lotes del producto a base de fumarato ferroso. Cada campaña ha representado diferentes eventos de desviación por problemas de desempeño asociados al producto, tales como:

- Pegado o adherencia del producto a punzones
- Dureza del comprimido fuera de especificación
- Laminación, friabilidad o tabletas quebradizas
- Apariencia irregular, tabletas sin brillo o moteadas

Existen dentro del sistema de gestión de calidad desviaciones generadas por los eventos sucitados y una no conformidad activa, la cual se procederá a cerrar hasta encontrar la solución definitiva a los problemas que se han presentado.

Es de conocimiento general que todo producto que lleve procesos adicionales a los establecidos impacta en tiempos de ocupación de planta, materiales, costo adicional de mano de obra, atraso en entrega de producto con posibilidad de desabastecimiento de canales y en la rentabilidad y generación de utilidades para cualquier empresa.

Las campañas antes mencionadas se han intervenido por parte de producción, investigación y desarrollo, trabajando con ajustes en fórmula cualicuantitativa dentro de lo permitido por las normas de buenas prácticas de

manufactura y la legislación vigente, así mismo se ha realizado cambios en proceso con el propósito de resolver el problema.

Los problemas de desempeño asociados al producto han representado rendimientos por debajo de lo esperado, así como procesos adicionales de revisión, análisis, reempaque y descarte extra procedente de la revisión, incrementándose la merma de cada lote y por ende generando una disminución del rendimiento.

Figura 1. **Lotes fabricados de 2019 a 2021 con eventos de desviación**



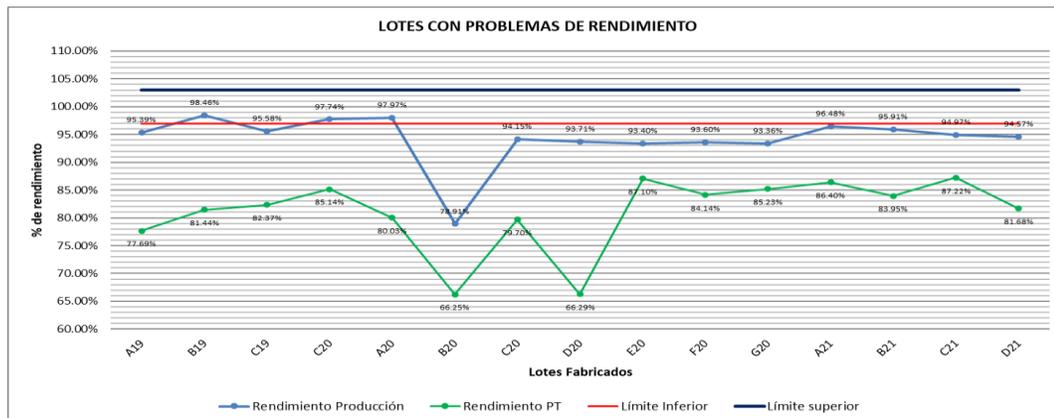
Fuente: elaboración propia, empleando Excel 365.

Tabla I. Rendimientos de proceso y de producto terminado de los lotes con desviación

TABLA DE RENDIMIENTOS DE 2019 A 2021		
Lote	Rendimiento de tabletas	Rendimiento PT
A19	95.39 %	77.69 %
B19	98.46 %	81.44 %
C19	95.58 %	82.37 %
C20	97.74 %	85.14 %
A20	97.97 %	80.03 %
B20	78.91 %	66.25 %
C20	94.15 %	79.70 %
D20	93.71 %	66.29 %
E20	93.40 %	87.10 %
F20	93.60 %	84.14 %
G20	93.36 %	85.23 %
A21	96.48 %	86.40 %
B21	95.91 %	83.95 %
C21	94.97 %	87.22 %
D21	94.57 %	81.68 %

Fuente: elaboración propia, empleando Excel 365.

Figura 2. Comportamiento del rendimiento de los lotes de 2019 a 2021



Fuente: elaboración propia, empleando Excel 365.

1.1. Justificación

El ajuste en fórmula es requerido según oportunidades de mejora detectadas en el desempeño de proceso histórico y calidad del producto, las cuales se encuentran documentadas en desviaciones y no conformidades por parte del sistema de gestión de calidad, por lo que se deben ajustar las cantidades de excipientes según funcionalidad requerida por el tipo de fórmula y proceso.

Las instrucciones de proceso no ofrecen el nivel de especificidad requerido para alcanzar la estandarización en la etapa de granulación, paso crítico de proceso que es determinante para la adecuada maquinabilidad del producto, y ya que se trabaja en un mezclador de bajo corte, requiere de tiempos de mezclado mayores a los actualmente establecidos.

Se debe revisar la velocidad actual de la compresión, ya que se está trabajando a la mayor velocidad del equipo, con el objetivo de determinar el tiempo de permanencia en la fase de precompresión y compresión.

La fórmula maestra actual del producto se encuentra establecida para un tamaño de lote de 700,000 tabletas. Se han realizado pruebas con una reducción del tamaño de lote a 500,000 tabletas, observándose que esto permite operar algunos de los equipos actuales en rangos de capacidad óptima en las áreas de fabricación de tabletas, así como cubrir la demanda de producción según proyecciones de comercialización, permitiendo ajustar las operaciones unitarias a jornadas de trabajo estándar.

2. MARCO TEÓRICO

Los comprimidos son formas farmacéuticas sólidas de dosificación unitaria, obtenidas por compresión mecánica de granulados o de mezclas pulverulentas de uno o varios principios activos, con la adición, en la mayoría de los casos, de diversos excipientes. Los comprimidos constituyen en la actualidad la forma farmacéutica sólida mayoritaria de administración por vía oral.

Las formas, el tamaño y el peso de los comprimidos pueden variar sensiblemente de unos a otros. Por lo general el tamaño se sitúa entre 5 y 17 mm; el peso entre 0,1 y 1,0 g, y la forma suele ser redonda, oblonga, biconvexa u ovoide. Sobre la superficie pueden llevar una inscripción y una ranura para fraccionarlos y facilitar así el ajuste posológico a las necesidades individuales.

Las características más importantes de los comprimidos son:

- Liberación de principio activo consistente
- Dosificación de principio activo consistente
- Estabilidad durante el periodo de validez
- Durabilidad suficiente hasta el momento de la administración
- Capacidad de mostrar identificación de producto
- Facilidad de deglución o fácil administración
- Optimización de costes de producción

2.1. Clasificación

Los comprimidos de administración oral pueden clasificarse en tres grupos:

2.1.1. Comprimidos no recubiertos

Este tipo de comprimidos incluye los comprimidos de una sola capa, resultantes de una compresión única de partículas, y comprimidos de varias capas, dispuestas paralela o concéntricamente, obtenidos por compresiones sucesivas ejercidas sobre diferentes conjuntos de partículas.

2.1.2. Comprimidos recubiertos

- Con recubrimiento de azúcar, también llamados grageas
- Con recubrimiento o cubierta pelicular *film-coated tablets*

2.1.3. Comprimidos especiales / otros comprimidos

- Efervescentes
- Bucodispersables / comprimidos ODT's
- Con recubrimiento gastrorresistente o entérico
- Masticables
- Multicapa
- De liberación modificada: sostenida, retardada, prolongada o pulsátil

2.2. Proceso de fabricación de comprimidos

De manera general, puede afirmarse que las principales rutas de fabricación de comprimidos tienen su origen en los siguientes procesos previos de obtención del material a ser comprimido:

- Mezcla directa
- Granulación vía seca
- Granulación vía húmeda
 - HSM+FBD (*High shear mixer* + secador de lecho fluido)
 - *Single-pot technology*
 - FBD (granulador-secador de lecho fluido)
 - *Spray Dryer*
- Granulación termoplástica (*hot melt granulation*)

2.2.1. Compresión directa

Es el proceso más sencillo para obtener comprimidos. Consiste en la tamización, mezcla y posterior compresión de la mezcla obtenida. Sin embargo, a pesar de ser el proceso de compresión teóricamente más sencillo y económico, resulta que no es el proceso habitualmente utilizado a nivel industrial para obtener comprimidos.

Esto es debido por un lado a los problemas inherentes a las mezclas pulverulentas y por otro a las ventajas que ofrece la compresión del granulado resultante de la granulación de la mezcla pulverulenta. La mezcla de sólidos pulverulentos puede definirse como la reorientación de las partículas en relación a las otras con el objetivo de conseguir homogeneidad.

2.2.2. Compresión de granulados

La granulación es una operación contraria a la división, que tiene como fin la aglomeración de sustancias mediante presión o mediante la adición de un aglutinante disperso, suspendido o disuelto en un medio. El resultado perseguido es la obtención de un granulado que constituya un producto intermedio para la fabricación de comprimidos.

El granulado posee ciertas ventajas sobre su mezcla original de polvos:

- Mejora las propiedades reológicas y de flujo.
- Evita la segregación de los componentes de las mezclas pulverulentas.
- Disminuye la fricción y los efectos derivados de la carga eléctrica de las mezclas pulverulentas
- Facilita el llenado homogéneo de las matrices de las máquinas de comprimir.

Tiene mejor propiedad mecánica de compresibilidad

- Fomenta la expulsión del aire interpuesto entre las partículas.
- Minimiza la generación de polvo en los procesos de manipulación y Transporte.
- Aumenta la densidad del producto final.
- Facilita la modificación del perfil de disolución y la consecuente biodisponibilidad de la forma farmacéutica final.

La unión entre las partículas que conforman el granulado se puede conseguir de dos formas: con un aglutinante o por la acción mecánica (presión o fuerza).

En el primer supuesto, se requiere un líquido –agua u otro– que ligue el aglutinante con la(s) sustancia(s) que se desee granular. Esta es la denominada granulación por vía húmeda que, a su vez, se clasifica en:

- Acuosa, si se emplea agua
- Anhidra, en el caso contrario

Cuando se recurre a la acción mecánica, es decir, a la fuerza o a la presión de una máquina de comprimir o de una compactadora, se habla de granulación por vía seca. Los granulados se evalúan atendiendo a las características siguientes:

- Propiedades organolépticas (color, olor, sabor, forma redondeada o alargada).
- Perfil granulométrico: interesa que el tamaño de granulado sea lo más homogéneo posible.
- Densidad aparente (*bulk density*).
- Volumen aparente (*bulk volume*).
- Friabilidad o resistencia a la erosión.
- Comportamiento reológico.
- Humedad.
- Capacidad de compresión, se prefiere el granulado plástico, es decir, el que no recupera su forma original tras la deformación, a diferencia del elástico.
- Capacidad de disgregación.
- Capacidad de disolución.
- Relación entre el tamaño del granulado y el peso del comprimido.

2.2.2.1. Granulación vía húmeda

Se trata del método más utilizado en la industria farmacéutica como etapa previa de la fabricación de los comprimidos. Se basa en la adición de un aglutinante *binder* disperso en un medio generalmente líquido, para formar una disolución o una suspensión. Casi siempre se emplea agua, a veces alcohol u otro disolvente orgánico.

El método convencional sigue varios pasos. El primero consiste en el pesaje de los componentes. Después, se procede a la carga y posterior mezcla de las materias primas en el equipo granulador *High Shear Mixer*. Después de mezclar se procede al amasado o humectación, añadiendo entonces el aglutinante para ligar y unir las partículas.

En la etapa siguiente se procede a la granulación propiamente dicha. Esta operación se basa en pasar mediante presión la mezcla amasada o humectada previamente a través de un tamiz de una luz de malla determinada. Esta granulación se realiza con el objetivo de aumentar la superficie de contacto del material húmedo previo al secado.

Después de granular el material hay que secarlo. Esta operación persigue eliminar el líquido añadido para la humectación o el amasado. Durante ella se corre el peligro de eliminar el agua propia de las sustancias de la mezcla. El grado óptimo de humedad corresponde al 2-3 %. Para este fin se pueden emplear estufas secadoras, equipos de lecho fluido, radiaciones infrarrojas, ondas de radiofrecuencia, vacío y microondas.

Debe establecerse un objetivo de humedad residual del granulado que nunca podrá ser inferior al contenido de agua estructural medio de los

componentes. Secar el granulado por debajo de este valor implicará procesos posteriores de adsorción de agua al granulado desde el medio. Una vez obtenido el granulado, este debe tamizarse con el objetivo de obtener el perfil granulométrico objetivo.

2.2.2.2. Granulación vía seca

Este método se basa en la mezcla y posterior compactación de la misma mediante una prensa o un equipo de compactación por rodillos. El propio equipo puede incluir su salida de uno o varios pasos de tamices que trocean el compactado a un perfil granulométrico objetivo.

La granulación vía seca suele ser el método de elección cuando alguno de los componentes principales de la mezcla es o puede ser sensible a la humedad, no pueden resistir las temperaturas elevadas de secado o bien no cuentan con suficiente unión o adhesión intrínsecas.

En ocasiones (por ejemplo cuando no se dispone de la tecnología de compactación) es posible obtener el compactado realizando una compresión (también llamada precompresión) de las materias primas aplicando baja fuerza de compresión y un tamaño grande de formato. Se distinguen dos clases de granulación por vía seca:

- La precompresión o doble compresión propiamente dicha
- La compactación mediante rodillos

2.2.3. Compresión de granulados

La granulación es una operación contraria a la división, que tiene como fin la aglomeración de sustancias mediante presión o mediante la adición de un aglutinante disperso, suspendido o disuelto en un medio. El resultado perseguido es la obtención de un granulado que constituya un producto intermedio para la fabricación de comprimidos.

La operación se realiza siguiendo las fases:

- Llenado y dosificación
- Precompresión
- Compresión
- Eyección

2.2.3.1. Fase de llenado y dosificación

La fase de llenado incluye la transferencia de los materiales (mezcla de polvos o granulados con fase externa) en la cavidad formada por las matrices y el punzón inferior. La posición o desplazamiento del punzón inferior determina el volumen de llenado. Este volumen debe ser el adecuado para el cumplimiento con el requerimiento del peso final del comprimido.

El desplazamiento máximo y la posición exacta del punzón vienen definidos por la leva de carga o de llenado (*filling cam*). La cavidad se sobrecarga con producto con el objetivo de asegurar el llenado completo del volumen de llenado. Una vez llenada la cavidad, el material sobrante es retirado de la torreta estableciendo el peso exacto de material en la matriz a ser comprimido.

Factores de calidad de la fase de llenado:

- Características del producto
- Estado del plato de dosificación
- Estado de la superficie de la torreta
- Estado de punzones y matrices
- Estado de las levas
- Diseño y estado de las cabezas de los punzones

2.2.3.2. Fase de precompresión

Básicamente la fase de precompresión consiste en una fase previa a la compresión, en la que ambos punzones (superior e inferior) se desplazan uno hacia el otro pero sin llegar a comprimir el material. El objetivo de esta fase es la de asentar y precompactar el material en la cavidad de llenado, disminuyendo el espacio interparticular, permitiendo por tanto la eliminación de aire existente en la cavidad y entre las partículas a ser comprimidas.

Factores de calidad de la fase de precompresión:

- Características del producto
- Efectividad en el proceso de retirada del aire
- Detalle del diseño del plato portamatrices
- Detalle del diseño de las matrices (conicidad)
- Estado de punzones y matrices

2.2.3.3. Fase de compresión

La fase de compresión forma el comprimido. En esta fase los punzones superior e inferior se desplazan uno hacia el otro reduciendo el volumen que ocupa el material en la cavidad previamente formada. El desplazamiento de los punzones se controla mediante el movimiento de los rodillos de compresión. A medida que los punzones se acercan, el material genera una fuerza sobre las superficies de los punzones y de la matriz.

La distancia o desplazamiento final de ambos punzones determina el grosor y la dureza del comprimido. Cuanto más juntos quedan los punzones, más fino y duro es el comprimido. Al revés, cuanto más alejados quedan más grueso y menos duro es el comprimido resultante. El ajuste del desplazamiento de los punzones se realiza manteniendo constante el volumen del material y por tanto el peso del comprimido.

Factores de calidad de la fase de compresión:

- Características del producto
- Detalle del encaje de punzones y matrices
- Precisión de la longitud de los punzones
- Estado y engrase de los rodillos de compresión
- Calidad de las cabezas de los punzones
- Material de punzones y matrices

2.2.3.4. Fase de eyección

La fase de eyección consiste en la expulsión del comprimido ya conformado de la matriz y de la máquina de comprimir. En esta fase el punzón

superior se retira de la matriz y se eleva a su posición máxima. Entonces el punzón inferior se eleva hasta enrasarse con la superficie superior de la matriz, empujando al comprimido fuera de la matriz. Un raspador *scraper* empuja al comprimido fuera de la torreta de compresión.

Factores de calidad de la fase de eyección:

- Características del producto.
- Humedad ambiental.
- Calidad de superficie de punzones.
- Diseño de marcaje de comprimidos en las zonas de contacto con punzones.
- Temperatura del proceso.
- Materiales antiadhesivos en punzonería.

2.3. Principales problemas en la calidad de los comprimidos

La definición de la calidad de un comprimido viene predeterminada por uno o varios de los siguientes atributos de calidad:

- Peso
- Dureza
- Grosor / dimensiones
- Friabilidad
- Uniformidad de contenido
- Tiempo de disolución, desintegración

En relación con el proceso de compresión, el objetivo es siempre el de alcanzar máxima productividad (comprimidos/hora) con máximos rendimientos.

2.3.1. Introducción al Qbd (*Quality by Design*)

La mayoría de granulados pueden ser comprimidos sin mayores problemas (las estadísticas hablan de un 70 %), pero el 30 % restante puede constituir verdaderos problemas de compresión. Los problemas de calidad en los comprimidos pueden tener diferentes orígenes. Existen diferentes factores que pueden afectar la calidad de los comprimidos, ya sean originados durante los procesos de fabricación previos o durante el mismo proceso de compresión.

Los factores críticos que tienen o pueden tener impacto en la calidad final del comprimido, así como los valores de los mismos que generen el intervalo de confianza, deben ser establecidos y demostrados durante el proceso de validación y posteriormente controlados a lo largo de todo el ciclo de vida del producto. Para ello se hace indispensable realizar un análisis prospectivo de riesgos con el objetivo de detectar todos aquellos factores de proceso que puedan afectar de forma crítica a la calidad final del producto.

En el anexo de la guía ICHQ8 se describe la herramienta QbD (*Quality By Design*). ElQbD asienta las bases para ejecutar un estudio del diseño de un determinado proceso de forma prospectiva y, conjuntamente con la aplicación de la guía ICHQ9 (análisis de riesgos), propone un procedimiento para establecer el espacio de diseño óptimo (confiable y consistente) para el proceso de fabricación en estudio.

Para establecer el espacio de diseño previamente debe establecerse el o los atributos críticos de calidad del producto final (o intermedio): *Critical Quality Attribute* (CQA). Definidos los atributos de calidad (CQA) que son el objetivo, se deben establecer aquellos factores que durante el proceso tengan impacto directo en los mismos, es decir, se deben establecer:

- Los atributos críticos de las materias primas: *Critical Material Attribute* (CMA).
- Los parámetros críticos de proceso: *Critical Process Parameter* (CPP).

A partir de este punto, deben realizarse todos aquellos experimentos que permitan establecer los valores de los CMA y CPP que confieran un espacio de diseño tal que aseguren que, siempre que se fabrique dentro de dicho espacio, el proceso será confiable y robusto.

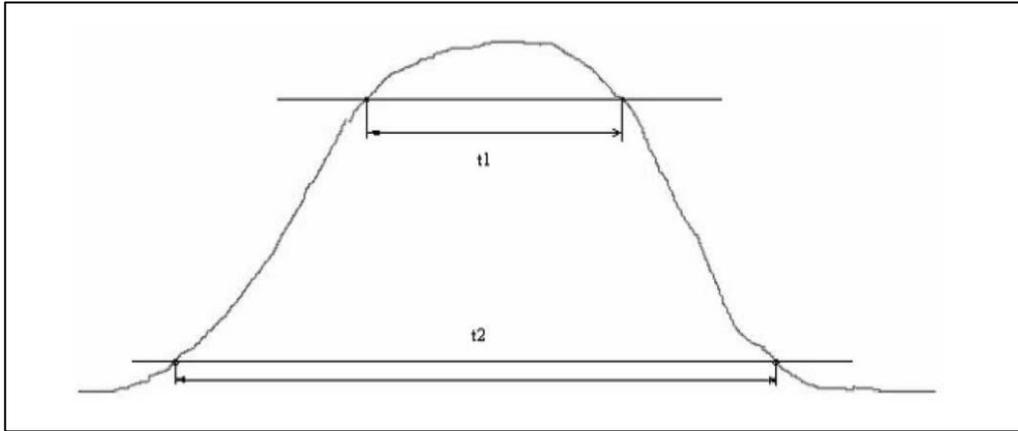
Los factores que, a lo largo del proceso de compresión, pueden afectar a la calidad final del comprimido pueden tener diferentes orígenes. De forma general se pueden considerar cuatro orígenes principales:

- Problemas derivados del proceso
- Problemas derivados de las materias primas – formulación
- Problemas derivados del propio diseño del comprimido
- Problemas derivados de los punzones

Como reflexión general, una gran parte de los problemas de compresión se pueden minimizar o solventar tan solo reduciendo la velocidad de la máquina.

Esta disminución en la velocidad implica un aumento del *dwell time* de compresión, entendiendo *dwell time* como el tiempo durante el que se ejerce sobre el comprimido más del 90 % de la fuerza máxima.

Figura 3. ***Dwell time***



Fuente: Salazar (2015). *Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos*.

En general, el mayor tiempo que un producto pueda permanecer bajo trabajo de compresión se tendrán mayores posibilidades de comprimirlo a la dureza objetivo. El *dwell time* depende de la velocidad de compresión y de la superficie de contacto de la cabeza de los punzones. Mantener bajo control el estado de las cabezas garantiza la estabilidad del *dwell time*.

No todos los productos son sensibles a incrementos de *dwell time*, pero en general es un parámetro de proceso a tener en cuenta. De hecho, actualmente todas las máquinas ya incluyen rodillos de precompresión y de compresión, por lo que teóricamente es una forma de ampliar el trabajo de compresión por unidad de comprimido.

Hay fabricantes que entre el rodillo de precompresión y el de compresión no permiten que el punzón superior se retire de la posición de precompresión, con lo que de esta manera amplían el *dwell time*.

2.3.2. Problemas derivados de los procesos previos a la compresión

Todos los componentes de la formulación (excipientes y principios activos), así como los procesos previos de fabricación, tienen impacto en la calidad del comprimido. Debe controlarse y evaluarse cualquier cambio tanto en la formulación como en los procesos, especialmente en aquellos productos con límites estrechos de sus atributos de calidad.

A modo de ejemplo, es posible centrar el proceso de fabricación de comprimidos en la obtención previa del granulado y entendiendo que, de forma general, los atributos críticos de calidad (CQA) de un granulado son o pueden ser:

- Densidad del granulado
- Morfología
- Perfil granulométrico
- Ángulo de reposo
- Humedad de origen y humedad residual

El planteamiento a evaluar para establecer los atributos críticos de materia prima (CMA) y los parámetros críticos de proceso (CPP) podría seguir los relacionados en la siguiente tabla:

Tabla II. **Atributos y parámetros de proceso por fase en el proceso de granulación vía húmeda**

PROCESO DE GRANULACIÓN VÍA HÚMEDA		
ATRIBUTOS MATERIA PRIMA (MAM/CA)	FASES	PARÁMETROS DE PROCESO (PP/PPP)
Distribución de tamaño de partículas Morfología de partículas	MEZCLA	Tiempo Velocidad % de Carga
Solubilidad Densidad y porosidad Humectabilidad por el aglutinante	GRANULACIÓN	Velocidad palas Velocidad chopper tiempos de proceso Caudal de pulverización
Humedad estructural Tipo, pH, viscosidad y concentración del aglutinante	SECADO	Temperatura de secado Tiempo de secado Caudal de aire Porcentaje de carga
Solubilidad de las materias primas en aglutinante	TAMIZADO	Luz de Malla Distancia tamiz rompedor Geometría rompedor Velocidad
GRANULADO		
Atributos de Calidad		
Densidad del granulado Morfología Perfil granulométrico Humedad de origen y Humedad Residual		

Fuente: elaboración propia, empleando Excel 365.

En el proceso de granulación vía húmeda pueden existir diferentes atributos de calidad objetivo del granulado a fabricar. El análisis de riesgos deberá establecer cuál o cuáles son los atributos críticos de calidad y cuáles son, en cada una de las fases de fabricación, los valores de los atributos de materias prima y parámetros críticos de proceso que implican la fabricación del granulado con los atributos de calidad dentro de límites.

Como ejemplo de implicación del tamaño de partícula en la consistencia de un proceso de compresión, téngase en cuenta el cambio potencial de un proveedor de un determinado ingrediente. Considérese que el ingrediente de

este nuevo proveedor pueda tener un menor tamaño de partícula. Este puede producir granulados más pequeños, lo cual en la fase de compresión puede traducirse en problemas de compresión o en problemas de dureza de los comprimidos.

Los atributos de calidad difieren en función del proceso de granulación existente. En general la diferencia entre unos procesos u otros tiene como final granulados más o menos densos, más o menos húmedos, con perfiles granulométricos más o menos dispersos y con morfologías más o menos regulares. A modo de ejemplo:

- Un granulado demasiado húmedo puede dar lugar a fenómenos de adhesión a punzones.
- Un granulado demasiado seco puede dar lugar a problemas de friabilidad y/o de laminación del comprimido.
- Un perfil granulométrico excesivamente disperso puede dar lugar a problemas de dureza.
- Un perfil granulométrico excesivamente centrado puede dar problemas de compresibilidad.
- Densidades bajas y morfologías regulares pueden dar como resultado velocidades de compresión más altas.
- Densidades altas y morfologías irregulares pueden dar como resultado velocidades de compresión más bajas.

La calidad final del granulado, por tanto, tendrá un impacto directo en el proceso de compresión. Se obtendrá procesos de compresión más lentos o más rápidos, con mayor o menor consistencia. Durante la fase de diseño y en el momento de establecer los atributos críticos de calidad del granulado, debe realizarse un balance entre los beneficios obtenidos en el proceso de fabricación (en términos de velocidad y consistencia) versus el coste de obtención de la calidad objetivo del granulado.

Se adjunta como ejemplo una tabla que resume la estrategia simplificada de control de un proceso de compresión para conseguir un determinado perfil de disolución y la definición de un espacio de diseño QbD aguas arriba del proceso.

Tabla III. **Controles de un proceso de compresión**

CMA Granulado	CPP Máquina de comprimir	CQA Comprimido	QTPP Quality Target Product Profile) Objetivo proceso compresión
Perfil granulométrico	Fuerza precompresión	Dureza	Perfil de disolución
D50 = 750 micras	20 - 35 KN	Media: 70-80 N	≥ 75% a los 15 minutos
Densidad compactada (g/ml)	Fuerza de compresión		Permite el cumplimiento de especificaciones asociadas al tipo de forma farmacéutica
0,70 a 0,80	60 – 80 KN		
Humedad (HR%)	Velocidad compresión		
1,5 a 2,3	60 – 85 rpm		
Ángulo de reposo	Velocidad alimentador forzado		
26,5 a 28,0	25-35 rpm		

Fuente: Salazar (2015). *Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos*.

2.3.3. Problemas de calidad del comprimido

A continuación se recogen, solo a modo de resumen, los principales problemas de calidad de comprimidos, identificando para cada uno de ellos las posibles causas y sus soluciones.

2.3.3.1. *Capping* - Exfoliación

Término usado cuando la parte inferior o superior del comprimido se separan como una capa horizontalmente, ya sea parcial o totalmente. La separación puede producirse durante la fase de eyección o posteriormente.

La causa principal es habitualmente la existencia de aire atrapado y comprimido con el material. El aire es un material fácilmente comprimible pero de características elásticas, es decir, posterior a su compresión se produce su expansión en el interior de la masa comprimida. En este caso, una de las soluciones más habituales es la de revisar el proceso de precompresión para mejorar la retirada del aire antes de su compresión.

Tabla IV. **Capping. Posibles causas y soluciones**

Posible causa	Posible/s solución/es
Demasiados finos en el granulado	Verificación de perfil granulométrico
Granulado frágil y poroso	Verificación de perfil granulométrico. Verificación del aglutinante. Verificación del proceso
Humedad del granulado demasiado baja	Verificar proceso de secado y humedad residual. Añadir sustancias higroscópicas
Baja proporción de aglutinante o mala solubilidad de las materias primas en el aglutinante	Incrementar la cantidad de aglutinante Verificar solubilidades
Lubricante insuficiente o inadecuado	Incrementar la cantidad de lubricante. Cambio de lubricante
Mala calidad de punzones	Pulido de punzones. Cambio de materiales. Cambio de proveedor
Geometría de punzones inadecuada	Verificar diseño de comprimido.
Mal ajuste del desplazamiento del punzón inferior durante la eyección	Ajustar "set up" de la máquina
Punzones mal lubricados Matrices mal pulidas	Revisión estado punzonería y matrices

Fuente: Salazar (2015). *Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos*.

2.3.3.2. **Cracking – Fracturas / Grietas**

Se detectan en el comprimido pequeñas roturas en la superficie central superior e inferior, o a veces en los laterales. Fundamentalmente se deben a la rápida expansión del comprimido, especialmente cuando se utilizan diseños de punzonaría de alta concavidad.

Tabla V. **Cracking. Posibles causas y soluciones**

Posible causa	Posible/s solución/es
Proporción baja de finos en el granulado	Verificar perfil granulométrico. Añadir finos
Granulado excesivamente seco	Aumentar la humedad del granulado. Añadir aglutinante o reducir el secado
Diseños de punzonaría de alta concavidad	Verificar diseño comprimido. Utilización de "scrapers" especiales

Fuente: Salazar (2015). *Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos.*

2.3.3.3. **Sticking – Adhesión / Pegado**

El fenómeno de *sticking* o de adhesión hace referencia a todos los procesos de adhesión de material en la pared de los punzones o de las matrices. La causa habitual es el exceso de humedad del granulado, la viscosidad del aglutinante o la incorrecta lubricación del granulado.

Tabla VI. **Sticking. Posibles causas y soluciones**

Posible causa	Posible/s solución/es
Granulado demasiado húmedo	Optimización del proceso de secado
Granulado incorrectamente lubricado	Incrementar o cambiar el lubricante
Demasiado aglutinante	Reducir la cantidad de aglutinante. Utilizar otro aglutinante con menor viscosidad
Material higroscópico	Verificar fórmula. Verificar condiciones de fabricación y almacenaje. Añadir un absorbente
Demasiada concavidad de la punzonera	Verificar diseño
Baja fuerza de compresión	Aumentar la presión de compresión Bajar velocidad máquina

Fuente: Salazar (2015). *Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos*.

2.3.3.4. **Picking - Picado**

Término usado cuando pequeñas cantidades de material de un comprimido se adhieren a la superficie del punzón y son retiradas de la propia superficie del comprimido. Este problema se produce más habitualmente en los punzones superiores y empeora con el proceso debido a la adhesión de más material sobre el material previamente adherido.

Tabla VII. **Picking. Posibles causas y soluciones**

Posible causa	Posible/s solución/es
Granulado demasiado húmedo	Optimización del proceso de secado
Granulado incorrectamente lubricado	Incrementar o cambiar el lubricante
Bajo punto de fusión de materias primas	Utilizar materias primas que aumenten el punto de fusión. Utilizar lubricantes con alto punto de fusión
Alta proporción de aglutinante o aglutinante demasiado viscoso	Verificar fórmula. Verificar condiciones de fabricación y almacenaje. Añadir un absorbente
Granulado demasiado caliente para compresión	Refrigerar el granulado y la máquina de compresión
Mal estado de la cabeza de los punzones	Verificar estado. Pulido de punzones. Soluciones de recubrimiento de la superficie de los punzones
Mal estado del gravado en los punzones	Verificar estado. Evitar gravados o hacerlos lo más grande posible
Baja fuerza de compresión	Aumentar fuerza

Fuente: Salazar (2015). *Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos*.

2.3.3.5. **Biding**

Fenómeno que se produce en la matriz cuando los comprimidos se adhieren o se rompen. Se forma una película que obstaculiza la eyección del comprimido. Con un excesivo *binding*, los laterales del comprimido se rompen. La causa más común suele ser el exceso de humedad del granulado, la baja lubricación en la fase externa y/o el uso de matrices desgastadas.

Tabla VIII. **Biding. Posibles causas y soluciones**

Posible causa	Posible/s solución/es
Granulado demasiado húmedo	Optimización del proceso de secado
Granulado incorrectamente lubricado	Incrementar o cambiar el lubricante
Granulado demasiado grueso	Reducir el tamaño del granulado, añadiendo más finos.
Granulado demasiado abrasivo	Verificar estado de matrices y punzonaría. Pulido de punzones. Soluciones de recubrimiento de la superficie de los punzones y matrices
Mal estado de las matrices	Verificar estado. Pulido de matrices Verificar otros materiales o soluciones de recubrimiento de la superficie de las matrices
Elevada fuerza de compresión	Disminuir fuerza

Fuente: Salazar (2015). *Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos*.

2.3.4. Variaciones en el peso del comprimido

Pueden deberse a diferentes causas. Las principales se mencionan a continuación.

2.3.4.1. Variaciones en el producto

Este tipo de variación puede deberse a variaciones en la densidad y en la distribución del tamaño de partícula del material a ser comprimido. La densidad puede variar en la máquina, habitualmente debido al sobrellenado de la matriz y posterior recirculación del material en la máquina de comprimir,

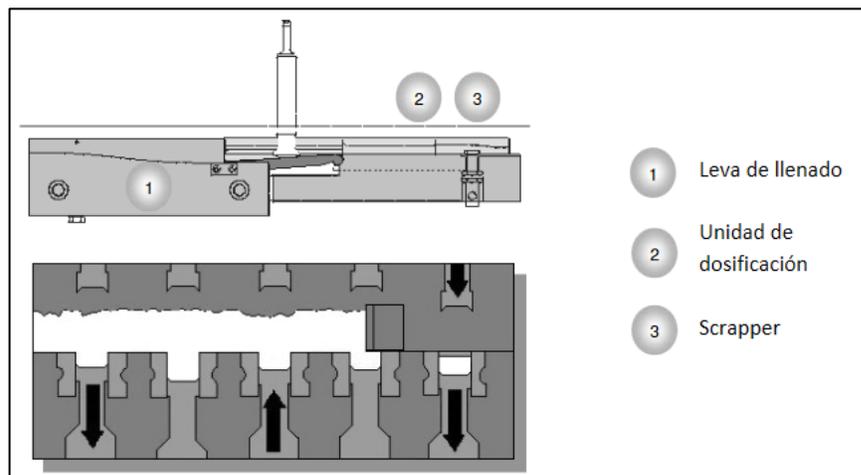
mientras que el tamaño de partícula puede variar cuando el producto se segrega durante la transferencia o debido a la electricidad estática.

Es habitual que algunos productos no pueden soportar el estrés mecánico de todos aquellos procesos de manipulación y transferencia necesarios antes de su compresión.

2.3.4.2. Equipamiento y *set up* de la máquina de comprimir

Existen múltiples factores que pueden afectar al peso. Especialmente todos aquellos componentes que participan activamente en el proceso de ajuste del peso, mismos que tendrán una especial relevancia.

Figura 4. **Ajuste de peso de comprimido**



Fuente: Salazar (2015). *Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos.*

Por eso el estado de la leva de llenado, así como la calibración de los servos de ajuste / desplazamiento, se hacen esenciales para garantizar el control del peso durante el proceso de compresión. La correcta selección de la leva de llenado *filling cam* es crítica para establecer y dosificar el peso objetivo. Para ello es importante:

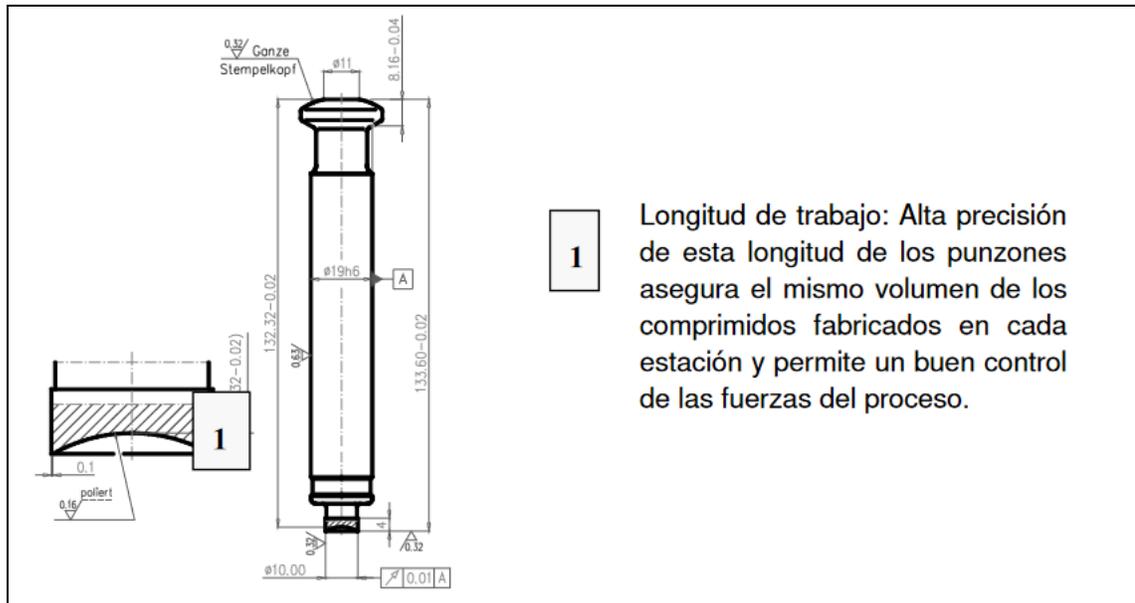
- Conocer los valores de densidad del material a ser comprimido en gr/cm^3 .
- Para calcular el volumen de llenado que se traduzca en el peso objetivo del comprimido, debe conocerse la propia geometría del comprimido y la densidad del material de partida.
- Para un funcionamiento adecuado, la leva de llenado necesita ser llenada de material entre el 60 y el 80 por ciento.

2.3.4.3. Estado de los punzones y matrices

El estado de los punzones y fundamentalmente la longitud de trabajo *working length* de los punzones es un factor importante a tomar en consideración. Las variaciones en la longitud de los punzones pueden tener un impacto en el control del peso, de la dureza y del grosor de los comprimidos fabricados.

En general los fabricantes garantizan en los punzones nuevos una tolerancia de 0,02. Durante el ciclo de vida del punzón, esta es una medida crítica a controlar. Trabajar con tolerancias de 0,05 puede considerarse inaceptable.

Figura 5. Longitud de trabajo. Adamus HT



Fuente: Salazar (2015). *Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos.*

2.3.4.4. Características reológicas del producto a comprimir

Tanto el exceso como el defecto de la alimentación de producto pueden generar problemas relacionados con el control de peso de los comprimidos. En función de las características de flujo de los materiales, durante la propia descarga del material sobre la máquina de comprimir pueden producirse fenómenos de segregación y/o de formación de cavernas, provocando que la alimentación de material no sea constante.

En estos supuestos cobra vital importancia la verificación de los ángulos de caída de las tolvas y la evaluación de añadir vibración (si la segregación no

es un problema). Otro factor relevante en la alimentación del producto y en el control del peso del comprimido es la selección del tipo de alimentador a utilizar.

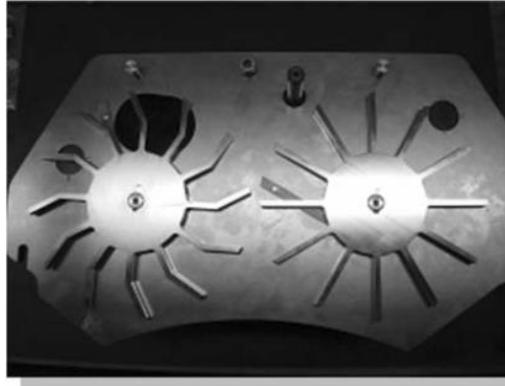
Adicionalmente al alimentador por gravedad, existe la posibilidad de sustituirlo por un alimentador forzado con diferentes geometrías de palas, velocidades y sentido de rotación. Sin embargo, ambos tipos de alimentadores tienen ventajas e inconvenientes que deben conocerse con el objetivo de realizar la decisión acertada para cada producto.

Tabla IX. **Ventajas e inconvenientes de los diferentes tipos de alimentadores**

Alimentador forzado	
Ventajas	Desventajas
Buen llenado de producto	Segregación potencial del producto
Velocidad ajustable de palas	Compactación potencial del producto
Ajuste de sentido de rotación	Peso del alimentador
Gran variedad de diseño de palas	Requiere un mínimo volumen de material para trabajar eficientemente
	Mayor desperdicio de material
	Más piezas = Más limpieza
Alimentador por gravedad	
Ventajas	Desventajas
Simple	El flujo depende del producto
Menos piezas = Menos limpieza	
Requiere menos cantidad de producto para trabajar eficientemente	

Fuente: Salazar (2015). *Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos*.

Figura 6. **Alimentador forzado. Korsch AG**



Fuente: Salazar (2015). *Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos.*

2.3.5. Fallos debidos al formato (punzones y matrices)

La punzonaría y la matricería son herramientas de alta precisión responsables directas de la conformación del comprimido. Por ello es importante tener en cuenta aquellos factores que pueden afectar la vida útil de los formatos:

- Corrosión por producto
- Excesiva fuerza de compresión
- Desgaste de levas
- Daños debidos a incorrecta manipulación
- Defectos internos propios de los punzones
- Rodillos de compresión recalentados
- Levas recalentadas
- Falta de lubricación de los rodillos de compresión
- Mala lubricación del granulado a comprimir

- Mala lubricación de los punzones en funcionamiento

Los factores críticos de los formatos son:

- El material
- El recubrimiento
- El mantenimiento

A continuación se relacionan los problemas más habituales que pueden encontrarse en los punzones. Para una buena comprensión del funcionamiento y conformación del comprimido, se hace indispensable disponer del conocimiento de las calidades de los diferentes materiales, su estado de pulido, así como de las diferentes posibilidades de recubrimiento.

Las propiedades del inoxidable de la punzonaría que son importantes para una buena resistencia al desgaste por abrasión son:

- Alta dureza
- Elevado volumen de carburos
- Elevada dureza de los carburos
- Tamaño grande de los carburos

El astillado o *chipping* sucede habitualmente cuando el punzón ha estado en producción poco tiempo. El mecanismo de este fallo es de bajo ciclo de fatiga. Aparecen microroturas en la superficie activa del punzón, que se propagan y finalmente generan como resultado trozos que se separan de los bordes y esquinas.

Para mejorar la resistencia al *chipping* es necesario trabajar con inoxidables de alta ductilidad. La deformación plástica sucede cuando el límite elástico de la herramienta ha sido excedido. La deformación plástica causa daños o cambios en la forma de la superficie de trabajo de la herramienta. La propiedad del inoxidable que confiere una buena resistencia a la deformación plástica es la dureza. Las propiedades del inoxidable que confieren una buena resistencia a la rotura *cracking* son:

- Baja dureza
- Alta tenacidad y dureza microestructural

Las propiedades del inoxidable que son críticas para una buena resistencia a la adhesión y a la excoiación *galling* son:

- Alta dureza de las herramientas
- Bajo coeficiente de fricción
- Alta ductilidad de las herramientas
- Uso de tratamiento superficial o de recubrimientos

2.3.5.1. Pulido de punzones y matrices

Adicionalmente al recubrimiento como estrategia para minimizar o solventar problemas de adhesión y/o abrasión, el pulido de los formatos puede evitar de por sí un gran número de problemas de adhesión, sin tener que recurrir a soluciones más costosas como el recubrimiento.

Características que confiere el pulido de los formatos:

- Permite mantener la calidad de las superficies de compresión (tips).

- Permite mejorar la rugosidad superficial de las superficies de compresión, y por ello minimiza y/o elimina la tendencia del material a adherirse.
- Cuando el punzón rota durante el proceso, la superficie más lisa en la zona de compresión reduce la fricción durante la compresión.
- Las superficies más lisas en los ejes de los punzones pueden reducir la fricción mecánica durante el proceso y mejorar el ciclo de vida de la máquina de compresión.
- La limpieza de los formatos es más fácil y efectiva.

En la industria farmacéutica se siguen diferentes estrategias de control del estado de los punzones y matrices. Existe una filosofía por la cual, una vez realizado el primer control dimensional a la recepción de los punzones del proveedor, no se realizan más controles sobre los punzones, procediendo a su sustitución a partir de unos determinados valores de calidad del comprimido, entendiendo este como producto final.

No obstante, cada día el estado del arte, conjuntamente con el concepto de calidad total o prospectiva, está imponiendo el concepto de control en proceso de los propios punzones, permitiendo la sustitución o actualización de los mismos antes de que se produzca una pérdida de calidad del producto final.

Existen en el mercado diferentes soluciones para el control dimensional de los formatos, más o menos manuales, más o menos automáticos. Desde realizar el control dimensional con personal especializado mediante mediciones manuales con pie de rey y registro de datos manual, hasta dispositivos de control automático que realizan la medida mediante lectura láser y comparan los datos obtenidos en proceso con una librería previamente establecida.

Los equipos automáticos incorporan también cámara de video con una elevada capacidad de *zoom* que permite realizar capturas fotográficas del estado microscópico del punzón, llegando a realizar medidas de los grabados y demás detalles de los formatos.

Las características principales de un dispositivo de medición láser son:

- Sistema de medición sin contacto.
- Presentación gráfica de los resultados.
- Videocámara para control y medición de anagramas y marcajes (en longitud y profundidad).
- Librería con estándares de herramientas.
- Creación automática de informes.
- Diagnóstico automático y dispositivo de autocalibración.

Por lo que respecta al software, dispone de una librería de archivos CAD contra los cuales realiza la comparación de las dimensiones tomadas en tiempo real. Permite controlar en tiempo real todas las dimensiones críticas y el estado de las herramientas de compresión también en tiempo real. En el caso de que la medición salga fuera de los límites de seguridad, avisa de forma inmediata al usuario.

3. DISEÑO METODOLÓGICO

3.1. Localización

Las pruebas se realizaron en la planta del laboratorio de investigación y desarrollo con equipos a nivel de laboratorio. Los análisis fueron realizados en el laboratorio de análisis fisicoquímico y microbiológico del laboratorio farmacéutico y las pruebas con lotes de producto se realizaron en las áreas de manufactura del departamento de sólidos del mismo.

3.2. Variables

- Dimensiones del comprimido
- Peso promedio
- Humedad de la tableta
- Desintegración
- Friabilidad
- Dureza
- Granulometría
- Densidad aparente
- Densidad por golpe
- Ángulo de reposo
- Índice de compresibilidad
- Índice de Hausner
- Porcentaje de rendimiento

3.3. Delimitación del campo de estudio

Debido a que los incumplimientos que se han presentado están relacionados con atributos del producto durante su fabricación, este estudio se circunscribe a procesos de manufactura, formulación y controles en proceso. No se extenderá a procesos de acondicionamiento primario y secundario del producto. En función de los resultados se determinará si el impacto generado por las modificaciones requiere la realización de estudios de estabilidad.

3.3.1. Cambios a nivel de fórmula cuali-cuantitativa del producto

- Revisión de excipientes para que las cantidades se encuentren de acuerdo con la función esperada y los porcentajes permitidos.
- Verificación de desempeño de tamaño de lote estándar.

3.3.2. Cambios a nivel del proceso de producción

- Revisión de tiempos de proceso.
- Revisión de velocidades de proceso.
- Revisión de instrucciones de proceso para llevarlas a niveles de especificidad requeridas para alcanzar la estandarización.

3.4. Recursos humanos

- Investigador: Deric Mauricio Cuyan Vega
- Asesor: Inga. Qca. María José Gaytán García
- Profesionales del área de investigación y desarrollo
- Técnicos del área de investigación y desarrollo

- Operadores y auxiliares de producción
- Inspectores de controles en proceso
- Analistas de laboratorio fisicoquímico
- Auxiliares de cristalería de laboratorio

3.5. Recursos materiales disponibles

Los recursos materiales indispensables para la realización del estudio, que serán requeridos a lo largo del proceso, son los siguientes: equipo o maquinaria para la transformación del producto, equipo de laboratorio, cristalería para ensayos fisicoquímicos, reactivos de laboratorio y materias primas.

3.5.1. Equipo de producción

- Mezclador de listón de 250 Kg
- Molino de cuchillas
- Horno de convección forzada
- Carros con bandejas
- Molino oscilante
- Mezclador de doble cono
- Tableteadora rotativa de 43 estaciones
- Alimentador PIAB
- Desempolvador
- Balanza semianalítica
- Tanque de 50 litros
- Agitador-varilla y aspa

3.5.2. Equipo de controles en proceso

- Desintegrador
- Durómetro
- Friabilizador
- Balanza semianalítica

3.5.3. Equipo de laboratorio

- Equipo de espectrofotometría de absorción atómica (EAA)
- Lámpara de cátodo hueco de hierro (Fe)
- Balanza analítica
- Baño ultrasonido
- Estufa con agitación / calentamiento
- Campana de extracción
- Disolutor

3.5.4. Cristalería de laboratorio

- *Beackers*
- Balones de aforo
- Probetas
- Pipetas
- Perillas
- Varillas de agitación

3.5.5. Reactivos de laboratorio

- Ácido nítrico 0.5 N (34.8 mL de ácido nítrico para 1 litro de agua tipo I).
- Agua tipo I.
- Patrón de hierro.
- Blanco y diluyente: ácido nítrico 0.5 N.
- Ácido clorhídrico 0.1 N (8.5 ml de ácido clorhídrico para 1 litro de agua tipo I).
- Agua tipo I.
- Patrón de hierro.
- Blanco y diluyente: ácido clorhídrico 0.1 N.
- Medio de disolución: ácido clorhídrico 0.1 N.

3.5.6. Materias primas

- Principio activo 1
- Ferroso fumarato (eq. a hierro 8.2 mg)
- Principio activo 2
- Principio activo 3
- Lactosa monohidratada
- Almidón de maíz
- Povidona - k30
- Talco
- Magnesio estearato
- Colorante

3.6. Controles en proceso

Los controles en proceso a realizar son:

- Porcentaje de humedad del granulado
- Dimensiones de los comprimidos
- Variación de peso de los comprimidos
- Dureza de los comprimidos
- Friabilidad de los comprimidos
- Desintegración de los comprimidos

3.7. Análisis químico

Conformado por las técnicas cualitativa y cuantitativa.

3.7.1. Técnica cualitativa

Características no numéricas o descriptivas, en este caso la constituye el análisis organoléptico.

3.7.1.1. Análisis organoléptico

- Apariencia del comprimido: observar las características físicas del producto, según se indica en el método general establecido. Especificación: tableta redonda biconvexa, sin golpes o lastimaduras en los bordes.
- Color o tonalidad del comprimido: observar las características físicas del producto, según se indica en el método general establecido.

- Especificación: corinto, levemente moteada por tonalidades más oscuras del mismo color.

3.7.2. Técnica cuantitativa

Se realizan análisis fisicoquímicos y ensayos químicos para verificar el cumplimiento de especificaciones.

3.7.2.1. Análisis fisicoquímicos

- % Humedad del granulado: proceder como se indica en el método general establecido. Especificación: ≤ 2.0 %.
- Dimensiones de los comprimidos:
 - Diámetro: proceder como se indica en el método general establecido.
 - Especificación: 10.0 ± 0.5 mm (9.5-10.5 mm).
 - Ancho: proceder como se indica en el método general establecido.
 - Especificación: 4.7 ± 0.4 mm (4.3-5.1 mm).
- Variación de peso de los comprimidos: proceder como se indica en el método general establecido. Especificación: 407.112 mg $\pm 5\%$ (3.86.756 -427.468 mg)
- Dureza de los comprimidos: proceder como se indica en el método general establecido. Especificación: 3.0-8.0 kp
- Friabilidad de los comprimidos: proceder como se indica en el método general establecido. Especificación: ≤ 1.0 %.

- Desintegración de los comprimidos: proceder como se indica en el método general establecido. Especificación: ≤ 60 minutos.

3.7.2.2. Análisis químico cuantificación de hierro

Se realiza como se indica a continuación:

3.7.2.2.1.	Método	por
	espectrofotometría	de
	absorción atómica	

Incluye:

- Materiales, cristalería y equipo:
 - Cristalería general de laboratorio
 - Equipo de espectrofotometría de absorción atómica (EAA)
 - Lámpara de cátodo hueco de hierro (Fe)
 - Balanza analítica
 - Baño ultrasonido
 - Estufa con agitación / calentamiento
 - Campana de extracción
- Reactivos y estándares:
 - Ácido nítrico 0.5 N (34.8 mL de ácido nítrico para 1 litro de agua tipo I).
 - Agua tipo I.
 - Patrón de hierro.
 - Blanco y diluyente: ácido nítrico 0.5 N

- Sistema espectrofotométrico:
 - Modo Espectrofotometría de absorción atómica
 - Longitud de onda 248.3 nm
 - Tiempo de medida 4.0 segundos
 - Rendija 0.2 nm media altura
 - Corriente de la lámpara 75 %
 - Nro. de remuestreo 3 Remuestras
 - Lámpara Cátodo hueco elemento (Fe)
 - Tipo de llama Aire-C₂H₂
 - Altura mechero 7.8 mm
 - Flujo de combustible 1.1 L/min

- Procedimiento:

Preparación de solución de calibración de la llama: medir 0.5 mL de solución patrón de hierro (1,000 mg/ L), agregar en un balón de 100 mL, llevar a volumen con diluyente y mezclar. Realizar la calibración de la llama, verificar que se obtenga una absorbancia no menor a 80 % del valor especificado (0.3200).

Preparación de solución madre de estándar: medir 10 mL de solución patrón de hierro (1,000 mg/ L) en un balón aforado de 100 mL, agregar 35 mL de diluyente y sonificar por 15 minutos. Aforar con diluyente. De la solución anterior transferir una alícuota de 10 mL a un balón de 50 mL, aforar con diluyente y mezclar.

Preparación de curva de calibración: de la solución madre de estándar, transferir en diferentes balones de 100 mL las siguientes alícuotas: 1 mL, 2 mL, 3 mL, 4 mL y 5 mL, mezclar y llevar a volumen con diluyente.

Pesar 20 tabletas y determinar el peso promedio de las mismas. Triturar a polvo fino de las 20 tabletas y homogenizar. Pesar el equivalente a 10.0 mg de hierro en un vaso de digestión, agregar 8 mL de ácido clorhídrico concentrado tapar y sellar. Ejecutar el programa de digestión en el horno de microondas:

Nota: asegurar que el sensor de temperatura esté insertado en el vaso control. El vaso control debe estar lleno con muestra, nunca con blanco. Para ejecutar un ciclo de digestión, el rotor SK10 debe tener por lo menos 4 vasos con muestra.

Nota: una vez concluida la digestión esperar 30 minutos a que disminuya la temperatura de las muestras. Transferir el contenido del vaso de digestión a un balón de 100 mL, realizar lavados con diluyente de las paredes del vaso y transferirlos al balón. Aforar con diluyente. Transferir una alícuota de 10 mL a un balón de 50 mL, aforar con diluyente y mezclar.

Preparación de solución de muestra: transferir una alícuota de 3 mL de solución madre de muestra de un balón de 100 mL. Mezclar y llenar a volumen con diluyente.

Concentración final aproximada: 0.6 mg/ L de hierro.

Calcular el porcentaje de hierro con la siguiente fórmula:

$$\text{Resultado} = \frac{r_u}{r_s} \times C_s \times D \times \frac{100}{L} \times$$

Donde:

r_u = respuesta de la absorbancia del analito de la solución muestra.

r_s = respuesta de la absorbancia del analito de la solución patrón.

C_s = concentración de estándar del analito en la solución patrón (mg/mL).

D = factor de dilución de la solución muestra.

L = cantidad de analito declarado en la etiqueta (mg)

Especificación: hierro (como fumarato ferroso) 8.2 mg/ tab 90.0 – 110.0 %.

3.7.2.3. Disolución de hierro

Se hace de la siguiente manera:

3.7.2.3.1.	Método	por
	espectrofotometría	de
	absorción atómica	

Se explica a continuación:

- Materiales, cristalería y equipo:
 - Cristalería general de laboratorio
 - Equipo de espectrofotometría de absorción atómica (EAA)

- Lámpara de cátodo hueco de hierro (Fe)
 - Balanza analítica
 - Baño ultrasonido
 - Estufa con agitación / calentamiento
 - Campana de extracción
 - Disolutor
- Reactivos y estándares:
 - Ácido clorhídrico 0.1 N (8.5 ml de ácido clorhídrico para 1 litro de agua tipo I).
 - Agua tipo I.
 - Patrón de hierro.
 - Blanco y diluyente: ácido clorhídrico 0.1 N.
 - Medio de disolución: ácido clorhídrico 0.1 N.
- Sistema espectrofotométrico:

○ Modo	espectrofotometría de absorción atómica
○ Longitud de onda	248.3 nm
○ Tiempo de medida	4.0 segundos
○ Rendija	0.2 nm media altura
○ Corriente de la lámpara	75%
○ Nro. de remuestreo	3 Remuestras
○ Lámpara	Cátodo hueco elemento (Fe)
○ Tipo de llama	Aire-C ₂ H ₂
○ Altura mechero	7.8 mm
○ Flujo de combustible	1.1 L/min

- Condiciones de disolución:
 - Equipo: disolutor. Aparato 2 (paletas)
 - Medio de disolución: HCl 0.1 N
 - Volumen: 900 mL/ vaso
 - Temperatura: 37 °C
 - Revoluciones: 75 rpm
 - Tiempo: 60 min

- Procedimiento:

Preparación de solución de calibración de la llama: medir 0.5 mL de solución patrón de hierro (1,000 mg/ L), agregar en un balón de 100 mL, llevar a volumen con diluyente y mezclar. Realizar la calibración de la llama, verificar que se obtenga una absorbancia no menor a 80 % del valor especificado (0.3200).

Preparación de solución madre de estándar: medir 10 mL de solución patrón de hierro (1,000 mg/ L) en un balón aforado de 100 mL, agregar 50 mL de diluyente y sonificar por 15 minutos. Aforar con diluyente. De la solución anterior transferir una alícuota de 10 mL a un balón de 50 mL, aforar con diluyente y mezclar.

Preparación de curva de calibración: de la solución madre estándar, transferir en diferentes balones de 100 mL las siguientes alícuotas: 1 mL, 2 mL, 3 mL, 4 mL y 5 mL, mezclar y llevar a volumen con diluyente.

Preparación de muestras: agregar el medio de disolución en cada uno de los vasos hasta llegar a la marca de 900 mL, colocar las paletas, cerrar la tapa

del disolutor. Programar las condiciones del disolutor y esperar a que el medio alcance la temperatura requerida, agregar una tableta a cada uno de los vasos (cada tableta debe ser previamente pesada).

Finalizado el tiempo de disolución, tomar una porción de uno de los vasos y transferir una alícuota de 8.25 mL a un vaso de digestión, agregar 8 mL de ácido clorhídrico concentrado. Tapar los vasos y colocarlos en el rotor SK10. Ajustar bien la tapa con la llave de torsión y ejecutar el programa de digestión en el horno de microondas.

Notas: asegurar que el sensor de temperatura esté insertado en el vaso control. El vaso control debe estar lleno con muestra, nunca con blanco. Para ejecutar un ciclo de digestión, el rotor SK10 debe tener por los menos 4 vasos con muestra.

Una vez concluida la digestión esperar 30 minutos a que disminuya la temperatura de las muestras. Transferir el contenido del vaso de digestión a un balón de 25 mL, realizar lavados con diluyente de las paredes del vaso y transferirlos al balón. Aforar con diluyente y mezclar. Transferir un alícuota de la solución anterior de 5 mL a un balón de 25 mL y aforar con diluyente. Repetir el procedimiento con cada uno de los vasos.

Concentración final aproximada de hierro: 0.6 mg/ L.

Calcular el porcentaje de hierro la siguiente fórmula:

$$\text{Resultado} = \frac{r_u}{r_s} \times C_s \times 900 \times \frac{10}{1} \times \frac{100}{L}$$

Donde:

r_u = respuesta del pico del analito de la solución muestra.

r_s = respuesta del pico del analito de la solución patrón.

C_s = concentración de estándar del analito en la solución patrón (mg/mL).

900 = volumen de medio de disolución.

L = cantidad de analito declarado en la etiqueta (mg)

Especificación: no menos del 75.0 % (Q) de la cantidad declarada de hierro se disuelve en 60 minutos

3.7.2.4. Análisis microbiológico

- Recuento total de microorganismos aerobios:
 - Procedimiento: proceder como se indica en el método establecido.
 - Especificación: ≤ 2000 ufc/g.
- Recuento total de hongos filamentosos y levaduras:
 - Procedimiento: proceder como se indica en el método MA-MB-001.
 - Especificación: ≤ 200 ufc/g.
- Ausencia de E. coli.
 - Procedimiento: proceder como se indica en método MA-MB-001.
 - Especificación: ausente.

3.8. Recolección, tabulación y análisis estadístico de los datos

Se trabajará con la metodología siguiente:

- Tabulación de datos en Excel de las variables a verificar de cada una de las pruebas.
- Consolidado general para realizar análisis comparativo de tendencias.
- Estadística descriptiva.
- Capacidad de proceso.

3.8.1. Prueba 01 a escala de laboratorio

Se prepararon 3 Kg de mezcla de producto, se dividieron en cantidades iguales de 1.500 Kg cada una, codificándose como mezcla A y mezcla B, con el objetivo de realizar modificaciones en la mezcla B, de presentarse oportunidades de mejora en los procesos y resultados de la mezcla A. En esta prueba se realiza la modificación de dos excipientes.

Tabla X. **Modificaciones, condiciones de proceso y desempeño de la prueba 01**

Prueba 01	
Mezcla A	Mezcla B
Se toma como base la fórmula original.	Se toma como base la fórmula original.
Adición (+0.21 %) de estearato de magnesio y la devolución (sustracción) de (-1.59 %) talco.	Adición (+0.21 %) de estearato de magnesio y la devolución (sustracción) de (-1.59 %) talco.
Tamaño de lote prueba: 1.500 kg.	Tamaño de lote prueba: 1.500 kg.
Velocidad de compresión: 600 tab/min (36,000 tab/hora).	Velocidad de compresión: 600 tab/min (36,000 tab/hora).
Diferencias en proceso: prueba inicial.	Diferencias en proceso: se determinó humedad a 60 °C por 10 minutos y luego a 105°C por 10 minutos.
Comentarios del proceso: se tuvo dificultad con la fluidez del polvo en la tolva de alimentación de la tableteadora. Al momento de la compresión hubo adhesión del producto con los punzones, ocasionando <i>capping</i> .	Comentarios del proceso: no se presentaron problemas durante el proceso de compresión.

Fuente: elaboración propia, empleando Excel 365.

Tabla XI. **Porcentaje de humedad del granulado seco de la prueba 01**

% de humedad	
Especificación (1.0% - 1.7 %)	
Prueba 01	
Mezcla A	Mezcla B
CONDICIONES	
60 °C por 10 minutos	60 °C por 10 minutos
1.83%	2.66%
	105 °C por 10 minutos
	1.67%

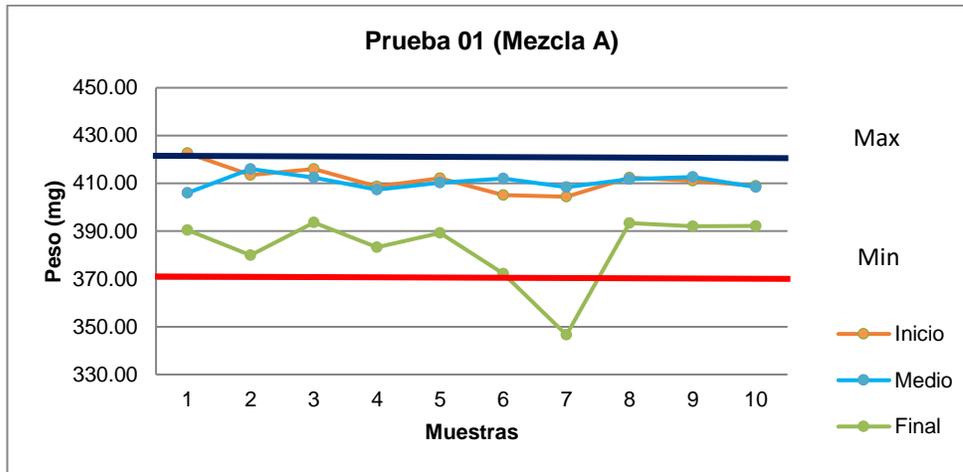
Fuente: elaboración propia, empleando Excel 365.

Tabla XII. **Resultados de la variación de peso para las mezclas A y B de la prueba 01**

VARIACIÓN DE PESO						
Especificación 407 mg ± 5% (386.6 - 427.3 mg)						
Puntos de muestra	MEZCLA A			MEZCLA B		
	Inicio	Medio	Final	Inicio	Medio	Final
1	422.60	406.00	390.40	403.50	390.30	402.50
2	413.50	416.00	379.90	389.90	387.80	391.30
2	416.00	412.40	393.60	398.40	391.70	395.50
3	408.70	407.40	383.30	400.10	400.60	400.70
4	412.20	410.30	389.30	387.00	386.60	390.20
5	405.10	412.00	372.20	392.10	380.20	386.70
6	404.40	408.40	346.60	392.00	392.30	399.60
7	412.40	411.70	393.40	390.80	393.40	400.40
8	411.10	412.70	392.10	397.00	394.80	398.90
9	409.00	408.40	392.20	392.30	388.50	389.90
Promedio	411.50	410.53	383.30	394.31	390.62	395.57
DESVEST	5.32	3.00	14.65	5.18	5.44	5.61
C.V.	0.01	0.01	0.04	0.01	0.01	0.01

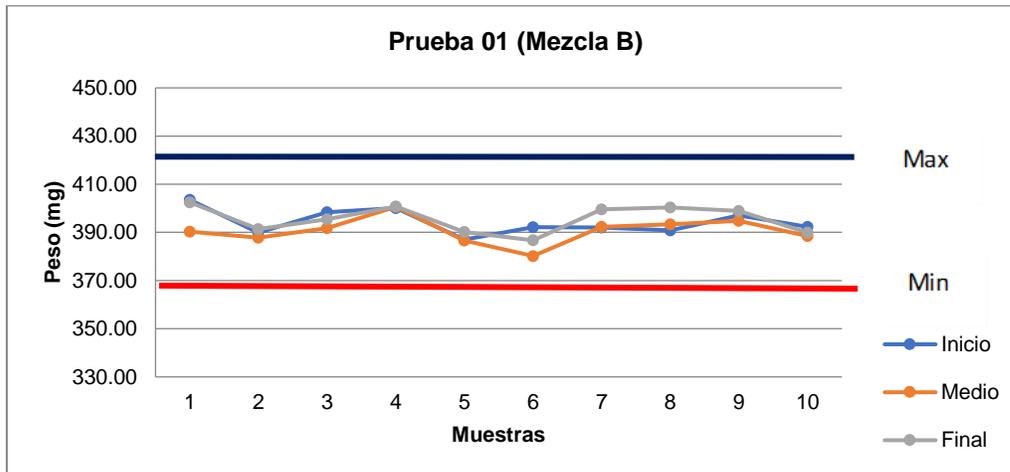
Fuente: elaboración propia, empleando Excel 365.

Figura 7. **Comportamiento de la variación de peso de la mezcla A**



Fuente: elaboración propia, empleando Excel 365.

Figura 8. **Comportamiento de la variación de peso de la mezcla B**



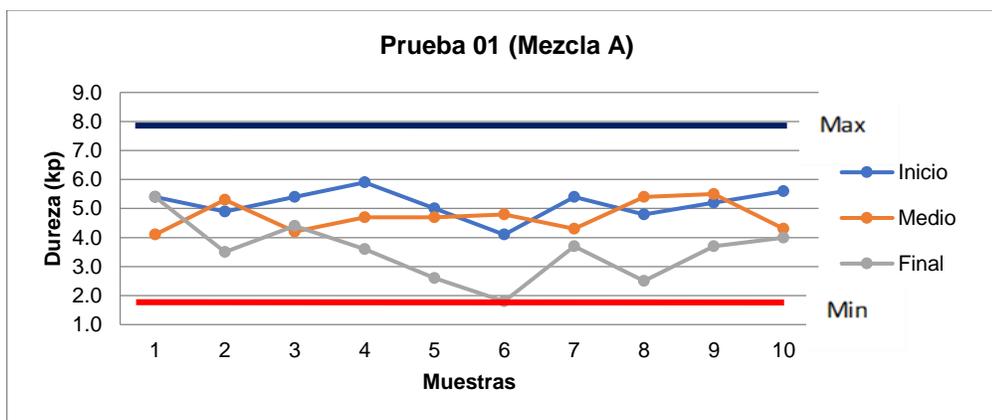
Fuente: elaboración propia, empleando Excel 365.

Tabla XIII. Dureza de los comprimidos de las mezclas A y B

DUREZA						
Especificación: (3.0 - 8.0 Kp)						
Puntos de Muestra	Mezcla A			Mezcla B		
	Inicio	Medio	Final	Inicio	Medio	Final
1	5.4	4.1	5.4	5.8	5.9	6.7
2	4.9	5.3	3.5	6.5	4.5	6.1
3	5.4	4.2	4.4	6.6	5.0	4.9
4	5.9	4.7	3.6	6.8	7.3	5.6
5	5.0	4.7	2.6	6.4	5.7	5.6
6	4.1	4.8	1.8	6.1	5.6	5.7
7	5.4	4.3	3.7	5.9	4.8	5.6
8	4.8	5.4	2.5	5.6	4.5	7.0
9	5.2	5.5	3.7	6.4	5.4	6.6
10	5.6	4.3	4.0	6.6	5.5	6.41
Promedio	5.17	4.73	3.52	6.27	5.42	6.02
Min	4.10	4.10	1.80	5.60	4.50	4.90
Max	5.90	5.50	5.40	6.80	7.30	7.00

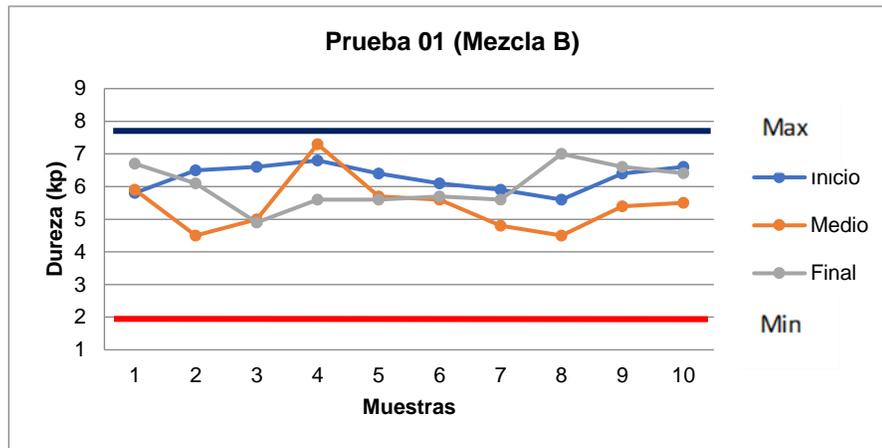
Fuente: elaboración propia, empleando Excel 365.

Figura 9. Comportamiento de la dureza de los comprimidos de la mezcla A



Fuente: elaboración propia, empleando Excel 365.

Figura 10. **Comportamiento de la dureza de los comprimidos de la mezcla B**



Fuente: elaboración propia, empleando Excel 365.

Tabla XIV. **Análisis de friabilidad de los comprimidos de las mezclas A y B**

FRIABILIDAD (inicial)					
Especificación: ≤ 1%					
Prueba 01					
Mezcla A			Mezcla B		
Peso inicial (g)	Peso final (g)	%	Peso inicial (g)	Peso final (g)	%
3.9038	3.8646	1.0041	3.8953	3.8711	0.6213
FRIABILIDAD (7 días después)					
Peso inicial (g)	Peso final (g)	%	Peso inicial (g)	Peso final (g)	%
4.0514	4.0084	1.0614	3.905	3.8839	0.5403
	Δ%	-0.0572		Δ%	0.0809

Fuente: elaboración propia, empleando Excel 365.

Tabla XV. **Análisis de desintegración de los comprimidos para las mezclas A y B**

DESINTEGRACIÓN	
Especificación ≤ 60 minutos	
Prueba 01	
Mezcla A	Mezcla B
Tiempo (min)	Tiempo (min)
10.0	13.36

Fuente: elaboración propia, empleando Excel 365.

Tabla XVI. **Análisis de disolución de los comprimidos para las mezclas A y B**

DISOLUCIÓN 01 (No menos del 75 % (Q) de la cantidad declarada de hierro se disuelve en 60 minutos.)					
MEZCLA 1			MEZCLA 2		
Vasos de disolución	Peso de la tableta (mg)	Porcentaje (%) hierro	Vasos de disolución	Peso de la tableta (mg)	Porcentaje (%) hierro
1	413.50	104.10%	1	387.80	96.51%
2	416.00	101.22%	2	391.70	98.47%
3	408.70	102.71%	3	400.60	100.62%
4	404.40	99.95%	4	386.60	98.75%
5	412.40	100.35%	5	400.10	101.43%
6	411.10	99.14%	6	387.00	106.58%

Fuente: elaboración propia, empleando Excel 365.

Tabla XVII. **Prueba de granulometría para los granulados de las mezclas A y B**

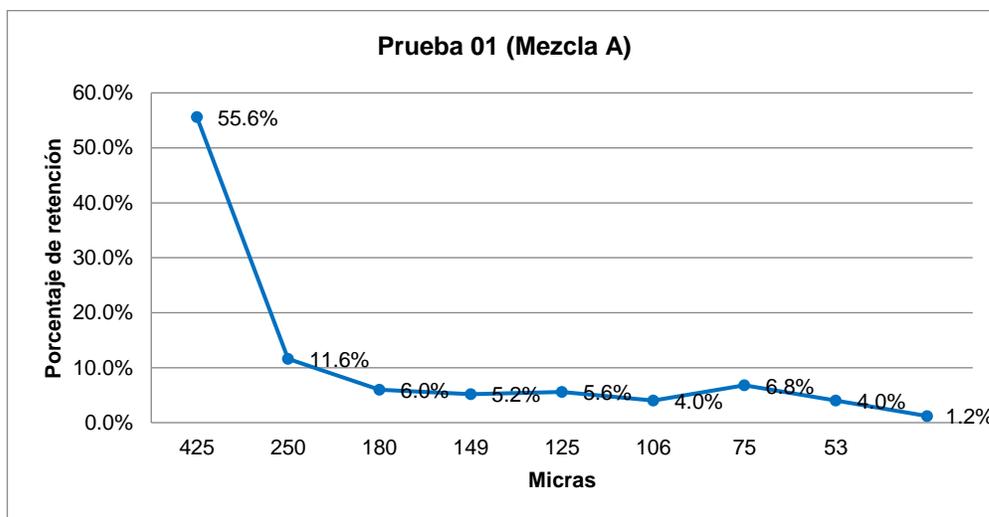
GRANULOMETRÍA					
		MEZCLA 1		MEZCLA 2	
Mallas	Micras	Cantidad (g)	Porcentaje (%)	Cantidad (g)	Porcentaje (%)
40	425	13.9	55.6%	10.4	41.6 %
60	250	2.9	11.6%	2.6	10.4 %
80	180	1.5	6.0%	1.3	5.2 %
100	149	1.3	5.2%	1.1	4.4 %

Continuación de la tabla XVII.

120	125	1.4	5.6%	1.3	5.2 %
140	106	1	4.0%	1	4.0 %
200	75	1.7	6.8%	2.5	10.0 %
270	53	1	4.0%	2.7	10.8 %
Base		0.3	1.2%	2.1	8.4 %
TOTAL		25	100.0%	25	100.0 %

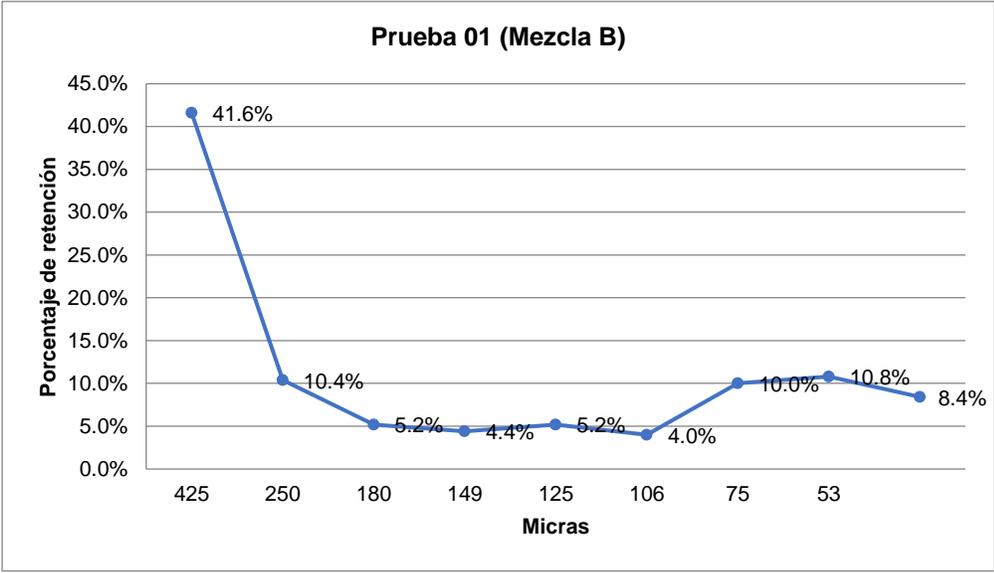
Fuente: elaboración propia, empleando Excel 365.

Figura 11. **Resultados de la prueba de granulometría para la mezcla A**



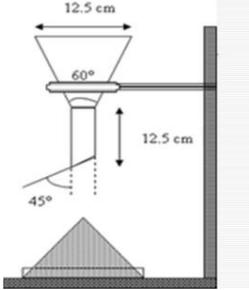
Fuente: elaboración propia, empleando Excel 365.

Figura 12. Resultados de la prueba de granulometría para la mezcla B



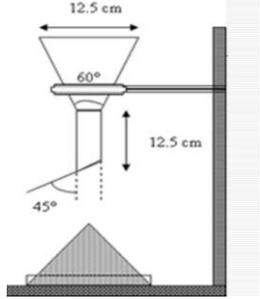
Fuente: elaboración propia, empleando Excel 365.

Figura 13. Prueba de fluidez de polvo para el granulado de la mezcla A

FLUIDEZ DE POLVOS						
PRODUCTO	COMPRESIDO DE FUMARATO FERROSO					
LOTE:	PRUEBA 01 Mezcla A					
DENSIDAD APARENTE						
Restar Peso 2 con Peso 1						
	Peso Aparente $\frac{20.00}{39.00}$ g/mL	0.5128 g/mL				
CANTIDAD DE MUESTRA						
20.00 g						
DENSIDAD POR GOLPE						
Restar Peso 2 con Peso 1						
	Peso por Golpe $\frac{20.00}{28.00}$ g/mL	0.7143 g/mL				
CANTIDAD DE MUESTRA						
20.00 g						
ANGULO DE REPOSO						
	<table border="1" style="display: inline-table; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%;">ALTURA:</td> <td style="width: 50%; text-align: center;">2.6</td> </tr> <tr> <td>BASE:</td> <td style="text-align: center;">11</td> </tr> </table>	ALTURA:	2.6	BASE:	11	cm cm
ALTURA:	2.6					
BASE:	11					
						
RESULTADOS						
	CRITERIO					
Densidad Aparente	0.5128					
Densidad por Golpe	0.7143					
Ángulo de Reposo	25.300	Excelente				
Índice de Compresibilidad	28.205	Pobre				
Índice de Hausner	1.393	Pobre				
$\text{tg}(\alpha) = \text{altura}/0,5 \text{ base}$						
$\text{Índice de Compresibilidad} = 100 \times [(\rho_{\text{por asentamiento}} - \rho_{\text{aparente}})/\rho_{\text{por asentamiento}}]$						
$\text{Relación de Hausner} = (\rho_{\text{por asentamiento}}/\rho_{\text{aparente}})$						

Fuente: elaboración propia, empleando Excel 365.

Figura 14. Prueba de fluidez de polvo para el granulado de la mezcla B

FLUIDEZ DE POLVOS								
PRODUCTO	COMPRESIDO DE FUMARATO FERROSO							
LOTE:	PRUEBA 01 Mezcla B							
DENSIDAD APARENTE								
Restar Peso 2 con Peso 1								
	Peso Aparente $\frac{20.00}{27.00}$	g 0.7407 g/ mL mL						
CANTIDAD DE MUESTRA								
20.00 g								
DENSIDAD POR GOLPE								
Restar Peso 2 con Peso 1								
	Peso por Golpe $\frac{20.00}{24.00}$	g 0.8333 g/ mL mL						
CANTIDAD DE MUESTRA								
20.00 g								
ANGULO DE REPOSO	<table border="1"> <tr> <td>ALTURA:</td> <td>1.9</td> <td>cm</td> </tr> <tr> <td>BASE:</td> <td>11</td> <td>cm</td> </tr> </table>	ALTURA:	1.9	cm	BASE:	11	cm	
ALTURA:	1.9	cm						
BASE:	11	cm						
RESULTADOS								
		Criterio						
Densidad Aparente	0.7407							
Densidad por Golpe	0.8333							
Ángulo de Reposo	19.060	Excelente						
Índice de Compresibilidad	11.111	Buena						
Índice de Hausner	1.125	Buena						
$\text{tg}(\alpha) = \text{altura}/0,5 \text{ base}$								
$\text{Índice de Compresibilidad} = 100 \times [(\rho_{\text{por asentamiento}} - \rho_{\text{aparente}})/\rho_{\text{por asentamiento}}]$								
$\text{Relación de Hausner} = (\rho_{\text{por asentamiento}}/\rho_{\text{aparente}})$								

Fuente: elaboración propia, empleando Excel 365.

3.8.2. Prueba 02 a escala de laboratorio

Se prepararon 2 Kg de mezcla de producto, se realiza modificación en un tercer excipiente a fin de mejorar el proceso de granulación, y la fluidez de los polvos por una mejor granulometría.

Tabla XVIII. **Modificaciones, condiciones de proceso y desempeño de la prueba 02**

Prueba 02
Se toma como base la fórmula original.
Adición de (+0.50 %) de povidona K30, adición (+0.21 %) de estearato de magnesio y la devolución (sustracción) de (-1.59%) talco.
Tamaño de lote prueba: 2.000 kg.
Velocidad de compresión: 600 tab/min (36,000 tab/hora).
Diferencias en proceso: diferencia en condiciones de determinación de humedad (105°C por 10 minutos)
Comentarios del proceso: dificultad en la eyección de los comprimidos desde la matriz por falta de lubricación. Tableteadora forzada.
Acciones tomadas: adición de (+0.15 %) de estearato de magnesio y la adición de (+0.2 %) talco.
Comentarios del proceso: luego de realizar las acciones tomadas se logró una compresión adecuada y sin dificultad.

Fuente: elaboración propia, empleando Excel 365.

Tabla XIX. **Pofcentaje de humedad del granulado seco de la prueba 02**

% de humedad
Especificación (1.0 % - 1.7 %)
CONDICIONES
105 °C por 10 minutos
1.33%

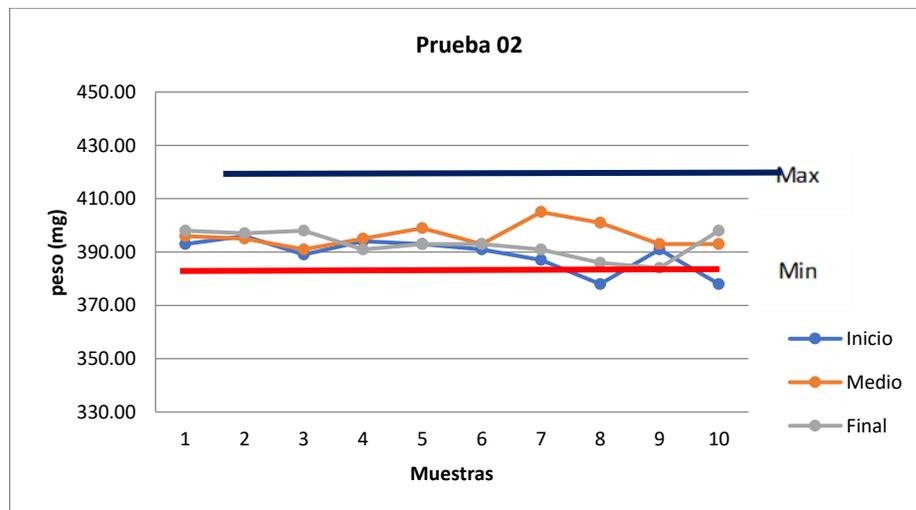
Fuente: elaboración propia, empleando Excel 365.

Tabla XX. Resultados de la variación de peso para la prueba 02

VARIACIÓN DE PESO			
PRUEBA 02			
407 mg ± 5% (386.6 - 427.3 mg)			
Puntos de muestra	Inicio	Medio	Final
1	393.00	396.00	398.00
2	396.00	395.00	397.00
2	389.00	391.00	398.00
3	394.00	395.00	391.00
4	393.00	399.00	393.00
5	391.00	393.00	393.00
6	387.00	405.00	391.00
7	378.00	401.00	386.00
8	391.00	393.00	384.00
9	378.00	393.00	398.00
Promedio	389.00	396.10	392.90
DESVEST	6.32	4.33	5.04
C.V.	0.02	0.01	0.01

Fuente: elaboración propia, empleando Excel 365.

Figura 15. Comportamiento de la variación de peso de la prueba 02



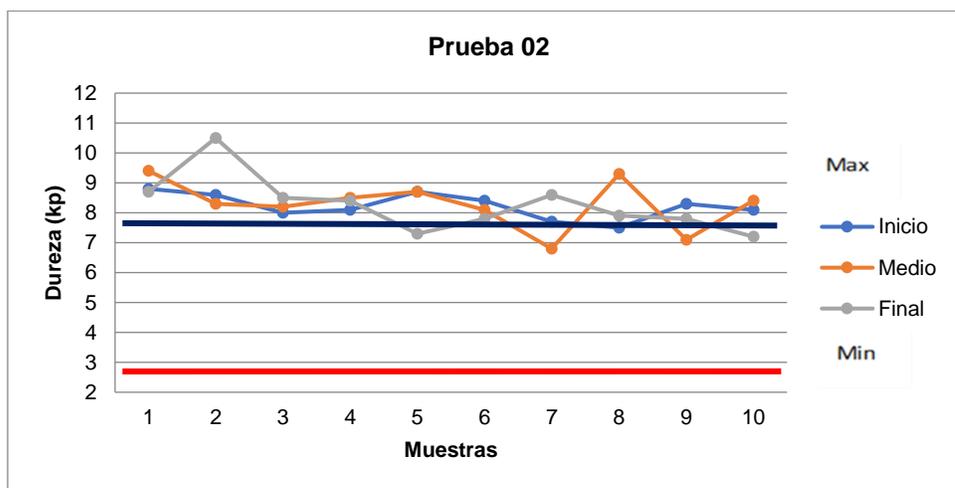
Fuente: elaboración propia, empleando Excel 365.

Tabla XXI. **Dureza de los comprimidos de la prueba 02**

DUREZA			
Especificación: (3.0 - 8.0 Kp)			
Prueba 02			
Puntos de muestra	Inicio	Medio	Final
1	8.8	9.4	8.7
2	8.6	8.3	10.5
3	8.0	8.2	8.5
4	8.1	8.5	8.4
5	8.7	8.7	7.3
6	8.4	8.1	7.8
7	7.7	6.8	8.6
8	7.5	9.3	7.9
9	8.3	7.1	7.8
10	8.1	8.4	7.2
Promedio	8.22	8.28	8.27
Min	7.50	6.80	7.20
Max	8.80	9.40	10.50

Fuente: elaboración propia, empleando Excel 365.

Figura 16. **Comportamiento de la dureza de los comprimidos de la prueba 02**



Fuente: elaboración propia, empleando Excel 365.

Tabla XXII. **Análisis de friabilidad de los comprimidos de la prueba 02**

FRIABILIDAD % (Inicial)		
Especificación ≤ 1 %		
Prueba 02		
Peso Inicial (g)	Peso Final (g)	%
3.9304	3.9136	0.4274
FRIABILIDAD % (7 días después)		
Peso Inicial (g)	Peso Final (g)	%
3.9029	3.8884	0.3715
	Δ%	0.0559

Fuente: elaboración propia, empleando Excel 365.

Tabla XXIII. **Análisis de desintegración de los comprimidos para la prueba 02**

DESINTEGRACIÓN
Especificación ≤ 60 minutos
Prueba 02
Tiempo (min)
14.32

Fuente: elaboración propia, empleando Excel 365.

Tabla XXIV. **Análisis de disolución de los comprimidos para la prueba 02**

DISOLUCIÓN 02 (No menos del 75 % (Q) de la cantidad declarada de hierro se disuelve en 60 minutos)		
Vasos de disolución	Peso de la tableta (mg)	Porcentaje (%) hierro
1	398.00	100.55 %
2	391.00	97.12 %
3	393.00	98.57 %
4	393.00	96.50 %
5	405.00	101.24 %
6	401.00	102.38 %

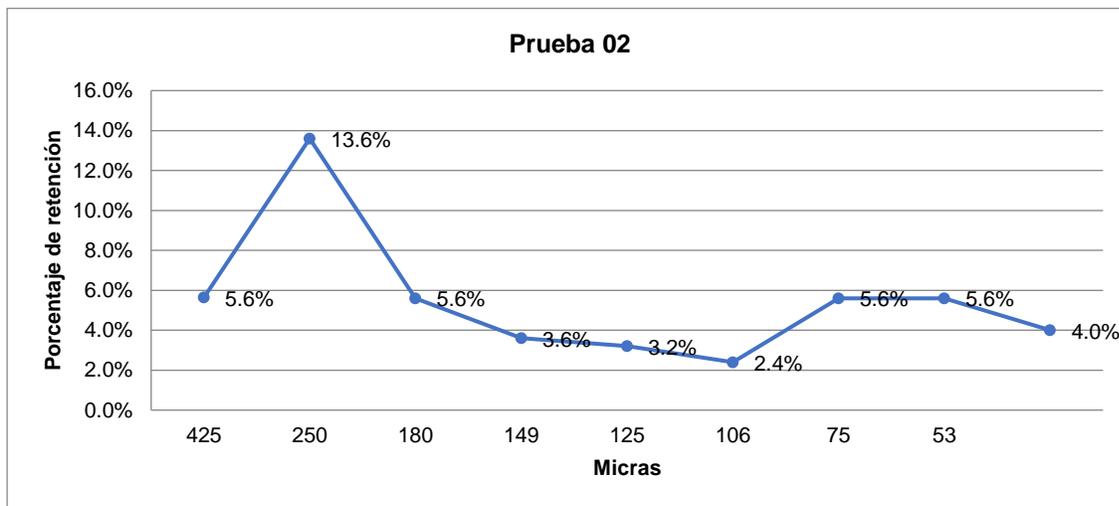
Fuente: elaboración propia, empleando Excel 365.

Tabla XXV. Prueba de granulometría para el granulado de la prueba 02

GRANULOMETRÍA			
Prueba 02-2020			
Mallas	Micras	Cantidad (g)	Porcentaje (%)
40	425	14.1	56.4 %
60	250	3.4	13.6 %
80	180	1.4	5.6 %
100	149	0.9	3.6 %
120	125	0.8	3.2 %
140	106	0.6	2.4 %
200	75	1.4	5.6 %
270	53	1.4	5.6 %
Base		1.0	4.0 %
TOTAL		25	100.0 %

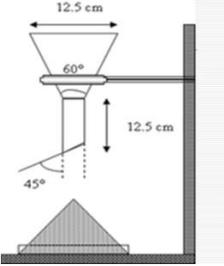
Fuente: elaboración propia, empleando Excel 365.

Figura 17. Resultados de la prueba de granulometría para la prueba 02



Fuente: elaboración propia, empleando Excel 365.

Figura 18. Prueba de fluidez de polvo para el granulado de la prueba 02

FLUIDEZ DE POLVOS																				
PRODUCTO	Comprimido de Fumarato Ferroso																			
LOTE:	Prueba 02																			
DENSIDAD APARENTE	Restar Peso 2 con Peso 1																			
	Peso Aparente	$\frac{20.00}{35.50}$ g 0.5634 g/ mL																		
CANTIDAD DE MUESTRA	20.00 g																			
DENSIDAD POR GOLPE	Restar Peso 2 con Peso 1																			
	Peso por Golpe	$\frac{20.00}{28.30}$ g 0.7067 g/ mL																		
CANTIDAD DE MUESTRA	20.00 g																			
ANGULO DE REPOSO	<table border="1"> <tr> <td>ALTURA:</td> <td>2.5</td> <td>cm</td> </tr> <tr> <td>BASE:</td> <td>11</td> <td>cm</td> </tr> </table>	ALTURA:	2.5	cm	BASE:	11	cm													
ALTURA:	2.5	cm																		
BASE:	11	cm																		
RESULTADOS	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th></th> <th>Criterio</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Densidad Aparente</td> <td>0.5634</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Densidad por Golpe</td> <td>0.7067</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Ángulo de Reposo</td> <td>24.442</td> <td>Excelente</td> </tr> <tr> <td>Índice de Compresibilidad</td> <td>20.282</td> <td>Adecuada</td> </tr> <tr> <td>Índice de Hausner</td> <td>1.254</td> <td>Adecuada</td> </tr> </tbody> </table>				Criterio	Densidad Aparente	0.5634		Densidad por Golpe	0.7067		Ángulo de Reposo	24.442	Excelente	Índice de Compresibilidad	20.282	Adecuada	Índice de Hausner	1.254	Adecuada
		Criterio																		
Densidad Aparente	0.5634																			
Densidad por Golpe	0.7067																			
Ángulo de Reposo	24.442	Excelente																		
Índice de Compresibilidad	20.282	Adecuada																		
Índice de Hausner	1.254	Adecuada																		
	$\text{tg}(\alpha) = \text{altura} / 0,5 \text{ base}$ $\text{Índice de Compresibilidad} = 100 \times [(\rho_{\text{por asentamiento}} - \rho_{\text{aparente}}) / \rho_{\text{por asentamiento}}]$ $\text{Relación de Hausner} = (\rho_{\text{por asentamiento}} / \rho_{\text{aparente}})$																			

Fuente: elaboración propia, empleando Excel 365.

3.8.3. Prueba 03 a escala de laboratorio

Se prepararon 1.5 Kg de mezcla de producto, se realiza modificación en los valores de los tres excipientes utilizados en la prueba 02 debido a los problemas presentados.

Tabla XXVI. **Modificaciones, condiciones de proceso y desempeño de la prueba 03**

Prueba 03
Se toma como base la fórmula original.
Adición de (+2.5 %) de povidona K30, adición (+0.5 %) de estearato de magnesio y la devolución (sustracción) de (-1.2 %) talco.
Tamaño de lote prueba: 1.500 kg.
Velocidad de compresión: 600 tab/min (36,000 tab/hora).
Diferencias en proceso: diferencia en condiciones de determinación de humedad (105°C por 10 minutos).
Comentarios del proceso: Compresión sin dificultad.

Fuente: elaboración propia, empleando Excel 365.

Tabla XXVII. **Porcentaje de humedad del granulado seco de la prueba 03**

% de humedad
Especificación (1.0 % - 1.7 %)
Prueba 03
CONDICIONES
105 °C por 10 minutos
1.50 %

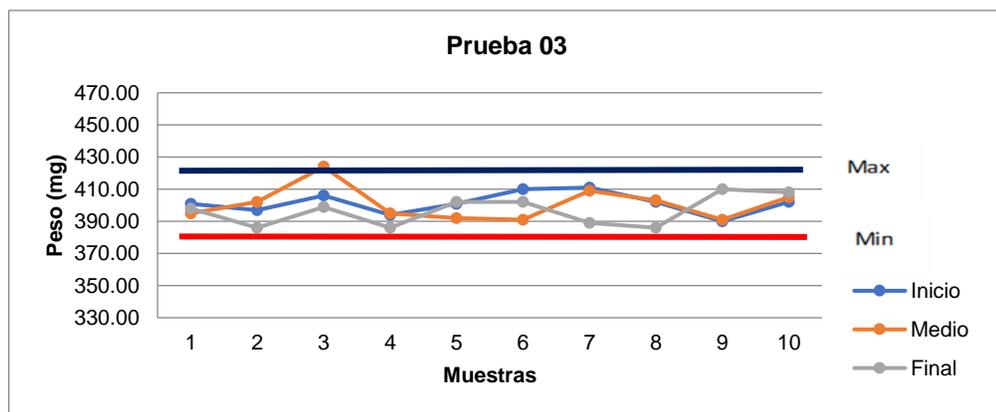
Fuente: elaboración propia, empleando Excel 365.

Tabla XXVIII. **Resultados de la variación de peso obtenido para la prueba 03**

VARIACIÓN DE PESO			
PRUEBA 03			
407 mg ± 5 % (386.6 - 427.3 mg)			
Puntos de muestra	Inicio	Medio	Final
1	401.00	395.00	398.00
2	397.00	402.00	386.00
2	406.00	424.00	399.00
3	394.00	395.00	386.00
4	401.00	392.00	402.00
5	410.00	391.00	402.00
6	411.00	409.00	389.00
7	402.00	403.00	386.00
8	390.00	391.00	410.00
9	402.00	405.00	408.00
Promedio	401.40	400.70	396.60
DESVEST	6.60	10.36	9.25
C.V.	0.02	0.03	0.02

Fuente: elaboración propia, empleando Excel 365.

Figura 19. **Comportamiento de la variación de peso de la prueba 03**



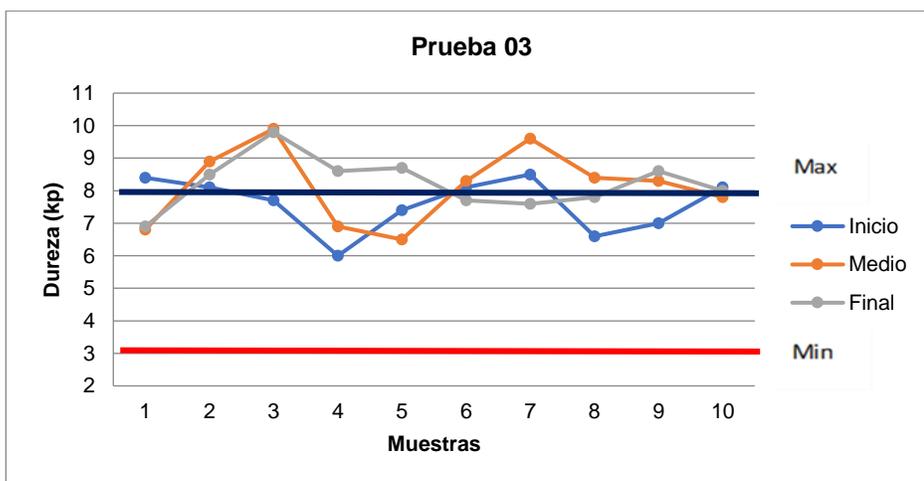
Fuente: elaboración propia, empleando Excel 365.

Tabla XXIX. **Dureza de los comprimidos de la prueba 03**

DUREZA			
Especificación: (3.0 - 8.0 Kp)			
Prueba 03			
Puntos de muestra	Inicio	Medio	Final
1	8.4	6.8	6.9
2	8.1	8.9	8.5
3	7.7	9.9	9.8
4	6.0	6.9	8.6
5	7.4	6.5	8.7
6	8.1	8.3	7.7
7	8.5	9.6	7.6
8	6.6	8.4	7.8
9	7.0	8.3	8.6
10	8.1	7.8	8.0
Promedio	7.59	8.14	8.22
Min	6.00	6.50	6.90
Max	8.50	9.90	9.80

Fuente: elaboración propia, empleando Excel 365.

Figura 20. **Comportamiento de la dureza de los comprimidos de la prueba 03**



Fuente: elaboración propia, empleando Excel 365.

Tabla XXX. **Análisis de friabilidad de los comprimidos de la prueba 03**

FRIABILIDAD % (Inicial)		
Especificación: ≤ 1%		
Prueba 03		
Peso Inicial (g)	Peso Final (g)	%
3.9410	3.9208	0.5126
FRIABILIDAD % (7 días después)		
Peso Inicial (g)	Peso Final (g)	%
4.0134	3.9966	0.4186
	Δ %	0.0940

Fuente: elaboración propia, empleando Excel 365.

Tabla XXXI. **Análisis de desintegración de los comprimidos para la prueba 03**

DESINTEGRACIÓN
Especificación ≤ 60 minutos
Prueba 03
Tiempo (min)
7.32

Fuente: elaboración propia, empleando Excel 365.

Tabla XXXII. **Análisis de disolución de los comprimidos para la prueba 03**

DISOLUCIÓN (No menos del 75% (Q) de la cantidad declarada de hierro se disuelve en 60 minutos.)		
Vasos de disolución	Peso de la tableta (mg)	Porcentaje (%) hierro
1	392.8	94.52 %
2	398	100.28 %
3	389.4	100.49 %
4	411.7	99.82 %
5	396.3	103.43 %
6	398.7	106.58 %

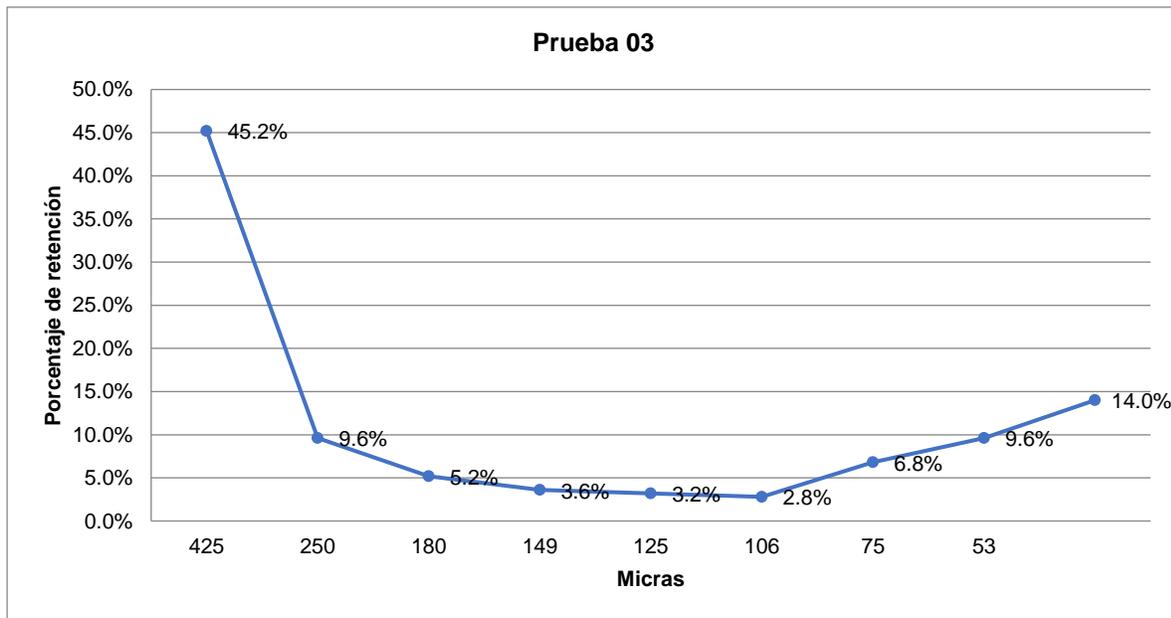
Fuente: elaboración propia, empleando Excel 365.

Tabla XXXIII. **Prueba de granulometría para el granulado de la prueba 03**

GRANULOMETRÍA			
Prueba 03			
Mallas	Micras	Cantidad (g)	Porcentaje (%)
40	425	11.3	45.2 %
60	250	2.4	9.6 %
80	180	1.3	5.2 %
100	149	0.9	3.6 %
120	125	0.8	3.2 %
140	106	0.7	2.8 %
200	75	1.7	6.8 %
270	53	2.4	9.6 %
Base		3.5	14.0 %
TOTAL		25	100.0 %

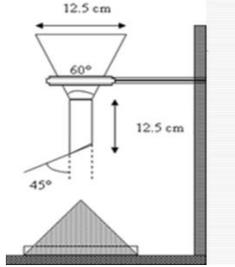
Fuente: elaboración propia, empleando Excel 365.

Figura 21. **Resultados de la prueba de granulometría para la prueba 03**



Fuente: elaboración propia, empleando Excel 365.

Figura 22. Prueba de fluidez de polvo para el granulado de la prueba 03

FLUIDEZ DE POLVOS		
PRODUCTO	COMPRESIDO DE FUMARATO FERROSO	
LOTE:	Prueba 03	
DENSIDAD APARENTE		
Restar Peso 2 con Peso 1		
Peso Aparente	$\frac{20.00}{27.00} \text{ g} = 0.7407 \text{ g/mL}$	
CANTIDAD DE MUESTRA		
20.00 g		
DENSIDAD POR GOLPE		
Restar Peso 2 con Peso 1		
Peso por Golpe	$\frac{20.00}{23.00} \text{ g} = 0.8696 \text{ g/mL}$	
CANTIDAD DE MUESTRA		
20.00 g		
ANGULO DE REPOSO		
ALTURA:	2 cm	
BASE:	12 cm	
		
RESULTADOS		
	Criterio	
Densidad Aparente	0.7407	
Densidad por Golpe	0.8696	
Ángulo de Reposo	18.433	Excelente
Índice de Compresibilidad	14.815	Buena
Índice de Hausner	1.174	Buena
$\text{tg}(\alpha) = \text{altura}/0,5 \text{ base}$		
$\text{Índice de Compresibilidad} = 100 \times [(\rho_{\text{por asentamiento}} - \rho_{\text{aparente}})/\rho_{\text{por asentamiento}}]$		
$\text{Relación de Hausner} = (\rho_{\text{por asentamiento}}/\rho_{\text{aparente}})$		

Fuente: elaboración propia, empleando Excel 365.

3.8.4. Prueba 04 a escala de laboratorio

Se prepararon 1.5 Kg de mezcla de producto, se realiza modificación en los excipientes y valores de los mismos para modificar el proceso de granulación vía húmeda a proceso de compresión directa. Es adicional al presente estudio.

Tabla XXXIV. **Modificaciones, condiciones de proceso y desempeño de la prueba 04**

Prueba 04
Se toma como base la fórmula original para principios activos, se modifican excipientes.
Fórmula utilizando STARLAC, compresión directa. (85 % de lactosa monohidrato y 15 % de almidón de maíz).
Tamaño de lote prueba: 1.500 kg.
Velocidad de compresión: 600 tab/min (36,000 tab/hora).
Comentarios del proceso: se tuvo una buena fluidez del polvo en la tableteadora

Fuente: elaboración propia, empleando Excel 365.

Tabla XXXV. **Porcentaje de humedad de la mezcla de compresión directa**

% humedad de la mezcla
Especificación 1.0 - 1.7 %
Prueba 04
CONDICIONES
60 °C por 10 minutos
0.335 %
105 °C por 10 minutos
0.50 %

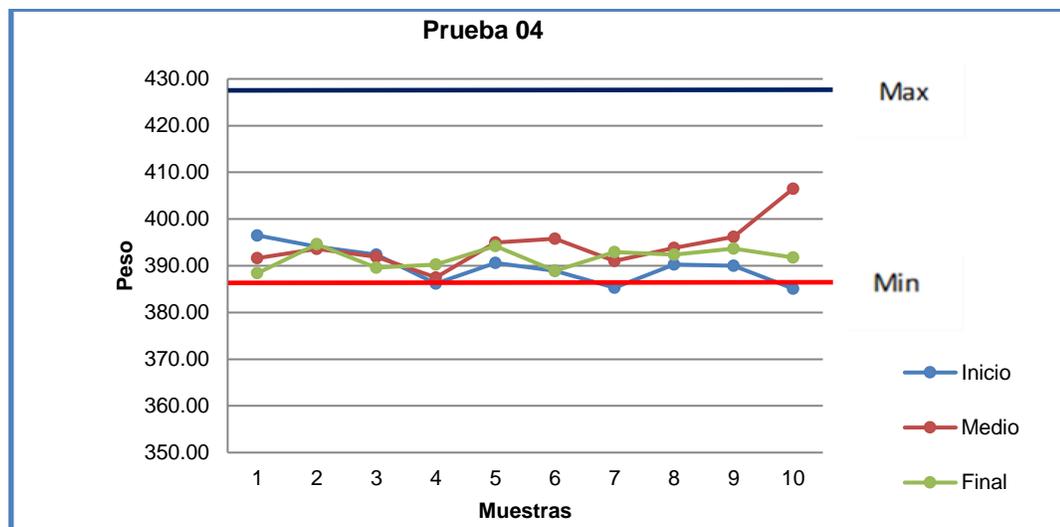
Fuente: elaboración propia, empleando Excel 365.

Tabla XXXVI. Resultados de la variación de peso de la prueba 04

VARIACIÓN DE PESO			
PRUEBA 04			
Especificación 407 mg ± 5% (386.6 - 427.3 mg)			
Puntos de muestra	Inicio	Medio	Final
1	396.50	391.60	388.40
2	394.10	393.60	394.60
3	392.40	391.90	389.60
4	386.20	387.50	390.30
5	390.60	395.00	394.20
6	388.90	395.80	388.90
7	385.30	391.00	392.90
8	390.30	393.80	392.40
9	390.00	396.20	393.70
10	385.10	406.50	391.80
Promedio	389.94	394.29	391.68
DESVEST	3.76	5.01	2.25
C.V.	0.01	0.01	0.01

Fuente: elaboración propia, empleando Excel 365.

Figura 23. Comportamiento de la variación de peso de la prueba 04



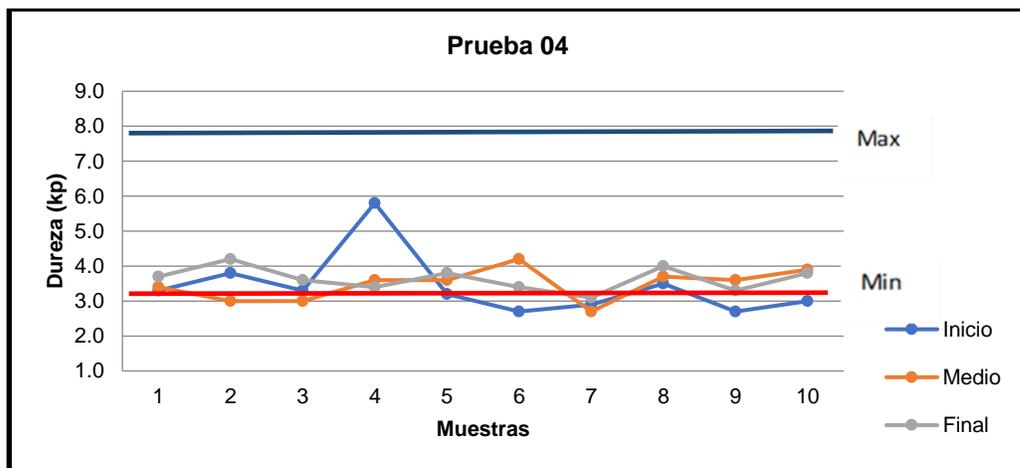
Fuente: elaboración propia, empleando Excel 365.

Tabla XXXVII. Dureza de los comprimidos de la prueba 04

DUREZA			
Especificación (3.0 - 8.0 Kp)			
Prueba 04			
Puntos de muestra	Inicio	Medio	Final
1	3.3	3.4	3.7
2	3.8	3.0	4.2
3	3.3	3.0	3.6
4	5.8	3.6	3.4
5	3.2	3.6	3.8
6	2.7	4.2	3.4
7	2.9	2.7	3.1
8	3.5	3.7	4.0
9	2.7	3.6	3.3
10	3.0	3.9	3.8
Promedio	3.42	3.47	3.63
Min	2.70	2.70	3.10
Max	5.80	4.20	4.20

Fuente: elaboración propia, empleando Excel 365.

Figura 24. Comportamiento de la dureza de los comprimidos de la prueba 04



Fuente: elaboración propia, empleando Excel 365.

Tabla XXXVIII. **Análisis de friabilidad de los comprimidos de la prueba 04**

FRIABILIDAD (Inicial)								
Especificación ≤ 1%								
INICIO			MEDIO			FINAL		
Peso Inicial (g)	Peso Final (g)	%	Peso Inicial (g)	Peso Final (g)	%	Peso Inicial (g)	Peso Final (g)	%
3.9215	3.8812	1.0277	3.9211	3.8757	1.1578	3.9211	3.8757	1.1578
FRIABILIDAD (Después de 7 Días)								
Peso Inicial (g)	Peso Final (g)	%	Peso Inicial (g)	Peso Final (g)	%	Peso Inicial (g)	Peso Final (g)	%
3.9330	3.8812	1.3171	3.9211	3.8757	1.1578	3.9211	3.8757	1.1578
	Δ%	-0.2894						

Fuente: elaboración propia, empleando Excel 365.

Tabla XXXIX. **Análisis de desintegración de los comprimidos para la prueba 04**

DESINTEGRACIÓN		
Especificación ≤ 60 minutos		
Prueba 04		
Inicio	Medio	Final
Tiempo (min)		
1.41	1.39	1.34

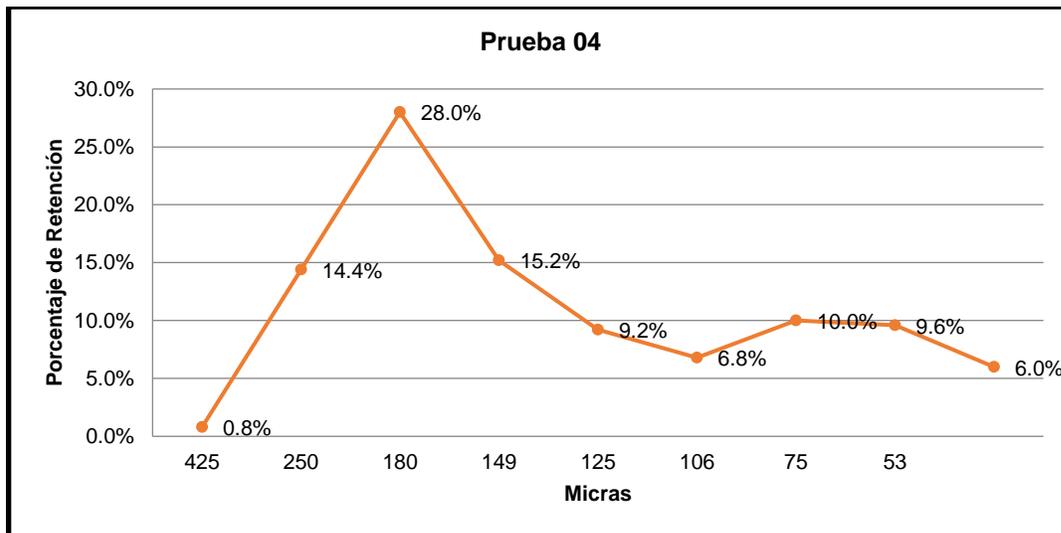
Fuente: elaboración propia, empleando Excel 365.

Tabla XL. **Prueba de granulometría para el granulado de la prueba 04**

GRANULOMETRÍA			
Prueba 04			
Mallas	Micras	Cantidad (g)	Porcentaje (%)
40	425	0.2	0.8 %
60	250	3.6	14.4 %
80	180	7	28.0 %
100	149	3.8	15.2 %
120	125	2.3	9.2 %
140	106	1.7	6.8 %
200	75	2.5	10.0 %
270	53	2.4	9.6 %
Base		1.5	6.0 %
TOTAL		25	100.0 %

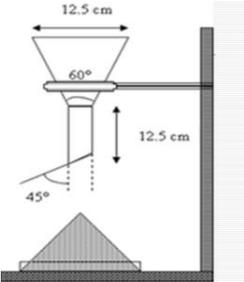
Fuente: elaboración propia, empleando Excel 365.

Figura 25. **Resultados de la prueba de granulometría para la prueba 04**



Fuente: elaboración propia, empleando Excel 365.

Figura 26. Prueba de fluidez de polvo para la mezcla de la prueba 04

FLUIDEZ DE POLVOS								
PRODUCTO	COMPRESIDO DE FUMARATO FERROSO							
LOTE:	Prueba 04							
DENSIDAD APARENTE								
Restar Peso 2 con Peso 1								
	Peso Aparente	$\frac{20.00 \text{ g}}{31.00 \text{ mL}} = 0.6452 \text{ g/mL}$						
CANTIDAD DE MUESTRA								
20.00 g								
DENSIDAD POR GOLPE								
Restar Peso 2 con Peso 1								
	Peso por Golpe	$\frac{20.00 \text{ g}}{26.00 \text{ mL}} = 0.7692 \text{ g/mL}$						
CANTIDAD DE MUESTRA								
20.00 g								
ANGULO DE REPOSO	<table border="1"> <tr> <td>ALTURA:</td> <td>2.2</td> <td>cm</td> </tr> <tr> <td>BASE:</td> <td>10</td> <td>cm</td> </tr> </table>	ALTURA:	2.2	cm	BASE:	10	cm	
ALTURA:	2.2	cm						
BASE:	10	cm						
RESULTADOS								
		Criterio						
Densidad Aparente	0.6452							
Densidad por Golpe	0.7692							
Ángulo de Reposo	23.749	Excelente						
Índice de Compresibilidad	16.129	Buena						
Índice de Hausner	1.192	Buena						
$\text{tg}(\alpha) = \text{altura}/0,5 \text{ base}$ $\text{Índice de Compresibilidad} = 100 \times [(\rho_{\text{por asentamiento}} - \rho_{\text{aparente}})/\rho_{\text{por asentamiento}}]$ $\text{Relación de Hausner} = (\rho_{\text{por asentamiento}}/\rho_{\text{aparente}})$								

Fuente: elaboración propia, empleando Excel 365.

3.8.5. Prueba 05 A, escala de laboratorio

Se prepararon 4 Kg de mezcla de producto, dividiéndose en tres partes iguales: prueba 05 A, prueba 05 B y prueba 05 C de 1.33 Kg cada una. Se realiza modificación en los valores de los excipientes debido a que el lote industrial cumple especificación en S2 de disolución (hierro), por lo que requiere ajustes en lubricantes. Se incluye como dato crítico tiempo de mezcla de lubricantes. Cada una de las mezclas tendrá un tiempo de mezclado diferente.

Tabla XLI. **Modificaciones, condiciones de proceso y desempeño de la prueba 05 A**

Prueba 05 A
Se toma como base la fórmula con los cambios aplicados al lote industrial 01.
Cantidad de talco 1.75 % (en lote industrial tenía 2.00 %), cantidad de estearato de magnesio 0.75 % (en lote productivo tenía 1.00 %).
Tamaño de lote prueba: 1.333 kg.
Velocidad de compresión: 600 tab/min (36,000 tab/hora).
Diferencias en proceso: condiciones de determinación de humedad (60° por 10 minutos y 105°C por 15 minutos este último como dato informativo).
Tiempo total de mezcla 1 minuto.
Comentarios del proceso: no se tuvo complicación en la compresión.
Observaciones: disolución (hierro): entre 15- 20 minutos la tableta ya se había disuelto, al terminar los 60 minutos establecidos permanecía material al fondo de cada vaso del disolutor.

Fuente: elaboración propia, empleando Excel 365.

Tabla XLII. **Porcentaje de humedad del granulado seco de la prueba 05 A**

% humedad
Especificación 1.0 - 1.7 %
Prueba 05
CONDICIONES
60 °C por 10 minutos
2.100 %
105 °C por 10 minutos
1.500 %

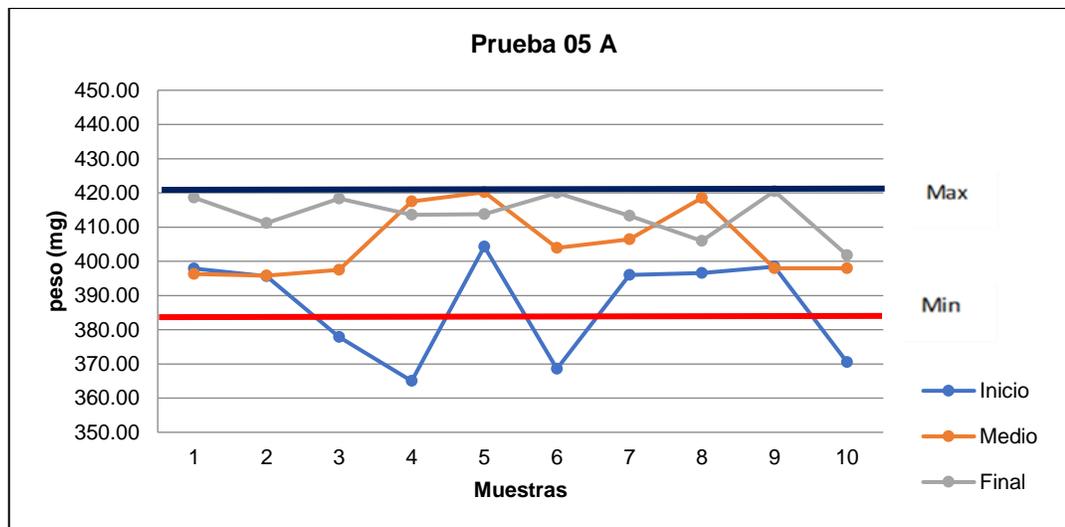
Fuente: elaboración propia, empleando Excel 365.

Tabla XLIII. Variación de peso de los comprimidos de la prueba 05 A

VARIACIÓN DE PESO			
PRUEBA 05 A			
Especificación 407 mg ± 5% (386.6 - 427.3 mg)			
Puntos de muestra	Inicio	Medio	Final
1	397.90	396.30	418.60
2	395.60	395.80	411.20
2	377.90	397.50	418.30
3	365.00	417.50	413.60
4	404.30	420.20	413.80
5	368.60	403.90	420.00
6	396.00	406.40	413.30
7	396.60	418.50	406.00
8	398.40	398.00	420.50
9	370.50	398.00	401.80
Promedio	387.08	405.21	413.71
DESVEST	14.81	9.93	6.13
C.V.	0.04	0.02	0.01

Fuente: elaboración propia, empleando Excel 365.

Figura 27. Comportamiento de la variación de peso de la prueba 05 A



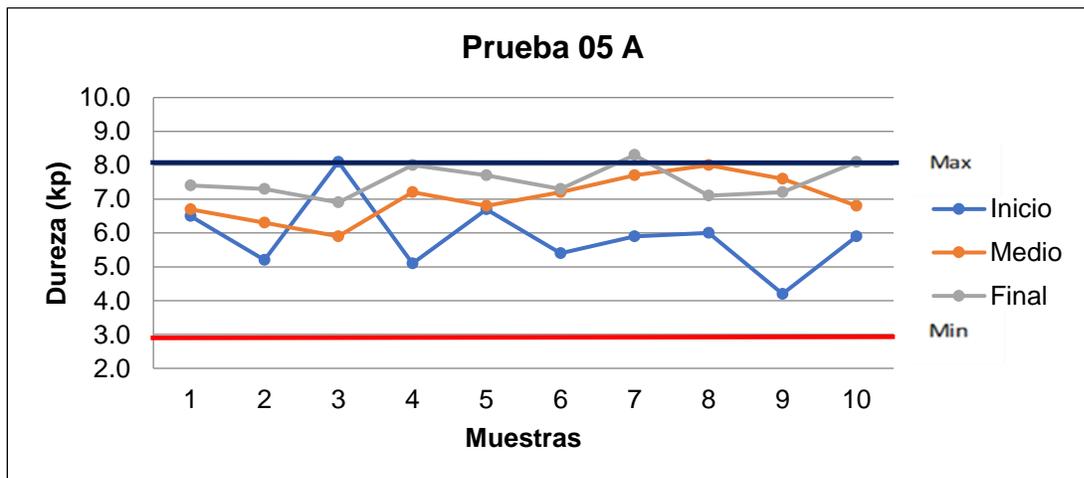
Fuente: elaboración propia, empleando Excel 365.

Tabla XLIV. **Resultados de dureza de los comprimidos de la prueba 05 A**

DUREZA			
Especificación (3.0 - 8.0 Kp)			
Puntos de muestra	Inicio	Medio	Final
1	6.5	6.7	7.4
2	5.2	6.3	7.3
3	8.1	5.9	6.9
4	5.1	7.2	8
5	6.7	6.8	7.7
6	5.4	7.2	7.3
7	5.9	7.7	8.3
8	6.0	8	7.1
9	4.2	7.6	7.2
10	5.9	6.8	8.1
Promedio	5.90	7.02	7.53
Min	4.20	5.90	6.90
Max	8.10	8.00	8.30

Fuente: elaboración propia, empleando Excel 365.

Figura 28. **Comportamiento de la dureza de los comprimidos de la prueba 05 A**



Fuente: elaboración propia, empleando Excel 365.

Tabla XLV. **Análisis de friabilidad de los comprimidos de la prueba 05 A**

FRIABILIDAD % (Inicial)			
Especificación ≤ 1%			
1 min mezcla (lubricantes)			
Punto	Peso inicial (g)	Peso final (g)	%
Inicio	3.8512	3.8503	0.0234
Medio	4.0345	4.0135	0.5205
Final	4.1207	4.1036	0.4150
		Promedio	0.3196
FRIABILIDAD % (7 días después)			
Inicio	3.8957	3.8662	0.7614
Medio	4.0614	4.0297	0.7800
Final	4.1205	4.0011	2.8956
		Promedio	1.4790
		Δ%	-1.1594

Fuente: elaboración propia, empleando Excel 365.

Tabla XLVI. **Análisis de desintegración de los comprimidos de la prueba 05 A**

DESINTEGRACIÓN		
Especificación ≤ 60 minutos		
Prueba 05 A		
Inicio	Medio	Final
Tiempo (min)		
4.54	5.05	5.58

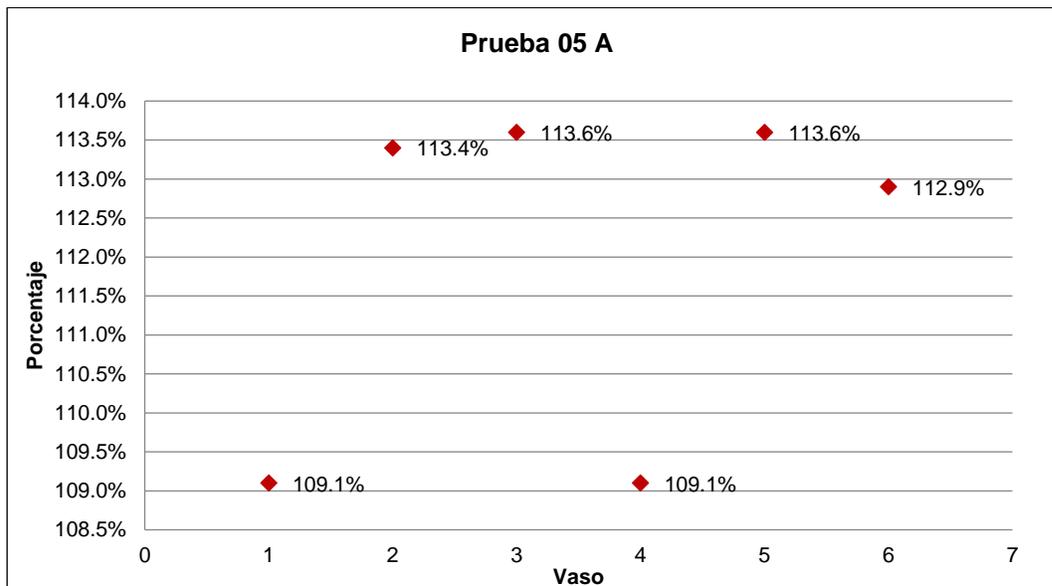
Fuente: elaboración propia, empleando Excel 365.

Tabla XLVII. **Análisis de disolución de los comprimidos de la prueba 05 A**

DISOLUCIÓN (No menos del 75% (Q) de la cantidad declarada de hierro se disuelve en 60 minutos.)		
Prueba 05 A		
Vasos de disolución	Peso de la tableta (mg)	Porcentaje (%) hierro
1	404.0	109.1%
2	395.5	113.4%
3	410.8	113.6%
4	391.2	109.1%
5	400.6	113.6%
6	423.2	112.9%
Promedio		112.0%

Fuente: elaboración propia, empleando Excel 365.

Figura 29. **Valores del análisis de disolución de la prueba 05 A**



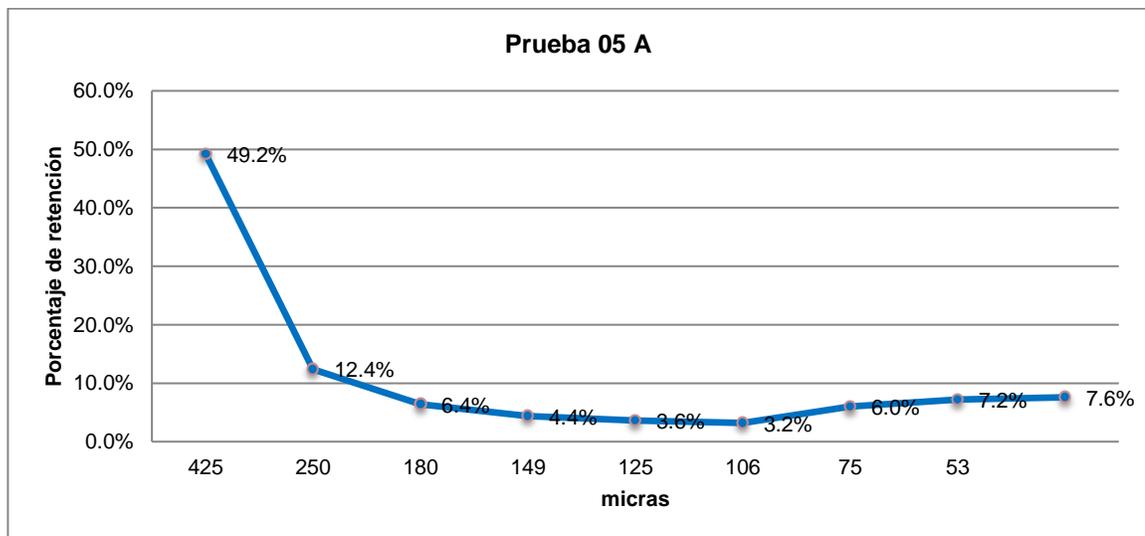
Fuente: elaboración propia, empleando Excel 365.

Tabla XLVIII. **Prueba de granulometría para el granulado de la prueba 05 A**

GRANULOMETRÍA			
Prueba 05 A			
Mallas	Micras	Cantidad (g)	Porcentaje (%)
40	425	12.3	49.2 %
60	250	3.1	12.4 %
80	180	1.6	6.4 %
100	149	1.1	4.4 %
120	125	0.9	3.6 %
140	106	0.8	3.2 %
200	75	1.5	6.0 %
270	53	1.8	7.2 %
Base		1.9	7.6 %
TOTAL		25	100.0 %

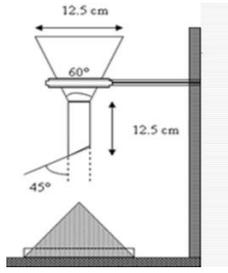
Fuente: elaboración propia, empleando Excel 365.

Figura 30. **Resultados de la prueba de granulometría para la prueba 05 A**



Fuente: elaboración propia, empleando Excel 365.

Figura 31. Prueba de fluidez de polvo para el granulado de la prueba 05 A

FLUIDEZ DE POLVOS		
PRODUCTO	Comprimido de Fumarato Ferroso	
LOTE:	Prueba 05 A	
DENSIDAD APARENTE		
Restar Peso 2 con Peso 1		
Peso Aparente	50.00 g 0.7463 g/ mL	
	67.00 mL	
Peso Aparente	50.00 g 0.7353 g/ mL	
	68.00 mL	
CANTIDAD DE MUESTRA		
50.00 g		
DENSIDAD POR GOLPE		
Restar Peso 2 con Peso 1		
Peso por Golpe	50.00 g 0.8475 g/ mL	
	59.00 mL	
Peso por Golpe	50.00 g 0.8475 g/ mL	
	59.00 mL	
CANTIDAD DE MUESTRA		
50.00 g		
ANGULO DE REPOSO		
ALTURA:	2.65 cm	
BASE:	10 cm	
		
RESULTADOS		
	Criterio	
Densidad Aparente	0.7408	
Densidad por Golpe	0.8475	
Ángulo de Reposo	27.924	Excelente
Índice de Compresibilidad	12.588	Bueno
Índice de Hausner	1.144	Bueno
$tg(\alpha) = altura/0,5 \text{ base}$		
Índice de Compresibilidad = $100 \times [(\rho_{\text{por asentamiento}} - \rho_{\text{aparente}})/\rho_{\text{por asentamiento}}]$		
Relación de Hausner = $(\rho_{\text{por asentamiento}}/\rho_{\text{aparente}})$		

Fuente: elaboración propia, empleando Excel 365.

3.8.6. Prueba 05 B a escala de laboratorio

Se prepararon 4 Kg de mezcla de producto, dividiéndose en tres partes iguales: prueba 05 A, prueba 05 B y prueba 05 C de 1.33 Kg cada una. Se realiza modificación en los valores de los excipientes debido a que el lote industrial 01 cumple especificaciones en S2 de disolución (hierro), por lo que requiere ajustes en lubricantes. Se incluye como dato crítico el tiempo de mezcla de lubricantes. Cada una de las mezclas tendrá un tiempo de mezclado diferente.

Tabla XLIX. **Modificaciones, condiciones de proceso y desempeño de la prueba 05 B**

Prueba 05 B
Se toma como base la fórmula con los cambios aplicados al lote industrial 01.
Cantidad de talco 1.75 % (en lote productivo tenía 2.00 %).
Cantidad de estearato de magnesio 0.75 % (en lote industrial tenía 1.00 %).
Tamaño de lote prueba: 1.333 kg.
Velocidad de compresión: 600 tab/min (36,000 tab/hora).
Diferencias en proceso: condiciones de determinación de humedad (60° por 10 minutos y 105°C por 15 minutos, este último como dato informativo).
Tiempo total de mezcla: 3 minutos.
Comentarios del proceso: no se tuvo complicación en la compresión.
Observaciones: disolución (hierro): entre 15- 30 minutos la tableta ya se había disuelto por completo en cada uno de los vasos del disolutor.

Fuente: elaboración propia, empleando Excel 365.

Tabla L. **Porcentaje de humedad del granulado seco de la prueba 05**

% humedad
Especificación 1.0 - 1.7 %
Prueba 05
CONDICIONES
60 °C por 10 minutos
2.100 %
105 °C por 10 minutos
1.500 %

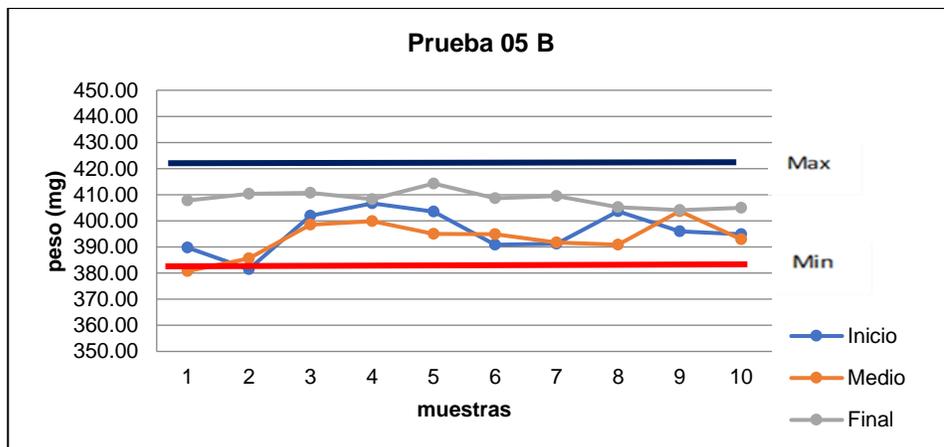
Fuente: elaboración propia, empleando Excel 365.

Tabla LI. Variación de peso de los comprimidos de la prueba 05 B

VARIACIÓN DE PESO			
PRUEBA 05 B			
Especificación 407 mg \pm 5% (386.6 - 427.3 mg)			
Puntos de muestra	Inicio	Medio	Final
1	389.80	380.70	407.80
2	381.50	385.60	410.30
2	401.90	398.50	410.70
3	406.70	399.90	408.30
4	403.50	395.00	414.30
5	390.80	394.90	408.60
6	391.20	391.70	409.50
7	403.60	390.90	405.20
8	396.00	403.70	404.10
9	394.90	392.90	405.00
Promedio	395.99	393.38	408.38
DESVEST	7.91	6.76	3.08
C.V.	0.02	0.02	0.01

Fuente elaboración propia, empleando Excel 365.

Figura 32. Comportamiento de la variación de peso de la prueba 05 B



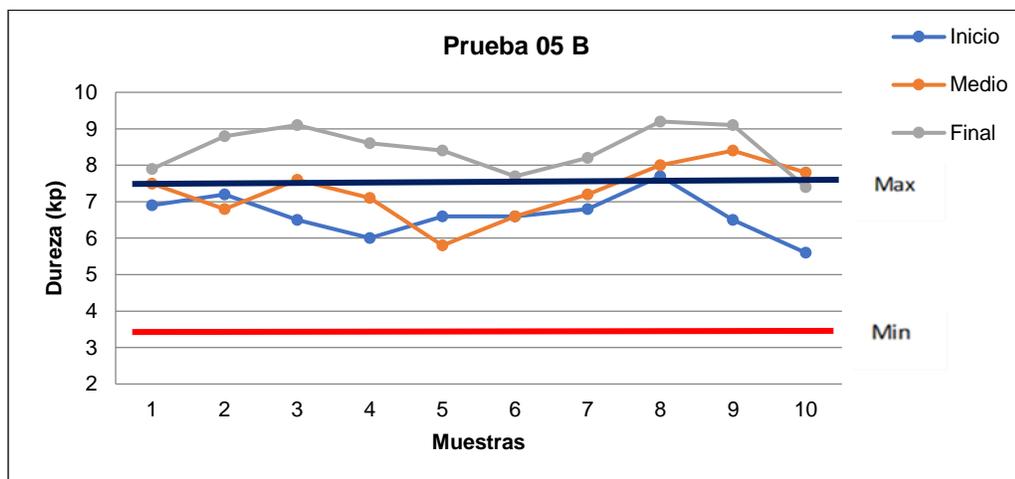
Fuente: elaboración propia, empleando Excel 365.

Tabla LII. Dureza de los comprimidos de la prueba 05 B

DUREZA			
Especificación (3.0 - 8.0 Kp)			
Puntos de muestra	Inicio	Medio	Final
1	6.9	7.5	7.9
2	7.2	6.8	8.8
3	6.5	7.6	9.1
4	6.0	7.1	8.6
5	6.6	5.8	8.4
6	6.6	6.6	7.7
7	6.8	7.2	8.2
8	7.7	8	9.2
9	6.5	8.4	9.1
10	5.6	7.8	7.4
Promedio	6.64	7.28	8.44
Min	5.60	5.80	7.40
Max	7.70	8.40	9.20

Fuente elaboración propia, empleando Excel 365.

Figura 33. Comportamiento de la dureza de los comprimidos de la prueba 05 B



Fuente: elaboración propia, empleando Excel 365.

Tabla LIII. **Análisis de friabilidad de los comprimidos de la prueba 05 B**

FRIABILIDAD % (Inicial)			
Especificación ≤ 1%			
3 min mezcla (lubricantes)			
Punto	Peso inicial (g)	Peso final (g)	%
Inicio	3.9695	3.9481	0.5391
Medio	3.9460	3.9314	0.3700
Final	4.0629	4.0482	0.3618
		Promedio	0.4236
FRIABILIDAD % (7 días después)			
Inicio	3.9642	3.9446	0.4943
Medio	3.9580	3.9401	0.4498
Final	4.0763	3.8647	5.5189
		Promedio	2.1543
		Δ%	-1.7307

Fuente: elaboración propia, empleando Excel 365.

Tabla LIV. **Análisis de desintegración de los comprimidos de la prueba 05 B**

DESINTEGRACIÓN		
Especificación ≤ 60 minutos		
Prueba 05 B		
Inicio	Medio	Final
Tiempo (min)		
6.16	4.57	4.56

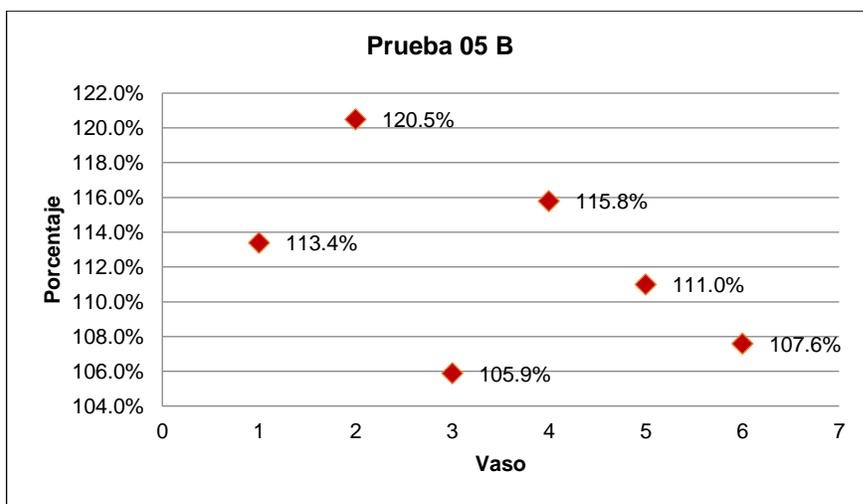
Fuente: elaboración propia, empleando Excel 365.

Tabla LV. **Análisis de disolución de los comprimidos de la prueba 05 B**

DISOLUCIÓN (No menos del 75% (Q) de la cantidad declarada de hierro se disuelve en 60 minutos.)		
Prueba 05 B		
Vasos de disolución	Peso de la tableta (mg)	Porcentaje (%) hierro
1	414.5	113.4 %
2	396.7	120.5 %
3	416.7	105.9 %
4	391.4	115.8 %
5	419.2	111.0 %
6	413.9	107.6 %
Promedio		112.4 %

Fuente: elaboración propia, empleando Excel 365.

Figura 34. **Análisis de disolución de los comprimidos de la prueba 05 B**



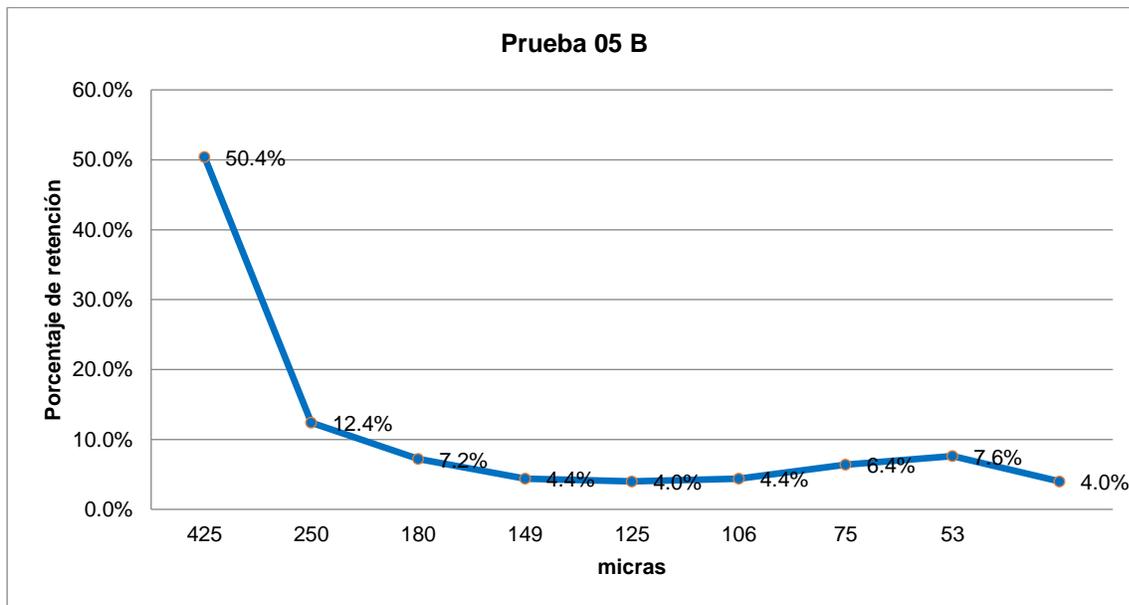
Fuente: elaboración propia, empleando Excel 365.

Tabla LVI. Prueba de granulometría para el granulado de la prueba 05 B

GRANULOMETRÍA			
Prueba 05 B			
Mallas	Micras	Cantidad (g)	Porcentaje (%)
40	425	12.6	50.4 %
60	250	3.1	12.4 %
80	180	1.8	7.2 %
100	149	1.1	4.4 %
120	125	0.9	3.6 %
140	106	1.1	4.4 %
200	75	1.5	6.0 %
270	53	1.9	7.6 %
Base		1	4.0 %
TOTAL		25.0	100.0 %

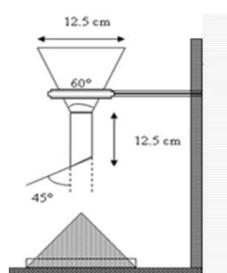
Fuente: elaboración propia, empleando Excel 365.

Figura 35. Comportamiento de la prueba de granulometría para la prueba 05 B



Fuente: elaboración propia, empleando Excel 365.

Figura 36. **Fluidez de polvo para el granulado de la prueba 05 B**

FLUIDEZ DE POLVOS			
PRODUCTO	Comprimido de Fumarato Ferroso		
LOTE:	Prueba 05 B		
DENSIDAD APARENTE			
Restar Peso 2 con Peso 1			
	Peso Aparente	50.00 g	0.6667 g/mL
		75.00 mL	
	Peso Aparente	50.00 g	0.6849 g/mL
		73.00 mL	
CANTIDAD DE MUESTRA			
50.00 g			
DENSIDAD POR GOLPE			
Restar Peso 2 con Peso 1			
	Peso por Golpe	50.00 g	0.8065 g/mL
		62.00 mL	
	Peso por Golpe	50.00 g	0.8333 g/mL
		60.00 mL	
CANTIDAD DE MUESTRA			
50.00 g			
ANGULO DE REPOSO			
ALTURA:	2.3	cm	
BASE:	10	cm	
			
RESULTADOS			
			Criterio
Densidad Aparente	0.6758		
Densidad por Golpe	0.8199		
Ángulo de Reposo	24.702		Excelente
Índice de Compresibilidad	17.575		Adecuado
Índice de Hausner	1.213		Adeuado
$\text{tg}(\alpha) = \text{altura} / 0,5 \text{ base}$			
$\text{Índice de Compresibilidad} = 100 \times [(\rho_{\text{por asentamiento}} - \rho_{\text{aparente}}) / \rho_{\text{por asentamiento}}]$			
$\text{Relación de Hausner} = (\rho_{\text{por asentamiento}} / \rho_{\text{aparente}})$			

Fuente: elaboración propia, empleando Excel 365.

3.8.7. Prueba 05 C a escala de laboratorio

Se prepararon 4 Kg de mezcla de producto, dividiéndose en tres partes iguales: prueba 05 A, prueba 05 B y prueba 05 C de 1.33 Kg cada una. Se realiza modificación en los valores de los excipientes debido a que el lote industrial 01 cumple especificaciones en S2 de disolución (hierro), por lo que requiere ajustes en lubricantes. Se incluye como dato crítico tiempo de mezcla de lubricantes. Cada una de las mezclas tendrá un tiempo de mezclado diferente.

Tabla LVII. **Modificaciones, condiciones de proceso y desempeño de la prueba 05 C**

Prueba 05 C
Se toma como base la fórmula con los cambios aplicados al lote industrial 01.
Cantidad de talco 1.75 % (en lote industrial tenía 2.00 %).
Cantidad de estearato de magnesio 0.75 % (en lote industrial tenía 1.00 %).
Tamaño de lote prueba: 1.333 kg.
Velocidad de compresión: 600 tab/min (36,000 tab/hora).
Diferencias en proceso: condiciones de determinación de humedad (60° por 10 minutos y 105°C por 15 minutos este último como dato informativo).
Tiempo total de mezcla 5 minutos.
Comentarios del proceso: no se tuvo complicación en la compresión.
Observaciones: la friabilidad queda fuera de rango en los tres puntos muestreados. Disolución (hierro): entre 30- 45 min aún no estaba disuelta la tableta por completo, quedando al fondo material sin disolver después de los 60 minutos establecidos.

Fuente: elaboración propia, empleando Excel 365.

Tabla LVIII. **Porcentaje de humedad del granulado seco de la prueba 05 C**

% humedad
Especificación 1.0 - 1.7 %
Prueba 05
CONDICIONES
60 °C por 10 minutos
2.100 %
105 °C por 10 minutos
1.500 %

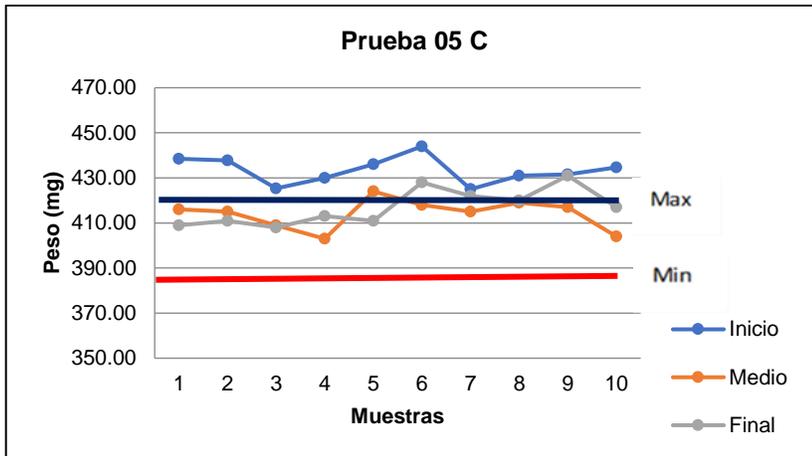
Fuente: elaboración propia, empleando Excel 365.

Tabla LIX. **Variación de peso de los comprimidos de la prueba 05 C**

VARIACIÓN DE PESO			
PRUEBA 05 C			
Especificación 407 mg ± 5% (386.6 - 427.3 mg)			
Puntos de muestra	Inicio	Medio	Final
1	438.50	416.00	409.00
2	437.70	415.00	411.00
2	425.30	408.90	408.00
3	430.00	403.00	413.00
4	436.00	424.00	411.00
5	444.00	418.00	428.00
6	425.00	415.00	422.00
7	431.00	419.00	420.00
8	431.60	417.00	431.00
9	434.60	404.00	417.00
Promedio	433.37	413.99	417.00
DESVEST	5.98	6.69	8.06
C.V.	0.01	0.02	0.02

Fuente: elaboración propia, empleando Excel 365.

Figura 37. Comportamiento de la variación de peso de la prueba 05 C



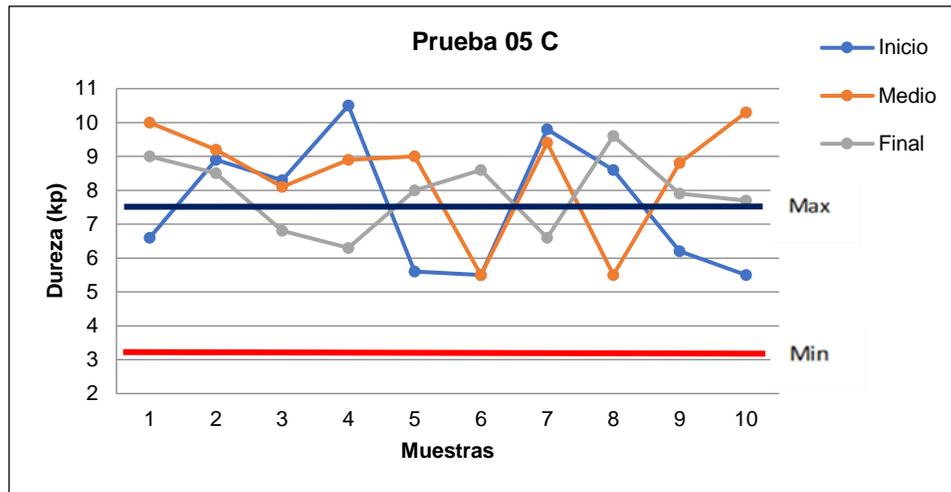
Fuente: elaboración propia, empleando Excel 365.

Tabla LX. Dureza de los comprimidos de la prueba 05 C

DUREZA			
Especificación (3.0 - 8.0 Kp)			
Puntos de muestra	Inicio	Medio	Final
1	6.6	10	9
2	8.9	9.2	8.5
3	8.3	8.1	6.8
4	10.5	8.9	6.3
5	5.6	9	8
6	5.5	5.5	8.6
7	9.8	9.4	6.6
8	8.6	5.5	9.6
9	6.2	8.8	7.9
10	5.5	10.3	7.7
Promedio	7.55	8.47	7.9
Min	5.50	5.50	6.30
Max	10.50	10.30	9.60

Fuente: elaboración propia, empleando Excel 365.

Figura 38. **Comportamiento de la dureza de los comprimidos de la prueba 05 C**



Fuente: elaboración propia, empleando Excel 365.

Tabla LXI. **Análisis de friabilidad de los comprimidos de la prueba 05 C**

FRIABILIDAD % (Inicial)			
Especificación ≤ 1 %			
5 min mezcla (lubricantes)			
Punto	Peso inicial (g)	Peso final (g)	%
Inicio	4.4032	3.7693	14.3963
Medio	4.2108	3.909	7.1673
Final	4.1462	3.7171	10.3492
		Promedio	10.6376
FRIABILIDAD % (7 días después)			
Inicio	4.2725	4.2518	0.4848
Medio	4.1613	4.1431	0.4378
Final	4.1184	4.0923	0.6333
		Promedio	0.5186
		Δ%	10.1190

Fuente: elaboración propia, empleando Excel 365.

Tabla LXII. **Análisis de desintegración de los comprimidos de la prueba 05 C**

DESINTEGRACIÓN		
Especificación ≤ 60 minutos		
Prueba 05 C		
Inicio	Medio	Final
Tiempo (min)		
8.02	8.33	9.02

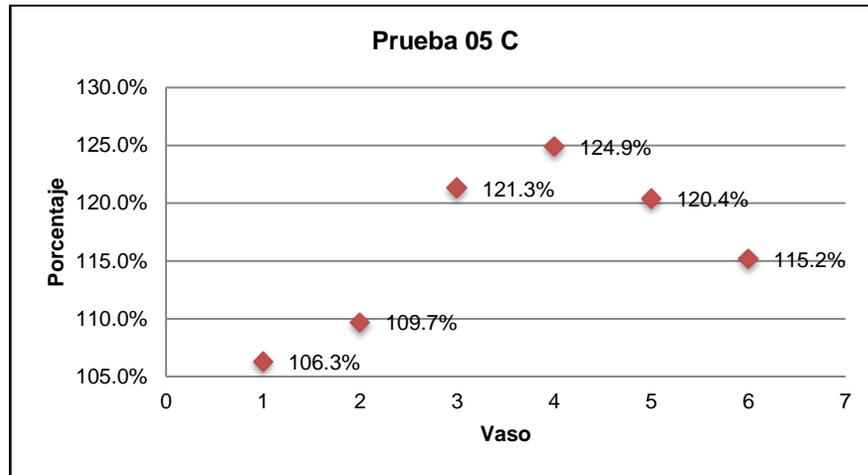
Fuente: elaboración propia, empleando Excel 365.

Tabla LXIII. **Análisis de disolución de los comprimidos de la prueba 05 C**

DISOLUCIÓN (No menos del 75% (Q) de la cantidad declarada de hierro se disuelve en 60 minutos.)		
Prueba 05 C		
Vasos de disolución	Peso de la tableta (mg)	Porcentaje (%) hierro
1	447.9	106.3 %
2	421.7	109.7 %
3	407.2	121.3 %
4	410.9	124.9 %
5	406.3	120.4 %
6	430.9	115.2 %
Promedio		116.3 %

Fuente: elaboración propia, empleando Excel 365.

Figura 39. **Análisis de disolución de los comprimidos de la prueba 05 C**



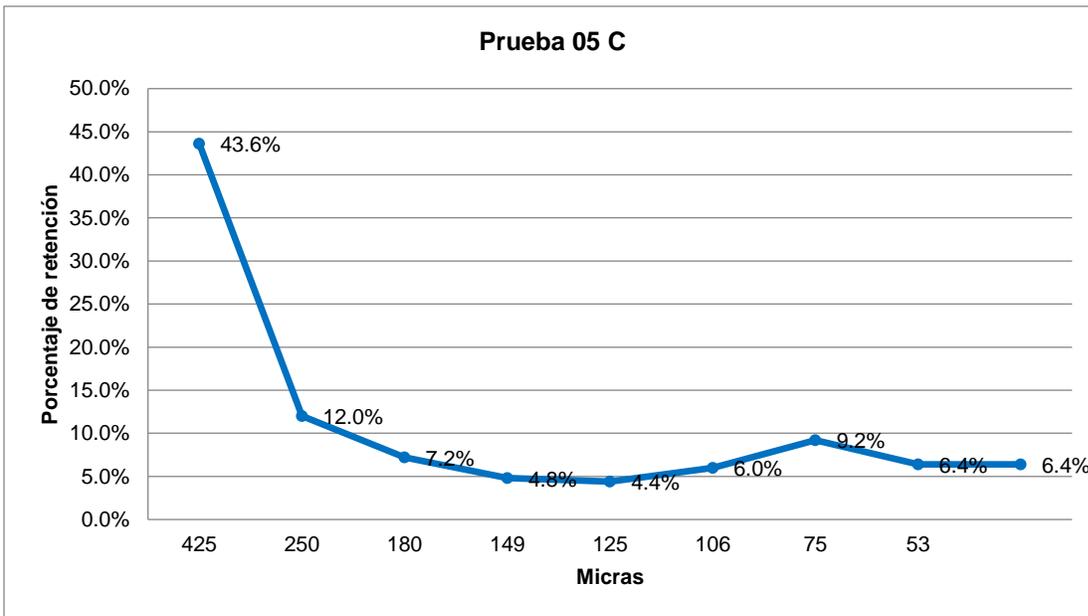
Fuente: elaboración propia, empleando Excel 365.

Tabla LXIV. **Prueba de granulometría para el granulado de la prueba 05 C**

GRANULOMETRÍA			
Prueba 05 C			
Mallas	Micras	Cantidad (g)	Porcentaje (%)
40	425	10.9	43.6 %
60	250	3.0	12.0 %
80	180	1.8	7.2 %
100	149	1.2	4.8 %
120	125	1.1	4.4 %
140	106	1.5	6.0 %
200	75	2.3	9.2 %
270	53	1.6	6.4 %
Base		1.6	6.4 %
TOTAL		25.0	100.0 %

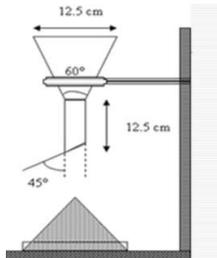
Fuente: elaboración propia, empleando Excel 365.

Figura 40. **Resultados de la prueba de granulometría para la prueba 05 C**



Fuente: elaboración propia, empleando Excel 365.

Figura 41. Prueba de fluidez de polvo para el granulado de la prueba 05 C

FLUIDEZ DE POLVOS																					
PRODUCTO	Comprimido de Fumarato Ferroso																				
LOTE:	Prueba 05 C																				
DENSIDAD APARENTE																					
Restar Peso 2 con Peso 1																					
	<table> <tr> <td>Peso Aparente</td> <td>50.00</td> <td>g</td> <td>0.7692</td> <td>g/ mL</td> </tr> <tr> <td></td> <td>65.00</td> <td>mL</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Peso Aparente</td> <td>50.00</td> <td>g</td> <td>0.7463</td> <td>g/ mL</td> </tr> <tr> <td></td> <td>67.00</td> <td>mL</td> <td></td> <td></td> </tr> </table>	Peso Aparente	50.00	g	0.7692	g/ mL		65.00	mL			Peso Aparente	50.00	g	0.7463	g/ mL		67.00	mL		
Peso Aparente	50.00	g	0.7692	g/ mL																	
	65.00	mL																			
Peso Aparente	50.00	g	0.7463	g/ mL																	
	67.00	mL																			
CANTIDAD DE MUESTRA																					
50.00 g																					
DENSIDAD POR GOLPE																					
Restar Peso 2 con Peso 1																					
	<table> <tr> <td>Peso por Golpe</td> <td>50.00</td> <td>g</td> <td>0.8475</td> <td>g/ mL</td> </tr> <tr> <td></td> <td>59.00</td> <td>mL</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Peso por Golpe</td> <td>50.00</td> <td>g</td> <td>0.8621</td> <td>g/ mL</td> </tr> <tr> <td></td> <td>58.00</td> <td>mL</td> <td></td> <td></td> </tr> </table>	Peso por Golpe	50.00	g	0.8475	g/ mL		59.00	mL			Peso por Golpe	50.00	g	0.8621	g/ mL		58.00	mL		
Peso por Golpe	50.00	g	0.8475	g/ mL																	
	59.00	mL																			
Peso por Golpe	50.00	g	0.8621	g/ mL																	
	58.00	mL																			
CANTIDAD DE MUESTRA																					
50.00 g																					
ANGULO DE REPOSO																					
ALTURA:	2.05	cm																			
BASE:	10	cm																			
																					
RESULTADOS																					
		Criterio																			
Densidad Aparente	0.7577																				
Densidad por Golpe	0.8548																				
Ángulo de Reposo	22.294	Excelente																			
Índice de Compresibilidad	11.350	Bueno																			
Índice de Hausner	1.128	Bueno																			
$\text{tg}(\alpha) = \text{altura}/0,5 \text{ base}$ $\text{Índice de Compresibilidad} = 100 \times [(\rho_{\text{por asentamiento}} - \rho_{\text{aparente}})/\rho_{\text{por asentamiento}}]$ $\text{Relación de Hausner} = (\rho_{\text{por asentamiento}}/\rho_{\text{aparente}})$																					

Fuente: elaboración propia, empleando Excel 365.

4. RESULTADOS

4.1. Prueba de lote 01 a escala industrial

Se fabricaron 203.556 Kg, se reduce tamaño de lote estándar de 700,000 unidades a 500,000 unidades. Se activan los cambios en excipientes de acuerdo a los resultados de la prueba 03.

Tabla LXV. **Modificaciones, condiciones de proceso y desempeño del lote industrial 01**

Lote industrial 01
Se toma como base la fórmula original, modificando el tamaño de lote.
Modificación de tamaño de lote estándar para 500,000 unidades, adición de +2.5 % de povidona K30 y adición del 0.5 % de estearato de magnesio; devolución del 1.2 % de talco y devolución de 1.8 % de lactosa monohidrato.
Tamaño de lote: 203.556 kg.
Velocidad de compresión: 2 500 tab/min (150,000 tab/hora)
Comentarios del proceso: Ajustes de máquina: sin complicaciones. Se intentó ensayar una porción de mezcla con dureza arriba de la especificación, sin embargo, la dureza ya no subió más de los 8 kp. No se evidenció adherencia del producto a los punzones. No se evidenció decapado o laminación tras la eyección de los comprimidos desde la matriz. No se evidenció variaciones significativas en el peso de los comprimidos. El producto se liberó en S2 de disolución (hierro), por lo que requiere ajustes en lubricantes.

Fuente: elaboración propia, empleando Excel 365.

Tabla LXVI. **Porcentaje de humedad del granulado seco del lote industrial 01**

% humedad
Especificación 1.0 - 1.7 %
Lote industrial 01
CONDICIONES
60 °C por 10 minutos
2.500 %
105 °C por 10 minutos
1.700 %

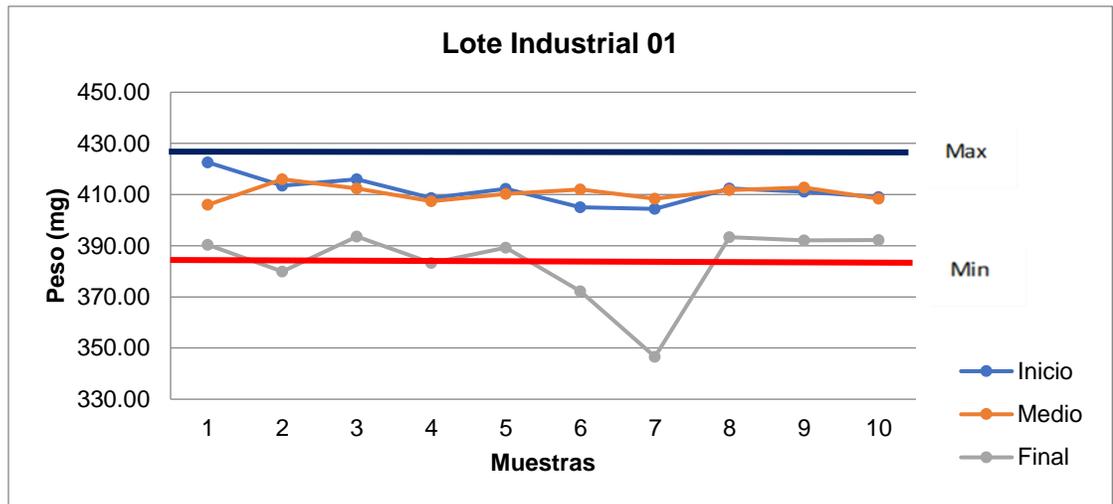
Fuente: elaboración propia, empleando Excel 365.

Tabla LXVII. **Resultados de la variación de peso del lote industrial 01**

VARIACIÓN DE PESO			
Lote industrial 01			
Especificación 407 mg ± 5% (386.6 - 427.3 mg)			
Puntos de muestra	Inicio	Medio	Final
1	393.50	400.10	396.60
2	399.20	395.80	395.40
3	397.50	403.20	390.90
4	389.70	394.30	389.80
5	395.40	395.60	400.30
6	393.20	395.80	401.26
7	396.80	392.10	399.50
8	395.50	393.60	397.10
9	399.90	397.20	396.20
10	397.60	402.50	400.90
Promedio	395.83	397.02	396.80
DESVEST	3.07	3.74	3.98
C.V.	0.01	0.01	0.01

Fuente: elaboración propia, empleando Excel 365.

Figura 42. **Comportamiento de la variación de peso del lote industrial 01**



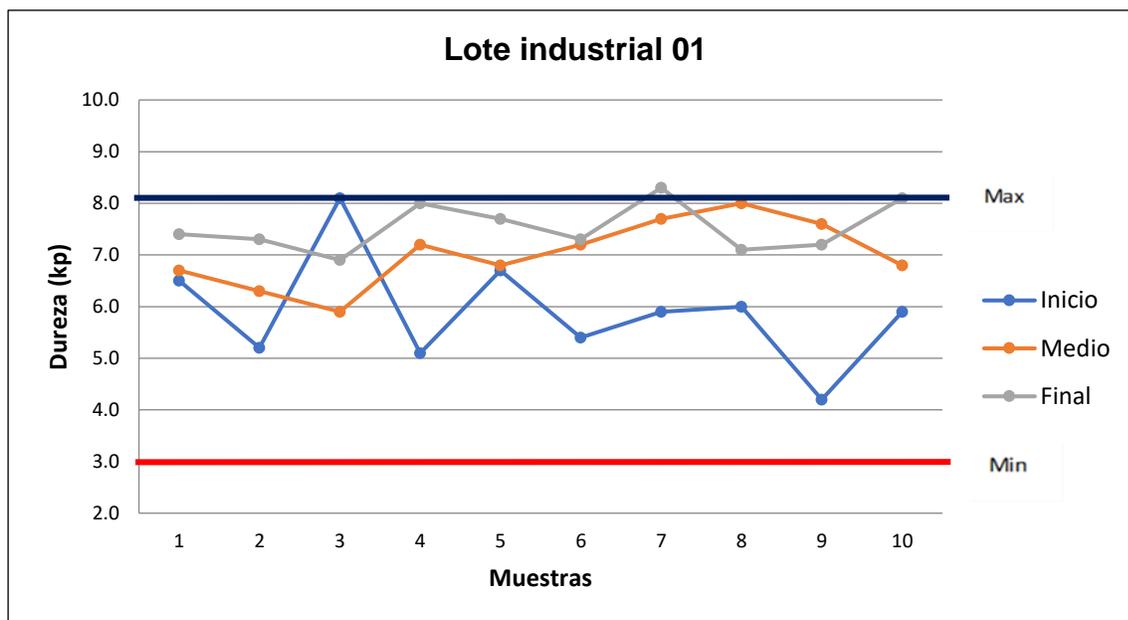
Fuente: elaboración propia, empleando Excel 365.

Tabla LXVIII. **Dureza de los comprimidos del lote industrial 01**

DUREZA			
Especificación (3.0 - 8.0 Kp)			
Lote industrial 01			
Puntos de muestra	Inicio	Medio	Final
1	6.6	6.9	7.2
2	6.9	6.3	7.1
3	7.6	7.4	6.9
4	7.3	7.2	7.3
5	7.1	7.7	7.8
6	5.9	7	7.2
7	7.4	7.1	7.9
8	6.0	7.5	7.4
9	7.7	6.9	7.6
10	6.8	7.2	7.4

Fuente: elaboración propia, empleando Excel 365.

Figura 43. **Comportamiento de la dureza de los comprimidos del lote industrial 01**



Fuente: elaboración propia, empleando Excel 365.

Tabla LXIX. **Análisis de friabilidad de los comprimidos del lote industrial 01**

FRIABILIDAD % (Inicial)		
Especificación ≤ 1%		
Peso inicial (g)	Peso final (g)	%
3.933	3.8812	1.3171
FRIABILIDAD % (7 días después)		
Peso inicial (g)	Peso final (g)	%
4.1098	4.0909	0.4599
	Δ%	0.8572

Fuente: elaboración propia, empleando Excel 365.

Tabla LXX. **Análisis de desintegración de los comprimidos del lote industrial 01**

DESINTEGRACIÓN		
Especificación ≤ 60 minutos		
Lote industrial 01		
Inicio	Medio	Final
Tiempo (min)		
1.41	1.39	1.34

Fuente: elaboración propia, empleando Excel 365.

Tabla LXXI. **Análisis de disolución de los comprimidos del lote industrial 01**

DISOLUCIÓN					
(No menos del 75 % (Q) de la cantidad declarada de hierro se disuelve en 60 minutos)					
Lote industrial 01					
Vasos de disolución	Peso de la tableta (mg)	Porcentaje (%) hierro	Vasos de disolución	Peso de la tableta (mg)	Porcentaje (%) hierro
1	404.1	71.91 %	7	404.1	77.59 %
2	402.2	70.07 %	8	402.2	78.96 %
3	423.1	83.80 %	9	423.1	102.86 %
4	407.6	72.59 %	10	407.6	85.69 %
5	406.3	76.19 %	11	406.3	78.74 %
6	407.0	73.39 %	12	407.0	78.11 %
				Promedio	74.66 %

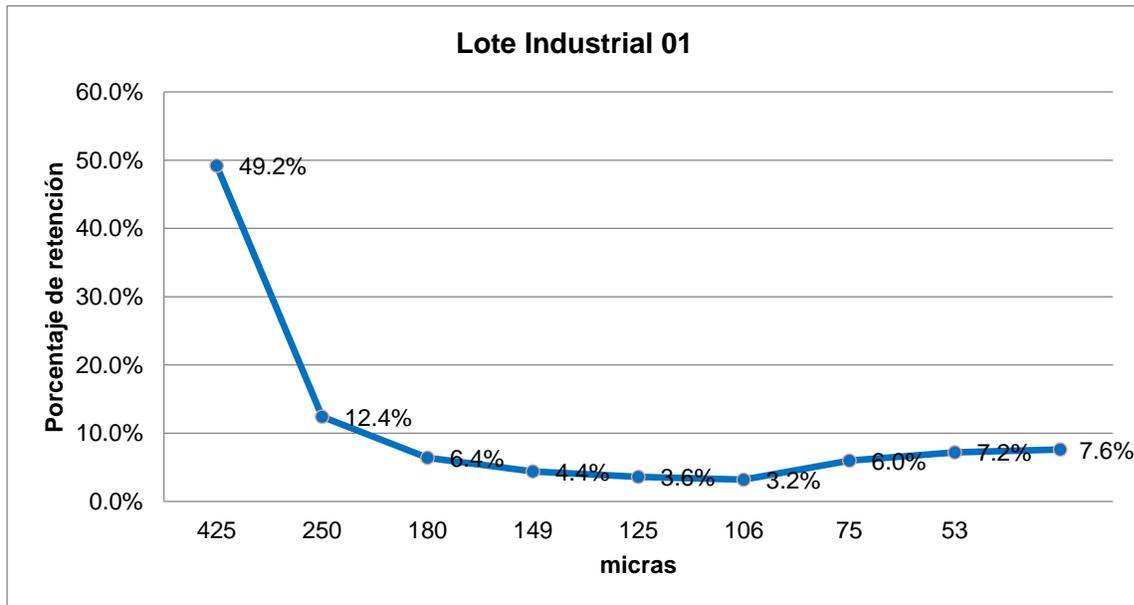
Fuente: elaboración propia, empleando Excel 365.

Tabla LXXII. **Pueba de granulometría para el granulado del lote industrial 01**

GRANULOMETRÍA			
Mallas	Micras	Cantidad (g)	Porcentaje (%)
40	425	12	48.00 %
60	250	3.1	12.40 %
80	180	1.7	6.80 %
100	149	1.4	5.60 %
120	125	1	4.00 %
140	106	0.8	3.20 %
200	75	1.3	5.20 %
270	53	2	8.00 %
Base		1.7	6.80 %
TOTAL		25	100.0 %

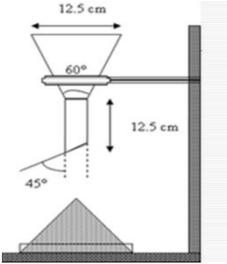
Fuente: elaboración propia, empleando Excel 365.

Figura 44. **Resultados de la prueba de granulometría para el lote industrial 01**



Fuente: elaboración propia, empleando Excel 365.

Figura 45. Prueba de fluidez de polvo para el granulado del lote industrial 01

FLUIDEZ DE POLVOS								
PRODUCTO	COMPRESIDO DE FUMARATO FERROSO							
LOTE:	LOTE PRODUCTIVO 01							
DENSIDAD APARENTE								
Restar Peso 2 con Peso 1								
	Peso Aparente	$\frac{20.00}{26.00} \text{ g} = 0.7692 \text{ g/mL}$						
CANTIDAD DE MUESTRA	20.00 g							
DENSIDAD POR GOLPE								
Restar Peso 2 con Peso 1								
	Peso por Golpe	$\frac{20.00}{25.00} \text{ g} = 0.8000 \text{ g/mL}$						
CANTIDAD DE MUESTRA	20.00 g							
ANGULO DE REPOSO	<table border="1"> <tr> <td>ALTURA:</td> <td>2.2</td> <td>cm</td> </tr> <tr> <td>BASE:</td> <td>10</td> <td>cm</td> </tr> </table>	ALTURA:	2.2	cm	BASE:	10	cm	
ALTURA:	2.2	cm						
BASE:	10	cm						
RESULTADOS								
		Criterio						
Densidad Aparente	0.7692							
Densidad por Golpe	0.8000							
Ángulo de Reposo	12.407	Excelente						
Índice de Compresibilidad	3.846	Excelente						
Índice de Hausner	1.040	Excelente						
$\text{tg}(\alpha) = \text{altura}/0,5 \text{ base}$								
$\text{Índice de Compresibilidad} = 100 \times [(\rho_{\text{por asentamiento}} - \rho_{\text{aparente}})/\rho_{\text{por asentamiento}}]$								
$\text{Relación de Hausner} = (\rho_{\text{por asentamiento}}/\rho_{\text{aparente}})$								

Fuente: elaboración propia, empleando Excel 365.

4.2. Prueba del lote industrial 02

Se fabricaron 203.556 Kg, se reduce tamaño de lote estándar de 700,000 unidades a 500,000 unidades. Se activan los cambios en excipientes de acuerdo a los resultados de la prueba 05 A.

Tabla LXXIII. **Modificaciones, condiciones de proceso y desempeño del lote industrial 02**

Lote industrial 02
Se toma como base la fórmula original, modificando el tamaño de lote.
Modificación de tamaño de lote estándar para 500,000 unidades, los cambios en los excipientes se modifican a adición de (+2.5 %) de povidona K30, adición (+0.3 %) de estearato de magnesio, la devolución (sustracción) de (-1.4 %) talco y devolución sustracción de (-1.3 %) de lactosa monohidrato.
Tamaño de lote: 203.556 kg.
Velocidad de compresión: 2500 tab/min (150,000 tab/hora).
Comentarios del proceso: Ajustes de máquina: sin complicaciones. Dureza dentro de especificación. No se evidenció adherencia del producto a los punzones. No se evidenció decapado o laminación tras la eyección de los comprimidos desde la matriz. No se evidenció variaciones significativas en el peso de los comprimidos. El producto cumplió perfectamente con disolución

Fuente: elaboración propia, empleando Excel 365.

Tabla LXXIV. **Porcentaje de humedad del granulado seco del lote industrial 02**

% humedad
Especificación 1.0 - 1.7 %
CONDICIONES
60 °C por 10 minutos
2.300 %
105 °C por 10 minutos
1.600 %

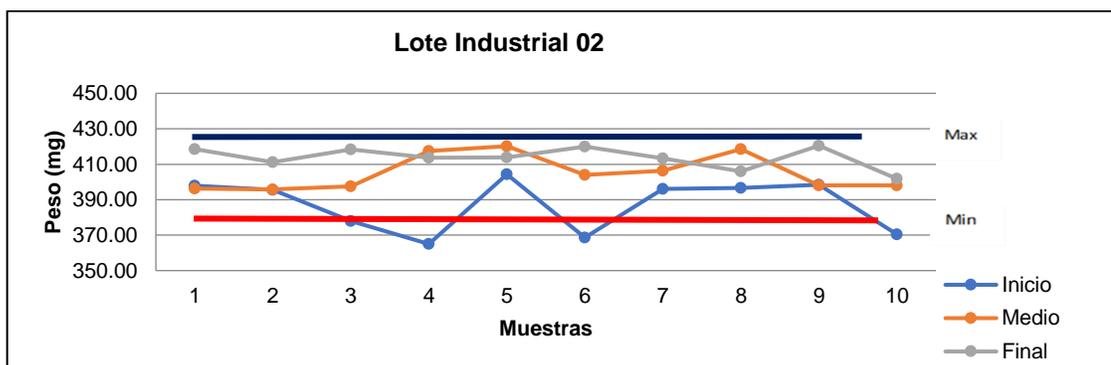
Fuente: elaboración propia, empleando Excel 365.

Tabla LXXV. **Variación de peso de los comprimidos del lote industrial 02**

VARIACIÓN DE PESO			
Lote industrial 02			
Especificación 407 mg ± 5% (386.6 - 427.3 mg)			
Puntos de muestra	Inicio	Medio	Final
1	390.50	395.80	410.40
2	394.60	402.60	409.60
2	397.20	401.90	404.20
3	401.20	405.20	411.20
4	404.60	404.80	413.50
5	394.50	403.60	407.70
6	396.70	400.20	406.50
7	396.00	410.60	408.20
8	399.50	401.30	402.10
9	401.40	402.50	404.90
Promedio	397.62	402.85	407.83
DESVEST	4.12	3.80	3.49
C.V.	0.01	0.01	0.01

Fuente: elaboración propia, empleando Excel 365.

Figura 46. **Comportamiento de la variación de peso de los comprimidos del lote industrial 02**



Fuente: elaboración propia, empleando Excel 365.

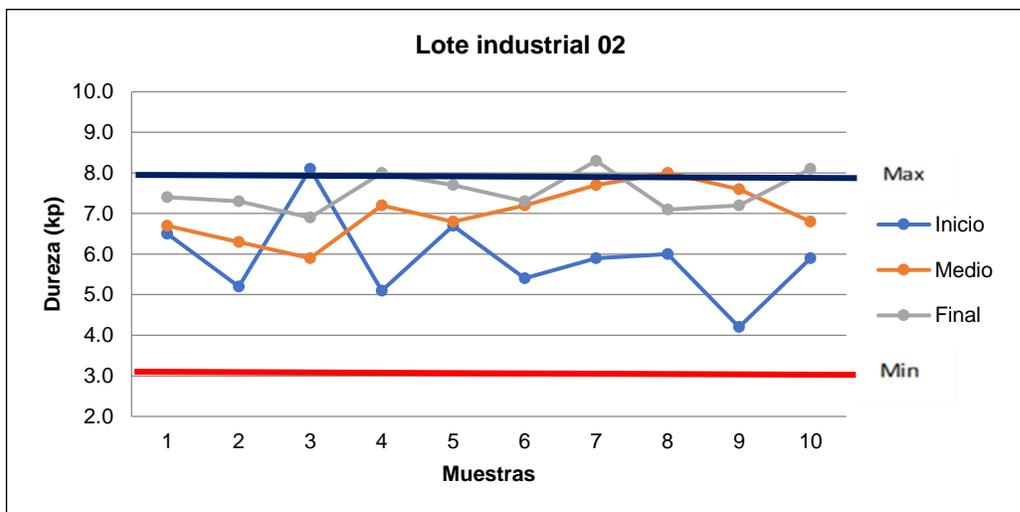
Tabla LXXVI.

Dureza de los comprimidos del lote industrial 02

DUREZA			
Especificación (3.0 - 8.0 Kp)			
Puntos de muestra	Inicio	Medio	Final
1	7.4	7.6	6.6
2	7.1	8.1	7.2
3	6.8	7.4	7.6
4	7.0	7.3	7.5
5	6.3	7.7	7.0
6	6.0	7.2	8.3
7	6.8	7.2	7.4
8	6.9	8	7.6
9	7.3	7.5	7.5
10	7.2	7.1	7.4
Promedio	6.88	7.51	7.41
Min	6.00	7.10	6.60
Max	7.40	8.10	8.30

Fuente: elaboración propia, empleando Excel 365.

Figura 47. **Comportamiento de la dureza de los comprimidos del lote industrial 02**



Fuente: elaboración propia, empleando Excel 365.

Tabla LXXVII. **Análisis de friabilidad de los comprimidos del lote industrial 02**

FRIABILIDAD % (Inicial)			
Especificación ≤ 1%			
Lote industrial 02			
Punto	Peso inicial (g)	Peso final (g)	%
Inicio	3.9754	3.9745	0.0226
Medio	4.0312	4.0222	0.2233
Final	4.0657	4.0591	0.1623
		Promedio	0.1361
FRIABILIDAD % (7 días después)			
Inicio	3.9945	3.9912	0.0826
Medio	4.0269	4.0198	0.1763
Final	4.0575	4.0519	0.1380
		Promedio	0.1323
		Δ%	0.0038

Fuente: elaboración propia, empleando Excel 365.

Tabla LXXVIII. **Análisis de desintegración de los comprimidos del lote industrial 02**

DESINTEGRACIÓN		
Especificación ≤ 60 minutos		
Lote industrial 02		
Inicio	Medio	Final
Tiempo (min)		
4.25	5.20	4.49

Fuente: elaboración propia, empleando Excel 365.

Tabla LXXIX.

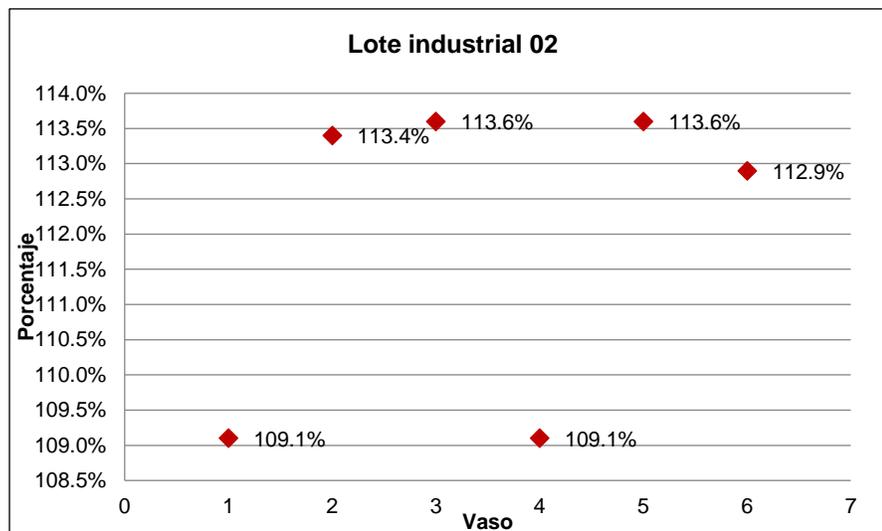
Análisis de disolución de los comprimidos del lote industrial 02

DISOLUCIÓN (No menos del 75% (Q) de la cantidad declarada de hierro se disuelve en 60 minutos)		
Lote industrial 02		
Vasos de disolución	Peso de la tableta (mg)	Porcentaje (%) hierro
1	405.7	110.2 %
2	395.8	109.0 %
3	402.9	112.5 %
4	413.6	109.8 %
5	408.2	113.4 %
6	404.6	110.6 %
Promedio		110.9 %

Fuente: elaboración propia, empleando Excel 365.

Figura 48.

Análisis de disolución de los comprimidos del lote industrial 02



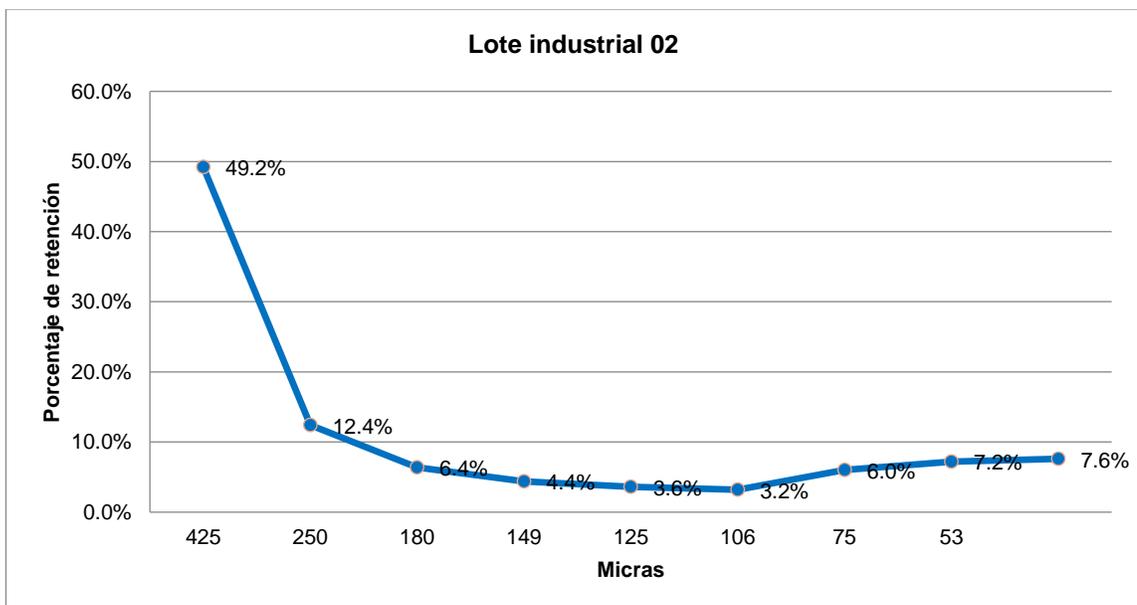
Fuente: elaboración propia, empleando Excel 365.

Tabla LXXX. **Prueba de granulometría del granulado del lote industrial 02**

GRANULOMETRÍA			
Mallas	Micras	Cantidad (g)	Porcentaje (%)
40	425	11.9	47.6 %
60	250	3.9	15.6 %
80	180	1.8	7.2 %
100	149	1	4.0 %
120	125	0.9	3.6 %
140	106	0.9	3.6 %
200	75	1.3	5.2 %
270	53	1.7	6.8 %
Base		1.6	6.4 %
TOTAL		25	100.0 %

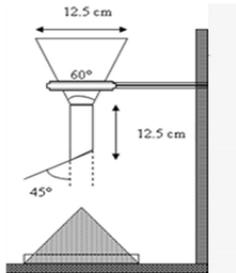
Fuente: elaboración propia, empleando Excel 365.

Figura 49. **Resultados de la prueba de granulometría del lote industrial 02**



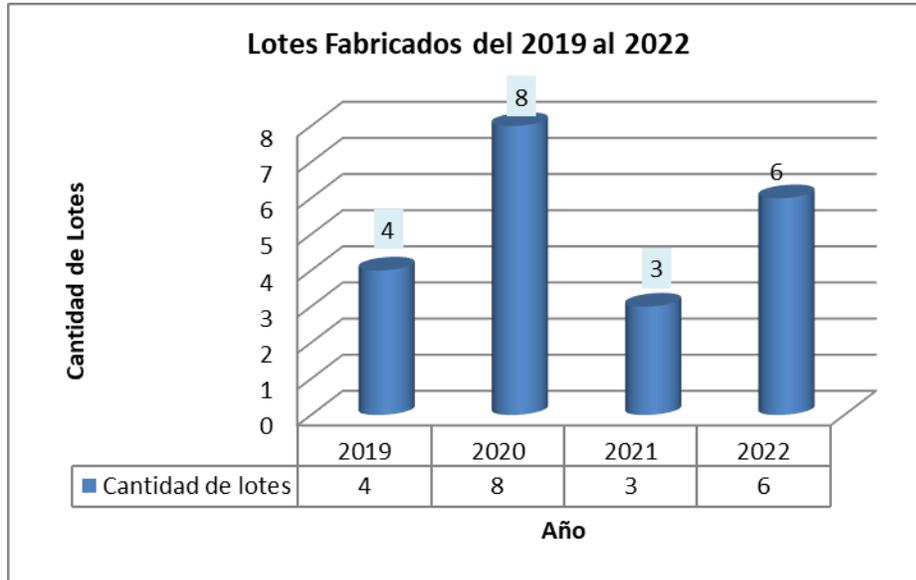
Fuente: elaboración propia, empleando Excel 365.

Figura 50. Prueba de fluidez de polvo para el granulado del lote industrial 02

FLUIDEZ DE POLVOS		
PRODUCTO	COMPRESIDO DE FUMARATO FERROSO	
LOTE:	Lote Productivo 02	
DENSIDAD APARENTE		
Restar Peso 2 con Peso 1		
Peso Aparente	$\frac{20.00}{30.00}$ g 0.6667 g/ mL	
CANTIDAD DE MUESTRA		
20.00 g		
DENSIDAD POR GOLPE		
Restar Peso 2 con Peso 1		
Peso por Golpe	$\frac{20.00}{26.00}$ g 0.7692 g/ mL	
CANTIDAD DE MUESTRA		
20.00 g		
ANGULO DE REPOSO		
ALTURA:	2.3 cm	
BASE:	10 cm	
		
RESULTADOS		
	Criterio	
Densidad Aparente	0.6667	
Densidad por Golpe	0.7692	
Ángulo de Reposo	24.702	Excelente
Índice de Compresibilidad	13.333	Buena
Índice de Hausner	1.154	Buena
$\text{tg}(\alpha) = \text{altura} / 0,5 \text{ base}$ $\text{Índice de Compresibilidad} = 100 \times [(\rho_{\text{por asentamiento}} - \rho_{\text{aparente}}) / \rho_{\text{por asentamiento}}]$ $\text{Relación de Hausner} = (\rho_{\text{por asentamiento}} / \rho_{\text{aparente}})$		

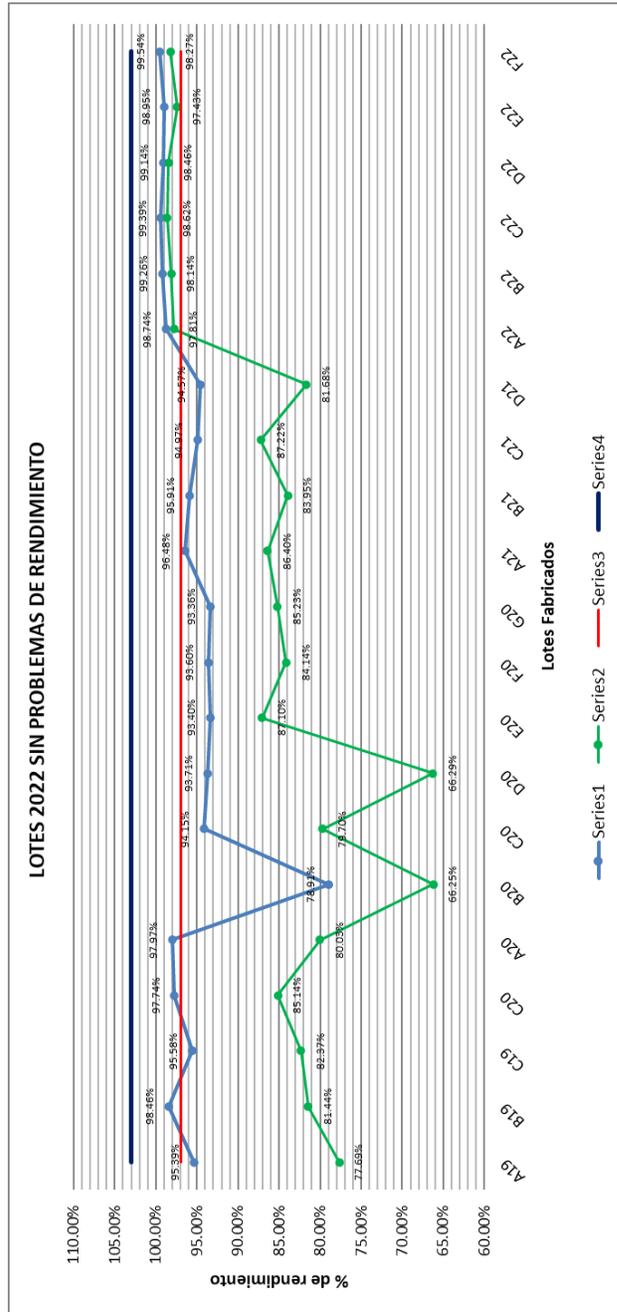
Fuente: elaboración propia, empleando Excel 365.

Figura 51. **Lotes fabricados de 2019 a 2022**



Fuente: elaboración propia, empleando Excel 365.

Figura 52. Mejora del rendimiento de las fabricaciones 2022 con los cambios implementados



Fuente: elaboración propia, empleando Excel 365.

5. INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS

Como se observó, en la fabricación de este tipo de formas farmacéuticas existe una amplia gama de problemas que pueden presentarse, es por ello que la industria farmacéutica tiene sistemas de calidad, altamente desarrollados, que se enfocan en la prevención del riesgo, desde la recepción de materias primas, materiales, calificación de mano de obra, instalaciones, equipos, áreas, validación de procesos, sistemas críticos, hasta la entrega del producto a los clientes, sin embargo, aún así existen situaciones que se presentan y que en pro del cumplimiento deben resolverse.

Al inicio de este proyecto se utilizaron herramientas de mejora continua y calidad que permitieron orientar nuestros esfuerzos a revisar la formulación del producto y la ejecución de los procesos. Al ser una de las fórmulas con más tiempo dentro de la empresa, con el pasar de los años muchos factores entre ellos, por ejemplo, la compra de equipos nuevos para la ejecución de todas las operaciones de manufactura, van ocasionando que los productos ya no mantengan el mismo desempeño con el que se diseñaron inicialmente. Sea cual sea la situación, todos los eventos de desviación que se dieron en las últimas fabricaciones y los bajos rendimientos hacían necesario la realización de cambios e intervenir el proceso, con ello dieron la oportunidad de desarrollar este proyecto.

Con base en la revisión de la fórmula y las variaciones en el proceso, se realizaron varias pruebas, inicialmente a escala de laboratorio y en función de los resultados obtenidos, esos cambios se aplicarían a lotes de prueba de

tamaño industrial, para determinar que los cambios sí son reproducibles para un tamaño de lote normal con los equipos de que dispone la planta.

La prueba 05 C es la que obtuvo los mejores resultados, es decir todos los valores de los diferentes controles y análisis dentro de especificación, confirmándose y aplicando los cambios en el lote industrializado 02. Estas modificaciones se emplearon en los lotes fabricados en el 2022 con estricto acompañamiento entre las áreas de producción, investigación y desarrollo, control de calidad, aseguramiento y gestión de calidad, lográndose que los 6 lotes fabricados cumplieran con los rendimientos definidos y sobre todo con las especificaciones de calidad. Finalmente, estos cambios generan los siguientes impactos:

- Cambios a nivel de fórmula cualicuantitativa del producto.
- Se ajustan cantidades de excipientes según funcionalidad requerida por el tipo de fórmula y proceso de la siguiente forma:
 - Se incrementa el % del agente aglutinante, povidona K-30, con el objetivo de obtener una mezcla de producto con mejores propiedades de compactación, flujo y mejor resistencia mecánica.
 - Se reduce el % del agente glidante o antiadherente, talco fino, bajo el principio de utilizar la menor cantidad efectiva y funcional en fórmula que permita prevenir la abrasión y adherencia de los polvos entre sí y con las piezas de la tableteadora, ya que por sus propiedades hidrófobas puede aumentar los tiempos de desintegración y disolución de principios activos.
 - Se aumenta el % del agente lubricante, estearato de magnesio, ya que por el aumento del agente aglutinante se requiere favorecer el deslizamiento de los polvos entre sí, para mantener las

propiedades de flujo y favorecer la eyección no forzada del comprimido desde la matriz.

- Se ajusta a peso de la fórmula actual, con el agente de relleno o diluyente de la formulación lactosa monohidrato.

Tabla LXXXI. **Cambios a nivel de fórmula cuantitativa del producto**

CÓDIGO	DESCRIPCIÓN	COMO ESTÁ			COMO QUEDA			Δ%
		Cantidad Unitaria	UM	%	Cantidad Unitaria	UM	%	
XXXX	LACTOSA MONOHIDRATADA	xxx	mg	72.71	xxx	mg	71.43	1.3
XXXX	POVIDONA K-30	xxx	mg	0.49	xxx	mg	2.95	2.5
XXXX	TALCO	xxx	mg	3.19	xxx	mg	1.75	1.4
XXXX	MAGNESIO ESTEARATO	xxx	mg	0.49	xxx	mg	0.75	0.3
							% cambio	5.4

Fuente: elaboración propia, empleando Excel 365.

- Cambios en tamaño de lote del producto.
 - El proceso queda estandarizado para un tamaño de lote de 500,000 tabletas.
 - Este cambio permite operar equipos actuales en rangos de capacidad óptima en las áreas de fabricación de tabletas, así como cubrir la demanda de producción según proyecciones de comercialización, permitiendo ajustar las operaciones unitarias a jornadas de trabajo estándar.
- Cambios a nivel de proceso de producción.
 - Se proponen ajustes en el proceso de fabricación, aumentando el tiempo de granulación con el objetivo de favorecer la consistencia del granulado durante la fase de aglutinación, ya que se trabaja en un mezclador de bajo corte y requiere de tiempos de mezclado mayores a los actualmente establecidos. Se efectúa disminución

de velocidad de compresión hasta no más de 2500 tab/min, con el objetivo de aumentar el tiempo de permanencia en la fase de precompresión y compresión, debido a que la tableteadora rotativa Fette, en la que se comprime el producto, tiene una velocidad nominal máxima de 3000 tab/min, y actualmente se opera con velocidades cercanas al 100 % de su capacidad, reduciendo el tiempo de permanencia del producto en estación de compactación, aumentando el aire intragranular y reduciendo la cohesión de los granulos y consistencia de la tableta, haciéndola potencialmente más friable. Se reduce el tiempo de mezclado en la fase de lubricación para evitar sobre-lubricación de la mezcla con el forzador de carga de las matrices, lo cual puede ocasionar que el comprimido se vuelva más friable por el deslizamiento entre partículas al momento de la compresión, perdiendo adherencia y compactabilidad, así mismo puede ocasionar aumento del tiempo de desintegración y disolución por las propiedades hidrófobas intrínsecas del lubricante.

- Como esta: tiempo mezclado total de granulación 15 - 20 min. Tiempo de mezclado en lubricación: 3 min. Velocidad de compresión: 1500 - 2000 tab/min.
 - Como queda: tiempo mezclado total de granulación 15 - 28 min. (adición de solución aglutinante a caudal de aproximadamente 1 L / min). Tiempo de mezclado en lubricación: 1 min. Velocidad de compresión: 2000 - 2500 tab/min.
- Impacto en estudio de estabilidad. sin impacto. Según RTCA 11.01.04:10 para estudios de estabilidad, sección 4.3.2: no será necesario presentar estudios de estabilidad del producto con una nueva fórmula cuali-cuantitativa en el caso de modificaciones en las cantidades de

excipiente(s) de un máximo de 10 % con respecto al peso total de la fórmula. En el caso de esta solicitud, los cambios en excipientes representan una diferencia de 5.4 % respecto al peso total de fórmula.

- Impacto en la cadena de abastecimiento: sin impacto significativo. Puede requerir actualización/confirmación de tiempos de cobertura según plan anual de producción.
- Impacto en la calidad de los productos: mejoras positivas. En cuanto a la apariencia física de las tabletas, cumplen con especificaciones físicas que permiten un alto desempeño en los procesos de acondicionamiento siguientes. No se modifican los puntos críticos de control en el proceso de producción, definidos y descritos en los protocolos de manufactura. No se modifican las especificaciones de calidad vigentes, y las modificaciones a nivel de proceso no afectan de forma negativa los atributos críticos de calidad.
- Impacto en la seguridad y eficacia de los productos: sin impacto.
- Impacto en producción: mejora en rendimientos de proceso y unidades efectivas para la venta por lote producido, sube aproximadamente un 20 % la efectividad por lote producido según rendimiento promedio histórico.
- Impacto regulatorio: requiere notificación a las autoridades sanitarias, no afecta la condición de registro sanitario vigente de los productos comercializados. Fórmula de composición posológica actualizada por cambios en cantidades de excipientes como resultado de la optimización, mejora y estandarización del proceso.

- Impacto en mantenimiento e infraestructura: sin impacto.
- Impacto en validaciones y metrología: sin impacto al estado validado de procesos y calificación de equipos.
- Impacto en el costo de producto: sin impacto significativo.
- Impacto en la salud y seguridad ocupacional: sin impacto.

5.1. Plan de acción para implementación de mejoras

- Actualización de fórmula cuali-cuantitativa por parte del área de investigación y desarrollo.
- Modificación de nuevos tiempos y costos de fraccionamiento, fabricación y acondicionamiento por parte del área de producción.
- Actualización en SAP de fórmula cuali-cuantitativa por parte del área de gestión de calidad.
- Explosión de materiales y actualización/confirmación de tiempos de cobertura según plan anual de producción por planeación y logística.
- Actualización de protocolo de fabricación del producto a base de fumarato ferroso, para lote de 500,000 tabletas e inclusión de cambios en proceso de producción por parte del área de gestión de calidad.
- Actualización de listas de empaque primario para acoplar a tamaño de lote por parte de producción.
- Actualización de listas de empaque secundario para acoplar a tamaño de lote por parte de producción.
- Gestión de actualización en SAP de listas maestras de empaque por parte de gestión de calidad.

- Actualización de fórmula de composición posológica por modificación en cantidad de excipiente por parte de investigación y desarrollo.
- Oficialización y entrega de fórmula de composición posológica actualizada a regulatorios para notificación a MPSAS por parte de investigación y desarrollo.
- Notificación a MSPAS por parte de asuntos regulatorios.

CONCLUSIONES

1. Las acciones tomadas condujeron a una optimización en el rendimiento del producto, ya que en los lotes trabajados en 2022 se observa una mejora significativa en los rendimientos de proceso y producto terminado. Transformado en unidades efectivas para la venta por lote producido, sube aproximadamente un 20 % la efectividad por lote según rendimiento promedio histórico.
2. Se estandarizan las operaciones unitarias de mezclado, tanto el proceso de granulación como el mezclado final de lubricación, así mismo otras variables como velocidad de la tableteadora y determinación de la humedad. Queda definido el tamaño de lote estándar, logrando con ello evitar los problemas de friabilidad, laminación, pegado y moteado.
3. Se detectaron y eliminaron las causas que originan los problemas mediante los cambios en formulación y en proceso. Se determina que, en efecto, el producto estaba diseñado a funcionamiento a escala de laboratorio o a equipos anteriores. También se determinó que los excipientes, talco, estereato de magnesio y povidona K-30 no estaban formulados de acuerdo con la función deseada.
4. Al contar con resultados satisfactorios en las pruebas y en los lotes industriales fabricados, se generó un plan de acción que permitió que, a partir del año 2022 y en futuras fabricaciones, los cambios realizados quedaran implementados y se pudiera obtener cumplimientos en todas las especificaciones de calidad y en el rendimiento de cada lote.

5. Como parte fundamental de las BPM's es importante que todo cambio que se realice debe quedar documentado, si bien este proyecto está liderado por producción e investigación y desarrollo y se está trabajando con toda la documentación dentro del sistema de gestión. Esto no exime la realización de un control de cambios que cuente con todas las revisiones y aprobaciones correspondientes, por lo tanto se dejan definidas las bases para la realización del mismo.

6. Se acepta la hipótesis nula, ya que estadísticamente existe una diferencia significativa positiva en el rendimiento de los lotes al modificar algunos excipientes y estandarizar el proceso de manufactura del producto.

RECOMENDACIONES

1. Recordar que, aunque en este caso no hay un impacto significativo en la validación de procesos, se recomienda revisar los valores de CPk y Cp para el proceso de compresión, ya que dichos valores tienen registro histórico de cumplimiento. Con estas modificaciones y el equipo de compresión Fette se esperaría un proceso mucho más centrado a los límites de especificación.
2. Evaluar, mediante un *bussines case*, la posibilidad de adicionar la etapa de recubrimiento para el producto a base de fumarato ferroso y para algunos otros que se manufacturan en el área de sólidos de esta planta de producción, ya que este es un producto altamente higroscópico y problemas en las condiciones ambientales o atrasos en el empaque de producto pueden afectar significativamente las características y biodisponibilidad del mismo. Si bien los estudios de estabilidad son una garantía, la industria siempre está en pro de evitar el riesgo.
3. Tener en cuenta que se pudo observar la diferencia tecnológica dentro del área, con equipos con tecnología de punta y procesos como la granulación y el secado con equipos con tecnologías casi obsoletas, por lo tanto se recomienda, siempre y cuando la estrategia del negocio lo considere, la actualización tecnológica para equipos en esos procesos.

4. Recordar que, considerando que uno de los factores con gran incidencia en el problema de los comprimidos son los punzones, se recomienda también realizar la compra de tecnologías actualizadas para el cuidado y medición de punzones y matrices. Los equipos automáticos incorporan también cámara de video con una elevada capacidad de *zoom* que permite realizar capturas fotográficas del estado microscópico del punzón, llegando a realizar medidas de los grabados y demás detalles de los formatos.

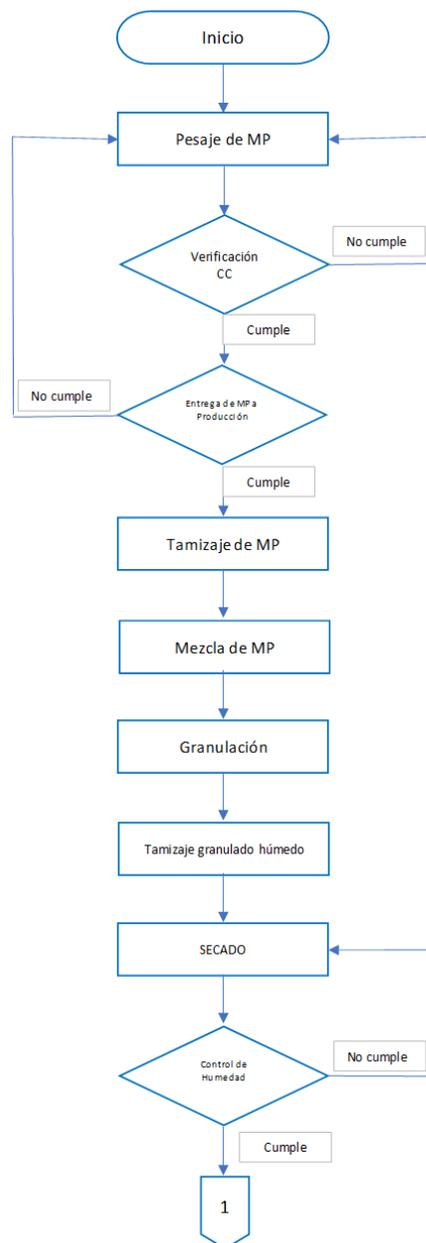
5. Aplicar la guía ICH Q8 para el desarrollo de los productos de manera tal que se diseñe un producto de calidad y que su proceso de fabricación cumpla el rendimiento previsto, para fijar los atributos críticos de calidad y el espacio de diseño, y también monitorizar y controlar: materias primas, excipientes y proceso de fabricación, en cuanto queden identificados como críticos para la calidad del producto.

REFERENCIAS

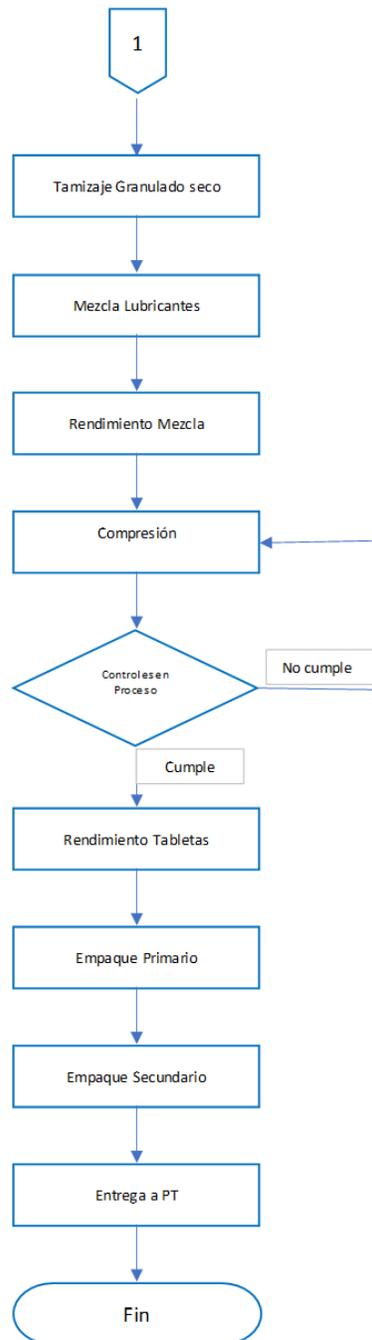
1. Comité de Normalización de Centroamérica. (1992). *RTCA 11.03.42:07. Productos farmacéuticos. Medicamentos de uso humano. Buenas prácticas de manufactura para la industria farmacéutica*. San José, Costa Rica: Autor.
2. Hernández, Z. (2012). *Métodos de análisis de datos*. Logroño, España: Editorial Servicio de Publicaciones.
3. Perry, R. (2001). *Manual del ingeniero químico*. Florida, Estados Unidos: Editorial Mc Graw Hill.
4. Rowe, R. (2015). *Handbook of pharmaceutical excipients*. New York, United States: Apra.
5. Salazar, R. (2015). *Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos*. Barcelona, España: Diposit Digital.

APÉNDICES

Apéndice 1. Diagrama de flujo de proceso



Continuación del apéndice 1.



Fuente: elaboración propia, empleando Microsoft Visio 365.

Apéndice 2. **Imágenes de producto defectuoso**

Problema de laminación



Problema de falta de lubricación, moteada, y problema en eyección en equipo de compresión. Tabletas dañadas en empaque primario (blíster).

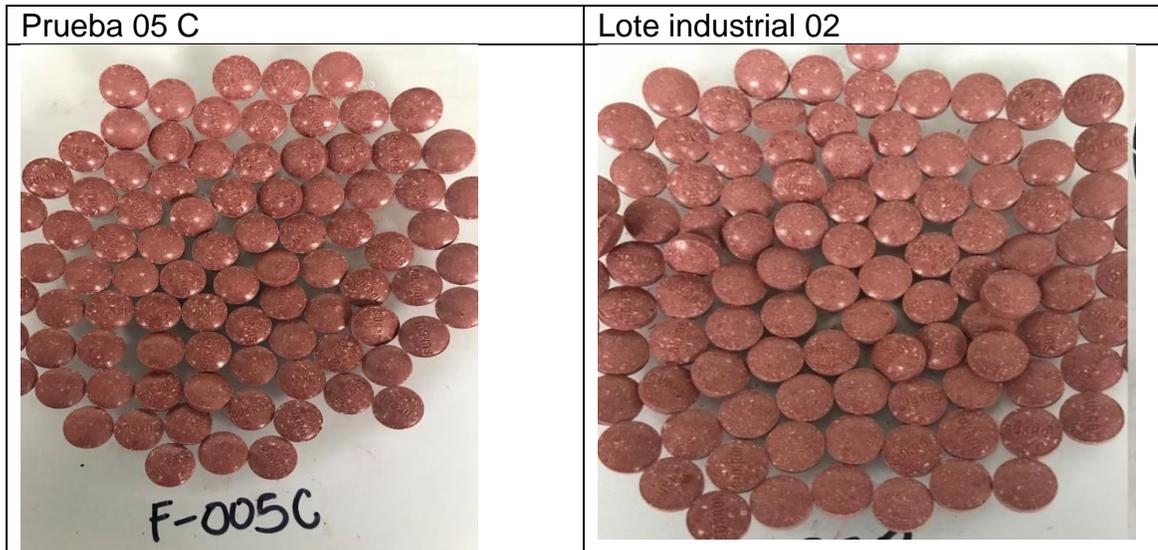


Fuente: elaboración propia.

Apéndice 3. Imágenes de resultados de pruebas

<p>Prueba 01 A</p> 	<p>Prueba 01 B</p> 
<p>Prueba 02</p> 	<p>Prueba 03</p> 
<p>Prueba 04</p> 	<p>Lote industrial 01</p> 

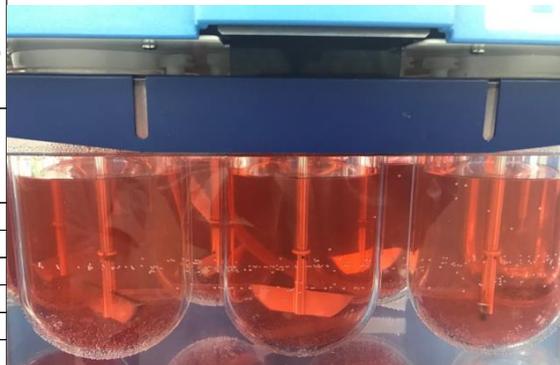
Continuación del apéndice 3.



Fuente: elaboración propia.

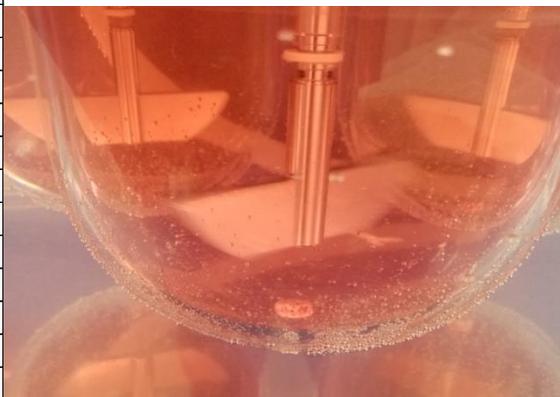
Apéndice 4. **Algunos resultados de disolución**

DISOLUCIÓN PRUEBA 03 (No menos del 75% (Q) de la cantidad declarada de Hierro se disuelve en 60 minutos.)		
Vasos de Disolución	Peso de la tableta (mg)	Porcentaje (%) Hierro
1	392.8	94.52%
2	398	100.28%
3	389.4	100.49%
4	411.7	99.82%
5	396.3	103.43%
6	398.7	106.58%



Continuación del apéndice 4.

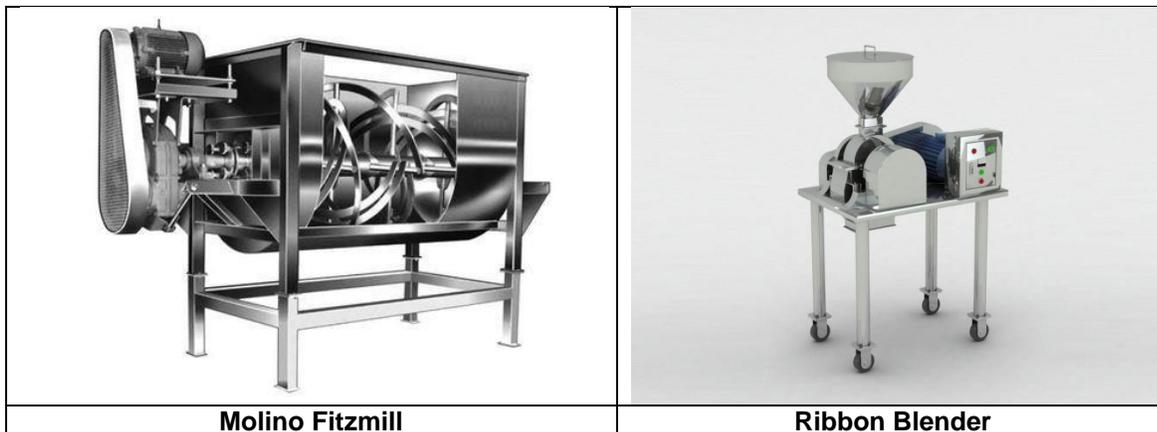
DISOLUCIÓN Lote industrial 01		
(No menos del 75% (Q) de la cantidad declarada de Hierro se disuelve en 60 minutos.)		
Vasos de Disolución	Peso de la tableta (mg)	Porcentaje (%) Hierro
1	404.1	71.91%
2	402.2	70.07%
3	423.1	83.80%
4	407.6	72.59%
5	406.3	76.19%
6	407.0	73.39%
7	404.1	77.59%
8	402.2	78.96%
9	423.1	102.86%
10	407.6	85.69%
11	406.3	78.74%
12	407.0	78.11%
Promedio		79.16%



Fuente: elaboración propia.

Apéndice 5. **Equipo utilizado en la fabricación de los comprimidos**

Proceso de granulación



Continuación del apéndice 5.

Proceso de secado



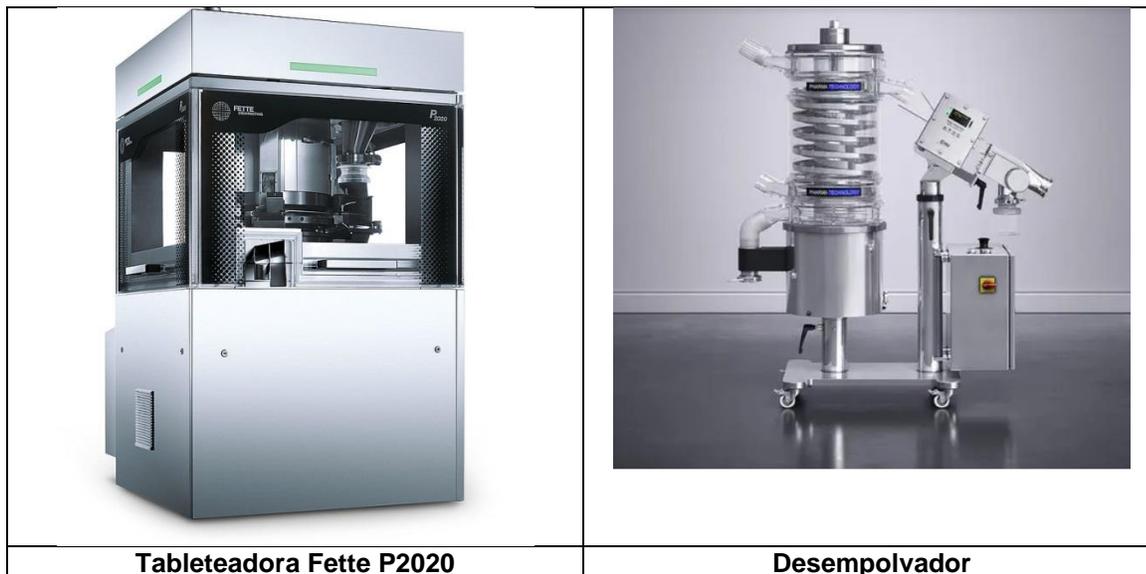
Horno de Bandejas

Tamizaje en seco y mezcla de lubricantes



Continuación del apéndice 5.

Proceso de compresión



Fuente: elaboración propia.

Apéndice 6. Propiedades de flujo según la usp 40

Tabla 1. Propiedades de Flujo y sus Correspondientes Ángulos de Reposo*

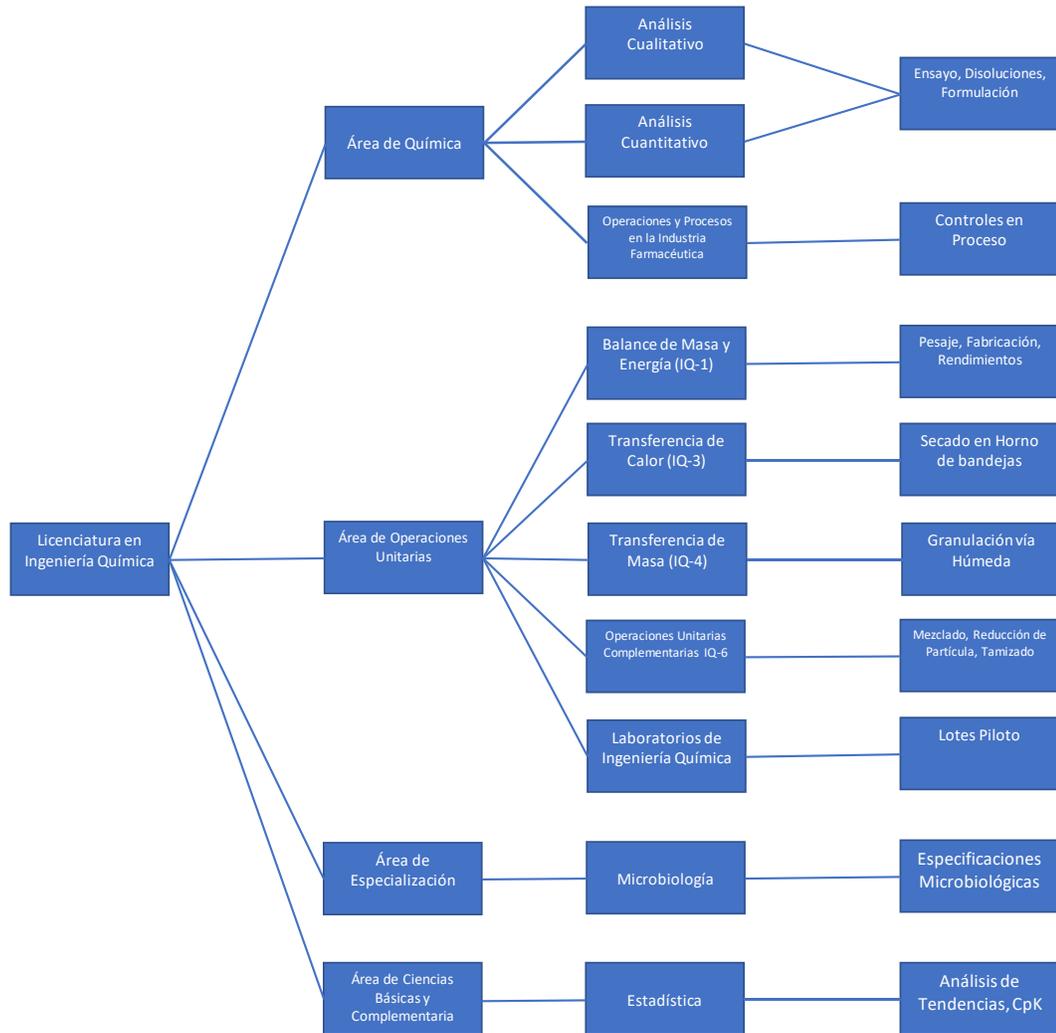
Propiedades del Flujo	Ángulo de Reposo (en grados)
Excelente	25-30
Bueno	31-35
Adecuado—no se necesita ayuda	36-40
Aceptable—puede demorarse	41-45
Pobre—es necesario agitar o someter a vibración	46-55
Muy pobre	56-65
Extremadamente pobre	>66

Tabla 2. Escala de Fluidéz*

Índice de Compresibilidad (%)	Fluidéz	Índice de Hausner
≤10	Excelente	1,00-1,11
11-15	Buena	1,12-1,18
16-20	Adecuada	1,19-1,25
21-25	Aceptable	1,26-1,34
26-31	Pobre	1,35-1,45
32-37	Muy pobre	1,46-1,59
>38	Extremadamente pobre	>1,60

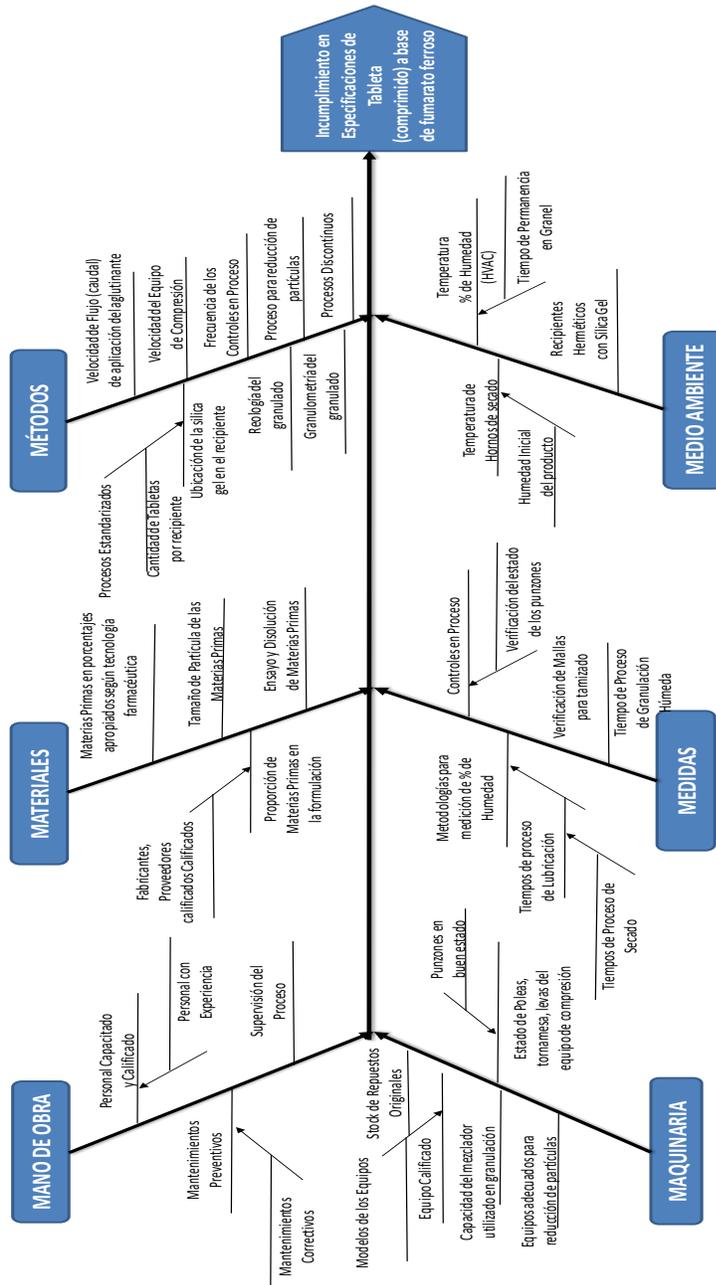
Fuente: elaboración propia.

Apéndice 7. **Tabla de requisitos académicos**



Fuente: elaboración propia, empleando Excel 365.

Apéndice 8. Diagrama de Ishikawa



Fuente: elaboración propia, empleando Excel 365.