



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

**EVALUACIÓN DE LA INTERCAMBIABILIDAD DE CIPROFIBRATO MICRONIZADO ENTRE  
DOS PROVEEDORES A TRAVÉS DEL CONTROL ESTADÍSTICO DE PROCESO**

**Juan Pablo Reyes Albeño**

Asesorado por la Inga. Qca. Adela María Marroquín González

Guatemala, abril de 2023

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



FACULTAD DE INGENIERÍA

**EVALUACIÓN DE LA INTERCAMBIABILIDAD DE CIPROFIBRATO MICRONIZADO ENTRE  
DOS PROVEEDORES A TRAVÉS DEL CONTROL ESTADÍSTICO DE PROCESO.**

TRABAJO DE GRADUACIÓN

PRESENTADO A LA JUNTA DIRECTIVA DE LA  
FACULTAD DE INGENIERÍA  
POR

**JUAN PABLO REYES ALBEÑO**

ASESORADO POR LA INGA. QCA. ADELA MARÍA MARROQUÍN GONZÁLEZ

AL CONFERÍRSELE EL TÍTULO DE

**INGENIERO QUÍMICO**

GUATEMALA, ABRIL DE 2023

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE INGENIERÍA



**NÓMINA DE JUNTA DIRECTIVA**

DECANA	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 Armando Cruz Lorente
VOCAL V	Br. Fernando José Paz González
SECRETARIO	Ing. Hugo Humberto Rivera Pérez

**TRIBUNAL QUE PRACTICÓ EL EXAMEN GENERAL PRIVADO**

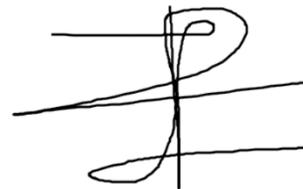
DECANA	Inga. Aurelia Anabela Cordova Estrada
EXAMINADOR	Inga. Adela María Marroquín González
EXAMINADORA	Ing. Víctor Manuel Monzón Valdez
EXAMINADORA	Inga. Mercedes Esther Roquel Chávez
SECRETARIO	Ing. Hugo Humberto Rivera Pérez

## **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:

### **EVALUACIÓN DE LA INTERCAMBIABILIDAD DE CIPROFIBRATO MICRONIZADO ENTRE DOS PROVEEDORES A TRAVÉS DEL CONTROL ESTADÍSTICO DE PROCESO**

Tema que me fuera asignado por la Dirección de la Escuela de Ingeniería Química, con fecha 20 de enero del 2022.

A handwritten signature in black ink, consisting of a vertical line with a large loop at the top and a smaller loop at the bottom, intersected by two horizontal lines.

**Juan Pablo Reyes Albeño**

Guatemala 7 de septiembre de 2022

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 del trabajo de graduación titulado: **EVALUACIÓN DE LA INTERCAMBIABILIDAD DE CIPROFIBRATO MICRONIZADO ENTRE DOS PROVEEDORES A TRAVÉS DEL CONTROL ESTADÍSTICO DE PROCESO**, elaborado por el estudiante de la carrera de Ingeniería Química, **Juan Pablo Reyes Albeño** quien se identifica con el registro académico **2014-04204 y con el CUI 2964 26423 01 01.**

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

Atentamente,



**Adela María Marroquín González**  
**Ingeniera Química Col. No. 1446**

Adela María Marroquín González  
ASESORA  
Ingeniera Química  
Colegiado activo no. 1446



Guatemala, 10 de noviembre de 2022.  
Ref. EIQ.TG-IF.036.2022.

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

Estimado Ingeniero Álvarez:

Como consta en el registro de evaluación, correlativo **070-2021**, 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: **Juan Pablo Reyes Albeño**.

Identificado con número de carné: **2964264230101**.

Identificado con registro académico: **201404204**.

Previo a optar al título de la carrera: **Ingeniería Química**.

En la modalidad: **Informe Final, 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:

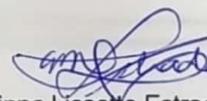
**EVALUACIÓN DE LA INTERCAMBIABILIDAD DE CIPROFIBRATO  
MICRONIZADO ENTRE DOS PROVEEDORES A TRAVÉS DEL CONTROL  
ESTADÍSTICO DE PROCESO**

El Trabajo de Graduación ha sido asesorado por:

**Adela María Marroquín González, 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  
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

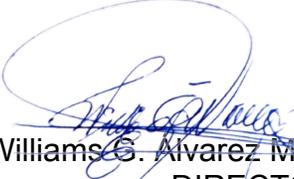




LNG.DIRECTOR.090.EIQ.2023

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: **EVALUACIÓN DE LA INTERCAMBIABILIDAD DE CIPROFIBRATO MICRONIZADO ENTRE DOS PROVEEDORES A TRAVÉS DEL CONTROL ESTADÍSTICO DE PROCESO**, presentado por: **Juan Pablo Reyes Albeño**, 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. Alvarez Mejía: M.I.Q., M.U.I.E.  
DIRECTOR  
Escuela de Ingeniería Química

Guatemala, abril de 2023.



Decanato  
Facultad de Ingeniería  
24189101- 24189102  
secretariadecanato@ingenieria.usac.edu.gt

LNG.DECANATO.OI.370.2023

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: **EVALUACIÓN DE LA INTERCAMBIABILIDAD DE CIPROFIBRATO MICRONIZADO ENTRE DOS PROVEEDORES A TRAVÉS DEL CONTROL ESTADÍSTICO DE PROCESO**, presentado por: **Juan Pablo Reyes Albeño**, 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, abril de 2023

AACE/gaoc

## **ACTO QUE DEDICO A:**

### **Mi madre**

GladiS Yolanda Albeño Ovando, por su invaluable apoyo, su constante ejemplo de mejora, su sacrificio por siempre darme lo mejor y por ser la luz en mi vida en los momentos más difíciles.

### **Mi hermana**

Karen María Reyes Albeño, por su cariño en los momentos cuando me sentí solo, su apoyo en los días duros y enseñarme a siempre ser perseverante.

### **Mi cuñado**

Pablo David López López, por ser una parte fundamental en mi crecimiento académico, por las noches que me ayudó con aquellos temas que no entendí, por su paciencia y dedicación.

## **AGRADECIMIENTOS A:**

### **Mi madre**

Por Gladis Yolanda Albeño Ovando apoyarme siempre a seguir adelante, luchar por mis sueños, por todos los sacrificios que tuvo que hacer para siempre darme no solo lo que necesitaba, si no siempre un poco más y siempre mostrarle el camino al éxito.

### **Mis amigos y compañeros**

Javier Ayala, Melannie Chávez, Anna López Gerardo Baldizón y Fernando Alvarado por ser siempre una fuente de inspiración y motivación demostrándome que valgo más cuando los tengo a ellos.

### **Mis hermanos y cuñados**

Karen María Reyes Albeño, Edgar René Reyes Albeño, Pablo David López López y María Aljandra Araujo tener siempre los brazos abiertos tanto en mis victorias como en mis derrotas.

### **Mi novia**

Melisa Andrea Figueroa Palencia su amistad y cariño todos estos años, gracias por ser el motor que me lleva a ser mejor cada día no solo como profesional si no como persona porque sé que juntos lo lograremos todo.

**Mi asesora y revisora**

Inga. Adela Marroquín y Dinna Estrada, por haberme asesorado en la realización del presente trabajo, por sus consejos, apoyo, excelencia y por la paciencia.

# ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES .....	V
LISTA DE SÍMBOLOS .....	IX
GLOSARIO.....	XI
RESUMEN.....	XV
OBJETIVOS .....	XVII
HIPÓTESIS .....	XIX
INTRODUCCIÓN.....	XXI
1. ANTECEDENTES .....	1
2. MARCO TEÓRICO.....	5
2.1. Granulación húmeda .....	5
2.2. Secado en lecho fluido .....	7
2.3. Proceso de compresión .....	10
2.3.1. Controles en proceso de compresión.....	11
2.4. Controles estadísticos de proceso .....	13
2.4.1. Gráfico de control de procesos .....	14
2.5. Capacidad de un proceso.....	15
3. DISEÑO METODOLÓGICO .....	17
3.1. Variables independientes.....	17
3.2. Variables dependientes .....	17
3.3. Delimitación de campo de estudio .....	18
3.3.1. Área de conocimiento .....	18
3.3.2. Delimitación temporal.....	18

3.3.3.	Delimitación espacial.....	18
3.3.4.	Proceso.....	18
3.4.	Recursos humanos disponibles.....	19
3.5.	Recursos materiales disponibles.....	19
3.5.1.	Equipos.....	19
3.5.2.	Instrumentos y misceláneos.....	19
3.5.3.	Sistemas críticos.....	20
3.5.4.	Materiales y suministros.....	20
3.6.	Técnica cualitativa o cuantitativa.....	20
3.6.1.	Curva de secado para el ciprofibrato micronizado ..	21
3.6.2.	Control estadístico del proceso de compresión .....	21
3.7.	Recolección y ordenamiento de la información.....	22
3.7.1.	Tabulación, ordenamiento y procesamiento de la información.....	26
3.8.	Análisis estadístico.....	33
3.8.1.	Media aritmética.....	33
3.8.2.	Desviación estándar.....	34
3.8.3.	Coeficiente de variación.....	34
3.8.4.	Gráfico de control X-R.....	35
3.8.5.	Índice de capacidad.....	36
3.8.6.	Análisis de correlación <b>R2</b> .....	36
3.8.7.	Análisis de varianza.....	36
3.8.8.	Distribución F.....	37
3.9.	Plan de análisis de los resultados.....	38
3.9.1.	Métodos y modelos según tipo de variable.....	39
3.9.2.	Programas por utilizar para análisis de datos .....	39
4.	RESULTADOS.....	41

5. INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS.....	51
CONCLUSIONES.....	57
RECOMENDACIONES.....	59
REFERENCIAS.....	61
APÉNDICES.....	65
ANEXOS.....	67



## ÍNDICE DE ILUSTRACIONES

### FIGURAS

1.	Etapas de la granulación húmeda .....	6
2.	Operación de secado por lecho fluido .....	7
3.	Caída de presión de lecho fluido contra velocidad del aire .....	8
4.	Curva de secado en un lecho fluido .....	9
5.	Diagrama de funcionamiento de tableteadora rotativa.....	11
6.	Durómetro .....	12
7.	Desintegrador.....	13
8.	Proceso bajo control estadístico.....	14
9.	Histograma de capacidad de un proceso .....	15
10.	Gráfica de distribución F.....	38
11.	Curva de secado a 37°C y 10 m <sup>3</sup> /s para ambos proveedores .....	41
12.	Gráfico de control X barra – R de la dureza de tabletas de ciprofibrato 100 mg utilizando el primer proveedor.....	42
13.	Gráfico de control X barra – R de la dureza de tabletas de ciprofibrato 100 mg utilizando el segundo proveedor .....	42
14.	Gráfico de control X barra – R de la desintegración de tabletas de ciprofibrato 100 mg utilizando el primer proveedor .....	43
15.	Gráfico de control X barra – R de la desintegración de tabletas de ciprofibrato 100 mg utilizando el segundo proveedor.....	43
16.	Gráfico de control X barra – R de la friabilidad de tabletas de ciprofibrato 100 mg utilizando el primer proveedor .....	44
17.	Gráfico de control X barra – R de la friabilidad de tabletas de ciprofibrato 100 mg utilizando el segundo proveedor.....	44

18.	Gráfico de control X barra – R del peso de tabletas de ciprofibrato 100 mg utilizando el primer proveedor .....	45
19.	Gráfico de control X barra – R del peso de tabletas de ciprofibrato 100 mg utilizando el segundo proveedor .....	45
20.	Histograma de capacidad de dureza para tabletas de ciprofibrato 100 mg utilizando el primer proveedor .....	46
21.	Histograma de capacidad de dureza para tabletas de ciprofibrato 100 mg utilizando el segundo proveedor .....	46
22.	Histograma de capacidad de desintegración para tabletas de ciprofibrato 100 mg utilizando el primer proveedor.....	47
23.	Histograma de capacidad de desintegración para tabletas de ciprofibrato 100 mg utilizando el segundo proveedor .....	47
24.	Histograma de capacidad de friabilidad para tabletas de ciprofibrato 100 mg utilizando el primer proveedor .....	48
25.	Histograma de capacidad de friabilidad para tabletas de ciprofibrato 100 mg utilizando el segundo proveedor.....	48
26.	Histograma de capacidad de peso para tabletas de ciprofibrato 100 mg utilizando el primer proveedor .....	49
27.	Histograma de capacidad de peso para tabletas de ciprofibrato 100 mg utilizando el segundo proveedor .....	49

## **TABLAS**

I.	Recolección aleatoria de datos de humedad .....	23
II.	Recolección de datos aleatorios para el proveedor 1 .....	23
III.	Recolección de datos aleatorios para el proveedor 2 .....	25
IV.	Recolección de datos durante el proceso de secado para ambos proveedores de ciprofibrato 100 mg .....	26

V.	Recolección de datos de controles en proceso para la compresión de ciprofibrato 100 mg para el proveedor 1 .....	26
VI.	Recolección de datos de controles en proceso para la compresión de ciprofibrato 100 mg para el proveedor 2.....	30
VII.	Resultados de análisis de varianza y correlación del porcentaje de humedad para ambos proveedores.....	41
VIII.	Resumen de capacidades de atributos de control durante el proceso de compresión .....	50
IX.	Coeficientes de variación de los controles en procesos durante la compresión para las fórmulas con ambos proveedores .....	50



## LISTA DE SÍMBOLOS

Símbolo	Significado
$R^2$	Coefficiente de determinación
D	Desintegración
$\sigma$	Desviación estándar
F	Factor de Fisher
F	Friabilidad
°C	Grados centígrados
H <sub>i</sub>	Hipótesis alterna
H <sub>o</sub>	Hipótesis nula
H	Humedad
$\Delta$	Incerteza
C <sub>p</sub>	Índice de capacidad
±	Más, menos
$\bar{x}$	Media aritmética
m <sup>3</sup>	Metro cubico
mg	Miligramos
min	Minuto
W	Peso
%	Porcentaje
kPa	Presión de tableteado
P	Presión
Rpm	Revoluciones por minuto
s	Segundo



## GLOSARIO

<b>Capilaridad</b>	Es una propiedad de los fluidos que está en función de la tensión superficial y las fuerzas cohesivas del fluido, lo que causa que se suba o baje por las paredes de sus alrededores.
<b>Capping</b>	Defecto de tabletas en la cual se desprende las caras superior o inferior de la misma.
<b>Caudal</b>	Cantidad de una sustancia fluida que corre a través de un conducto o tubería por unidad de tiempo.
<b>Compresibilidad</b>	Propiedad de los granulados que de reducir el volumen promedio entre partículas.
<b>Consolidación</b>	Propiedad de los granulados que se presenta al momento de la compresión formando fuerzas moleculares entre cada partícula que evitan su separación.
<b>Deformación plástica</b>	Comportamiento mecánico que deforma de manera permanente e irreversible al ser sometido a una presión que supera el rango elástico.
<b>Desintegración</b>	Ensayo físico que evalúa la velocidad a la cual una tableta se rompe en un medio acuoso.

<b>Dureza</b>	Ensayo físico que evalúa la fuerza necesaria para fisurar una tableta a lo largo de su sección longitudinal.
<b>Excipiente</b>	Son todos aquellos materiales dentro de la formulación de un fármaco que no causa un efecto terapéutico.
<b>Friabilidad</b>	Ensayo físico que evalúa la integridad física de una tableta al ser sometida a fricción por rotación.
<b>Granulación</b>	Técnica de manufactura de formas farmacéuticas solidas en la cual se aumenta el tamaño de partícula evitando la segregación de medicamentos.
<b>Gránulo</b>	Partícula de tamaña entre los 600 a 300 $\mu\text{m}$
<b>Humedad relativa</b>	Cantidad de agua que está contenida dentro de un gránulo o materia prima en relación con la humedad del ambiente.
<b>Laminación</b>	Defecto de las tabletas cuando se separa en capas trasversales.
<b>Lecho fluido</b>	Fenómeno físico en el cual a un conglomerado de partículas sólidas se le inyecta un caudal de aire que suspende la fase solida de tal manera que se comporta como un fluido.

<b>Materia prima</b>	Compuestos procesados o sin procesar que al ser combinados crean productos para el consumo.
<b>Matrices</b>	Partes de una tableteadora la cual está vacía y funciona como receptora de granulado en donde se determina el peso de las tabletas y de les da su forma final.
<b>Mezclado</b>	Etapa en el proceso de manufactura de fármacos en la cual se unen excipientes o activos.
<b>Micronizado</b>	Proceso físico que reduce el tamaño de partículas a menor de 10 $\mu\text{m}$
<b>Principio activo</b>	Compuesto químico que se encuentra en una formulación farmacéutica la cual genera un efecto terapéutico en el consumidor.
<b>Proveedor</b>	Entidad intermediaria entre el fabricante de compuestos químicos y laboratorios de producción farmacéutica.
<b>Punzones</b>	Parte móvil de una tableteadora la cual le da la forma final a las tabletas al ejercer presión sobre los granulados.
<b>Secado</b>	Operación unitaria donde se remueve el agua en exceso de los granulados farmacéuticos.

<b>Tableteadora</b>	Equipo compuesto que somete a un cambio físico a los granulados farmacéuticos transformándolos en tabletas.
<b>Tamizado</b>	Operación unitaria que destruye los aglomerados y estandariza el tamaño de partícula de las materias primas.
<b>Tensión superficial</b>	Fenómeno físico que se manifiesta en un fluido cuando las moléculas de este ejercen fuerzas de atracción mayores sobre la superficie que en el núcleo del fluido.

## RESUMEN

En el presente trabajo de investigación se evaluaron dos proveedores de materia prima, con el fin de sustituir al proveedor antiguo, comparando los controles de proceso del ciprofibrato micronizado a lo largo de la manufactura en las etapas de secado y compresión utilizando herramientas de calidad que permitieron determinar la funcionalidad del producto.

Se fabricaron lotes de 5 kg utilizando materia prima de ambos proveedores, bajo el mismo procedimiento de manufactura. Durante los procesos de secado se tomaron muestras, que al ser analizadas con una termobalanza permitieron generar las curvas de secado de los productos. A lo largo del proceso de compresión se evaluaron los controles en proceso de: Peso, dureza, friabilidad y desintegración con las metodologías e instrumentos establecidos en la farmacopea estadounidense. Los datos obtenidos a lo largo de los controles en proceso fueron analizados con las herramientas de calidad de grafico X-R, que permitirá establecer el nivel de control bajo el cual se mantiene el proceso. El índice de capacidad, el cual permitió conocer con qué precisión los datos se acercó a las especificaciones establecidas y por último el coeficiente de variación el cual determinó el espacio relativo entre datos individuales.

Se determinó que la materia prima de ciprofibrato micronizado es intercambiable entre los proveedores evaluados, ya que según los resultados de humedad a lo largo del proceso de secado y los controles en proceso durante la compresión ambos proveedores cumplieron con las especificaciones propias del producto obteniendo un desempeño similar.



## **OBJETIVOS**

### **General**

Evaluar la Intercambiabilidad de ciprofibrato micronizado entre dos proveedores de materia prima, utilizando la comparativa entre los controles estadísticos de proceso en las etapas de secado y compresión durante la manufactura.

### **Específicos**

1. Caracterizar las curvas de secado de polvos granulados de ciprofibrato micronizado de ambos proveedores.
2. Comparar gráficas de control X-R para ambos proveedores de ciprofibrato micronizado, en los controles en proceso durante la compresión.
3. Determinar el índice de capacidad, para ambos proveedores de ciprofibrato micronizado en los controles en proceso durante la compresión.
4. Calcular el coeficiente de variación para ambos proveedores de ciprofibrato micronizado en los controles en proceso durante la compresión.



## HIPÓTESIS

Al aumentar el tiempo de secado, a un caudal y temperatura constante, los polvos granulados de ciprofibrato micronizado disminuyeron su humedad sin mostrar una diferencia significativa entre ambos proveedores. Debido a que el agua en la superficie de los gránulos fue arrastrada por el aire a alta velocidad y temperatura, separándose de la fase sólida y reduciendo su humedad hasta el punto de equilibrio donde no hubo una variación significativa ya que únicamente permanece el agua ligada a los gránulos.

- Hipótesis nula:
  - Ho1: si el factor de Fisher calculado fue menor o igual al valor crítico ( $F \leq F_c$ ) indica que los valores de las medias del porcentaje de humedad del polvo granulado de ciprofibrato micronizado no difieren significativamente entre sí  $\mu_1 = \mu_2 = \mu_3 = \mu_4 = \mu_5$  al aumentar el tiempo de secado para ambos proveedores. Con un nivel de significancia del  $\alpha=0.05$ .
  - Ho2: si el valor calculado del coeficiente de correlación de Pearson fue menor o igual al valor crítico ( $R \leq R_c$ ) indica que no existe una correlación lineal significativa entre el porcentaje de humedad del polvo granulado de ciprofibrato micronizado y el tiempo de secado para ambos proveedores. Con un nivel de significancia de  $\alpha=0.05$ .

- Hipótesis alternativa:
  - Hi1: si el factor de Fisher calculado fue mayor al valor crítico ( $F > F_c$ ) indica que los valores de las medias del porcentaje de humedad del polvo granulado de ciprofibrato micronizado difieren significativamente entre si  $\mu_1 \neq \mu_2 \neq \mu_3 \neq \mu_4 \neq \mu_5$  al aumentar el tiempo de secado para ambos proveedores. Con un nivel de significancia del  $\alpha=0.05$ .
  - Hi2: si el valor calculado del coeficiente de correlación de Pearson fue mayor al valor crítico ( $R > R_c$ ) indicará que existe una correlación lineal significativa entre el porcentaje de humedad del polvo granulado de ciprofibrato micronizado y el tiempo de secado para ambos proveedores. Con un nivel de significancia de  $\alpha=0.05$ .

## INTRODUCCIÓN

El presente trabajo de investigación se refirió a la evaluación comparativa entre dos proveedores de ciprofibrato micronizado con el fin de sustituir el proveedor antiguo. El estudio se enfocó en los procesos de secado y compresión del producto ciprofibrato 100 mg analizando los controles en proceso de porcentaje de humedad del granulado y la dureza, peso friabilidad y desintegración para las tabletas.

Dentro de los procesos de manufactura de productos farmacéuticos sólidos la calidad es una variable de control estricta ya que asegura que la totalidad de los rasgos y características del producto satisfacen las necesidades y demandas de los clientes o pacientes. Una herramienta que asegura la calidad de los productos es la validación del proceso de manufactura, en la cual asegura que, si el producto se fabrica de la misma forma a lo largo del tiempo, este conservará sus mismas características de calidad.

Para que un proceso de manufactura se encuentre validado se analizan desde las materias primas hasta los controles en proceso. En el laboratorio farmacéutico donde se realizó el trabajo de graduación, se planteó sustituir un proveedor de ciprofibrato micronizado, lo cual pudo impactar en la validación del proceso causando desviaciones. Con el fin de no revalidar el proceso, se evaluó la funcionalidad del producto en un proceso a escala piloto y así se determinó la equivalencia de la nueva materia prima.

A lo largo del estudio se utilizaron diversas herramientas para evaluar el proceso y que tanto el nuevo proveedor se ajustó a las características físicas del proveedor actual. La primera herramienta fue graficar las curvas de secado de los granulados, al ser sometidos a un secado por lecho fluido, esta comparativa permitió evidenciar la similitud de ambas materias primas en esta operación unitaria.

En el proceso de compresión de tabletas fue donde se presentó el mayor análisis en el estudio ya que en esta etapa de producto semiterminado es donde se evidencio la calidad de las tabletas. En esta etapa se realizaron controles en proceso que ayudaron a determinar de forma cuantitativa si se cumplieron o no con las especificaciones. Los controles en proceso que se realizaron a lo largo de la manufactura fueron: dureza, friabilidad, peso y desintegración.

Las metodologías del análisis de estos controles en proceso fueron tomadas de la usp 44 <1216> “friabilidad de tabletas, <1217> “fuerza de futura para tabletas”

Cada control en proceso durante la etapa de compresión se analizó con las siguientes herramientas estadísticas: gráfico X-R, índice de capacidad y coeficiente de variación. Estas herramientas permitieron visualizar cómo el proceso se manejó dentro de los límites de especificación del producto a lo largo de la etapa de manufactura.

En base al análisis de los resultados obtenidos con la comparación del desempeño para ambos proveedores, se determinó si el nuevo proveedor es apto como sustituto de ciprofibrato micronizado.

## 1. ANTECEDENTES

La estructura de un material u objeto generalmente se relaciona con la disposición de sus componentes interiores, para un gránulo, se esperaría que la estructura describiera una composición de tal manera que aumente el tamaño en relación con su estado inicial. Para granulación húmeda de alto corte para productos farmacéuticos, el tamaño de partícula medio típico de los polvos iniciales varía de micrones a decenas de micrones, con el tamaño de gránulo medio final deseado generalmente de varios cientos de micrones. Fue en el campo de la estructura de gránulos donde (Dun y Sun, 2019) y (Kalný, Grof y Štěpánek, 2021) estudiaron los efectos de la granulación húmeda de alto corte, logrando establecer la microestructura de los gránulos, la distribución de los componentes tanto excipientes como activos y las variables críticas en un granulador con aspa y chopper.

Una vez estudiado el granulado a nivel microscópico es importante conocer como la granulación húmeda se desempeña a escala industrial y como afecta a las variables de calidad. (Gabbott, Al Husban y Reynolds, 2016) estudió los efectos de una granulación húmeda analizando el contenido de humedad, densidad de gránulos, resistencia al aplastamiento, porosidad, tiempo de desintegración y disolución. Tras su investigación se obtuvo que. La cantidad de agua añadida durante la granulación mostró un efecto significativo sobre el granulado. Densidad y velocidad de disolución del comprimido. El tiempo de mezcla mostró un efecto significativo en la formación de tabletas.

El proceso de secado es crítico para el desempeño de un producto, el secado en la industria farmacéutica ha evolucionado a lo largo del tiempo,

comenzando desde secadores de bandejas en hornos de convección y llegando al lecho fluido, que por su alta eficiencia y conservación de las propiedades de los principios activos se ha adoptado como el secador por excelencia. Con la finalidad de predecir comportamientos generales en el secador de lecho fluido y tener un proceso más controlado, (Mortier, De Beer, Gernaey, Remon, Vervaet y Nopens, 2011) estudió modelos matemáticos que pudieran ajustarse a partículas. Se estudiaron casos en los que los polvos están conformados por una sola partícula porosa. Un caso en que se moldea un equilibrio poblacional, expresando que las propiedades de los polvos se encuentran distribuidas uniformemente y una correlación geométrica indicando que durante el secado los polvos se mezclan y secan según una distribución determinada.

En los procesos de manufactura que involucran una granulación húmeda se suelen dar problemas debido a un mal manejo y pobre seguimiento de los parámetros de secado, es por eso que (De Leersnyder *et al.*, 2018) estudio como optimizar un secador de lecho fluido continuo, estableciendo valores constantes de granulación para luego modificar el tiempo de secado, el flujo de aire y la temperatura del aire. Obteniendo que el contenido de humedad de los gránulos disminuyó con un tiempo de secado, flujo de aire y temperatura de secado crecientes. Aunque los gránulos más pequeños se secan más rápido. Se observó una gran rotura de los gránulos durante el secado. Especialmente los gránulos húmedos eran propensos a romperse y desgastarse durante el transporte neumático.

Debido a que el secado en un lecho fluido se realiza con aire, la influencia en las variaciones de humedad por causa de la inyección de aire afecta la detección del punto final del secado. (Crouter y Briens, 2014) Estudiaron varios puntos finales de secado, comparando criterios basados en mediciones de temperatura y humedad. La humedad del aire de entrada cambia

estacionalmente afectando el contenido de humedad de los gránulos terminados, siempre que el proceso de secado permanece sin cambios. Sin embargo, se desea un contenido de humedad específico de los gránulos terminados después del secado en lecho fluido. Cuando se compararon lotes experimentales de diferente humedad del aire de entrada al comienzo de la fase de secado, la temperatura de los gránulos aumentó linealmente a medida que aumentaba la humedad del aire de entrada. Este efecto provoca variaciones en el contenido de humedad de los gránulos finales de diferentes lotes cuando la temperatura fija de la masa se utiliza como criterio de punto final.

En el proceso de compresión varios fenómenos ocurren simultáneamente: reordenamiento de partículas, formación de cadenas de fuerza, rotura de partículas, unión de partículas y finalmente formación de tabletas. Todos estos fenómenos se afectan entre sí y no pueden separarse. Sin embargo, la habilidad de cuantificar cada uno de estos fenómenos y considerar la fuerza de las partículas individuales puede conducir a una mejor comprensión y diseño de los procesos involucrados. (Kalman, 2020) estudió visualmente la rotura de partículas dentro de la matriz de compresión y el aplastamiento de partículas individuales para mostrar que dentro de una matriz de compresión se romperán a una presión promedio más baja. De la misma forma, se revelan otros fenómenos, tales como la relación de rotura en un lecho comprimido son limitada.

Con la finalidad de entender mejor el proceso de compresión se ha abordado de forma numérica como lo hizo (Ohsaki, Kushida, Matsuda, Nakamura y Watano, 2020) quien abordó un modelo que incorpora un comportamiento visco-plástico considerando la velocidad de compresión. Los parámetros del modelo se determinaron a partir de pruebas experimentales de compactación, pruebas de compresión no confinada y pruebas de tensión.



## **2. MARCO TEÓRICO**

Los estrictos controles de calidad en los procesos farmacéuticos validados son críticos para asegurar la estandarización y reproducibilidad en el tiempo de la manufactura de formas farmacéuticas sólidas. Por lo que se profundizará en conceptos tanto del proceso de fabricación de tabletas hasta las herramientas de análisis de calidad que determinan cualidades de la manufactura.

### **2.1. Granulación húmeda**

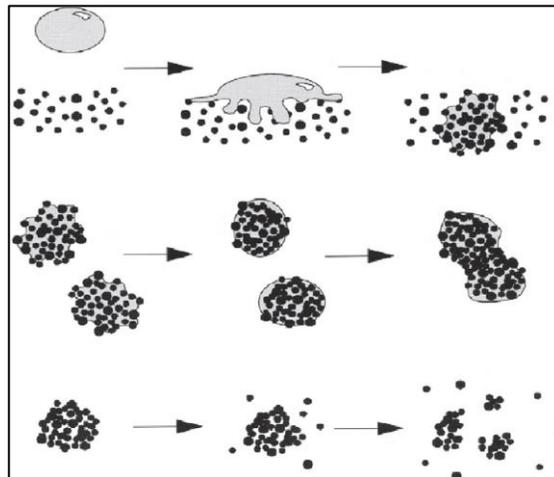
La granulación húmeda implica típicamente una mezcla seca inicial de los polvos, para dar una distribución homogénea, seguida de la adición de un líquido aglutinante. La mezcla continúa un proceso de humectación de superficies polvorientas y promueve la aglomeración de partículas para formar gránulos. Se continúa mezclando hasta que se alcanza el punto final deseado. El punto final podría definirse mediante una serie de parámetros, incluido el tiempo de mezcla, la cantidad de aglutinante líquido agregado y lectura de potencia o par en el impulsor de mezcla.

Los gránulos húmedos pasan a través de una malla gruesa para romper los grumos más grandes, luego se busca un secado en el cual se elimine el solvente del aglutinante como puede ser agua o etanol.

La granulación húmeda viene a resolver el problema de la segregación del principio activo en la mezcla de polvos y confiere mejoras en las propiedades de fluidez, densidad y compactación para las formas farmacéuticas sólidas.

En el proceso de granulación húmeda se presentan tres etapas principales las cuales son: humectación/nucleación, consolidación y desgaste. Estas etapas se muestran gráficamente en la figura 1.

Figura 1. **Etapas de la granulación húmeda**



Fuente: Wade. (2018). *Chapter 1 – Physicochemical Principles Governing Agglomeration and Growth Kinetics.*

En las etapas de granulación, la humectación y la consolidación son regidas por las fuerzas moleculares de Van Der Waals, en donde el compuesto aglomerante se interpone entre las partículas tanto de activo y de excipientes promoviendo la formación de un gránulo homogéneo en composición. Finalmente, en la etapa de desgaste se eliminará el solvente del aglomerante lo cual impedirá que las partículas sigan desplazándose y estableciendo así el gránulo definitivo. El tipo de secado por excelencia en la industria farmacéutica es el secado en lecho fluido.

## 2.2. Secado en lecho fluido

El Secador por lecho fluido es una técnica de separación Gas-Sólido, el aire ha impulsado a altos caudales y temperaturas altas en relación con la ambiental, generan una fuerza que “arrastra” las moléculas de solventes líquidos. Esta técnica de secado elimina la humedad no ligada que se encuentra en la superficie de las partículas y las caídas de presión genera que la humedad ligada dentro de los poros de las partículas alcance con mayor libertad la superficie. El parámetro de control de más importancia en este tipo de secado es la velocidad del aire que se inyecta en el lecho fluido. Esta variable es susceptible a alteraciones durante el proceso ya que se ve afectada por la interferencia del campo de sólidos suspendidos.

Figura 2. **Operación de secado por lecho fluido**

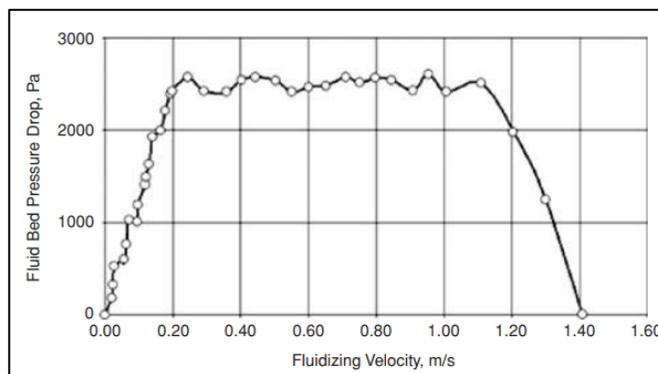


Fuente: Perry y Green. (2008). *Chemical Engineers Handbook: Eighth Edition*.

El lecho fluido consta de una capa de partículas suspendidas por una placa o malla de 100 agujeros por centímetro cuadrado por donde el aire puede fluir libremente, pero las partículas sólidas no pueden atravesar. En un lecho fluido si la velocidad del aire es baja o insuficiente, el gas se filtra por entre las partículas.

A mayor velocidad las partículas comienzan a moverse libremente bajo la influencia de fuerzas aerodinámicas, y el punto donde la caída de presión alcanza el equivalente al peso por unidad de área, todas las partículas tenderán a moverse en suspensión, a este estado se le conoce como fluidización.

Figura 3. **Caída de presión de lecho fluido contra velocidad del aire**

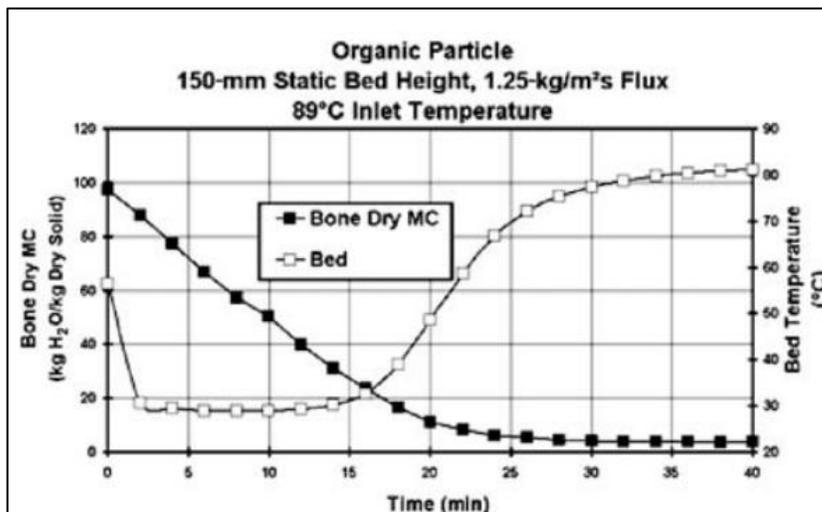


Fuente: Perry y Green. (2008). *Chemical Engineers Handbook: Eighth Edition*.

Si la velocidad del gas continúa aumentando la fase sólida será arrojada en forma de grumos lejos del lecho fluidizado pudiendo causar pérdidas de material en los filtros debido a rupturas. En la mayoría de los lechos fluidos se busca operar por debajo del punto donde el material salga disparado al techo del secador.

Las características de secado del material pueden ser difíciles de determinar, pero una prueba en un lecho fluido utilizando lotes pequeños puede revelar la curva de secado como se muestra a continuación.

Figura 4. Curva de secado en un lecho fluido



Fuente: Perry y Green. (2008). *Chemical Engineers Handbook: Eighth Edition*.

La curva de secado muestra claramente que la humedad de la superficie se evapora rápidamente mientras el material se mantiene a una temperatura baja cercana a la temperatura de bulbo húmedo del gas de secado. En un momento determinado el agua superficial ha desaparecido, y se ha alcanzado el llamado punto de transición. A partir de aquí la velocidad de secado se controla mediante la difusión interna dentro del material, y la curva de secado se vuelve característica para el material individual. Debido al manejo de bajas temperaturas, este tipo de secado es, por preferencia, el usado en la industria farmacéutica donde los principios activos se degradan con la temperatura.

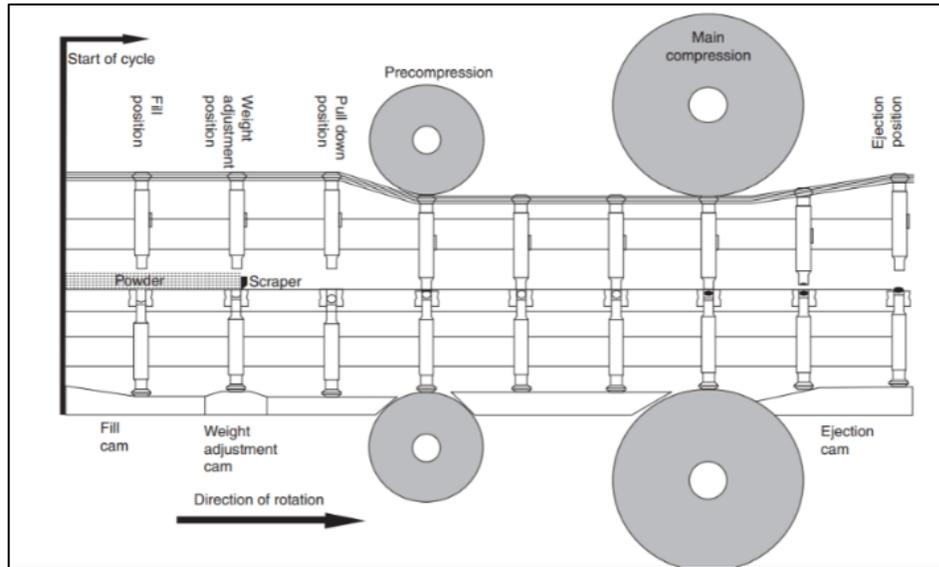
Una vez los polvos granulados llegan a una humedad deseada luego del secado en lecho fluido se transfieren a la operación unitaria donde se definirá una tableta y sus propiedades físicas.

### **2.3. Proceso de compresión**

Fabricar comprimidos farmacéuticos es uno de los procesos más eficientes de la industria el cual cumple la función de producir una sola dosis de medicación. Una buena granulación es importante para comprimir tabletas de calidad. Si la granulación es pobre, resultara en un proceso deficiente. Una granulación adecuada de la tableta tiene buenas propiedades de fluidez, compresibilidad y liberación. Las herramientas de compresión de tabletas son igualmente responsables para el éxito de un programa de preparación de comprimidos.

El proceso de compresión inicia cuando los granulados son cargados a la tolva dosificadora en donde se distribuye de manera uniforme de tal forma que las matrices se llenan a lo largo del movimiento rotativo del equipo. Una vez llenas las matrices, los punzones reciben una precompresión que permite al granulado liberar aire atrapado entre las partículas y reducir la fuerza de compresión necesaria en la siguiente etapa. Las tabletas semidormidas continúan hasta la etapa de compresión principal donde dos rodillos fuerzan a los punzones a encontrarse, eso causa que los gránulos se compacten de tal forma que generan una tableta con propiedades de dureza, friabilidad, desintegración y peso definido.

Figura 5. Diagrama de funcionamiento de tableteadora rotativa



Fuente: Natoli, Levin, Tsygan y Liu. (2017). *Development, optimization, and scale-up of process parameters: Tablet compression.*

La fabricación de comprimidos farmacéuticos se regula por normas de calidad establecidas en el desarrollo de los productos, estos límites de control son establecidos para mantener un proceso establecido y estandarizado.

### 2.3.1. Controles en proceso de compresión

Con el fin de mantener la calidad en los productos manufacturados se lleva un control de las variables que dependen del proceso de compresión. La dureza es una variable se ve afectada por la fuerza de compresión en el equipo, tanto mayor sea la fuerza que se le aplique a los punzones mayor será el grado de aglomeración de los gránulos y dureza será mayor. Este parámetro es medido con un equipo llamado durómetro, el cual mide la fuerza necesaria para fracturar las tabletas sobre su eje más largo.

Figura 6. **Durómetro**



Fuente: ERWEKA. (2020). *The compact TBH 125 Easy entry in the world of manual hardness testing.*

Una variable de control de calidad que se encuentra fuertemente relacionada con la dureza de las tabletas es la desintegración. La desintegración es el tiempo necesario para desintegrar por completo un número establecido de tabletas sumergiéndolas en agua a 37 °C. Este método de ensayo fue establecido en la farmacopea estadounidense, y los tiempos máximos de desintegración varían entre cada producto. El motivo por el cual están relacionados con la fuerza de compresión es debido a que mientras más compactados se encuentren los gránulos en la tableta, menor será el área de contacto entre los gránulos y las moléculas de agua por lo que la desintegración será más lenta y la liberación del principio activo tomará más tiempo. Esta variable de proceso es medida con la ayuda de un instrumento llamado disolutor el cual consta de una canasta con cavidades donde se colocan las tabletas, la canasta se mueve de forma oscilante de arriba abajo sumergiendo las tabletas en un baño de agua.

Figura 7. **Desintegrador**



Fuente: [Juan Pablo Reyes Albeño]. (Mixco, Guatemala. 2022). Colección particular.  
Guatemala.

El control de peso es una variable relacionada con el manejo del equipo ya que según cuanto se baje el punzón inferior con relación a la matriz, esta se llenará más o menos de granulado y en función de eso se controla el peso. El peso establecido para una tableta determinada está en función de la fórmula, al momento de sumar sus activos y excipientes por unidad de dosificación se establece el peso ideal. Esta variable es crítica en las formas farmacéuticas sólidas ya que se define la cantidad de activo que tendrá la tableta y si no se mantiene en un rango ideal puede causar afecciones a la salud de los pacientes.

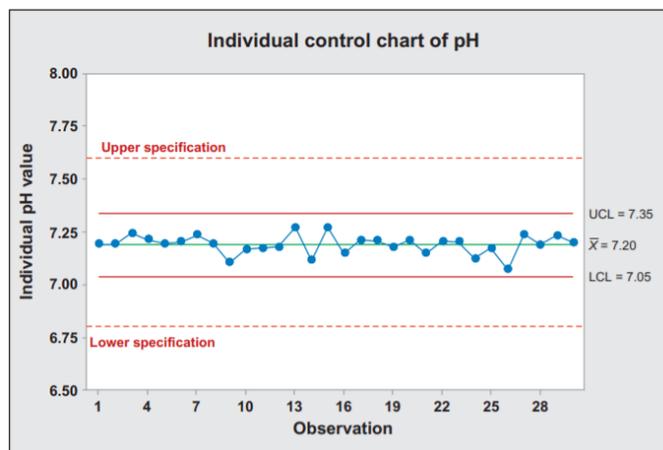
#### **2.4. Controles estadísticos de proceso**

Ya que se han medido los controles y se ha registrado a lo largo del proceso, llega el momento de evaluar de forma cuantitativa el comportamiento a lo largo del tiempo con el fin de detectar futuras fallas u oportunidades de mejora.

### 2.4.1. Gráfico de control de procesos

Es una gráfica que ayuda a examinar si un proceso se encuentra en una condición controlada y además promete mantener la condición de estabilidad a lo largo del tiempo. A lo largo de un proceso pueden presentarse variaciones aleatorias inherentes de las condiciones de fabricación, si el proceso se mantiene dentro de los límites de especificación tomando únicamente en cuenta la variación aleatoria, se dice que se encuentra bajo control.

Figura 8. Proceso bajo control estadístico



Fuente: Gorsky. (2019). *Use of statistics in process validation*.

En la condición de un proceso controlado se infiere con respecto a las salidas del proceso, siendo esta la característica que se está midiendo. Si durante el proceso se presentan causas asignables se presentará una desestabilización, impidiendo su reproducibilidad y predicción a futuro.

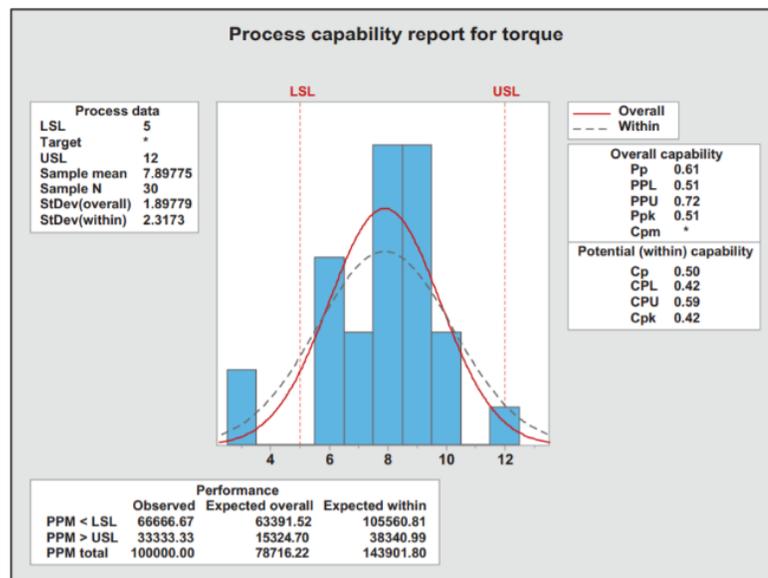
Las ventajas del uso de esta herramienta estadística radican en su capacidad de predecir comportamientos futuros, mantener un control a lo largo

del tiempo y poder identificar la causa raíz de los problemas con mayor eficiencia. Muchas empresas prefieren no tomar en cuenta este análisis ya que genera costos en la fabricación. Pero estas compañías corren el riesgo de pagar altos costos en rechazo de lotes por requerimientos regulatorios.

## 2.5. Capacidad de un proceso

Durante el desarrollo del producto se definieron especificaciones físicas que debe cumplir el producto semiterminado, especificaciones que se mantienen monitoreadas constantemente durante el proceso. Si se pudieran analizar todas las tabletas de un lote productivo se formaría una campana de Gauss. Cuanto mayor sea la distancia entre la media y el límite de la campana, el proceso tendrá mayor libertad.

Figura 9. Histograma de capacidad de un proceso



Fuente: Gorsky. (2019). *Use of statistics in process validation*.

En vista que medir todas las tabletas de un proceso es un análisis poco práctico se analiza una cantidad de muestra significativa a lo largo de la fabricación. Estas mediciones deben reflejar que el proceso es capaz de cumplir con las especificaciones del producto establecidas, siendo posible establecerlo mediante un valor llamado el índice de capacidad.

### **3. DISEÑO METODOLÓGICO**

#### **3.1. Variables independientes**

Las variables independientes fueron de naturaleza cuantitativa siendo las siguientes:

- Temperatura del aire en el lecho fluido (°C)
- Caudal de inyección de aire al lecho fluido (m<sup>3</sup>/s)
- Presión de compresión (kPa)
- Dosificación de polvo de tabletas (mg)
- Tiempo de secado (min)

#### **3.2. Variables dependientes**

Las variables dependientes fueron de naturaleza cuantitativa siendo las siguientes:

- Dureza (kPa)
- Desintegración (s)
- Humedad (%)
- Friabilidad (%)
- Peso de tabletas (mg)

### **3.3. Delimitación de campo de estudio**

El enfoque en términos conceptuales se limitó a los procesos farmacéuticos abarcando los límites espaciales y temporales descritos a continuación:

#### **3.3.1. Área de conocimiento**

Para la presente investigación fue necesario tener conocimiento de las áreas de: Transferencia de masa, secado, Procesos químicos industriales, control estadístico de procesos, operaciones y procesos de la industria farmacéutica.

#### **3.3.2. Delimitación temporal**

Es el tiempo que en el cual se realizó el estudio. Este se realizó entre el periodo de los años 2021-2022.

#### **3.3.3. Delimitación espacial**

Las pruebas se realizaron en el departamento de fabricación de sólidos y el laboratorio de aseguramiento de calidad de una instrúa farmacéutica ubicada en Guatemala, Ciudad de Guatemala, Villa Nueva.

#### **3.3.4. Proceso**

Se sometieron a análisis dos pruebas en las cuales químicamente difirieron del proveedor de ciprofibrato micronizado y se analizaron las operaciones unitarias de secado y compresión.

### **3.4. Recursos humanos disponibles**

- Investigador: Juan Pablo Reyes Albeño
- Asesora: Ing.Qca. Adela María Marroquín González
- Coordinador de desarrollo de fórmula: Lic. Walter Renato Steiger Arévalo

### **3.5. Recursos materiales disponibles**

Para el estudio del proceso de fabricación de ciprofibrato 100 mg fabricado con dos proveedores distintos se contó con los materiales listados a continuación:

#### **3.5.1. Equipos**

- Tableteadora rotativa de 12 estaciones
- Punzones redondos cóncavos sin ranuras
- Secador de lecho fluido
- Molino oscilante
- Mezclador de cintas
- Mezclador tridimensional
- Equipo multifuncional

#### **3.5.2. Instrumentos y misceláneos**

- Tamiz Mesh No 16
- Termo balanza
- Durómetro
- Desintegrador
- Cronómetro
- Termopar

- Flujómetro
- Friabilizador
- Termohigrómetro
- Deshumidificador
- Jeringa dosificadora

### **3.5.3. Sistemas críticos**

- Energía eléctrica 240 V
- Aire comprimido

### **3.5.4. Materiales y suministros**

Los siguientes reactivos fueron utilizados para las formulaciones de las pruebas con ambos proveedores.

- Ciprofibrato micronizado
- Almidón de maíz pregelatinizado
- Lactosa monohidratada
- Croscarmelosa sódica
- Celulosa microcristalina ph 200
- Povidona k-30
- Lauril sulfato de sodio

### **3.6. Técnica cualitativa o cuantitativa**

A continuación, se detallará el procedimiento cuantitativo que se utilizó para la investigación:

### **3.6.1. Curva de secado para el ciprofibrato micronizado**

El ciprofibrato micronizado se granuló en conjunto con una solución de Povidona K-30 disuelta en alcohol etílico. Una vez alcanzado el punto de granulación se procedió a tamizar en un molino oscilante a  $15\pm 1$  rpm por una malla Mesh No 4. Los polvos granulados fueron transferidos a un secador de lecho fluido el cual mantuvo los parámetros de  $10\pm 5$  m<sup>3</sup>/s a  $37\pm 1$ °C. El lecho fluido cuenta con un muestreador, por el cual se tomaron muestras de  $5.5\pm 0.5$  gramos de los polvos desde el minuto 5 después iniciado el secado y cada 5 min posterior a ello. Las muestras obtenidas fueron analizadas en una Balanza de humedad con una precisión de  $\pm 0.01$  %, dichos resultados de humedad en función del tiempo se representaron de forma gráfica.

### **3.6.2. Control estadístico del proceso de compresión**

Una vez los polvos granulados alcanzaron la humedad requerida, se procedió a tamizar en un molino oscilante con malla mesh No 18 a  $15\pm 2$  rpm y por último se agregó el compuesto que actuará como lubricante de polvos. Se realizó un mezclado tridimensional y se cargaron los polvos a la tolva de la tableteadora rotativa.

Durante el proceso de compresión se tomaron muestras de 46 tabletas al inicio y cada 5 minutos hasta el final del proceso. A 6 tabletas se les realiza un análisis de peso utilizando una balanza analítica con una precisión de  $\pm 0.001$ g, siendo esta una prueba no destructiva. Luego estas mismas tabletas serán sometidas a un análisis de dureza utilizando un durómetro con una precisión de  $\pm 0.1$  kPa, siendo esta una prueba destructiva.

Se tomaron 6 tabletas para realizarles análisis de desintegración en un desintegrador oscilante, con agua a  $37^{\circ}\pm 1^{\circ}\text{C}$  midiendo los tiempos individuales de desintegración de cada una de las tabletas utilizando un cronómetro digital con una precisión de  $\pm 0.5$  s. Finalmente se tomarán 34 tabletas a las cuales se le tomó el peso en conjunto hasta alcanzar  $6.00\pm 0.5$  g y se les realizó un análisis de friabilidad, a  $25\pm 1$  rpm durante 4 min en un friabilizador. Concluido el tiempo se volvió a tomar el peso de las tabletas y se calculó el porcentaje de pérdida en peso.

Todos los resultados de los controles en proceso se utilizan para modelar la gráfica X-R, determinar el índice de capacidad y el coeficiente de variación de los datos puntuales.

Una vez generada la matriz de datos se tomó la media aritmética y la desviación estándar para generar el índice de variación el cual mostro la dispersión de los datos en torno a la media, dando así otro indicador de la estabilidad del proceso.

### **3.7. Recolección y ordenamiento de la información**

En los procesos tanto de secado como de compresión se tomaron muestras a lo largo del tiempo, sin embargo, no fueron analizadas en el momento. Cada una fue identificada con el tiempo a la cual fue tomada y el proveedor a quien pertenece y posteriormente, de forma aleatoria, se analizaron las muestras en el laboratorio con el fin de reducir el sesgo de datos y tener validez estadística.

Dicho análisis aleatorio de las muestras se realizó como se muestra a continuación donde G es la desintegración, P es el proveedor, W es el peso de tabletas, F es la friabilidad, D es la dureza y H es la humedad relativa.

Tabla I. **Recolección aleatoria de datos de humedad**

Tiempo 1	P1	P1	P2	P2	P2
	H4	H5	H2	H5	H1
	P1	P1	P1	P2	P2
	H1	H3	H2	H3	H4
Tiempo 2	P1	P2	P2	P2	P1
	H5	H3	H1	H2	H3
	P2	P1	P2	P1	P1
	H5	H2	H4	H4	H1
Tiempo 3	P2	P2	P2	P2	P1
	H2	H3	H1	H5	H1
	P1	P2	P1	P1	P1
	H3	H4	H4	H5	H2
Tiempo 4	P2	P1	P1	P2	P1
	H5	H3	H2	H3	H5
	P2	P2	P1	P1	P2
	H2	H1	H1	H4	H4
Tiempo 5	P1	P1	P2	P2	P2
	H4	H2	H2	H3	H5
	P2	P1	P1	P2	P1
	H4	H3	H5	H1	H1

Fuente: elaboración propia, empleando Microsoft Excel 365.

Tabla II. **Recolección de datos aleatorios para el proveedor 1**

Tiempo 1	G3	F4	D1	F5	D5
	P1	P1	P1	P1	P1
	W2	D4	F1	G2	G5
	P1	P1	P1	P1	P1
	W4	D3	W1	D2	F2
	P1	P1	P1	P1	P1
	W3	G4	W5	F3	G1
	P1	P1	P1	P1	P1

Continuación de la tabla II.

Tiempo 2	D3	D4	G1	F5	G4
	P1	P1	P1	P1	P1
	F2	W4	D5	F1	G3
	P1	P1	P1	P1	P1
	F3	W2	G2	W3	D2
	P1	P1	P1	P1	P1
	W1	F4	G5	W5	D1
	P1	P1	P1	P1	P1
Tiempo 3	W5	F4	W4	F5	G2
	P1	P1	P1	P1	P1
	G1	D3	D5	G3	F3
	P1	P1	P1	P1	P1
	D1	F2	W3	G5	D2
	P1	P1	P1	P1	P1
	G4	W2	W1	D4	F1
	P1	P1	P1	P1	P1
Tiempo 4	D4	D5	D1	G4	W1
	P1	P1	P1	P1	P1
	G3	F2	W2	F3	F4
	P1	P1	P1	P1	P1
	F5	W5	G2	D3	G5
	P1	P1	P1	P1	P1
	F1	D2	W4	G1	W3
	P1	P1	P1	P1	P1
Tiempo 5	F5	D4	G3	G5	F4
	P1	P1	P1	P1	P1
	D3	W4	W3	G2	G1
	P1	P1	P1	P1	P1
	W1	D1	W5	D5	F2
	P1	P1	P1	P1	P1
	G4	D2	F1	W2	F3
	P1	P1	P1	P1	P1

Fuente: elaboración propia, empleando Microsoft Excel 365.

Tabla III. **Recolección de datos aleatorios para el proveedor 2**

Tiempo 1	F4	F2	G5	D1	G4
	P2	P2	P2	P2	P2
	F1	D4	W1	W5	G1
	P2	P2	P2	P2	P2
	D3	G3	D2	G2	W2
	P2	P2	P2	P2	P2
	F5	W4	D5	F3	W3
	P2	P2	P2	P2	P2
Tiempo 2	W3	W4	D4	G3	G1
	P2	P2	P2	P2	P2
	W5	D2	W1	W2	F2
	P2	P2	P2	P2	P2
	F3	G2	D1	F5	D5
	P2	P2	P2	P2	P2
	D3	G4	F4	F1	G5
	P2	P2	P2	P2	P2
Tiempo 3	W3	W1	W5	D3	W4
	P2	P2	P2	P2	P2
	F1	W2	F2	D4	D5
	P2	P2	P2	P2	P2
	D1	G4	F4	F3	D2
	P2	P2	P2	P2	P2
	F5	G5	G2	G3	G1
	P2	P2	P2	P2	P2
Tiempo 4	G5	D2	W3	G1	F4
	P2	P2	P2	P2	P2
	W5	W4	D5	D4	D1
	P2	P2	P2	P2	P2
	F5	G3	G4	G2	F2
	P2	P2	P2	P2	P2
	D3	W2	F3	W1	F1
	P2	P2	P2	P2	P2
Tiempo 5	G5	W3	F5	F1	G4
	P2	P2	P2	P2	P2
	W2	D2	W5	D3	D1
	P2	P2	P2	P2	P2
	G3	G1	F3	G2	D5
	P2	P2	P2	P2	P2
	D4	W4	W1	F2	F4
	P2	P2	P2	P2	P2

Fuente: elaboración propia, empleando Microsoft Excel 365.

### 3.7.1. Tabulación, ordenamiento y procesamiento de la información

Los datos originales fueron recolectados de la siguiente manera.

Tabla IV. **Recolección de datos durante el proceso de secado para ambos proveedores de ciprofibrato 100 mg**

Tiempo (min)	H1	H2	H3	H4	Hr5	H̄
<b>Proveedor #1</b>						
5	15.618	14.100	14.235	15.947	15.931	15.166
10	4.015	6.901	6.669	5.210	6.456	5.850
15	2.410	3.424	3.499	2.165	3.542	3.008
20	1.285	1.679	1.496	1.481	1.140	1.416
25	1.603	1.049	1.735	1.250	1.322	1.392
<b>Proveedor #2</b>						
5	15.600	14.961	15.705	14.024	14.552	14.969
10	4.208	6.859	5.351	5.435	4.147	5.200
15	3.495	2.758	2.436	2.046	3.867	2.921
20	0.011	1.617	0.206	1.774	0.403	0.802
25	1.555	0.791	1.263	0.234	1.667	1.102

Fuente: elaboración propia, empleando Microsoft Excel 365.

Tabla V. **Recolección de datos de controles en proceso para la compresión de ciprofibrato 100 mg para el proveedor 1**

<b>Proveedor #1</b>				
Tiempo (min)	Dureza (kPa)	Desintegración (min)	Friabilidad (%)	Peso (g)
5.000	68	1.53	0.159	0.345
	70	3.08		0.355
	71	1.17		0.347
	68	3.39	0.147	0.352
	69	2.20		0.344
	72	2.02		0.357
10.000	67	1.34	0.160	0.354
	68	2.52		0.349
	70	3.17	0.147	0.347
	69	2.21		0.344

Continuación de la tabla V.

	71	3.20		0.346
	72	2.38		0.347
<b>15.000</b>	72	1.41		0.353
	67	1.12	0.156	0.356
	70	2.14		0.344
	72	2.43		0.343
	71	1.15	0.140	0.350
	71	3.04		0.352
<b>20.000</b>	71	3.09		0.355
	68	2.18	0.146	0.343
	69	2.23		0.354
	71	3.09		0.352
	70	2.34	0.160	0.346
	70	3.29		0.357
<b>25.000</b>	72	3.12		0.352
	67	2.26	0.155	0.357
	68	1.27		0.356
	69	2.50		0.350
	71	2.50	0.156	0.348
	68	2.49		0.344
<b>30.000</b>	70	2.44		0.354
	67	3.46	0.138	0.350
	70	1.55		0.346
	68	2.07		0.353
	69	1.53	0.152	0.348
	69	3.10		0.354
<b>35.000</b>	69	2.35		0.348
	72	2.08	0.139	0.343
	68	3.33		0.347
	68	2.52		0.349
	72	2.10	0.155	0.349
	69	3.49		0.347
<b>40.000</b>	67	2.05		0.348
	67	1.15	0.154	0.356
	70	2.16		0.348
	70	2.09		0.349
	69	3.39	0.157	0.348
	72	2.06		0.345
<b>45.000</b>	72	2.35		0.348
	71	2.14	0.158	0.356
	71	3.37		0.356
	67	1.59	0.147	0.346
	71	2.19		0.351
	67	1.39		0.344
<b>50.000</b>	67	2.24		0.343
	72	3.49	0.137	0.356
	68	3.02		0.349

Continuación de la tabla V.

	72	2.17		0.352
	72	2.48	0.144	0.352
	68	3.17		0.344
	69	2.34		0.353
<b>55.000</b>	71	1.55	0.146	0.355
	69	2.21		0.353
	72	2.03		0.351
	67	2.19	0.124	0.349
	68	2.56		0.350
	70	1.20		0.345
<b>60.000</b>	71	1.51	0.125	0.354
	69	1.47		0.349
	69	2.13		0.343
	70	2.29	0.143	0.349
	67	2.31		0.353
	72	3.46		0.348
<b>65.000</b>	69	2.48	0.133	0.347
	68	1.39		0.351
	72	1.36		0.343
	68	2.09	0.162	0.344
	69	2.06		0.345
	71	1.57		0.356
<b>70.000</b>	71	3.34	0.134	0.347
	70	1.22		0.345
	71	2.15		0.348
	70	3.32	0.147	0.351
	68	3.41		0.349
	71	2.08		0.353
<b>75.000</b>	67	3.33	0.155	0.344
	69	2.15		0.349
	71	2.34		0.354
	68	3.16	0.140	0.348
	68	2.15		0.353
	68	1.44		0.347
<b>80.000</b>	68	2.42	0.146	0.356
	68	2.26		0.347
	68	3.04		0.351
	72	2.26	0.137	0.347
	70	3.15		0.347
	70	1.17		0.347
<b>85.000</b>	68	1.16	0.155	0.343
	71	1.14		0.353
	72	3.18	0.126	0.347
	69	2.30		0.348
	67	2.44		0.349
<b>90.000</b>	71	2.08	0.130	0.352
	71	3.35		0.354

Continuación de la tabla V.

	70	1.14		0.347
	71	2.33		0.355
	70	1.15	0.126	0.344
	68	1.05		0.350
<b>95.000</b>	69	2.15		0.357
	69	1.41	0.129	0.348
	72	3.39		0.346
	70	1.05		0.348
	70	2.16	0.158	0.356
	67	1.45		0.349
<b>100.000</b>	71	2.37		0.355
	72	2.40	0.136	0.348
	67	2.13		0.343
	67	1.55		0.344
	67	1.15	0.156	0.355
	69	2.47		0.345
<b>105.000</b>	70	3.18		0.356
	70	2.06	0.135	0.345
	72	2.31		0.347
	71	1.33		0.344
	67	2.53	0.153	0.351
	69	3.36		0.348
<b>110.000</b>	70	2.53		0.357
	67	2.39	0.146	0.347
	67	3.06		0.347
	67	2.40		0.355
	72	1.08	0.159	0.352
	71	2.06		0.357
<b>115.000</b>	69	2.13		0.345
	67	2.05	0.160	0.354
	68	2.20		0.348
	69	3.06		0.356
	72	2.16	0.148	0.345
	72	1.45		0.343
<b>120.000</b>	71	3.25		0.354
	72	1.58	0.132	0.357
	72	2.28		0.345
	72	1.26		0.353
	70	3.46	0.128	0.357
	68	3.36		0.343
<b>X</b>	<b>69.63</b>	<b>2.27</b>	<b>0.15</b>	<b>0.350</b>
<b><math>\sigma</math></b>	<b>1.737</b>	<b>0.707</b>	<b>0.011</b>	<b>0.004</b>
<b>CV</b>	<b>0.025</b>	<b>0.312</b>	<b>0.078</b>	<b>0.012</b>

Fuente: elaboración propia, empleando Microsoft Excel 365.

Tabla VI. **Recolección de datos de controles en proceso para la compresión de ciprofibrato 100 mg para el proveedor 2**

<b>Proveedor #2</b>				
<b>Tiempo (min)</b>	<b>Dureza (kPa)</b>	<b>Desintegración (min)</b>	<b>Friabilidad (%)</b>	<b>Peso (g)</b>
<b>5.000</b>	70	2.52	0.129	0.349
	69	3.04		0.348
	69	1.58		0.352
	69	2.14	0.125	0.349
	68	2.18		0.346
	72	3.15		0.354
<b>10.000</b>	<b>70</b>	<b>3.16</b>	<b>0.15</b>	<b>0.356</b>
	70	1.24		0.344
	71	3.41		0.344
	67	2.04	0.128	0.347
	70	3.41		0.344
	67	2.30		0.346
<b>15.000</b>	67	3.08	0.145	0.343
	69	2.51		0.351
	71	1.58		0.343
	70	2.43	0.132	0.350
	70	1.19		0.351
	69	2.22		0.345
<b>20.000</b>	70	3.27	0.127	0.351
	68	3.49		0.343
	70	1.48		0.353
	67	3.09	0.152	0.353
	69	2.38		0.357
	68	3.29		0.352
<b>25.000</b>	72	1.03	0.147	0.356
	68	2.05		0.353
	72	1.52		0.351
	68	2.05	0.142	0.347
	69	2.57		0.349
	67	3.37		0.348
<b>30.000</b>	69	3.15	0.143	0.350
	68	3.15		0.347
	67	1.39		0.348
	70	2.15	0.141	0.351
	68	2.32		0.345
	69	2.07		0.354
<b>35.000</b>	<b>72</b>	<b>1.20</b>	<b>0.131</b>	<b>0.353</b>
	70	3.37		0.343
	71	1.43	0.138	0.349
	70	1.51		0.347
	68	2.44		0.343

Continuación de la tabla VI.

	72	2.38		0.346
	68	1.30		0.347
	70	1.52	0.135	0.353
	70	1.47		0.343
<b>40.000</b>	68	3.46		0.351
	71	2.08	0.146	0.352
	68	3.13		0.351
	71	3.03		0.352
	70	3.25	0.136	0.345
	67	2.37		0.345
<b>45.000</b>	68	2.10		0.357
	67	2.41	0.137	0.353
	69	2.01		0.346
	72	2.30		0.349
	69	3.13	0.13	0.346
	70	3.48		0.355
<b>50.000</b>	68	2.11		0.345
	70	1.37	0.155	0.349
	70	1.49		0.344
	69	1.50		0.357
	69	2.16	0.145	0.354
	69	2.37		0.355
<b>55.000</b>	70	2.10		0.345
	68	3.15	0.142	0.345
	67	1.60		0.357
	<b>69</b>	<b>2.51</b>		<b>0.350</b>
	70	3.21	<b>0.126</b>	0.350
	71	3.06		0.350
<b>60.000</b>	70	2.40		0.345
	67	2.24	0.129	0.343
	70	2.58		0.349
	69	2.42		0.346
	71	1.49	0.124	0.350
	68	2.28		0.345
<b>65.000</b>	68	3.46		0.356
	71	3.25	0.141	0.356
	67	1.29		0.353
	68	2.26		0.357
	69	1.30	0.137	0.352
	72	2.06		0.349
<b>70.000</b>	70	1.26		0.343
	72	3.04	0.142	0.357
	72	1.37		0.351
	67	2.38		0.343
<b>75.000</b>	69	2.46	0.161	0.343

Continuación de la tabla VI.

	70	2.07		0.351
	71	2.43		0.343
	68	2.39	0.135	0.346
	72	3.31		0.345
	67	3.18		0.343
<b>80.000</b>	67	3.24	0.152	0.356
	68	1.35		0.349
	71	2.50		0.344
	72	3.28	0.149	0.356
	70	1.21		0.348
	<b>69</b>	<b>2.11</b>		<b>0.356</b>
<b>85.000</b>	70	2.36	<b>0.128</b>	0.344
	72	1.48		0.352
	67	2.46		0.353
	67	1.51	0.134	0.344
	68	3.20		0.349
<b>90.000</b>	72	2.56		0.347
	69	2.40	0.156	0.347
	71	2.11		0.350
	71	3.41		0.345
	68	1.55	0.146	0.352
	69	1.42		0.345
<b>95.000</b>	71	2.25		0.351
	71	3.29	0.138	0.346
	71	3.13		0.349
	67	1.55		0.345
	70	2.35	0.141	0.343
	69	3.28		0.347
<b>100.000</b>	69	2.26		0.351
	69	2.51	0.135	0.355
	71	2.49		0.353
	70	1.14		0.357
	70	1.15	0.127	0.355
	69	3.27		0.343
<b>105.000</b>	70	3.26		0.349
	72	2.46	0.146	0.347
	71	2.20		0.351
	67	1.53		0.345
	70	2.06	0.146	0.356
	67	2.33		0.356
<b>110.000</b>	<b>69</b>	<b>3.18</b>		<b>0.350</b>
	72	2.56	<b>0.129</b>	0.357
	71	3.49		0.348
	71	3.39		0.356
	68	2.32	0.139	0.344

Continuación de la tabla VI.

	72	2.05		0.355
	70	1.27		0.349
<b>115.000</b>	68	2.30	0.155	0.355
	69	3.22		0.356
	71	3.47		0.352
	71	1.51	0.151	0.345
	67	3.01		0.349
		71	1.57	
<b>120.000</b>	70	2.26	0.124	0.351
	67	1.57		0.349
	69	2.25		0.353
	71	1.55	0.134	0.345
	67	2.53		0.350
	<b>X</b>	<b>69.37</b>	<b>2.35</b>	<b>0.14</b>
<b><math>\sigma</math></b>	<b>1.607</b>	<b>0.710</b>	<b>0.010</b>	<b>0.004</b>
<b>CV</b>	<b>0.023</b>	<b>0.302</b>	<b>0.069</b>	<b>0.012</b>

Fuente: elaboración propia, empleando Microsoft Excel 365.

### 3.8. Análisis estadístico

Los resultados obtenidos de los controles en proceso fueron evaluados a través de un análisis estadístico que demostró la similitud y control en los procesos entre ambos proveedores.

#### 3.8.1. Media aritmética

Se utilizó la media aritmética para describir un conjunto de observaciones de los controles en proceso como un valor individual que representó el centro de los datos. Para las repeticiones de cada control en proceso se tomó el valor para cada tratamiento durante el tiempo.

$$\bar{X} = \left( \sum_{x=1}^n (x_1 + x_2 + x_3 \dots x_n) \right) / n$$

Donde:

$\bar{X}$ : media aritmética

x: valor individual de muestra

n: tamaño de muestra

### 3.8.2. Desviación estándar

Para el análisis de los datos en controles de proceso se calculo la desviación estándar para estimar aproximadamente la distancia entre el valor medio y las observaciones individuales.

$$\sigma = \sqrt{\left( \sum_{x=1}^i (x_i - \bar{X})^2 \right) / n}$$

Donde:

$\sigma$ : desviación estándar

$\bar{X}$ : media aritmética

$x_i$ : valor individual de muestra

n: tamaño de muestra

### 3.8.3. Coeficiente de variación

Este índice ayudo a determinar la dispersión relativa del conjunto de datos obtenido de los controles en proceso.

$$CV = \frac{\sigma}{|\bar{X}|}$$

Donde:

CV: coeficiente de variación

$\sigma$ : desviación estándar

$\bar{X}$ : media aritmética

### 3.8.4. Gráfico de control X-R

Este gráfico ayuda a vigilar, controlar y mejorar el comportamiento del proceso a lo largo del tiempo mediante el estudio de la variación y su fuente. El gráfico consta de límites de control superior e inferior y una línea central calculados de la siguiente forma.

$$\bar{\bar{X}} = \frac{\underline{X}_1 + \underline{X}_2 + \underline{X}_3 \dots \underline{X}_n}{k} ; LCS = \bar{\bar{X}} + A_2 \underline{R} ; LCI = \bar{\bar{X}} - A_2 \underline{R}$$

Donde:

$\bar{\bar{X}}$ : valor de la línea central de control

$\underline{X}$ : promedio entre los subgrupos

k: número de subgrupos

LCS: límite de control superior

LCI: límite de control inferior

$\bar{\bar{X}}$ : promedio entre los subgrupos

$\underline{R}$ : rango entre los valores de análisis

$A_2$ ; constante de proporcionalidad

### 3.8.5. Índice de capacidad

El índice de capacidad se analizó para determinar si el proceso, dada su variación natural, es capaz de satisfacer los requisitos o especificaciones establecidas ( $C_p$ ) y que centrados están los datos en relación con la especificación central ( $C_{pk}$ ).

$$C_p = \frac{LCS - LCI}{6 \sigma} ; C_{pk} = \text{Min} \left( \frac{LCS - \bar{X}}{3 \sigma}, \frac{LCI - \bar{X}}{3 \sigma} \right)$$

Donde:

LCS: límite de control superior

LCI: límite de control inferior

$\sigma$ : desviación estándar

$\bar{X}$ : media aritmética

### 3.8.6. Análisis de correlación $R^2$

Es utilizado en modelos estadísticos y sus principales propósitos es probar hipótesis, predecir futuros resultados y/o determinar la calidad del modelo para replicar sus resultados, así como la proporción de variación de los resultados que pueden explicarse mediante el modelo obtenido por medio de una regresión lineal.

### 3.8.7. Análisis de varianza

Se realizó el siguiente análisis para determinar la prueba de hipótesis de que las medias de controles en procesos fueron iguales. Las hipótesis nulas establecieron que todas las medias de la población de controles en proceso

fueron iguales mientras que las hipótesis alternativas establecieron que al menos una es diferente. Si el valor p es menor que el nivel de significancia del 5%, entonces se concluiría que al menos una media de la población de controles en proceso es diferente.

Este análisis se basó en el enfoque en el cual el procedimiento utiliza las varianzas para determinar si las medias son diferentes. El procedimiento funciona comparando la varianza entre las medias de los grupos y la varianza dentro de los grupos como una manera de determinar si los grupos son todos parte de una población más grande o poblaciones separadas con características diferentes.

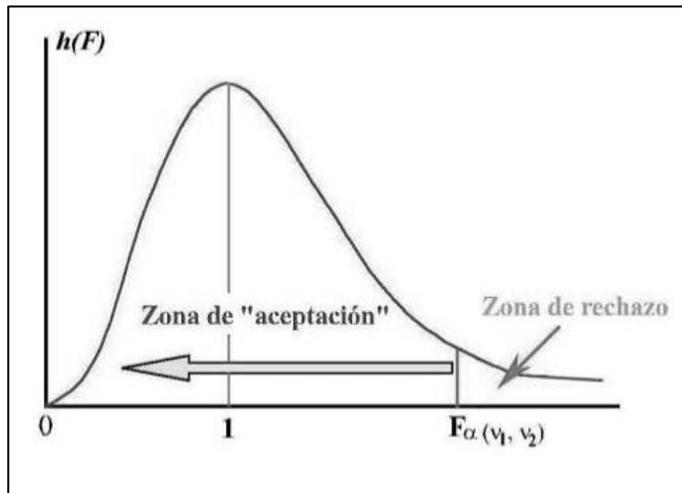
### **3.8.8. Distribución F**

Es una distribución de probabilidad de la razón de dos varianzas que provienen de dos poblaciones distintas. Es posible determinar la probabilidad de ocurrencia de una razón específica mediante el uso de esta distribución. La función F es una función continua, asimétrica, su valor no puede ser negativo, y varían del cero al infinito. Su cálculo se representa como:

$$F = \frac{S_1^2 / \sigma_1^2}{S_2^2 / \sigma_2^2}$$

Gráficamente (Figura 10), la distribución F determina los límites de aceptación de la hipótesis nula ( $h_0$ ).

Figura 10. **Gráfica de distribución F**



Fuente: Bautista. (2012). *Técnicas bivariadas de análisis*. Consultado el 2 de junio de 2022.

Recuperado de <https://es.slideshare.net/GinOasis/2012-3-distribucionffisher>.

### 3.9. **Plan de análisis de los resultados**

Derivado del trabajo realizado los resultados obtenidos fueron de naturaleza cuantitativa. Para los datos de secado se mostró una curva de secado comparativa, caracterizando el porcentaje de humedad relativa en función del tiempo y así poder visualizar la similitud entre ambos proveedores.

En el caso de las gráficas de control se presentaron gráficas que al tener límites estadísticos definidos se pudo visualizar si el proceso se encuentra bajo control. Para la capacidad del proceso y el coeficiente de variación, se obtuvieron valores cuantitativos que debe cumplir con un criterio estadístico para poder establecer el nivel de varianza del proceso y su capacidad de cumplir con las especificaciones del producto.

### **3.9.1. Métodos y modelos según tipo de variable**

Se utilizó la estadística descriptiva para conocer las características de los resultados para las variables analizadas en cada tratamiento y también para encontrar tendencias, capacidades de especificaciones y variación en las cuales puedan generalizarse a los polvos granulados y tabletas analizadas de cada proveedor. Se aplicó la estadística inferencial a los datos de cada uno de los tratamientos para identificar el nivel de control dentro de las variables del proceso.

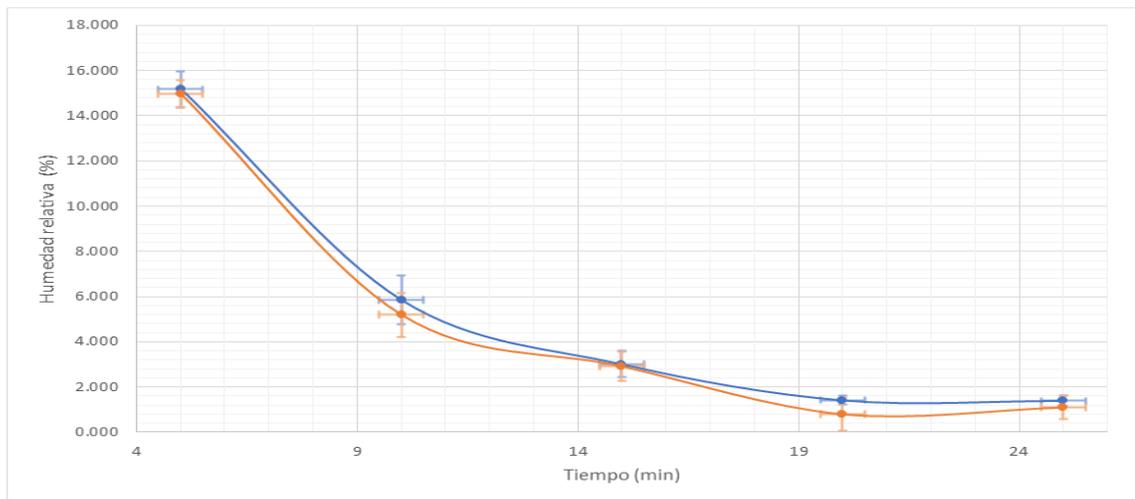
### **3.9.2. Programas por utilizar para análisis de datos**

En el presente estudio se utilizarán los softwares propios de cada instrumento de controles en proceso. Se utilizarán los softwares de Microsoft Excel y Minitab para el ordenamiento y análisis de datos estadístico



## 4. RESULTADOS

Figura 11. Curva de secado a 37°C y 10 m<sup>3</sup>/s para ambos proveedores



Proveedor	Validez	Ecuación	Incertezas	R <sup>2</sup>	Nomenclatura
1	5 a 25 min	$t = 202.46 + H^{1.579}$	$\Delta t: \pm 0.01s$	0.9954	t: tiempo (min)
2		$t = 292.74 + H^{1.799}$	$\Delta H: \pm 0.01\%$	0.9908	H: Humedad (%)

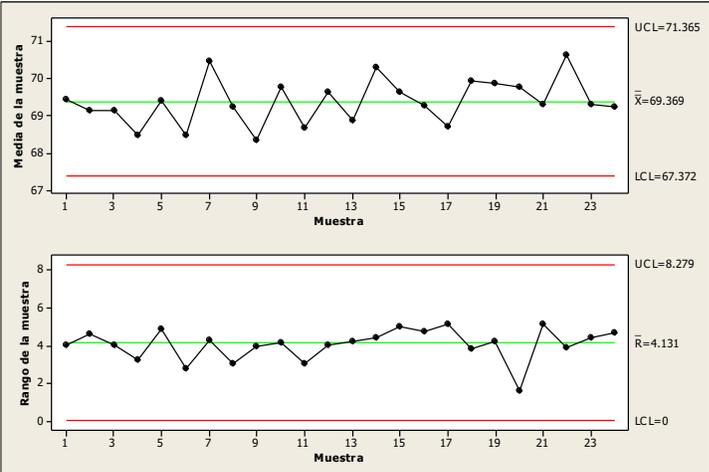
Fuente: elaboración propia, empleando Microsoft Excel 365.

Tabla VII. Resultados de análisis de varianza y correlación del porcentaje de humedad para ambos proveedores

Proveedor	Variables	F	Fc	R	Rc	Hipótesis aceptada
1	t: tiempo (min)	14.82	2.64	0.9976	0.878	Ha
2	H: Humedad (%)	15.18	2.64	0.9953		

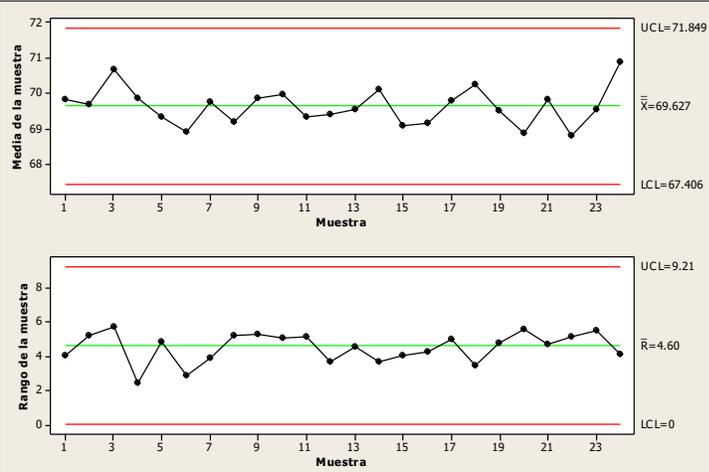
Fuente: elaboración propia, empleando Microsoft Excel 365.

Figura 12. **Gráfico de control X barra – R de la dureza de tabletas de ciprofibrato 100 mg utilizando el primer proveedor**



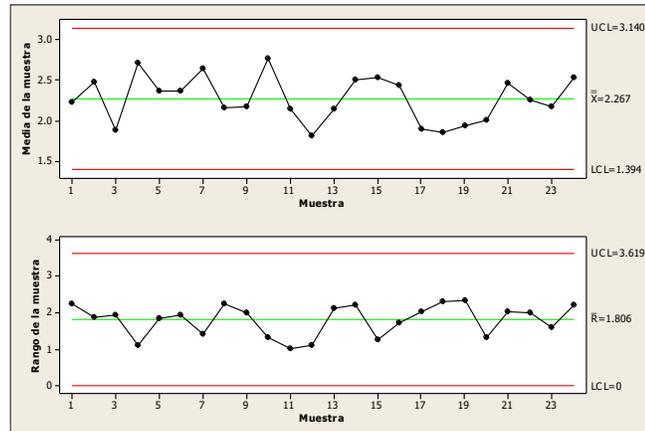
Fuente: elaboración propia, empleando Microsoft Excel 365.

Figura 13. **Gráfico de control X barra – R de la dureza de tabletas de ciprofibrato 100 mg utilizando el segundo proveedor**



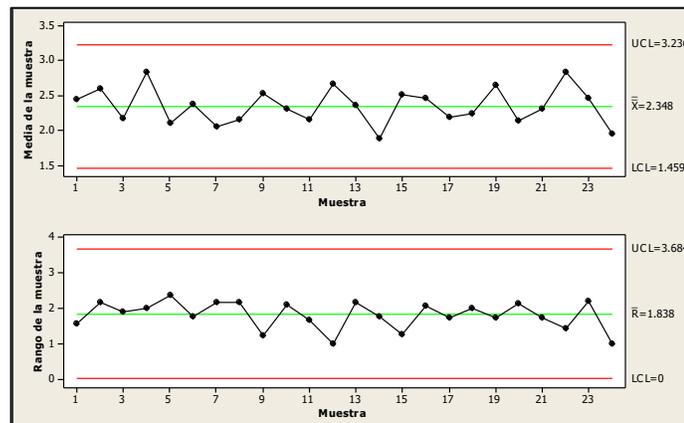
Fuente: elaboración propia, empleando Microsoft Excel 365.

Figura 14. **Gráfico de control X barra – R de la desintegración de tabletas de ciprofibrato 100 mg utilizando el primer proveedor**



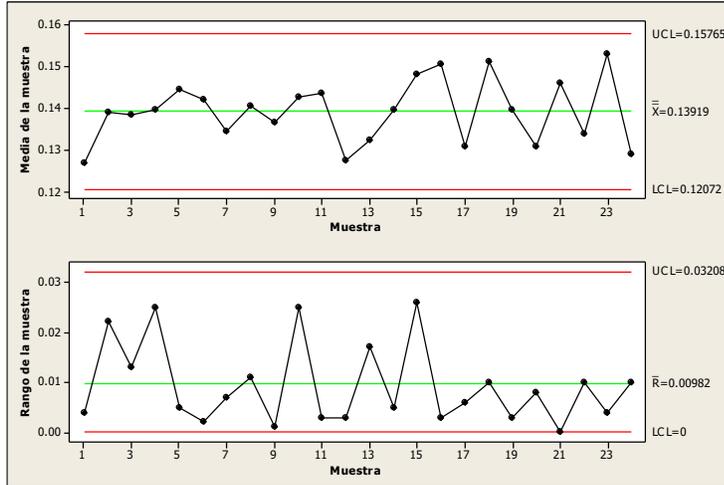
Fuente: elaboración propia, empleando Microsoft Excel 365.

Figura 15. **Gráfico de control X barra – R de la desintegración de tabletas de ciprofibrato 100 mg utilizando el segundo proveedor**



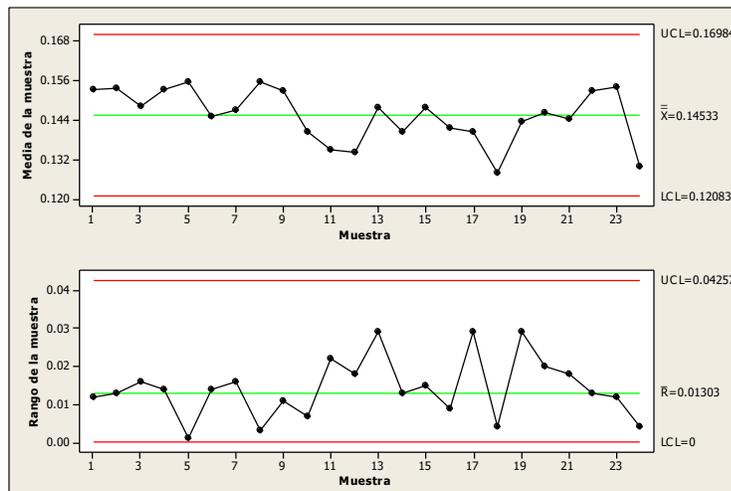
Fuente: elaboración propia, empleando Microsoft Excel 365.

Figura 16. **Gráfico de control X barra – R de la friabilidad de tabletas de ciprofibrato 100 mg utilizando el primer proveedor**



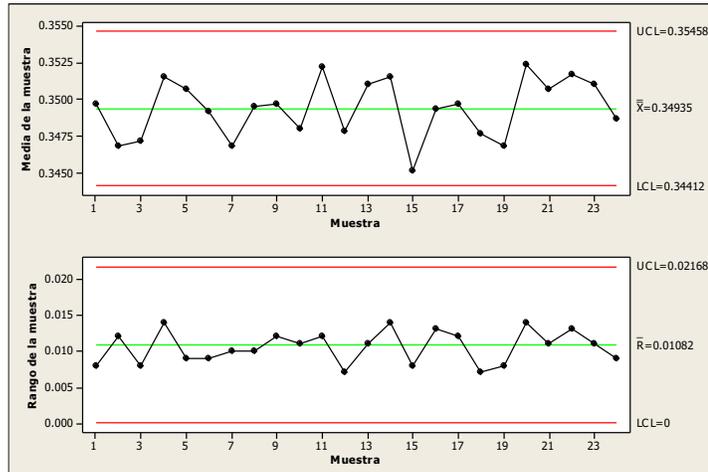
Fuente: elaboración propia, empleando Microsoft Excel 365.

Figura 17. **Gráfico de control X barra – R de la friabilidad de tabletas de ciprofibrato 100 mg utilizando el segundo proveedor**



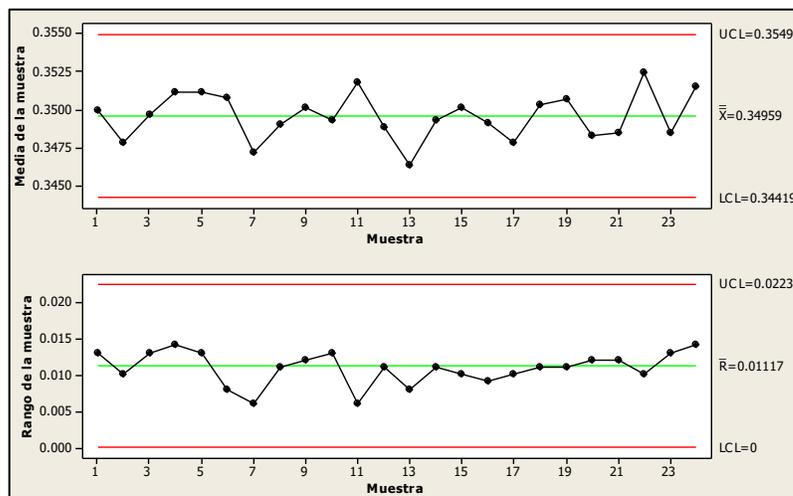
Fuente: elaboración propia, empleando Microsoft Excel 365.

Figura 18. **Gráfico de control X barra – R del peso de tabletas de ciprofibrato 100 mg utilizando el primer proveedor**



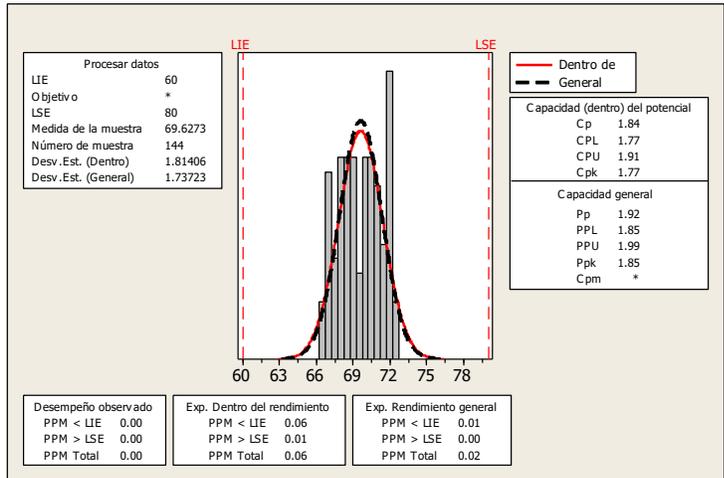
Fuente: elaboración propia, empleando Microsoft Excel 365.

Figura 19. **Gráfico de control X barra – R del peso de tabletas de ciprofibrato 100 mg utilizando el segundo proveedor**



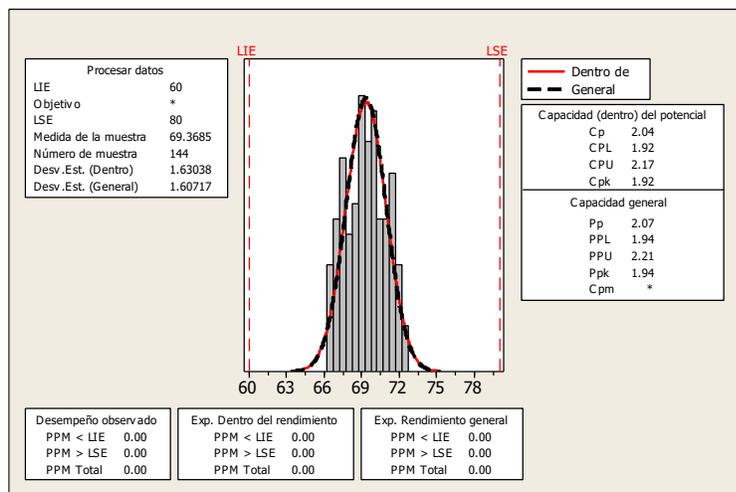
Fuente: elaboración propia, empleando Microsoft Excel 365.

Figura 20. **Histograma de capacidad de dureza para tabletas de ciprofibrato 100 mg utilizando el primer proveedor**



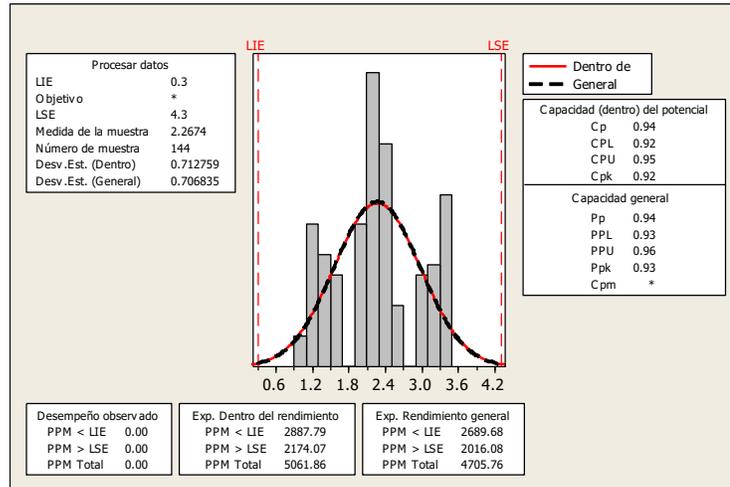
Fuente: elaboración propia, empleando Microsoft Excel 365.

Figura 21. **Histograma de capacidad de dureza para tabletas de ciprofibrato 100 mg utilizando el segundo proveedor**



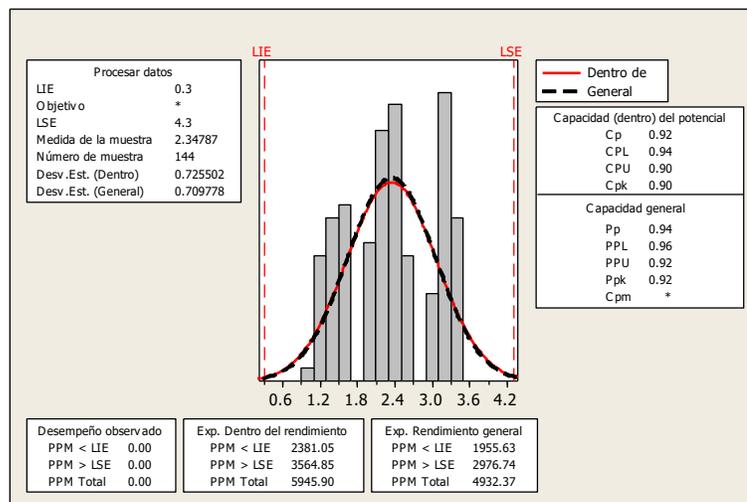
Fuente: elaboración propia, empleando Microsoft Excel 365.

Figura 22. **Histograma de capacidad de desintegración para tabletas de ciprofibrato 100 mg utilizando el primer proveedor**



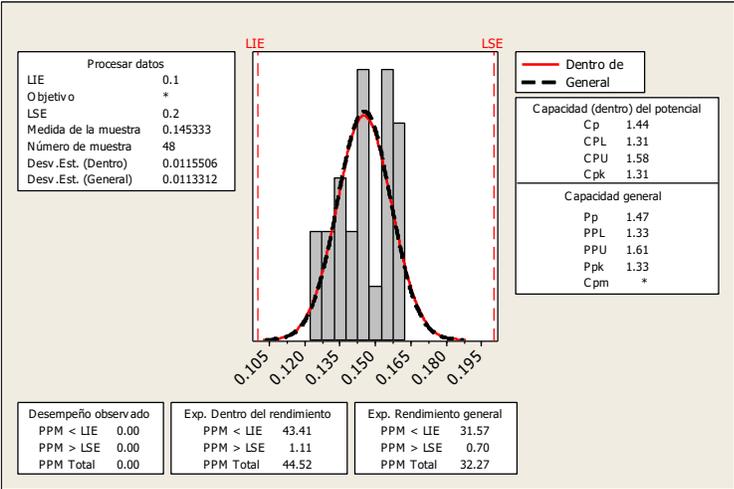
Fuente: elaboración propia, empleando Microsoft Excel 365.

Figura 23. **Histograma de capacidad de desintegración para tabletas de ciprofibrato 100 mg utilizando el segundo proveedor**



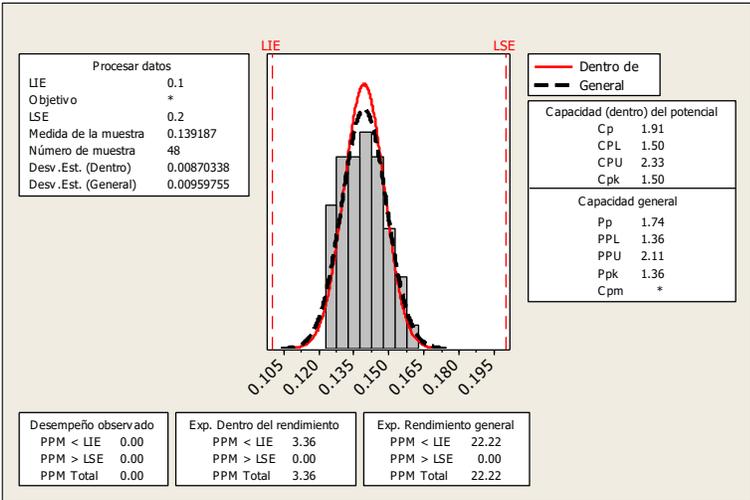
Fuente: elaboración propia, empleando Microsoft Excel 365..

Figura 24. **Histograma de capacidad de friabilidad para tabletas de ciprofibrato 100 mg utilizando el primer proveedor**



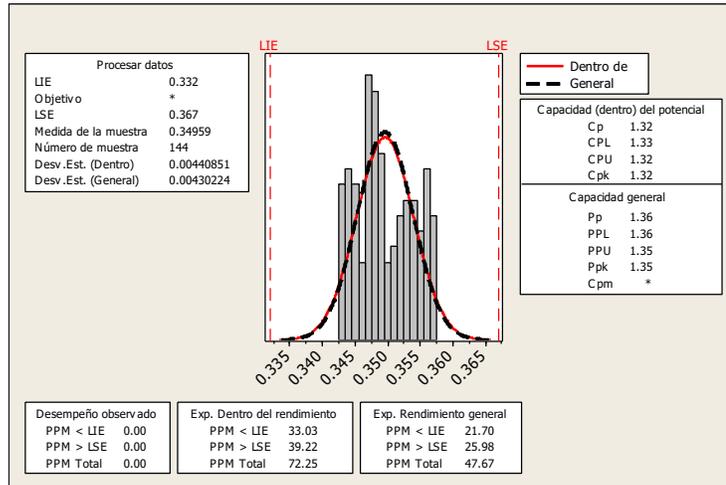
Fuente: elaboración propia, empleando Microsoft Excel 365.

Figura 25. **Histograma de capacidad de friabilidad para tabletas de ciprofibrato 100 mg utilizando el segundo proveedor**



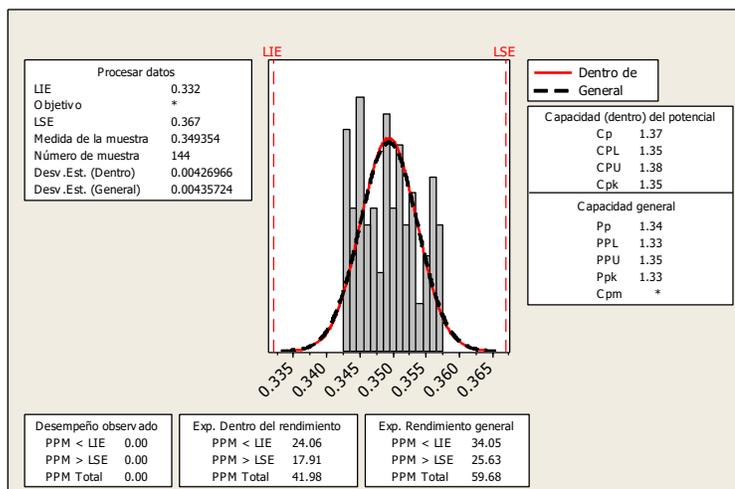
Fuente: elaboración propia, empleando Microsoft Excel 365.

Figura 26. **Histograma de capacidad de peso para tabletas de ciprofibrato 100 mg utilizando el primer proveedor**



Fuente: elaboración propia, empleando Microsoft Excel 365.

Figura 27. **Histograma de capacidad de peso para tabletas de ciprofibrato 100 mg utilizando el segundo proveedor**



Fuente: elaboración propia, empleando Microsoft Excel 365.

Tabla VIII. **Resumen de capacidades de atributos de control durante el proceso de compresión**

Proveedor	Cp	Cpk	PPM< LIE	PPM>LSE
<b>Dureza</b>				
1	1.84	1.77	0.01	0.00
2	2.04	1.92	0.00	0.00
<b>Desintegración</b>				
1	0.94	0.92	2689	2016
2	0.92	0.90	1955	2976
<b>Friabilidad</b>				
1	1.44	1.31	31.57	0.70
2	1.91	1.50	22.22	0.00
<b>Peso</b>				
1	1.32	1.32	21.70	25.96
2	1.37	1.35	34.05	25.63

Fuente: elaboración propia, empleando Microsoft Excel 365.

Tabla IX. **Coeficientes de variación de los controles en procesos durante la compresión para las fórmulas con ambos proveedores**

Proveedor	Dureza	Desintegración	Friabilidad	Peso
1	0.025	0.312	0.078	0.012
2	0.023	0.302	0.069	0.012

Fuente: elaboración propia, empleando Microsoft Excel 365.

## 5. INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS

A través de la metodología establecida se estableció si el nuevo proveedor de ciprofibrato mostró durante las etapas de manufactura mostro características de intercambiabilidad, estas fueron cuantificadas en los controles en proceso y analizadas de forma estadística para brindar certeza a lo largo del tiempo de que el proceso se mantendrá bajo control y asegurar a las entidades regulatorias que no fue necesario una revalidación del proceso. Tras la granulación húmeda de producto este fue trasladado a un secador de lecho fluido donde se cuantificó la pérdida de humedad de los granulados.

Se caracterizaron las curvas de secado del ciprofibrato 100 mg utilizando ciprofibrato micronizado de dos proveedores distintos como se observó en la figura 11, el proceso fue realizado a una temperatura y flujo de aire constante para ambos procesos con el fin de que la única variable en el proceso fuera el origen de la materia prima. Tanto proveedor 1 como el proveedor dos compartieron una gran similitud entre los perfiles de secado mostrando una curva isotérmica de orden exponencial.

Sin embargo, se detectó la diferencia notable en que la fórmula donde se aplicó el proveedor 1 alcanzó un porcentaje de humedad menor a la fórmula donde se aplicó el proveedor 2, a pesar de que ambas fórmulas iniciaron con aproximadamente el mismo porcentaje de humedad relativa. Aunque esta diferencia no fue significativa a escala industrial, esto pudo deberse a diferencia en el tamaño del gránulo posterior al proceso de aglutinación, al tener un tamaño de partícula mayor, la capa de agua no ligada fue más gruesa y las fuerzas de interacción molecular de Van Der Walls tuvieron una mayor participación en la

tensión superficial lo que disminuyó la capacidad de arrastre del aire caliente aumentando así su humedad final.

Se identificó que no se muestra el periodo de inducción en el secado, esto debió observarse como una línea horizontal al inicio de la curva. El motivo de fue que el sistema alcanzó su estado de estabilidad de forma casi inmediata y el flujo de aire caliente motivó a que desde el minuto cinco hasta el minuto diecinueve se presentó la etapa de secado constante en la cual el agua no ligada se encuentra libre sobre la superficie del gránulo. La forma exponencial de esta etapa se debió a la cantidad de moléculas de agua disponibles en contacto directo con el flujo de aire, al comienzo del proceso la capa de humedad fue de un grosor mayor en relación con la etapa final, esto implicó un mayor número de moléculas de agua por unidad de superficie, conforme el aire arrastró las capas más externas disminuyó el número de moléculas hasta alcanzar el núcleo sólido.

A partir del minuto diecinueve en adelante se presentó la etapa de secado obstaculizada donde se removi6 el agua ligada a la porosidad del gránulo, esta humedad al encontrar dificultad para difundirse por los poros del gránulo es muy difícil eliminarla y aumentar los tiempos de secado sólo implicaría un gasto energético y riesgo en la degradación térmica del producto. Lo que destacó el perfil de secado del proveedor 2 fue un aplanamiento en la curva entre los minutos catorce a dieciséis mostrando un comportamiento de secado obstaculizado, esto ocurrió debido a que el promedio de los gránulos alcanzó el secado del agua ligada pero el alto grado de fricción causa del lecho fluido pudo fragmentar en sesiones de menor tamaño los gránulos, liberando así el agua atrapada en sus poros, lo que explicaría la tendencia en los minutos dieciséis a veinte que mostró un comportamiento de secado constante.

Una vez culminado el proceso de secado de los polvos granulados de ciprofibrato 100 mg formulados con ambos proveedores se trasladaron al proceso de compresión en donde el granulado fue dosificado y sometido ante un cambio físico donde se aumentó la densidad de los polvos al ser sometidos a una presión que dio forma a las, esto con la ayuda de una tableteadora rotativa de controles análogos. Durante la compresión se realizaron análisis en proceso que aseguraron la calidad de los productos. El análisis de dureza de las tabletas se analizaron las figuras 12 y 13, este parámetro para ambos proveedores se encontró dentro de control estadístico a lo largo de todo el proceso sin embargo la fórmula donde se utilizó la materia prima del proveedor 2 mostró un comportamiento más estable cerca del valor medio esperado con relación a la fórmula donde se utilizó el proveedor 1.

Esto se debió a la humedad final que alcanzaron ambas fórmulas después del secado ya que mientras mayor fue el agua ligada en los gránulos más difícil fue poder comprimirlos, esto gracias a la extremadamente baja compresibilidad del agua. El hecho de que no todos los gránulos contaron con el mismo porcentaje de humedad causó la necesidad de un reajuste constante a lo largo de proceso lo cual se reflejó en la figura 12 fluctuando en sus valores de medición.

La dureza en el proceso de comprensión fue un parámetro crítico ya que afecto directamente otros dos parámetros como son la desintegración y la friabilidad. Como se destacó en las figuras 14,15,16 y 17 las desintegraciones y la friabilidad de las fórmulas realizadas con ambos proveedores se encontraron dentro de control estadístico de proceso sin embargo las fórmulas realizadas con el proveedor dos demostraron una mayor estabilidad de los parámetros a lo largo del tiempo. El comportamiento de la fórmula realizada con el proveedor 1 estuvo estrechamente relacionada la dureza de las tabletas, ya que aquellas tabletas que alcanzaron durezas muy altas perdieron muy poco peso en la friabilidad y

alcanzaron desintegraciones altas, debido a que los gránulos estaban tan fuertemente compactados que su desgaste ante la fricción fue el polvo superficial y su permeabilidad fue tan baja porque no existió grietas en las tabletas que permitieran el paso del agua.

El peso unitario de la tableta fue otro parámetro crítico que se evaluó ya que si el peso se pasa del parámetro máximo establecido podría generar reacciones no deseadas en el organismo y si es menor al valor mínimo puede no cumplir con su efecto terapéutico. Como se estableció en las figuras 18 y 19 el peso de las tabletas a lo largo del tiempo mostró para ambos proveedores encuentro dentro de especificación estableciendo un parámetro bajo control, sin embargo la fórmula del proveedor 1 mostró mayor variación en relación al proveedor 2 esto logró evidenciar que el tamaño del gránulo en la fórmula del proveedor 1 fue en promedio mayor ya que al momento que la tableteadora dosificó los gránulos en las matrices donde se forma la tableta, un conjunto de gránulos de mayor o menor tamaño al promedio causará una variación de peso significativa.

Se realizó un estudio de la capacidad de proceso para los atributos de calidad durante el proceso de compresión, como se observó en la tabla XX los índices de capacidad "Cp" para la dureza, la friabilidad y el peso muestran un valor que se encuentra entre el rango  $1.30 \leq Cp < 2.5$  lo que indica que estos controles de proceso tienen una alta capacidad de cumplir con las especificaciones del producto estableciendo así estandarización y repetibilidad del proceso a lo largo del tiempo.

Para determinar cuán dispersados con relación al valor separado estaban los resultados se obtuvo el índice Cpk, como se demostró en la tabla XX para los resultados de todos los controles en proceso para ambos proveedores, el valor

de Cpk tuvo la tendencia de ser menor al valor de Cp lo que indico que el proceso tiende a estar desviado hacia las especificaciones del límite inferior. Otros indicadores importantes fueron los PPM<LIE y PPM>LSE los cuales indicaron la probabilidad en partes por millón de que una tableta supere o disminuya más allá de los límites de control estadísticos, por lo que permitieron establecer una predicción a futuro del comportamiento del proceso de compresión.

Por otra parte, resalto el hecho que la desintegración mostro índices de capacidad muy bajos para ambos proveedores, esto se debe en parte a la metodología de esta prueba ya que depende de la agudeza visual de cada analista el detectar los tiempos exactos en los que cada tableta se desintegró en cada uno de los vasos del equipo. Además, debido a los altos números en los PPM<LIE y PPM>LSE se estableció que el tamaño máximo de cada lote fabricado debe ser de 10 kg o menos lo cual ayudo a reducir la probabilidad de incumplimiento.

Lo que llamó la atención de la desintegración en las figuras 22 y 23 es que no se presentan valores entre las unidades 1.6-1.9 y los valores 2.6-2.9, esto ocurrió ya que la magnitud de medición fue de tiempo y la unidad fue en minutos, por lo que cualquier medición que superara los 60 segundos pasaría directamente a aumentar la unidad.

Finalmente, se calcularon los coeficientes de variación y como se determinó en la tabla XXI que ninguno de los coeficientes de variación superó los 0.4 % lo cual indica que las mediciones realizadas de la dureza, la desintegración, la friabilidad y el peso se mantienen alrededor de la media poblacional, esto estableció un índice general de qué tan controlado está el proceso.



## CONCLUSIONES

1. Los perfiles de secado para las fórmulas donde se usó el ciprofibrato de ambos proveedores mostraron una curva isotérmica de grado exponencial sin una diferencia significativa entre el proveedor 1 y el proveedor 2.
2. El proveedor 2 mostro un proceso un proceso de compresión más estable en relación con proveedor 1 en torno a los parámetros de dureza, friabilidad, desintegración y peso en los gráficos X-R, sin embargo, ambos alcanzaron un proceso bajo control estadístico.
3. En base a los resultados obtenidos de los índices de capacidad para los controles de dureza, friabilidad, desintegración y peso se puede afirmar que el proceso de compresión para ambos proveedores tuvo una alta capacidad de cumplir con las especificaciones de producto terminado.
4. Los coeficientes de variación de los controles en proceso durante la compresión fueron menores a 0.4 para ambos proveedores lo que indico que existe una alta densidad de datos sobre la media aumentando así la confiabilidad de los análisis que se realicen sobre esta población.



## RECOMENDACIONES

1. Realizar un estudio de tamaño de partícula de los granulados secos para poder determinar la diferencia en el tamaño de partícula entre ambos proveedores, esto puede ayudar a descartar variables que afecten en la compresión.
2. Someter a un análisis químico de Karl Fisher para medir la humedad propia del ciprofibrato como principio activo ya que esta humedad inicial puede interferir en la velocidad de desintegración.
3. Realizar un perfil de disolución comparativo para ambas fórmulas de ciprofibrato 100 mg con la finalidad de determinar la equivalencia in-vitro de ambos proveedores.
4. Realizar un estudio in-vivo del producto fabricado comparando las variables T-max y C-max con respecto al producto de referencia para demostrar la bioequivalencia del fármaco.



## REFERENCIAS

1. Crouter, A. y Briens, L. (enero, 2014). The effect of moisture on the flowability of pharmaceutical excipients. *AAPS PharmSciTech*, 15(1), 65–74. Recuperado de <https://doi.org/10.1208/s12249-013-0036-0>
2. De Leersnyder, F., Vanhoorne, V., Bekaert, H., Vercruysse, J., Ghijs, M., Bostijn, N., Verstraeten, M., Cappuyns, P., Van Assche, I., Vander Heyden, Y., Ziemons, E., Remon, J. P., Nopens, I., Vervaet, C., y De Beer, T. (marzo, 2018). Breakage and drying behaviour of granules in a continuous fluid bed dryer: Influence of process parameters and wet granule transfer. *European journal of pharmaceutical sciences: official journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences*, 115, 223–232. Recuperado de <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2018.01.037>
3. Dun, J. y Sun, C. (enero, 2019). Chapter 4 - Structures and Properties of Granules Prepared By High Shear Wet Granulation. *Academic Press*, 119-147. Recuperado de <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-810460-6.00004-X>
4. Gabbott, I. P., Al Husban, F., y Reynolds, G. (septiembre, 2016). The combined effect of wet granulation process parameters and dried granule moisture content on tablet quality attributes. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 106, 70–78. Recuperado de <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2016.03.022>

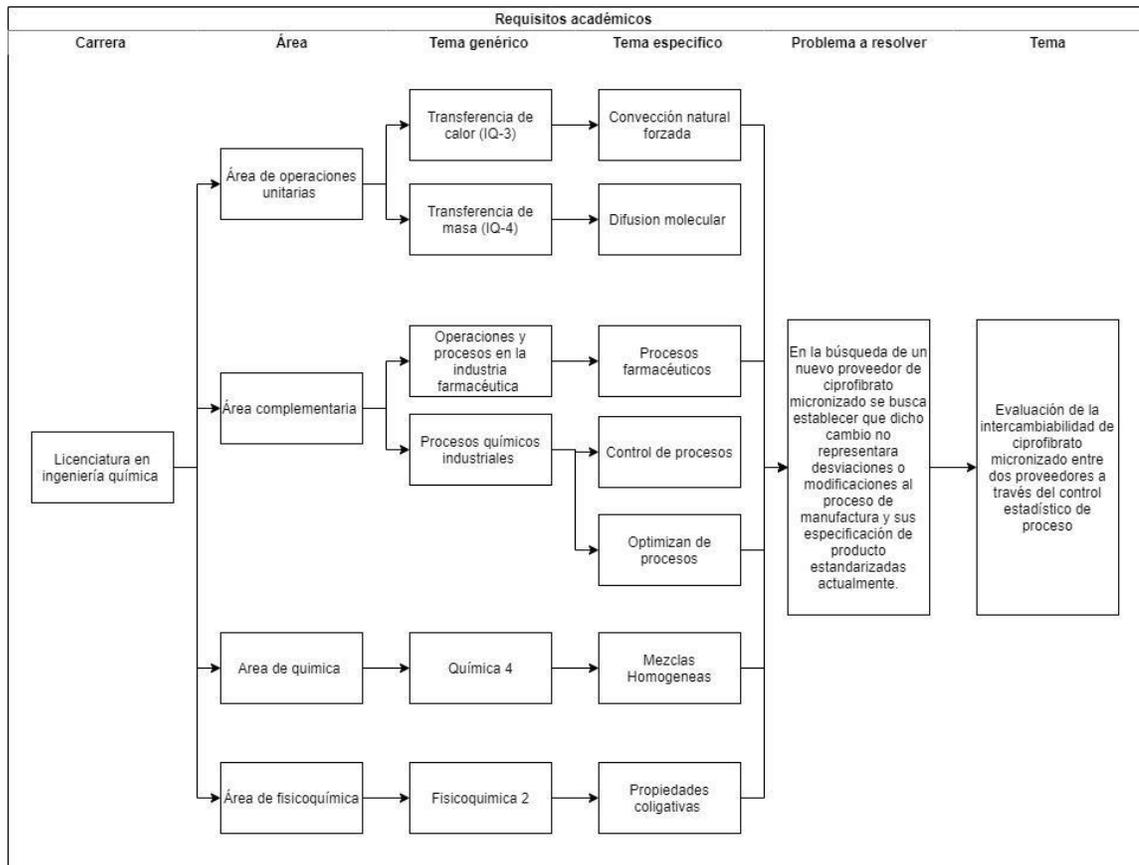
5. Gorsky, I. (marzo, 2019). Use of statistics in process validation. In *Principles of Parenteral Solution Validation: A Practical Lifecycle Approach*. INC. Recuperado de <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-809412-9.00005-8>
6. Kalman, H. (julio, 2020). Phenomenological study of particulate materials compression – From individual through bed compression to tableting. *Powder Technology*, 372, 161–177. Recuperado de <https://doi.org/10.1016/j.powtec.2020.05.115>
7. Kalný, M., Grof, Z. y Štěpánek, F. (enero, 2021). Microstructure based simulation of the disintegration and dissolution of immediate release pharmaceutical tablets. *Powder Technology*, 377, 257–268. Recuperado de <https://doi.org/10.1016/j.powtec.2020.08.093>
8. Mortier, S., De Beer, T., Gernaey, K., Remon, J., Vervaet, C. y Nopens, I. (octubre, 2011). Mechanistic modelling of fluidized bed drying processes of wet porous granules: A review. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 79(2), 205–225. Recuperado de <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2011.05.013>
9. Natoli, D., Levin, M., Tsygan, L. y Liu, L. (enero, 2017). Development, optimization, and scale-up of process parameters: Tablet compression. *Developing Solid Oral Dosage Forms: Second Edition*, 917-951. Recuperado de <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802447-8.00033-9>

10. Ohsaki, S., Kushida, K., Matsuda, Y., Nakamura, H. y Watano, S. (febrero, 2020). Numerical study for tableting process in consideration of compression speed. *International Journal of Pharmaceutics*, 575, 118936. Recuperado de <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.118936>
11. Perry, R. y Green, D. (2008). *Chemical Engineers Handbook: Eighth Edition*. Reino Unido: The McGraw-Hill Companies, Inc. Recuperado de <https://doi.org/10.1036/0071422943>
12. Wade, J. (noviembre, 2018). Chapter 1 - Physicochemical Principles Governing Agglomeration and Growth Kinetics. *Handbook of Pharmaceutical Wet Granulation*. 3-35. Recuperado de <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-810460-6.00002-6>



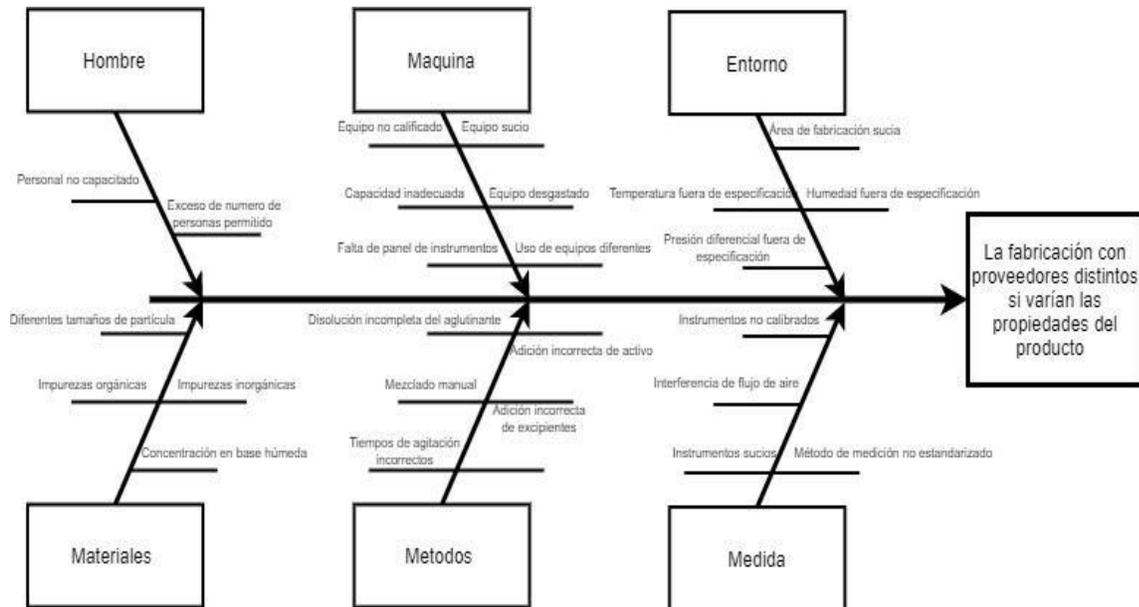
# APÉNDICES

Apéndice 1. **Tabla de requisitos académicos**



Fuente: elaboración propia, realizado con datos de Programa Académico de Estudios, empleando Microsoft Excel 365.

## Apéndice 2. Árbol de problemas



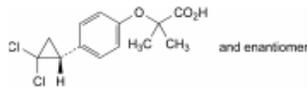
Fuente: elaboración propia, realizado con Microsoft Excel 365.

# ANEXOS

## Anexo 1. Método de ensayo de Ciprofibrato como materia prima

### CIPROFIBRATE

#### Ciprofibratum



$C_{17}H_{14}Cl_2O_2$   $M_r$  289.2

#### DEFINITION

2-[4-[(1*R*,2*S*)-2,2-Dichlorocyclopropyl]phenoxy]-2-methylpropanoic acid.

Content: 99.0 per cent to 101.0 per cent (anhydrous substance).

#### CHARACTERS

Appearance: white or slightly yellow, crystalline powder.

Solubility: practically insoluble in water, freely soluble in anhydrous ethanol, soluble in toluene.

mp: about 115 °C.

#### IDENTIFICATION

Infrared absorption spectrophotometry (2.2.24).

Comparison: ciprofibrate CRS.

#### TESTS

Appearance of solution. The solution is clear (2.2.1) and not more intensely coloured than reference solution BY<sub>4</sub> (2.2.2, Method II).

Dissolve 1.0 g in anhydrous ethanol R and dilute to 10.0 ml with the same solvent.

Related substances. Liquid chromatography (2.2.29).

Test solution. Dissolve 0.125 g of the substance to be examined in a mixture of equal volumes of acetonitrile R and water R and dilute to 50 ml with the same mixture of solvents.

Reference solution (a). Dilute 1.0 ml of the test solution to 100.0 ml with a mixture of equal volumes of acetonitrile R and water R. Dilute 1.0 ml of this solution to 10.0 ml with a mixture of equal volumes of acetonitrile R and water R.

Reference solution (b). Dissolve the contents of a vial of ciprofibrate for system suitability CRS in 2.0 ml of a mixture of equal volumes of acetonitrile R and water R.

Column:

- size:  $l = 0.15$  m,  $\phi = 4.6$  mm,
- stationary phase: octylsilyl silica gel for chromatography R (5  $\mu$ m).

Mobile phase:

- mobile phase A: 1.36 g/l solution of potassium dihydrogen phosphate R adjusted to pH 2.2 with phosphoric acid R,
- mobile phase B: acetonitrile R,

Time (min)	Mobile phase A (per cent V/V)	Mobile phase B (per cent V/V)
0 - 30	75 → 30	25 → 70
30 - 40	30	70
40 - 42	30 → 75	70 → 25

Flow rate: 1.5 ml/min.

Detection: spectrophotometer at 230 nm.

Injection: 10  $\mu$ l.

Identification of impurities: use the chromatogram supplied with ciprofibrate for system suitability CRS to identify the peaks due to impurities A, B, C, D and E.

Relative retention with reference to ciprofibrate (retention time = about 18 min): impurity A = about 0.7; impurity B = about 0.8; impurity C = about 0.95; impurity D = about 1.3; impurity E = about 1.5.

System suitability: reference solution (b):

- resolution: baseline separation between the peaks due to impurity C and ciprofibrate.

Limits:

- correction factor: for the calculation of content, multiply the peak area of impurity A by 2.3,
- impurities A, C, D: for each impurity, not more than the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (a) (0.1 per cent),
- impurity B: not more than twice the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (a) (0.2 per cent),
- impurity E: not more than 8 times the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (a) (0.8 per cent),
- any other impurity: for each impurity, not more than the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (a) (0.1 per cent),
- total of other impurities: not more than 5 times the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (a) (0.5 per cent),
- disregard limit: 0.5 times the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (a) (0.05 per cent).

Chlorides (2.4.4): maximum 350 ppm.

To 0.190 g add 20 ml of water R and treat in an ultrasonic bath for 8 min. Filter. 15 ml of the filtrate complies with the test.

Water (2.5.12): maximum 0.5 per cent, determined on 1.000 g.

Sulphated ash (2.4.14): maximum 0.1 per cent, determined on 1.0 g.

#### ASSAY

Dissolve 0.250 g in a mixture of 20 ml of water R and 40 ml of anhydrous ethanol R. Titrate with 0.1 N sodium hydroxide, determining the end-point potentiometrically (2.2.20).

1 ml of 0.1 N sodium hydroxide is equivalent to 28.92 mg of  $C_{17}H_{14}Cl_2O_2$ .

#### STORAGE

In an airtight container, protected from light.

Fuente: USP-NF. (2019). USP 43-NF 38 – Last Print Edition.

Anexo 2. **Certificado de análisis de almidón de maíz pregelatinizado**

**Colorcon**

Certificate of Analysis 1 Bulto

**Product Code:** 2001

**Product Description:** STARCH 1500<sup>®</sup> PARTIALLY PREGELATINIZED MAIZE STARCH 2001 ✓

Material Description:	White Powder	Ship To:	Americhem Pharmaceutical Corp. US
Lot No.:	IN546280 ✓	Bill To:	Americhem Pharmaceutical Corp. US
Date of Manufacture:	03-DEC-2021 ✓	 <b>Americhem</b> <small>pharmaceutical corp.</small>	Shipped From: Colorcon Inc. Indianapolis, Indiana
Re-evaluation Date:	02-DEC-2025 ✓		
Manufacturing Site:	Colorcon 3702 E 21st Street Indianapolis, IN 46218 United States		

Test	Minimum	Maximum	Result	Method
COLD WATER SOLUBLES AVERAGE, %	10.0	18.0	13.1 %	IN-QAC-TM-5382
LOSS ON DRYING AVERAGE, %	7.00	11.00	8.82 %	IN-QAC-TM-5364
HEAVY METALS (S)	NMT 20		GM	CHP
IRON, %	NMT 0.0010		NMT 0.0010 %	USP/NF
OXIDIZING SUBSTANCES	NEGATIVE		NEGATIVE	USP/NF
SULPHUR DIOXIDE, %	NMT 0.001		GM	USP/NF
PH	4.5	7.0	6.0	USP/NF
RESIDUE ON IGNITION, %	0.0	0.5	0.2 %	USP/NF
PARTICLE SIZE THROUGH 100 MESH, %	90.0	100.0	96.3 %	IN-QAC-TM-5376
PARTICLE SIZE THROUGH 270 MESH, %	25.0	50.0	40.6 %	IN-QAC-TM-5378
IDENTIFICATION USP/NF	POSITIVE		POSITIVE	USP/NF
IDENTIFICATION PH EUR	POSITIVE		POSITIVE	PH EUR
FOREIGN MATTER	CONFORMS		CONFORMS	PH EUR
MICRO E. COLI	ABSENT		ABSENT	USP/NF
MICRO P. AERUGINOSA	ABSENT		GM	USP/NF

The information contained in this document is proprietary to Colorcon and may not be used or disseminated inappropriately.

Global Headquarters  
 Colorcon  
 275 Ruth Road, Hartsysville, PA 19436  
 Tel: +1 215.258.7700 Fax: +1 215.258.7799 Website: [www.colorcon.com](http://www.colorcon.com)  
 © BPSI Holdings LLC, 2019. All trademarks, except where noted, are property of BPSI Holdings LLC.



Fuente: Productos Colorcon® (2021). *Certificado de Análisis.*

Anexo 3. Certificado de análisis de celulosa microcristalina 200



VIVAPUR® 200

10 Bultos

Microcrystalline Cellulose, Ph. Eur., NF, JP, E460 (I), FCC

CERTIFICATE OF ANALYSIS

Batch No: V200C21B40 ✓ Item No.: V-200-NF-18-US-A2060  
 Re-evaluation date: 14-Feb-2026 ✓ Manufacturing site: 725 41st Ave DR SW  
 Manufacturing date: 14-Feb-2021 ✓ Cedar Rapids, IA., USA

Description

Appearance White or almost white fine or granular, slightly hygroscopic powder.  
 Solubility Practically insoluble in water, acetone, anhydrous ethanol and toluene, dilute acids and sodium hydroxide solution (50 g/L)

Characteristics	Acceptance criteria	Batch result	Reference
Identification A, (2)	IR scan conforms	Passes *	Ph. Eur.,NF, JP
Identification B, (1)	Violet-blue color	Passes	Ph. Eur.,NF, JP
Identification C, (3)	Degree of polymerization max.350	268	Ph. Eur.,NF, JP
Conductivity	Max. 50 µS/cm	15 µS/cm	Ph. Eur.,NF, JP
Water-soluble substances	Max. 0.05%	< 0.05 % *	Ph. Eur.,NF, JP
Heavy metals	Max. 10 ppm	< 10 ppm *	JRS Method
Loss on drying	Max. 7.0%	3.4 %	Ph. Eur.,USP, JP
pH	5.0 – 7.0	6.4	Ph. Eur.,USP, JP
Solubility	Dissolves completely	Passes *	Ph. Eur.
Sulphated ash / residue on ignition	Max. 0.05%	< 0.05 % *	Ph. Eur.,USP, JP
Water-soluble substances	Max. 0.24%	0.07 %	Ph. Eur.,NF, JP
TAMC (Total aerobic microbial count)	10 <sup>2</sup> cfu/g	Passes *	Ph. Eur., USP, JP
TYMC (Total yeasts and molds)	20 cfu/g	Passes *	Ph. Eur., USP, JP
Escherichia coli	Absent in 1 g	Absent *	Ph. Eur., USP, JP
Pseudomonas aeruginosa	Absent in 1 g	Absent *	Ph. Eur., USP, JP
Salmonella species	Absent in 10 g	Absent *	Ph. Eur., USP, JP
Staphylococcus aureus	Absent in 1 g	Absent *	Ph. Eur., USP, JP
Bulk density	0.31 - 0.37 g/mL	0.35 g/mL	NF, JP
Particle size (retained on air jet sieve)			JRS Method
> 400 µm (38 mesh)	Max. 5%	1 %	
> 250 µm (60 mesh)	Min. 10%	27 %	
> 150 µm (100 mesh)	Min. 50%	57 %	
Particle size (laser diffraction)			JRS Method
d <sub>10</sub> 50 - 120 µm		76 µm	
d <sub>50</sub> 180 - 280 µm		236 µm	
d <sub>90</sub> 380 - 530 µm		453 µm	JRS Method
TUP <sup>1</sup>	Max. 9/ 600 cm <sup>2</sup>		JRS Method

<sup>1</sup> Technically unavoidable particles according to IPEC TUPP guideline (i.e. dark particles).  
 \* Results reported are expected results based on periodic testing.

The batch described by this certificate meets the requirements of the Ph. Eur., NF and JP monographs for "Microcrystalline Cellulose" current edition, it complies with E460 (I) monograph (231/2012), FCC and all relevant EU Food Regulations. It is released on the basis of the results ascertained. VIVAPUR is manufactured under GMP for excipients according to IPEC and USP <1078>. The raw materials, manufacturing process, and product do not contain any of the solvents listed in Residual Solvents (USP <467>, Ph. Eur. <5.4>). Elements listed in ICH Q3D Guideline for elemental impurities are not used in manufacturing and not analyzed per batch; detailed information is available on request.

February 18, 2021  
 date

*Michelle Thompson*  
 QUALITY ASSURANCE  
 JRS PHARMA LP

Fuente: Productos JRS Pharma. (2021). VIVAPUR 200.

Anexo 4. Certificado de análisis de croscarmelosa sódica

**JRS PHARMA &  
GUJARAT MICROWAX**  
PRIVATE LIMITED



A MEMBER  
OF THE  
JRS GROUP

2 Bultos

(Unit II)

**VIVASOL® GF**

Croscarmellose Sodium Ph. Eur., NF, JP

**CERTIFICATE OF ANALYSIS**

Batch-no: 71121120936 Manufacturing site: Nandasan, India  
 Re-evaluation date: December-2025  
 Manufacturing date: December-2021

**Description** White or greyish-white powder, practically insoluble in acetone, ethanol, ether and toluene. Very hygroscopic powder; Produced from wood cellulose.

Characteristics	Acceptance criteria	Batch Result	Reference
Identification (A, B, C), (1, 2, 3)	Passes	Passes	Ph. Eur., NF, JP
Arsenic	Max. 2 ppm	< 2 ppm	JRS Method
Content of water-soluble material	1.0 -10.0 %	7.31%	Ph. Eur., NF, JP
Degree of substitution	0.60 – 0.85	0.71	Ph. Eur., NF, JP
Heavy metals	Max. 10 ppm	< 10 ppm	JRS Method
Loss on drying	Max. 10.0 %	6.21%	Ph. Eur., NF, JP
pH	5.0 - 7.0	6.76	Ph. Eur., USP, JP
Residue of ethanol	Max. 0.5 %	< 0.5 %*	JRS Method
Sodium chloride and sodium glycolate	Max. 0.5 %	< 0.5 %	Ph. Eur., NF, JP
Sulphated ash	14.0 – 28.0 %	20.41%	Ph. Eur., NF, JP
TAMC (Total aerobic microbial count)	10 <sup>2</sup> CFU / g	30 CFU / g	Ph. Eur., USP, JP
TYMC (Total yeast and mold count)	20 CFU / g	< 15 CFU/ g	Ph. Eur., USP, JP
E. coli	Absent in 1 g	Absent	Ph. Eur., USP, JP
Pseudomonas aeruginosa	Absent in 1 g	Absent	Ph. Eur., USP, JP
Salmonella species	Absent in 10 g	Absent	Ph. Eur., USP, JP
Staphylococcus aureus	Absent in 1 g	Absent	Ph. Eur., USP, JP
Settling volume	10.0 – 30.0 ml	16.0 ml	Ph. Eur., NF, JP
Particle size distribution (laser diffraction)			JRS Method
d10	Max 25 µm	21	
d50	25 - 55 µm	43	
d90	Min 60 µm	81	

\* Results reported are expected results based on periodic testing.

The raw materials, manufacturing process and product do not contain any of the solvents listed in Residual Solvents (Ph. Eur.<5.4>, USP<467>) except for ethanol limited to < 0.5%.

Elements listed in ICH Q3D Guideline for elemental impurities are not used in manufacturing and not analyzed per batch; detailed information is available on request.

**Storage recommendation: Protect from excessive heat and moisture. Keep containers closed.**

  
Anil Pater

Quality Control  
JRS PHARMA & GMW

Fuente: Productos JRS Pharma. (2021). VIVASOL GF.

Anexo 5. **Certificado de análisis de lactosa monohidrato parte 1**



*Lot: 4205*

*32 Bultos*

**CERTIFICATE OF ANALYSIS** (SAP-Nr./No. 10000000176-V/07)  
Product: **GranuLac® 200**

**DEFINITION/CHARACTERS/PRODUCTION**

GranuLac 200 is MEGGLE's brand name for a milled lactose.  
GranuLac 200 conforms to the monograph "Lactose Monohydrate" in the United States Pharmacopoeia-National Formulary (USP-NF). This monograph is harmonized between USP-NF, Ph. Eur. and JP.  
GRANULAC 200 conforms to the monograph "Lactose Monohydrate" in the Chinese Pharmacopoeia (ChP).  
Testing is performed using the methods indicated below.

GranuLac 200 is the monohydrate of O-β-D-galactopyranosyl-(1-4)-α-D-glucopyranose.

GranuLac 200 is a white or almost white, crystalline powder. It is freely soluble in water, practically insoluble in ethanol (96%), chloroform and ether.

Subcontracted production and release site: Agropur inc., 719 North Main Street, Le Sueur, MN 56058, USA

**Lot Number:** LC 045-21-801 ✓  
**Manufacture Date:** Week 45, 2021 ✓  
**Retest Date:** Week 45, 2024 ✓

<b><u>IDENTIFICATION</u></b>	<b>Method</b>	<b>Specification</b>	<b>Result</b>
Identification A	USP-NF <197K> Infrared Spectroscopy	Conforms	Conforms*
Identification B	USP-NF <201> Thin layer chromatographic identification test	Conforms	Conforms*
Identification (1)	ChP<0512>/HPLC	Conforms	Conforms
<b><u>TESTS</u></b>	<b>Method</b>	<b>Specification</b>	<b>Result</b>
Clarity and color of solution	USP-NF Lactose Monohydrate	The sample solution is clear and nearly colorless.	Conforms
Clarity and color of solution, absorbance at 400 nm	USP-NF Lactose Monohydrate	NMT 0.04	0.00
Protein and light absorbing impurities in the range of 270-300	USP-NF <857>	NMT 0.07	0.01
Protein and light absorbing impurities in the range of 210-220	USP-NF <857>	NMT 0.25	0.03
Acidity or alkalinity	USP-NF Lactose Monohydrate	The solution is colorless	Conforms

Continuación de anexo 5.



**Lot Number:** LC 045-21-801  
**Manufacture Date:** Week 45, 2021  
**Retest Date:** Week 45, 2024

<b>TESTS</b>	<b>Method</b>	<b>Specification</b>	<b>Result</b>
Acidity or alkalinity	USP-NF Lactose Monohydrate/Requirement of 0.1 N sodium hydroxide VS to produce a pink or red color	NMT 0.4 ml	0.3
Optical Rotation (specific rotation) calculated on the anhydrous basis	USP-NF <781S> Specific Rotation	+54.4° - +55.9°	55.8°
Heavy Metals	JP 1.07 >Method 1, ChP <0821 Method 1>tested with ICP-MS acc. to Ph. Eur. 5.20/USP-NF <232> and <233>/ICH Q3D	NMT 5 µg/g	Conforms*
Water determination	USP-NF <921> Method I	4.5-5.5%	5.1%
Loss on Drying	USP-NF <731>	NMT 0.5%	0.1%
Residue on ignition	USP-NF <281>	NMT 0.1%	0.1%
Particle size distribution <32µm	Ph. Eur. 2.9.38/Air-entrainment method (air-jet sieving); 10 g; + 0.1 g Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> ; p=1500-2500 Pa; 2 min	45-75%	51-55%
Particle size distribution <100µm	Ph. Eur. 2.9.38/Air-entrainment method (air-jet sieving); 10 g; + 0.1 g Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> ; p=1500-2500 Pa; 2 min	NLT 90%	94-96%
Arsenic (As)	ChP <0822 Method 1> tested with ICP-MS acc. to Ph. Eur. 5.20/USP-NF <232> and <233>/ICH Q3D	NMT 2 µg/g	Conforms*
Assay	ChP <0512>, Lactose calculated on the anhydrous basis	98.0 - 102.0 %	100.0 %
Related substances	ChP <0512>	NMT 0.5 %	Conforms

Fuente: Productos MEGGLE inc. (2021). *GranuLac 200*.

Anexo 6. Certificado de análisis de povidona k30



Certificate of Analysis  
BASF Corporation

Tenga en cuenta que los certificados de análisis también están disponibles en su portal en línea de BASF para su comodidad.

CORPORACION QUIRSA, S.A.  
LOTIFICACIONES GRANJAS ITALIA,  
01064 VILLA NUEVA, GUATEMALA, C.A.  
Guatemala

2022-05-26 Certificado No 3670  
Hoja 1 de 2  
BASF CORPORATION

1 Bulto

Certificado de análisis de acuerdo a DIN 55350-18-4.2.2

Povidone K30. ✓

45KG Bidones de plástico  
Número de pedido/Material del cliente  
046303  
00000000050748318

Material 50748318  
Pedido 0118637551 000000  
Entrega 0146419004 000010  
Lote G20487SS0 ✓  
Lote/Canti 3690.000 KG  
Total 3690.000 KG  
Transporte PONU1931106

Characteristic/Method	UOM	Result	Specification
Identification - IR		COMPLIES	
pH value		3.8	3.8-5.8
Viscosity, expressed as K-Value		29.1	27.0-32.4
Acetaldehyde	ppm	289	<=500
Peroxides as H2O2	ppm	81	<=400
Hydrazine	ppm	< 1	<=1
n-Vinylpyrrolidone	ppm	2	<=10
2-Pyrrolidone	Weight %	1.3	<=3.0
Lead	ppm	< 5	<=10
Water	Weight %	3.0	<=5.0
Residue on ignition	Weight %	< 0.1	<=0.1
Formic acid	Weight %	0.1	<=0.5
Nitrogen	Weight %	12.4	11.5-12.8
Total Aerobic Plate Count	CFU/g	< 10	<=200
Total Combined Mold & YEast	CFU/g	< 10	<=20
Retest Date		Feb-16-2025 ✓	

Manufacturing Date: Feb-17-2022 ✓

The product meets the requirements of this specification. The product meets the requirements of the current "Povidone" monograph of USP.

Manufacturer: BASF Corporation  
8484 River Road  
Geismar, LA 70734

Fuente: Productos BASF. (2021). Pavidona K30.

## Anexo 7. Certificado de análisis de lauril sulfato de sodio

KLK Tensachem S.A.  
Rue de Renoy, 28,  
4102 Senzing (Dugrée), Belgium.



Phone: +32 433 893 43  
Email: chimistes.BE@klkoleo.com

### CERTIFICATE OF ANALYSIS

CUSTOMER NAME : SINOPIA S.A.  
PRODUCT : TENSOPOL USP94 PTRAIT 400KG+C ✓  
This product is in conformity with the current specifications of the EP,  
USP and JP.  
DATE OF CERTIFICATE : 14-JANUARY-2022  
OUR SALES ORDER : 2020238081-10 / 045923  
BATCH NUMBER/ LOT NUMBER : 14008 ✓  
QUANTITY : 4.000 MT  
MANUFACTURING DATE/ PRODUCTION DATE : OCTOBER-2021 ✓  
RECOMMENDED RETEST DATE/ EXPIRY DATE : OCTOBER-2024 ✓  
CONTAINER/ SHIP TANK/ LORRY NUMBER : -  
SEAL NUMBER : -

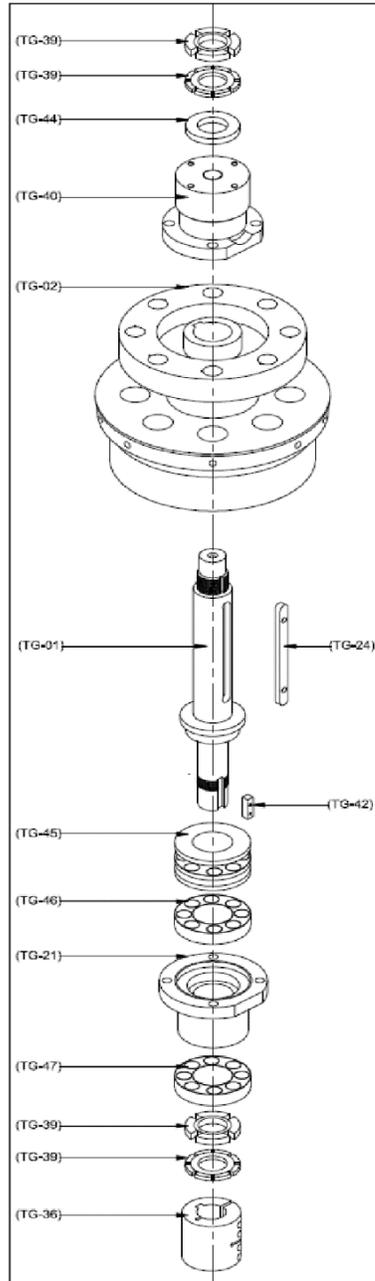
We certify, that we have examined a sample of the above mentioned goods with the following results :

Test Description	Unit	Reference Test Method	Min	Max	Result
Identification: Foam		EP	Positive		Positive
Identification: Methylene Blue		EP	Positive		Positive
Identification: Sulfate		USP/INF	Positive		Positive
Identification: Infrared Absorption		USP/INF	Positive		Positive
Identification: Sodium		USP/INF	Positive		Positive
Identification: N-Br Succinimide color		JP	Positive		Positive
Active Matter (MW 288.4)	%	PC-RT-501	85.0		95.5
Active Matter (MW 299)	%	PC-RT-501	93.0		99.1
Chlorides (NaCl)	%	PC-RT-504		0.2	<0.2
Sulfates as Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	%	PC-RT-503		5.0	0.5
Unsulfated Matter	%	PC-RT-572		1.0	0.4
*Total Alcohols	%	USP/INF	59.0		65.8
Water	%	PC-RT-516		2.0	0.8
*Heavy Metals	ppm	ICP-MS		20	<20
Free Alkalinity	mg HCl/g	PC-RT-505		0.50	0.07
pH (1%)		PC-RT-506	8.0	10.0	9.5

\* Parameter is not tested on every batch and result is determined statistically

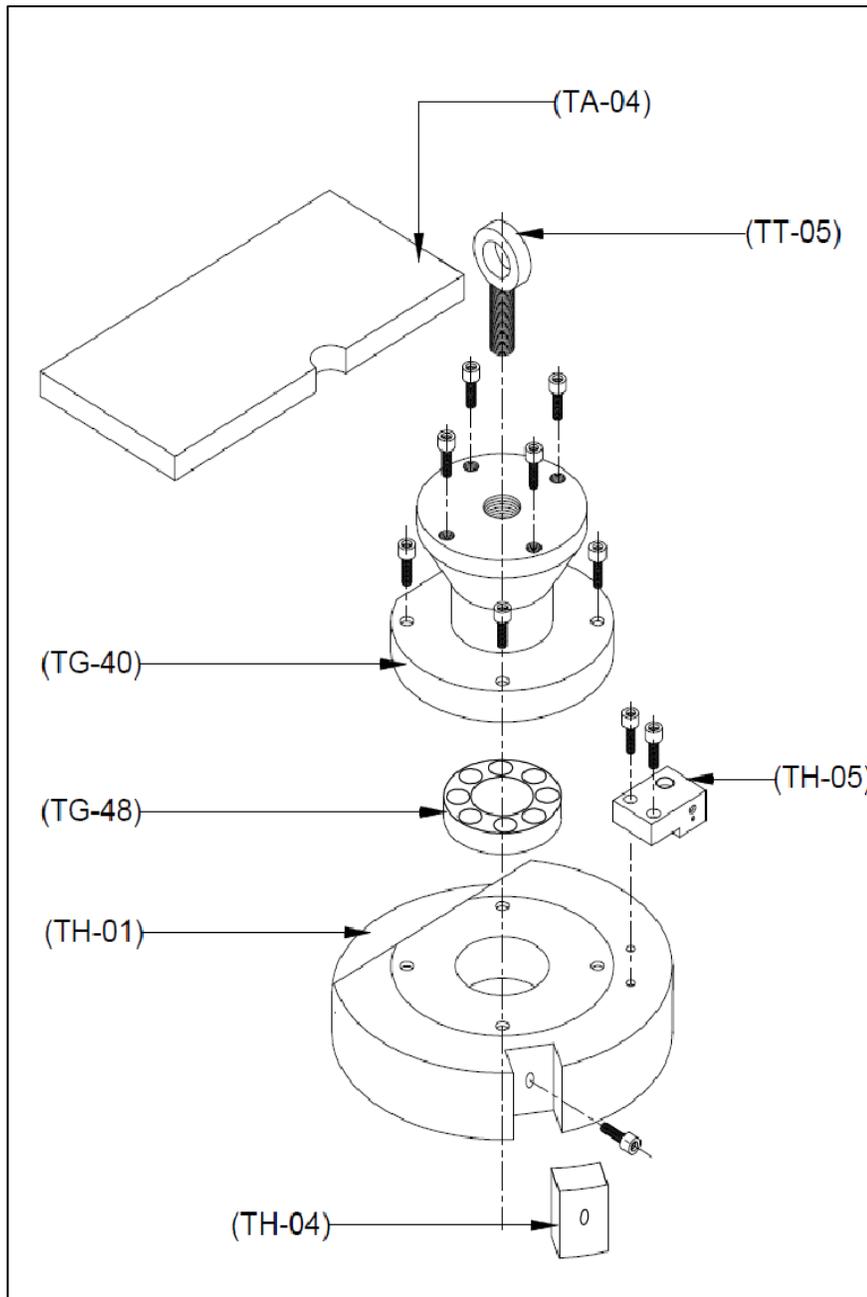
Fuente: Productos KLK Tensachem S.A. (2021). *Tensopol USP94 400KG+C*.

Anexo 8. **Plano mecánico del ensamble para la torreta de la tableteadora ADEPT MINI**



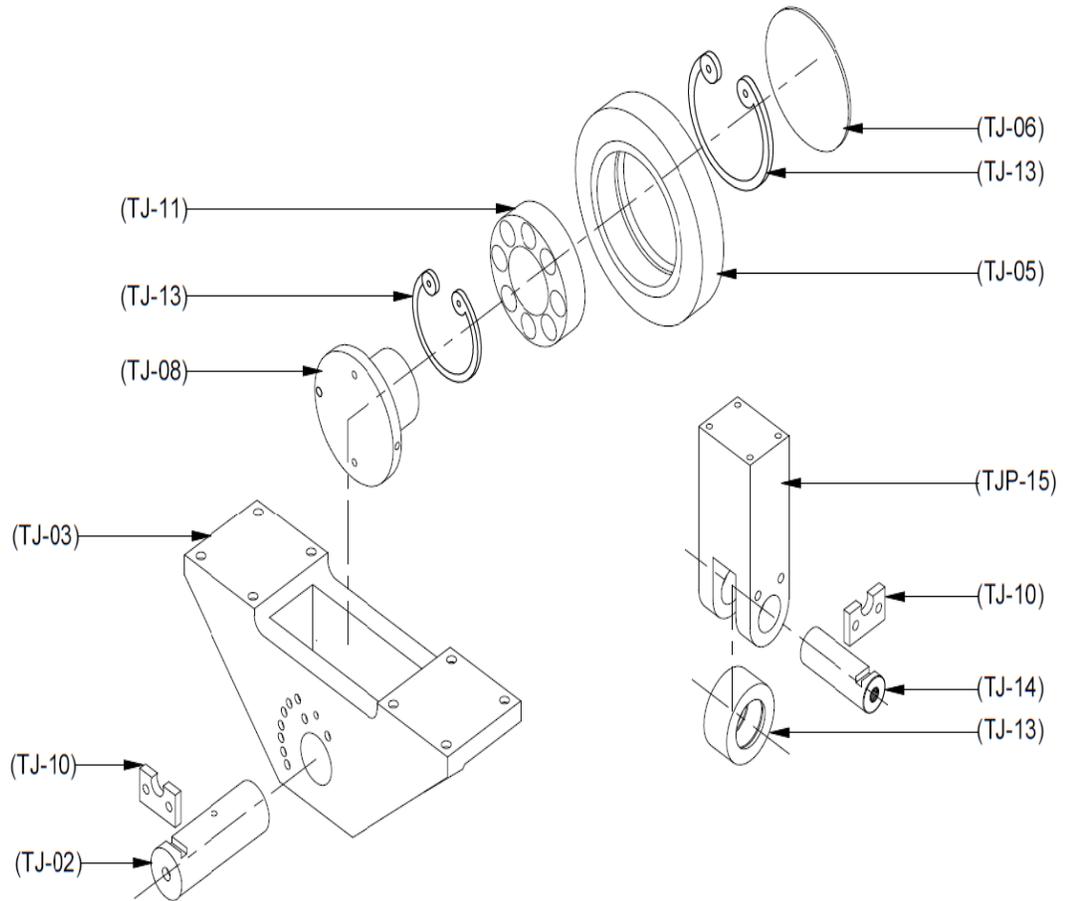
Fuente: ADEPT MINI. (2017). *Manual de usuario*.

Anexo 9. **Plano mecánico del ensamble del plato para punzones superiores**



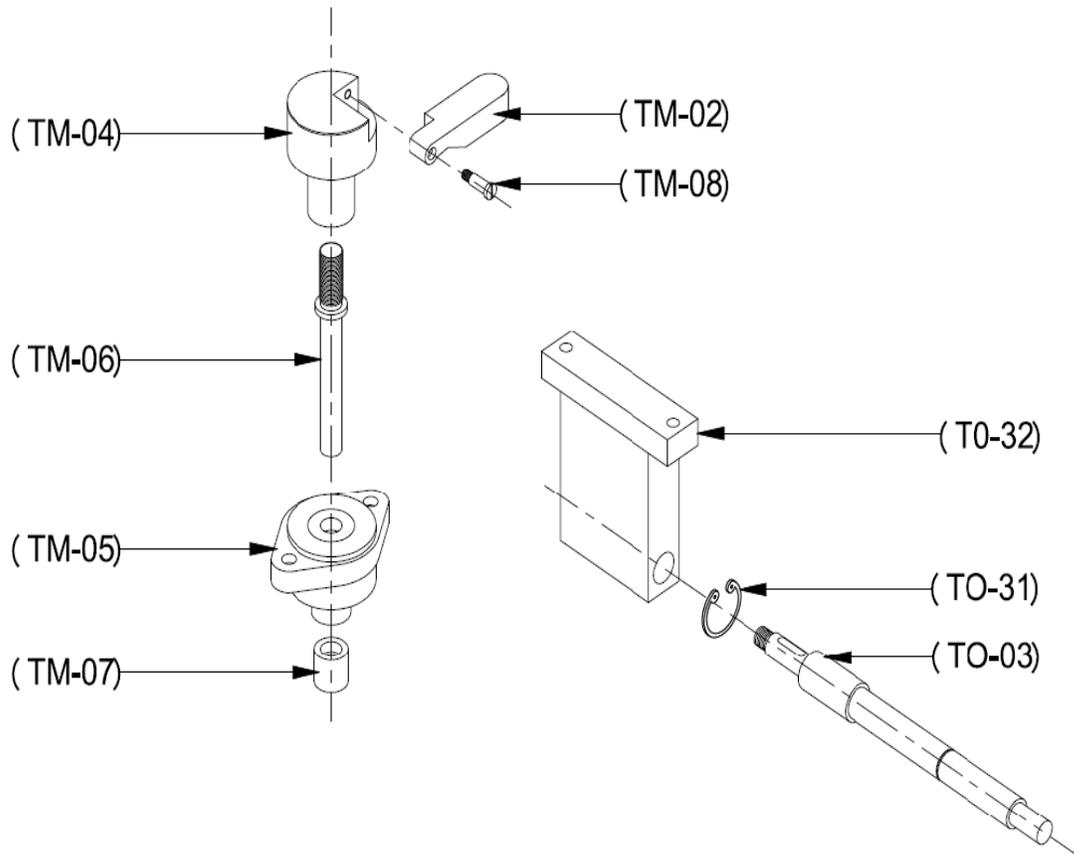
Fuente: ADEPT MINI. (2017). *Manual de usuario*.

Anexo 10. **Plano mecánico del ensamble del sistema de presión superior**



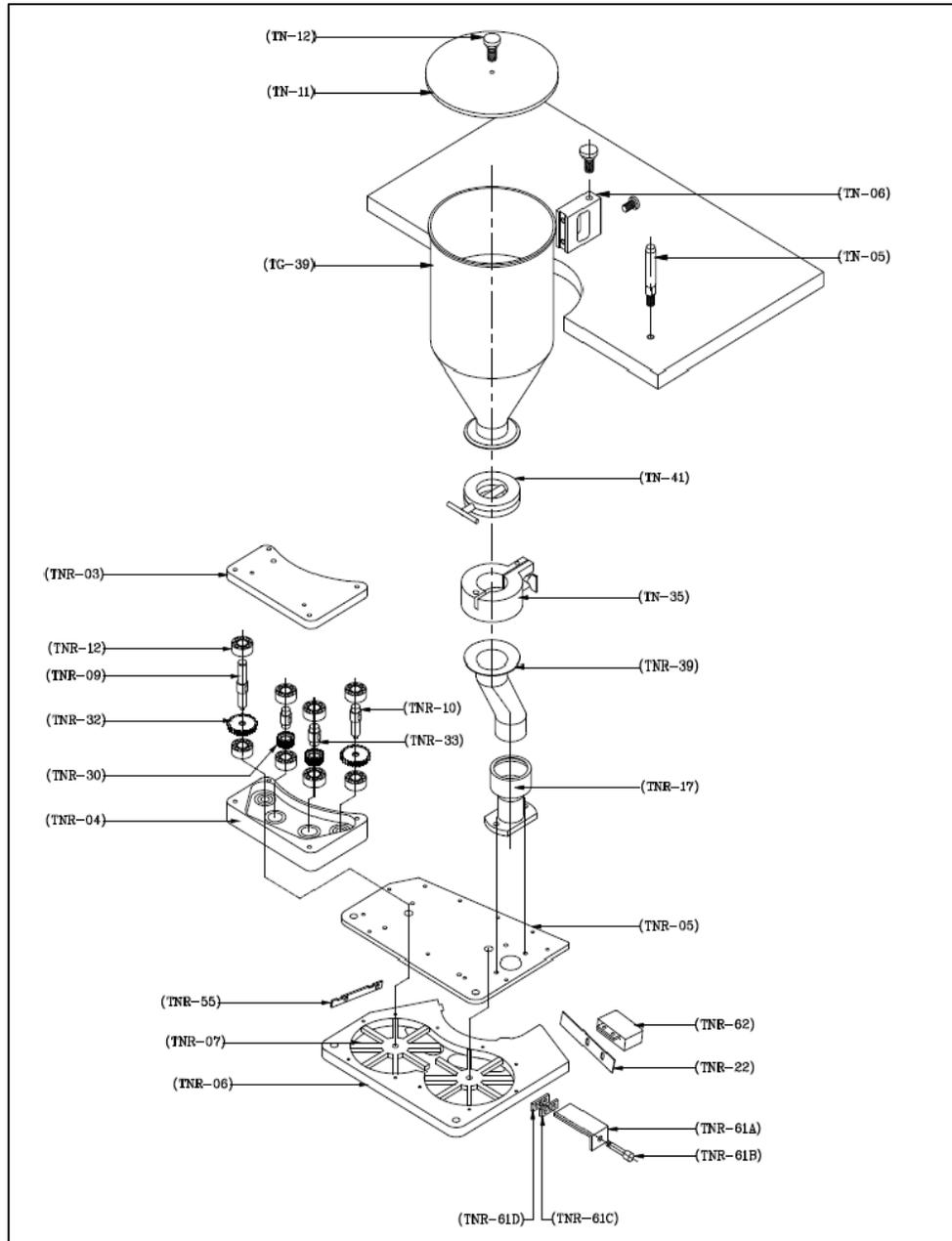
Fuente: ADEPT MINI. (2017). *Manual de usuario*.

Anexo 11. **Plano mecánico del ensamble del control de peso**



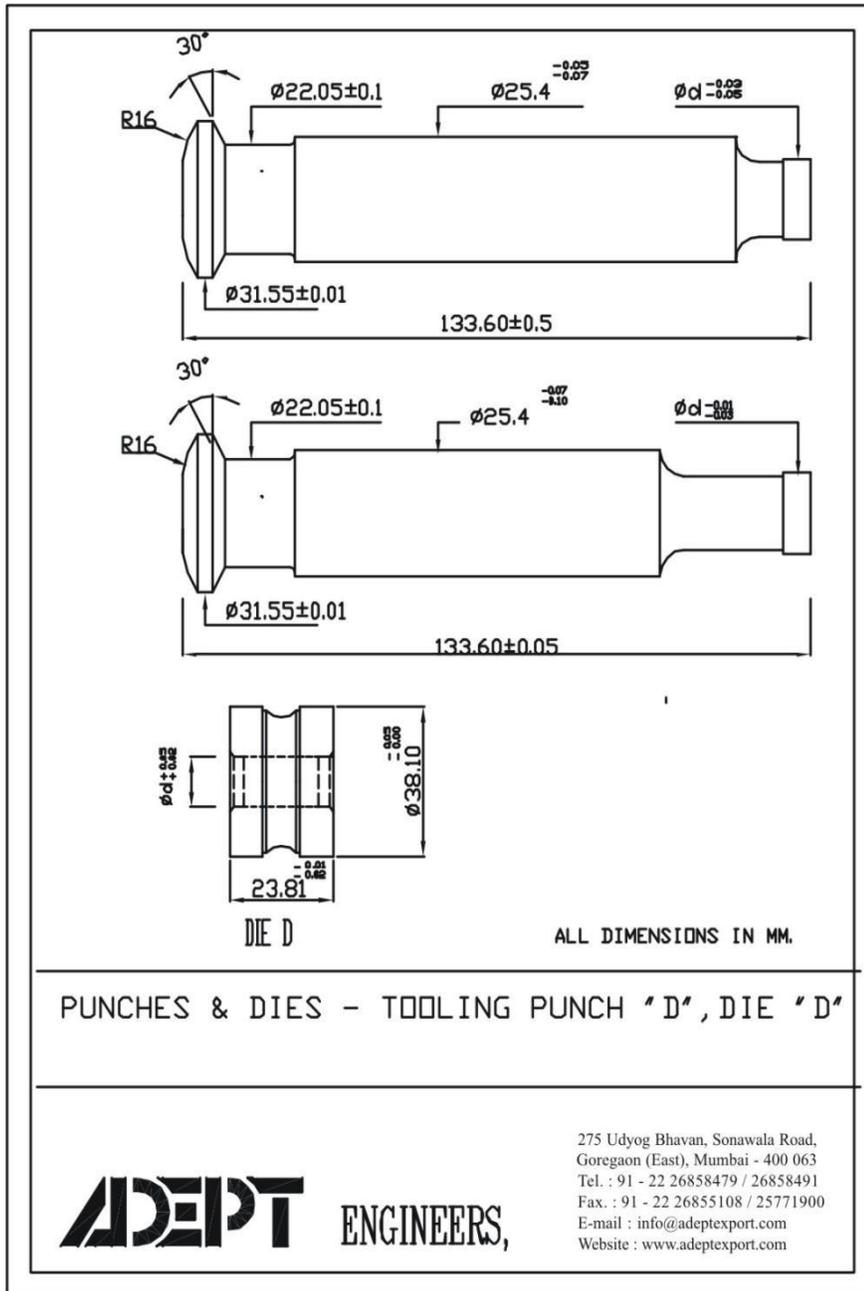
Fuente: ADEPT MINI. (2017). *Manual de usuario.*

Anexo 12. **Plano mecánico del ensamble del cargador y distribuidor de granulado**



Fuente: ADEPT MINI. (2017). *Manual de usuario.*

Anexo 13. **Plano mecánico de punzones y matrices**



Fuente: ADEPT MINI. (2017). *Manual de usuario.*



**REPUBLICA DE GUATEMALA, C.A.**  
**MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA Y ASISTENCIA SOCIAL**  
 DIRECCIÓN GENERAL DE REGULACION, VIGILANCIA Y CONTROL DE LA SALUD  
 DEPARTAMENTO DE REGULACION Y CONTROL DE PRODUCTOS FARMACEUTICOS Y AFINES

**CERTIFICADO DE BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA**  
**INDUSTRIA FARMACÉUTICA**

Dictamen No. 004-2022

**1. ESTABLECIMIENTO FARMACÉUTICO**

Razón Social del Establecimiento	NOVOSWISS PHARMACEUTICAL, SOCIEDAD ANÓNIMA	
Nombre del Establecimiento	NOVOSWISS PHARMACEUTICAL	
Licencia Sanitaria No.	L-S-lab.0758-2019	Vence: 06/04/2024
Dirección	Oficina: 12 Calle 2-25 Zona 10, Edificio Avia, Nivel 12, oficina 1200, Guatemala, Guatemala/ Planta: Kilometro 18 Carretera a el Pacifico, Villa Nueva, Guatemala/ Bodega: 46 calle 24-30 zona 12, Guatemala, Guatemala.	Teléfono: 6643 4700
Municipio: Villa Nueva	Departamento: Guatemala	País: Guatemala

**2. PROFESIONAL RESPONSABLE**

Nombres y Apellidos:	Ana Lucía Flores
Número de Colegiado:	4637

**3. CERTIFICACIÓN**

El Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines en base al Acuerdo Ministerial No. 211.14 y la Resolución No. 339 (COMIECO-LXVII) de fecha 25 de Abril 2014, Reglamento Técnico Centroamericano RTCA 11.03.42.07 Productos Farmacéuticos, Medicamentos de Uso Humano. Buenas Prácticas de Manufactura para la Industria Farmacéutica y su guía de Verificación, en correspondencia con el Informe 32 de la Organización Mundial de la Salud, CERTIFICA: Que el Establecimiento en mención fue auditado en fecha 30 de noviembre 1, 2, 6, 7, 8, 9 de diciembre de 2021, 20, 21, 24, 25, 26, 31 de enero 8, 9 y 10 de febrero del 2022, de acuerdo a la evaluación realizada CUMPLE y por lo tanto El Establecimiento está autorizado a fabricar los Principios Activos y Formas Farmacéuticas siguientes:

<b>3.1 NO ESTÉRILES PLANTA GENERAL</b>		
PRINCIPIOS ACTIVOS	FORMAS FARMACÉUTICAS	
Comunes (que no requieren instalaciones especiales)	Líquidos	Elisires, emulsiones, gotas, jarabes, lociones, soluciones y suspensiones.
	Sólidos	Tabletas o comprimidos, tabletas recubiertas o comprimidos recubiertos, cápsulas de gelatina dura, pellets, polvos y gránulos para reconstitución, tabletas o comprimidos masticables.
Antibióticos No BetaLactamicos	Líquidos	Elisires, emulsiones, gotas, jarabes, soluciones y suspensiones
	Sólidos	Tabletas o comprimidos, tabletas o comprimidos recubiertos, cápsulas de gelatina dura, pellets, polvos y gránulos para reconstitución, tabletas o comprimidos masticables.
Hormonas tipo no sexuales (Corticosteroides, mineralocorticoides y tiroxina)	Sólidos	Tabletas o comprimidos, tabletas o comprimidos recubiertos, cápsulas de gelatina dura, pellets, polvos y gránulos para reconstitución.

Página 1 de 3  
 Avenida Bolívar 28-07 Zona 8. 4to. Nivel. Guatemala, Guatemala.  
 www.medicamentos.mspas.gob.gt

Continuación de anexo 14.



**REPUBLICA DE GUATEMALA, C.A.**  
**MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA Y ASISTENCIA SOCIAL**  
 DIRECCION GENERAL DE REGULACION, VIGILANCIA Y CONTROL DE LA SALUD  
 DEPARTAMENTO DE REGULACION Y CONTROL DE PRODUCTOS FARMACEUTICOS Y AFINES

**Dictamen No. 04-2022**

<b>3.1 NO ESTÉRILES PLANTA GENERAL</b>		
PRINCIPIOS ACTIVOS	FORMAS FARMACÉUTICAS	
Productos Naturales (materias primas estandarizadas)	Líquidos	Elixires, Jarabes, soluciones y suspensiones.
	Sólidos	Tabletas o comprimidos, tabletas o comprimidos recubiertos, cápsulas de gelatina dura.

<b>3.2 NO ESTÉRILES PLANTA BETALACTAMICOS</b>		
PRINCIPIOS ACTIVOS	FORMAS FARMACÉUTICAS	
Antibióticos Betaactámicos (Penicilinas, Cefalosporinas, Clavulanatos y Carbapenems)	Sólidos	Tabletas o comprimidos, tabletas o comprimidos recubiertos, cápsulas de gelatina dura, polvos y gránulos para reconstituir.

<b>3.3. ESTÉRILES PLANTA GENERAL</b>		
PRINCIPIOS ACTIVOS	FORMAS FARMACÉUTICAS	
Comunes (que no requieren instalaciones especiales)	Líquidos	Solución inyectable, suspensión inyectable pequeño volumen, solución estéril, solución oftálmica, ótica y nasal, suspensión oftálmica, ótica y nasal Fabricación de agua para inyección y solventes estériles de pequeño volumen usados para reconstitución en ampollas y viales
	Líquidos	Solución inyectable, suspensión inyectable, solución oftálmica y ótica, suspensión oftálmica y ótica
Antibióticos No Betaactámicos	Líquidos	Solución inyectable, suspensión inyectable, solución oftálmica y ótica, suspensión oftálmica y ótica
Hormonas tipo no sexuales (Corticosteroides, mineralocorticoides y tirosina)	Líquidos	Solución inyectable, suspensión inyectable, solución oftálmica y ótica, suspensión oftálmica y ótica

<b>3.4. ESTÉRILES PLANTA BETALACTAMICOS</b>		
PRINCIPIOS ACTIVOS	FORMAS FARMACÉUTICAS	
Antibióticos Betaactámicos (Penicilinas, Cefalosporinas, Clavulanatos y Carbapenems)	Sólidos	Polvo para reconstitución en vial.

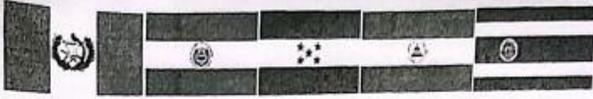
**4. ACLARACIONES:**

1. Principios Activos comunes que no necesitan instalaciones especiales, son aquellos no Antibióticos Betaactámicos, No Andrógenos, No estrógenos, No antineoplásicos, No Inmuno supresores, No Radiofármacos, No Biológicos.
2. Antibióticos Betaactámicos (Penicilínicos, Cefalosporínicos, Clavulanatos y Carbapenems), se realiza en áreas y equipos separados e independientes y con determinación de trazas según análisis de riesgo y validación de la limpieza.
3. La fabricación de productos hormonales de tipo no sexual (corticoides) y antibióticos no Betaactámicos se realiza por campañas en áreas y equipos compartidos, con los de fabricación de productos de principios activos comunes con determinación de trazas después de cada fabricación.
4. El llenado de polvos estériles de los medicamentos a base de principios activos antibióticos betaactámicos (penicilínicos y cefalosporínicos) se realiza de forma aséptica.
5. Los solventes para reconstitución de los medicamentos son esterilizados por filtración estéril y esterilización final.
6. Los medicamentos líquidos estériles son esterilizados por filtración estéril.

Al Establecimiento aplica los puntos: uno, dos, cuatro, cinco y seis.

Página 2 de 3  
 Avenida Bolívar 28-07 Zona 8. 4to. Nivel, Guatemala, Guatemala.  
[www.medicamentos.mspas.gob.gt](http://www.medicamentos.mspas.gob.gt)

Continuación de anexo 14.

  
**REPUBLICA DE GUATEMALA, C.A.**  
**MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA Y ASISTENCIA SOCIAL**  
DIRECCION GENERAL DE REGULACION, VIGILANCIA Y CONTROL DE LA SALUD  
DEPARTAMENTO DE REGULACION Y CONTROL DE PRODUCTOS FARMACEUTICOS Y AFINES

**Dictamen No. 004-2022**

**Nota:**  
Las modificaciones que se efectúen a aquellas áreas que fueron evaluadas en la presente auditoría, deberán ser informadas, al Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines con el fin de determinar si procede una auditoría para evaluar los cambios efectuados.  
La vigencia del Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura es de dos (2) años vigentes desde la fecha de inspección. Así mismo se hace constar que el presente certificado tiene validez si la Licencia Sanitaria del Establecimiento se encuentra vigente y que al modificar las condiciones en el que fue autorizado o presentar desviaciones de Buenas Prácticas de Manufactura, el presente certificado queda cancelado.  
El plazo de vencimiento no invalida la posibilidad de realizar verificaciones de BPM en cualquier momento, en las situaciones previstas en la reglamentación. El mismo podrá ser cancelado en el momento que el establecimiento deje de cumplir con las Buenas Prácticas de Manufactura.

**ESTE DOCUMENTO ES VALIDO HASTA EL 10 DE FEBRERO DE 2024**

Guatemala, 10 de Febrero 2022

  
**UNIDAD  
VIGILANCIA,  
MONITOREO Y  
CONTROL**

Coordinador de la Unidad de Vigilancia,  
Monitoreo y Control  
Licda. Andrea Margarita Portillo  
Coordinadora  
Unidad de Vigilancia, Monitoreo y Control  
Departamento de Regulación y Control  
de Productos Farmacéuticos y Afines  
Operado por el MAFPG

  
**JEFATURA**

Jefe del Departamento de Regulación y Control  
de Productos Farmacéuticos y Afines  
Licenciado Javier de Jesús Muñoz Bonifaz  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE  
REGULACIÓN Y CONTROL DE PRODUCTOS  
FARMACÉUTICOS Y AFINES  
D.G.R.V.C.S. - M.S.P.A.S.

*Republica de Guatemala*

Página 3 de 3  
Avenida Bolívar 28-07 Zona 8. 4to. Nivel, Guatemala, Guatemala.  
www.medicamentos.inspas.gob.gt

Fuente: Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. (2022). *Certificado de buenas prácticas de manufactura. Industria farmacéutica.*

